

RÉSUMÉ DES COURS
ET TRAVAUX
DE L'ANNÉE ACADÉMIQUE 2005-2006

I. SCIENCES MATHÉMATIQUES,
PHYSIQUES ET NATURELLES

Analyse et géométrie

M. Alain CONNES, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

Renormalisation et théorie de Galois motivique

1. Le groupe de renormalisation

J'ai développé cette année dans mon cours les résultats récents obtenus en collaboration avec M. Marcolli qui établissent un lien précis entre renormalisation et théorie de Galois.

Nous montrons que les divergences de la théorie des champs codent, en fait, exactement l'action d'un *groupe de Galois motivique* explicite U^* sur l'ensemble des théories physiques. Le groupe de renormalisation apparaît comme un sous-groupe à un paramètre $G_a \subset U^*$ du groupe de Galois U^* , lequel s'interprète comme le groupe de Galois cosmique conjecturé par Cartier. J'avais montré dans mon travail avec D. Kreimer que, en théorie des champs, la théorie renormalisée est obtenue en évaluant en $z = D$ la partie holomorphe γ_+ de la décomposition de Birkhoff du lacet $\gamma(z) \in G$ associé à la théorie non-renormalisée, vue comme fonction de la dimension complexe z à valeurs dans le groupe G des difféographismes, dual de l'algèbre de Hopf \mathcal{H} des graphes de Feynman. La renormalisation apparaît ainsi comme un cas particulier d'un procédé général d'extraction de parties finies de nature multiplicative, basé sur la décomposition de Birkhoff. Nous avons montré, en nous limitant à la théorie φ_6^3 pour simplifier les notations, que, bien que le lacet $\gamma(z)$ dépende du choix de l'unité de masse μ ,

$$(1.1) \quad \mu \rightarrow \gamma_\mu(z),$$

la partie singulière γ_μ^- de sa décomposition de Birkhoff

$$(1.2) \quad \gamma_\mu(z) = \gamma_{\mu^-}(z)^{-1} \gamma_{\mu^+}(z)$$

est, en fait, indépendante de μ ,

$$(1.3) \quad \frac{\partial}{\partial \mu} \gamma_{\mu^-}(z) = 0.$$

Soit

$$(1.4) \quad \theta_t \in \text{Aut } G_1, \quad t \in \mathbb{R},$$

le groupe à un paramètre d'automorphismes du groupe de Lie G qui est associé à la graduation de l'algèbre de Hopf \mathcal{H} donnée par le nombre de boucles

$$(1.5) \quad L(\Gamma) = \text{nombre de boucles } \Gamma$$

pour tout graphe une particule irréductible (IPI) Γ .

On a, par construction, l'égalité

$$(1.6) \quad \gamma_{\mu}^t(z) = \theta_{t\epsilon}(\gamma_{\mu}(z)) \quad \forall t \in \mathbb{R}.$$

Le point de départ de ma collaboration avec M. Marcolli est la classification des familles de lacets $\gamma_{\mu}(z)$ vérifiant les conditions (1.3), (1.6) à valeurs dans un groupe pro-unipotent positivement gradué arbitraire G :

Théorème 1.1.

Soit $\gamma_{\mu}(z)$ une famille de lacets à valeurs dans G vérifiant les conditions (1.3), (1.6). Il existe alors un unique élément $\beta \in \mathfrak{g}$ de l'algèbre de Lie de G et un lacet $\gamma_{\text{reg}}(z)$ régulier en $z = 0$ tels que

$$\gamma_{\mu}(z) = \text{Te}^{-\frac{1}{z} \int_{\infty}^{-z \log \mu} \theta_{-t(\beta)} dt} \theta_{z \log \mu}(\gamma_{\text{reg}}(z)).$$

Pour tout $\beta \in \mathfrak{g}$ et tout lacet régulier $\gamma_{\text{reg}}(z)$ la décomposition de Birkhoff du lacet $\gamma_{\mu}(z)$ est donnée par

$$\begin{aligned} \gamma_{\mu+}(z) &= \text{Te}^{-\frac{1}{z} \int_0^{-z \log \mu} \theta_{-t(\beta)} dt} \theta_{z \log \mu}(\gamma_{\text{reg}}(z)), \\ \gamma_{\mu-}(z) &= \text{Te}^{-\frac{1}{z} \int_0^{\infty} \theta_{-t(\beta)} dt}. \end{aligned}$$

La notation

$$\text{Te}^{\int_a^b \alpha(t) dt} = 1 + \sum_1^{\infty} \int_{a \leq s_1 \leq \dots \leq s_n \leq b} \alpha(s_1) \cdots \alpha(s_n) \Pi ds_j,$$

désigne l'exponentielle ordonnée des physiciens qui est une notation commode pour la valeur en b de la solution A , $A(a) = 1$ de l'équation différentielle

$$dA(t) = A(t) \alpha(t) dt$$

à valeurs dans le groupe $G(\mathbb{C})$ et qui est, bien entendu, intimement reliée aux intégrales itérées.

Le pas suivant consiste à exhiber la correspondance de Riemann-Hilbert secrètement présente dans le théorème 1.1. Comme toute correspondance de Riemann-Hilbert elle relie des objets géométriques, qui dans notre cas sont les connexions plates équisingulières, aux représentations d'un groupe de « monodromie généralisée ». Notre modèle était le tore exponentiel de J.-P. Ramis dans la théorie locale des points singuliers irréguliers des équations différentielles.

Le procédé de régularisation dimensionnelle fournit, en fait, du fait de l'arbitraire dans la normalisation de l'intégrale en dimension complexe $d = D - z$, la donnée géométrique suivante :

— Un fibré principal B de groupe $\mathbb{G}_m = \mathbb{C}^*$, de base un disque infinitésimal Δ centré en D .

— Une connexion plate ω à valeurs dans l'algèbre de Lie \mathfrak{g} de G , obtenue en différentiant la théorie des champs vue comme section du fibré $B \times G$ de base B .

La fibre $\pi^{-1}(z)$ du fibré B au-dessus de $z \in \Delta$ est l'ensemble des normalisations possibles de l'intégration en dimension z . La fibre spéciale $V = \pi^{-1}(D)$ joue un rôle particulier à cause des divergences de sorte que la connexion ω est singulière sur $V \subset B$.

En général, définissons l'équivalence de deux connexions singulières ω_j par l'existence d'une conjugaison régulière h entre elles,

$$\omega_2 = h^{-1} dh + h^{-1} \omega_1 h.$$

La notion géométrique qui abstrait les propriétés (1.3), (1.6) est la suivante :

Définition 1.2.

Une connexion plate ω à valeurs dans l'algèbre de Lie \mathfrak{g} définie sur $B^* = B \setminus V$ est équisingulière si elle est invariante par \mathbb{G}_m et si la classe d'équivalence de sa restriction à une section $\sigma: \Delta \rightarrow B$ ne dépend que de $\sigma(0)$.

Notre résultat principal est la classification complète des connexions plates équisingulières à équivalence près. En fait, nous construisons une catégorie tannakienne ayant pour objets les *fibrés plats équisinguliers* lesquels sont des couples (E, ∇) où E est un espace vectoriel \mathbb{Z} -gradué et ∇ une (classe de) connexion équisingulière sur le fibré équivariant $B \times E$. Notre résultat s'énonce alors ainsi :

Théorème 1.3.

La catégorie des fibrés plats équisinguliers sur B^* est équivalente à la catégorie des représentations de dimension finie d'un (unique) groupe algébrique affine U^* . Ce groupe est le produit semi-direct par \mathbb{G}_m (agissant par la graduation) du groupe pro-unipotent U dont l'algèbre de Lie

$$\text{Lie}(U) = \mathcal{F}(1, 2, 3, \dots).$$

est librement engendrée par un générateur e_{-n} de degré n pour tout entier $n \geq 1$.

Le groupe de renormalisation est un sous-groupe canonique $\text{rg}: \mathbb{G}_a \rightarrow U$ et nous construisons un repère singulier universel sur un fibré principal de base B et de groupe U dans lequel les divergences de la théorie des champs disparaissent.

Le groupe U tout entier agit sur les constantes de couplage d'une théorie renormalisable en composant l'homomorphisme canonique $U \rightarrow G$ provenant de l'universalité de U avec l'action naturelle du groupe G des difféographismes sur les constantes de couplage. Le groupe U apparaît ainsi comme le groupe de Galois cosmique suggéré par P. Cartier :

« *La parenté de plus en plus manifeste entre le groupe de Grothendieck-Teichmüller d'une part, et le groupe de renormalisation de la Théorie Quantique des Champs n'est sans doute que la première manifestation d'un groupe de symétrie des constantes fondamentales de la physique, une espèce de groupe de Galois cosmique !* »

Pierre Cartier

Nous développons de plus brièvement l'analogie entre la catégorie des fibrés plats équivariants et celle des motifs de Tate mixtes. On sait, en particulier, que le groupe de Galois motivique $G_{\mathcal{M}_T}(\mathcal{O})$ du schéma $S_4 = \text{Spec}(\mathcal{O})$ associé aux racines quatrièmes de l'unité (de sorte que \mathcal{O} est l'anneau $\mathbb{Z}[i][\frac{1}{2}]$) est (non-canoniquement) isomorphe au groupe U^* .

L'ensemble de ces résultats montre que les divergences de la théorie des champs indiquent, en fait, la présence de symétries de nature « galoisienne » et, bien loin d'être des pathologies à éliminer, elles révèlent sans doute la subtilité de la géométrie qui gouverne l'espace-temps, une fois prise en compte la régularisation dimensionnelle.

2. Facteurs locaux archimédiens

Dans une deuxième partie du cours j'ai développé l'analogie entre l'espace B utilisé ci-dessus en renormalisation et la partie archimédienne de l'espace des classes d'adèles. J'ai montré comment ce dernier espace permet d'obtenir les facteurs locaux archimédiens des fonctions L de variétés arithmétiques à partir d'une formule de trace de Lefschetz.

2.1. Notations

Soit X une variété projective lisse de dimension d sur \mathbb{Q} . Au motif $H^m(X)$ correspond une fonction zêta donnée sous forme d'un produit Eulérien. Pour les places finies p les facteurs correspondants sont obtenus (dans le cas de bonne réduction) à partir de la réduction de X en p qui est une variété $X(p)$ sur le corps \mathbb{F}_p . On désigne ainsi par $P_{m,p}(T)$ le polynôme associé à $X(p)$ et H^m par l'action de l'endomorphisme de Frobenius sur la cohomologie ℓ -adique $H^m(\bar{X}(p), \mathbb{Q}_\ell)$ ($\ell \neq p$) de $\bar{X}(p) = X(p) \otimes_{\mathbb{F}_q} \bar{\mathbb{F}}_q$. Le théorème de Deligne montre que ce polynôme est indépendant de $\ell \neq p$ et à coefficients entiers. Ceci permet de définir un produit Eulérien incomplet

$$\zeta_S(s) = \prod_{p \notin S} \frac{1}{P_{m,p}(p^{-s})}$$

qui exclut les places de mauvaise réduction et les places archimédiennes. Ainsi $S \subset \Sigma_{\mathbb{Q}}$ contient les places archimédiennes, et l'on doit compléter le produit eulérien en particulier par la contribution de ces places :

$$\prod_{\Sigma_{\mathbb{K}}} L_{\mathbb{K}_v}(H^*(X \times_{\mathbb{K}} \mathbb{K}_v), s)$$

Nous rappelons d'abord la définition, due à J.-P. Serre des facteurs locaux archimédiens $L_{\mathbb{K}_v}(H^*(X \times_{\mathbb{K}} \mathbb{K}_v), s)$ associés à une variété X définie sur un corps de nombres K et une place archimédienne $v \in \Sigma_{\mathbb{K}}^{\infty}$ de K . On désigne par $X_v(\mathbb{C})$ la variété complexe obtenue par l'intermédiaire du plongement de K dans \mathbb{C} pour une place complexe et $\mathbb{K}_v = \mathbb{R} \subset \mathbb{C}$ pour une place réelle. Elle admet une structure réelle dans le deuxième cas. On pose alors

$$\begin{aligned} H^m(X_v(\mathbb{C})) &= \bigoplus_{p+q=m} H^{p,q}(X_v(\mathbb{C})) \\ L_{\mathbb{C}}(H^*, s) &= \prod_{p,q} \Gamma_{\mathbb{C}}(s - \min(p, q))^{h^{p,q}} \\ L_{\mathbb{R}}(H^*, s) &= \prod_{p < q} \Gamma_{\mathbb{C}}(s - p)^{h^{p,q}} \prod_p \Gamma_{\mathbb{R}}(s - p)^{h^{p,+}} \Gamma_{\mathbb{R}}(s - p + 1)^{h^{p,-}} \end{aligned}$$

où $h^{p,\pm}$ est la dimension du $\pm(-1)^p$ sous-espace propre de l'involution de $H^{p,p}$ induite par la structure réelle et

$$\Gamma_{\mathbb{C}}(s) := (2\pi)^{-s} \Gamma(s), \quad \Gamma_{\mathbb{R}}(s) := 2^{-1/2} \pi^{-s/2} \Gamma(s/2)$$

2.2. Représentation $\pi(H^m, u)$

Dans le cas où la place v est complexe on prend $W = \mathbb{C}^*$ et l'on définit la représentation $\pi(H^m, u)$ de W par

$$(2.1) \quad \pi(H^m, u) \xi = u^{-p} \bar{u}^{-q} \xi, \quad \forall \xi \in H^{p,q}$$

Dans le cas où la place v est réelle, on considère le groupe

$$W = \mathbb{C}^* \rtimes_{\mathbb{C}} \mathbb{Z}/2\mathbb{Z}$$

qui est le normalisateur de $\mathbb{C}^* \subset \mathbb{H}^*$ où l'on désigne les quaternions par $\mathbb{H} = \mathbb{C} + \mathbb{C}j$, avec $j^2 = -1$ et $j w j^{-1} = \bar{w}$, $\forall w \in \mathbb{C}$. Pour $u \in W$ on a

$$u = w j^{\varepsilon}, \quad w \in \mathbb{C}^*, \quad \varepsilon \in \{0, 1\}.$$

Le groupe de Weil W est une extension de \mathbb{C}^* par $\mathbb{Z}/2\mathbb{Z}$ avec un cocycle c non-trivial. On prolonge la définition précédente par :

$$(2.2) \quad \pi(H^m, wj) \xi = i^{p+q} w^{-p} \bar{w}^{-q} \sigma(\xi), \quad \forall \xi \in H^{p,q}$$

où σ est l'involution associée à la structure réelle.

2.3. Formule de trace de Lefschetz pour une place complexe

Nous définissons la partie finie \int^{\vee} en utilisant la distribution sur \mathbb{K}_v qui prolonge $\frac{du}{|1-u|}$ et dont la transformée de Fourier relative au caractère additif normalisé α_v est nulle en 1.

Théorème 2.1.

Supposons que $\mathbb{K}_v = \mathbb{C}$. Pour $m \in \mathbb{N}$, soit $\pi(H^m, u)$ la représentation (2.1) de \mathbb{C}^* sur H^m . Alors pour $z = \frac{1+m}{2} + is$ avec $s \in \mathbb{R}$, on a

$$(2.3) \quad \int_{\mathbb{C}^*}^{\vee} \frac{\text{Trace}(\pi(H^m, u)) |u|_{\mathbb{C}}^z}{|1-u|_{\mathbb{C}}} d^*u = -2 \frac{d}{ds} \mathfrak{S} \log L_{\mathbb{C}}(H^m, z).$$

Cela résulte des lemmes suivants :

Lemme 2.2.

Pour $\mathbb{K}_v = \mathbb{R}$ ou $\mathbb{K}_v = \mathbb{C}$ et s réel, on a

$$\int_{\mathbb{K}_v^*} \frac{|u|^{\frac{1}{2} + is}}{|1 - u|} d^*u = -2 \frac{d}{ds} \mathfrak{S} \log \Gamma_{\mathbb{K}_v} \left(\frac{1}{2} + is \right).$$

Le terme $\min(p, q)$ apparaît de la manière suivante. Soit $\rho > 0$ et $f(\rho) = \inf(\rho, \rho^{-1})$. Pour $n \in \mathbb{Z}$ on a

$$(2.4) \quad \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} \frac{e^{in\theta}}{|1 - e^{i\theta}\rho|^2} d\theta = \frac{f(\rho)^{|n|}}{|1 - \rho^2|}, \quad \rho \neq 1$$

ce qui résulte du développement de Fourier pour $\rho \in [0, 1[$,

$$\frac{1 - \rho^2}{|1 - e^{i\theta}\rho|^2} = \frac{1}{1 - \rho e^{i\theta}} + \frac{1}{1 - \rho e^{-i\theta}} - 1 = \sum_{\mathbb{Z}} \rho^{|n|} e^{in\theta}$$

Lemme 2.3.

Pour $\mathbb{K}_v = \mathbb{C}$ et $p, q \in \mathbb{N}$ avec $m = p + q$, $z = \frac{1 + m}{2} + is$, et $s \in \mathbb{R}$,

$$\int_{\mathbb{C}^*} \frac{u^{-p} \bar{u}^{-q} |u|_{\mathbb{C}}^z}{|1 - u|_{\mathbb{C}}} d^*u = -2 \frac{d}{ds} \mathfrak{S} \log \Gamma_{\mathbb{C}}(z - \min(p, q))$$

Soit $n = p - q$, on a $\min(p, q) = \frac{m}{2} - \frac{|n|}{2}$, $|u|_{\mathbb{C}} = u \bar{u}$, $u^{-p} \bar{u}^{-q} = e^{-in\theta} |u|_{\mathbb{C}}^{-\frac{m}{2}}$

avec $\theta = \arg(u)$. On utilise alors (2.4) qui donne :

$$\int_{\mathbb{C}^*} \frac{e^{-in\theta} |u|_{\mathbb{C}}^{\frac{1}{2} + is}}{|1 - u|_{\mathbb{C}}} d^*u = -2 \frac{d}{ds} \mathfrak{S} \log \Gamma_{\mathbb{C}} \left(\frac{1}{2} + is + \frac{|n|}{2} \right).$$

En utilisant les résultats d'un cours antérieur (98) on obtient alors une formule de trace de Lefschetz donnant le terme de gauche du théorème 2.1 à partir de l'action de $W = \mathbb{C}^*$ par multiplication sur $\underline{B} = \mathbb{C}$ et le fibré W équivariant associé à la représentation $\pi(H^m, u)$.

2.4. Formule de trace de Lefschetz pour une place réelle

Passons au cas d'une place archimédienne réelle,

Théorème 2.4.

Supposons que $\mathbb{K}_v = \mathbb{R}$. Pour $m \in \mathbb{N}$, soit $\pi(H^m, u)$ la représentation (2.2) de W sur H^m . Alors pour $z = \frac{1 + m}{2} + is$ avec $s \in \mathbb{R}$, on a

$$(2.5) \quad \int_w \frac{\text{Trace}(\pi(H^m, u)) |u|_{\mathbb{H}}^z}{|1 - u|_{\mathbb{H}}} d^*u = -2 \frac{d}{ds} \mathfrak{S} \log L_{\mathbb{R}}(H^m, z).$$

Dans le cas où m est impair, ou le cas $m = 2p$ et $h^{p+} = h^{p-}$, le calcul est semblable au cas complexe en utilisant la formule de duplication

$$\Gamma_{\mathbb{R}}(z) \Gamma_{\mathbb{R}}(z+1) = \Gamma_{\mathbb{C}}(z)$$

Dans le cas $h^{p+} \neq h^{p-}$ on utilise les quaternions pour évaluer

$$|1 - u|_{\mathbb{H}} = 1 + |w|^2, \quad u = wj,$$

ainsi que le lemme suivant :

Lemme 2.5.

Pour $z = \frac{1}{2} + is$ et $s \in \mathbb{R}$, on a

$$\int_{\mathbb{R}_+^*} \frac{u^z}{1+u} d^*u = -2 \frac{d}{ds} \Im \log (\Gamma_{\mathbb{R}}(z) / \Gamma_{\mathbb{R}}(z+1))$$

2.5. Formule de trace d'Atiyah-Bott Lefschetz

Il est moins immédiat, dans le cas d'une place réelle, d'obtenir une formule de trace de Lefschetz donnant le terme de gauche du théorème 2.4. En effet le dénominateur dans la formule (2.5) n'est pas le déterminant mais la « norme réduite ». Pour obtenir le résultat il faut en fait tenir compte de la structure naturelle de variété sur \mathbb{C} de l'espace $\underline{B} = \mathbb{H}$ des quaternions obtenue à partir de la structure d'espace vectoriel à droite sur \mathbb{C} .

On utilise alors le théorème d'Atiyah-Bott pour le $\bar{\partial}$ -complexe sur $\underline{B} = \mathbb{H}$. Dans le calcul de la formule de Lefschetz on voit apparaître un numérateur $\chi(u)$ qui provient de l'action dans le fibré $\wedge^j T_{\mathbb{C}}(\mathbb{H})$ associé au fibré tangent $T_{\mathbb{C}}(\mathbb{H})$, on a

$$\chi(u) = \sum_j (-1)^j \chi_j(u) = \sum_j (-1)^j \text{trace}(\wedge^j(u))$$

Cela donne le déterminant de $1 - u \in \mathbb{H}$

$$\chi(u) = |1 - u|_{\mathbb{H}}$$

de sorte que la formule d'Atiyah-Bott donne la contribution cherchée :

$$\frac{\chi(u)}{|1 - u|_{\mathbb{H}}^2} = \frac{1}{|1 - u|_{\mathbb{H}}}$$

2.6. Cas des variétés, conjectural

Il reste à montrer dans le cas des variétés arithmétiques l'analogue des résultats de mon cours 98 et en particulier une formule de trace semi-locale pour l'ensemble de toutes les places archimédiennes. Elle serait de la forme (pour $\Lambda \rightarrow \infty$)

$$\text{Trace}(Q_{\Lambda} U(h)) = 2 h(1) B_m \log \Lambda + \sum_{v \in S} \int_{W_v} \frac{h(|u|) \text{Trace}(\pi_v(H^m, u))}{|1 - u|_{\mathbb{H}_v}} d^*u + o(1)$$

où W est le groupe de Weil, $u \rightarrow |u| \in \mathbb{R}_+^*$ son module, $W_v \subset W$ les groupes locaux, $h \in S(\mathbb{R}_+^*) \subset S(W)$ et où B_m est le m -ième nombre de Betti de X .

CONFÉRENCES

- Septembre 2005, 3 conférences à Téhéran IPM.
Octobre 2005, 1 conférence à Bonn, MPI.
Novembre 2005, 2 conférences à KITP Santa-Barbara.
Janvier 2006, 1 conférence à Strasbourg.
Mars 2006, 3 conférences à Luminy.
Avril 2006, 1 conférence à Bonn, MPI.
Avril 2006, 1 conférence à Banff.
Mai 2006, 3 conférences à Vanderbilt (Fourth Spring Institute in Noncommutative Geometry and Operator Algebras).
Juin 2006, 2 conférences à Cargese.
Août 2006, 1 conférence à Cambridge.

PUBLICATIONS

- Ali H. Chamseddine, Alain Connes, *Scale Invariance in the Spectral Action*. J. Math. Phys. 47 (2006).
Ali H. Chamseddine, Alain Connes, *Inner fluctuations of the spectral action*, hep-th/0605011.
Alain Connes, Matilde Marcolli, *A walk in the noncommutative garden*, math. QA/0601054.
Alain Connes, Caterina Consani, Matilde Marcolli, *Noncommutative geometry and motives : the thermodynamics of endomotives*, math. QA/0512138.
Alain Connes, Michel Dubois-Violette, *Noncommutative finite dimensional manifolds II. Moduli space and structure of noncommutative 3-spheres*, math. QA/0511337.
Alain Connes, Henri Moscovici, *Transgressions of the Godbillon-Vey class and Rademacher functions*, math. QA/0510683.

Équations différentielles et systèmes dynamiques

M. Jean-Christophe Yoccoz, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

Cours : Échanges d'intervalles (suite)

1. Le cours avait cette année pour objet un théorème obtenu en collaboration avec A. Avila et S. Gouezel.

Soit M une surface compacte orientée de genre $g \geq 1$ et de classe C^∞ , $\Sigma = \{A_1, \dots, A_s\}$ une partie finie non vide de M , $\kappa = (\kappa_1, \dots, \kappa_s)$ une famille d'entiers strictement positifs vérifiant

$$\sum_1^s (\kappa_i - 1) = 2g - 2$$

Notons $\text{Diff}(M, \Sigma)$ le groupe des difféomorphismes de classe C^∞ de M qui fixent chaque point de Σ , $\text{Diff}_0(M, \Sigma)$ la composante neutre et $\text{Mod}(M, \Sigma)$ le groupe quotient.

Une structure de surface de translation sur (M, Σ, κ) est la donnée d'un atlas maximal de cartes de $M - \Sigma$ par des ouverts de \mathbf{C} , tel que les changements de cartes soient localement des translations, et qu'au voisinage de A_i les cartes soient induites par un revêtement ramifié de degré κ_i sur un voisinage de 0 dans \mathbf{C} .

Il revient au même de se donner une structure complexe sur M et une 1-forme ω holomorphe pour cette structure qui ne s'annule pas sur $M - \Sigma$ et admet en A_i un zéro d'ordre $\kappa_i - 1$.

Une structure de surface de translation sur (M, Σ, κ) détermine plusieurs structures géométriques auxiliaires :

- une métrique plate sur $M - \Sigma$;
- une orientation sur M ;
- une 2-forme d'aire $dx \wedge dy$;
- un champ de vecteurs vertical $\partial/\partial y$ et un champ de vecteurs horizontal $\partial/\partial x$.

Fixons un revêtement universel

$$p : (\tilde{M}, \star) \rightarrow (M, A_1)$$

Étant donnée une structure de surface de translation sur (M, Σ, κ) , l'intégration de la 1-forme ω définit une application développante

$$D : (\tilde{M}, \star) \rightarrow (\mathbf{C}, 0)$$

qui détermine de façon unique la structure.

La topologie compacte-ouverte sur l'ensemble des applications développantes détermine donc une topologie sur l'espace des structures de surface de translation sur (M, Σ, κ) . Le groupe $\text{Diff}(M, \Sigma)$ agit sur cet espace. On appelle espace des modules (resp. espace de Teichmüller) et on note $\mathcal{M}(M, \Sigma, \kappa)$ (resp. $\mathcal{Q}(M, \Sigma, \kappa)$) l'espace quotient par l'action de $\text{Diff}(M, \Sigma)$ (resp. de $\text{Diff}_0(M, \Sigma)$). Le groupe quotient $\text{Mod}(M, \Sigma)$ agit donc sur $\mathcal{Q}(M, \Sigma, \kappa)$.

L'intégration de ω définit une application de période

$$\Theta : \mathcal{Q}(M, \Sigma, \kappa) \rightarrow H^1(M, \Sigma, \mathbf{C})$$

qui est un homéomorphisme local, permettant de munir $\mathcal{Q}(M, \Sigma, \kappa)$ d'une structure de variété complexe (affine) de dimension $2g + s - 1$ et d'une forme volume canonique.

Le groupe discret $\text{Mod}(\Sigma, \kappa)$ agit proprement mais pas librement sur $\mathcal{Q}(M, \Sigma, \kappa)$.

Le groupe $GL(2, \mathbf{R})$ agit sur l'espace des structures de surface de translation sur (M, Σ, κ) par postcomposition des cartes des atlas. Cette action commute avec celle de $\text{Diff}(M, \Sigma)$, et descend donc à $\mathcal{Q}(M, \Sigma, \kappa)$ et $\mathcal{M}(M, \Sigma, \kappa)$. On notera $\mathcal{Q}^{(1)}(M, \Sigma, \kappa)$ (resp. $\mathcal{M}^{(1)}(M, \Sigma, \kappa)$) l'hypersurface de $\mathcal{Q}(M, \Sigma, \kappa)$ (resp. $\mathcal{M}(M, \Sigma, \kappa)$) correspondant aux surfaces de translation dont l'aire algébrique est égale à 1. Ces hypersurfaces sont invariantes par l'action de $SL(2, \mathbf{R})$.

Le flot de Teichmüller (T^t) est la restriction de cette action de $SL(2, \mathbf{R})$ au sous-groupe diagonal $\text{diag}(e^t, e^{-t})$. L'action de $SL(2, \mathbf{R})$ préserve les mesures canoniques sur $\mathcal{Q}^{(1)}(M, \Sigma, \kappa)$ et $\mathcal{M}^{(1)}(M, \Sigma, \kappa)$.

Un théorème fondamental de Masur et Veech garantit que la mesure canonique sur $\mathcal{M}^{(1)}(M, \Sigma, \kappa)$ a une masse totale finie, et que la restriction du flot de Teichmüller à toute composante connexe de $\mathcal{M}^{(1)}(M, \Sigma, \kappa)$ est ergodique et même mélangeante.

Le résultat obtenu avec Avila et Gouezel est que cette restriction est exponentiellement mélangeante : si φ, ψ sont des fonctions lisses de moyenne nulle sur une telle composante, les corrélations

$$c_t(\varphi, \psi) = \int \varphi \cdot \psi \circ T^t$$

tendent exponentiellement vite vers 0 à un taux indépendant de φ, ψ .

2. Dans le cas du genre 1, avec un seul point marqué ($s = 1$), l'espace des modules n'est autre que l'espace homogène $SL(2, \mathbf{R}) / SL(2, \mathbf{Z})$, fibré unitaire

tangent sur la surface modulaire, et le flot de Teichmüller s'identifie au flot géodésique. Le résultat, déjà probablement connu de Gelfand, devient un cas particulier d'un théorème de Ratner.

Il est intéressant d'observer que Ratner déduit le mélange exponentiel de l'existence d'un trou spectral pour la représentation de $SL(2, \mathbf{R})$ associée à l'action de ce groupe sur l'espace homogène $SL(2, \mathbf{R})/SL(2, \mathbf{Z})$.

Inversement, il n'est pas difficile de voir que le mélange exponentiel du flot de Teichmüller implique l'existence d'un trou spectral pour les représentations de $SL(2, \mathbf{R})$ déduites de l'action de ce groupe sur les composantes connexes de l'espace des modules $\mathcal{M}^{(1)}(M, \Sigma, \kappa)$.

Rappelons que, après Bargmann, les représentations irréductibles unitaires de $SL(2, \mathbf{R})$ se regroupent suivant les séries discrète, principale et complémentaire (outre la représentation triviale). La série complémentaire est paramétrée par un réel $u \in (0, 1)$; l'espace de Hilbert de la représentation est

$$H_u = \left\{ f : S^1 \rightarrow \mathbf{C}, \|f\|^2 = \int \int_{S^1 \times S^1} \frac{f(x) \overline{f(y)}}{|x-y|^{1-u}} < +\infty \right\}$$

et l'action du groupe est l'action projective via l'isomorphisme de $SL(2, \mathbf{R})$ et $SU(1, 1)$. L'existence du trou spectral signifie qu'il existe $u_0 \in (0, 1)$ tel qu'aucune composante irréductible dans la représentation considérée n'est isomorphe à une représentation de la série complémentaire avec paramètre $u \in (u_0, 1)$.

Il est raisonnable de conjecturer qu'un résultat plus fort est vrai : dans la désintégration des représentations de $SL(2, \mathbf{R})$ associées à l'action de ce groupe sur les espaces de modules $\mathcal{M}^{(1)}(M, \Sigma, \kappa)$, la série complémentaire n'intervient pas du tout (pas plus qu'elle n'intervient dans la formule de Parseval pour $SL(2, \mathbf{R})$).

3. L'algorithme de fraction continue de Rauzy-Veech pour les échanges d'intervalles, longuement discuté dans le cours de l'année précédente, joue un rôle central dans l'analyse des propriétés du flot de Teichmüller.

Soit ainsi \mathcal{D} un diagramme de Rauzy sur un alphabet A : les sommets sont des données combinatoires $\pi = (\pi_a, \pi_b)$ et les flèches correspondent aux opérations élémentaires de l'algorithme de Rauzy-Veech (voir le résumé de cours 2004-2005).

Notons Δ_π (resp. Θ_π) le cône convexe de \mathbf{R}^A formé des données de longueur (resp. données de suspension) associées à π . Le choix canonique pour de telles données est

$$\lambda_\alpha^{\text{can}} = 1, \tau_\alpha^{\text{can}} = \pi_b(\alpha) - \pi_a(\alpha)$$

pour tout $\alpha \in A$. Chaque flèche $\gamma: \pi \rightarrow \pi'$ de \mathcal{D} définit une matrice $B_\gamma \in SL(A, \mathbf{Z})$ vérifiant

$$B_\gamma(\Delta_\pi) \subset \Delta_{\pi'},$$

$$B_\gamma^{-1}(\Theta_{\pi'}) \subset \Theta_\pi.$$

Soit π un sommet de \mathcal{D} . Les choix canoniques de données de longueur et de suspension produisent une surface de translation $(M_\pi, \Sigma_\pi, \kappa_\pi)$. Cette surface de

translation est d'ailleurs canoniquement marquée, c'est-à-dire qu'une séparatrice sortante du champ de vecteurs horizontal au point marqué A_1 a été distinguée. On notera $\tilde{\mathcal{Q}}(M, \Sigma, \kappa)$ (resp. $\tilde{\mathcal{M}}(M, \Sigma, \kappa)$) l'espace de Teichmüller (resp. l'espace des modules) de surfaces de translation marquées : $\tilde{\mathcal{Q}}(M, \Sigma, \kappa)$ est un revêtement de $\mathcal{Q}(M, \Sigma, \kappa)$ de degré κ_1 . En laissant varier les données de longueur et de suspension, on obtient un plongement :

$$i : \Delta_\pi \times \Theta_\pi \hookrightarrow \tilde{\mathcal{Q}}(M_\pi, \Sigma_\pi, \kappa_\pi).$$

On observera que la donnée combinatoire π détermine une base de $H_1(M_\pi, \Sigma_\pi, \mathbf{Z})$; quand on compose i et l'application de période Θ vue à valeurs dans \mathbf{C}^A , on obtient le plongement canonique de $\Delta_\pi \times \Theta_\pi$ dans \mathbf{C}^A .

Chaque flèche $\gamma : \pi \rightarrow \pi'$ dans le diagramme de Rauzy détermine un isomorphisme

$$j_\gamma : \tilde{\mathcal{Q}}(M_\pi, \Sigma_\pi, \kappa_\pi) \rightarrow \tilde{\mathcal{Q}}(M_{\pi'}, \Sigma_{\pi'}, \kappa_{\pi'})$$

qui se traduit par ${}^t B_\gamma^{-1}$ au niveau des applications de période et \mathbf{C}^A . L'image de $i(\Delta_\pi \times \Theta_\pi)$ par j_γ rencontre alors $i(\Delta_{\pi'} \times \Theta_{\pi'})$.

Étendons fonctoriellement la définition de j_γ à tout chemin non orienté dans le diagramme de Rauzy \mathcal{D} . Définissons alors, pour tout sommet π , un ouvert connexe \mathcal{U}_π de $\tilde{\mathcal{Q}}(M_\pi, \Sigma_\pi, \kappa_\pi)$ comme l'union des $j_\gamma^{-1}(i(\Delta_{\pi'} \times \Theta_{\pi'}))$, lorsque γ décrit les chemins non orientés issus de π (et on note π' l'extrémité de γ).

Notons $\pi_1(\mathcal{D}, \pi)$ le groupe fondamental du diagramme \mathcal{D} basé en π ; l'application $\gamma \rightarrow j_\gamma$ est un homomorphisme de ce groupe sur un sous-groupe $\text{Mod}_0(M_\pi, \Sigma_\pi)$ du groupe modulaire $\text{Mod}(M_\pi, \Sigma_\pi)$ (probablement égal au sous-groupe d'indice 2 correspondant à préserver l'orientation).

Il n'est pas difficile de voir qu'un élément g du groupe modulaire appartient à $\text{Mod}_0(M_\pi, \Sigma_\pi)$ si et seulement si il préserve \mathcal{U}_π , et ceci se produit si et seulement si $g(\mathcal{U}_\pi)$ rencontre \mathcal{U}_π .

Notons C_π la composante connexe de $\tilde{\mathcal{Q}}(M_\pi, \Sigma_\pi, \kappa_\pi)$ qui contient l'ouvert connexe \mathcal{U}_π .

Le complémentaire $C_\pi - \mathcal{U}_\pi$ est de codimension réelle 2 dans C_π . Plus précisément, si ζ est une structure de surface de translation marquée sur $(M_\pi, \Sigma_\pi, \kappa_\pi)$ qui appartient à $C_\pi - \mathcal{U}_\pi$, il existe une connexion du champ vertical qui rencontre au plus une fois la séparatrice distinguée du champ horizontal ; en particulier, le champ vertical et le champ horizontal doivent avoir des connexions.

On notera que chaque domaine $i(\Delta_\pi \times \Theta_\pi)$, et donc aussi chaque ouvert \mathcal{U}_π , est invariant par le flot de Teichmüller. Le sous-groupe $\text{Mod}_0(M_\pi, \Sigma_\pi)$ est le stabilisateur de C_π pour l'action du groupe modulaire, et aussi le stabilisateur de l'ouvert \mathcal{U}_π . On construit un domaine fondamental $\mathcal{M}(\mathcal{D})$ pour l'action de $\text{Mod}_0(M_\pi, \Sigma_\pi)$ sur \mathcal{U}_π comme suit : pour tout sommet π' de \mathcal{D} , on note $\Delta_{\pi'}^0$ l'espace des données de longueur $\lambda \in \Delta_{\pi'}$ qui satisfont

$$1 + \min(\lambda_{\alpha_a}, \lambda_{\alpha_b}) \geq \sum \lambda_{\alpha} \geq 1,$$

(où α_a, α_b sont définis par $\pi_a(\alpha_a) = \pi_b(\alpha_b) = d$).

L'espace $\mathcal{M}(\mathcal{D})$ est obtenu à partir de la somme disjointe des $\Delta_{\pi'}^0 \times \Theta_{\pi'}$ (π' décrivant les sommets de \mathcal{D}) en identifiant pour chaque flèche $\gamma: \pi' \rightarrow \pi''$ une partie des bords de $\Delta_{\pi'}^0 \times \Theta_{\pi'}$ et $\Delta_{\pi''}^0 \times \Theta_{\pi''}$ par l'application linéaire $({}^i B_{\gamma}^{-1}, {}^i B_{\gamma}^{-1})$ traduisant l'étape correspondante de l'algorithme de Rauzy-Veech.

Notons \mathcal{U}_{π} l'union des $j_{\alpha}^{-1}(i(\Delta_{\pi}^0 \times \Theta_{\pi}))$, γ décrivant comme précédemment l'ensemble des chemins non orientés de \mathcal{D} issus de π (et π' désignant l'extrémité libre de γ). Alors \mathcal{U}_{π} est un ouvert contenu dans \mathcal{U}_{π} , dont le complémentaire est de codimension 1 ; on a un revêtement

$$p: \mathcal{U}_{\pi} \rightarrow \mathcal{M}(\mathcal{D})$$

tel que poj_{γ}^{-1} soit l'injection canonique de $\Delta_{\pi'}^0 \times \Theta_{\pi'}$ dans $\mathcal{M}(\mathcal{D})$, et qui présente $\mathcal{M}(\mathcal{D})$ comme l'espace des orbites de l'action de $\text{Mod}_0(M_{\pi}, \Sigma_{\pi})$ dans \mathcal{U}_{π} . On voit donc que $\mathcal{M}(\mathcal{D})$ s'identifie à un ouvert connexe de $\mathcal{M}(M_{\pi}, \Sigma_{\pi}, \kappa_{\pi})$ de mesure pleine dans la composante connexe qui le contient. Le flot de Teichmüller sur $\mathcal{M}(\mathcal{D})$ apparaît comme la suspension (à temps variable) de l'algorithme de Rauzy-Veech (ou plutôt de son extension naturelle).

4. Le flot de Teichmüller sur $\mathcal{M}(\mathcal{D})$, dans la description précédente, appartient à une classe de flots pour lesquels on peut prouver le mélange exponentiel. Décrivons de façon sommaire cette classe. On se donne un ouvert connexe et relativement compact Δ dont le bord est constitué d'un nombre fini d'hypersurfaces lisses en position générale. On a une partition dénombrable

$$\Delta = \sqcup \Delta^{(l)} \pmod{0}$$

et une transformation lisse

$$T: \sqcup \Delta^{(l)} \rightarrow \Delta$$

dont la restriction à chaque $\Delta^{(l)}$ est un difféomorphisme uniformément dilatant sur Δ . On se donne également une fonction lisse

$$r: \sqcup \Delta^{(l)} \rightarrow \mathbf{R}_+^*$$

On suppose enfin qu'on dispose d'un ouvert $\hat{\Delta}$, d'une application $\pi: \hat{\Delta} \rightarrow \Delta$ et d'une application $\hat{T}: \pi^{-1}(\sqcup \Delta^{(l)}) \rightarrow \hat{\Delta}$ qui est une extension de T par π et contracte uniformément les fibres. Ces applications doivent satisfaire une condition technique que nous n'explicitons pas ici.

Ces données permettent de construire un semi-flot de la façon suivante : dans l'espace

$$\hat{\Delta}_r = \{(y, s), y \in \sqcup \hat{\Delta}^{(l)}, 0 \leq s \leq r(\pi y)\}$$

on identifie $(y, r(\pi y))$ et $(\hat{T}y, 0)$ et on définit

$$\hat{T}_t(y, s) = (y, s + t).$$

Ce semi-flot est donc la suspension de l'extension \hat{T} de T avec temps de retour r .

Pour obtenir le mélange exponentiel de \hat{T}_t , plusieurs hypothèses sont nécessaires :

- r est minorée ;
- r est exponentiellement intégrable, c'est-à-dire qu'il existe $\sigma > 0$ tel que $e^{\sigma r}$ est intégrable ;
- r n'est pas cohomologue à une fonction localement constante ; plus précisément, on ne peut écrire r sous la forme

$$r = \psi + \Phi \circ T - \Phi,$$

où Φ est de classe C^1 sur Δ et ψ est constante sur chaque $\Delta^{(l)}$;

- une condition de distorsion bornée sur r et le logarithme du jacobien de T est satisfaite ; plus précisément, si $h^{(l)}$ est la branche inverse de T à valeurs dans $\Delta^{(l)}$, la fonction $r \circ h^{(l)}$ et le logarithme du jacobien de $h^{(l)}$ ont une dérivée uniformément majorée sur Δ .

Ces conditions garantissent le mélange exponentiel pour le flot \hat{T}_t . La preuve est basée sur des idées de Dolgopyat, en suivant de près les développements accomplis par Baladi et Vallée.

5. Disposant de ce résultat abstrait de mélange exponentiel, il s'agit de voir que le flot de Teichmüller sur $\mathcal{M}(\mathcal{D})$ vérifie les hypothèses requises.

Dans la présentation comme suspension qui en a été donnée plus haut, le temps de retour n'est pas minoré et les conditions de distorsion ne sont pas satisfaites. Il faudra donc diminuer la section transverse qui sert de base dans le modèle de suspension ; il est facile de voir qu'on obtient ainsi un temps de retour minoré et un contrôle de la distorsion ; mais on a augmenté le temps de retour et il faut conserver l'intégrabilité exponentielle. Qu'on puisse le faire repose sur des estimations « diophantiennes » sur l'algorithme de Rauzy-Veech qui sont d'un intérêt indépendant et que nous présentons maintenant.

Pour $q \in \mathbf{R}_+^A$, π un sommet de \mathcal{D} , définissons

$$\Delta_{\pi, q} = \{\lambda \in \Delta_{\pi}, \langle \lambda, q \rangle < 1\}.$$

Soit γ un chemin orienté dans \mathcal{D} issu de π , d'extrémité π' . Notons $\Delta_{\pi, q}(\gamma)$ l'ensemble des $\lambda \in \Delta_{\pi, q}$ dont le développement en fraction continue commence par γ . On a

$$\Delta_{\pi, q}(\gamma) = {}^i B_{\gamma}(\Delta_{\pi'}, B_{\gamma} q).$$

Si Γ est un ensemble de chemins tous issus de π , on posera

$$P_{\pi, q}(\Gamma) = \frac{\text{Leb}(\sqcup_{\gamma \in \Gamma} \Delta_{\pi, q}(\gamma))}{\text{Leb}(\Delta_{\pi, q})}.$$

Ceci étant, soit $q \in \mathbf{R}_+^A$, soient $0 \leq m \leq M$ des entiers et A' une partie de A , non vide et distincte de A . Notons $\Gamma_{q, A'}(m, M)$ l'ensemble des chemins orientés γ issus de π qui vérifient

$$\begin{aligned} \max_A (B_\gamma q)_\alpha &> 2^M \max_A q_\alpha \\ \max_{A'} (B_\gamma q)_\alpha &< 2^{M-m} \max_A q_\alpha. \end{aligned}$$

L'estimation cruciale est la suivante : il existe des constantes C, θ ne dépendant que de $\#A$ (mais pas de q, m, M) telles qu'on ait

$$P_{\pi, q}(\Gamma_{q, A'}(m, M)) \leq C (m + 1)^\theta 2^{-m}.$$

Il est essentiel ici d'obtenir cette estimation uniformément en $q \in \mathbf{R}_+^A$, malgré que les densités relatives des différentes probabilités $P_{\pi, q}$ ne sont pas uniformément bornées. La preuve est assez délicate : on montre cette estimation, ainsi que 3 autres estimations de même nature mais dont l'énoncé est un peu plus technique, par récurrence sur le cardinal de l'alphabet A .

La même méthode avait été auparavant mise en œuvre par Avila et Viana dans leur démonstration de la simplicité des exposants de Lyapunov pour le cocycle de Kontsevich-Zorich.

MISSIONS, INVITATIONS, CONFÉRENCES

11/07-15/07/05 : Coorganisateur d'un workshop de Systèmes Dynamiques à Oberwolfach (Allemagne).

28/07/05 : Une conférence lors du « Colloquio Brasileiro de Matematica » à Rio de Janeiro (Brésil).

04/08-10/08/05 : Réunion internationale de Systèmes Dynamiques à Angra dos Reis (Brésil), 1 conférence.

15/08-19/08/05 : Colloque de Systèmes Dynamiques à San Pedro de Atacama (Chili), 1 conférence.

16/09-18/09/05 : Réunion de la Société Européenne de Mathématiques à Barcelone (Espagne), 1 conférence.

11/10/05 : Coorganisateur de la journée commune entre les Académies des Sciences françaises et brésiliennes à Paris.

14/11/05 : 1 conférence lors de la réunion « ECCS 05 » sur les systèmes complexes à Paris.

30/03/06 : 1 conférence de vulgarisation à Nancy.

5/04-15/04/06 : 3 conférences dont la Awon Memorial lecture à l'Université Postech de Pohang (Corée du Sud).

9/05/06 : 1 conférence à l'Université de Cergy-Pontoise lors d'un Colloque à l'occasion des 70 ans d'Adrien Douady.

22/05-24/05/06 : Mini-cours de 3 conférences à Rennes lors de la session « État de la recherche » intitulée « Quelques aspects des systèmes dynamiques polynomiaux ».

18/06/06 : Séminaire Bourbaki : « Ensembles de Julia de mesure positive et disques de Siegel des polynômes quadratiques [d'après X. Buff et A. Chéritat] ».

PUBLICATIONS

— Some remarks and questions on $SL(2, \mathbf{R})$ cocycles, in *Modern Dynamical Systems and Applications*, 447-458, Cambridge University Press (2004).

— Avec S. Marmi et P. Moussa, The cohomological equation for Roth-type interval exchange maps, *Journal of the American Math. Soc.* 18 (2005), 823-872.

— Une erreur féconde du mathématicien Henri Poincaré, texte d'une conférence prononcée à la BNF le 13 avril 2005, *Gazette de la SMF*, n° 107 (janvier 2006).

Équations aux dérivées partielles et applications

M. Pierre-Louis LIONS, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

COURS : Équations aux dérivées partielles stochastiques

1. Introduction

Le cours a porté sur une classe générale d'équations aux dérivées partielles stochastiques, du second ordre, fortement non linéaires et éventuellement dégénérées, de la forme

$$(1) \quad \frac{\partial u}{\partial t} = F(x, t, \omega, u, Du, D^2u) + H(x, t, \omega, u, Du) \cdot \zeta$$

où $u = u(x, t, \omega)$ est une fonction scalaire ($u \rightarrow \mathbb{R}$), $x \in \mathbb{R}^d$, $d \geq 1$, $t \geq 0$, ω (l'aléa) $\in \Omega$ avec (Ω, F, F_t, P) un espace de probabilité fixé muni d'une filtration (continue, complète), Du correspond au gradient spatial de u ($Du = \nabla_x u$) et D^2u à la matrice Hessienne spatiale de u . Les fonctions F et H sont données et adaptées à la filtration. De plus, F est définie sur $\mathbb{R}^d \times [0, +\infty[\times \Omega \times \mathbb{R} \times \mathbb{R}^d \times S^d$ à valeurs dans \mathbb{R} , où S^d désigne l'espace des matrices symétriques $d \times d$. Et on fera toujours l'hypothèse d'ellipticité (éventuellement dégénérée) suivante pour tous $x, t, \omega, \lambda, p \in \mathbb{R}^d \times [0, +\infty[\times \mathbb{R} \times \mathbb{R}^d$

$$(2) \quad F(x, t, \omega, \lambda, p, A) \leq F(x, t, \omega, \lambda, p, B) \text{ si } A, B \in S^d, A \leq B.$$

La fonction H est définie sur $\mathbb{R}^d \times [0, +\infty[\times \Omega \times \mathbb{R} \times \mathbb{R}^d$ à valeurs dans \mathbb{R}^M ou même dans un espace de Hilbert \mathcal{H} avec $M \geq 1$. Enfin, ζ est, au moins formellement, la dérivée temporelle d'un processus stochastique (éventuellement « spatio-temporel »...) adapté à F_t , à valeurs dans \mathbb{R}^M (ou \mathcal{H}) et $H \cdot \zeta$ désigne le produit scalaire. Un exemple naturel et important correspond à $\zeta = \frac{d}{dt} W$ où W est un mouvement Brownien dans \mathbb{R}^M adapté à F_t .

Le cours a permis de présenter quelques-uns des principaux éléments d'une théorie élaborée en collaboration avec P.E. Souganidis appelée théorie des solutions

de viscosité stochastiques. Pour simplifier la présentation de ce résumé, nous nous restreignons dans ce qui suit au cas particulier où $F = F(Du, D^2u)$, $H = H(Du)$, $\zeta = w$ (où $w \in C([0, +\infty[; \mathbb{R}^M)$, $w(0) = 0$) et au cas de problèmes posés dans l'espace entier (i.e. sans conditions aux limites). L'équation (1) devient alors pour $x \in \mathbb{R}$, $t \geq 0$, $\omega \in \Omega$

$$(3) \quad \frac{\partial u}{\partial t} = F(Du, D^2u) + H(Du) \cdot \dot{w}$$

complétée de la condition initiale

$$(4) \quad u|_{t=0} = u_0 \text{ sur } \mathbb{R}^d$$

où $u_0 \in UC(\mathbb{R}^d)$ – espace des fonctions scalaires uniformément continues sur \mathbb{R}^d – est donnée.

2. Motivations et difficultés

Les motivations pour l'équation (1) ou (3) et ses applications sont nombreuses et d'origine variée. Le cas où F, H sont linéaires a été étudié par de nombreux probabilistes et apparaît naturellement dans le « transport par diffusion ». Par exemple, si W_t est un Brownien la fonction $u = u_0(x + W_t)$, d'après la formule de Itô, vérifie (au sens des différentielles de Itô)

$$(5) \quad du = \frac{1}{2} \Delta u dt + Du \cdot dW.$$

Une application liée, mais assez différente, concerne le filtrage non linéaire et l'équation dite de Zakai.

Une autre application apparaît dans la théorie du contrôle stochastique. De la même manière que, grâce au principe de la programmation dynamique, le contrôle stochastique « en espérance » conduit aux équations de Hamilton-Jacobi-Bellman, on peut montrer que le contrôle stochastique « trajectorien » conduit à des équations du type (1).

D'autres applications de ces équations apparaissent en science des matériaux, en Finance, en Physique Statistique et dans la propagation de fronts et d'interfaces dans des milieux aléatoires...

Les difficultés mathématiques sont considérables car aucune théorie ou méthode « classique » ne s'applique à cause des éventuelles singularités, de la non linéarité de l'équation (1) et du fait que, presque sûrement, les trajectoires du mouvement Brownien ne sont pas à variation bornée.

La formulation même de l'équation (3) (ou (1)) pose problème. En effet, si W est un mouvement Brownien, il est tentant d'utiliser les différentielles de Itô pour écrire (3). Et on peut établir que ceci n'est pas réellement possible (inconsistance de la propagation de fronts et d'interfaces, caractère mal posé de (3) pour $F = 0$, H non nulle par exemple...). On est donc obligé d'utiliser une formulation de dif-

férentielles de Stratanovich compatible avec la régularisation de W ce qui conduit naturellement à aborder l'existence et l'unicité de solutions par prolongement unique par densité des solutions classiques (solutions de viscosité) connues dans le cas où $w \in C^1$.

En revanche, on peut construire, grâce à la méthode des caractéristiques, si $F = 0$ et si H et u_0 sont réguliers ($C^{1,1}$ par exemple) une solution de (3)-(4) sur un intervalle de temps court

$$(0 \leq t < \tau = \inf (s \geq 0, |w(s)| \geq C_0^{-1}) \text{ où } C_0 = (\sup_{\mathbb{R}^d} \text{ess } |H'|) (\sup_{\mathbb{R}^d} \text{ess } |D^2 u_0|).$$

3. Prolongement unique et formulation

On suppose que $F \in C(\mathbb{R}^d \times S^d)$, $H \in C_{\text{loc}}^{1,1}(\mathbb{R}^d)$ et $w \in C([0, +\infty[, \mathbb{R}^d)$. Et on rappelle que si $w \in C^1([0, +\infty[, \mathbb{R}^d)$, il existe une unique solution de viscosité de (3)-(4).

THÉORÈME 1 — *Pour toute régularisation $(w^n)_{n \geq 1}$ de u (i.e. $w^n \in C^1([0, +\infty[, \mathbb{R}^d)$, $w^n \rightarrow w$ dans $C([0, T]) \forall T < \infty$ si $n \rightarrow +\infty$), la solution de viscosité u^n de (3)-(4) correspondante (i.e. en remplaçant w par w^n dans (3)) converge uniformément sur $\mathbb{R}^d \times [0, T]$ vers une limite, notée u , vérifiant (4) et indépendante du choix de régularisation.*

Il est également possible de donner un sens à l'équation (3). Tout d'abord, on dit que φ est solution régulière de (3') sur $\mathbb{R}^d \times [t_0, t_1]$

$$(3') \quad \frac{\partial \varphi}{\partial t} = H(D\varphi) \dot{w}$$

($0 \leq t_0 < t_1 < \infty$) si on peut construire φ sur $[t_0, t_1]$ par la méthode des caractéristiques à partir de $(t_0, \varphi(x, t_0))$ en supposant que $\varphi(t) \in C^2(\mathbb{R}^d)$.

Définition 1 : i) $u \in C(\mathbb{R}^d \times [0, +\infty[)$ est sous-solution de viscosité de (3) si l'on a pour toute solution régulière de (3') sur $\mathbb{R}^d \times [t_0, t_1]$, pour tout $b \in C^1([0, +\infty[)$, pour tout $(\bar{x}, \bar{t}) \in \mathbb{R}^d \times]t_0, t_1]$ point de maximum local de $u - \varphi - b$,

$$(6) \quad b'(\bar{t}) \leq F(D\varphi(\bar{x}, \bar{t}), D^2\varphi(\bar{x}, \bar{t})).$$

ii) u est sur-solution de viscosité de (3) si la propriété précédente a lieu en remplaçant « maximum » par « minimum » et le signe \leq dans (5) par \geq .

iii) u est solution de viscosité de (3) si u est sous-solution et sur-solution de viscosité de (3).

THÉORÈME 2 — *La fonction u obtenue par plongement unique dans le Théorème 1 est l'unique solution de viscosité de (3)-(4) dans $UC(\mathbb{R}^d \times [0, T]) (\forall T < \infty)$.*

Il est important pour les applications de cette théorie de pouvoir considérer des situations où H n'est pas régulière. Le résultat suivant permet de résoudre complètement cette question pour l'équation (3').

THÉORÈME 3 — *Les conclusions du Théorème 1 sont vraies pour l'équation (3') si et seulement si H est la différence de deux fonctions convexes continues.*

Dans le cours ont également été abordés i) le cas de données w Hölderiennes (comme c'est le cas pour les trajectoires browniennes), ii) le cas où H et F dépendent de x , iii) les applications de la théorie et iv) diverses propriétés qualitatives des solutions (régularité, comportement en temps long, conditions aux limites...).

4. Cours et Séminaire

Cours : Le cours a eu lieu du 14 octobre 2005 au 6 janvier 2006.

Séminaire de Mathématiques Appliquées :

- 14 octobre : Pierre-Louis Lions (Collège de France)
Jeux différentiels et champs moyens.
- 21 octobre : Riccardo De Arcangelis (Université de Naples)
Relaxation of Non-Convex Pointwise Gradient Constrained Energies.
- 4 novembre : Philip Maini (Université d'Oxford)
A preliminary model for vascular tumour growth.
- 18 novembre : Didier Smets (Université de Paris 6)
Collisions et éclatements d'agrégats de vortex pour l'équation de Ginzburg-Landau 2D dépendant du temps.
- 25 novembre : Gabriel Turinici (Université Paris-Dauphine)
Les lasers comme réactants photoniques : contrôle, numérique et applications expérimentales.
- 2 décembre : Benoit Desjardins (CEA/DIF, Bruyères-le-Châtel)
Existence de solutions faibles globales à la Leray pour les équations de Navier-Stokes 3d modélisant un fluide visqueux conducteur de chaleur.
- 9 décembre : Philippe Gravejat (Ceremade, Université Paris-Dauphine)
Ondes progressives pour l'équation de Gross-Pitaevskii.
- 16 décembre : George Papanicolaou (Stanford University)
Stochastic volatility surface estimation.
- 6 janvier : Claude Bardos (Université Paris 7)
Analyticité et instabilité des interfaces de Kelvin Helmholtz aux ondes de surface.
- 13 janvier : Josselin Garnier (Université Paris 7)
Retournement temporel des ondes en milieu aléatoire.
- 20 janvier : Isabelle Catto (Université Paris-Dauphine)
Analyse mathématique d'un modèle multi-échelles pour les suspensions concentrées.
- 27 janvier : Yvon Maday (Université Paris 6)
Méthode de bases réduites pour la résolution rapide et fiable de problèmes de la mécanique des fluides à la chimie quantique.

- 3 février : François Golse (Université Paris VII)
Du problème quantique à N corps à l'équation de Schrödinger non linéaire.
- 24 février : Éric Séré (Université Paris-Dauphine)
L'approximation de champ moyen en électrodynamique quantique.
- 3 mars : Wendelin Werner (Université Paris Sud)
Lacets aléatoires.
- 10 mars : Liliana Borcea (Rice University, Houston)
Adaptive Coherent Interferometric Imaging in Random Media.
- 17 mars : Jean-Michel Coron (Université Paris Sud)
Contrôlabilité et non linéarité : Saint-Venant, Korteweg-de Vries et Schrödinger.
- 24 mars : Serge Alinhac (Université Paris Sud)
Explosion des solutions classiques d'équations hyperboliques non linéaires : un survey des résultats récents.
- 31 mars : Claude Le Bris (CERMICS-ENPC)
Des questions mathématiques reliées à la dynamique moléculaire.
- 7 avril : Amandine Aftalion (CNRS - Université Paris VI)
Vortex dans les condensats de Bose Einstein en rotation.
- 28 avril : Patrick Joly (INRIA-Rocquencourt)
Problèmes de fentes minces en propagation d'ondes. Analyse asymptotique et modèles approchés.
- 5 mai : Jean Van Schaftingen (Université catholique de Louvain & Laboratoire J.L. Lions)
Estimations pour des systèmes elliptiques à données L^1 .
- 12 mai : David Gérard-Varet (École Normale Supérieure)
Quelques effets de frontières irrégulières en mécanique des fluides.
- 19 mai : Philippe G. Ciarlet (City University of Hong Kong)
Une surface vue comme une fonction de ses formes fondamentales.
- 26 mai : Edriss S. Titi (Weizmann Institute & University of California Irvine)
Global Regularity for Three-dimensional Primitive Equations of Large Scale Ocean and Atmosphere Dynamics.
- 2 juin : Jean-Pierre Puel (Université de Versailles)
Contrôlabilité exacte pour les équations de Navier-Stokes et assimilation de données.
- 9 juin : Giorgio Velo (Université de Bologne et Université de Paris XI)
Long range scattering for the Maxwell-Schrodinger system.
- 16 juin : Norbert J. Mauser (Université de Vienne)
De Dirac-Maxwell à Vlasov-Poisson.
- 23 juin : Patrizia Pucci (Université de Pérouse)
On Elliptic Inequalities on Riemannian Manifolds.

PUBLICATIONS

- *Large investor trading impacts on volatility*. En collaboration avec J.M. Lasry. À paraître dans Comm. PDE.
- *Towards a self-consistent theory of volatility*. En collaboration avec J.M. Lasry. À paraître dans J. Maths. Pures Appl.
- *Correlations and bounds for stochastic volatility models*. En collaboration avec M. Musiela. À paraître dans Ann. IHP. Analyse Non Linéaire.
- *Instantaneous self-fulfilling of long-term prophecies on the probabilistic distribution of financial asset values*. En collaboration avec J.M. Lasry. À paraître dans Ann. IHP. Analyse Non Linéaire.
- *Some properties of diffusion processes with singular coefficients*. En collaboration avec M. Musiela. Comm. Appl. Anal. **10** (2006), p. 109-125.
- *Homogenization of « viscous » Hamilton-Jacobi equations in stationary ergodic media*. En collaboration avec P.E. Souganidis. Comm. PDE **30** (2005), p. 335-375.
- *On the uniqueness of the solution of the two-dimensional Navier-Stokes equation with a Dirac mass a initial vorticity*. En collaboration avec Isabelle Gallagher et Thierry Gallay.
- *On the homogenization and ergodic problems for fully nonlinear equations in half-space type domains*. En collaboration avec G. Barles, F. Da Lio et P.E. Souganidis.
- *On the energy of some microscopic stochastic lattices*. En collaboration avec X. Blanc et C. Le Bris.
- *Du discret au continu pour des modèles de réseaux aléatoires d'atomes*. En collaboration avec X. Blanc et C. Le Bris. À paraître dans C. R. Acad. Sci. Paris.
- *Convexity of solutions of parabolic equations*. En collaboration avec M. Musiela. C. R. Acad. Sci. Paris, 2006.
- *Homogenization of degenerate second order PDE in periodic and almost periodic environments and applications*. En collaboration avec P.E. Souganidis. Ann. IHP. Analyse Non Linéaire, **22** (2005), p. 667-677.
- *From Atoms to crystals : a mathematical journey*. En collaboration avec C. Le Bris. Bull. AMS, **42** (2005), p. 291-363.
- *Lattices and mean energy*. À paraître dans Bol. UMI.
- *Jeux à champ moyen. I — Le cas stationnaire*. En collaboration avec J.M. Lasry. À paraître dans C. R. Acad. Sci. Paris.
- *Jeux à champ moyen. II — Horizon fini et contrôle optimal*. En collaboration avec J.M. Lasry. À paraître dans C. R. Acad. Sci. Paris.
- *Une variante de la théorie de l'homogénéisation stochastique des opérateurs elliptiques*. En collaboration avec X. Blanc et C. Le Bris.

- Éditeur de l'Encyclopedia of Complexity and Systems Science.
- Équations aux dérivés partielles et applications. Leçon inaugurale du Collège de France, Collège de France/Fayard, 2006.

MISSIONS, INVITATIONS, CONFÉRENCES

- Mission à Singapour, trois conférences (19-21 septembre 2005).
- Conférence à l'IMPA, Rio de Janeiro (4 octobre 2005).
- Conférence COPEA, UFRJ, Rio de Janeiro (6 octobre 2005).
- Conférence au Séminaire Inter-académique franco-brésilien. Académie des Sciences, Paris (10 octobre 2005).
- Mission à l'Accademia Nazionale dei Lincei, Rome (10-13 novembre 2005).
- Série de deux conférences au Mathematical Institute, Oxford (14-15 novembre 2005).
- Colloquium de Mathématiques, Toulouse (22 novembre 2005).
- Conférence à l'IHP, Paris (9 janvier 2006).
- Cours (8 h) à l'Université d'Austin (16-27 janvier 2006).
- Cours (8 h) à l'Université d'Austin (21 février-3 mars 2006).
- Série de trois conférences à l'INDAM, Rome (5-6 avril 2006).
- Conférence à l'INDAM, Milan (12 juin 2006).

RESPONSABILITÉS COLLECTIVES ET FONCTIONS DIVERSES

- Professeur à temps partiel à l'École Polytechnique.
- Président du Conseil Scientifique de l'ENS.
- Président du Conseil Scientifique du CEA-DAM.
- Président du Conseil Scientifique d'EDF.
- Président du Conseil Scientifique de France Telecom.
- Président du Conseil Scientifique de la Fondation de Recherche pour l'Aéronautique et l'Espace.
- Président du jury du prix « Science et Défense ».
- Membre du Comité de Programme de ICM 2006.
- Membre du Visiting Committee du CEA.
- Membre du Conseil Scientifique de l'Institut Europlace de Finance.
- Membre du Scientific Advisory Panel de l'European Mathematical Society.

— Membre fondateur du Comité International de l'« International Summer School of Applied Mathematics », Morningside Institute, Chinese Academy of Sciences.

— Membre du Comité des Programmes Scientifiques du CNES.

— Membre de l'International Advisory Board de l'Institute of Mathematical Sciences de l'Imperial College.

— Membre du Conseil Scientifique de la Fondation du Risque.

— Administrateur d'Alcatel, Sark et Channel Bridge.

— Conseiller Scientifique auprès de BNP PARIBAS, CALYON, EADS-ST.

Théorie des Nombres

M. Don ZAGIER, professeur

COURS : FONCTIONS THÊTA (SUITE) ET PROPRIÉTÉS COMBINATOIRES DES FORMES MODULAIRES

Le cours de l'année précédente avait été dévoué à l'étude des séries thêta associées à des formes quadratiques définies positives (cas classique) et indéfinies. Dans cette deuxième partie ce sont les aspects purement combinatoires des formes modulaires qu'on va surtout étudier et les séries thêta ne seront pas toujours visibles, mais ce sont elles qui déterminent en fait toutes les structures qu'on découvre.

Valeurs zêta doubles et formes modulaires

Les « valeurs zêta multiples » ou « sommes d'Euler » sont les nombres définis par l'expression

$$\zeta(s_1, \dots, s_h) = \sum_{m_1 > \dots > m_h > 0} \frac{1}{m_1^{s_1} \dots m_h^{s_h}},$$

où les s_i sont des entiers strictement positifs avec $s_1 \geq 2$. Elles ont été beaucoup étudiées dans les dernières années à cause de leurs liens avec les invariants des nœuds, les intégrales de Feynman, et les périodes des motifs de Tate mixtes. Le cas des valeurs zêta doubles ($h = 2$) a des liens étroits avec la théorie des formes modulaires qui ont été élaborés dans un article récent écrit en collaboration avec H. Gangl et M. Kaneko et dont les résultats principaux sont présentés en détail dans le cours. On donne ici un bref résumé.

Pour un entier $k > 2$ donné, il y a $k - 2$ valeurs zêta doubles de poids k ,

$$\zeta(r, s) = \sum_{m > n > 0} \frac{1}{m^r n^s} \quad (r \geq 2, s \geq 1, r + s = k).$$

Ces nombres satisfont, comme toutes les valeurs zêta multiples, aux « relations de mélange doubles », qui ici prennent la forme

$$\zeta(r, s) + \zeta(s, r) = \zeta(r) \zeta(s) - \zeta(k) \quad (r + s = k; r, s \geq 2),$$

$$(1) \quad \sum_{r=2}^{k-1} \left[\binom{r-1}{j-1} + \binom{r-1}{k-j-1} \right] \zeta(r, k-r) = \zeta(j) \zeta(k-j) \quad (2 \leq j \leq \frac{k}{2}).$$

Dans le cas de k impair, déjà Euler a découvert que tous les $\zeta(r, s)$ s'expriment comme des combinaisons linéaires à coefficients rationnels de produits de deux valeurs zêta ordinaires (fonction zêta de Riemann), par exemple $\zeta(3, 4) = -18\zeta(7) + 10\zeta(2)\zeta(5) + \zeta(3)\zeta(4)$. Dans le cas de k pair la situation est beaucoup plus compliquée et est liée à l'espace $M_k = M_k(\Gamma_1)$ des formes modulaires de poids k sur le groupe modulaire $\Gamma_1 = \text{SL}(2, \mathbb{Z})$. (Notez que $M_k = \{0\}$ pour k impair.) La première telle relation est le fait que le nombre de relations linéaires sur \mathbb{Q} parmi les valeurs $\zeta(k)$ et $\zeta(r, s)$ avec $r + s = k$ et r et s impairs (ou plutôt le nombre de relations démontrables, qui n'est que conjecturalement le nombre total) est exactement égal à $\dim M_k$. Il y a donc toujours au moins une telle relation, puisque M_k contient au moins une forme modulaire non nulle, la série d'Eisenstein $G_k(\tau)$; c'est la relation

$$(2) \quad \sum_{\substack{2 \leq r \leq k-1 \\ r \text{ impair}}} \zeta(r, k-r) = \frac{1}{4} \zeta(k).$$

(Le fait que la somme de *toutes* les valeurs $\zeta(r, k-r)$ est égale à $\zeta(k)$ avait déjà été trouvé par Euler.) La première fois où il y a une relation indépendante de (2) est le cas $k = 12$, où M_k contient en dehors de $G_{12}(\tau)$ la forme parabolique $\Delta(\tau)$ et où l'on a la relation

$$(3) \quad 28 \zeta(9, 3) + 150 \zeta(7, 5) + 168 \zeta(5, 7) = \frac{5197}{691} \zeta(12).$$

Il n'y a pas de rapport visible entre les coefficients d'une telle relation et les nombres liés aux formes paraboliques. Pour comprendre le lien, il faut travailler avec les « valeurs zêta doubles formelles » (ce sont des variables $Z_{r,s}$ satisfaisant aux relations de mélange doubles (1)). Alors le membre de droit d'une relation comme (3) ne sera plus un multiple de Z_k (l'analogue formel de $\zeta(k)$), mais plutôt une combinaison linéaire d'expressions $P_{r,s} = Z_{r,s} + Z_{s,r} + Z_k$ (valeurs formelles symétrisées) avec r et s pairs, par exemple la relation (3) sera remplacée par :

$$28 Z_{9,3} + 150 Z_{7,5} + 168 Z_{5,7} = 28 P_{4,8} + \frac{95}{3} P_{6,6} - \frac{167}{3} Z_{12}.$$

Les $P_{r,s}$ correspondent dans le monde « réel » (c'est-à-dire la réalisation des variables formelles $Z_{r,s}$ par les valeurs réelles $\zeta(r, s) \in \mathbb{R}$) à $\zeta(r, s) + \zeta(s, r) + \zeta(k)$ et donc, par la première des relations (1), aux produits $\zeta(r)\zeta(s)$ qui pour r et s pairs sont des multiples rationnels de π^k (et donc aussi de $\zeta(k)$). Les coefficients des relations s'obtiennent d'une manière explicite, bien qu'un peu compliquée, à partir des coefficients des « polynômes des périodes impairs » des formes paraboliques dans M_k . (Pour la théorie de ces polynômes, voir les résumés de cours de 2002-2003 et 2003-2004.)

Dans la réalisation réelle, tous les $P_{r,s}$ avec r et s pairs sont proportionnels à Z_k , comme on vient de le remarquer. Le deuxième lien entre valeurs zêta doubles et formes modulaires est le fait que ceci n'est plus vrai au niveau formel et que, au contraire, une relation $\sum_{r,s \text{ pairs}} \lambda_{r,s} P_{r,s} = \lambda Z_k$ avec $\lambda_{r,s}, \lambda \in \mathbb{Q}$ est vraie si et seulement si la relation correspondante $\sum \lambda_{r,s} \zeta(r)\zeta(s) = \lambda \zeta(k)$ « se relève aux formes modulaires » dans le sens que l'on a $\sum \lambda_{r,s} G_r(\tau)G_s(\tau) = \lambda G_k(\tau)$, où $G_r(\tau)$ est la série d'Eisenstein de poids r , dont le terme constant est égal à $\zeta(r)$. (Il faut modifier cet énoncé légèrement dans le cas où $\lambda_{2,k-2} + \lambda_{k-2,2}$ est différent de 0 pour tenir compte du fait que la série d'Eisenstein G_2 n'est pas modulaire.) Les coefficients $\lambda_{r,s}$ pour lesquels ceci a lieu sont, à des facteurs simples près, les coefficients des polynômes des périodes *pairs* des formes modulaires dans M_k .

Séries d'Eisenstein doubles

Tous les énoncés donnés ci-dessus possèdent des démonstrations purement combinatoires, en utilisant les relations de mélange (1) et les propriétés connues des polynômes des périodes des formes modulaires. Toutefois, il y a une façon beaucoup plus intéressante de les comprendre, à l'aide des *séries d'Eisenstein doubles*. Il y en a deux espèces. Tout d'abord, on peut écrire la définition de la série d'Eisenstein $G_k(\tau)$ usuelle ($k \geq 4$ pair) comme

$$(4) \quad G_k(\tau) = \sum_{\substack{\mathbf{m} \in \mathbb{Z}\tau + \mathbb{Z} \\ \mathbf{m} > 0}} \frac{1}{\mathbf{m}^k} ,$$

où $\mathbf{m} > 0$ signifie que $\mathbf{m} = a\tau + b$ avec $a > 0$ ou $a = 0, b > 0$. On pose alors

$$(5) \quad G_{r,s}(\tau) = \sum_{\substack{\mathbf{m}, \mathbf{n} \in \mathbb{Z}\tau + \mathbb{Z} \\ \mathbf{m} > \mathbf{n} > 0}} \frac{1}{\mathbf{m}^r \mathbf{n}^s} ,$$

où $\mathbf{m} > \mathbf{n}$ signifie que $\mathbf{m} - \mathbf{n} > 0$. Cette série est absolument convergente pour $r \geq 3, s \geq 2$, et on peut lui donner un sens dans certains autres cas. S'il n'y avait pas des problèmes de convergence, on pourrait déduire par un calcul formel et simple que les fonctions $G_{r,s}(\tau)$ satisfont aux mêmes relations de mélange que les valeurs zêta doubles, c'est-à-dire aux relations (1) avec $\zeta(r,s), \zeta(r)\zeta(s)$ et $\zeta(k)$ remplacés par $G_{r,s}(\tau), G_r(\tau)G_s(\tau)$ et $G_k(\tau)$. Les cas de non-convergence compliquent beaucoup l'analyse, mais le principe reste vrai et ceci explique pourquoi seules les relations « relevables à M_k » entre les produits de zêtas formels $P_{r,s}$ sont démontrables par des calculs au niveau purement formel.

Mais il y a aussi une autre sorte de série d'Eisenstein double, qu'on peut appeler les *séries d'Eisenstein doubles combinatoires*. On les obtient en remplaçant (4) par l'autre définition des séries d'Eisenstein usuelles, en termes de leurs développements de Fourier :

$$(6) \quad (2i\pi)^{-k} G_k(\tau) = \frac{\zeta(k)}{(2i\pi)^k} + g_k(q), \quad g_k(q) := \frac{(-1)^k}{(k-1)!} \sum_{u,n>0} u^{k-1} q^{un},$$

où $q = e^{2i\pi\tau}$ comme d'habitude. On définit alors la série d'Eisenstein double combinatoire comme

$$(7) \quad g_{r,s}(q) = \frac{(-1)^{r+s}}{(r-1)!(s-1)!} \sum_{\substack{m>n>0 \\ u,v>0}} u^{r-1} v^{s-1} q^{um+vn} \in \mathbb{Q}[[q]].$$

Ces séries satisfont elles aussi à une version des relations de mélange doubles et on en tire les mêmes conclusions qu'auparavant. En plus, il y a un lien direct entre les deux types de série d'Eisenstein double : un calcul long mais assez amusant montre que le développement de Fourier de la fonction périodique $G_{r,s}(\tau)$ est la somme de trois termes, un terme constant $\zeta(r, s)$, un terme « mixte » qui est une combinaison linéaire à coefficients rationnels de produits $(2i\pi)^h \zeta(p) g_h(q)$ avec $h + p = r + s$, et la fonction $(2i\pi)^{r+s} g_{r,s}(q)$.

Formes modulaires combinatoires

Ces idées peuvent être étendues pour livrer toute une théorie des « formes modulaires combinatoires » dans laquelle on démontre les identités usuelles entre les formes modulaires en n'utilisant que leurs développements en séries formelles, sans jamais se servir de la modularité. On définit pour chaque k positif et pair la

série d'Eisenstein combinatoire comme $G_k^c(q) = \frac{-B_k}{2k} + g_k(q) \in \mathbb{Q}[[q]]$, où B_k est

le k -ième nombre de Bernoulli et $g_k(q)$ la série formelle définie dans (6). Cette fonction n'est bien sûr rien d'autre que $(2i\pi)^{-k} G_k(\tau)$, donc modulaire pour $k > 2$ et quasi modulaire pour $k = 2$, et la théorie des formes modulaires nous donne immédiatement un grand nombre de relations entre les G_k^c : l'espace M_k^c engendré par

G_k^c et les produits $G_r^c G_{k-r}^c$ ($4 \leq r \leq k-4$, r pair) est de dimension $\frac{k}{12} + O(1)$; le

produit d'un élément de M_k^c avec un élément de M_h^c est un élément de M_{k+h}^c ; chaque élément de M_k^c est un polynôme en G_4^c et G_6^c ; les « crochets de Rankin-Cohen » $[G_r^c, G_s^c]_n$ (voir les résumés de cours des années 2000-2001 et 2001-2002) sont contenus dans M_{r+s+2n}^c pour tous $r, s \geq 4$ pairs et $n \geq 0$; l'anneau engendré par G_2^c, G_4^c et G_6^c est fermé par rapport à la différentiation, etc. On peut se demander si tous ces énoncés, faciles à démontrer en utilisant la modularité des G_k^c mais dont la formulation est purement élémentaire, possèdent des démonstrations qui sont aussi purement élémentaires et formelles, sans faire aucun recours aux processus infinis. Ceci est effectivement possible. L'idée de base, qui avait déjà été donnée par Skoruppa il y a plusieurs années, peut être développée assez loin. On utilise l'identité

$$f_N(m, n) = f_N(m+n, n) + f_N(m, m+n) + \varepsilon_N(m+n) \quad (m, n \in \mathbb{Z}_{>0}),$$

où les fonctions f_N et ε_N sont définies, pour un entier $N > 0$ fixé, par

$$(8) \quad f_N(m, n) = \#\{(a, b) \in \mathbb{Z}_{>0}^2 \mid ma + nb = N\}, \quad \varepsilon_N(n) = \begin{cases} 1 & \text{si } n \mid N, \\ 0 & \text{si } n \nmid N. \end{cases}$$

En multipliant l'identité (8) par un polynôme en m et n convenablement choisi et faisant la sommation (finie) sur tout (m, n) dans le quadrant positif, on trouve des identités entre les produits de séries d'Eisenstein combinatoires $G_r^c G_s^c$. Une version plus compliquée permet de traiter aussi les produits de dérivées de séries d'Eisenstein combinatoires et ainsi les crochets de Rankin-Cohen. Le tout est très étroitement lié aux séries d'Eisenstein doubles combinatoires définies dans l'équation (7), où on voit déjà apparaître les séries thêtas associées aux formes quadratiques indéfinies (ici, la forme quaternaire $um + vn$).

Les formes toriques et les sommes de Kontsevich-Nahm

Plusieurs autres thèmes appartenant au complexe d'idées « aspects combinatoires des formes modulaires » ont été abordés. En particulier, on a discuté les « formes modulaires toriques » de Borisov et Gunnells. Ce sont des séries formelles en q associées aux variétés toriques complètes, données par des expressions compliquées qui sont des combinaisons linéaires finies de certaines sommes relativement simples portant sur les points entiers d'un cône, dont les auteurs démontrent qu'elles sont toujours des formes modulaires. La démonstration utilise la combinatoire associée aux variétés toriques (éventails polyédraux rationnels), le théorème de Hirzebruch-Riemann-Roch, et la théorie des séries thêta classiques.

Une construction liée est celle de la somme de Kontsevich et Nahm (travaux non publiés) :

$$(9) \quad \sum_{\substack{x \in \mathbb{Z}^n \\ L_1(x), \dots, L_k(x) \neq 0}} \prod_{i=1}^k \frac{1}{1 - q^{L_i(x)}},$$

où les L_i sont des formes linéaires sur \mathbb{R}^n à coefficients entiers qui ne prennent pas simultanément des valeurs du même signe (ce qui revient à dire que $L_i(x) = c_i \cdot x$ où $c_i \in \mathbb{R}^n$ sont des vecteurs dont la clôture convexe contient 0). L'énoncé est qu'une telle somme est toujours une somme finie de formes modulaires et quasi-modulaires de poids $\leq k$. Là aussi on peut, en développant les séries formelles, interpréter ces fonctions comme une sorte de série d'Eisenstein combinatoire, ou comme une sorte de série thêta combinatoire.

Un troisième thème traité dans le cours, mais qui ne sera pas discuté ici, était une découverte récente de Felder et Varchenko qui utilise les valeurs des fonctions $G_k(\tau)$ définies par (4) ou (6) dans le cas de k impair, où elles ne sont plus modulaires, pour construire un cocycle pour le groupe $\mathrm{SL}_3(\mathbb{Z})$.

Faussees formes modulaires

Enfin, on a repris le sujet traité l'année passée des « mock theta functions » de Ramanujan et de leurs généralisations, les *fausses formes modulaires*. Cette théorie, qui a été inaugurée dans la thèse doctorale de Sander Zwegers et que nous

avons élaborée par la suite, est une extension de la théorie des formes modulaires où l'on étudie des séries de puissances ou de Laurent $f(\tau) = \sum a_n q^n$ qui ne sont pas modulaires mais qui le deviennent si on leur ajoute un terme non holomorphe qui est une sorte d'intégrale d'Eichler d'une forme modulaire de poids complémentaire (c'est-à-dire de poids $2 - k$ si f est de poids k). Les fausses formes modulaires ont des propriétés combinatoires assez remarquables et apparaissent aussi dans l'étude des invariants quantiques de certaines variétés de dimension 3. La théorie a été passée en revue et un certain nombre d'exemples nouveaux ont été présentés. On en donne un ici. Définissons pour $k > 0$ pair une « fausse série d'Eisenstein » F_k par

$$F_k = \sum_{\substack{n \in \mathbb{Z} \\ n \neq 0}} (-1)^n \binom{-3}{n-1} n^{k-1} \frac{q^{n(n+1)/6}}{1-q^n} = -\sum_{r>s>0} \binom{12}{r^2-s^2} s^{k-1} q^{rs/6} \in \mathbb{Z}_i[[q]]$$

(l'égalité des deux définitions n'est pas totalement évidente), les deux premières valeurs étant

$$F_2 = q + 2q^2 + q^3 + 2q^4 - q^5 + 3q^6 - 2q^7 + \dots, \\ F_4 = 7q + 26q^2 + 7q^3 + 26q^4 - 91q^5 + 63q^6 - 2q^7 + \dots$$

Alors la fonction F_k est une fausse forme modulaire en τ (où $q = e^{2i\pi\tau}$) de poids k sur le groupe modulaire $\Gamma_1 = \text{SL}(2, \mathbb{Z})$. Sans expliquer ce que cela signifie en détail, on peut en donner des conséquences explicites. Si chaque F_k était modulaire ou quasi modulaire de poids k , la fonction $f := (E_2 - 12F_2)/\eta$, où $E_2(\tau) = 1 - 24 \sum_{n=1}^{\infty} nq^n/(1-q^n)$ est la série d'Eisenstein quasi modulaire de poids 2 et $\eta(\tau) = q^{1/24} \prod_{n=1}^{\infty} (1-q^n)$ la fonction êta de Dedekind (qui est modulaire de poids 1/2), serait une forme modulaire ou quasi modulaire de poids 3/2, et les crochets de Rankin-Cohen $[f, \eta]_n$ seraient modulaires ou quasi modulaires de poids $2n + 2$ pour tout $n > 0$. Ce n'est pas le cas, mais une certaine combinaison linéaire de $[f, \eta]_n$ et de F_{2n+2} est une forme modulaire de poids $2n + 2$ sur Γ_1 pour tout $n > 0$. Pour $n = 1$, cela donne par exemple l'identité $F_4 - E_2 F_2 + 6F_2' - E_2' = 0$, où $'$ est l'opération de différentiation $F' = (2i\pi)^{-1} dF/d\tau = q dF/dq$. En comparant les coefficients de Fourier des deux côtés de ces identités, on obtient des identités combinatoires du même type que celles déduites des relations entre les formes modulaires, mais qui ne peuvent pas être obtenues à partir de la théorie classique.

COURS À PENNSYLVANIA STATE UNIVERSITY :
« NEW ASPECTS OF MODULAR FORMS »

Ce cours de six exposés a été dévoué aux aspects moins connus de la théorie des formes modulaires. Dans plusieurs cas il s'agissait de thèmes déjà traités dans des cours donnés au Collège de France, mais un certain nombre des sujets étaient nouveaux. Les thèmes individuels étaient les suivants :

1. Formes modulaires et leurs dérivés

Introduction aux formes modulaires et quasi modulaires et quelques-unes de leurs applications, par exemple à un problème concernant les fonctions périodiques et à un problème venant de la théorie de la percolation.

2. Formes modulaires et équations différentielles

Les formes modulaires, exprimées localement en termes d'une fonction modulaire, satisfont à des équations différentielles linéaires. Ce fait, qui est lié au thème du premier exposé, a des applications de nature très différente, notamment la version donnée par Beukers de la démonstration célèbre d'Apéry de l'irrationalité de $\zeta(3)$.

3. Fonctions quadratiques et formes modulaires

En commençant par des questions élémentaires concernant la sommation de polynômes quadratiques à coefficients entiers et à discriminant donné, on est mené automatiquement à des identités surprenantes liées aux formes modulaires. Un exemple simple est l'identité $\sum \max(ax^2 + bx + c, 0) = 2$, valable pour tout nombre réel x , où la sommation porte sur les triples $(a, b, c) \in \mathbb{Z}^3$ avec $a < 0$ et $b^2 - 4ac = 5$.

4. Polynômes des périodes des formes modulaires

Les propriétés arithmétiques essentielles des formes modulaires peuvent être décrites en termes de leurs polynômes des périodes. Cette construction, connue depuis longtemps, a des nouveaux aspects liés aux fonctions quadratiques traitées dans la conférence précédente et aux « valeurs zêta doubles » découvertes par Euler.

5. Fausses fonctions thêta et séries thêta des formes quadratiques indéfinies

Les séries thêta donnent l'une des constructions les plus utiles des formes modulaires et ont beaucoup d'applications dans les domaines tels que la théorie de codage ou l'étude de la géométrie des réseaux. Elles sont associées aux formes quadratiques définies positives. Essayer d'étendre cette théorie au cas des formes quadratiques indéfinies mène à des questions arithmétiques nouvelles liées aux fonctions thêta « mock » de Ramanujan.

6. Formes modulaires quantiques

Ce dernier sujet, qui a des liens avec les trois précédents, concerne les valeurs limites des formes modulaires aux racines d'unité. Ceci est à l'origine de la parution des formes modulaires (classiques ou « mock ») dans le contexte des invariants quantiques des variétés de dimension 3.

COURS À L'ÉCOLE NORMALE SUPÉRIEURE : « BOUILLON MATHÉMATIQUE »

Le cours « Bouillon Mathématique » donné annuellement à l'ENS a changé cette année de format. Au lieu de la « promenade hors des sentiers battus » usuelle, c'était une série de conférences autour de certains sujets très liés entre eux (et non

sans rapport avec le sujet du cours principal donné au Collège de France). Il s'agissait surtout des sommes sur les réseaux et des objets mathématiques liés comme les nombres et les polynômes de Bernoulli, les sommes de Dedekind, les valeurs zêta multiples, etc. Le résultat central est le fait, relativement simple à démontrer mais assez compliqué d'un point de vue algorithmique, que la valeur de n'importe quelle somme convergente de la forme

$$\sum_{\substack{x \in \mathbb{Z}^n \\ L_1(x), \dots, L_k(x) \neq 0}} \frac{1}{L_1(x) \dots L_k(x)},$$

où les L_i sont des formes linéaires sur \mathbb{R}^n à coefficients rationnels, est toujours un multiple rationnel de π^k . C'est une version plus élémentaire de l'énoncé (trouvé plus tard) de Kontsevich et Nahm sur les sommes (9) discutées ci-dessus.

Comme d'habitude, plusieurs élèves ont rédigé des textes donnant des versions plus détaillées des énoncés et des démonstrations traités dans le cours.

CONFÉRENCES INVITÉES

Philadelphie, États-Unis, septembre 2005 : *Theta functions and mock theta functions*. Penn Mathematics Colloquium, University of Pennsylvania.

Philadelphie, États-Unis, septembre 2005 : *Dilogarithms, 3-manifolds, and modular forms*. Galois Seminar, University of Pennsylvania.

State College, États-Unis, septembre 2005 : *New Aspects of Modular Forms* (6 exposés). Distinguished Visiting Professor Lecture Series, Pennsylvania State University.

State College, États-Unis, octobre 2005 : *How old was Diophantus's son ?* Conférence spéciale pour étudiants, Pennsylvania State University.

State College, États-Unis, septembre 2005 : *The enigma of Ramanujan's mock theta functions*. Colloquium, Pennsylvania State University.

Princeton, États-Unis, octobre 2005 : *Quantum aspects of modular forms*. Colloque spécial, Université de Princeton.

Princeton, États-Unis, octobre 2005 : *Indefinite theta functions and mock theta functions*. Colloque spécial, Institute for Advanced Study.

Londres, Angleterre, novembre 2005 : *Double zeta values and modular forms*. London number theory seminar, Imperial College.

Londres, Angleterre, novembre 2005 : *Dilogarithms and the Bloch group : from algebraic K-theory to modular forms to conformal field theory*. Colloquium, King's College.

Fribourg, Suisse, décembre 2005 : *Modular forms, mock modular forms, and combinatorics*. Plancherel-Vorlesung, conférence spéciale annuelle de l'Université de Fribourg.

Paris, janvier 2006 : *Périodes des formes modulaires et réduction des formes quadratiques*. Séminaire de Théorie des Nombres de Chevaleret.

Fukuoka, Japon, février 2006 : *Mock modular forms*. Conference on L-functions, Université de Kyushu.

Utrecht, Pays-Bas, mars 2006 : *The Birch and Swinnerton-Dyer Conjecture*. Stafcolloquium « fundamental problems », Université d'Utrecht.

Paris, mars 2006 : *Les fausses (« mock ») formes modulaires*. Colloquium de Mathématiques, Institut de Mathématiques de Jussieu.

Cambridge, États-Unis, avril 2006 : *Mellin transforms, zeta values and the Casimir effect*. Basic notions seminar, Université de Harvard.

Oberwolfach, Allemagne, mai 2006 : 1. *Dilogarithms, K-theory and q-series*. 2. *Double zeta values and modular forms*. 3. *Modular forms, multiple zeta values and the twisted Hopf algebra of Connes and Moscovici* (3 exposés). Workshop « Zeta Functions, Index and Twisted K-Theory ; Interactions with Physics », Mathematisches Forschungsinstitut Oberwolfach.

Hanovre, Allemagne, mai 2006 : *Die Nahmsche Vermutung : eine Verbindung zwischen Modulformen, konformen Feldtheorien und algebraischer K-Theorie*. Colloque de Mathématique et Physique, Université de Hanovre.

Banff, Canada, juin 2006 : 1. *Modular forms and differential equations*. 2. *Quasimodular forms, Rankin-Cohen brackets and related algebraic structures* (2 exposés). Conference on Modular forms and String Duality, Banff International Research Station for Mathematical Innovation and Discovery.

Bonn, Allemagne, juillet 2006 : *The dilogarithm function* (2 exposés). Conférences pour membres de l'école doctorale « IMPRS », Max-Planck-Institut für Mathematik.

Munich, Allemagne, juillet 2006 : *The conjecture of Birch and Swinnerton-Dyer : very modern answers to very ancient problems on numbers*. « Outstanding problems in mathematics : challenges or dead end ? », European Open Science Forum.

Berlin, Allemagne, juillet 2006 : *q-Hypergeometric Series and Modular Forms*. Algorithmic Number Theory Symposium, Université de Berlin.

PUBLICATIONS

(avec K. Ihara et M. Kaneko) Derivation and double shuffle relations for multiple zeta values. *Compositio Math.* **142** (2006), 307-338.

(avec T. Dokchitser et R. de Jeu) Numerical verification of Beilinson's conjecture for K_2 of hyperelliptic curves. *Compositio Math.* **142** (2006), 339-373.

Ramanujan à Hardy : de la première à la dernière lettre. Dans *Les grands mathématiciens*, hors-série, n° 25, Bibliothèque Tangente (2006), 60-65.

(avec H. Gangl et M. Kaneko) Double zeta values and modular forms. *Automorphic forms and Zeta functions. Proceedings of the conference in memory of Tsuneo Arakawa*, Böcherer, S., Ibukiyama, T., Kaneko, M. et Sato, F. (Eds.), World Scientific (2006), 71-106.

The Mellin transform and other useful analytic techniques. Appendice au livre *Quantum Field Theory I : Basics in Mathematics and Physics. A Bridge Between Mathematicians and Physicists* par E. Zeidler, Springer-Verlag (2006), 305-323.

The dilogarithm function. *Frontiers in Number Theory, Physics, and Geometry II*, Cartier, P., Julia, B., Moussa, P., Vanhove, P. (Eds.), Springer-Verlag (2006), 3-65.

Physique quantique

M. Serge HAROCHE, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

Le cours de l'année 2005-2006

Le cours donné au Collège de France, de janvier à mars 2006 était intitulé « **Intrication et information quantique : où en sont les expériences ?** » Il s'agit de la suite d'une série de cours sur l'information quantique. Après avoir présenté au cours des années précédentes les principes de cette physique et décrit des expériences d'électrodynamique en cavité qui les illustrent simplement, nous avons abordé une analyse d'expériences récentes d'intrication et de manipulation de bits quantiques réalisées dans d'autres domaines de l'optique quantique. Le cours de cette année a été essentiellement consacré à la description d'expériences d'ions piégés. Chaque leçon était accompagnée d'une présentation par ordinateur (*powerpoint*) consultable dès le jour du cours sur le site Internet du Collège de France et de l'École normale supérieure ou, plus directement, à l'adresse internet www.cqed.org.

Un tiers de l'enseignement de la chaire a par ailleurs été donné en Italie, au Laboratoire européen de spectroscopie laser (LENS) de Florence. Cet enseignement à l'étranger était intitulé : « **Quantum information : a review of experiments** ». Il a présenté une synthèse des expériences récentes d'information quantique réalisées avec des atomes dans des cavités, des ions piégés et des atomes froids dans des réseaux optiques. Il a été conclu à l'Université de Florence par une conférence plus générale portant sur les principes de la physique quantique, dont le titre était « **Reality in the quantum world** ».

La série de cours donnés depuis la leçon inaugurale de la chaire de physique quantique en 2001 (tous consultables sur le serveur www.cqed.org) a décrit les méthodes générales qui permettent de manipuler de l'information codée dans des systèmes d'atomes ou de photons en exploitant les propriétés des interférences quantiques et de l'intrication. Nous avons également analysé les processus de décohérence qui tendent à détruire les cohérences indispensables à la mise en

œuvre de l'information quantique et nous avons décrit des méthodes permettant de minimiser la décohérence ou d'en corriger les effets. Ces cours ont été généralement illustrés par la description d'expériences réalisées dans notre groupe de recherche à l'ENS avec des atomes dans des cavités piégeant des photons micro-ondes (électrodynamique quantique en cavité). Nous abordons à partir de l'année 2005-2006 l'étude d'autres systèmes utilisant comme bits quantiques des atomes, ionisés ou neutres, confinés dans des pièges à très basse température. Le cours de cette année, consacré aux ions piégés présentait, avec les principes généraux de cette physique, des expériences récentes réalisées dans deux groupes de recherche, celui de Rainer Blatt à l'Université d'Innsbruck (Autriche) et celui de David Wineland au laboratoire du NIST à Boulder (Colorado). Les thèmes du cours, réparti sur sept leçons, étaient les suivants :

1. Principe des opérations d'information quantique réalisées avec des ions piégés.
2. Outils de la physique des ions (I) : méthodes générales et refroidissement radiatif.
3. Outils de la physique des ions (II) : interaction ion-laser, opérations à un et deux qubits.
4. Outils de la physique des ions (III). Environnements sur mesure et décohérence.
5. Logique quantique avec des ions piégés (I).
6. Logique quantique avec des ions piégés (II).
7. Logique quantique avec des ions piégés (III). Conclusion et introduction du cours 2006-2007.

La première leçon a présenté le principe de réalisation des portes quantiques à un ou deux qubits sur un système d'ions à deux niveaux électroniques piégé(s) dans un potentiel harmonique. Nous avons noté l'analogie de ce système avec celui de l'électrodynamique en cavité traité dans les cours antérieurs. Cette introduction est également l'occasion de rappeler un certain nombre de résultats établis précédemment (équation pilote et méthode de Monte Carlo pour décrire la relaxation, description de qubits sur la sphère de Bloch, entropie d'intrication, etc.).

Dans la deuxième leçon, nous avons commencé à décrire les méthodes employées pour manipuler des ions piégés en information quantique. Nous avons analysé les propriétés du piège quadripolaire de Paul et montré comment on pouvait y séparer dans le mouvement des ions un micro- et un macro-mouvement. Après avoir donné quelques ordres de grandeur, nous avons décrit le piège de Paul linéaire permettant de confiner une chaîne d'ions couplés entre eux par l'interaction de Coulomb. Nous avons décrit le processus de cristallisation dans un tel piège et analysé les modes de vibration de deux ou trois ions, puis généralisé à un nombre d'ions plus grand. Nous avons ensuite abordé le problème important du refroidissement radiatif des ions, en commençant par le pré-refroidissement Doppler utilisant une transition de grande largeur naturelle. Nous avons évalué la température limite atteinte par ce processus, puis décrit un mécanisme de refroidissement additionnel « par bande latérale rouge » utilisant une transition

de faible largeur naturelle. Nous avons introduit à cette occasion le paramètre de Lamb-Dicke, essentiel dans la description du couplage des ions piégés avec le rayonnement laser. Nous avons enfin analysé qualitativement le refroidissement d'un mode de vibration collectif par action sur un seul ion, ce qu'on appelle le refroidissement par « sympathie ».

La troisième leçon a commencé par la description d'autres méthodes de refroidissement laser, adaptées à quelques cas particuliers (refroidissement par bande latérale Raman du *Béryllium* et refroidissement par acquisition d'information (méthode stochastique). Puis nous nous sommes attachés à décrire en détail le hamiltonien d'interaction d'un ion avec un laser, en traitant quantiquement le mouvement de l'ion. Le Hamiltonien a été développé en puissance du paramètre de Lamb-Dicke, ce qui a permis de séparer les termes responsables des résonances de bande centrale (porteuse) et latérales. Les premiers correspondent à l'absorption ou émission d'un photon laser par l'ion, sans changement du nombre de phonons de vibration alors que les seconds sont associés à des changements simultanés des nombres de quanta lumineux et de vibration. L'interaction avec la porteuse permet les opérations à un qubit, équivalentes à une rotation du qubit. L'interaction résonnante sur les premières bandes latérales est décrite par des termes analogues à ceux que l'on rencontre en électrodynamique en cavité, d'où la grande similitude de la physique des ions avec celle des atomes de Rydberg en cavité étudiée dans les années précédentes. Nous avons décrit le phénomène d'oscillation de Rabi d'un ion et analysé qualitativement les opérations d'intrication entre états qubit de l'ion et le mode de vibration. La leçon s'est achevée avec la description d'une expérience d'intrication de deux ions, comportant une mesure d'inégalité de Bell.

Dans la quatrième leçon, nous avons montré comment on pouvait exciter et détecter des états cohérents du mouvement d'un ion dans un piège harmonique. Nous avons analysé les oscillations de Rabi d'un ion dans un état cohérent et retrouvé dans ce contexte le phénomène d'effondrement et de résurgence du signal, déjà décrit dans le cadre de l'électrodynamique en cavité. Nous avons analysé une expérience de préparation et de détection de superpositions d'états cohérents, dite de chats de Schrödinger. Nous avons ensuite rappelé comment on pouvait réaliser des environnements artificiels pour l'état de vibration d'un ion piégé, en présence d'une émission spontanée contrôlée du qubit. Nous avons appliqué cette méthode en décrivant des schémas d'excitation laser « protégeant » des états spécifiques (voir aussi cours 2004-2005).

La cinquième leçon a abordé la description précise des opérations de logique quantique avec des ions piégés. Nous avons rappelé la définition des portes de phase et control-not et le lien qui existe entre elles. Nous avons exposé le principe de la porte de Cirac et Zoller et sa réalisation partielle par le groupe de Boulder, puis complète par le groupe d'Innsbruck. Nous avons montré comment l'opération de la porte pouvait être analysée en détail par des opérations dites

de tomographie des ions. Nous avons enfin décrit une expérience de téléportation à trois ions réalisée par le groupe d'Innsbruck.

La sixième leçon a poursuivi la description des expériences d'intrication d'ions piégés. La définition des états GHZ et W a été donnée ainsi qu'une analyse de la décohérence de ces états par *mesure non lue* de l'un des ions. Nous avons décrit deux études du groupe d'Innsbruck dans lesquelles des états intriqués GHZ et W ont été générés par adressage individuel des ions et étudiés par tomographie. La première, limitée à $N=3$, montre comment la mesure non lue d'un des ions affecte l'opérateur densité de l'ensemble (décohérence). Elle démontre également des procédures simples de gomme quantique. La seconde étude a généré et réalisé la tomographie complète d'états W comprenant jusqu'à 8 ions. Nous avons ensuite donné le principe de la porte topologique, basée sur le déplacement en boucle dans son espace de phase d'un mode de vibration collectif accumulant une phase dépendant de l'état interne des ions. Nous avons décrit une expérience du groupe de Boulder illustrant ce principe sur deux ions Be^+ .

La septième leçon a porté principalement sur la manipulation collective des ions dans un piège linéaire (expériences du groupe de Boulder). On y a rappelé la description de N ions manipulés symétriquement comme un moment angulaire $J = N/2$. Les états de ce moment angulaire (États de Dicke) ont été analysés. La préparation d'états GHZ par action d'un hamiltonien effectif en J_y^2 a été décrite. Deux manières de réaliser cet hamiltonien par adressage collectif des ions ont été proposées. Une expérience de préparation d'état GHZ à 4,5 et 6 ions a été disséquée (expérience de Boulder). Le cours s'est conclu par une discussion des succès et limites des expériences d'information quantique avec des ions, et par une brève introduction à l'information quantique avec des atomes neutres ultra-froids et piégés. À côté de l'approche « bottom-up » des ions piégés, il existe en effet une approche dite « top-down » qui consiste à fabriquer des réseaux de qubits en partant d'un échantillon formé d'un grand nombre d'atomes très froids (condensat de Bose-Einstein) et en ordonnant ces atomes dans un réseau optique. Ces systèmes seront décrits dans le cours 2006-2007.

Enseignement du Collège de France à l'étranger

L'enseignement donné à Florence était destiné aux étudiants et aux chercheurs du Laboratoire Européen de Spectroscopie Laser (sauf la dernière leçon destinée à un public plus large). Ce cours a porté sur la description d'expériences d'optique et d'information quantique. Il s'est agi de comparer les méthodes de l'électrodynamique quantique en cavité avec celles des ions piégés et des atomes froids dans des réseaux optiques. Les trois leçons spécialisées étaient intitulées :

1. Quantum logic in Cavity Quantum Electrodynamics (CQED).
2. Quantum logic in ion trap physics.
3. Mesoscopic state superpositions in CQED, ion traps and BEC physics.

Les séminaires de l'année 2005-2006

Une série de six séminaires accompagnait le cours du Collège de France à Paris en le complétant et en illustrant différents aspects (le septième séminaire, prévu le 13 mars, a été annulé en raison d'une indisposition du conférencier). En voici la liste dans l'ordre où ils ont été donnés :

30 janvier 2005 : *Les condensats au plat pays : gaz de Bose en dimension réduite*, Jean Dalibard, ENS, Paris.

6 février 2005 : *Optical cavity quantum electrodynamics*, Gerhard Rempe, Max-Planck-Institut für Quantenoptik, Munich, Allemagne.

13 février 2005 : *De l'observation d'atomes neutres individuels au traitement de l'information quantique*, Arno Rauschenbeutel, Université de Bonn, Allemagne.

20 février 2005 : *Decoherence and quantum information processing*, Juan Pablo Paz, Université de Buenos Aires, Argentine.

27 février 2005 : *Correlations and Counting Statistics of an Atom Laser*, Tilman Esslinger, École Polytechnique de Zurich (ETH), Suisse.

6 mars 2005 : *A passion for precision*, Theodor Hänsch, Université de Munich et Max-Planck-Institut für Quantenoptik, Allemagne.

Autres conférences et séminaires de Serge Haroche

En dehors de ses cours au Collège de France et à l'étranger, S. Haroche a donné les séminaires, cours et conférences suivants entre juillet 2005 et juin 2006 :

— *Juillet 2005* : Conférencier invité à la conférence « Recent challenges in novel quantum systems », Camerino, Italie : « *Schrödinger cats in cavities* ».

— *Août 2005* : Communication invitée à la conférence « The Photon : its First Hundred Years and the Future », Varsovie (Pologne) : « *A modern version of the Einstein-Bohr Photon Box : exploring the quantum with atoms and photons in a cavity* ».

— *Septembre 2005* : Trois cours sur l'information quantique donnés à l'École d'été de Kochi (Japon).

— *Octobre 2005* : Présentation d'un film sur Einstein à la bibliothèque municipale de Toulouse.

— *Novembre 2005* : Conférence sur l'information quantique à l'École Centrale.

— *Décembre 2005* : Conférencier invité à la réunion annuelle de la Société Portugaise de Physique, Porto, Portugal : « *Exploring quantum physics with atoms and photons in cavities* ».

— *Décembre 2005* : Papier invité à la conférence de clôture de l'année Einstein à Recife, Brésil : « *From Einstein's photon box to quantum information : the physics of atoms and photons in cavities* ».

— *Janvier 2006* : Conférence invitée à QIP'06 (Quantum Information Physics Conference, Paris) intitulée « *Quantum information with Rydberg atoms and photons in cavities : results and perspectives* ».

— *Janvier 2006* : Colloquium à l'Université de Ulm (Allemagne) : « *Quantum information with atoms and photons in cavities : results and perspectives* ».

— *Mars 2006* : Conférencier invité au General March meeting of the American Physical Society : « *Exploring the states of light : from photon counting to quantum information* », Baltimore, États-Unis.

— *Mars 2006* : Invité à CATCOM (Cold Atoms Meets Condensed Matter meeting) « *Cavity QED in perspective : atom and photon in a box as a model for various effects in atomic and condensed matter physics* », Dresde (Allemagne).

— *Mars 2006* : Conférence invitée sur l'Information quantique à la réunion annuelle de l'Institut Universitaire de France (Strasbourg).

— *Mai 2006* : Président de session à la Gordon Conference on Quantum Information, Il Ciocco, Italie.

— *Mai 2006* : Séminaire à l'Université de Vienne, Autriche : « *New advances in Cavity QED* ».

Activités de recherche

Le travail de recherche de S. Haroche se déroule au sein du Laboratoire Kastler Brossel (LKB) de l'École Normale Supérieure. Il y co-dirige, avec ses collègues Jean-Michel Raimond (Professeur à Paris VI et à l'Institut Universitaire de France) et Michel Brune (Directeur de Recherche au CNRS) une équipe de chercheurs et d'étudiants (groupe d'électrodynamique quantique en cavité). Un des chercheurs du groupe est un visiteur post-doctoral recruté sur un poste de Maître de conférences au Collège de France, Mademoiselle Angie Qarry (de nationalité israélienne).

Le thème général des recherches du groupe porte sur l'étude des effets quantiques (intrication, complémentarité et décohérence) et de leurs applications dans des systèmes constitués d'atomes en interaction avec des photons. Un rapport d'activité complet est rédigé tous les deux ans pour le Comité national du CNRS et contient une analyse détaillée des problèmes scientifiques abordés par le groupe et un bilan des résultats nouveaux.

Nos recherches se poursuivent depuis quelques années dans deux directions : d'une part, nous cherchons à étudier des systèmes quantiques mésoscopiques délocalisés dans deux cavités séparées de plusieurs centimètres, d'autre part nous voulons réaliser des « puces » à atomes piégeant de petits échantillons d'atomes froids au voisinage de circuits supraconducteurs. La problématique de ces deux types d'expériences a été détaillée dans le résumé de cours et travaux 2004-2005

et nous nous contenterons d'un bref rappel ici, avec un résumé des résultats obtenus au cours de la dernière année.

a) Champs mésoscopiques délocalisés dans deux cavités

Les champs mésoscopiques formés de quelques dizaines de photons sont des systèmes de taille intermédiaire entre le microscopique et le macroscopique, existant à la limite classique-quantique. La notion de taille d'un système, lorsqu'on évoque cette limite, peut prendre deux sens différents. On peut mesurer cette taille soit par le nombre de particules (c'est l'aspect que nos expériences ont jusqu'à présent étudié), soit par la distance entre les différentes parties du système. On s'intéresse alors au phénomène de la non-localité quantique. L'intrication à distance de deux systèmes physiques conduit à des corrélations entre eux qui ne peuvent être expliquées classiquement. Il s'agit là de la problématique EPR, discutée pour la première fois par Einstein en 1935, et approfondie par les travaux de Bell en 1960. L'impossibilité de décrire classiquement les effets de corrélation instantanée à distance entre deux objets quantiques a été vérifiée par de multiples expériences réalisées sur des photons jumeaux ou des ions piégés. Cette non-localité est macroscopique au sens où elle s'observe pour des objets séparés par des distances qui se mesurent maintenant en kilomètres. Il reste à vérifier ce qu'il en advient lorsque les objets séparés sont constitués chacun d'un grand nombre de particules. Il s'agit donc de marier deux étrangetés en une, d'associer l'étude de la non-localité spatiale à celle des chats de Schrödinger. Pour reprendre la métaphore féline, peut-on préparer un chat à la fois mort en un point de l'espace et vivant dans un autre ? Et si cette préparation est possible, combien de temps mettra-t-elle à s'évanouir ?

Le montage que nous avons préparé pour étudier ces effets sera prêt à fonctionner dès que les ultimes réglages auront été accomplis. Ses constituants essentiels sont les deux cavités supraconductrices ouvertes, formées de miroirs toroïdaux se faisant face, qui stockent des photons micro-onde pendant un temps de l'ordre de 100 millisecondes. Ces cavités sont de loin les résonateurs électromagnétiques ouverts les plus performants qui aient jamais été réalisées. Les photons rebondissent sur les miroirs, séparés de 2,7 centimètres, plus d'un milliard de fois avant de se perdre, ce qui correspond à un parcours de la lumière de plus de trente mille kilomètres. Le progrès par rapport aux cavités utilisées dans nos expériences précédentes, réalisé au cours de la dernière année, est un facteur cent sur la surtension des cavités. Nous avons obtenu ce résultat en améliorant considérablement la technique d'usinage numérique des miroirs, réalisés en cuivre, sur lesquels un dépôt de niobium est fait (il s'agit d'un travail effectué en collaboration avec Éric Jacques, Pierre Bosland et Bernard Visentin du laboratoire du DAPNIA du CEA à Saclay). Les miroirs ne sont pas percés, contrairement aux cavités antérieures, ce qui fait que les champs doivent y être introduits par diffraction sur les bords et détectés à l'aide des atomes traversant les cavités. Nous avons

caractérisé plusieurs paires de miroirs et vérifié que nous contrôlons le processus de fabrication, en obtenant de façon répétitive des durées de vie de photons très longues et comparables. Il nous reste à étudier la dégradation de ces miroirs après un cycle de fonctionnement du cryostat et à améliorer la procédure d'accord basée sur un déplacement très fin réalisé à l'aide de butées piezo-électriques. Ces derniers ajustements, demandant des recyclages thermiques complets de l'expérience, sont très longs et expliquent pourquoi nous n'avons pu encore aborder les expériences proprement dites (pour une description des expériences que nous comptons faire, voir résumé des cours et travaux précédent).

b) Expérience de puce à atome cryogénique

Le nouveau montage expérimental destiné à piéger des atomes au voisinage d'un circuit supraconducteur a été achevé au cours de l'année écoulée. La physique que nous comptons étudier avec ce système a été évoquée dans le résumé des travaux de l'année 2003-2004. À ce jour, nous avons réussi à piéger un échantillon d'environ un million d'atomes de rubidium, à une température de quelques dizaines de microkelvins, à une distance de quelques centaines de microns d'un circuit supraconducteur conduisant un courant de 0,4 Ampères. C'est la première fois qu'une puce à atome est réalisée avec une technologie supraconductrice. Une fois les propriétés de ce piège optimisées, nous allons essayer de lui appliquer la méthode de refroidissement évaporatif afin d'obtenir un micro condensat de Bose-Einstein piégé au voisinage du supraconducteur. Un tel dispositif doit se prêter à des expériences de démonstration du traitement de l'information et à des études de décohérence. Il devrait être possible de réaliser avec un tel micro-condensat des états de type chat de Schrödinger, suivant des méthodes décrites dans nos cours du Collège de France.

Rédaction d'un livre

Une part essentielle du travail de Serge Haroche et Jean-Michel Raimond au cours de cette année a été consacrée à l'achèvement de la rédaction d'un livre intitulé « **Exploring the Quantum : Atoms, Cavities, and Photons** », qui doit paraître en août 2006 à Oxford University Press. Cet ouvrage de 612 pages, destiné aux étudiants et aux chercheurs, est largement inspiré par les cours donnés par S. Haroche au Collège de France depuis 2001 et par les recherches menées par S. Haroche, J.-M. Raimond et leurs collègues au département de Physique de l'ENS. Les buts de ce livre sont multiples. Il se présente comme une introduction à l'optique quantique destinée à ceux que l'information quantique intéresse. Il décrit la physique des systèmes quantiques ouverts en prenant un point de vue inspiré de l'information quantique. Il analyse des expériences qui illustrent directement les concepts quantiques, en proposant des exemples qui peuvent être utilisés dans un enseignement général de la physique quantique et servir de

points de départ pour des problèmes de physique variés. Il présente enfin de façon unifiée différents domaines de l'optique quantique appliqués à l'information quantique : l'électrodynamique en cavité, la physique des ions piégés et celle des atomes froids dans des réseaux optiques. Les titres des neuf chapitres donnent une idée plus précise de son contenu :

1. *Unveiling the quantum* : une présentation générale des succès de la physique quantique au XX^e siècle et de la problématique des expériences de pensée.
2. *Strangeness and power of the quantum* : les concepts quantiques (superposition, complémentarité, intrication et décohérence) et leur rôle dans le traitement quantique de l'information.
3. *Of spins and springs* : une introduction à l'optique quantique vue comme une physique de systèmes à deux niveaux (spins) en interaction avec des modes du champ décrits comme des oscillateurs (springs).
4. *The environment is watching* : l'évolution des systèmes ouverts (équation pilote et approche de Monte Carlo) décrite comme une intrication avec l'environnement.
5. *Photons in a box* : une revue de l'électrodynamique en cavité, incluant une description détaillée du principe des expériences réalisées avec atomes de Rydberg et des cavités micro-onde supraconductrices.
6. *Seeing light in subtle ways* : description d'expériences sensibles au champ d'un seul photon (mesure non destructive de photons, mesure de fonction de Wigner du champ).
7. *Taming Schrödinger's cat* : analyse d'expériences de préparation et détection de superpositions mésoscopiques (chats de Schrödinger) d'états du champ.
8. *Atoms in a box* : description d'expériences d'information quantique avec des ions piégés.
9. *Entangling matter waves* : analyse d'expériences d'intrication d'atomes froids dans des réseaux optiques.
10. *Appendice* : représentation du champ dans l'espace des phases : fonctions Q et W de Wigner.

Publications du groupe d'électrodynamique quantique en cavité (juillet 2005-juin 2006)

1. S. Gleyzes, S. Kuhr, C. Guerlin, S. Osnaghi, M. Brune, J.-M. Raimond, S. Haroche, E. Jacques, P. Bosland et B. Visentin, « Ultra-high finesse Fabry-Perot microwave resonator for fundamental studies in Cavity QED », soumis à Phys. Rev. Lett. (2006).

2. J.-M. Raimond, T. Meunier, S. Gleyzes, P. Maioli, A. Auffèves, G. Nogues, M. Brune, S. Haroche, in « Proceedings of the XVII international conference on laser spectroscopy », E. Hinds, A. Ferguson et E. Riis eds., world scientific 2005 p. 371 : « Giant atoms for explorations of the mesoscopic world ».

3. J.-M. Raimond and S. Haroche, Proceedings of the Poincaré Seminar, Progress in mathematical physics, Birkhauser, in press, B. Duplantier *et al.* eds : « Monitoring the decoherence of mesoscopic quantum superpositions in a cavity ».
4. D. Vitali, S. Kuhr, M. Brune et J.-M. Raimond, « A cavity QED scheme for Heisenberg limited interferometry », Journal of Modern Optics, à paraître (2006).
5. S. Haroche et J.M. Raimond, « Exploring the quantum : Atoms, Cavities and Photons », 612 pages, Oxford University Press (à paraître août 2006).

Particules élémentaires, gravitation et cosmologie

M. Gabriele VENEZIANO, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

1. Enseignement au Collège

1.1. Le cours de l'année 2005-2006 : « Interactions fortes et chromodynamique quantique II : aspects non perturbatifs »

Le cours de l'année 2005-2006 a été la continuation de celui de l'année précédente, le but étant de couvrir, dans l'ensemble, les principaux aspects de la théorie actuelle des interactions fortes (nucléaires), la chromo-dynamique quantique (QCD). La propriété la plus caractéristique de cette théorie est sans doute ce qu'on appelle « liberté asymptotique » (asymptotic freedom), selon laquelle la force « forte » devient en effet faible lorsque l'énergie d'un processus excède l'échelle du GeV (un milliard d'électron-Volts, énergie correspondant, grosso modo, à la masse d'un proton).

La liberté asymptotique permet ainsi l'utilisation de la théorie des perturbations (petites corrections autour de la théorie libre) pour l'évaluation de certains processus dits « durs ». C'était le thème du cours de l'année 2004-2005, tandis que cette année nous avons abordé des problèmes pour lesquels la théorie des perturbations n'est plus suffisante (le confinement des quarks, par exemple).

Le cours (initialement prévu en dix heures et finalement concentré en neuf à cause des manifestations étudiantes) a été conçu à un niveau assez élémentaire du point de vue technique, mais relativement sophistiqué du point de vue conceptuel. Il a été complété par huit séminaires (normalement donnés juste après le cours) qui allaient plus en profondeur dans le sujet du cours, et/ou vers l'application du sujet à des problèmes plus spécifiques.

Chaque cours a été donné avec l'aide d'un fichier « Power Point », imprimé et distribué avant chaque cours, et inséré, peu après, sur le site de la chaire (avec celui du séminaire correspondant).

Les **deux premiers cours** ont eu lieu le même jour (le deuxième comme remplacement d'un séminaire) :

Le cours **1a**, « *QCD perturbative : un rappel* », était un résumé des principales notions discutées l'année précédente, la définition de la théorie, ses propriétés perturbatives, et les méthodes utilisées pour extraire d'elle des prédictions fiables.

Le cours **1b**, *QCD non perturbative : problèmes et outils*, offrait un panorama du programme de cette année, en décrivant à la fois les problèmes non perturbatifs les plus importants et les outils actuellement disponibles pour les résoudre. En particulier, on a annoncé que le reste du cours serait concentré sur trois méthodes d'analyse non perturbative : i) l'utilisation des propriétés de symétrie et leurs différentes réalisations ; ii) l'utilisation de la limite théorique des grandes N ($N = 3$ étant le nombre de « couleurs » dans la vraie QCD) ; iii) la discrétisation de la QCD sur un réseau.

Le **deuxième cours**, « *Symétries et leur brisure* », a porté sur les symétries dites globales dans la limite où l'on néglige la masse des quarks et, ensuite, sur la brisure spontanée de ces symétries et l'apparition de bosons à masse nulle (appelés bosons de Nambu-Goldstone). Enfin, nous avons considéré la brisure explicite de la symétrie, d'abord au niveau classique, par les masses des quarks, et ensuite au niveau quantique, par les anomalies.

Le **troisième cours**, « *Les problèmes $U(1)$, CP et les instantons* », est revenu d'abord sur le théorème de Goldstone et sur comment celui-ci implique, au niveau le plus naïf, l'existence d'un neuvième boson léger, en contradiction flagrante avec l'expérience. C'est le « problème $U(1)$ » de la QCD. D'autre part, toujours au niveau le plus naïf, la QCD satisfait automatiquement la symétrie dite de CP (conjugaison de charge fois parité), symétrie bien vérifiée dans les interactions fortes. Or, des phénomènes non perturbatifs pourraient résoudre le problème $U(1)$, mais seulement au prix d'une possible non-conservation de CP. Nous nous trouvons donc dans une impasse : soit nous avons un problème $U(1)$, soit nous introduisons à nouveau une possible violation de CP dans les interactions fortes. Le verdict de la théorie dépend en effet de ce qu'on appelle la charge topologique de la QCD. Même si elle est zéro en théorie des perturbations, elle pourrait cesser de l'être au niveau non perturbatif, grâce à des configurations topologiquement non banales, appelées les « instantons ».

Pour résoudre la dichotomie présentée ci-dessus, on a introduit dans le **quatrième cours**, « *Jouant avec N_c et N_f* », le concept d'une nouvelle type d'approximation à la QCD qui simplifie considérablement la théorie, tout en gardant la plus grande partie de ses phénomènes non perturbatifs. Cette approximation consiste en une généralisation de la QCD où le groupe de symétrie de jauge, de $SU(3)$ devient $SU(N_c)$, et le nombre de « saveurs » des quarks devient N_f . Ensuite, on étudie la limite où N_c et/ou N_f tend vers l'infini. Comme échauffement, nous avons d'abord étudié cette limite dans des théories plus simples (où les champs sont des vecteurs à N composantes) et ensuite dans les

cas de la QCD, où les champs sont des matrices $N_c \times N_c$ ou $N_c \times N_f$. Finalement, nous avons discuté comment les limites de grands N sélectionnent certaines topologies de diagrammes et déterminent la dépendance en $1/N$ de plusieurs quantités.

Le **cinquième cours**, « *Solution du problème U(1) et action efficace à grande N* », avait pour but de mettre ensemble les résultats des deux cours précédents pour montrer comment la QCD peut résoudre le problème U(1) dans la limite de grands N_c . Dans ce but, on a utilisé les techniques des lagrangiens efficaces, d'abord en général et, ensuite, dans le contexte du développement $1/N$. Nous avons ainsi obtenu le spectre de masse et les paramètres de mélange de bosons pseudoscalaires en QCD en termes d'un seul paramètre inconnu, la susceptibilité topologique de la théorie de Yang-Mills, c'est-à-dire sans quarks. C'est précisément pour le calcul de cette quantité qu'on a besoin des techniques non perturbatives discutées dans la suite du cours.

Le **sixième cours**, « *Théories de jauge sur le réseau : une introduction* » a débuté par l'introduction du concept de discrétisation d'un système continu, en particulier d'une théorie de jauge. Cette discrétisation, absolument nécessaire pour des approches numériques, brise forcément certaines symétries de la théorie dans le continuum. Il est souhaitable de ne pas briser la symétrie de jauge, car elle est essentielle pour la cohérence interne de la théorie. Par contre, les invariances par rapport aux translations, rotations et transformations de Lorentz peuvent être brisées sans trop de mal dans l'espoir de les récupérer approximativement dans la limite d'un petit pas du réseau. Nous avons aussi distingué une approche lagrangienne et une hamiltonienne, en soulignant que, dans cette dernière, le temps reste continu. Nous avons ensuite introduit les variables de « link » et celles de « plaquettes », ainsi que l'action de Wilson, les observables invariants de jauge, et le boucle de Wilson.

Dans le **septième cours**, « *Confinement et spectres quenched* », nous avons discuté les deux limites, des constantes de couplage faible et forte, en soulignant comment dans ce dernier le phénomène du confinement des quarks est presque une banalité. Néanmoins, pour démontrer le confinement des quarks dans la QCD il est nécessaire d'aller vers la limite du continuum et de prouver qu'il n'y a pas une transition de phase de déconfinement. Cette limite a été discutée attentivement, car elle correspond à aller d'une façon très spécifique vers une toute petite constante de couplage, tout en restant dans un régime non perturbatif. Pour conclure, nous avons présenté l'évidence numérique actuelle en faveur du confinement, ainsi que les résultats numériques concernant les masses de bulles de colle (« glueballs ») et de mésons et baryons dans la limite où l'on néglige les boucles des quarks (limite « quenched » de la QCD).

Le **huitième cours**, « *Fermions chiraux et température finie* », a porté sur l'un des problèmes théoriques les plus intéressants en théorie de jauge sur le réseau, celui de fermions chiraux. Nous avons évoqué ainsi le problème de la « multiplication » de ces fermions comme conséquence du théorème de Nielsen et

Ninomiya. Ensuite, nous avons illustré la façon d'esquiver ce théorème, en suivant une vieille idée de Ginsparg et Wilson, qui introduit une symétrie exacte même en dehors de la limite du continuum.

Le dernier sujet que nous avons traité concerne l'extension de la technique du réseau au cas de la QCD à température finie, un sujet de grand intérêt, car on pense que, au-delà d'une certaine température critique, le confinement des quarks (et des gluons) est remplacé par une phase dite de plasma (par analogie avec le plasma électromagnétique) où les charges de couleur sont « libérées ». Cette phase aurait existé quand l'univers était très chaud, et des expériences d'accélérateur sont en train d'essayer de reproduire ces conditions en laboratoire dans des collisions d'ions lourds.

1.2. Les séminaires liés au cours

Les deux séminaires du professeur **Ken Konishi** (Université de Pise, Italie), « *Anomalie de ABJ* » et « *Davantage sur les instantons* », ont très bien complété le contenu des cours 1b et 2. Le premier a approfondi l'origine des anomalies comme résultat d'un clash entre régularisation d'une théorie quantique (pour éliminer ses infinis) et la préservation de ses symétries classiques. Comme on ne peut pas préserver toutes les symétries, on est obligé de choisir le moindre des maux et donc de briser les symétries moins essentielles, ou même gênantes. C'est le cas de la symétrie $U_A(1)$ en QCD. Néanmoins, pour briser d'une façon efficace cette symétrie, il faut beaucoup plus que l'anomalie de $U_A(1)$: il est nécessaire d'invoquer des configurations topologiquement non banales de champs de jauge, par exemple les instantons. Le deuxième séminaire était donc dédié à une discussion approfondie de ces quasi-particules qui sont concentrées non seulement dans l'espace, mais aussi dans le temps (d'où leur nom).

Les deux séminaires du professeur **Paolo Di Vecchia** (Nordita, Copenhague), « *Modèles à grande N en $D = 2$* » et « *Davantage sur l'action efficace de QCD* », ont élaboré le contenu des troisième et quatrième cours. Dans le premier séminaire, les idées liées à la limite de grands N ont été appliqués à des modèles en deux dimensions (un espace et un temps) qui sont beaucoup plus faciles à résoudre que la QCD. Ces modèles, et en particulier le modèle CP^N , ont de fortes analogies avec la QCD en quatre dimensions et montrent explicitement les phénomènes qu'on s'attend à voir réalisés dans cette dernière.

Dans le deuxième séminaire, l'analyse du lagrangien efficace de la QCD à grande N donnée dans le cours a été approfondie, en particulier en ce qui concerne la possible brisure de l'invariance CP dans les interactions fortes. Le résultat montre que, une fois le problème $U(1)$ résolu, le problème CP devient inévitable, dans le sens qu'on doit fixer un paramètre, qui *a priori* est d'ordre 1, à une valeur d'ordre 10^{-9} afin d'éviter une contradiction avec les bornes expérimentales sur le moment dipolaire électrique du neutron. Une solution élégante à ce problème (qui nécessite tout de même une extension de la QCD), celle de

l'axion de Peccei-Quinn, a été illustrée dans le langage d'une simple modification de l'action efficace de la QCD.

Les deux séminaires du professeur **Eliezer Rabinovici** (Université hébraïque de Jérusalem), « *Phases des théories de jauge sur réseau* » et « *Mécanismes de confinement* », ont porté sur les possibles phases d'une théorie de jauge sur le réseau en fonction de la constante de couplage et du pas du réseau. Plusieurs exemples ont illustré ce type de phénomènes dans des cas plus simples que la QCD.

Dans le deuxième séminaire, différents critères et mécanismes de confinement ont été présentés, en particulier, l'analogie entre le phénomène du confinement et celui de la supraconductivité. Cette analogie est valable une fois que les rôles du champ électrique en supraconductivité et du champ (chromo)magnétique en QCD sont échangés : de la même façon que le champ magnétique reste confiné dans un supraconducteur (effet Meissner), les charges (chromo)électriques restent confinés si le vide de QCD se comporte comme un supraconducteur magnétique.

Les deux derniers séminaires, donnés par le Dr. **Leonardo Giusti** (CERN, Genève), « *QCD sur le réseau avec fermion de Ginsparg-Wilson* », ont porté sur l'un des obstacles majeurs sur le réseau : celui d'inclure d'une façon satisfaisante les champs de quarks et leurs effets dynamiques. Dans le premier exposé, il a rappelé le problème de la prolifération des fermions dans le réseau et comment l'introduction d'un terme supplémentaire (terme de Wilson) évite ce problème au prix de l'introduction d'une brisure explicite de la symétrie chirale. Néanmoins, avec un « réglage fin » des paramètres de la théorie, on est capable de récupérer cette symétrie et de déterminer le spectre de masse des hadrons, d'abord dans l'approximation dite « quenched » et, avec des capacités de calcul plus poussées, même avec des quarks dynamiques.

Dans le deuxième séminaire, il a introduit d'abord les fermions de Ginsparg-Wilson, montrant explicitement la façon dont ils arrivent à éluder le théorème de Nielsen-Ninomiya. Ensuite, il a présenté une première utilisation à travers l'évidence numérique pour une susceptibilité topologique proche de celle nécessaire pour la solution du problème U(1). Pour terminer, et comme deuxième application des fermions de Ginsparg-Wilson, on a discuté leur application au très ancien problème de l'explication de la règle empirique $\Delta = 1/2$ dans la désintégration des mésons K.

1.3. Cours de professeurs invités sur chaire d'État

Pendant le mois de mai 2006, deux professeurs invités sur chaire d'État ont donné des cours spécialisés :

Le professeur **Gregory Vilkovisky** (de l'Institut Lebedev à Moscou) a donné quatre cours sur le thème : « *Expectation values and vacuum currents of quantum fields* » dans lesquels il a présenté une approche très générale au problème d'estimation des valeurs moyennes des observables dans les théories quantiques des champs.

En même temps, il a aussi illustré la façon d'écrire l'action efficace d'une théorie de jauge la plus générale possible en termes de certain « facteurs de forme » qui caractérisent chaque théorie.

Le professeur **Adam Schwimmer** (de l'Institut Weizmann à Rehovot, Israël) a tenu quatre cours sur : « *Anomalies and Holography* » dans lesquels il a montré qu'on retrouve les très connues anomalies d'origine *quantique* en théories de jauge (dans les corrélations du tenseur énergie-impulsion) en faisant des calculs *classiques* dans une théorie « duale » gravitationnelle. Le sujet est naturellement lié à la désormais célèbre conjecture de Maldacena sur la correspondance AdS/CFT.

En plus, le professeur **Roberto Pettorino** (de l'Université de Naples, et ancien collaborateur de M. Vilkovisky et de moi-même) a été présent et a participé aux discussions.

En effet, il s'est avéré très utile d'avoir programmé les deux cours en même temps car cela a donné lieu à beaucoup de discussions entre les professeurs susnommés et moi-même sur l'extension de la correspondance AdS/CFT à toute l'action efficace des théories de jauge et non pas seulement pour les termes qui représentent les anomalies.

2. Enseignement en dehors du Collège

Août 2005 : « *Dreams of a finite theory* ». Conférence sur la théorie des cordes pour les étudiants d'été au CERN : son but était d'expliquer en quoi consiste la théorie des cordes et pourquoi les théoriciens des particules sont tellement intéressés à cette théorie.

Octobre 2005 : « *Gravitazione e cosmologia : da Einstein alle superstringhe* ». Conférence pour les Doctorants de l'Université de Milan Bicocca dans le cycle : « Histoire des découvertes scientifiques du XX^e siècle ».

3. Activité de recherche

Depuis le début de 2005, la chaire fait partie de la nouvelle « Fédération de Recherche Interactions Fondamentales » avec le LPTENS, les LPNHE et LPTHE de Paris 6, et l'APC (après son départ du Collège).

Voici un aperçu de cette activité de recherche, suivi d'une liste des publications scientifiques correspondantes.

3.1. Particules élémentaires

L'étude de la chromodynamique quantique dans une nouvelle variante de la limite d'un grand nombre N de « couleurs » a été poursuivie en collaboration avec le Dr. Adi Armoni et le professeur Graham Shore de l'Université de Swansea

au Royaume-Uni (Pays de Galles). Nous avons ainsi proposé une extension de l'« équivalence planaire » (obtenue précédemment par A. Armoni, M. Shifman et moi-même entre la QCD avec un seul type de quarks et une théorie supersymétrique) au cas réaliste de la QCD avec trois quarks légers. Notre prédiction sur le condensé des quarks dans cette théorie s'est avéré être en bon accord avec des déterminations plus phénoménologiques.

Pour vérifier cette « équivalence planaire » dans un contexte plus simple, le Professeur Jacek Wosiek (Université de Cracovie, Pologne) et moi-même avons considéré des modèles de mécanique quantique matricielle supersymétrique. L'un de ces modèles s'est avéré très riche, d'un côté pour ses propriétés liées à la supersymétrie et, de l'autre, pour ses applications à des problèmes combinatoires (développés en collaboration avec le professeur Enrico Onofri, de l'Université de Parme) et de mécanique statistique. Dans ces deux derniers développements, des discussions avec mes collègues mathématiciens, en particulier avec Don Zagier, ont été d'une grande utilité.

3.2. Gravitation

L'étude théorique de collisions entre particules légères à énergies trans-Planckiennes, a été poursuivie toujours dans le but de mieux comprendre le problème de l'information en physique des trous noirs. Ce projet de recherche, poursuivi en collaboration avec le Professeur Jnanadeva Maharana (Université de Bhubanesvar, Inde) et Naoto Yokoi (Laboratoire Riken au Japon) n'a pas encore abouti, pour l'instant, à des publications.

3.3. Cosmologie

La théorie des cordes suggère de nouveaux scénarios cosmologiques où la « singularité » du big-bang (c'est-à-dire l'instant où plusieurs quantités physiques seraient devenues infinies) est remplacée par un « big bounce », une phase de contraction qui, soudain, se transforme en expansion sans qu'aucune quantité physique ne dépasse les bornes dictées par les dimensions finies des cordes (« cosmologie à rebondissement »).

L'un des problèmes théoriques de ces modèles est de décrire la phase de rebondissement. Avec plusieurs collègues, nous avons commencé à étudier un scénario où la production quantique de cordes lourdes pendant la phase de contraction pourrait amener à une description satisfaisante de cette phase. Cette étude est encore en cours.

4. Publications

1. « *Cosmology (including neutrino mass limits)* », Comptes rendus de la Conférence HEP05, Lisbonne, juillet 2005.

2. « *Quark condensate in massless QCD from Planar Equivalence* » (avec A. Armoni et G. M. Shore), Nucl. Phys. B740 (2006) 23.
3. « *Planar quantum mechanics : an intriguing supersymmetric example* » (avec J. Wosiek), JHEP 0601 (2006) 156.
4. « *Large N, supersymmetry ... and QCD* » (avec J. Wosiek), dans « Sense of beauty in physics : a volume in honour of Adriano Di Giacomo », éditeurs M. D'Elia, K. Konishi, E. Meggiolaro et P. Rossi (Ed. PLUS, Pisa University Press, 2006), hep-th/0603045.
5. « *Supersymmetry and combinatorics* » (avec E. Onofri and J. Wosiek), math-ph/0603082.
6. « *A supersymmetric matrix model : II. Exploring higher-fermion-number sectors* » (avec J. Wosiek), JHEP 10 (2006) 033.
7. « *An unexpected use of the AGK rules in black-hole physics* », dans le livre « Gribov Memorial Volume : Quarks, Hadrons, and Strong Interactions », dédié au 75^e anniversaire de la naissance de V.N. Gribov (World Scientific Publishing Company, Singapour, 2006) p. 496.

5. Conférences

5.1. Conférences sur invitation

1. « *Cosmology (including neutrino masses)* », conférence plénière à la « International Conference on High Energy Physics », Lisbonne, juillet 2005.
2. « *Strings, black holes, and quantum coherence in transplanckian collisions* » conférence donnée à l'occasion de « *100 Years of Relativity* », São Paulo, Brasil, août 2005 (donnée aussi à Rio de Janeiro).
3. « *La teoria delle stringhe : sta per avverarsi il sogno di Einstein ?* », colloque lors de l'inauguration de la salle « Sergio Fubini », Université de Turin, octobre 2005.
4. « *La teoria delle stringhe come possibile realizzazione del sogno di Einstein* », conférence grand public à Gênes (Festival della Scienza), octobre 2005.
5. « *A unitary S-matrix for transplanckian string collisions* », conférence donnée à l'Université de Princeton (Alexandre Polyakov's fest), novembre 2005.
6. « *Does string theory challenge the beginning-of-time myth ?* », colloque donné à Bielefeld, novembre 2005.
7. Participation à la conférence Solvay et à la Table Ronde Grand Public, Brussels, décembre 2005.
8. « *Cosmology : a particle theorist's viewpoint* », colloque donné à Desy, Hamburg, décembre 2005.

9. « *Large N, Supersymmetry ... and QCD* », donné dans le cadre de la conférence « *Sense of Beauty in Physics* » (Adriano Di Giacomo's fest), Pise, janvier 2006.

10. « *Super-combinatorics ?* », colloque donné à l'Institut Henri Poincaré, mars 2006.

11. « *Supersymmetry and combinatorics : an intriguing connection* », séminaire donné dans le cadre du colloque pour les 60 ans de Michael Green, Cambridge (Royaume-Uni), avril 2006.

12. « *D'où venons-nous ? Où allons-nous ? Les grands défis cosmologiques du XXI^e siècle* », conférence Grand Publique à l'occasion de l'inauguration de l'APC, Paris, mai 2006.

13. « *A hidden SUSY face of QCD ?* », colloque donné à l'École Polytechnique, mai 2006.

14. « *Strings, black holes, and the information paradox* », colloque donné à Trieste et à Padoue, mai 2006 et au Max-Planck Institut, Munich, juin 2006.

15. « *L'Energia oscura dell'Universo : errore di Einstein, grande sfida per le teorie attuali* », conférence interdisciplinaire, Padoue, mai 2006.

16. « *The myth of time zero* », colloque donné à l'Accademia dei Lincei, Rome, sur le thème : « *The origins : how, when and where it all started* », mai 2006.

17. « *Susy matrix models, combinatorics and statistical mechanics : a large-N connection* », colloque de physique théorique, CERN, juin 2006.

18. « *String theory and Einstein's unification dream* », colloque donné à Bern (remise de la médaille Albert Einstein), juin 2006.

19. « *Is string theory fulfilling Einstein's dream ?* », colloque donné à l'Institut Paul Scherrer, Villingen, Suisse, juillet 2006.

5.2. Organisation de conférences et d'ateliers

1. *Galileo Galilei Institute Inaugural Conference*, Florence, septembre 2005.

2. *Cosmic and fundamental strings*, Institut Henri Poincaré, Paris, septembre 2005, dans le cadre de la « Fédération de Recherche Interactions Fondamentales ».

3. *Atelier EDEN* (European Dark-Energy Network), Paris 6, octobre 2005, dans le cadre de la « Fédération de Recherche Interactions Fondamentales ».

4. *Heavy quarks*, Paris 6, février 2006, dans le cadre de la « Fédération de Recherche Interactions Fondamentales ».

6. Participation dans des Comités

1. Comité d'évaluation interne de l'INFN (Institut National de la Physique Nucléaire, Italie).

2. Comité d'évaluation de la « Scuola Normale Superiore », Pise, Italie.

3. Chaire de l'« Advisory Committee » de l'Institut Galileo Galilei (GGI) à Arcetri (Florence). Vers la fin de 2004 l'Institut *Galileo Galilei* a été établi à Arcetri (près de Florence). Je dirige son Comité scientifique de suivi. Ce dernier a organisé la conférence inaugurale du 19 au 21 septembre 2005 et a sélectionné les deux programmes pour 2006. Le premier s'est déroulé au cours du printemps, le deuxième aura lieu pendant l'automne.

7. Groupes de travail

Académie des Sciences : groupe de travail sur « *Unités de base et constantes fondamentales* ».

Ce groupe de travail, après avoir recommandé une nouvelle définition du kilogramme qui équivaut à donner une valeur nominale à la constante de Planck, a poursuivi ses discussions sur l'adoption d'un nouveau système d'unités électriques et magnétiques afin d'utiliser la haute précision atteignable sur l'effet Hall quantique et l'effet Josephson. Une recommandation devrait être présentée au Bureau international des Poids et Mesures vers octobre ou novembre 2006.

8. Prix, distinctions

Septembre 2005 : Prix « **Enrico Fermi** » de la Société italienne de physique.

Juin 2006 : Médaille « **Albert Einstein** » de la « Albert Einstein Gesellschaft » (Berne).

Géodynamique

M. Xavier LE PICHON, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

COURS : Le séisme de Sumatra du 26 décembre 2004 et la subduction indo-australienne

Nous avons cette année une occasion unique de revenir à la zone sismogénique à partir de l'étude d'un très grand séisme, celui du 26 décembre 2004 de magnitude M_w 9.2 à 9.3 suivi par le séisme du 28 mars 2005 de magnitude 8.6. Ces séismes étaient très grands par la longueur de la rupture : 1 600 km pour le premier et 400 km pour le second. Ils étaient aussi très grands par l'énergie dissipée, autant pour le seul premier séisme que pour tous les séismes de la décennie précédente. Pour trouver de tels séismes il faut remonter aux séismes de 1950 du Kamchatka ($M_w = 9.0$), celui de 1960 du Chili ($M_w = 9.5$) et celui de 1964 d'Alaska ($M_w = 9.2$). Les quarante ans qui ont suivi ont été relativement peu actifs. Le séisme de Sumatra marque sans doute le début d'une période de rattrapage.

Le but principal du cours de cette année était d'essayer d'analyser le rôle éventuel des principaux paramètres géologiques et géophysiques qui paraissent liés à ces très grandes ruptures, géométrie de la zone sismogénique, nature du bassin avant-arc, topographie et nature de la lithosphère océanique subduite, épaisseur de la couche sédimentaire dans le fossé et conséquence sur le prisme sédimentaire actif, nature et rôle des failles hors séquence.

Je conclusais que l'ensemble de la marge rompue par le séisme de Sumatra est une marge récemment soulevée et déformée en cisaillement dextre. Le soulèvement est probablement lié à l'insertion de reliefs océaniques produits par la déformation senestre, principalement post-8.5 Ma, de la lithosphère océanique à la suite de la séparation entre la plaque australienne et la plaque indienne. Si ceci est exact, il faudrait chercher à relier les principales aspérités du séisme de Sumatra à l'existence de reliefs océaniques maintenant incorporés à la marge et sous lequel passe le décollement. La meilleure comparaison est alors probable-

ment avec le séisme M_w 9.2 d'Alaska et dans une moindre mesure avec le séisme attendu dans la zone de Tokai.

Les notes de cours détaillées, les figures avec leurs légendes et les références sont disponibles sur le site du Collège de France. On peut y avoir accès facilement en utilisant un moteur de recherche avec les mots clefs « cours de géodynamique ».

SÉMINAIRES À PARIS (février-mars 2005)
LE SÉISME DE SUMATRA DU 26 DÉCEMBRE 2004
ET LA SUBDUCTION INDO-AUSTRALIENNE

15 février : « **Cinématique Australie-Inde-Sonde** », par Nicolas CHAMOT-ROOKE, ENS, Paris.

22 février : « **Global deformation from the M = 9.2 26 Dec. 2004 Sumatra-Andaman earthquake, I : Co-seismic deformation** », par Fred POLLITZ, USGS, Menlo Park, États-Unis.

1^{er} mars : « **Global deformation from the M = 9.2 26 Dec. 2004 Sumatra-Andaman earthquake, II : Post-seismic deformation** », par Fred POLLITZ, USGS, Menlo Park, États-Unis.

15 mars : « **Damage Surveys in the Andaman-Nicobar islands in the aftermath of the Great Sumatra Earthquake of 26 Dec. 2004** », par Shri Ashish Kumar Ghosh ROY, GSI, Calcutta, Inde.

22 mars : « **The fore-arc structure off Sumatra and Java : segmentation imaged in bathymetry and reflection seismics** », par Christoph GAEDICKE, BGR, Hanovre, Allemagne.

29 mars : « **Premiers résultats de la campagne Sumatra Aftershocks** », par Jean-Claude SIBUET, Ifremer, Brest.

COURS ET SÉMINAIRES À L'UNIVERSITÉ PAUL CÉZANNE À AIX-EN-PROVENCE

16 septembre 2005 : « **Les Leçons du Séisme de Sumatra du 26 décembre 2004** ».

19 et 20 juin 2005 : « **Risques de tsunamis en Méditerranée Occidentale** ». Colloque organisé par Xavier Le Pichon, Tiphaine Zitter et Olivier Bellier.

— Xavier LE PICHON, cours : « Présentation du contexte tectonique et questions posées pour le problème du risque de tsunami ».

— Alessandra MARAMAI, Tsunamis in the Mediterranean Sea and the new data for a revision of historical cases in Italy.

— Hélène HEBERT, Alea tsunami en Méditerranée : Quelques contraintes données par la simulation numérique sur les expositions historiques et futures.

- Sinan OZEREN, Modélisation des tsunamis produits par les glissements gravitaires sous-marins.
- Efim PELINOVSKY and Christian KHARIF, Tsunami risk for french coast of Mediterranean.
- Bruno SAVOYE, Nabil SULTAN et Gabriela DAN, La catastrophe de l'aéroport de Nice de 1979 revisitée : Mécanismes d'effondrement, modélisation et impact de l'avalanche sous-marine sur les fonds marins.
- Jacques DEVERCHÈRE, Tectonique de la marge nord africaine et risques de glissements.
- Sébastien MIGEON, Les glissements sous-marins de la marge nord ligure : Impact des apports sédimentaires, des séismes et de la tectonique salifère.
- Pierre HENRY, Observatoires sous-marins et rôle pour la détection des glissements sous-marins et des tsunamis.
- Stefano TINTI, Numerical aspects of investigation on the Mediterranean tsunamis and implication for a Mediterranean early warning system.
- Xavier LE PICHON, Conclusions.

Activités scientifiques de juin 2004 à juin 2005

Xavier Le Pichon qui avait dirigé jusqu'au 31 décembre 1999 le Laboratoire de Géologie de l'École Normale Supérieure, une unité associée au CNRS, ayant accompli 12 années de direction, avait laissé la place de directeur au Professeur Raul Madariaga. Au 1^{er} juillet 2003, il s'est délocalisé près du laboratoire du Cérège sur l'Europôle de l'Arbois, près d'Aix-en-Provence, dans des locaux fournis par l'université Paul Cézanne d'Aix-Marseille, pour que l'équipe de recherche de sa chaire de Géodynamique forme avec l'équipe de recherche de la chaire d'Évolution du climat et de l'océan d'Edouard Bard une antenne du Collège de France accueillie par l'université Paul Cézanne. L'équipe de géodynamique comprend treize personnes : trois chercheurs permanents, trois post-doctorants, trois chercheurs en cours de thèse, un ingénieur informatique et un agent technique permanents, deux agents techniques sous contrat temporaire. Le 16 septembre 2005, le nouveau bâtiment dit « Trocadéro » mis à la disposition de l'antenne du Collège de France par l'Europôle de l'Arbois a été inauguré, ce qui permettra une interaction plus étroite avec le laboratoire d'Edouard Bard. Notre équipe de recherche a un accord cadre avec la compagnie pétrolière Total pour profiter des synergies dans nos intérêts de recherche.

L'intérêt de l'équipe repose sur la relation entre les processus de déformation superficielle et les processus profonds en mettant l'accent sur l'importance des forces de gravité et sur le rôle des fluides. La connaissance du contexte géodynamique et tectonique est utile à la recherche pétrolière et c'est sur cette base qu'une collaboration scientifique avec l'industrie pétrolière a pu être développée.

Deux axes principaux se dégagent. L'un des axes est la participation aux efforts internationaux pour implanter des observatoires sous-marins sur les marges conti-

mentales. Cet axe est sous la responsabilité de Pierre Henry. L'autre est l'étude géodynamique de zones tectoniquement actives menées avec la collaboration de grands organismes de recherche publics et industriels (CEA, Total) et de PME locales (SOACSY, EOSYS). Cet axe est sous la responsabilité de Claude Rangin.

L'objectif principal de la participation de l'équipe aux projets d'observatoire est la compréhension du couplage fluide-mécanique dans les zones de faille et sous les pentes sous-marines instables. Les principaux chantiers sont l'étude de la zone sismogène sur la marge de subduction japonaise dans le cadre du programme de forage IODP, la surveillance de la faille Nord Anatolienne en Mer de Marmara et le volet puits instrumentés de l'observatoire en Mer Ligure, conçu en collaboration avec Géosciences Azur et l'Ifremer. Les chantiers Marmara et Ligure entrent dans le cadre du réseau d'excellence Européen Esonet. Le début des opérations de forage IODP avec le navire Japonais Chikyu est prévu fin 2007 sur Nankai (projet Nantroseize). Ces trois projets sont des projets à long terme.

L'étude géodynamique de zones tectoniquement actives en collaboration avec l'Industrie s'appuie sur un accord cadre avec la compagnie Total, un contrat de recherche avec le CEA, et des contrats ponctuels avec les PME locales. Avec Total les projets sont centrés sur la déformation des réservoirs dans le bassin du Bengale et le Golfe du Mexique en privilégiant les relations entre déformation crustale et glissements superficiels dans leur cadre géodynamique global. Trois thèses sous contrat sont en cours sur ce thème. Avec le CEA et en collaboration avec Total, nous étudions la part de la tectonique gravitaire dans la tectonique active de la Provence en testant un modèle de glissement en masse sur des couches sédimentaires ductiles. L'analyse de profils sismiques et leur vérité terrain est privilégiée.

Par ailleurs un effort considérable s'est porté sur la compréhension du contexte géodynamique du grand séisme de Sumatra du 26 décembre 2004 qui faisait l'objet du cours principal de Xavier Le Pichon cette année. Une participation de Claude Rangin à la campagne de l'IFREMER « Sumatra Aftershocks » a permis de participer à une analyse fine de la déformation sur cette marge de subduction très particulière.

Il faut enfin noter la publication à la Société Géologique de France et à l'American Association of Petroleum Geologists de deux recueils de travaux concernant la Méditerranée Orientale (« DOTMED ») et l'Asie du Sud-Est (« DOTSEA »). Ces recueils mettent à la disposition des chercheurs sous forme électronique et graphique les synthèses géodynamiques (données et interprétations) obtenues sur ces deux régions clefs durant le programme DOTS que nous avons mené pendant plusieurs années avec l'aide de plusieurs compagnies pétrolières.

Ils sont le fruit de cette stratégie de recherche que nous avons adoptée dans notre programme de géodynamique des zones actives menées avec l'aide de

l'industrie. Nous préparons maintenant de nouveaux recueils sur nos programmes Golfe du Mexique et Marge du Golfe du Bengale.

ACTIVITÉS DIVERSES DE XAVIER LE PICHON

Du 13 au 18 juin 2005

IODP Science Planning and Policy Oversight Committee Meeting à Nagasaki, Japon.

8 juillet 2005

Participation au Conseil Scientifique de l'Europôle de l'Arbois.

16 septembre 2005

Inauguration de l'Antenne du Collège de France sur l'Europôle de l'Arbois en présence de l'Administrateur du Collège et des autorités régionales.

11 octobre 2005

Réunion de travail avec la direction du Centre CEA de Cadarache.

25 octobre 2005

Participation à la Commission donnant un avis pour la Nomination du Directeur de l'École Normale Supérieure.

Du 8 au 14 novembre 2005

Participation à la Conférence « Infinite in Science : Philosophy and Theology » à l'université pontificale du Latran et au Distinguished Program Development Committee (DPDC) du STOQ Project (Science, Theology and the Ontological Quest) du Dicastère pour la Culture au Vatican.

Du 22 au 28/11/2005

Taipei (Taiwan) — Conférence Inaugurale au : « Geodynamics and Environment in East Asia International Conference and 5th Taiwan/France Earth Science Symposium ».

Du 23 au 26/03/2006

Évian-les-Bains — Colloque « Science et Société » organisé par Michel Serres, « Comment la Société aujourd'hui perçoit l'avenir de la science ? »

Du 4 au 8 mars 2006

Conférence d'ouverture et conclusion de l'« International Symposium on Scientific and Technical Aspects on the Establishment of the Outer Limits of the Continental Shelf beyond 200 Nautical Miles » organisé à Tokyo par le Ministère de l'Éducation Japonais sous le patronage du Ministère des Affaires Étrangères et de l'Université des Nations-Unies.

18 mai 2006

Dixième Conférence Invitée du Leibniz-Kolleg à l'Université de Postdam, Allemagne.

19 mai 2006

Séminaire à l'université de Potsdam, Allemagne.

1^{er} juin 2006

Grenoble — LGIT (Maison des Géosciences) — « Le séisme de Sumatra du 26 décembre 2004 : son lien avec la transition entre les plaques Inde et Australie ».

PUBLICATIONS DE XAVIER LE PICHON
depuis juin 2005

PUBELLIER M.C., RANGIN C., LE PICHON X. and Dotsea Working Group, DOTSEA, Deep offshore tectonics in South East Asia, Société Géologique de France et American Association of Petroleum Geologists, Mém. Soc. Géol. France, n.s., n° 176, 32 p., 6 plates + CD.

CHAMOT-ROOKE N., RANGIN C., LE PICHON X. and Dotmed working group, DOTMED : a synthesis of deep marine data in the Eastern Mediterranean : Société Géologique de France et American Association of Petroleum Geologists, Mém. Soc. Géol. France, n.s., n° 177, 64p., 9 plates + CD

LE PICHON Xavier et T. ZITTER, Tectonique des Plaques et Risques Naturels, Science et Devenir, n° 33, juin 2006, 4 p.

Évolution du climat et de l'océan

M. Édouard BARD, professeur

Forçages climatiques d'origine géologique

Le cours de cette année était consacré aux processus qui influencent le climat et dont les causes sont reliées à des phénomènes internes à la terre. Ces forçages géologiques ont des impacts climatiques très variés en ce qui concerne leurs amplitudes et leurs échelles spatiales. Par ailleurs, ces forçages interviennent sur des échelles de temps très différentes, de l'année au milliard d'années, et se superposent donc à d'autres causes de changement climatique.

J'ai abordé ce cours en considérant l'impact des changements paléogéographiques causés par la géodynamique globale. Sur des échelles de temps de plusieurs dizaines de millions d'années, la position et la géométrie des continents et des océans n'est pas stable, ce qui entraîne des variations climatiques de premier ordre. Une attention particulière a été portée aux périodes de regroupement des masses continentales sous la forme de supercontinents.

Les effets de la paléogéographie sur le cycle de l'eau ont été décrits : l'extension géographique des supercontinents (ex. la Pangée) peut induire un effet de continentalité marqué (désertification généralisée, contraste saisonnier de la température empêchant l'établissement de glaciers aux latitudes moyennes). L'effet de la paléolatitude a été souligné, pouvant conduire, dans certaines conditions, à l'établissement de calottes glaciaires sur les continents.

J'ai ensuite considéré les changements orographiques qui font suite à la formation des chaînes de montagne. Celles-ci peuvent influencer notablement la dynamique des masses d'air et les précipitations. L'existence et l'intensité des moussons sont clairement modulées par la disposition des continents par rapport à l'océan (ex. Téthys) ainsi que par la topographie continentale (ex. Himalaya).

Les variations paléogéographiques peuvent aussi conduire à des variations importantes de la circulation océanique, en surface comme en profondeur. J'ai

donc insisté sur les conséquences de la fermeture ou de l'ouverture de certaines communications entre les différents bassins océaniques.

La disposition des continents peut aussi agir sur l'hydrologie des masses d'eaux superficielles avec une répercussion au niveau des échanges avec les couches intermédiaires et profondes de l'océan. Dans des conditions extrêmes, certaines zones de l'océan subtropical pourraient devenir suffisamment salées pour plonger dans les abysses à cause de leur densité élevée. Un courant d'eau profonde relativement chaude s'établirait depuis les tropiques jusqu'aux pôles, favorisant la répartition de la chaleur entre les basses et les hautes latitudes.

J'ai ensuite étudié l'effet de la géodynamique globale, plus particulièrement de l'expansion de la lithosphère océanique, sur le niveau marin mondial. L'effet de la profondeur des plaques océaniques a été distingué de l'impact des événements de collision continentale (ex. Inde-Eurasie). La grande difficulté est en fait de reconstituer dans le temps le taux d'accrétion de la croûte océanique qui disparaît régulièrement dans les zones de subduction.

L'effet du volcanisme global a été abordé en considérant l'effet majeur, mais encore hypothétique, des super-panaches (superplumes). Des données géophysiques et géologiques actuelles seraient compatibles avec l'existence de tels phénomènes.

À long terme, les volcans permettent aussi la recharge du stock atmosphérique de gaz carbonique. Le dégazage volcanique est intimement lié et corrélé avec la géodynamique globale, avec des flux importants au niveau des rides médio-océaniques, du volcanisme intra-plaque, et au niveau des zones de subduction. Le flux actuel de gaz carbonique est encore difficile à estimer, mais, à lui seul, il doublerait la teneur atmosphérique en une dizaine de milliers d'années.

À long terme, cette concentration dépend aussi de l'altération chimique des roches sur les continents par l'acide carbonique, et du piégeage du carbone sous forme de sédiments calcaires ou de matières organiques sédimentaires comme le charbon ou le pétrole. Ces sédiments sont finalement réincorporés dans le cycle du carbone par dissolution dans les fonds océaniques, ou par décomposition lorsqu'ils plongent dans le manteau terrestre au niveau des zones de subduction.

J'ai ensuite étudié plus en détail la décomposition des silicates, en considérant la complexité liée à la minéralogie (effets cinétiques et hydrolyses incomplètes conduisant aux minéraux argileux) ainsi que les paramètres contrôlant la vitesse des réactions chimiques de l'altération des roches (taux de dénudation, précipitations, température, activité biologique des sols).

L'importance de la fragmentation des roches et du transport par les fleuves a été soulignée, ce qui m'a conduit à faire le point sur la controverse au sujet du mécanisme régulant l'effet de serre à long terme. Un équilibre assez fin doit en effet exister entre la source de gaz carbonique d'origine volcanique et le puits de l'altération chimique des silicates.

Pour les uns, la rétroaction négative est d'ordre climatique : une élévation du flux de gaz carbonique d'origine volcanique augmente la température et les précipitations, ce qui favorise la cinétique des réactions d'altération. De plus, en augmentant les précipitations et en fertilisant les plantes, le gaz carbonique atmosphérique aurait un effet globalement positif sur la végétation et les sols, ce qui accroît encore l'altération des roches silicatées.

Pour d'autres chercheurs, la rétroaction négative serait d'ordre géodynamique : une activité tectonique intense serait accompagnée par une élévation du gaz carbonique atmosphérique et conduirait à la création de chaînes de montagnes (collision et subduction). Ces reliefs tendraient à augmenter l'altération chimique, empêcheraient une limitation par le transport et permettraient aux effets cinétiques de fonctionner pleinement.

La rétroaction climatique semble clairement la plus probable car il n'existe pas de lien précis et rapide entre l'expansion océanique globale et la formation de chaînes de montagnes. Une compensation exacte serait donc fortuite. Par ailleurs, les zones d'altération limitée par le transport ont une importance faible sur le bilan global de l'altération chimique des silicates. L'essentiel du flux provient des zones présentant un contrôle cinétique (donc « climatique » au sens large). Enfin, les phases de collision et de fermeture d'océan conduisent aussi à l'accrétion de supercontinents dont l'aridité intérieure diminue l'érosion chimique (effet inverse de celui du relief).

La suite du cours a été consacrée aux rôles des compartiments géologiques du cycle du carbone, en séparant les composantes minérale et organique : d'une part, la précipitation des carbonates liée à l'altération des silicates et, d'autre part, l'enfouissement de la matière organique sédimentaire d'origine photosynthétique. Des calculs de bilan à l'équilibre ont été décrits en illustrant l'influence des différents facteurs et de leurs paramétrisations (érosion chimique, relief, sols, paléogéographie...) L'utilité du rapport isotopique $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ a été souligné, car il permet de placer quelques contraintes quantitatives sur les flux et les stocks de carbone, en particulier celui de l'atmosphère.

J'ai aussi décrit les principes des différentes méthodes utilisées pour reconstituer les pressions partielles en gaz carbonique atmosphérique. Grâce à l'analyse des bulles d'air des carottes de glace de l'Antarctique, une mesure directe est possible jusqu'à environ un million d'années avant le présent. Des archives similaires ont été recherchées pour les échelles de temps géologiques, mais les résultats se sont révélés décevants. Des méthodes indirectes ont donc été développées par les paléobotanistes (ex. abondance des stomates foliaires) et les géochimistes isotopistes (isotopes stables du carbone dans les sols et dans la matière organique phytoplanctonique, isotopes du bore dans les carbonates marins). J'ai ensuite comparé les avantages et inconvénients de ces différentes techniques.

Le dernier volet du cours concernait l'influence sur le climat des éruptions volcaniques. La transformation des gaz soufrés conduit à la formation d'aérosols

qui agissent de façon multiple et complexe sur le bilan radiatif de la terre. L'impact climatique dépend donc de ces flux gazeux, mais aussi de la localisation du volcan (en latitude notamment), de la force de l'éruption (injection ou non dans la stratosphère), du transport et du temps de résidence des aérosols dans l'atmosphère.

L'effet climatique principal dû aux aérosols sulfatés est un refroidissement troposphérique (par exemple, moins de 1 °C sur quelques années pour l'éruption récente du mont Pinatubo). Par ailleurs, le réchauffement stratosphérique peut conduire à des effets dynamiques ayant un impact sur la troposphère (par exemple sur l'Oscillation Arctique). Le refroidissement agit aussi sur le cycle de l'eau conduisant à une réduction des précipitations tropicales.

Contrairement aux autres forçages géologiques décrits dans le cours, l'influence d'une éruption majeure ne dure au maximum que quelques années. Ceci est bien illustré par les données disponibles pour les éruptions historiques et géologiquement récentes. Le problème de l'impact climatique à long terme revient donc à étudier la variabilité temporelle de la fréquence des grandes éruptions. La difficulté du problème a été soulignée en décrivant les différentes techniques utilisées pour construire des séries temporelles d'index volcanologiques.

Les séminaires de l'année 2005-2006

En complémentarité avec les neuf cours, quatorze séminaires ont été organisés :

- dans le cadre du colloque intitulé « La variabilité climatique millénaire en période chaude : cause externe ou oscillation interne ? », organisé le 9 septembre 2005 à Montréal en collaboration avec l'Université du Québec à Montréal (UQAM) :
 - Anne de Vernal (UQAM) « Variabilité millénaire des conditions de surface océanique aux hautes latitudes au cours des derniers interglaciaires » ;
 - Jean-Claude Mareschal (UQAM) « Enregistrement des changements climatiques récents dans les profils thermiques du bouclier canadien » ;
 - Guillaume St-Onge (Université du Québec à Rimouski) « La variabilité de haute fréquence du champ magnétique terrestre et son incidence sur les enregistrements paléoclimatiques » ;
- dans le cadre du colloque intitulé « Changements biologiques et climatiques en zones polaires » organisé le 12 mai 2006 à Paris en collaboration avec l'Institut Paul Émile Victor :
 - Édouard Bard « Une perspective paléoclimatique de l'impact sur la biosphère polaire » ;
 - Gregory Beaugrand (Station Marine de Wimereux, Université des Sciences et Technologies de Lille) « Impact des changements climatiques dans l'océan Atlantique Nord » ;

- Nigel Gilles Yoccoz (Université de Tromsø, Institut de Recherche sur l'Environnement, Norvège) « Écosystèmes terrestres arctiques et impact du climat : comment prédire et identifier les changements à venir ? » ;
 - Paul Tréguer (Institut Universitaire Européen de la Mer, Brest) « L'Océan Austral est-il un puits ou une source de CO₂ pour l'atmosphère ? L'homme peut-il le manipuler pour réduire l'augmentation du CO₂ atmosphérique ? » ;
 - Philippe Koubbi (Laboratoire d'Ichtyo-Écologie Marine, Université du Littoral Côte d'Opale, Boulogne-sur-mer) « Écologie et évolution des poissons antarctiques : adaptations et habitats des Notothenioidei dans un environnement marin » ;
 - Henri Weimerskirch (Centre d'Études Biologiques de Chizé, CNRS UPR 1934, Villiers-en-Bois) « Les oiseaux et mammifères marins indicateurs des changements climatiques dans l'Océan Austral » ;
 - Yves Frenot (Institut Paul-Émile Victor, Brest) : « Les invasions biologiques en Antarctique : origines et conséquences sur les écosystèmes terrestres » ;
- dans le cadre du colloque intitulé : « Workshop on climate : Studying past climates to see the future » organisé le 31 mai 2006 au CSIC de Madrid en collaboration avec la Fondation Marcelino Botin :
- Antoni Rosell-Melé (Universitat Autònoma de Barcelona) « Proxies as tools to reconstruct past climates on land and oceans » ;
 - Marisa Montoya (Universidad Complutense de Madrid) « Using Earth system models of intermediate complexity to simulate past and future climate » ;
 - Jesus Fidel González Rouco (Universidad Complutense de Madrid) « Climate variability and changes through the last millennium : model simulations and proxy reconstructions » ;
 - Manuel de Castro (Universidad de Castilla-La Mancha) « Future climate scenarios for the Iberian Peninsula ».

Activités de recherches

La fin de l'année 2005 a été marquée par l'installation du laboratoire dans les nouveaux locaux du bâtiment Trocadéro de l'Europôle de l'Arbois à Aix-en-Provence. L'antenne « Sciences de la terre, de l'océan et de l'environnement » regroupant les chaires de Géodynamique (X. Le Pichon) et de l'Évolution du climat et de l'océan (É. Bard) a été inaugurée le 16 septembre en présence de MM. Jacques Glowinski, administrateur du Collège de France, Alexandre Medvedowsky, président de l'Europôle méditerranéen de l'Arbois, Jean-Noël Guérini, sénateur, président du Conseil général des Bouches-du-Rhône, Michel Vauzelle, président du Conseil régional PACA, Christian Frémont, préfet de la région PACA et des Bouches-du-Rhône, Stéphane Salord, adjoint au député-maire d'Aix-en-Provence et vice-président de la Communauté du pays d'Aix, représentant Mme Maryse Joissains député-maire d'Aix-en-Provence, président

de la Communauté du pays d'Aix, ainsi que M. Philippe Tchamitchian, président de l'Université Paul Cézanne (Aix-Marseille III).

Cette année, l'équipe de la chaire d'Évolution du climat et de l'océan a poursuivi son étude de la variabilité du minimum en oxygène en mer d'Arabie. L'intensité du déficit en oxygène est modulée par l'amplitude des moussons d'été et d'hiver, ainsi que par l'advection des masses d'eaux aux profondeurs intermédiaires. Nous utilisons une approche multi-marqueurs, géochimiques et micropaléontologiques, focalisée sur les carottes de sédiments prélevées en 2004 au large du Pakistan. Nous avons ainsi déterminé les teneurs en éléments majeurs (Fe, Ca, Ti, K, Al...) et en éléments traces (Ba, Cd, Mo, Sr, V...) dans deux carottes : MD042876 (dans le minimum) et MD042873 (en dessous du minimum). Les teneurs en Ca (indicateur de carbonate), Fe et Ti (flux terrigène) et carbone organique dans la carotte MD042876 covarient fidèlement avec les phénomènes climatiques de l'hémisphère nord comme les événements de Dansgaard-Oeschger et de Heinrich. D'autres résultats montrent que le rapport Sr/Ca est corrélé avec la teneur en aragonite. Un rapport Sr/Ca élevé marque une meilleure préservation de l'aragonite liée à un approfondissement de la zone de sous-saturation pour ce minéral. Des éléments sensibles aux conditions redox, comme Cd, Mo et V, covarient avec la teneur en matière organique dans les deux carottes, indiquant les périodes d'augmentation de la productivité biologique et/ou de la préservation.

Nous étudions certaines transitions à très haute résolution afin de séparer les causes climatiques (par ex. les moussons) des causes océanographiques (par ex. l'advection des masses d'eaux intermédiaires). Dans ce but, nous avons utilisé et calibré une technique de microscopie XRF ayant une résolution de 100 microns. Ceci correspond à une résolution temporelle de quelques années pour nos sédiments de la zone de minimum en oxygène. Dans une prochaine étape, ces résultats pourront être comparés aux autres indicateurs paléocéanographiques étudiés par l'équipe (assemblages de foraminifères, isotopes stables de l'azote, du carbone et de l'oxygène, biomarqueurs etc.).

Un autre domaine abordé cette année est l'étude des variations du niveau marin associées à la dernière déglaciation. Cette chronologie du niveau marin est d'un intérêt majeur pour comprendre la dynamique des calottes glaciaires, leurs effets sur l'isostasie et la relation complexe qui existe entre les apports d'eau douce à l'océan, la circulation océanique profonde et par conséquent le climat de la terre. L'expédition IODP 310 réalisée au large de l'île de Tahiti en octobre et novembre 2005 nous a permis d'obtenir un enregistrement stratigraphique complet de la séquence postglaciaire de dépôt des carbonates, pour la période allant de 21 000 ans BP à l'actuel, dans une zone tectoniquement inactive et éloignée des régions polaires. Le premier objectif de notre travail est de fournir un cadre chronologique précis en datant les coraux fossiles à l'aide des méthodes U-Th et ^{14}C par spectrométrie de masse. La nouvelle séquence stratigraphique échantillonnée au large de Tahiti devrait aussi nous permettre de mieux documenter les « MeltWater Pulses » (MWP) (remontées rapides du niveau marin). Ces

événements brefs ont pu perturber la circulation océanique profonde et par conséquent le climat global. Ces informations sont aussi cruciales pour tester les simulations du niveau marin basées sur des modèles géophysiques, en particulier pour identifier les calottes responsables des MWP.

Publications de l'équipe

2006

BARD E., FRANK M. Climate change and solar variability : what's new under the Sun. *Earth and Planetary Science Letters* 248, 1-14 (2006).

BARD E., ROSTEK F., MÉNOT-COMBES G. Chronologie des variations climatiques rapides pendant la dernière période glaciaire. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences (C. R. Palevol)* 5, 13-19 (2006).

REIMER P.J., BAILLI M.G.L., BARD E., BECK J.W., BLACKWELL P.G., BUCK C.E., BURR G.S., EDWARDS R.L., FRIEDRICH M., GUILDERSON T.P., HOGG A.G., HUGHEN K.A., KROMER B., McCORMAC G., MANNING S., REIMER R.W., SOUTHON J.R., STUIVER M., VAN DER PLICHT J., WEYHENMEYER C.E. Comment on « Radiocarbon Calibration Curve Spanning 0 to 50,000 Years B.P. Based on Paired $^{230}\text{Th}/^{234}\text{U}/^{238}\text{U}$ and ^{14}C Dates on Pristine Corals » by R.G. Fairbanks *et al.* and « Extending The Radiocarbon Calibration Beyond 26,000 Years Before Present Using Fossil Corals » by T.-C. Chiu *et al.* *Quaternary Science Reviews* 25, 855-862 (2006).

CONTE M.H., SICRE M.-A., RÜHLEMANN C., WEBER J.C., SCHULTE S. SCHULZ-BULL D. & BLANZ T. Global calibration of the alkenone unsaturation index (UK'37) with surface water production temperature and a comparison of the coretop integrated production temperatures recorded by UK'37 with overlying sea surface temperatures. *Geochemistry, Geophysics, Geosystems* 7 (2), 1-22 (2006).

MENOT G., BARD E., ROSTEK F., WEIJERS J.W.H., HOPMANS E.C., SCHOUTEN S., SINNINGHE DAMSTÉ J.S. Early reactivation of European rivers during the last deglaciation. *Science* 313, 1623-1625 (2006).

SIDDALL M., BARD E., ROHLING E.J., HEMLEBEN C. Sea-level change during T II. *Geology* 34 (10), 817-820.

2005

BARKER S., CACHO I., BENWAY H, TACHIKAWA K. Planktonic foraminiferal Mg/Ca as a proxy for past oceanic temperatures : a methodological overview and data compilation for the Last Glacial Maximum, *Quaternary Science Reviews* 24, 821-834 (2005).

BARD E. More notes on global warming. *Physics Today* 58, 16-17 (2005).

BÖNING P., CUYPERS S., GRUNWALD M., SCHNETGER B., BRUMSACK H.-J. Geochemical signatures of Chilean upwelling sediments at 36°S. *Marine Geology* 220, 1-21 (2005).

BORCHERS S.L., SCHNETGER B., BÖNING P., BRUMSACK H.-J. Geochemical signatures of the Namibian diatom belt : Perennial upwelling and intermittent anoxia. *Geochemistry, Geophysics, Geosystems* 6, (6), 1-20 (2005).

DUPONT L., DONNER B., VIDAL L., PEREZ E., WEFER G. Linking desert evolution and coastal upwelling : Pliocene climate change in Namibia, *Geology* 33, 461-464 (2005).

LICARI L., MACKENSEN A. Benthic foraminifera off West Africa (1°N to 32°S) : Do live assemblages from the topmost sediment reliably record environmental variability ? *Marine Micropaleontology* 55, 205-233 (2005).

SILENZI S., BARD E., MONTAGNA P., ANTONIOLI F. Isotopic and elemental records in a non-tropical coral (*Cladocora caespitosa*) : Discovery of a new high-resolution climate archive for the Mediterranean Sea. *Global and Planetary Change* 49, 94-120 (2005).

Livres

BARD E. L'Homme et le climat, une liaison dangereuse. Découvertes Gallimard n° 482, 128 p. (2005).

BARD E. (sous la dir.). L'Homme face au climat. Collège de France, Odile Jacob, 448 p. (2006).

Textes de vulgarisation

BARD E. La variabilité climatique extrême des périodes glaciaires. *La Science au Présent, Encyclopaedia Universalis* 105-108 (2006).

BARD E. Variations climatiques naturelles et anthropiques. *BRGM Géosciences* 3, 30-35 (2006).

L'archéologue du climat. *Le Journal du CNRS*, n° 193, p. 31, février 2006.

L'Europe du Nord se réchauffera moins qu'elle ne le devrait. *La Recherche* 399, 62 (2006).

Conférences dans le cadre de colloques internationaux

Montréal, 10 septembre 2005, annual meeting of the Earth System Evolution Program of the Canadian Institute for Advanced Research (CIAR) :

— BARD E. « States of the climate system : Quantum modes or a continuum ? ».

New-York, 19 octobre 2005, Symposium à la mémoire de Gérard Bond, Lamont-Doherty Earth Observatory of Columbia University :

— BARD E. « North Atlantic abrupt climatic changes and their correlatives in low latitude oceans ».

New-York, 20-22 octobre 2005, Symposium de la Fondation Gary Comer, Palisades IBM Center :

— BARD E. « Abrupt climatic changes and the hydrological cycle as recorded in marine sediments from the eastern North Atlantic Ocean, the Marmara Sea and the Arabian Sea ».

Berne, 20 janvier 2006, Institut de Physique de l'Université de Berne, colloque « The application of timing and synchronisation techniques in understanding the climate system » :

— BARD E.: « North Atlantic abrupt climatic changes and their correlatives in low latitude oceans ».

Vienne, 2-7 avril 2006, European Geosciences Union annual meeting :

— LEDUC G., VIDAL L., TACHIKAWA K., ROSTEK F., SONZOGNI C., BARD E. « A 90 ka reconstruction of the surface hydrology in the Panama Basin : implications for abrupt climate changes during the last glacial period ».

— NAUGHTON F., SANCHEZ GOÑI M.F., TURON J.-L., DUPRAT J., CORTIJO E., MALAIZÉ B., JOLI C., BARD E., ROSTEK F. « Climate variability of the last 25.000 years in and off north western Iberia : a direct land-sea-ice correlation of two Galician margin deep-sea cores ».

— PICHEVIN L.E., BARD E., MARTINEZ P., IVANOCHKO T.S. « Significance of Winter Monsoon and ventilation changes in the Arabian Sea during the Late Quaternary : Implication for denitrification and nitrous oxide emission ».

— RICKABY R., HALLORAN P., KILBURN M., GROVENOR C., TAYLOR A., BARD E., BARKER S., BEAUFORT L. « Probing the trace metal proxies of biominerals ».

— SIDDALL M., BARD E., ROHLING E.J., HEMLEBEN C. « Red Sea evidence for an early high stand during termination II ».

— TACHIKAWA K., VIDAL L., SONZOGNI C., BARD E. « Hydrological variability in the Southwest Pacific during the past 360 kyears ».

Responsabilités diverses

Éditeur de la revue *Quaternary Science Reviews* (Elsevier).

Président du Conseil Scientifique de l'Institut Polaire Français Paul-Emile Victor (IPEV).

Président du comité d'audit du laboratoire LMC14 (accélérateur ARTEMIS de Saclay).

Distinctions

2005, Médaille Huntsman pour les géosciences marines, présentée par la *Royal Society of Canada*, la *Dalhousie University* et le *Bedford Institute of Oceanography*.

2005, Prix Georges Lemaître, Fondation de l'Université de Louvain, Belgique.

Astrophysique observationnelle

M. Antoine LABEYRIE, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

I. Cours et séminaires

Le cours n'a pas eu lieu.

II. Activités de recherche du Laboratoire d'Interférométrie Stellaire et Exo-planétaire (LISE)

Le groupe de recherche LISE associé à la chaire d'Astrophysique observationnelle est hébergé à l'Observatoire de Haute Provence et à l'Observatoire de la Côte d'Azur, où il a rejoint l'UMR Gemini et accroît son activité sur le site de Calern, où pourrait être construit un hypertélescope Carlina-2.

Le personnel du LISE comporte, au 1^{er} septembre 2005, Ralph Krikorian (maître de conférences au Collège de France), Julien Dejonghe (technicien Collège de France), David Vernet (technicien Collège de France), Virginie Borkowski (ATER Collège de France), Olivier Lardièrre (maître de conférences Collège de France). Le LISE accueille actuellement deux doctorants : Sophie Gillet, qui est également professeur agrégé de physique, et Marc Guillon (boursier normalien) ainsi qu'un agent administratif, Vanessa Olivo (emploi jeune).

Frantz Martinache a soutenu sa thèse en juin 2005, après avoir travaillé six mois au télescope Subaru à Hawaii. Il est actuellement en séjour post-doctoral à Cornell.

Construction d'un hypertélescope Carlina (H. Le Coroller, J. Dejonghe, D. Vernet, F. Martinache, C. Arpesella, A. Labeyrie)

Le prototype Carlina-1 d'hypertélescope a été équipé d'un troisième miroir et d'un correcteur focal pour l'aberration sphérique. Des méthodes pour co-sphériser les miroirs avec une précision atteignant le micron sont étudiées. L'étude entamée

d'une version agrandie Carlina-2 se poursuit par la prospection de sites possibles dans les Alpes du Sud, et à l'étranger, notamment dans le Haut Atlas marocain, en collaboration avec des astronomes de l'Université de Marrakech. Il s'agit notamment de trouver des sites de canyons suffisamment encaissés pour rendre inutile l'utilisation d'un ballon.

Une caméra à comptage de photons, nécessaire pour effectuer des pauses très courtes afin de figer la turbulence et les résidus d'oscillations, a été spécialement étudiée et est en cours de construction. Un densifieur de pupille, permettant de concentrer l'intensité lumineuse sur un petit nombre de franges d'interférence, est également en cours de fabrication.

Le prototype Carlina-1 permettra de valider l'ensemble de la chaîne optique d'un hypertélescope, ouvrant ainsi la voie à des projets de plus grande ampleur.

Analyseur d'onde pour ouvertures diluées par « tavelures dispersées »

(V. Borkowski, F. Martinache & A. Labeyrie)

L'instrument prototype a été amélioré, et le traitement des images obtenues en laboratoire avec une étoile artificielle est entamé par V. Borkowski et F. Martinache.

Coronographie extrême holographique pour l'imagerie des exo-planètes et la recherche de vie extra-solaire (A. Labeyrie)

Le travail a été poursuivi sur le montage de simulation au laboratoire de Calern, mais la perspective de composants améliorés, à matrices de micro-miroirs notamment, utilisables en tant qu'hologramme dynamique, a conduit à mettre ce montage en attente.

Étude d'un imageur hypertélescope pour le Very Large Telescope Interferometer (O. Lardière & V. Borkowski)

O. Lardière a poursuivi, par simulation numérique, l'étude de l'imageur hypertélescope VIDA qu'il a proposé à l'*European Southern Observatory* pour équiper le *Very large Telescope* au Chili. V. Borkowski a fait des simulations numériques afin d'étudier la possibilité d'appliquer la méthode des speckles dispersés au cophasage des télescopes du VLTI.

Les simulations ont montré que pour une configuration avec les quatre télescopes de 8 m, la magnitude limite dans le visible est 4 pour mesurer les erreurs de mise en phase avec une précision coronographique, $\lambda/100$; on peut également espérer atteindre la magnitude 8 pour une précision de $\lambda/10$.

Participation à l'étude du télescope mosaïque de 100 m OWL proposé par l'Observatoire Européen Austral (O. Lardière, V. Borkowski, A. Labeyrie)

Nous avons terminé l'étude, demandée par l'Observatoire Européen Austral, sur la possibilité d'ajouter un mode hypertélescope sur OWL et d'optimiser le

remplissage de sa surface collectrice de 100 m pendant les premières années de sa mise en service. Nous avons montré que la meilleure stratégie de remplissage comporterait des anneaux concentriques, qui permettraient d'observer en faisant une densification de pupille radiale. Cela permettrait, la 1^{re} année, d'intensifier le pic d'interférence d'un facteur 5.6, par rapport à l'image Fizeau, c'est-à-dire sans densification. La 2^e année, le gain serait seulement 2,3. L'intensification est limitée par la contrainte que les segments doivent être jointifs, afin d'asservir leur positionnement relatif au moyen de capteurs situés aux bords. En l'absence de cette contrainte, le gain pourrait être de 16 la 1^{re} année.

Étude d'un hypertélescope spatial Luciola de première génération

(A. Labeyrie, O. Lardièrre, A. Blazit, D. Mourard, M. Brangier, P.O. Giscard, J. Lozi)

Ce travail est poursuivi en expérimentant sur une maquette le pilotage par pression de radiation solaire d'un satellite. À cet effet, la maquette est placée dans une enceinte vitrée et suspendue à un fil de torsion. Bien que l'expérience ne soit pas effectuée sous vide, une déflexion est observée sous l'action du rayonnement solaire. L'auto-pointage vers le soleil n'a pas encore pu être vérifié. Des simulations numériques détaillées de cet auto-pointage ont été programmées et effectuées à l'occasion d'un stage par M. Brangier. Elles ont mis en évidence une configuration dépointée plus stable qui perturbe l'auto-pointage. Une modification de la voile solaire est étudiée pour résoudre ce problème. P.O. Giscard et J. Lozi, pendant leur stage, ont étudié deux variantes du système de métrologie fine par laser destiné à analyser les erreurs de la configuration géométrique. Ils ont aussi simulé numériquement un algorithme utilisant, pour la métrologie grossière à l'échelle du millimètre, des mesures de temps de vol d'impulsions laser. Un article est en préparation pour décrire le concept Luciola.

Miroirs piégés par laser (M. Guillon, A. Labeyrie, en collaboration avec R.V. Stachnik et J.-M. Fournier)

Les expérimentations de M. Guillon lui permettent de préciser les conditions permettant de piéger dans l'air des micro-gouttelettes d'huile. Un financement de la NASA a permis d'amorcer une collaboration avec des équipes de Harvard, de Bryn Mawr et de l'EPFL à Lausanne. Ces équipes, et celle du LISE, se sont réunies à Lausanne pour confronter leurs approches.

Étude d'un hypertélescope pour le Dôme C (A. Labeyrie)

En attendant la construction d'hypertélescopes dans l'espace, le Dôme C, proche du Pôle Sud, est un site qui semble bénéficier de propriétés atmosphériques exceptionnellement favorables, et notamment de vent très faible. Plusieurs projets d'instruments astronomiques sont proposés, notamment un hypertélescope à télescopes multiples nommé KEOPS, étudié par l'équipe de F. Vakili à l'Université de Nice.

Nous avons étudié un concept différent, nommé Perce-Neige, utilisant une grande structure de hamac suspendue à plusieurs ballons captifs et portant des petits miroirs à chacun de ses nœuds. Le miroir géant dilué ainsi obtenu est pointable au moyen de treuils, et peut donc avoir une forme parabolique. Des calculs de flexion du hamac, en fonction de la hauteur de l'étoile visée, sont encore nécessaires pour déterminer la course des vérins asservis portant chaque miroir, et la dimension maximale de l'ouverture, qui, pourrait être de l'ordre du kilomètre.

Astrophysique théorique et relativité générale (R. Krikorian)

Durant l'année 2005-2006 l'étude de certains problèmes théoriques de superfluidité et de supraconductivité a été poursuivie, en particulier dans le cas des référentiels en rotation.

1) Il a été montré, en collaboration avec D. Sedrakian (Université d'État de Yerevan), que si les neutrons et protons dans le cœur des étoiles à neutrons sont supposés « superfluides », les électrons étant considérés non-superfluides, dans le cadre de la relativité générale, il est possible d'expliquer la génération de champs magnétiques toroïdaux dans les pulsars.

2) Une formulation covariante des équations décrivant la dynamique des filaments tourbillonnaires dans les supraconducteurs de deuxième espèce a été obtenue. Ces équations permettent d'une part d'étudier le processus de relaxation des filaments tourbillonnaires lorsqu'un champ magnétique variable est appliqué, d'autre part d'établir la relation entre l'induction magnétique et la densité des filaments tourbillonnaires dans le cas stationnaire.

Publications

Livre

« An Introduction to Optical Stellar Interferometry », A. Labeyrie, S.G. Lipson & P. Nisenson, Cambridge, 2006.

Articles de vulgarisation

« Des miroirs géants en pointillé », A. Labeyrie, La Recherche, 2005.

« Les hypertélescopes », A. Labeyrie, Pour la Science, 2006.

Articles publiés dans des journaux à comité de lecture

« Longitudinal Optical Binding of High Optical Contrast Microdroplets in Air », M. Guillon, O. Moine, B. Stout, Phys. Rev. Lett. 96, 143902 (2006).

« Field Enhancement in a Chain of Optically Bound Dipoles », M. Guillon, Opt. Exp. 14, 3045 (2006).

« Rotating superconductors and the method of natural invariance », R.A. Krikorian & D.M. Sedrakian, *NuovoCimentoB* 120, 1329, 2005.

« Toroidal magnetic fields in pulsars », D.M. Sedrakian R.A. Krikorian, à paraître dans *Astrophysics*, 2005.

« Covariant formulation of the dynamical equations of quantum vortices in type 2 superconductors », D.M. Sedrakian & R.A. Krikorian, soumis à *Phys. Rev. D*.

Présentations invitées dans des colloques

« Hypertelescope Camera », V. Borkowski, H. Le Coroller, J. Dejonghe, JENAM Liège, juillet 2005.

« Optical Binding in Air », M. Guillon, Proc. PIERS, Cambridge (MA, USA), pp. 437-441 (2006).

« Optics of Laser Trapped Mirrors for Large Telescopes and Hypertelescopes in Space », A. Labeyrie, M. Guillon, J.-M. Fournier, Proc. SPIE San Diego, 2005.

« Optical Trapping in Rarefied Media, Towards Laser-Trapped Space Telescopes », M. Guillon, Proc. SPIE San Diego, 5930, p. 461, 2005.

« Hypertelescope camera », V. Borkowski, ESO workshop « OWL instrument concept », 2005.

« For exo-planet imaging : from ELT's to interferometers and hypertelescopes », A. Labeyrie, IAU Workshop, Villefranche, 2005.

Articles publiés dans des actes de colloques

« Dispersed fringes tracker », V. Borkowski, 2005, Workshop « From VLTI to VLTI-2 », Nice.

« Hypertelescopes without delay lines » (the Carlina Project), V. Borkowski, « Distant worlds », JENAM 2005.

« The dispersed speckles cophasing system for direct imaging with VIDA », « ESO-EII Workshop ».

Conférences publiques

« Imaging extra-solar planets and their vegetation patterns with a 100 km hypertelescope », A. Labeyrie, Conférence publique à l'occasion du 90^e anniversaire de Charles Townes, Berkeley, oct. 2007.

« Les télescopes du futur », A. Labeyrie, Journées de la Science, Université de Nice, 2006.

Chimie des interactions moléculaires

M. Jean-Marie LEHN, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

Le cours de l'année 2005-2006 a présenté la suite du thème « Autoorganisation Supramoléculaire — Systèmes Inorganiques ». Des cours ont aussi été donnés à l'Université de Bretagne Occidentale de Brest (3 h), à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg (3 h) et à l'Université Aristote de Thessalonique (3 h).

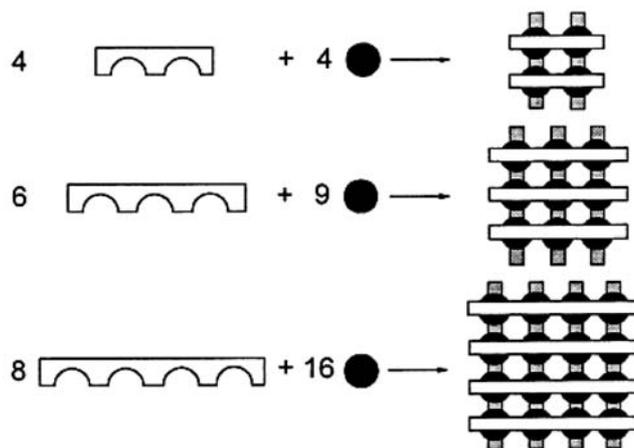
Cours au Collège de France

Le cours a porté sur l'*autoorganisation d'architectures métallo-supramoléculaires en forme de « grille »*.

1) Principes généraux

Les architectures de type « grille » résultent de l'autoorganisation d'ensembles polymétalliques à partir de ligands organiques et d'ions métalliques adéquats. Elles représentent des objets chimiques finis, discrets, dont tous les sites d'interaction sont occupés. Les sous-unités de coordination sont soit bidentates soit tridentates de sorte que leur complexation avec des ions métalliques respectivement tétra- et hexa-coordinés conduit à des grilles basées sur des sites de coordination soit tétraédriques, soit octaédriques.

Le schéma général de formation de grilles carrées $[n \times n]$ de type $[2 \times 2]$, $[3 \times 3]$ et $[4 \times 4]$ est le suivant :

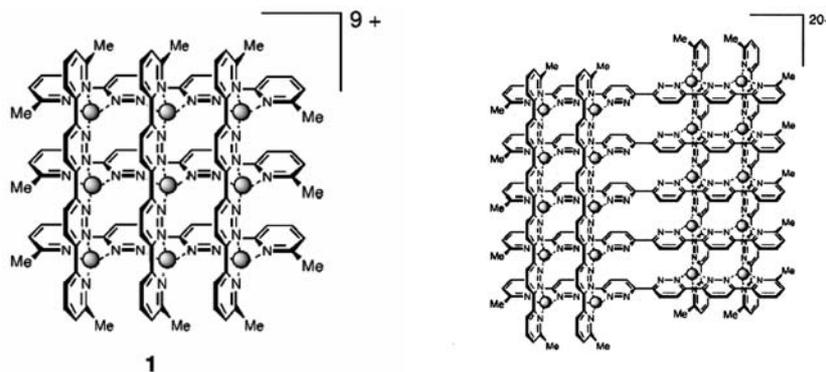


Des grilles rectangulaires $[m \times n]$ ont aussi été obtenues.

2) Grilles à sites tétraédriques

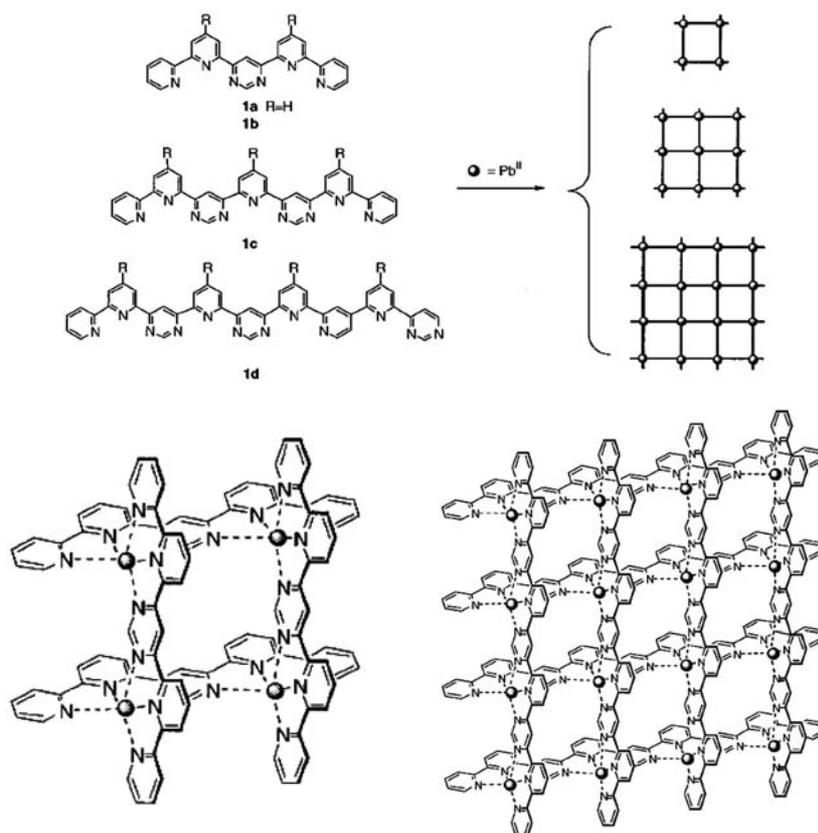
Des ligands rigides à sous-unités bidentates réagissant avec des ions tels que le cuivre (I) ou l'argent (I) conduisent à des grilles à sites de coordination tétraédrique.

Des grilles $[2 \times 2]$ et $[3 \times 3]$ ont été décrites, ainsi qu'une architecture présentant deux sous-groupes à dix sites : $[2 \times (2 \times 5)]$.



3) Grilles à sites octaédriques

Les grilles à sites octaédriques se forment à partir de ligands à sous-unités tridentates et d'ions métalliques hexacoordinés tels que Zn(II), Co(II), Fe(II), etc. Des architectures $[2 \times 2]$ et $[4 \times 4]$ ont été obtenues.



4) Propriétés des grilles $[2 \times 2]$ à sites octaédriques

Ce type de grilles présente des propriétés physiques particulièrement intéressantes, en particulier :

- électroniques, présentant de multiples niveaux de réduction ;
- magnétiques, notamment des phénomènes de transition de spin des ions Fe(II) dans la grille $[2 \times 2]Fe_4$ qui peuvent être induits par trois effecteurs : température, pression et irradiation.

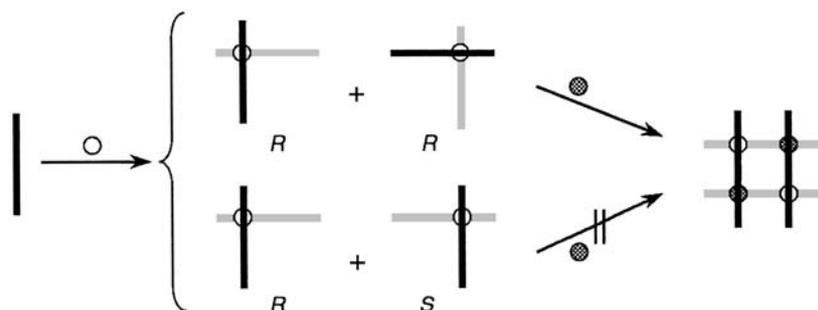
Des études de microscopie par effet tunnel ont permis de démontrer la possibilité d'adresser directement et séparément chacun des quatre ions de la grille $[2 \times 2]Co_4$.

Les processus de ce type définissent des domaines de l'électronique et de la spintronique supramoléculaires.

5) Formation toposélective de grilles hétérométalliques $[2 \times 2]$

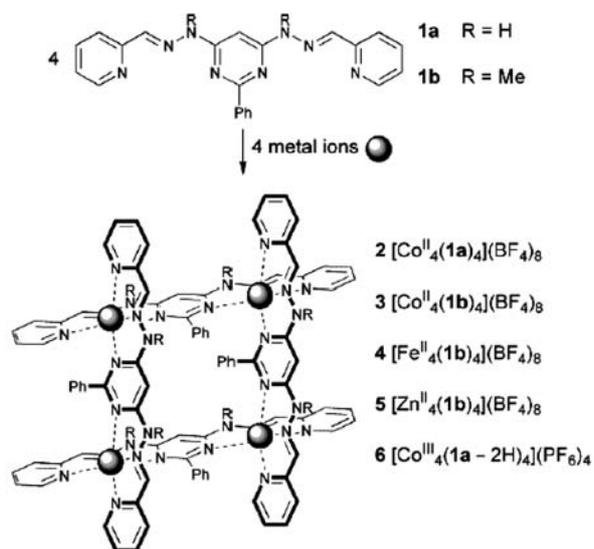
Des stratégies de synthèse ont été élaborées qui permettent l'assemblage de deux complexes de type « coin » de même chiralité à l'aide d'un autre cation

métallique pour former des grilles $[2 \times 2]$ possédant des ions différents sur les deux diagonales.



6) Grilles à base hydrazone

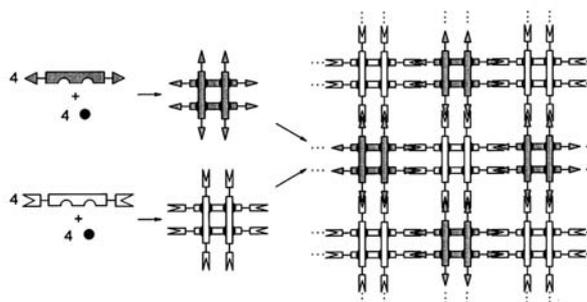
La construction des ligands est grandement facilitée en mettant en œuvre l'isomorphisme entre les groupes pyridine et hydrazone. L'assemblage de ligands contenant des groupes hydrazones conduit à des grilles à sites octaédriques, qui de plus peuvent être ionisables et donc offrent la possibilité de moduler leurs propriétés par protonation/déprotonation.



7) Autoorganisation séquentielle hiérarchisée

L'assemblage de grilles de nucléarité élevée se heurte à la difficulté de synthèse de ligands à sous-unités multiples. Une approche d'un grand intérêt à la fois

théorique et pratique est de réaliser l'autoorganisation de « grilles de grilles » à partir de grilles $[2 \times 2]$ portant des groupes de reconnaissance complémentaires suivant le processus séquentiel ci-après.



Conclusion

Les architectures métallo-supramoléculaires de type « grille » présentent à la fois des caractéristiques géométriques et des propriétés physiques spécialement intéressantes dans le cadre des dispositifs électroniques et magnétiques supra-moléculaires. De plus, la possibilité de réaliser la formation spontanée mais contrôlée de ces entités ouvre des perspectives nouvelles à la nanoscience et à la nanotechnologie : la mise en œuvre de l'autoorganisation pour générer des objets nanométriques fonctionnels, remplaçant ainsi la fabrication par l'autofabrication, l'objet n'est plus à faire mais se fait tout seul.

*
**

SÉMINAIRES

À PARIS :

— Bernard MEUNIER (Laboratoire de Chimie de Coordination, Toulouse), *De l'artémisinine aux trioxaquinones : un chemin vers de nouveaux antipaludiques*, 2 février 2006.

— Mir Wais HOSSEINI (Université Louis Pasteur, Strasbourg), *Tectonique moléculaire : synthèse supra-moléculaire et génération de complexité structurale*, 22 février 2006.

— Jean-Louis MERGNY (Laboratoire de Biophysique, Muséum national d'Histoire Naturelle, Paris), *Structure et rôle biologique des acides nucléiques : l'exemple des quadruplexes*, 22 mars 2006.

À STRASBOURG :

— Dean ASTUMIAN (University of Maine, ISIS Strasbourg), *Protein Molecular Motors : Not Different, Just Better*, 30 juin 2005.

- Minisymposium 18 novembre 2005 :
 - Maria E. MICHEL-BEYERLE (Institut de Chimie Physique, Université Technique, Munich), *Dark Proteins and their Illumination*.
 - Rudolph A. MARCUS (Département de Chimie, Caltech), *Electron Transfer, Then and Now ; Proteins — Then and Now*.
- Marc HENRY (Institut de Chimie, Strasbourg), *Supramolecular Interactions in Crystals : The Energy Viewpoint*, 11 janvier 2006.
- Ludwik LEIBLER (ESPCI, Paris), *Employer le Désordre d'Architecture Moléculaire pour Créer de Nouveaux Matériaux*, 30 janvier 2006.
- Emmanuelle LEIZE-WAGNER (Institut de Chimie, ISIS, Strasbourg), *New Developments in Mass Spectrometry*, 7 février 2006.
- Daniel COLLADO (Université de Málaga, ISIS, Strasbourg), *Photochemical Reactivity of Benzylisoquinoline N-Oxides*, 28 février 2006.
- Michael J. KRISCHE (University of Texas at Austin), *C-C Bond Formation via Multicomponent Hydrogenation : Discovery, Development and Detours*, 10 mars 2006.
- Oliver WENGER (Institut de Chimie, Strasbourg), *Long Distance Electron Transfer*, 28 mars 2006.
- Bengt NORDEN (Chalmers University of Technology, Gothenburg), *A New Mechanism for DNA Structure Recognition*, 31 mars 2006.
- Cheuk Fai CHOW (City University of Hong Kong, ISIS Strasbourg), *Heterobimetallic Complexes as Optical Molecular Devices for the Detection of Biological and Environmental Substrates*, 11 avril 2006.
- John HARDY (University of York, ISIS, Strasbourg), *Pro-Active Dendrons for Active Ingredient Formulation*, 24 avril 2006.
- Shunsuke FUJII (Mitsui Chemicals Inc., ISIS Strasbourg), *Development of Supramolecular Materials in Mitsui Chemicals, Inc. : Proton-Hopping Materials for Anhydrous Polymer Electrolyte Fuel Cells*, 10 mai 2006.
- Augustin MADALAN (Université d'Angers, ISIS, Strasbourg), *Chemistry at the Apical Position of Cu(II) Complexes. Heterospin Complexes*, 23 mai 2006.
- Laurent BOUTELLER (Université Pierre & Marie Curie, Paris), *Contrôle de l'Assemblage et des Propriétés d'un Polymère Supramoléculaire*, 13 juin 2006.

RÉSUMÉ DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE

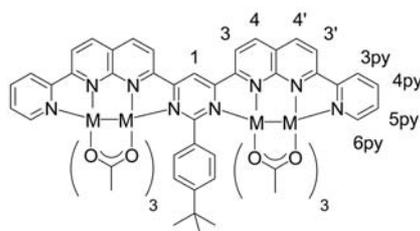
A) LABORATOIRE DE CHIMIE SUPRAMOLÉCULAIRE (ISIS, Université Louis Pasteur, Strasbourg et UMR 7006 du CNRS)

I. — Dispositifs fonctionnels moléculaires et supramoléculaires

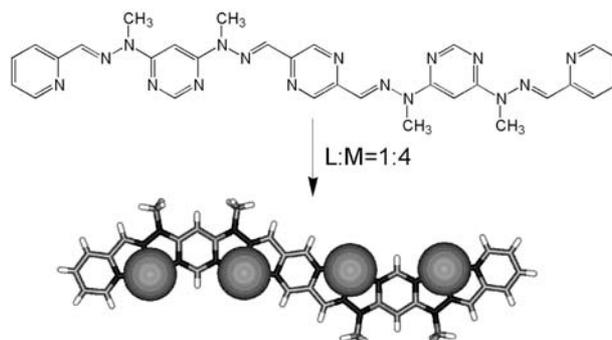
1) Dispositifs électroniques et magnétiques

Deux sous-unités bimétalliques Rh₂ et Ru₂ ont été introduites dans un ligand et pontées par un groupe pyrimidine qui leur permet d'entrer en interaction, leur

conférant ainsi des propriétés originales (Anne PETITJEAN, en collaboration avec le groupe de S. CAMPAGNA, Université de Messine).



Des alignements linéaires d'ions métalliques peuvent être obtenus à l'aide de ligands formant des complexes alternés de type « râtelier ». L'extension à des systèmes multinucléaires a été entreprise (A.-M. STADLER, J. RAMOS-RAMIREZ).



L'étude des propriétés magnétiques de grilles $[2 \times 2] \text{Fe}^{\text{II}}$ se poursuit (J. HARROWFIELD en collaboration avec M. DRILLON *et coll.* IPCMS, Cronenbourg).

2) Commutation de propriétés optiques et électroniques

Des dispositifs dynamiques subissant une modification structurale par complexation d'ions métalliques permettent d'effectuer une commutation des propriétés optiques et électroniques. C'est notamment le cas dans des systèmes à deux porphyrines (1).

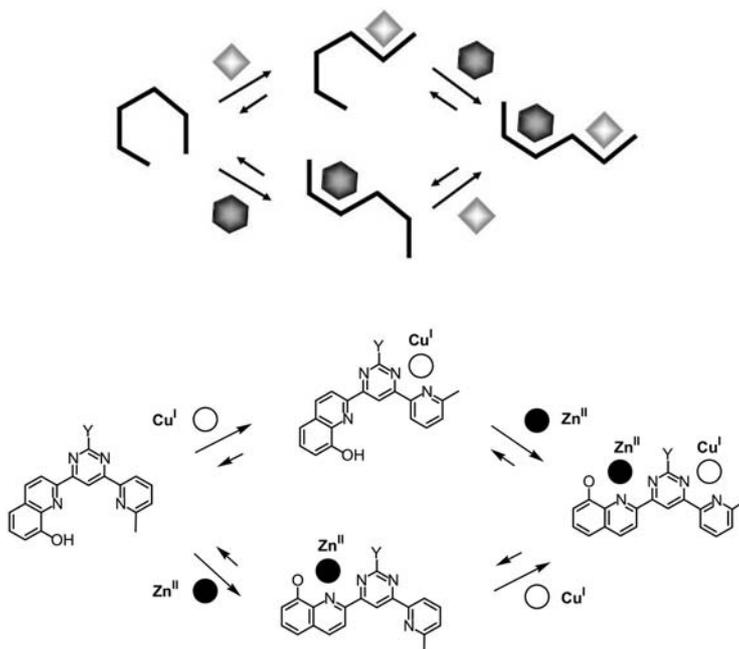
D'importants travaux de synthèse sont en cours vers des systèmes portant des groupes bis-imidonaphthalène et divers groupes fonctionnels a été entreprise dans le but de réaliser d'une part une intercalation réversible de substrats et d'autre part la commutation allostérique de réactions chimiques (T. MORIMOTO, S. ULRICH).

De même, la commutation conformationnelle permet le contrôle allostérique de la fluorescence par transfert d'énergie (A. PETITJEAN).

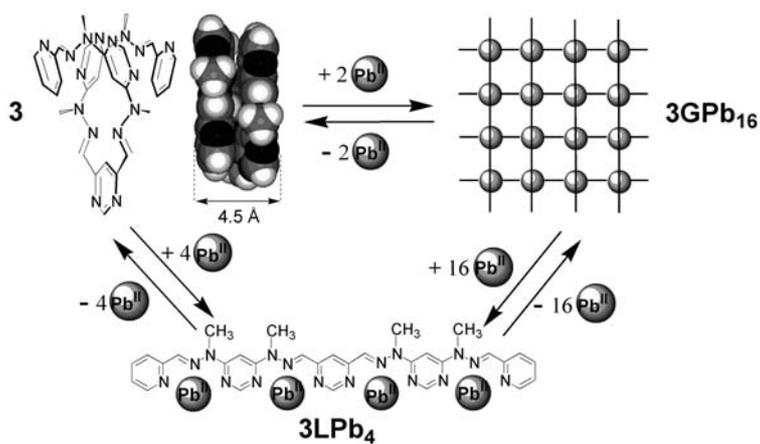
Des composés commutables fonctionnalisés ont été préparés en vue de leur étude par STM/AFM (M.-N. LALLOZ, en collaboration avec P. SAMORI, G. PACE).

3) *Dispositifs dynamiques nanomécaniques*

Un dispositif nanomécanique a été mis au point qui permet la génération et l'interconversion d'états multiples sous le strict contrôle d'ions métalliques permettant la commutation régiosélective du ligand (2).



Les travaux sur la triple interconversion hélice-grille-brin linéaire par complexation réversible d'ions métalliques Pb^{II} et Zn^{II} ont été publiés. Le travail mécanique fourni au niveau moléculaire a été évalué (3).

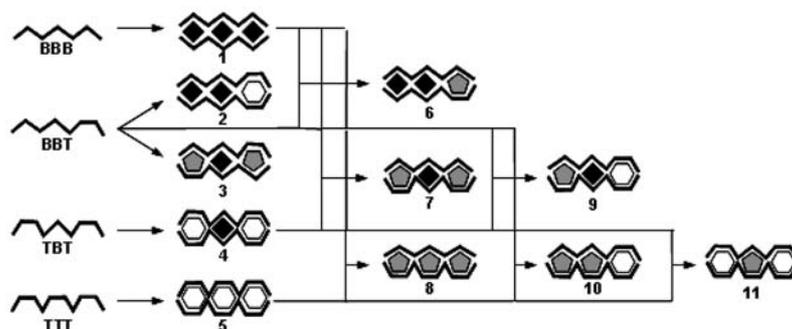


II. — Autoorganisation de systèmes inorganiques

1) Hélicates

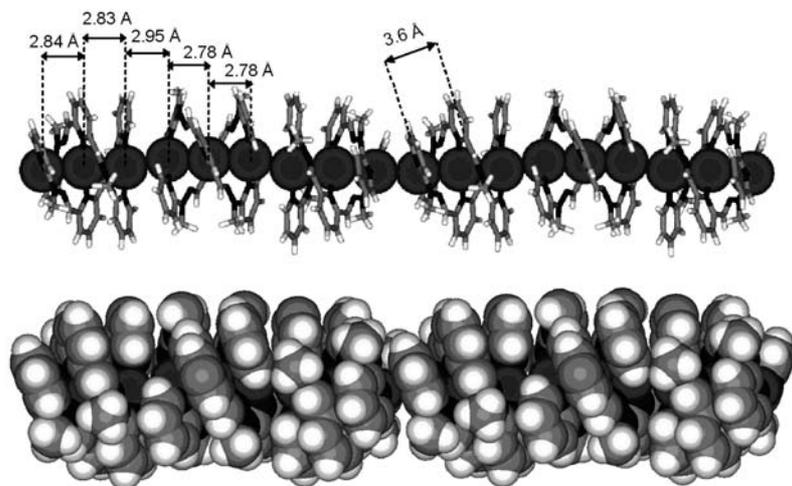
Les ligands linéaires possédant des sous-unités complexantes différentes permettent la génération contrôlée de complexes différents *syn* et *anti* suivant les ions métalliques mis en jeu. Le cas de la formation de doubles hélicates à deux sites à partir de ligands bipy-terpy a été exploré (E. HOMAN).

Un système mettant en œuvre des processus multiples de codage et de reconnaissance ligand/cation a permis de démontrer la formation des hélicates doubles correspondant à la lecture correcte de l'information moléculaire. Il illustre la mise en œuvre de « messages chimiques » dans les systèmes supramoléculaires (4).



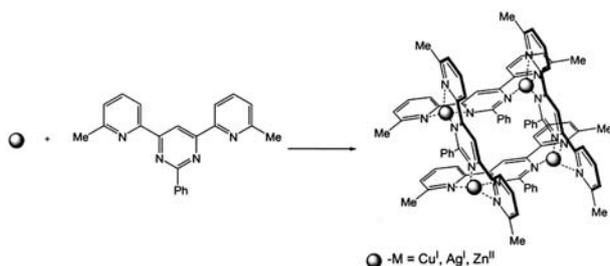
L'application de la méthode de RMN diffusionnelle a démontré la possibilité de discriminer les hélicates de différentes largeurs (A. MARQUIS, en collaboration avec L. ALLOUCHE).

Des arrangements polymétalliques linéaires d'ions Ag^{I} ont été obtenus par polymérisation à l'état solide de doubles hélicates bi et trinuécléaires (A.-M. STADLER).

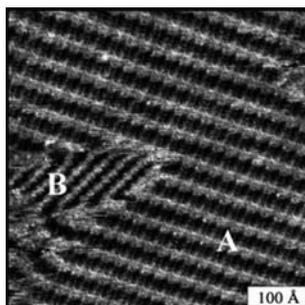


2) Superstructures en « grille » [2 × 2]

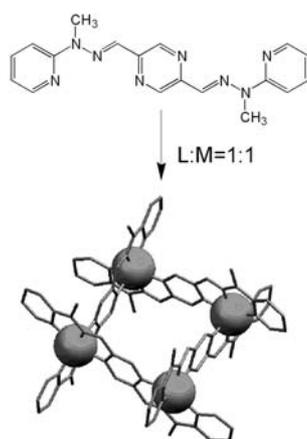
L'autoassemblage de diverses grilles [2 × 2] a été réalisé. Les études effectuées confirment leur structure (5, 6).



L'étude par microscopie par effet tunnel (STM) de grilles [2 × 2] portant des longues chaînes latérales déposées sur du graphite a permis de montrer que l'introduction de telles chaînes conduit à une bien meilleure organisation de la couche moléculaire (7).

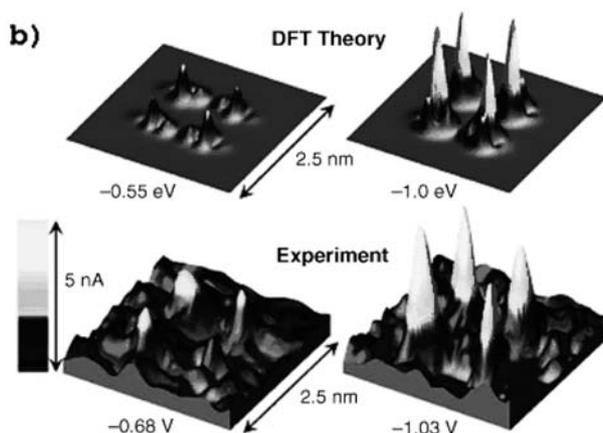


La synthèse de ligands contenant un groupe pyrazine central permet la formation de grilles [2 × 2] à branches entrelacées (J. RAMOS-RAMIREZ, M.-A. STADLER).



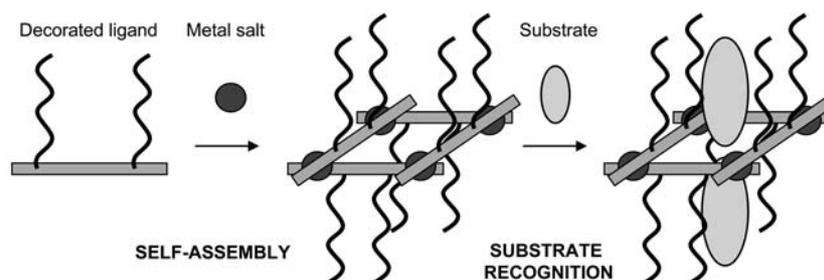
La formation de grilles $[2 \times 2]$ avec divers ions métalliques a été réalisée (J. HARROWFIELD).

Les architectures de type grille $[m \times m]$ pourraient en principe servir d'éléments de stockage d'information en nanotechnologie. Dans ce but, il est crucial de pouvoir effectuer l'adressage individuel de ces grilles et des ions métalliques qu'elles contiennent. Ceci a été réalisé par STM/STS, comme le montrent les résultats de mesures de conduction à divers potentiels et les études théoriques par DFT (8).



3) Grilles $[2 \times 2]$ fonctionnalisées

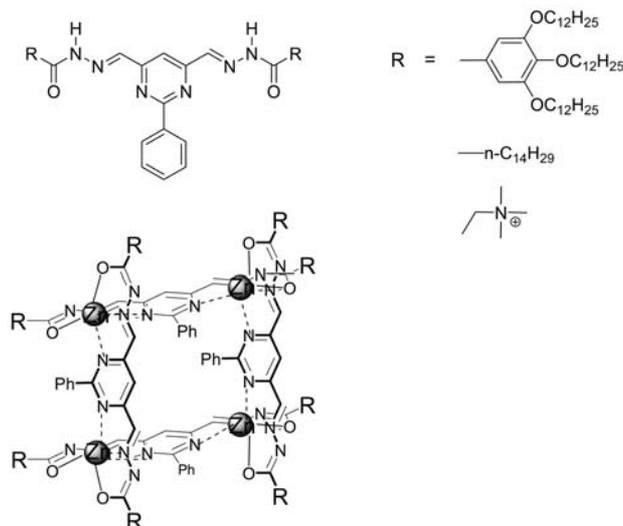
Les études de la formation de grilles fonctionnalisées ont été poursuivies. Les résultats obtenus à l'aide de ligands à groupes hydrazones ont été publiés. Ils permettent d'obtenir des grilles $[2 \times 2]$ à décoration axiale pouvant en principe lier des substrats (9).



Un nouveau type de système a été exploré. Il repose sur l'utilisation d'hydrazides R-CONHNH_2 et de pyrimidine-4,6-dialdéhyde fournissant des ligands qui forment des grilles neutres par ionisation (X. CAO, J. RAMOS-RAMIREZ).

De plus, ces grilles possèdent le très grand attrait de permettre l'introduction de groupes R très variés et au nombre de huit dans le plan moyen de la grille.

De telles décorations latérales multiples, notamment avec des groupes R d'intérêt biologique, peuvent être envisagées. Plusieurs grilles neutres de ce type ont été obtenues et caractérisées, en particulier par détermination de la structure radio-cristallographique (X. CAO, A. MADALAN).



La synthèse de ligands portant des chaînes à groupe thiol et de leurs grilles a été réalisée dans le but d'obtenir des couches organisées sur surface d'or pour des études STM (A. STEFANKIEWICZ).

4) Superstructures adressables

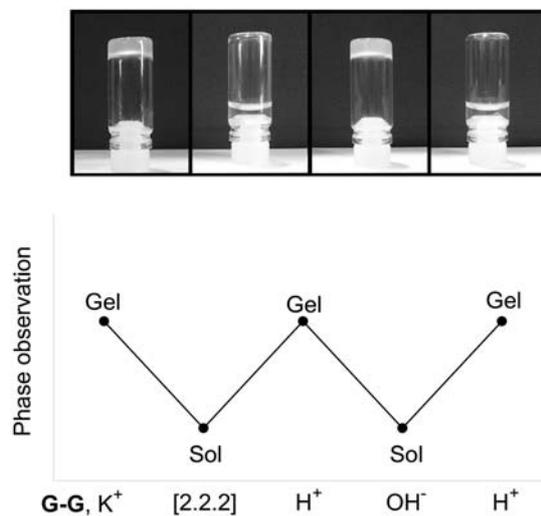
La formation de superstructures inorganiques hexagonales par autoassemblage est à l'étude. Elles sont destinées à la réalisation de réseaux organisés de nœuds adressables (A.-M. STADLER, dans le cadre du projet européen AMNA : Addressable Molecular Node Assembly).

III. — Autoorganisation de systèmes organiques

Matériaux/Polymères Supramoléculaires

Les polymères supramoléculaires décrits précédemment forment des gels dans des solvants apolaires. Les nanostructures des agrégats fibrillaires obtenus ont été étudiés par diffraction des neutrons (10).

Un monomère portant un groupe guanine à chaque extrémité peut former un polymère supramoléculaire hautement réticulé par association en quartet-G en présence de cations métalliques. Un gel a ainsi été obtenu, dont l'interconversion entre gel et sol a été réalisée par complexation/décomplexation des cations à l'aide d'un cryptant (11).

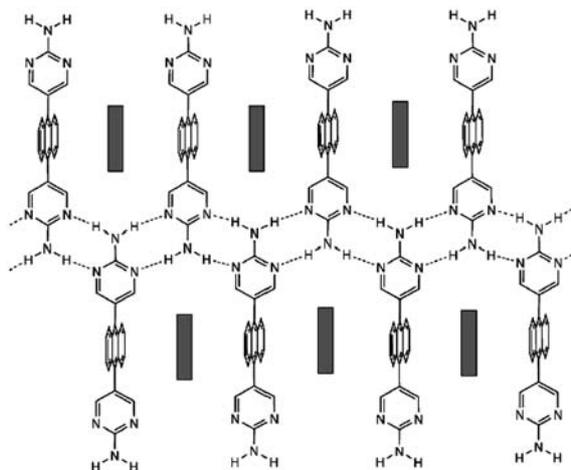


Le gel obtenu à partir de guanosine-hydrazide a été étudié par dichroïsme circulaire électronique et vibrationnel (V. SETNICKA, S. NAMPALLY).

Diverses études de systèmes supramoléculaires autoorganisés par diffraction de neutrons sont en cours (J. CANDAU).

L'étude de l'autoorganisation de composants autocomplémentaires en feuillets supramoléculaires a été poursuivie, en particulier vers la mise au point d'un système présentant une croissance orientée, directionnelle susceptible d'être induite intentionnellement (J. HARDY).

L'autoorganisation de dérivés de l'anthracène portant des groupes de reconnaissance moléculaire a été étudiée (12).



Le traitement théorique de la coopérativité de protonation d'un macrotricyclic sphérique a été entrepris (J. CHEESEMAN).

IV. — Chimie Dynamique Constitutionnelle (CDC)

1) Autoorganisation par sélection

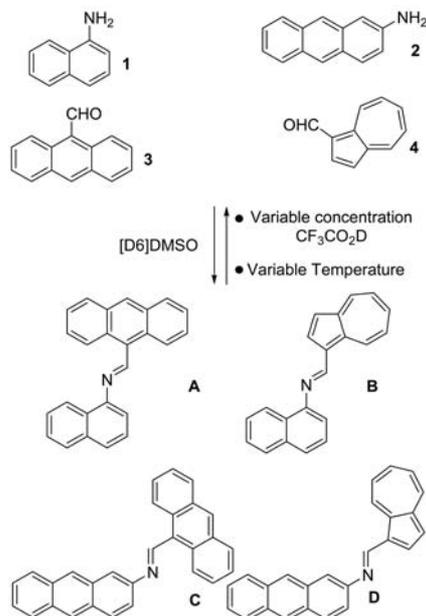
Un mélange de ligands tritopiques et d'ions métalliques de coordination 4, 5 et 6 conduit à un mélange de doubles hélicates trinuécléaires correspondant à sélection correcte des ligands et des cations (voir ci-dessus) (4).

2) Adaptation en Chimie Dynamique Constitutionnelle

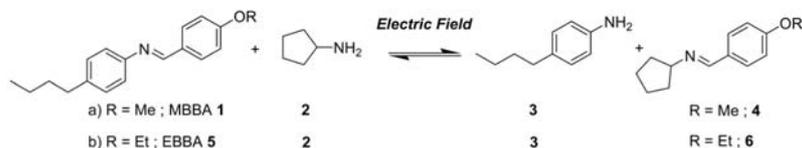
Un ensemble de constituants en équilibre dynamique est susceptible de répondre aux sollicitations physiques ou chimiques externes en s'adaptant par réarrangement de ses composants. De telles propriétés participent de l'émergence d'une *chimie adaptative*.

Les bibliothèques dynamiques mises en jeu se caractérisent par leur *conversion* (degré de formation des constituants), leur *composition* (distribution des constituants) et leur *expression* (produit de la conversion et de la composition).

Dans ce cadre, l'expression des divers constituants d'une bibliothèque d'imines peut être modulée par sélection des composants en fonction de la température et de l'aridité du milieu (13).

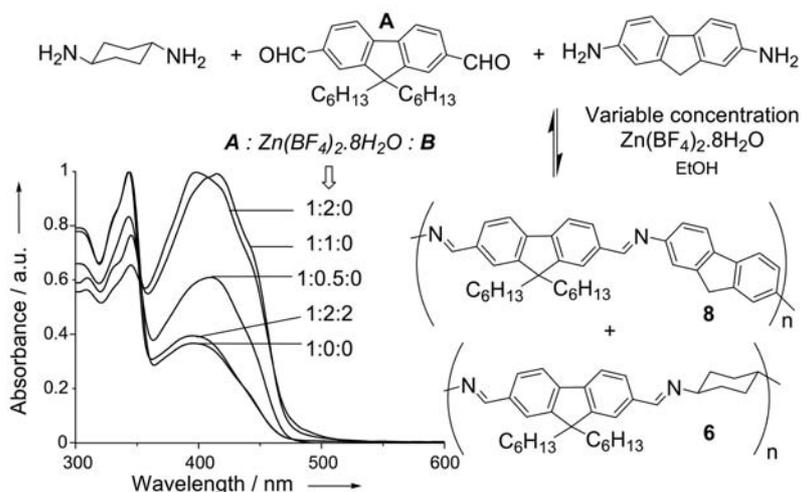


L'étude de l'effet d'un champ électrique sur les constituants de cristaux liquides dynamiques a été poursuivie (N. GIUSEPPONE).

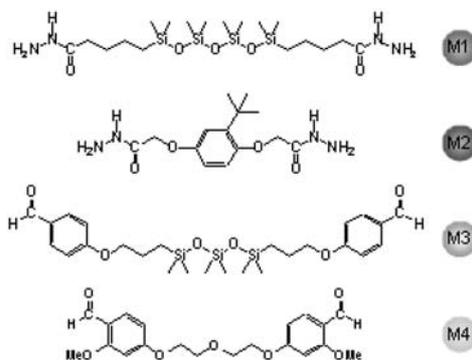


3) Dynamères. Polymères covalents réversibles

Les résultats concernant la formation et la modulation de la composition de bibliothèques de polymères dynamiques incorporant des composants de type fluorényles ont été publiés (14).



L'introduction de composants rigides dans un polymère très mou et extensible conduit à une transformation progressive en un polymère dur et rigide, donnant ainsi accès à la modulation des propriétés mécaniques de ces matériaux. Des études semblables de la modulation de propriétés optiques ont été poursuivies (S. FUJII, T. ONO).



Des polymères dynamiques mettant en jeu les réactions de Diels Alder réversibles décrites précédemment ont été obtenus (P. REUTENAUER).

La formation et les propriétés dynamiques de *polymères de coordination* à sites de connection neutres ont été étudiées (C.F. CHOW).

L'addition d'ions métalliques à une bibliothèque dynamique de brins moléculaires hélicoïdaux conduit à une évolution forcée vers les constituants capables de former des architectures de type grille $[2 \times 2]$ (N. GIUSEPPONE, J.-L. SCHMITT).

4) *Biopolymères dynamiques*

Des analogues dynamiques de biopolymères ont été obtenus, en particulier :

- des analogues polycationiques d'*acides nucléiques dynamiques* (S. NAMPALLY) ;
- des *polysaccharides dynamiques* (Y. RUFF).

Leurs propriétés sont en cours d'exploration. Une présentation générale du domaine des *dynamères* dans le cadre de la chimie dynamique constitutionnelle a été faite (15).

5) *Chimie Combinatoire Dynamique (CCD)*

Les résultats sur les corrélations structure-stabilité dans la formation d'imines en solution aqueuse ont été publiés (16).

Les composés contenant le groupe $C=NR$, comme les imines, peuvent être considérés comme des espèces doublement dynamiques :

- 1) de *mouvement*, par isomérisation configurationnelle photo/thermo induite ;
- 2) de *constitution*, par échange des groupes $R-N =$.

Ces propriétés sont en cours d'exploration (D. COLLADO).

L'application de la RMN diffusionnelle (DOSY) à des ensembles à constitution dynamique est en cours (N. GIUSEPPONE, A. MARQUIS, J.-L. SCHMITT).

La fixation de substances odorantes par des groupes hydrazides ou des hydroxylamines réversibles conduit à la formation de *parfums dynamiques* à libération contrôlée (Y. RUFF, en collaboration avec A. HERRMANN et B. LEVRAND, Firmenich SA, Genève).

La mise en œuvre d'une microbalance à cristal de quartz permet l'identification rapide d'inhibiteurs de la lectine concanavaleine A dans une bibliothèque dynamique de disulfures (17).

L'exploration de réactions de Diels Alder dynamiques, mettant notamment en jeu des cyanoéthylènes et des anthracènes, a été poursuivie (P. REUTENAUER).

V. — *Activités complémentaires*

Une étude d'intermédiaires catalytiques de peroxydases à hème par spectroscopie Raman de résonance a été effectuée (18).

Une analyse détaillée des modèles biologiques des cytochromes c' a été publiée (19).

Un commentaire dans le cadre de l'année mondiale de la physique a été publié (20).

PUBLICATIONS

1. M. LINKE-SCHAETZEL, C.E. ANSON, A.K. POWELL, G. RUTH, E. PALOMARES, J.D. DURRANT, T.S. BALABAN, J.-M. LEHN, *Dynamic Chemical Devices : Photo-induced Electron Transfer and its Ion-Triggered Switching in Nanomechanical Butterfly-Type Bis(porphyrin)terpyridines* (Chem. Eur. J., 12, 1931-1940, 2006).
2. A. PETITJEAN, N. KYRITSAKAS, J.-M. LEHN, *Ion-Triggered multistate molecular switching device based on regioselective coordination-controlled ion binding* (Chem. Eur. J., 11, 6818-6828, 2005).
3. A.-M. STADLER, N. KYRITSAKAS, R. GRAFF, J.-M. LEHN, *Formation of rack-and-grid-type metallocsupramolecular architectures and generation of molecular motion by reversible uncoiling of helical ligand strands* (Chem. Eur. J., 12, 4503-4522, 2006).
4. A. MARQUIS, V. SMITH, J. HARROWFIELD, J.-M. LEHN, *Messages in Molecules : Ligand/Cation Coding and Self-recognition in a Constitutionally Dynamic System of Heterometallic Double Helicates* (Chem. Eur. J., sous presse).
5. M. BARBOIU, M. RUBEN, G. BLASEN, N. KYRITSAKAS, E. CHACKO, M. DUTTA, O. RADEKOVICH, K. LENTON, D.J.R. BROOK, J.-M. LEHN, *Self-assembly, structure and solution dynamics of tetranuclear Zn²⁺ hydrazone [2 × 2] grid type complexes* (Eur. J. Inorg. Chem., 784-792, 2006).
6. V. PATRONIAK, A.R. STEFANKIEWICZ, J.-M. LEHN, M. KUBICKI, *Self-assembly and characterization of grid-type copper(I), silver(I) and zinc(II) complexes* (Eur. J. Inorg. Chem., 4168-4173, 2005).
7. A. MOURRAN, U. ZIENER, M. MÖLLER, E. BREUNING, M. OHKITA, J.-M. LEHN, *Two morphologies of stable, highly ordered assemblies of a long chain-substituted [2 × 2]-Grid-Type FeII complex adsorbed on HOPG* (Eur. J. Inorg. Chem., 2641-2647, 2005).
8. M.S. ALAM, S. STRÖMSDÖRFER, V. DREMOV, P. MÜLLER, J. KORTUS, M. RUBEN, J.-M. LEHN, *Addressing the metal centers of [2 × 2]Co^{II}₄ grid-type complexes by STM/STS* (Angew. Chem. Int. Ed., 44, 7896-7900, 2005).
9. P. TIELMANN, A. MARCHAL, J.-M. LEHN, *Synthesis of side-chain functionalised ligands for the generation of quartet receptor arrays via self-assembly of [2x2] grid complexes* (Tetrahedron Lett., 46, 6349-6353, 2005).
10. E. KOLOMIETS, E. BUHLER, S.J. CANDAU, J.-M. LEHN, *Structure and properties of supramolecular polymers generated from heterocomplementary monomers linked through sextuple hydrogen-bonding arrays* (Macromolecules, 39, 1173-1181, 2006).

11. A. GHOUSSOUB, J.-M. LEHN, *Dynamic sol-gel interconversion by reversible cation binding and release in G-quartet-based supramolecular polymers* (Chem. Commun., 5763-5765, 2005).
12. T.S. BALABAN, A. EICHHÖFER, M.J. KRISCHE, J.-M. LEHN, *Hierarchical supramolecular interactions within assemblies in solution and in the crystal of 2,3,6,7-tetrasubstituted 5,5'-(anthracene-9,10-diyl)bis[pyrimidin-2-amines]* (Helv. Chim. Acta, 89, 333-351, 2006).
13. N. GIUSEPPONE, J.-M. LEHN, *Protonic and temperature modulation of constituent expression by component selection in a dynamic combinatorial library of imines* (Chem. Eur. J., 12, 1715-1722, 2006).
14. N. GIUSEPPONE, G. FUKS, J.-M. LEHN, *Tunable fluorene-based dynamers through constitutional dynamic chemistry* (Chem. Eur. J., 12, 1723-1735, 2006).
15. J.-M. LEHN, *Dynamers : Dynamic molecular and supramolecular polymers* (Prog. Polym. Sci., 30, 814-831, 2005).
16. C. GODOY-ALCANTAR, A.K. YATSIMIRSKY, J.-M. LEHN, *Structure-stability correlations for imine formation in aqueous solution* (J. Phys. Org. Chem., 18, 979-985, 2005).
17. Z. PEI, R. LARSSON, T. AASTRUP, H. ANDERSON, J.-M. LEHN, O. RAMSTRÖM, *Quartz crystal microbalance bioaffinity sensor for rapid identification of glycosyl-disulfide lectin inhibitors from a dynamic combinatorial library* (Biosensors and Bioelectronics, sous presse).
18. J. TERNER, V. PALANIAPPAN, A. GOLD, R. WEISS, M.M. FITZGERALD, A.M. SULLIVAN, C.M. HOSTEN, *Resonance Raman spectroscopy of oxoiron (IV) porphyrin p-cation radical and oxoiron (IV) hemes in peroxidase intermediates* (J. Inorg. Biochem., 100, 480-501, 2006).
19. R. WEISS, A. GOLD, J. TERNER, *Cytochromes c' : biological models for the $S = 3/2, 5/2$ spin-state admixture ?* (Chem. Rev., 106, 2550-2579, 2006).
20. J.-M. LEHN, *De la physique à la chimie, et inversement* (L'Actualité Chimique, 292, 9-10, 2005).

CONFÉRENCES PRÉSENTÉES SUR INVITATION

Professeur Jean-Marie LEHN

45 conférences sur divers thèmes, par exemple :

— Invited Lecture Series, Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences, Prague, 24 juin 2005, *Self-Organization and Constitutional Dynamic Chemistry — Design and Selection*.

— Honoris Causa Lecture, Masaryk University, Brno, 27 juin 2005, *Supramolecular Chemistry : From Molecular Recognition towards Self-Organization*.

— Jubiläumsfeier zum 10-jährigen Bestehen der Fakultät für Angewandte Wissenschaften der Universität Freiburg, 4 juillet 2005, *Die Chemie als Informationswissenschaft von Molekularer Erkennung zur Selbstorganisation*.

— 7th World Congress of Chemical Engineering, Glasgow, 11 juillet 2005, *Perspectives in Supramolecular Science and Engineering*.

— 29th International Conference on Solution Chemistry, 21-25 août 2005, Portoroz, *From Supramolecular Chemistry to Constitutional Dynamic Chemistry*.

— 5th Congress, European Federation of Internal Medicine, Paris, 3 septembre 2005, *Supramolecular Chemistry : Some Contributions to Life Sciences*.

— Albert Einstein Annus Mirabilis 2005 Celebrations, San Sebastian, 5-8 septembre 2005, *Steps Towards Complex Matter : Information, Self-Organization and Adaptation in Chemical Systems*.

— UTLS, Année de la France en Chine, Université de Pékin, 29 septembre 2005, *Perspectives in Supramolecular Chemistry : From Molecular Recognition towards Self-Organization*.

— Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Pékin, 30 septembre 2005, *From Molecular to Supramolecular Chemistry*.

— 3rd International Symposium on —Frontiers of Nanochemistry and Nanomaterials—, University of Tokyo, 3 octobre 2005, *From Supramolecular Chemistry to Constitutional Dynamic Chemistry*.

— Mitsui Chemicals Inc., Chiba, 4 octobre 2005, *DYNAMERS : From Supramolecular to Molecular Dynamic Polymers*.

— 21st COE Program : Prof. Jean-Marie Lehn Symposium II, Kyushu University, Fukuoka, 7 octobre 2005, *Self-Organization by Design and by Selection*.

— Ciba Specialty Chemicals R&D Conference, Basel, 30 novembre 2005, *From Molecular Materials to Supramolecular Materials and to Dynamic Materials*.

— Symposium Inaugural ICMol, Université de Valence, 12 décembre 2005, *Self-Organization by Design and by Selection*.

— Symposium International « Science and Society on Nanoscience », Madrid, 14 décembre 2005, *Nanoscience and Nanotechnology by Self-Organization*.

— Festakt anlässlich der Konstituierung der Akademie der Wissenschaften, Hamburg, 10 février 2006, *Von Materie zum Leben : Chemie ? Chemie !*.

— Premier Colloque du Collège de France à l'étranger, Palais des Académies, Bruxelles, 8 mars 2006, *Chimie et Auto-Organisation ; Information, Dessen, Sélection*.

— First France-Japan Advanced School on Chemistry and Physics of Molecular Materials, Rennes, 21 mars 2006, *Supramolecular Functional Materials : The Self-Organization Approach*.

— 2006 ISA Spring Lecture, Bologna, 4 avril 2006, *From Matter to Life : Chemistry ? !*.

— International Conference « Scientific Heritage of N. N. Semenov — Break-through into the Future », Moscou, 13-16 avril 2006, *From Supramolecular Chemistry to Constitutional Dynamic Chemistry*.

— BioVision Alexandria 2006, Alexandrie, 26 avril 2006, *Supramolecular Chemistry : Some Contributions to Life Sciences*.

— National Center for Scientific Research, Demokritos, Athènes, 2 mai 2006, *From Supramolecular Chemistry to Constitutional Dynamic Chemistry*.

— Megaron, Athènes, 2 mai 2006, *From Matter to Life : Chemistry ? Chemistry !*.

— Johannes Gutenberg Universität, Mainz, 15 mai 2006, *Von der Materie zum Leben : Chemie ? Chemie !*.

— Euroconference Dendrimer Soft Self-Assembly Systems DENSOM, Obernai, 19 mai 2006, *DYNAMATS : Dynamic Molecular and Supramolecular Materials*.

— FACS XI, 11th French American Chemical Society Symposium, 4-7 juin 2006, *From Supramolecular Chemistry to Constitutional Dynamic Chemistry*.

Des conférences ont été présentées par des membres du laboratoire : Dr. Jean CANDAU, DR Emérite CNRS ; Dr. Nicolas GIUSEPPONE, CR2 CNRS ; Dr. Jack HARROWFIELD, Directeur de Recherche CNRS et Dr. Adrian-Mihail STADLER, Chercheur Contractuel.

B) LABORATOIRE DE CHIMIE DES INTERACTIONS MOLÉCULAIRES
(UPR 285 du CNRS, dirigée par J.-M. LEHN)
COLLÈGE DE FRANCE

I. — *Vésicules fonctionnalisées dynamiques*

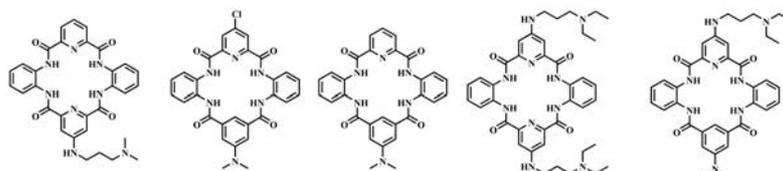
La synthèse de lipides fonctionnels dynamiques incorporant des sites de coordination réversibles a été poursuivie. Des études de dopage de vésicules à l'aide de ces lipides et de l'effet de l'addition d'ions métalliques ont été menées (J. BRIENNE, M. DHAENENS en collaboration avec M.-A. GUEDEAU-BOUDEVILLE).

II. — *Interactions et processus de reconnaissance de biomolécules (Groupe Marie-Paule TEULADE-FICHO, DR2)*

1) *Les ligands d'ADN quadruplexe*

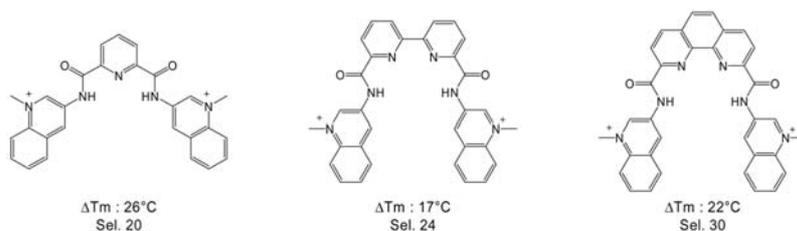
— En collaboration avec le groupe Sanofi-Aventis, une nouvelle série de ligands macrocycliques possédant deux cœurs pyridodicarboxamide a été synthétisée. Une nouvelle méthodologie de cyclisation a été mise au point basée sur une activation par des sels de Mukaiyama.

Plusieurs macrocycles greffés par des chaînes hydrosolubles ont été obtenus. Leur capacité d'interaction avec l'ADN G-quadruplex est en cours d'évaluation. (L. VANDROMME).

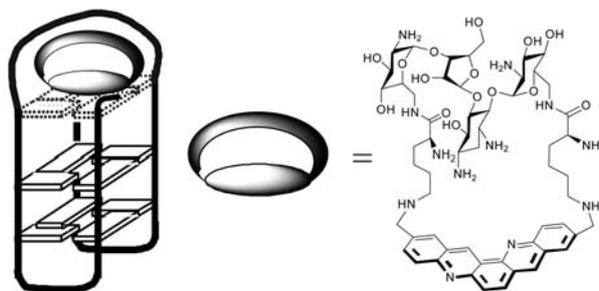


Série macrocyclique obtenue par bislactamisation

— Les ligands acycliques bisquinolinium-biscarboxamides ont montré une remarquable sélectivité duplexe/quadruplexe ($K_{G4/DS} \approx 20-30$) par mesure de FRET. La série phénanthroline montre une très forte activité d'inhibition de la télomérase avec une IC_{50} de l'ordre du nanomolaire qui en fait un des inhibiteurs les plus puissants de cet enzyme (D. MONCHAUD, E. DE LEMOS, collaboration J.-L. MERGNY, MNHN).

Structures des ligands, mesures d'affinité par dénaturation thermique (ΔT_m) et sélectivité G4/duplex

— Des macrocycles contenant une unité aromatique (quinacridine, acridine, phénanthroline) coiffée par un motif néomycine ont été synthétisés.

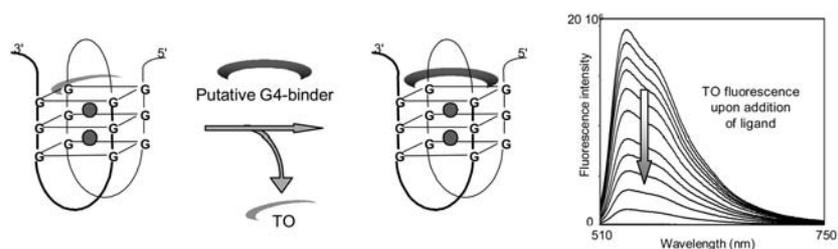


Neomycin-capped macrocycle et interaction avec l'ADN G4 télomérique

Ces composés montrent une très bonne affinité pour les formes quadruplexes. De façon intéressante, ils possèdent une bonne sélectivité quadruplexe/duplexe et sont capables de distinguer la forme quadruplexe intramoléculaire contenant une boucle de la forme tétramoléculaire sans boucle. Cette dernière propriété suggère clairement une interaction du ligand avec la boucle (21).

— Un test FID (fluorescence induced displacement) basé sur le marquage des quadruplexes par le thiazole orange a été mis au point (G4-FID). La sonde fluores-

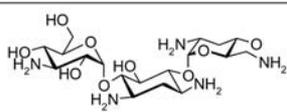
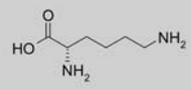
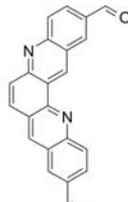
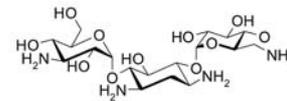
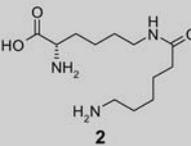
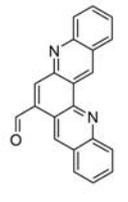
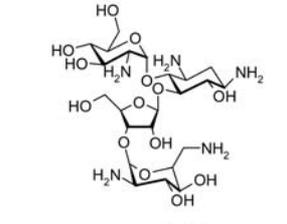
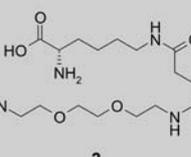
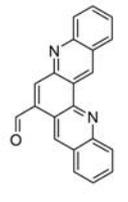
cente marque une seule des deux tétrades et permet de sélectionner des ligands de forte affinité ($K_a > 10^6 M^{-1}$). Un test comparatif avec un duplex permet d'évaluer la sélectivité G4/duplex. Une gamme de ligands de quadruplex a été testée pour valider la méthode et les mesures d'affinité et de sélectivité sont en bon accord avec celles déterminées par FRET et Alpha screen (22).



Principe de la méthode de G4-FID

2) Ligands de structures secondaires d'ARN

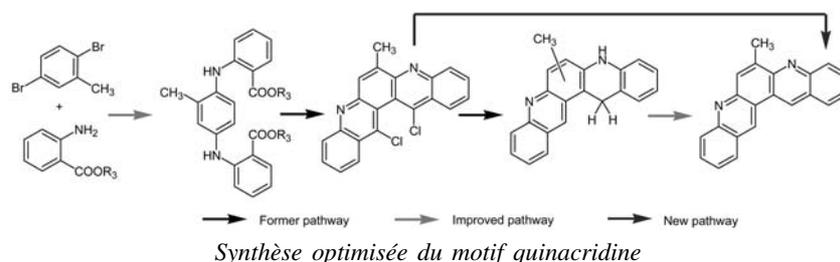
Le motif hairpin P6.1 de l'ARN de la télomérase a été pris pour cible et une série de 10 conjugués aminoglycoside-quinacridine ont été obtenus. La méthodologie rapide mise au point offre une grande diversité structurale en conjuguant 3 sucres, 3 espaceurs et 1 motif aromatique (voir table).

Aminoglycoside	Linker	Intercalator	Compound
 tobramycin (T)	 1	 D	TD1 TM1
 kanamycin (K)	 2	 M	KD1 KM1
 paromycin (P)	 3	 M	PD1 PD2 PD3 PM1 PM3

Des expériences de dénaturation thermique et de gel retard (EMSA) ont mis en évidence la formation d'un complexe unique de stoechiométrie 1:1 avec le dimère TD1 contenant une quinacridine et deux unités tobramycine. L'analyse par footprinting enzymatique indique une insertion du ligand à la jonction boucle-tige suggérant un mode d'interaction de type « threading-wrapping ».

La reconnaissance d'autres motifs structuraux de l'ARN de la télomérase sont en cours d'investigation (23).

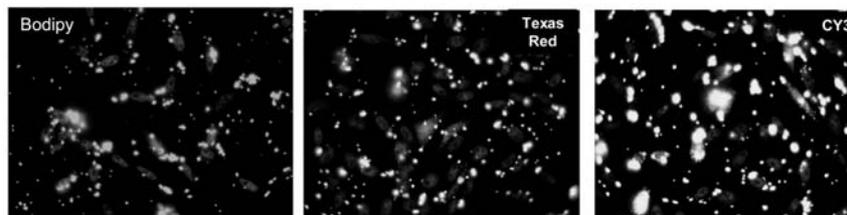
— Au cours de ces travaux des optimisations substantielles de diverses étapes de synthèse des quinacridines ont été réalisées telles que l'utilisation d'esters dans l'étape initiale de cross-coupling et le traitement au tétrafluoroborate de trityle dans l'étape d'aromatisation (R. LARTIA, H. BERTRAND) (24).



Des complexes du Pt dérivés des quinacridines et susceptibles d'effectuer un pontage des formes G-quadruplex ont été obtenus et sont en cours d'évaluation (H. Bertrand).

3) Marquage covalent de l'ADN par des fluorophores et traçage optique

Le marquage covalent d'ADN plasmidique par la méthode enzymatique des Methyltransférases (SMiling DNA, Weinhold *et al.*) a été poursuivie. Trois fluorophores usuels (Bodipy, Cy3, Texas red) et un motif biotine ont été greffés sur deux plasmides pUC19 et ECFP possédant respectivement 4 sites et 19 sites de marquage.



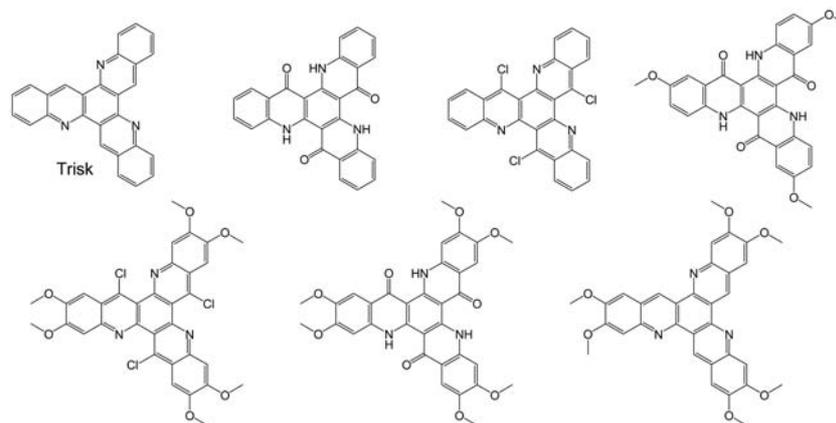
Transfection of CHO-K1 5 h après transfection par le plasmide ECFP marqué avec 3 différents fluorophores marquage des noyaux en bleu(dapi) l'expression de CFP, en vert, est visible dans les deux derniers cas

L'influence de la nature et du nombre de fluorophores sur l'expression du plasmide après transfection de cellules CHO-K1 a été estimée par FACS. Le taux d'ex-

pression semble plus dépendant de la nature du marqueur que du nombre de sites marqués. Ainsi la biotine de petite taille a une influence très faible tandis que le Texas red (système aromatique condensé chargé) fait chuter spectaculairement le pourcentage de cellules exprimant la protéine CFP. La comparaison avec des méthodes chimiques faisant appel à un marquage aléatoire non contrôlé du polymère est actuellement en cours (F. SCHMIDT, collaboration E. WEINHOLD, Institut für Organische Chemie, Aachen).

4) Autoassemblage de composés de symétrie C3 sur des surfaces de graphite

La synthèse de la série TrisK a été poursuivie en vue d'études d'autoassemblage sur des surfaces. Des systèmes différemment substitués ont été obtenus, en particulier des analogues portant des chaînes alkyles augmentant la solubilité et favorisant l'autoassemblage (H. BERTRAND, collaboration Dr. D. FICHO, CEA/DRECAM, Saclay).



Composé TrisK modèle et Dérivés synthétisés

Une présentation générale de la reconnaissance structurale d'acides nucléiques par des molécules aromatiques condensées a été faite (25).

Plusieurs *séminaires et communications orales* dans des congrès (5) ont été faits (M.-P. TEULADE-FICHO).

III. — Groupe INRA de gastronomie moléculaire (Groupe Hervé This)

En 2005-2006, le Groupe de Gastronomie moléculaire constitué autour de Hervé THIS (physico-chimiste INRA, UMR 214 INRA/INA P-G) a poursuivi le développement et la promotion de la Gastronomie moléculaire dans trois directions principales : (1) activités de recherche, (2) applications technologiques de la recherche, (3) animation de la recherche et applications pédagogiques.

Le Groupe de gastronomie moléculaire a redéfini le programme de la discipline, selon trois axes, à savoir l'étude des composantes amour/art/technique de la pratique

culinaire. Pour la partie technique, deux directions sont considérées : modélisation des « définitions » données par les recettes ; explorations des « précisions » (dictons, tours de main, pratiques, méthodes, trucs, astuces...). Au-delà des études conceptuelles, les travaux suivants sont en cours :

- Identification des modifications chimiques et microstructurales de végétaux (*Daucus carotta* L.) et de muscle de *Villares gallinae*, lors d'un traitement thermique dans l'eau (A. CAZOR).
- Analyse comparée des systèmes pigmentaires de divers végétaux verts d'intérêt alimentaire et étude de l'évolution de ces systèmes au cours des traitements culinaires et industriels (J. VALVERDE).
- Étude de la dispersion d'eau dans des matrices de saccharose et beurre de cacao (A. TARDIEU).
- Recherche des mécanismes de transferts de molécules à effet gustatif (principalement les molécules sapides) entre des tissus végétaux traités thermiquement et les divers compartiments physico-chimiques de sauces où ces tissus sont stockés (A. TARDIEU).
- Analyse de la dégradation thermique de caroténoïdes de racine de carotte et de gousses immatures de haricots verts en solutions modèles (F. HENNION).
- Sujet industriel (C. LIÉNARD).
- Étude du transfert de matière entre des systèmes dispersés, applications au cas des gels d'amidon (N. KARST).
- Étude de la marinade des viandes, finalisation des protocoles de caractérisation des migrations d'espèces (M. GEOFFROY).
- Étude analytique des gaz émis lors du traitement thermique à diverses température de matières alimentaires et d'aliments dans une enceinte close (four) (P. COEURDEUIL).
- Étude des variations au cours du temps de la couleur de solutions (« bouillons ») obtenues par traitement thermique de racines de carotte dans l'eau à 100 °C (D. TRINH).
- Études des fractions protéines de solutions aqueuses obtenues par traitement thermique dans l'eau de tissus musculaires de *Villares gallinae* (« bouillons de poulet ») (L. LE BERRE).
- Comparaison du vannage et du fouettage des sauces au vin montées au beurre (études de la structure physico-chimique des systèmes formés, relations avec les propriétés optiques) (H. THIS).
- Études de l'ajout d'huile dans du beurre chauffé : prévient-il le noircissement ? (R. MÉRIC).
- Étude expérimentale d'une publication de Lavoisier sur la confection des bouillons (R. MÉRIC et H. THIS).
- Proposition d'un formalisme de description de la structuration non périodique de l'espace (H. THIS).

PUBLICATIONS

21. M. KAISER, A. DE CIAN, M. SAINLOS, C. RENNER, J.-L. MERGNY, M.-P. TEULADE-FICHO, *Neomycin capped aromatic platforms : DNA quadruplex recognition and inhibition of telomerase* (Org. Biomol. Chem., 4, 1049-1057, 2006).
22. D. MONCHAUD, C. ALLAIN, M.-P. TEULADE-FICHO, *Development of a FID assay for establishing quadruplex-DNA affinity and selectivity of putative ligands* (Biorg. Med. Chem. Lett., sous presse, 2006).
23. M. KAISER, M. SAINLOS, J.-M. LEHN, S. BOMBARD, M.-P. TEULADE-FICHO, *Aminoglycoside-quinacridine conjugates : towards recognition of the P6.1 element of Telomerase* (Chem. Bio. Chem., 7, 321-329, 2006).
24. R. LARTIA, H. BERTRAND, *Improved synthesis of Quinacridines Derivatives* (Synt. Lett., 1, 610-614, 2006).
25. M.-P. TEULADE-FICHO, M. KAISER, M. SAINLOS, J.-M. LEHN, S. BOMBARD, D. MONCHAUD, C. JACQUELIN, C. HOUNSO, R. LARTIA, *Customized fused aromatics for Structural recognition of nucleic acids* (Proceeding of « Chemistry of Nucleic acids components », XIII symposium, Symposium series, 7, 245-249, 2005).

DISTINCTIONS — PRIX — NOMINATIONS

Jean-Marie LEHN a reçu des Doctorats Honoris Causa des Universités suivantes : Heriot Watt University, Edinburgh ; Honorary Professor, Université de Pékin ; Kyushu University ; Université Aristotle de Thessalonique. Il a reçu le Prix Johannes Gutenberg de l'Université de Mayence. Il a été nommé Membre d'Honneur de la Real Academia Sevillana de Ciencias et de la Société Française de Chimie.

Chimie de la matière condensée

M. Jacques LIVAGE, professeur

Morphogenèse chimique

L'étude des formes a souvent été à la base de la démarche scientifique. Elle permettait de comparer les différents objets et d'établir des classifications. C'est ainsi que l'analyse de la forme des êtres vivants avait conduit Darwin à proposer les lois de l'évolution. Une analyse plus poussée, basée sur la phylogénie moléculaire, permet aujourd'hui de préciser les relations entre les différentes espèces. C'est l'observation de la forme extérieure des cristaux qui a conduit l'abbé Haüy à jeter les bases de la cristallographie. Elles sont aujourd'hui complétées et précisées par les techniques de diffraction qui permettent d'établir la structure atomique réelle des solides. La dérive des continents, proposée par Alfred Wegener, s'appuie elle aussi sur la complémentarité des côtes de l'Afrique et de l'Amérique. La forme géométrique des cinq solides de Platon a joué un rôle important dans la pensée antique. Ils ont servi de modèle à J. Kepler pour représenter le mouvement des planètes.

Curieusement, la chimie a suivi un chemin différent. Depuis les quatre éléments d'Empédocle (la terre, l'eau, le feu et l'air) jusqu'à la découverte de l'oxygène par Lavoisier, elle s'est intéressée à la composition de la matière plutôt qu'à sa forme. Il a fallu attendre le XIX^e siècle pour s'apercevoir que deux corps chimiques ayant la même composition pouvaient avoir des propriétés fort différentes. L'isomérisation était née et la formule développée des molécules remplaçait rapidement la simple « formule brute ». Le premier séminaire « chiralité, rupture de symétrie et violation de la parité » présenté par Jacques Reisse (Université libre de Bruxelles) a montré l'importance de cette notion dans le monde vivant.

Au XXI^e siècle, la forme des objets chimiques est devenue une finalité. L'exemple du carbone est particulièrement frappant. On l'élabore aujourd'hui sous forme de nanotubes, ou de fullerènes dont les propriétés sont totalement différentes de celles du diamant ou graphite.

Les premiers exemples développés dans le cours ont concerné les molécules aux « formes étranges ». C'est le domaine de la topochimie moléculaire qui associe plusieurs molécules au sein d'ensembles tels que les caténanes, les rotaxanes ou les anneaux de Borromée. Les liens qui unissent les différentes parties de l'association moléculaire étant relativement faibles, il est possible de déplacer ou de les faire tourner les uns par rapport aux autres pour donner naissance à des moteurs moléculaires qui miment ceux qui existent déjà dans le domaine de la biologie.

Une autre voie consiste à synthétiser des molécules de plus en plus grosses, dont les dimensions peuvent devenir comparables à celles d'un virus. C'est ce qui a été réalisé avec les polyoxométallates développés par Achim Müller. On synthétise ainsi des polymolybdates géants, contenant plusieurs milliers d'atomes dont en particulier près de 400 atomes de molybdène. Ces clusters creux peuvent piéger ou échanger de nombreuses espèces chimiques, en particulier des polyèdres d'eau dont les formes correspondent aux polyèdres de Platon et d'Archimède. La formation de tels clusters a été décrite et expliquée par Marc Henry (Université Louis Pasteur — Strasbourg) dans son séminaire « morphogenèse des clusters d'eau au sein de cavités nanométriques ».

Les dendrimères phosphorés s'inscrivent dans la même ligne. Ces molécules arborescentes, tout d'abord curiosités de laboratoire, ouvrent maintenant la voie à des applications multiples qui ont été décrites par Jean-Pierre Majoral (CNRS — Toulouse) lors de son séminaire.

Après la morphogenèse moléculaire, nous avons abordé le problème des solides poreux. Descendant des zéolites, ces solides sont constitués de pores séparés par des murs cristallins. Ils sont de ce fait largement ouverts sur l'extérieur et présentent une surface spécifique très élevée. La tendance actuelle consiste à synthétiser des solides dont la porosité soit aussi large et aussi régulière que possible (microporeux, mésoporeux...). Des solides dont la surface accessible atteint plusieurs milliers de mètres carrés par gramme sont actuellement obtenus. Ils ouvrent des perspectives nouvelles dans des domaines tels que le stockage des gaz ou le transport de principes actifs. Ce cours a été complété par le séminaire de Gérard Ferey (Institut Lavoisier — Université de Versailles) sur la morphogenèse des microporeux.

Une vision originale de la Résonance Magnétique Nucléaire, en termes de surfaces et de formes, a été proposée par Christian Bonhomme (Université Pierre et Marie Curie — Paris VI) tandis qu'Yves Couder (Université Denis Diderot — Paris VII) a présenté un séminaire sur la morphogenèse végétale.

Le cycle de cours sur la morphogenèse chimique a été complété par une journée scientifique ouverte sur les approches biologiques et physiques « morphogenèse et cristaux liquides ».

Une série de 6 cours a été présentée à l'Université de Rennes. Ils portaient sur la chimie douce et son implication dans la chimie des oxydes de silicium et de vanadium.

Activités de recherche

Notre travail est axé sur l'étude des interfaces matériaux/systèmes biologiques. Quatre thématiques sont développées :

- étude des processus de biominéralisation de la silice ;
- matériaux bio-inspirés ;
- biomatériaux hybrides ;
- encapsulation d'organismes vivants dans des matrices minérales.

Biosilicification : études spectroscopiques et approches biomimétiques

La formation de la silice par les organismes vivants, comme les diatomées, est encore mal comprise. Dans ce domaine, notre approche est double :

Approche spectroscopique : en collaboration avec V. Martin-Jézéquel (Nantes), nous étudions par RMN du ^{29}Si à l'état solide l'évolution de l'état de condensation du squelette de silice des diatomées en fonction du temps. Nous avons pu déjà corrélérer cette évolution aux différentes étapes du cycle cellulaire (incorporation d'acide silicique, formation du nouveau squelette, division cellulaire). Nous appliquons aussi cette technique RMN à l'étude de spicules silicifiées de certaines éponges, en collaboration avec Y. Dauphin (Paris XI). Cette caractérisation vient en appui à d'autres techniques (AFM, micro-sondes, microscopie électronique) afin d'obtenir une meilleure caractérisation de ces silices biogéniques encore mal connues.

Approche biomimétique : les processus de biominéralisation mettent en jeu la croissance de phases minérales (i) en présence de molécules structurantes, (ii) dans un espace confiné (matrice, vésicule), et (iii) sous contrôle cellulaire. La plupart des études cherchant à mimer les procédés de biominéralisation se focalisent sur le premier point, en utilisant des (macro)-molécules présentant des similarités structurales ou fonctionnelles avec les agents structurants extraits des organismes vivants. L'effet du confinement a, au contraire, été peu étudié du fait de la difficulté à mettre au point des dispositifs expérimentaux adéquats. Nous avons précédemment étudié la croissance de nanoparticules de silice dans des vésicules multi-lamellaires (H. El-Rassy, ATER) mais ces objets se sont avérés difficiles à manipuler. Nous avons donc développé une nouvelle approche mettant en jeu la formation de silice dans des membranes poreuses (taille de pores variant de 200 nm à 1 μm). Les expériences menées indiquent que le confinement conduit à une réduction de la taille des nanoparticules de silice.

Cette réduction est encore plus marquée lorsque la poly-L-lysine, un poly-peptide biomimétique connu pour interagir avec la silice, est pré-immobilisée dans les pores. La compréhension de cet effet du confinement, ainsi que l'extension de cette approche en utilisant d'autres molécules biomimétiques, sont les objets de notre recherche actuelle.

Croissance bio-inspirée de nanoparticules en matrice polymère

L'effet du confinement sur la croissance minérale peut aussi être étudié en utilisant des hydrogels comme matrice support. Nous avons précédemment montré qu'il était possible de former des nanoparticules métalliques et bi-métalliques par piégeage d'ions Co^{2+} et Ni^{2+} dans des gels d'acide alginique, un polysaccharide naturel. Nous avons cherché à étendre cette approche à la synthèse de nanoparticules d'oxyde de fer. Les hydrogels ont été formés par réticulation avec des ions Fe^{2+} et Fe^{3+} . Après traitement ammoniacal, des nanoparticules de maghémite $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ont été obtenues. La taille des particules formées dépend de la composition et de la viscosité du polymère utilisé, démontrant son influence directe sur la croissance minérale.

Plus récemment, nous avons cherché à étendre cette approche à d'autres biopolymères (carraghénane, acétate de cellulose) et à d'autres nanoparticules (Ag, CdS), en collaboration avec R. Brayner (Paris VII). L'ensemble des résultats obtenus suggère que les biopolymères sont des matrices extrêmement versatiles pour la synthèse contrôlée de nanoparticules de compositions très diverses. D'autre part, nous étudions la possibilité d'utiliser ces biocomposites pour la réalisation de biocapteurs pour la détection de médicaments par spectroscopie Raman (effet SERS).

Oxydes de vanadium et biopolymères

Les matériaux à base d'oxyde de vanadium présentent des propriétés électroniques intéressantes pour la réalisation de films semi-conducteurs, d'électrodes positives pour des batteries au lithium ou des dispositifs électrochromes. Ils ne sont évidemment pas élaborés par le vivant, mais nous souhaitons nous inspirer des processus de biominéralisation pour synthétiser des oxydes de vanadium présentant des morphologies ou des textures nouvelles.

Cette année, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à l'étude de matériaux associant biopolymères et oxydes de vanadium. Des résultats très intéressants ont été obtenus au laboratoire avec la gélatine, protéine qui présente un éventail important de fonctions chimiques sur les chaînes latérales des acides aminés. Dans des conditions physico-chimiques très particulières, il est possible de former un matériau hybride résultant d'interactions électrostatiques entre les ions décavanadates et les chaînes de gélatine. Ce matériau présente des propriétés

visco-élastiques surprenantes à 40 °C comparées à la gélatine seule à cette température. Au cours du temps, la condensation du vanadium a été mise en évidence au sein du matériau. Celui-ci évolue donc vers un réseau d'oxyde de vanadium confiné dans une matrice de gélatine.

Afin d'approfondir la caractérisation du matériau hybride gélatine-oxyde de vanadium, des mesures de viscosité de solutions vanadate-gélatine et de visco-élasticité des composés hybrides par des techniques de rhéologie ont été effectuées en collaboration avec Madeleine Djabourov (ESPCI), spécialiste des propriétés rhéologiques des gels de gélatine. Nous avons pu montrer ainsi que la cohésion du matériau hybride était non seulement assurée par des interactions vanadate-gélatine mais également par les triples hélices de la gélatine.

Depuis quelques mois, nous avons poursuivi cette étude en utilisant d'autres polymères biologiques capables de s'auto-organiser en phase type cristal liquide. Des premiers résultats ont été obtenus avec le collagène et la cellulose. Dans le premier cas, de fortes interactions conduisent à la précipitation de membranes protéines/vanadium. Du fait de leur faible cristallinité, nous avons dû développer une approche par spectroscopie RMN à l'état solide très attractive, tant pour sonder l'environnement local du centre métallique (par spectroscopie RMN ⁵¹V) que pour explorer la composante biologique. Dans le second cas, des mélanges stables ont pu être obtenus qui sont actuellement étudiés pour déterminer l'organisation relative des phases minérales et bio-organiques.

Nanoparticules pour la pharmacie et la médecine

Les nanoparticules à base de polymère sont largement développées pour des applications thérapeutiques (délivrance contrôlée de médicaments) ou diagnostiques (imagerie). Nous cherchons à évaluer les avantages liés à l'introduction d'une composante minérale dans ces nanomatériaux. Pour cela, nous avons élaboré des nanoparticules hybrides associant un biopolymère (alginate, gélatine) et la silice (M. Boissière, ATER). Différentes voies de synthèse (micro-gel, pulvérisation, micro-émulsions) ont été explorées et des systèmes homogènes et cœur/couronne ont pu être obtenus. Leur internalisation par des cellules de type fibroblastes a pu être étudiée. Les nanoparticules sont capables de pénétrer la membrane cellulaire par endocytose et sont séquestrées dans des compartiments cellulaires. Au sein de ces compartiments, la dégradation de la composante organique est observée alors que la composante minérale semble conservée. Les études en cours portent sur (i) l'incorporation de nanoparticules magnétiques pour des applications en hyperthermie, (ii) le greffage en surface de molécules afin d'augmenter la biocompatibilité des particules et éventuellement de cibler des organes spécifiques.

Nous avons aussi récemment initié l'étude de l'encapsulation de molécules sondes constituées de macrocycles azotés dans des nanoparticules de silice, en

collaboration avec M. Applincourt (Reims). Traditionnellement, ces associations s'effectuent par greffage des molécules sur la surface des nanoparticules pré-formées. Nous cherchons au contraire à synthétiser ces particules hybrides en une seule étape. De fait, les premières études indiquent que les macrocycles interagissent avec la silice et modifient le processus de formation des nanoparticules. L'optimisation des paramètres de synthèse ainsi que l'étude des propriétés des molécules encapsulées par RMN du solide sont actuellement en cours.

Bio-encapsulation de micro-algues

Les expériences précédemment réalisées sur l'encapsulation de diatomées (coll. P.J. Lopez, ENS Paris) et de fibroblastes (M. Boissière, ATER) dans des gels de silice indiquaient que le comportement cellulaire, et en particulier la capacité des cellules à survivre dépendaient fortement du procédé d'encapsulation. En particulier, les propriétés mécaniques du gel influencent directement les contraintes physiques ressenties par les organismes vivants encapsulés. Nous avons donc mené, en collaboration avec A. Ponton (Paris VII), une étude des propriétés visco-élastiques des gels de silice. En parallèle, une étude de la structure poreuse des gels a été effectuée. L'influence des concentrations et du pH sur la structure des matrices de silice a pu ainsi être étudiée. Nous avons pu mettre en évidence que les conditions de formation des gels mises en œuvre lors de l'encapsulation correspondaient à des vitesses de gélification élevées et à des structures minérales rigides, deux caractéristiques a priori peu favorables à l'adaptation des cellules au gel. Cependant, ces gels présentent une forte mésoporosité ce qui favorise les échanges entre les cellules encapsulées et le milieu extérieur. Les études actuelles portent sur l'effet de la présence des micro-organismes sur l'évolution structurale des gels de silice.

D'autre part, sur la base des résultats obtenus sur les diatomées, nous avons cherché à encapsuler d'autres micro-algues pour évaluer l'influence de l'encapsulation sur leur comportement (M. Hemadi, ATER). En collaboration avec A. Couté (MNHN), nous avons encapsulé trois souches de cyanobactéries filamenteuses. Le maintien de leur activité synthétique a pu être suivi sur plusieurs mois, au bout desquels les cellules sont encore vivantes. D'autre part, certaines de ces cyanobactéries conservent une mobilité importante au sein des gels, qu'elles finissent par quitter après quelques semaines. Afin de mieux caractériser l'état physiologique des cellules encapsulées, nous menons actuellement un suivi de l'activité enzymatique de la deshydrogénase, une enzyme intra-cellulaire intervenant dans l'activité photosynthétique de ces organismes.

En parallèle, nous étudions actuellement la possibilité d'étendre notre approche d'encapsulation de cellules en matrice minérale dans d'autres matériaux que la silice. En effet, la nature des interactions cellules/surface inorganique a une influence considérable sur la survie des organismes encapsulés. Nous nous inté-

ressons en particulier à la synthèse de gels d'alumine ou d'alumino-silicate dans des conditions compatibles avec l'incorporation de cellules.

PUBLICATIONS ET CONFÉRENCES 2005-2006

Publications

- T. Coradin, A. Marchal, N. Abdoul-Aribi, J. Livage, Gelatine thin films as biomimetic surfaces for silica particles formation, *Colloids Surf. B*, 44 (2005) 191-196.
- H. El Rassy, E. Belamie, J. Livage, T. Coradin, Onion phases as biomimetic confined media for silica nanoparticles growth, *Langmuir*, 21 (2005) 8584-8587.
- O. Durupthy, M. Jaber, N. Steunou, J. Maquet, G. T. Chandrappa, J. Livage, Vanadium Oxide foams : An insight into the structure of the vanadium oxide walls, *Chem Mater*, 17 (2005) 6395-6402.
- L. Biette, F. Carn, M. Maugey, M-F Achard, J. Maquet, N. Steunou, J. Livage, H. Serier, R. Backov, Macroscopic fibers of oriented vanadium oxide ribbons and their application as highly sensitive alcohol Microsensors, *Adv Mater*, 17 (2005) 2970-2974.
- R. Brayner, T. Coradin, F. Fievet-Vincent, J. Livage, F. Fievet, Algal polysaccharide capsule-templated growth of magnetic nanoparticles, *New Journal of Chemistry* 29 (2005) 681-85.
- O. Durupthy, S. Es-Salhi, N. Steunou, T. Coradin, J. Livage, Room temperature conversion of $X_{0.3}V_2O_5 \cdot nH_2O$ phase into $X_2V_6O_{16} \cdot nH_2O$ phase. Influence of the nature of the cation X^+ , *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.*, *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.*, 848 (2005) FF1.3.
- T. Coradin, J. Livage, Sol-Gel Synthesis of Solids, *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, Ed. R.B. King, John Wiley & Sons (2005).
- J. Livage, T. Coradin, Bioencapsulation in silica, *Lessons in Nanotechnology from Traditional and Advanced Ceramics*, Ed. J.F. Baumard, Techna Groups, (2005) p-147-160.
- T. Coradin, J. Livage, Synthesis, characterization and diffusion properties of biomimetic silica-coated gelatine beads, *Materials Science and Engineering C* 25 (2005) 201-05.
- P.J. Lopez, C. Gautier, J. Livage, T. Coradin, Mimicking biogenic silica nanostructures formation, *Current nanoscience*, 1 (2005) 73-83.
- D. Eglin, G. Mosser, M-M. Giraud-Guille, J. Livage, T. Coradin, Type I collagen, a versatile liquid crystal biological template for silica structuration from nano to microscopic scales, *Soft Matter*, 1 (2005) 129-31.

- O. Belhadj, C. Sanchez, J. Livage, Spectroscopic studies and evanescent optical fibre wave sensing of Cu^{2+} based on activated mesostructured silica matrix. *Journal of Materials Science*, 40 (2005) 5423-30.
- B. Nagappa, G.T. Chandrappa, J. Livage, Synthesis, characterization and applications of nanostructural/nanodimensional metal oxides, *Pramana Journal of Physics*, 65 (2005) 917-23.
- G.T. Chandrappa, J. Livage, Synthesis and characterization of Mo-oxide nanoribbons, *Proceedings of the International Conference on nanomaterials*, (Nano 2005) 267-74.
- J. Livage, C. Sanchez, vers une nanochimie douce et biomimétique, *l'Actualité Chimique*, 290-91 (2005) 72-76.
- D. Eglin, S. Maalheem, J. Livage T. Coradin, In vitro apatite forming ability of collagen hydrogels containing bioglass and silica sol-gel particles, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 17 (2006) 161-167.
- D. Avnir, T. Coradin, O. Lev, J. Livage, Recent bio-applications of sol-gel materials, *J. Mater. Chem*, 16 (2006) 1013-1030.
- O. Durupthy, N. Steunou, T. Coradin, J. Livage, Intercalation of dipeptides during $\text{V}_2\text{O}_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ xerogel condensation, *Journal of Physics and Chemistry of Solides* (2006) 1-6.
- T. Coradin, J. Allouche, M. Boissière, J. Livage, Sol-gel biopolymer/silica nanocomposites in biotechnology, *Current Nanoscience* 2 (2006) 00.
- T. Coradin, M. Boissière, J. Livage, Sol-gel chemistry in medicinal science, *Current Medicinal Chemistry*, 13 (2006) 99-108.
- M. Boissière, P.J. Meadows, R. Brayner, C. Hély, J. Livage, T. Coradin, Turning biopolymer particles into hybrid capsules : the example of silica/alginate nanocomposites, *J. Mater. Chem.*, 16 (2006) 1178-1182.
- M. Dubarry, J. Gaubicher, D. Guyomard, N. Steunou, J. Livage, N. Dupre, C.P. Grey, Synthesis of $\text{Li}_{1+x}\text{V}_3\text{O}_8$ via a gel precursor : Part II, from xerogel to the anhydrous material. *Chem Mater* 18 (2006), 629-636.

Conférences invitées

- L'année de la France en Chine (Université de Pékin, 27.09.05)
Bio-inspired silica glasses.
- Supramolecular Chemistry (Obernai, 05.12.05)
Life in silica glasses.
- Advanced Workshop on Recent Developments in Inorganic Materials (Trieste 19.01.06)
Sol-gel materials.
- Conférence Louis Pasteur, ENS (25.01.06)
La chimie du solide, de l'art du feu à la chimie douce.

- 5th International Workshop on Biomedical Applications of Nanotechnology (17.02.06)
Sol-gel encapsulation of living cells.
- Colloque du Collège de France, un monde meilleur pour tous (Bruxelles, 08.03.06)
Les matériaux, de l'art du feu à la chimie douce.
- Colloids in biology and medicine (Les Houches 25.04.06)
Colloids chemistry and bio-encapsulation.
- Doctoriales 2006 — Université de Mulhouse (08.06.06)
La couleur.
- Société Française de Chimie, Journée de Printemps — SFC (Lyon, 22.06.06)
Chimie du solide et chimie douce.
- Université de Tous Les Savoirs (Paris 26.06.06)
Les matériaux et le vivant.

Génétique humaine

M. Jean-Louis MANDEL, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

Enseignement

Les 6 cours prévus au Collège de France au printemps 2006 sur le thème de la génétique des maladies communes ont dû être annulés en raison des manifestations ayant entraîné la fermeture du Collège. Ces cours seront reportés au mois de novembre 2006. Ce sujet a toutefois été abordé dans des cours à l'Université de Strasbourg (ULP). Des cours ou conférences sur le syndrome X fragile ont été donnés à Lyon (Université Claude Bernard), à Braga, Portugal (Universidade do Minho) et à Strasbourg.

Colloque « Apport de la génétique humaine à la compréhension des maladies communes : stratégies actuelles et exemples » (24 avril 2006)

Un colloque qui devait faire suite aux cours prévus initialement sur le même thème s'est déroulé le 24 avril 2006 dans l'amphithéâtre Guillaume Budé sur le thème d'une très grande actualité de l'analyse génétique des maladies communes, dites multifactorielles. Ces maladies, qui recouvrent pratiquement toute la pathologie humaine, de la cardiologie à la psychiatrie, la rhumatologie ou l'ophtalmologie résultent de l'interaction de facteurs génétiques multiples et de facteurs environnementaux (mode de vie, alimentation, exposition à des agents chimiques ou infectieux, etc.). Il a réuni des conférenciers européens de très haut niveau et a été suivi par plus de 80 auditeurs.

La première conférence, par Lon Cardon (Université d'Oxford, Wellcome Trust Centre for Human Genetics) a porté sur les récentes avancées technologiques permettant d'explorer l'ensemble du génome en recherchant des polymorphismes de type SNP associés à un phénotype donné (whole genome association study ou WGA). Il est actuellement possible de tester (si on en a les moyens financiers) 500 000 SNPs pour chaque individu (cas ou contrôle) d'une cohorte, en utilisant

les techniques de puces ADN haute densité. Ces approches permettent d'éviter les problèmes liés aux stratégies d'études de gènes candidats (sur la base d'hypothèses physiopathologiques) et qui ont généré une énorme confusion dans la littérature (L. Cardon a cité les chiffres de plus de 36 000 études publiées, dont 1 % seulement ont vu leurs résultats confirmés !). Toutefois, le nombre énorme de polymorphismes testés pose de très difficiles problèmes pour établir la validité statistique de différences de fréquence entre cas et contrôles, entre les écueils des faux positifs (résultats dus au hasard) et des faux négatifs (rejet de différences réelles). L. Cardon a discuté des stratégies proposées, et a notamment émis un avis critique sur les stratégies par étapes successives sur des cohortes partielles (test de 500 000 SNPs sur quelques centaines de cas, puis des 5 000 SNPs les plus significatives sur un millier de cas, et éventuellement validation finale des 50 SNPs continuant à montrer des différences entre cas et contrôles, sur une 3^e population. Ce type de stratégie risque d'éliminer, par défaut de puissance statistique dans la première étape, la possibilité de reconnaître une partie importante des facteurs génétiques de risque. Mark Lathrop (Centre National de Génotypage, Évry) a montré les diverses stratégies technologiques utilisées au CNG, et a illustré les exemples de pathologies qui y sont actuellement étudiées, notamment pour le diabète. Enfin, Ian Craig (King's College de Londres, Institute of Psychiatry) a illustré une stratégie « économique » de tests d'ADN « poolés », à la recherche de SNPs associées à des variations de facultés cognitives (retard mental léger/population normale ou comparaison de groupes aux extrêmes de la courbe de QI) ou aux difficultés d'apprentissage de la lecture (reading disability). Dans les deux cas, des SNPs associées à des effets faibles ont été repérées, mais ne permettant pas d'identifier à l'heure actuelle le gène en cause.

La deuxième partie du colloque a porté sur des exemples de pathologies où des gènes de prédisposition ont été clairement identifiés, afin de discuter l'apport de ces approches à la compréhension des mécanismes de ces maladies, et les difficultés d'en tirer, à l'heure actuelle, des stratégies préventives ou de meilleure prise en charge thérapeutique. Françoise Clerget-Darpoux (INSERM U535, Hôpital Paul Brousse, Villejuif) a pris comme exemple les composantes génétiques liées au locus HLA dans les maladies autoimmunes (spondylarthrite ankylosante, maladie céliaque, polyarthrite rhumatoïde, diabète de type 1, sclérose en plaques), identifiées au cours des 30 dernières années, et a montré que malgré la puissance des méthodes actuelles, de nombreuses questions restent posées quant aux mécanismes physiopathologiques de ces prédispositions, la nature exacte des variants génétiques fonctionnellement importants (l'étude de populations différentes conduisant à la remise en cause de certaines hypothèses, dans le cas du diabète de type 1), ou les mécanismes de sévérité accrue chez des patients double-hétérozygotes pour certains haplotypes (cas de la maladie céliaque ou du diabète de type 1). Jean-Pierre Hugot (INSERM U458, Hôpital Robert Debré, Paris) dont l'équipe avait montré en 2001 la forte implication du gène *Nod2/Card15* dans la maladie de Crohn, a décrit les travaux internationaux réalisés depuis, qui ont abouti à montrer

l'implication des mécanismes d'immunité innée dans cette pathologie, et ont permis la création de modèles souris. On retrouve au moins une mutation du gène *Nod2/Card15* chez les patients avec maladie de Crohn, et le risque relatif est de 2-4 pour les porteurs d'une mutation, et peut atteindre 10 pour les porteurs de 2 mutations. Toutefois, à l'heure actuelle, il n'existe pas de conséquence clinique de ces découvertes, la réponse thérapeutique à l'anticorps monoclonal infliximab étant similaire chez les patients avec ou sans mutation, et l'identification du gène n'a pas encore abouti à un développement thérapeutique. Laurent Abel (INSERM U550, Necker-Enfants Malades, Paris) a présenté les approches génétiques dans le domaine de la susceptibilité aux maladies infectieuses, et notamment aux mycobactéries. Il a montré la complémentarité des approches monogéniques, dans des formes à transmission mendélienne rares mais très sévères d'hypersensibilité aux mycobactéries. L'analyse de ces familles, notamment familles consanguines, a permis l'identification de 5 gènes impliqués dans les mécanismes de défense contre les infections (récepteurs interleukine, interféron γ). Pour l'analyse de la sensibilité à la lèpre, c'est une approche d'analyse de liaison génétique dans des petites familles, puis d'étude d'association ciblée sur un locus sur le chromosome 6 (dans des populations du vietnam et du brésil), qui a permis l'identification inattendue de variants situés dans la région promotrice régulatrice commune à 2 gènes (*PARK2*, une ubiquitine ligase impliquée dans la maladie de Parkinson, et *PACRG*, qui semble également impliqué dans les mécanismes d'ubiquitination).

Bernhard Weber (Université de Regensburg) a présenté les résultats très récents de son laboratoire et d'autres équipes internationales démontrant de manière très inattendue la très forte composante génétique de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (AMD), une cause très importante de perte de vision chez les personnes âgées (elle touche 4-6 % des personnes à 80 ans). Une méta-analyse de résultats de 6 études de liaison a permis à B. Weber d'identifier une région candidate en 10q26, puis l'étude d'association avec des polymorphismes de cette région, sur une cohorte de plus de 1 000 patients très bien documentés cliniquement, a permis d'identifier un polymorphisme de type faux-sens dans un gène de fonction complètement inconnue (*LOC387715*), dont la présence d'une copie augmente le risque (odds ratio) par un facteur de 2,7 environ, et d'environ 8 pour les homozygotes (ces derniers représentant 5 % de la population générale). En parallèle, 5 autres équipes ont identifié le rôle aussi important d'un polymorphisme faux-sens dans le gène *CFH* codant pour le facteur H du complément, et impliquant ainsi des mécanismes d'inflammation dans cette maladie. Les 2 gènes semblent agir de manière additive, créant 9 génotypes possibles, avec 0, 1, 2, 3 ou 4 allèles à risque. La présence de 3 allèles (4 % de la population) confèrerait un risque accru (OR) de 16-20 par rapport à l'absence de tels allèles, et de 50 en cas de présence de 4 allèles (fréquence de 1/120 dans la population). Des facteurs de risque environnemental (exposition au soleil, et surtout tabac) étant connus pour cette pathologie, des études sont en cours pour analyser les interactions gènes-environnement

dans cette pathologie dont l'importance augmente en raison du vieillissement des populations.

Joseph Emmerich (INSERM U765, Hôpital G. Pompidou, Paris) a présenté les connaissances très avancées dans le domaine des prédispositions génétiques au thromboembolisme veineux et pulmonaire, des pathologies également d'une très grande fréquence, liées à un état d'hypercoagulation. Des mutations rares à effet majeur ont été retrouvées, mais surtout des polymorphismes fréquents (notamment Facteur V Leiden, et polymorphisme dans le gène du facteur II) qui chacun augmente le risque par un facteur de 4 à 5, et agissent en interaction avec des facteurs d'environnement (dont la pilule contraceptive). Toutefois, même si le risque relatif lié à ces facteurs génétiques est élevé, le risque absolu reste faible, et ne semble pas justifier une recherche systématique dans la population, d'autant que la thérapeutique préventive (anticoagulant au long cours) présente des risques très significatifs. L'utilité dans la pratique médicale du test de ces facteurs génétiques est donc limitée à l'heure actuelle aux approches de prévention secondaire, chez des patients ayant eu un premier épisode de thromboembolisme.

Philippe Beaune (INSERM UMRS 775, Centre Universitaire des Saints-Pères, Paris) a présenté plusieurs aspects du domaine en évolution rapide de la pharmacogénétique (génétique de la réponse aux médicaments, réponse positive ou effets indésirables). L'importance potentielle de la prévention des effets indésirables (dont on estime qu'ils sont responsables de 100 000 morts par an aux USA) est évidente. P. Beaune a montré des exemples dans le domaine de la réponse aux chimiothérapies (gène TPMT, thymidylate synthase, gène UGT1A1), et dans celui des anticoagulants de type warfarine. Dans ce dernier cas, des variants dans 3 gènes rendent compte de 50 % de la variabilité de réponse qui présente des conséquences cliniques importantes. Toutefois, la discussion qui a suivi a montré qu'il n'y avait pas à l'heure actuelle de consensus quant à l'utilisation en pratique médicale pour le suivi thérapeutique, des données génétiques.

Il est évident que les maladies multifactorielles résultent d'une interaction entre facteurs génétique et facteurs de l'environnement, et qu'il est donc capital d'étudier ces deux aspects et leurs effets combinés (certains facteurs génétiques peuvent ne se révéler que par rapport à un facteur d'environnement). Toutefois, ce type d'analyse demande des cohortes encore plus grandes que pour l'analyse des seuls facteurs génétiques, et des études prospectives pour éviter les biais liés aux études rétrospectives. Bette Liu (Cancer Epidemiology Unit, Oxford) a présenté l'impressionnant projet Biobank entrepris au Royaume-Uni, décidé en 2002, et qui se propose de suivre 500 000 personnes âgées de 40 à 69 ans. L'étape initiale pour chaque participant comporte la réponse à un questionnaire (antécédents médicaux, « life style »), des analyses cliniques et biologiques, et la conservation de prélèvements sanguins (notamment pour les études génétiques) et d'urine. La cohorte sera suivie (morbidité, mortalité) par le système de santé anglais. Des systèmes informatiques élaborés sont mis en place pour ce projet qui implique la participation de 20 universités, et des budgets considérables. Il est à prévoir

là aussi que les problèmes statistiques d'analyse de la masse de données qui sera générée nécessiteront de nouvelles approches, mais de tels projets, poursuivis de manière différente dans quelques autres pays (mais pas en France) apporteront sans doute des contributions essentielles à la compréhension des facteurs de risque associés aux pathologies les plus fréquentes.

Recherche

Le groupe de recherche en génétique humaine fait partie du département de Pathologie Moléculaire de l'IGBMC (Institut de Génétique et Biologie Moléculaire et Cellulaire, UMR 7104 du CNRS, INSERM et Université Louis Pasteur de Strasbourg/Unité INSERM 596). Des aspects de recherche clinique sont également développés dans le laboratoire hospitalier de diagnostic génétique du CHRU de Strasbourg, dirigé par J.L. Mandel.

L'activité des équipes sous la responsabilité de Jean-Louis Mandel a porté sur l'étude des mécanismes génétiques et physiopathologiques de maladies monogéniques neurologiques ou musculaires :

- 1) Syndrome de retard mental avec chromosome X fragile et fonction de la protéine FMRP.
- 2) Myopathie myotubulaire et analyse fonctionnelle d'une nouvelle famille de phosphoinositides phosphatases : les myotubularines.
- 3) Maladies neurodégénératives liées à des expansions de polyglutamine (maladie de Huntington, ataxie spinocérébelleuse SCA7).
- 4) En collaboration avec le Pr. Hélène Dollfus, nous menons une étude génétique du syndrome de Bardet-Biedl.

L'équipe dirigée par le Pr. Michel Koenig s'intéresse aux mécanismes physiopathologiques de l'ataxie de Friedreich (avec H. Puccio), et à l'identification de gènes impliqués dans d'autres formes d'ataxies récessives.

L'équipe du Dr. André Hanauer étudie les bases moléculaires du syndrome de Coffin-Lowry (retard mental syndromique lié au chromosome X) et s'attache à identifier des gènes associés à d'autres formes de retard mental lié à l'X.

Le Dr. Stanislas du Manoir et son équipe développent des stratégies d'étude des réarrangements chromosomiques (amplifications, délétions) présents dans des tumeurs solides, dans le but notamment d'identifier des oncogènes impliqués dans la progression tumorale ou des marqueurs génomiques associés au pronostic vital.

1) Syndrome de retard mental avec chromosome X fragile et fonction de la protéine FMRP (équipe codirigée par H. Moine et J.L. Mandel).

Ce syndrome, la forme la plus fréquente de retard mental monogénique, est caractérisé par une mutation instable, une expansion de répétition CGG méthylée

entraînant une répression transcriptionnelle du gène cible FMR1 codant pour la protéine FMRP. Cette protéine lie des ARN, notamment au sein de complexes ribonucléoprotéiques liés aux polysomes, et aurait un rôle de régulation de la traduction ou du transport de certains ARN messagers. Afin de mieux caractériser la fonction et les mécanismes d'action de cette protéine, nous avons entrepris depuis plusieurs années d'identifier et caractériser des ARN messagers se liant à FMRP et pouvant constituer des cibles de son action (en collaboration avec le Dr. H. Moine, alors à l'IBMC, Strasbourg), ce qui a permis de montrer en 2001 qu'une structure ARN particulière en « G-quartet » liait FMRP avec une forte affinité (Schaeffer *et al.*, 2001). Hervé Moine a rejoint l'équipe en septembre 2005, et en assume la codirection. Les travaux récents suggèrent que l'interaction de FMRP avec son propre ARNm, au niveau d'un G-quartet présent dans la région codante (exon 15), pourrait moduler l'épissage alternatif du gène FMR1. En effet, ce G-quartet présente des propriétés d'« enhancer » d'épissage (résultats non publiés). Des études d'autres ARN messagers constituant des cibles potentielles de FMRP sont également poursuivies (cf. rapport 2005, Castets *et al.*, 2005).

Nous avons également caractérisé des interacteurs protéiques susceptibles de moduler l'action de FMRP. Les protéines CYFIP1 et 2, ont été identifiées comme interacteurs cytoplasmiques de FMRP, mais également comme interacteurs de la GTPase Rac1. L'étude de leur homologue unique (dCYFIP) dans la drosophile a montré l'existence d'une voie Rac1-CYFIP-FMRP (Schenck *et al.*, 2003). dCYFIP et ses homologues de mammifères font partie du complexe protéique WAVE/SCAR, régulé par Rac1 (cf. Schenck *et al.*, 2004), qui joue un rôle important dans le remodelage dynamique du cytosquelette d'actine. La régulation de la nucléation de l'actine cytosquelettique est impliquée dans les phénomènes de maturation et de plasticité synaptiques, dont les observations neuroanatomiques indiquent qu'ils sont affectés dans le cerveau de patients atteints de syndrome X fragile, ou dans des souris avec gène FMR1 invalidé (anomalies discrètes de la forme et du nombre des épines dendritiques). Les outils développés pour l'étude des protéines CYFIP de souris nous ont permis de participer à des travaux du groupe de P. Greengard, sur le rôle de la phosphorylation de la protéine WAVE sur le contrôle de la polymérisation de l'actine et la morphologie des épines dendritiques (Kim *et al.*, 2006). Nous avons également participé à une étude structurale du domaine N-terminal de FMRP, par l'équipe de A. Pastore (Londres) (Ramos *et al.*, 2006) qui a montré que ce domaine est une plateforme pour des interactions protéine-protéine comportant des motifs de type Tudor, et impliquée notamment dans l'interaction avec la protéine 82-FIP que nous avons identifiée antérieurement (Bardoni *et al.*, 2003). Les projets actuels comportent la caractérisation des complexes moléculaires associés à FMRP et de leur rôle fonctionnel, notamment par rapport à l'activité du complexe RISC (RNA induced silencing complex), et à l'étude dynamique des interactions CYFIP-FMRP.

Dans le cadre de l'application de nouveaux diagnostics moléculaires pour le retard mental, nous avons testé le gène récemment identifié PQBP1 codant pour

une « polyglutamine binding protein » sur une population de 829 patients avec retard mental, pour laquelle une recherche de mutation du syndrome X fragile avait été initialement demandée. Une seule famille avec une mutation tronquante a été identifiée, qui rétrospectivement a montré des symptomatologies décrites chez des patients porteurs de mutations dans ce gène. L'identification dans 3 familles (dont 2 non-européennes) d'une délétion en phase affectant une répétition imparfaite d'un motif de 7 acides aminés a posé le problème de la signification pathologique éventuelle, ce variant n'ayant pas été identifié dans une population contrôle européenne. Toutefois, des analyses plus poussées ont montré que ce variant était détecté (avec une faible fréquence) dans une population contrôle d'origine indienne, et il semble donc non strictement associé à une déficience mentale. Ceci illustre l'utilité d'une analyse clinique poussée permettant d'orienter les recherches de mutations, et la difficulté de discriminer entre variant rare et mutation à effet pathologique.

2) Myopathies myotubulaires/centronucléaires et analyse fonctionnelle d'une nouvelle famille de phosphoinositides phosphatases : les myotubularines (équipe codirigée par J. Laporte et J.L. Mandel, avec A. Buj-Bello).

La myopathie myotubulaire est une myopathie congénitale très sévère liée au X, qui entraîne une hypotonie néonatale et une mortalité précoce des enfants atteints. Nous avons identifié en 1996 le gène *MTM1* muté dans cette maladie, et montré (en collaboration avec B. Payrastre, Toulouse) qu'il codait pour une nouvelle phosphatase, la myotubularine, spécifique de phosphoinositides (PtdIns3P et PtdIns(3,5)P₂) et impliquée dans la production de PtdIns5P (Tronchère *et al.*, 2004). Des analyses fonctionnelles de la myotubularine suggèrent un rôle dans les mécanismes d'endocytose, et le PtdIns3P est par ailleurs connu comme un signal de ciblage de protéines vers la membrane des endosomes.

La myotubularine est le membre fondateur d'une nouvelle famille protéique spécifique des eucaryotes et conservée des levures à l'homme. Chez l'homme, il existe 14 gènes répartis en 6 sous-familles. Chacune de ces sous-familles est représentée par un seul orthologue dans le nématode *C. elegans* et dans la drosophile. De manière étonnante, 3 de ces sous-familles correspondent à des phosphatases inactives (des résidus essentiels à l'activité catalytique ne sont pas conservés). Les phosphatases inactives (ou dead-phosphatases) réguleraient les phosphatases actives en formant des hétérodimères (Nandurkar *et al.*, 2003, Laporte *et al.*, 2003). D'autre part, les mutations d'une phosphatase active (*MTMR2*) ou d'une phosphatase inactive (*MTMR13*), entraînent toutes deux un phénotype de neuropathie périphérique autosomique récessive avec démyélinisation (maladie de Charcot Marie Tooth, formes *CMT4B1* et *CMT4B2*). Afin de caractériser au plan fonctionnel cette famille, nous avons entrepris, en collaboration avec le Dr. M. Labouesse (IGBMC), une étude dans le nématode *C. elegans*. Des expériences préliminaires suggèrent des défauts d'endocytose pour certains mutants myotubularines. Grâce à la caractérisation de mutants de la kinase *PIKfyve/fab1p* (qui transforme le

PtdIns3P en PtdIns(3,5)P₂, tous 2 substrats de la myotubularine), nous avons montré dans cet organisme que le PtdIns(3,5)P₂ est impliqué dans la maturation terminale des lysosomes et probablement dans la récupération des membranes à partir des vésicules (Nicot *et al.*, 2006).

Afin de comprendre la spécificité musculaire de la myotubularine, nous avons caractérisé sa localisation dans des fibres musculaires grâce à un anticorps spécifique. La localisation en partie membranaire est confirmée par le fait que la surexpression de la myotubularine dans le muscle produit une altération des membranes (A. Buj-Bello, en préparation). Nous avons commencé l'identification d'interacteurs musculaires de la myotubularine par des approches de protéomique et criblage double hybride dans la levure. L'analyse du transcriptome du muscle de souris déficientes en myotubularine (en collaboration avec A. Beggs, Harvard) a révélé des altérations précoces par rapport à l'apparition de la pathologie musculaire, qui indiquent des pistes physiopathologiques très prometteuses.

Nous avons aussi poursuivi une approche de thérapie génique à l'aide de vecteur AAV (adeno-associated virus), en collaboration avec le Généthon (Évry), et une autre approche thérapeutique par surexpression de l'IGF-1, un activateur de la croissance musculaire. Des résultats prometteurs ont été obtenus pour l'approche thérapie génique, mais indiquent une toxicité potentielle de la surexpression de myotubularine. L'approche AAV doit permettre également, en testant les gènes homologues les plus proches (MTMR1 et R2), de mieux comprendre la spécificité fonctionnelle de MTM1 dans le muscle, en discriminant entre les alternatives de spécificité d'expression ou liée à la structure de la protéine.

Nous avons initié la recherche de gènes impliqués dans les myopathies centronucléaires récessives, qui présentent une pathologie musculaire identique à la myopathie myotubulaire, mais avec une sévérité en général moindre, et un début plus tardif. Les familles que nous avons recrutées étant peu informatives pour une analyse de liaison, nous avons opté pour une recherche de gènes candidats identifiés par analyse bioinformatique, complétée dans les familles consanguines, par cartographie d'homozygotie sur puces SNPs. Deux gènes candidats fonctionnels montrent des variations de séquences chez les patients. Le premier est une nouvelle phosphatase à phosphoinositides qui partage la même spécificité que la myotubularine et les 2 altérations faux-sens trouvées à l'état hétérozygote abolissent ou diminuent l'activité enzymatique (Tosch *et al.*, 2006 ; collaboration avec B. Payrastre). Dans le deuxième gène, nous avons trouvé 3 variants à l'état homozygote dans des familles consanguines, dont un codon stop ; leurs effets sur la fonction de la protéine sont en cours d'analyse. Enfin, en collaboration avec P. Guicheney (Paris) puis avec V. Biancalana (Strasbourg), nous avons identifié des mutations dans la dynamine 2, une protéine impliquée dans l'endocytose, chez des patients atteints de la forme dominante des myopathies centronucléaires (Bitoun *et al.*, 2005 et non publié).

Nous poursuivons aussi l'analyse du gène *Cxorf6*, adjacent du gène *MTM1*, qui est un candidat sérieux pour des formes d'ambiguïté génitale externe (hypospade), car nous l'avons trouvé délété chez deux patients atteints à la fois de myopathie myotubulaire et d'hypospade, en collaboration avec l'équipe de T Ogata (Japon) et après avoir exclu l'implication du gène *MTMR1* qui se situe dans la même région (Zanoteli *et al.*, 2005).

3) Maladies neurodégénératives liées à des expansions de polyglutamine (maladie de Huntington, ataxie spinocérébelleuse SCA7) (équipe dirigée par Y. Trottier depuis juin 2006, avec K. Merienne)

La maladie de Huntington, l'ataxie spinocérébelleuse de type 7 (SCA7) et 7 autres maladies neurodégénératives sont dues à une expansion de répétition CAG codant pour un homopolymère de glutamines (polyQ) dans des protéines cibles spécifiques de chaque maladie. Les protéines cibles portent une polyQ polymorphe, toutefois l'expansion au-delà de 35-39 résidus entraîne un gain de propriété toxique, qui augmente avec la taille de la polyQ, et qui est responsable du dysfonctionnement, puis de la mort de neurones, avec une spécificité d'atteinte neuronale qui diffère selon la maladie.

Les protéines mutées montrent un défaut de dégradation, qui mène à leur accumulation dans le noyau et parfois dans le cytoplasme des neurones, sous la forme d'agrégat ou inclusion. Nous avons entrepris plusieurs voies d'investigations dans le but de mieux comprendre ce processus d'accumulation. Nous cherchons à définir les propriétés structurales des polyQ. Nous avons obtenu des cristaux composés d'une polyQ en interaction avec un anticorps anti-polyQ. L'élucidation de la structure du complexe est en cours, en collaboration avec A. Podjarny de l'IGBMC. Ce travail devrait non seulement révéler la structure de la polyQ, qui est un motif de fonction inconnue présent dans un très grand nombre de protéines, mais aussi celle de l'anticorps qui devrait nous fournir une base pour générer par modélisation des inhibiteurs de l'agrégation. Nous avons également testé l'hypothèse que l'expansion adopterait une conformation pathogénique. Nous avons comparé les propriétés structurales et physiques de polyQ de tailles normales ou pathogéniques par RMN, BIAcore et spectrométrie de masse. Nous avons démontré que les polyQ, quelle que soit leur taille, présentent des propriétés comparables autant sous la forme soluble, agrégée que lors d'interaction, excluant l'hypothèse conformationnelle. Nos données appuient plutôt un modèle où les propriétés délétères des polyQ augmenteraient graduellement avec la taille, indiquant que d'autres paramètres liés aux contextes protéique et cellulaire seraient déterminants dans l'établissement d'un seuil apparent de toxicité. Un manuscrit à ce sujet a été soumis pour publication.

L'agrégation des protéines mutées dans le noyau semble se produire via la formation de microagrégats, qui colocalisent parfois avec des corps PML. Récemment, en collaboration avec A. Sittler (INSERM U679, Paris), nous avons découvert que les corps nucléaires formés par l'isoforme 4 de PML contiennent des

protéines chaperones et des protéasomes et seraient des sites actifs de la dégradation des protéines mutées. Nous avons également montré que la surexpression de PML4 ou son induction par l'interferon β prévient l'accumulation nucléaire des protéines mutées dans les modèles cellulaires (Janer *et al.*, 2006). L'interferon β , qui est une molécule déjà utilisée dans le traitement de la sclérose en plaque, sera testée en essai préclinique sur un modèle souris SCA7 par A. Sittler.

Les mécanismes de dysfonction et de dégénérescence neuronale sont encore peu caractérisés. Nous nous sommes intéressés à ces mécanismes dans le cas de SCA7, qui est la seule des maladies à expansion de polyQ entraînant une dégénérescence rétinienne se manifestant cliniquement. D'abord, en collaboration avec L. Tora de l'IGBMC, nous avons élucidé la fonction jusque-là inconnue de l'ataxine 7, qui est un composant de complexes de transcription comportant une activité histone acétyltransférase (complexes TFTC et GCN5, homologues du complexe SAGA identifié dans la levure) (Helmlinger *et al.*, 2004). Nous avons créé antérieurement plusieurs modèles de souris transgéniques surexprimant dans divers types cellulaires l'ataxine 7 mutée (cf. Helmlinger et Devys, 2005). Nous avons poursuivi l'étude du modèle de surexpression dans les photorécepteurs de la rétine, qui génère une pathologie très similaire à celle retrouvée chez les patients, caractérisée par une réduction progressive de l'activité électrorétinogramme et de la couche des segments des photorécepteurs précédant la dégénérescence des photorécepteurs. Une étude récente des profils transcriptionnels dans la rétine de ces souris indique que ces anomalies sont dues à une forte répression des gènes spécifiques des photorécepteurs. Cette répression semble être le résultat d'une perte d'expression des facteurs de transcription (Nrl, Crx, Nr2e3) qui contrôlent la différenciation des photorécepteurs, ainsi qu'à la réactivation de facteurs tel Stat3, qui peuvent inhiber cette différenciation (Abou-Sleymane *et al.*, 2006). Il semble donc que l'ataxine 7 mutée compromette le programme génétique de différenciation des photorécepteurs. La répression de ce programme corrèle de manière très étonnante avec une décondensation importante de domaines de chromatine des photorécepteurs, à un recrutement anormal du complexe TFTC/histone acetyl transférase et à une hyperacétylation de l'histone H3 au niveau de promoteurs spécifiques correspondant à des gènes dont l'expression est inactivée (Helmlinger *et al.*, 2006). Il reste à étudier si ces effets sont liés à un dysfonctionnement spécifique de TFTC comportant l'ataxine 7 mutée, ou s'il s'agit d'un effet général des polyQ mutées dans les photorécepteurs. En effet, nous avons montré antérieurement une pathologie des photorécepteurs dans un autre modèle souris très étudié de pathologie à polyQ (souris R6, Helmlinger *et al.*, 2002). Les profils transcriptionnels des rétines de ces souris sont très similaires à ceux des souris SCA7, ce qui indique que l'expansion de polyglutamine affecte de manière indépendante du contexte protéique l'expression de gènes spécifiques des photorécepteurs (Abou-Sleymane *et al.*, 2006).

Nous avons poursuivi l'étude, dans le modèle rétinien de souris SCA7, de l'implication de la voie de signalisation de réponse au stress (JNK et Jun/AP1)

qui est activée par la présence d'expansions de polyglutamine dans des modèles cellulaires ou de souris transgéniques HD et SCA7 (Mérienne *et al.*, 2003). Nous avons récemment observé que API pourrait réprimer le promoteur Nrl. Le croisement des souris SCA7 avec des souris exprimant une forme inactive de cJun indique qu'API contribue en effet à la dysfonction des photorécepteurs puisque son inactivation permet la re-expression partielle de Nrl et d'autres gènes spécifiques des photorécepteurs, et ralentit la dégénérescence des photorécepteurs. Ces résultats sont soumis pour publication.

4) Analyse génétique du syndrome de Bardet-Biedl (collaboration avec le Prof. H. Dollfus)

Le syndrome de Bardet-Biedl (BBS), de transmission autosomique récessive, associe rétinite pigmentaire, obésité, polydactylie, anomalies rénales et atteinte cognitive. Il est caractérisé par une étonnante hétérogénéité génétique, contrastant avec la spécificité de la présentation clinique. Au cours des 6 dernières années, 9 gènes (dénommés BBS1 à 9) avaient été identifiés par des équipes américaines et anglaises, dont les mutations ne rendent compte que d'environ 50 % des patients. L'identification de ces gènes, codant pour des protéines de types très divers et dont les fonctions étaient initialement inconnues, a permis de relier le syndrome BBS à des défauts dans l'assemblage ou la fonction de structures ciliées (cil primaire) et du centrosome. Nous participons à une étude de corrélation génotype-phénotype et d'épidémiologie moléculaire, qui a notamment montré que l'hypothèse de transmission triallélique proposée par l'équipe de Katsanis ne s'applique qu'à un nombre très restreint de familles (Hichri *et al.*, 2005), et surtout nous avons entrepris la recherche de nouveaux gènes BBS. L'utilisation d'une approche de cartographie par homozygotie dans des familles consanguines, à l'aide de « puces SNP (single nucleotide polymorphism) », a permis d'identifier un nouveau gène majeur (BBS10), dont les mutations sont retrouvées chez plus de 20 % des patients (en raison notamment d'une mutation récurrente) (Stoetzel *et al.*, 2006). De manière surprenante, alors que 8 des 9 gènes BBS précédemment identifiés sont très conservés dans l'évolution, entre tous les organismes ciliés (de l'homme au nématode, et même à l'algue *Chlamydomonas*), le gène BBS10 code pour une protéine spécifique des vertébrés et dont la séquence protéique évolue beaucoup plus rapidement que dans les autres gènes BBS (à l'exception du gène BBS6). Par la combinaison de la cartographie génétique dans de petites familles consanguines et d'analyses bioinformatiques permettant de prioriser les gènes candidats dans une région chromosomique donnée (en collaboration avec l'équipe d'Olivier Poch à l'IGBMC), nous avons très récemment identifié le gène BBS12. Celui-ci montre des caractéristiques évolutives identiques à celles du gène BBS10, et appartient, comme BBS6 et BBS10 à la superfamille des chaperonines de type II (Stoetzel *et al.*, sous presse). L'identification de BBS10 et 12 a permis de montrer que ces gènes constituent avec BBS6 une branche spécifique des vertébrés au sein de cette superfamille dont les autres membres

ont une origine beaucoup plus ancienne (Stoetzel *et al.*, sous presse). Enfin, nous avons montré les problèmes possibles dans la stratégie de cartographie par homozygotie de gènes de maladies récessives, utilisant des familles consanguines étendues affectées par de telles maladies. L'analyse d'une grande famille libanaise avec syndrome de Bardet-Biedl dans 5 fratries issues de mariages consanguins a montré, contrairement à l'attente d'un seul gène et d'une seule mutation ségrégeant dans la famille, la présence de 3 mutations dans 2 gènes différents (une fratrie étant homozygote pour une mutation du gène BBS4, 3 homozygotes pour une même mutation du gène BBS10 (cette famille ayant permis l'identification de ce gène) et une fratrie avec un patient hétérozygote pour 2 mutations de BBS10). Ce phénomène *a priori* inattendu s'explique en fait par l'hétérogénéité génétique non allélique très extensive pour le syndrome BBS et nous avons calculé que la fréquence des porteurs sains de mutation BBS était d'environ 1/50, contrastant avec la rareté de cette maladie (au moins dans les populations à taux de consanguinité faible) (Laurier *et al.*, 2006).

Ataxies de Friedreich et ataxies récessives

L'équipe dirigée par le Pr. Michel Koenig et le Dr. Hélène Puccio s'intéresse aux mécanismes physiopathologiques de l'ataxie de Friedreich (AF), par la construction et l'étude de modèles murins de la maladie ou de modèles cellulaires, et à l'identification de gènes impliqués dans d'autres formes d'ataxies récessives.

Cette équipe a créé depuis plusieurs années des modèles souris de l'ataxie de Friedreich, par inactivation conditionnelle spatio-temporelle (système Cre-Lox) du gène de la frataxine. Les études moléculaires et biochimiques de ces modèles ont permis de démontrer que la frataxine est nécessaire à la biosynthèse de certains noyaux Fer-Soufre (Fe-S) présents dans des protéines cytosoliques ou mitochondriales, que les dépôts de fer intramitochondrial sont sous une forme non-toxique, et que, contrairement à ce qui était présumé, le stress oxydatif ne joue pas un rôle majeur dans la pathologie. Un nouveau modèle a été développé, qui est déficient en frataxine dans le muscle squelettique et qui présente les signes classiques d'une myopathie mitochondriale (Wattenhofer-Donzé, manuscrit en préparation). Ceci démontre que le muscle squelettique n'est pas épargné par une pathologie en absence de frataxine, mais semblerait moins sensible en cas de déficit partiel, tel que présent chez les patients. Ceci serait en accord avec l'observation chez les patients avec AF d'un défaut de récupération énergétique après effort, malgré l'absence de dégénérescence musculaire et une force musculaire préservée. Le Dr. Marie Wattenhofer-Donzé, qui étudie ce modèle, est titulaire d'un poste ATER du Collège de France pour l'année 2006-2007. Les modèles de souris invalidées pour le gène frataxine ont été utilisés par d'autres équipes, dans le cadre de collaborations, montrant que la déficience en frataxine entraîne une altération du niveau de transcrits impliqués dans le métabolisme de l'hème et de métabolites mitochondriaux de l'hème (Schoenfeld *et al.*, 2005), et

au niveau du foie, cette déficience entraîne l'apparition de tumeurs, indiquant que la frataxine peut agir comme un suppresseur de tumeurs (Thierbach *et al.*, 2005).

Afin de préciser le rôle de la frataxine dans la biogenèse ou la réparation des noyaux Fe-S, une étude visant à caractériser les partenaires protéiques de la frataxine chez les mammifères a été initiée. L'interaction entre la frataxine et l'aconitase mitochondriale endogène a été étudiée dans une lignée de myoblastes C2C12 et à partir de cœur de souris. Les premiers résultats suggèrent une interaction très faible entre la frataxine et l'aconitase mitochondriale dans les myoblastes en condition de base. Une mise au point est en cours pour vérifier la spécificité de cette interaction et améliorer les conditions de co-immunoprécipitation pour une meilleure visualisation du complexe frataxine/aconitase mitochondriale. Une identification précise des conditions nécessaires pour observer l'interaction sera ensuite effectuée. En parallèle, l'interaction entre la frataxine et deux autres partenaires potentiels (IscU, protéine impliquée dans l'assemblage des centres Fe-S et la ferrochelatase) est en cours.

Nous avons obtenu un modèle cellulaire avec un niveau sévèrement diminué en frataxine. Ces cellules présentent un défaut de prolifération et un déficit en production d'ATP (déficit mitochondrial). Nous avons entrepris sur ces cellules un criblage pharmacologique à grande échelle afin d'identifier des molécules potentiellement thérapeutiques. Les premières étapes ont été de définir les conditions de criblage dans un format de plaques à 96 puits sous forme automatisée. Un premier criblage d'une chimiothèque de 1 500 molécules a été entrepris en septembre 2006 sur la plateforme de criblage du génopôle Alsace-Lorraine.

L'équipe avait précédemment identifié les gènes impliqués dans des formes d'ataxie avec apraxie oculomotrice (AOA1/gène aprataxine en 2001 ; AOA2/gène senataxine en 2004) ainsi que plusieurs familles avec une forme très rare d'ataxie avec apraxie oculomotrice due à une mutation fondatrice dans le gène MRE11 (Fernet *et al.*, 2005). Ces gènes codent pour trois protéines nucléaires, dont la fonction des deux premières reste inconnue. D'autres loci ont été identifiés par analyse de liaison dans des familles consanguines avec d'autres formes d'ataxie, et la recherche des gènes mutés est entreprise. Nous avons notamment localisé dans la région q31 du chromosome 5 le gène du syndrome de Marinesco-Sjögren, qui associe une ataxie précoce, une cataracte et un retard du développement psychomoteur (Lagier-Tourenne *et al.*, 2003). Une collaboration avec l'équipe du Pr. A.-E. Lehesjoki (Helsinki) a permis d'identifier le gène muté, qui code pour la protéine SIL1, une cochaperone de la protéine « heat-shock » HSPA5, membre de la famille HSP70 (Anttonen *et al.*, 2005). Il s'agit de la deuxième protéine cytosolique impliquée dans une fonction chaperone dont le déficit est responsable d'une ataxie récessive (la première étant la sarsine identifiée par l'étude de l'ataxie spastique du Charlevoix-Saguenay) suggérant ainsi l'existence possible de voies physiopathologiques communes. Une collaboration avec l'équipe du Pr A. Brice a permis d'identifier le locus d'une nouvelle entité autosomique récessive associant une paraplégie spastique à une ataxie et une

neuropathie sensitive (Klebe *et al.*, 2006), pour laquelle les gènes chaperones de la région liée seraient également de bons candidats.

Syndrome de Coffin-Lowry et kinase RSK2, retard mental lié au chromosome X

L'équipe du Dr. A. Hanauer étudie les bases moléculaires du syndrome de Coffin-Lowry (retard mental syndromique lié au chromosome X, comportant notamment des anomalies squelettiques progressives) et le rôle de la kinase RSK2 mutée dans ce syndrome et de ses homologues RSK1, 3 et 4. La création d'une souris invalidée pour le gène RSK2, qui présente des anomalies de la croissance osseuse, a permis de montrer, en collaboration avec Gérard Karsenty (Houston) que RSK2 est nécessaire pour la différenciation et la fonction des ostéoblastes, en régulant par phosphorylation le facteur de transcription ATF4 (Yang *et al.*, 2004). Ces souris présentent également des déficits d'apprentissage et de mémoire spatiale (Poirier *et al.*, 2006). Une déficience de l'activité du facteur de transcription CREB en réponse à EGF et IGF-1 est constatée chez ces souris, ainsi qu'une induction anormale de la transcription du gène c-Fos, tous les deux impliqués dans les phénomènes d'apprentissage et de mémorisation (manuscrit en préparation). L'utilisation de souris triplement mutées dans les gènes RSK1, 2 et 3 a permis de montrer que, contrairement aux observations dans le Xénope, l'arrêt en métaphase des oocytes de souris induit par le facteur cytotatique (CSF), n'est pas dépendant des kinases RSK (Dumont *et al.*, 2005).

Dans le cadre de l'activité du laboratoire de diagnostic génétique (CHU de Strasbourg), nous avons identifié 44 nouvelles mutations dans le gène RSK2, portant ainsi le nombre total de mutations distinctes dans ce gène à 128. Ces mutations sont dispersées sur toute la longueur du gène, la très grande majorité étant observée dans une seule famille. Ces nouveaux résultats confirment la très grande hétérogénéité allélique du syndrome de Coffin-Lowry, ainsi que l'absence (à quelques exceptions près) de corrélation phénotype/génotype (Delaunoy *et al.*, 2006).

Une étude de translocations X-autosomes associées à un retard mental est également poursuivie, afin d'identifier au niveau des points de cassure de nouveaux gènes candidats à être impliqués dans des formes de retard mental lié au chromosome X. Un nouveau gène de fonction inconnue, KIAA1202, inactivé par deux translocations indépendantes chez des patientes atteintes de retard mental a ainsi été identifié (Hagens *et al.*, 2006). Chez une autre patiente, affectée d'un retard mental léger et porteuse d'une translocation équilibrée X ; 5, le point de cassure sur le chromosome 5 inactive un gène de la famille des kinases cycline-dépendante like, dont un autre membre est déjà impliqué dans une forme de retard mental syndromique liée au chromosome X, le syndrome de West. Ces données associées au fait que ce gène est largement exprimé notamment dans

différentes structures cérébrales sont en accord avec un rôle dans le retard mental (manuscrit en préparation).

Réarrangement génomiques dans les tumeurs solides

Le Dr. S. du Manoir et son équipe développent des stratégies d'étude des réarrangements chromosomiques (amplifications, délétions) associées à des tumeurs solides (cancers VADS, cancers du poumon) par « CGH array » et analyse du transcriptome (Orsetti *et al.*, 2004). Les études en cours concernent notamment des régions du bras long du chromosome 3 dont le dosage est fréquemment augmenté dans ces tumeurs, afin d'identifier de nouveaux oncogènes, et leur rôle dans la progression tumorale. Un gène candidat présent dans cette région avait été identifié antérieurement par cette équipe, codant pour la cycline L1 (CCNL1). Une étude sur une importante série de tumeurs VADS (en collaboration avec J. Abecassis, Centre anticancéreux Paul Strauss) a montré que ce gène était surexprimé dans 57 % des cas, et amplifié dans 26 %, mais sans corrélation détectable avec les paramètres cliniques ou histopathologiques. Les anticorps anti CCLN1 qui ont été développés montrent un marquage nucléaire suggérant un rôle de la cycline L1 dans l'épissage des ARN (Muller *et al.*, 2006). Afin d'identifier des marqueurs génomiques pronostiques associés à des paramètres cliniques comme l'apparition de métastases post-résection tumorale ou la survie, trois études sont en cours pour cibler les aberrations chromosomiques par CGH sur pucés. Ces études rétrospectives construites sur des cohortes très homogènes concernent des cancers VADS (coll. B. Wasylyk et J. Abecassis), des adénocarcinomes du poumon (coll. N. Martinet) et des carcinomes de l'ovaire (coll. N. Arnold). Les premiers résultats pour les cancers VADS sont prometteurs, mettant en évidence une signature génomique ségrégeant avec l'apparition post-exérèse de métastases.

Une étude sur des fibrohistiocytes a également montré la présence en 3q28 d'une région de 1,5 mégabases très amplifiée dans une lignée cellulaire dérivée d'une tumeur et dans 2 tumeurs primaires (Hussenet *et al.*, 2006). Cette région contient le gène d'un microARN dont le potentiel oncogénique est exploré (Hussenet *et al.* en préparation).

LISTE DES PUBLICATIONS DU GROUPE DE GÉNÉTIQUE HUMAINE DE L'IGBMC
(depuis juillet 2005, et autres publications 2005 citées dans le texte)

*Publications parues dans des revues de niveau international
avec comité de lecture*

Abou-Sleymane G., Chalmel F., Helmlinger D., Lardenois A., Thibault C., Weber C., Merienne K., Mandel J.L., Poch O., Devys D. and Trottier Y. Polyglutamine expansion causes neurodegeneration by altering the neuronal differentiation program. *Hum. Mol. Genet.* (2006) 15 : 691-703.

Cossée M., Demeer B., Blanchet P., Echenne B., Singh D., Hagens O., Antin M., Finck S., Vallee L., Dollfus H., Hegde S., Springell K., Thelma B.K., Woods C.G., Kalscheuer V.M. and Mandel J.L. Exonic microdeletions in the X-linked *PQBPI* gene in mentally retarded patients : a pathogenic mutation and in-frame deletions of uncertain effect. *Eur. J. Hum. Genet.* (2006) 14 : 418-425 (published online on Feb. 22, 2006).

Delaunoy J.P., Dubos A., Marques Pereira P. and Hanauer A. Identification of novel mutations in the *RSK2* gene (*RPS6KA3*) in patients with Coffin-Lowry syndrome. *Clin. Genet.* (2006) 70 : 161-166.

Guénot D., Guérin E., Aguillon-Romain S., Pencreach E., Schneider A., Neuville A., Chenard M.P., Duluc I., Du Manoir S., Brigand C., Oudet P., Kédinger M. and Gaub M.P. Primary tumour genetic alterations and intra-tumoral heterogeneity are maintained in xenografts of human colon cancers showing chromosome instability. *J. Pathol.* (2006) 208 : 643-652.

Hagens O., Dubos A., Abidi F., Barbi G., Van Zutven L., Hoeltzenbein M., Tommerup N., Moraine C., Fryns J.P., Chelly J., van Bokhoven H., Gécz J., Dollfus H., Ropers H.H., Schwartz C.E., de Cassia Stocco dos Santos R., Kalscheuer V. and Hanauer A. Disruptions of the novel *KIAA1202* gene are associated with X-linked mental retardation. *Hum. Genet.* (2006) 118 : 578-590.

Helmlinger D., Hardy S., Abou-Sleymane G., Eberlin A., Bowman A.B., Gansmüller A., Picaud S., Zoghbi H.Y., Trottier Y., Tora L. and Devys D. Glutamine-expanded Ataxin-7 alters TFTC/STAGA recruitment and chromatin structure leading to photoreceptor dysfunction. *PLoS Biology* (2006) 4 : 432-445.

Hussenet T., Mallem N, Redon R., Jost B., Aurias A. and Du Manoir S. Overlapping 3q28 region amplifications in the COMA cell line and undifferentiated primary sarcoma. *Cancer Genetics and Cytogenetics* (2006) 169 : 102-113.

Jalkanen R., Pronicka E., Tyynismaa H., Hanauer A., Walder R. and Alitalo T. Genetic background of HSH in three Polish families and a patient with an X ;9 translocation. *Eur. J. Hum. Genet.* (2006) 14 : 55-62.

Janer A., Martin E., Muriel M.P., Latouche M., Fujigasaki H., Ruberg M., Brice A., Trottier Y. and Sittler A. PML clastosomes prevent nuclear accumulation of mutant ataxin-7 and other polyglutamine proteins. *J. Cell. Biol.* (2006) 174 : 65-76.

Kim Y., Sung J.Y., Ceglia I., Lee K.W., Ahn J.H., Halford J.M., Kim A.M., Kwak S.P., Park J.B., Ryu S.H., Schenck A., Bardoni B., Scott J.D., Nairn A.C. and Greengard P. Phosphorylation of *WAVE1* regulates actin polymerization and dendritic spine morphology. *Nature* (2006) 442 : 814-817.

Klebe S., Azzedine H., Durr A., Bastien P., Bouslam N., Elleuch N., Forlani S., Charon C., Koenig M., Melki J., Brice A., Stevanin G. Autosomal recessive spastic paraplegia (SPG30) with mild ataxia and sensory neuropathy maps to chromosome 2q37.3. *Brain.* (2006) 129 : 1456-1462.

Laurier V., Stoetzel C., Muller J., Thibault C., Corbani S., Jalkh N., Salem N., Chouery E., Poch O., Danse J.M., Amati-Bonneau P., Bonneau D., Megarbane A., Mandel J.L., Dollfus H. Pitfalls of homozygosity mapping : an extended consanguineous Bardet Biedl syndrome family with two mutant genes (BBS2, BBS10), three mutations, but no triallelism. *European Journal Human genetics* (2006) 14 : 1195-1203.

Muller D., Millon R., Théobald S., Hussenet T., Wasyluk B., du Manoir S. and Abecassis J. Cyclin LI (CCNLI) gene alterations in human head and neck squamous cell carcinoma. *Br. J. Cancer* (2006) 94 : 1041-1044.

Nicot A.S., Fares H., Payraastre B., Chisholm A.D., Labouesse M. and Laporte J. : The phosphoinositide kinase PIKfyve/Fab1p regulates terminal lysosome maturation in *Caenorhabditis elegans*. *Mol. Biol. Cell* (2006) 17 : 3062-3074 (published online on April 26, 2006).

Poirier R., Jacquot S., Vaillend C., Southiphong AA., Libbey M., Davis S., Laroche S., Hanauer A., Welzl H., Lipp HP., Wolfer DP. Deletion of the Coffin-Lowry Syndrome Gene Rsk2 in Mice is Associated With Impaired Spatial Learning and Reduced Control of Exploratory Behavior. *Behav. Genet.* (2006) Oct. 11 ; [Epub ahead of print].

Ramos A., Hollingworth D., Adinolfi S., Castets M., Kelly G., Frenkiel T.A., Bardoni B. and Pastore A. The structure of the N-terminal domain of the fragile X mental retardation protein : a platform for protein-protein interaction. *Structure* (2006) 14 : 21-31.

Schlüter A., Fourcade S., Ripp R., Mandel J.L., Poch O. and Pujol A. The evolutionary origin of peroxisomes : an ER-peroxisome connection. *Mol. Biol. Evol.* (2006) 23 : 838-845.

Stoetzel C., Laurier V., Faivre L., Mégarbané A., Perrin-Schmitt F., Verloes A., Bonneau D., Mandel J.L., Cossée M. and H. Dollfus. BBS8 is rarely mutated in a cohort of 128 Bardet-Biedl syndrome families. *J. Hum. Genet.* (2006) ; 51(1) : 81-84.

Stoetzel C., Laurier V., Davis E.E., Muller J., Rix S., Badano J.L., Leitch C.C., Salem N., Chouery E., Corbani S., Jalkh N., Vicaire S., Sarda P., Hamel C., Lacombe D., Holder M., Odent S., Holder S. Brooks A.S., Elcioglu N.H., Da Silva E., Rossillion B., Sigaudy S., de Ravel T.J.L., Lewis R.A., Leheup B., Verloes A., Amati-Bonneau P., Mégarbané A., Poch O., Bonneau D., Beales P., Mandel J.L., Katsanis N. and Dollfus H. *BBS10* encodes a vertebrate-specific chaperonin-like protein and is a major BBS locus. *Nat. Genet.* (2006) 38 : 521-524.

Stoetzel C., Muller J., Laurier V., Davis E.E., Zaghoul NA., Vicaire S., Jacquelin C., Plewniak F., Leitch C.S., Sarda P., Hamel C., de Ravel T.J.L., Lewis R.A., Thibault C., Danse J.M., Verloes A., Bonneau D., Katsanis N., Poch O., Mandel J.L. and Dollfus H. Identification of a novel BBS gene (BBS12) high-

lights the major role of a vertebrate specific branch of chaperonine-related proteins in Bardet-Biedl syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* (2006) in press.

Tosch V., Rohde H.M., Tronchère H., Zanoteli E., Monroy N., Kretz C., Dondaine N., Payrastré, Mandel J.L. and Laporte J. A novel PtdIns(3)P and PtdInsP(3,5)P₂ phosphatase with inactivating variant in centronuclear myopathy. *Hum. Mol. Genet.* (2006) 15 : 3098-3106.

Anttonen A.K., Mahjneh I., Hämäläinen R.H., Lagier-Tourenne C., Kopra O., Waris L., Anttonen M., Joensuu T., Kalimo H., Paetau A., Tranebjaerg L., Chaigne D., Koenig M., Eeg-Olofsson O., Udd B., Somer M., Somer H. and Lehesjoki A.E. The gene disrupted in Marinesco-Sjörger syndrome encodes SIL1, an HSPA5 cochaperone. *Nature Genet.* (2005) 37 : 1309-1311.

Belmians AP., Bonnel S., Houhou L., Dufour N., Nandrot E., Helmlinger D., Sarkis C., Abitbol M., and Mallet J. : Retinal cell type expression specificity of HIV-1-derived gene transfer vectors upon subretinal injection in the adult rat : influence of pseudotyping and promoter. *J. Gene. Med.* (2005) 7 : 1367-1374.

Bitoun M., Maugey S., Jeannet P.Y., Lacène E., Ferrer X., Laforêt P., Martin J.J., Laporte J., Lochmüller H., Beggs A.H., Fardeau M., Eymard B., Romero N.B. and Guicheney P. : Mutations in dynamin 2 cause dominant centronuclear myopathy. *Nature Genet.* (2005) 37 : 1207-1209.

Castets M., Schaeffer C., Bechara E., Schenck A., Khandjian E.W., Luche S., H. Moine, Rabilloud T., Mandel J.L. and B. Bardoni : FMRP interferes with Rac1 pathway and controls actin cytoskeleton dynamics in murine fibroblasts. *Hum. Mol. Genet.* (2005) 14 : 835-844.

Dumont J., Umbhauer M., Rassinier P., Hanauer A., Verlhac M.H. p90Rsk is not involved in cyostatic factor arrest in mouse oocytes. *J. Cell. Biol.* (2005) 169 : 227-231

Fernet M., Griaba M., Salih MAM., Zein Seidahmed M., Hall J., and Koenig M. Identification and functional consequences of a novel *MER11* mutation affecting 10 Saudi Arabian patients with the ataxia telangiectasia-like disorder. *Hum. Mol. Genet.* (2005) 14 : 307-318.

Ferrer I., Kapfhammer J., Hindelang C., Kemp S., Troffer-Charlier N., Broccoli V., Callizot N., Mooyer P., Selhorst J., Vreken P., Wanders R.J., Mandel J.L. and Pujol A. Inactivation of the peroxisomal ABCD2 transporter in the mouse leads to late-onset ataxia involving mitochondria, Golgi and endoplasmic reticulum damage. *Hum. Mol. Genet.* (2005) 14 : 3565-3577.

Hichri H., Stoetzel C., Laurier V., Caron S., Sigaudy S., Sarda P., Hamel C., Martin-Coignard D., Gilles M., Leheup B., Holder M., Kaplan J., Bitoun P., Lacombe D., Verloes A., Bonneau D., Perrin-Schmitt F., Brandt C., Besançon AF, Mandel J.L., Cossée M., Dollfus H. Testing for triallelism : analysis of six BBS genes in a Bardet-Biedl syndrome family cohort. *Eur. J. Hum. Genet.* (2005) 13 : 607-616.

Schoenfeld R.A., Napoli E., Wong A., Zhan S., Reutenauer L., Morin D., Buckpitt A.R., Taroni F., Lonnerdal B., Ristow M., Puccio H. and G.A. Cortopassi : Frataxin deficiency alters heme pathway transcripts and decreases mitochondrial heme metabolites in mammalian cells. *Hum. Mol. Genet.* (2005) 14 : 3787-3799.

Thierbach R., Schultz T.J., Isken F., Voigt A., Mietzner B., Drewes G., von Kleist-Retzow J.C., Wiesner R.J., Magnuson M.A., Puccio H., Pfeiffer A.F.H., Steinberg P. and Ristow M. : Targeted disruption of hepatic frataxin expression causes impaired mitochondrial function, decreased life span and tumor growth in mice. *Hum. Mol. Genet.* (2005) 14 : 3857-3864.

Zanoteli E., Laporte J., Rocha J.C., Kretz C., Oliveira A.S., Mandel J.L., Perez A.B., Gabbai A.A. and Buj-Bello A. : Deletion of both *MTM1* and *MTMR1* genes in a boy with myotubular myopathy. *Am. J. Med. Genet.* (2005) 134A : 338-340.

Articles de synthèse et chapitres de livres

Helmlinger D. and D. Devys : SCA7 mouse models. in *Animal Models of Movement Disorders* (Ed. by M.S. LeDoux) Elsevier (2005) : 637-648.

Castets M., Mandel J.L. and B. Bardoni : FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein) interacting proteins : from a complex to a pathway. in *The Molecular Basis of Fragile X syndrome* (Ed. by Y.J. Sung and R.B. Denman) (2005) : 117-127.

Helmlinger D. and D. Devys : Pathogenesis of Spinocerebellar Ataxia Type 7 : new insights from mouse models and ataxin-7 function. in *Genetic Instabilities and Neurological Diseases*, R. Wells and T. Ashizawa Eds, Academic Press (2006) : 387-397.

Puccio H.M. Mouse models for Friedreich's ataxia. in *Genetic Instabilities and Neurological Diseases*, R. Wells and T. Ashizawa Eds, Academic Press (2006) : 321-325.

DISTINCTIONS

2006 : Le Grand Prix de la Fondation pour la Recherche Médicale a été décerné au Professeur Jean-Louis Mandel « *pour ses travaux majeurs pour la compréhension de mécanismes à l'origine de maladies génétiques humaines mais également essentiels pour l'accompagnement des familles concernées* ».

CONFÉRENCES DONNÉES SUR INVITATION PAR JEAN-LOUIS MANDEL
(depuis juillet 2005)

CONFÉRENCES GRAND PUBLIC

Université du Temps Libre. Strasbourg, le 6 janvier 2006. « Variabilité du génome humain et prédispositions aux maladies. » *Conférencier*.

Institut Universitaire Elie Wiesel. Paris, le 14 mars 2006. « Problèmes éthiques et génétique humaine ». *Conférencier*.

CONFÉRENCES ET PARTICIPATION À DES CONGRÈS

Journée de l'Institut de Biologie du Collège de France. Paris, le 4 octobre 2005. « Maladies monogéniques et génomique fonctionnelle ». *Conférencier*.

Faculté de Médecine Rockefeller. Lyon, le 3 février 2006. Cours-conférence dans le cadre de l'enseignement au Collège de France « Syndrome de retard mental avec X fragile : aspects diagnostics et mécanismes physiopathologiques ».

Les défis scientifiques du 21^e siècle. Institut de France/Académie des Sciences. Paris, le 2 mai 2006. « Variabilité du génome humain et maladies ». *Conférencier*.

4th International Symposium of the Medical Research Institute (MRI) of Tokyo Medical and Dental University on progress of intractable diseases including neurological, immunological, and neoplastic disorders. Tokyo du 8 au 10 septembre 2005. « The fragile X mental retardation syndrome and function of the FMRP protein ». *Conférencier*.

International Symposium of Neuromuscular Diseases. Brussels les 14 et 15 octobre 2005. « Pathogenesis of nerve and muscle disorders with nucleotide repeat expansions ». *Conférencier (keynote lecture)*.

Annual meeting of the American Society of Human Genetics (Salt Lake City, USA) du 25 au 29 octobre 2005 (*participant*).

19th International Mouse Genome Conference (Strasbourg) du 5 au 8 novembre 2005 (*organising committee*).

Taiwan-France Joint Symposium on Transcription and Diseases du 17 au 18 novembre 2005 (Taipei, Taiwan) « The fragile X mental retardation syndrome ». *Conférencier*.

4th CRG annual symposium - New challenges in the mechanistics of human disorders. Connecting the genome with disease (Barcelona, Spain) du 2 au 3 décembre 2005. « Fragile X syndrome and functional analysis of the FRMP protein ». *Conférencier*.

3^e Assises de génétique humaine et médicale (Montpellier) du 26 au 28 janvier 2006. *Modérateur de session*.

Colloque du Collège de France organisé avec l'Académie Royale de Belgique, l'Université Catholique de Louvain et l'Université Libre de Bruxelles : Un monde meilleur pour tous : projet réaliste ou rêve insensé ? (Bruxelles) les 8 et 9 mars 2006. « Individualité du génome humain et médecine prédictive : des applications à espérer ou à craindre ? ». *Conférencier*.

Congrès International 2006 de X fragile-Europe « Le syndrome X-fragile : 15 ans plus tard... ! » (Liège, Belgique) les 6 et 7 avril 2006. « Mécanismes pathologiques du syndrome X fragile et fonctions de la protéine FMRP ». *Conférencier*.

38th Annual Meeting of the European Society of Human Genetics (ESHG) Amsterdam du 6 au 9 mai 2006. *Modérateur de session*.

Génétique et physiologie cellulaire

M^{me} Christine PETIT, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

TRANSMISSION SYNAPTIQUE DANS LA COCHLÉE ET LA RÉTINE : « L'AFFAIRE DES RUBANS »

Le terme synapse « à ruban » désigne un type particulier de synapse chimique dont la définition est morphologique. Cette synapse tire son qualificatif de la présence d'une structure osmiophile, dite corps ou ruban synaptique, associée à sa zone active, et à laquelle sont arrimées des vésicules synaptiques. Ultérieurement, on s'est aperçu qu'un ensemble de propriétés physiologiques la distingue aussi des synapses conventionnelles. Le cours a eu pour objectif de décrire les caractéristiques morfo-fonctionnelles de cette synapse et de discuter l'énigme qui entoure le rôle du ruban à travers une analyse critique des données bibliographiques. Ci-dessous, sont résumés quelques-uns des points discutés.

Les caractéristiques morfo-fonctionnelles des synapses à ruban

Chez les vertébrés, les synapses à ruban n'ont été observées que dans les systèmes sensoriels. Chez la drosophile, une densité présynaptique, dite « barre synaptique », se loge dans la jonction neuromusculaire (*T bar*). Des données récentes indiquent que cette synapse présente des similitudes fonctionnelles avec la synapse à ruban des vertébrés. Chez ces derniers, sont équipées de synapses à ruban, les cellules sensorielles de la rétine, qui répondent à la stimulation photonique (cônes et bâtonnets), les pinéalocytes de l'épiphyse, qui répondent à certaines stimulations mécaniques, les cellules sensorielles auditives, vestibulaires et de la ligne latérale des poissons et des larves des amphibiens (cellules ciliées), enfin les cellules sensorielles qui répondent au champ électrique (cellules ciliées des organes ampullaires et tubéreux de certains poissons). Les neurones bipolaires de la rétine, qui font relais avec les photorécepteurs, possèdent eux aussi des synapses à ruban. Cette présentation a fourni l'occasion d'une description du traitement du signal photonique dans la rétine.

Tandis que les synapses conventionnelles libèrent le neurotransmetteur en réponse à des potentiels d'action, dont la fréquence traduit la variation de l'intensité de la stimulation, les synapses à ruban, quant à elles, répondent à des variations graduelles du potentiel de membrane. Ce faisant, l'exocytose synaptique s'affranchit de deux contraintes liées à la réponse au potentiel d'action : 1) celle du seuil minimal de dépolarisation, qui doit être atteint pour obtenir un potentiel d'action, 2) celle de la fréquence maximale que peuvent atteindre les potentiels d'action, environ 300 Hz, en raison de l'existence d'une phase réfractaire. Les synapses à ruban se comportent comme des systèmes analogiques. La perte d'information sensorielle transmise aux synapses à ruban est bien moindre que dans les synapses conventionnelles. La fréquence maximale des signaux sinusoïdaux qui peuvent être transmis aux synapses à ruban est limitée par la constante de temps électrique de la membrane cellulaire. Pour la cellule ciliée interne de la cochlée, cette fréquence est d'environ 3 kHz. Enfin, la synapse de cette cellule a la particularité de fonctionner successivement sur deux modes. Au cours de sa différenciation, elle répond à des potentiels d'action calciques, puis, lorsqu'elle est mature, aux variations graduelles de son potentiel de membrane, dont l'amplitude est corrélée à l'intensité de la stimulation sonore.

Les synapses à ruban ont aussi une vitesse d'exocytose qui les classe parmi les synapses les plus rapides. Ainsi, dans la cellule auditive, 1 400 vésicules par seconde peuvent fusionner en chaque site actif, un chiffre à comparer avec celui de 7 à 20 vésicules en moyenne par zone active et par seconde dans les synapses conventionnelles. De plus, cette exocytose peut se maintenir inchangée pendant une stimulation prolongée. Un ensemble de résultats ont permis d'établir que la population des vésicules qui fusionnent le plus rapidement, dite RRP (*Readily Releasable Pool*), correspond dans les différentes synapses à ruban aux vésicules arrimées à la membrane présynaptique située sous le ruban. Sans que l'on sache s'il s'agit d'une caractéristique partagée par toutes les synapses à ruban, il est intéressant de noter qu'aussi bien dans les cellules ciliées internes de la cochlée que dans les neurones bipolaires de la rétine, la fusion intéresse plusieurs vésicules synaptiques simultanément. Dans les cellules ciliées internes, en moyenne 4 à 6 vésicules, et au maximum 22, fusionnent de façon coordonnée. Lorsque l'intensité de la stimulation sonore augmente, ni le nombre des vésicules qui fusionnent lors de chaque événement unitaire, ni leur cinétique de fusion ne varie. Seule la probabilité de survenue de ces événements unitaires, c'est-à-dire leur fréquence, se modifie. Cette propriété est à rapprocher de la précision temporelle du système sensoriel auditif, qui permet la discrimination fréquentielle et la localisation de la source sonore. En maintenant constante, quelle que soit l'intensité sonore, la quantité de neurotransmetteur libérée dans la fente synaptique lors de chaque dépolarisation, cette synapse s'affranchit de la diminution du délai synaptique qui accompagne toute augmentation de la quantité de neurotransmetteur libérée. Par conséquent, les ions Ca^{2+} qui pénètrent dans la zone active après dépolarisation membranaire et ouverture des canaux calciques dépendant du poten-

tiel de membrane, changeant la probabilité de survenue des événements de fusion sans en modifier les caractéristiques. Cette fusion multivésiculaire a été mise en évidence à un stade où les cellules ciliées internes ne sont pas complètement matures. Il reste donc à établir la persistance de ce processus à l'âge adulte. En ce qui concerne l'exocytose synaptique spontanée, les événements unitaires ont, semble-t-il, les mêmes caractéristiques que lors de l'exocytose induite par la dépolarisation.

Dans la recherche des fonctions du ruban, un nombre important d'études ont tenté d'établir d'éventuelles corrélations entre le nombre des rubans et les caractéristiques fonctionnelles des synapses. Ainsi, a été mis en évidence le fait que les cellules sensorielles auditives ont un nombre de rubans qui varie avec leur fréquence caractéristique : les cellules dont la fréquence caractéristique est élevée ont davantage de rubans. Des données éparses indiquent toutes que le nombre des rubans par cellule est en rapport avec le « volume » de l'information sensorielle traitée. Enfin, les variations physiologiques du nombre de rubans font l'objet d'une abondante littérature, car la mise en évidence d'un tel mode de régulation de l'activité synaptique devrait éclairer la fonction des rubans. Parce que ces données n'ont été obtenues, jusqu'à présent, que par analyse quantitative en microscopie électronique, seuls les changements très importants du nombre de rubans ont été bien établis. Ainsi, chez les poissons téléostéens, les rubans des photorécepteurs disparaissent presque totalement la nuit. Chez les mammifères, on manque de données reproductibles dans les photorécepteurs. De même, la variation observée du nombre de rubans des cellules vestibulaires en apesanteur demande à être confirmée. La modification des rubans des photorécepteurs chez les hibernants est en revanche bien établie. Chez les hibernants, les rubans des photorécepteurs flottent et leur taille diminue ; ils se reforment en 2 à 3 jours à la fin de l'hibernation. Il s'agit là, vraisemblablement, d'une régulation en rapport avec celle du métabolisme énergétique.

Fonctions hypothétiques des rubans synaptiques

La liste des fonctions proposées pour les rubans synaptiques est longue : structure de réapprovisionnement continu de la synapse en vésicules synaptiques, de transport de ces vésicules vers la zone active, lieu de remplissage des vésicules synaptiques par le neurotransmetteur, lieu d'acquisition pour les vésicules synaptiques de l'état de compétence pour fusionner à la membrane plasmique, structure de reformation des vésicules synaptiques *in situ*, structure permettant l'éventuelle fusion homotypique des vésicules synaptiques, structure permettant la fusion multiple de vésicules avec la membrane plasmique, structure augmentant la probabilité des fusions vésiculaires, structure contrôlant la taille de la population vésiculaire qui va fusionner avec la membrane plasmique, nanomachine d'exocytose synaptique avec association des canaux calciques dépendant du potentiel de membrane et éventuellement de tampons du Ca^{2+} , structure de contrôle de la

tension des membranes destinées à fusionner, réservoir énergétique, structure douée de plasticité permettant une réponse synaptique adaptée aux besoins cellulaires... Ces différentes fonctions hypothétiques ne sont pas mutuellement exclusives.

Le cycle des vésicules synaptiques dans les synapses à ruban

Plusieurs de ces propositions peuvent être évaluées par l'étude du cycle des vésicules synaptiques au niveau de ces synapses. Celle-ci a été menée en imagerie dynamique, par la technique TIRF (*total internal reflection fluorescence*). Un traceur fluorescent, le FM1-43, dont l'émission de fluorescence est sensible à l'environnement et qui s'intercale de façon réversible dans le feuillet interne des vésicules et se désorbe de la membrane lorsque l'exocytose l'expose au milieu aqueux extérieur, permet de suivre l'exocytose vésiculaire. Le neurone bipolaire de la rétine du poisson rouge se prête particulièrement bien à cette analyse en raison de la très grande taille de sa synapse, qui comporte près d'un million de vésicules synaptiques. Le cycle des vésicules synaptiques a également été étudié par microscopie confocale et avec la technique de FRAP (*fluorescence recovery after photobleaching*). Une méthode voisine a été utilisée dans les cônes d'une espèce particulière de lézard, le lézard anole, dont la rétine est exclusivement composée de cônes. Cette étude comportait d'ailleurs un grand nombre d'améliorations techniques : utilisation de l'AM1-43, qui permet en parallèle une étude en microscopie électronique, de l'Advasep-7 qui diminue le bruit de fond. Elle a conduit à des conclusions semblables à celles obtenues dans le neurone bipolaire de la rétine. Les vésicules synaptiques présentes dans ces terminaisons sont mobiles, contrairement aux vésicules synaptiques associées aux synapses conventionnelles. Même dans les régions de la synapse riches en filaments d'actine, la très grande majorité des vésicules synaptiques diffusent librement. Le traitement mathématique de ces données d'imagerie permet de conclure que la collision des vésicules synaptiques avec le ruban suffirait à rendre compte d'un réapprovisionnement continu des rubans en vésicules. À l'appui de cette diffusion libre, ni le Ca^{2+} , ni l'AMP cyclique, n'ont de rôle sur la mobilité de ces vésicules. Seul un rôle marginal des phosphorylations a été mis en évidence. La diffusion libre des vésicules synaptiques est à mettre en parallèle avec l'absence de synapsines dans les synapses à ruban. Les synapsines sont des phosphoprotéines qui, dans les synapses conventionnelles, sont associées aux vésicules synaptiques. Trois gènes codent les 5 isoformes répertoriées. Ces protéines se lient aux phospholipides des vésicules. Elles possèdent toutes, dans leur région N-terminale, un site de phosphorylation pour la protéine kinase A et la calmoduline kinase A, conservé dans l'évolution. Les synapsines phosphorylées se lient à l'actine. Les gènes qui codent les synapsines I et II ont été inactivés. Lorsque les synapsines I et II sont absentes, la libération du neurotransmetteur diminue dans les synapses conventionnelles. Les synapsines, en liant les vésicules synaptiques au cytosquelette d'actine dans les synapses conventionnelles, se comportent comme des régulateurs de la disponibilité de la population de vési-

cules synaptiques « de réserve ». Si l'absence de synapsine dans les cellules sensorielles du système acoustico-latéral suggère que les vésicules synaptiques y diffusent aussi librement, la preuve n'en a pas encore été apportée.

Les caractéristiques de l'endocytose paraissent très variables d'une synapse à ruban à l'autre. Les analyses par microscopie biphotonique, réalisées sur la cellule ciliée interne, indiquent que les vésicules synaptiques se formeraient pour l'essentiel à partir de l'endocytose apicale. Il semble que dans le saccule de grenouille, la re-formation des vésicules passe par celle de structures tubulaires intermédiaires, qui pourrait constituer, en cas de sur-stimulation sensorielle, une étape limitante du réapprovisionnement du ruban en vésicules.

La fusion membranaire de l'exocytose synaptique

Nous nous sommes intéressés à l'étape finale du processus de fusion des vésicules avec la membrane présynaptique et à la signalisation calcique qui contrôle ce processus. Lors de la fusion de la membrane vésiculaire avec la membrane présynaptique, une importante barrière énergétique doit être franchie car ces deux structures sont thermodynamiquement stables. Cette fusion, qui se fait dans un environnement aqueux, procède en deux étapes. Tout d'abord, les deux membranes doivent être rapprochées l'une de l'autre. La machinerie cellulaire doit surmonter les forces ioniques électrostatiques répulsives qui s'opposent à cette juxtaposition et dissiper l'hydratation qui existe entre ces deux membranes. Dans une deuxième étape, les liaisons qui unissent les groupements hydrophiles et hydrophobes de la bicouche lipidique sont déstabilisées ; la fusion progresse alors par des états intermédiaires gouvernés par des forces qui minimisent l'exposition des groupements non polaires à l'eau. Un pore se forme qui s'élargit. Nos connaissances actuelles des processus de fusion membranaire reposent sur les travaux pionniers effectués sur la fusion entre la membrane des virus et celle de la cellule hôte.

Le complexe SNARE (*soluble NSF attachment protein receptor*), complexe de fusion membranaire intracellulaire conservé à travers l'évolution, implique, comme celui qui médie la fusion des virus avec la membrane plasmique, la formation d'une tresse composée de 4 hélices extrêmement stables. La cristallisation du complexe SNARE, les expériences de fusion entre vésicules lipidiques artificielles porteuses des diverses protéines de ce complexe moléculaire, et l'inactivation des gènes qui codent chacune des 3 protéines du complexe, à savoir v-SNARE, dite VAMP (*vesicle associated membrane protein*) ou synaptobrévine et les deux t-SNARE (*target-SNARE*), syntaxine-1 et SNAP-25 (*25 kDa synaptosome-associated protein*), ont permis d'établir le rôle essentiel de ce complexe moléculaire dans la fusion membranaire synaptique. Pourtant, des données indiquent que le complexe SNARE ne peut rendre compte à lui seul de toute l'activité fusogène associée à l'exocytose synaptique. Après la présentation des protéines SNARE (incluant la définition du motif SNARE, motif de 60 à 70 acides aminés

composé de 8 répétitions heptamériques, et les études de la formation du complexe moléculaire), le cours s'est concentré sur la régulation calcique de cette fusion membranaire dans les synapses conventionnelles, puis dans les synapses à ruban.

La dépendance calcique de la fusion vésiculaire avec la membrane présynaptique a été analysée finement grâce à des travaux qui associent photolyse calcique et enregistrements électrophysiologiques postsynaptiques. La vitesse de fusion des vésicules et l'intensité des courants de Ca^{2+} intracellulaire sont liées par une relation $y = x^n$ dans laquelle n représente la coopérativité de sites de liaison aux ions Ca^{2+} dans le complexe moléculaire fusogène. Les données expérimentales récentes peuvent être interprétées dans le cadre d'un modèle allostérique de type Monod-Wyman-Changeux. Ce modèle peut en effet rendre compte, d'une part de la diminution de la coopérativité aux faibles concentrations de Ca^{2+} , et d'autre part de l'exocytose spontanée en absence de Ca^{2+} . Un ensemble d'arguments expérimentaux confère aujourd'hui à la synaptotagmine 1 (Syt1), un rôle de « senseur calcique » (détecteur-effecteur) majeur dans l'exocytose synaptique. Les synaptotagmines sont des protéines vésiculaires transmembranaires composées de deux domaines C2 de topologie I, qui lient le Ca^{2+} (au total cinq ions Ca^{2+} pour la synaptotagmine 1). Chacun des deux domaines C2A et C2B de la synaptotagmine 1 a une faible affinité pour le Ca^{2+} . La synaptotagmine 1 exerce son activité grâce à sa liaison très affine à la phosphatidylsérine des membranes, en présence de Ca^{2+} . Les expériences qui fondent le rôle de la synaptotagmine 1 dans l'exocytose synaptique sont l'inactivation du gène correspondant (souris *Syt1^{-/-}*), réalisée en 1994, qui supprime l'exocytose dépendante du Ca^{2+} sans modifier l'exocytose synaptique spontanée, et celle induite par un choc hypertonique. Mieux, la preuve a été apportée *in vivo* que le changement d'un acide aminé dans le domaine C2A, la substitution par une glutamine de l'arginine située en position 233 (R233Q), immédiatement adjacente à un acide aminé qui lie le Ca^{2+} , modifie l'exocytose synaptique induite par le Ca^{2+} . Cette mutation, qui diminue l'affinité de ce domaine pour le Ca^{2+} mesurée *in vitro*, diminue l'amplitude de l'exocytose en fonction de la concentration calcique *in vivo*. Enfin, des mutations entraînant une augmentation d'affinité pour le Ca^{2+} du domaine C2A ou du domaine C2B, par la substitution aux mêmes emplacements dans chacun de ces domaines de trois résidus hydrophobes par trois tryptophanes, induisent, après transfection dans des cellules chromaffines dérivées de souris *Syt1^{-/-}*, une augmentation de l'amplitude de leur exocytose synaptique induite par le Ca^{2+} . La modification de la cinétique d'ouverture et de fermeture du pore de fusion lorsque la synaptotagmine 1 est surexprimée, indique que la synaptotagmine 1 est sans doute impliquée très directement dans le processus fusogène. Comment agit la synaptotagmine 1 dans l'étape finale de l'exocytose ? Des analyses biochimiques ainsi que des expériences de fusion de vésicules lipidiques artificielles ont permis de mettre en évidence des interactions entre la synaptotagmine 1 et les composants du complexe SNARE. Une controverse demeure cependant sur ces interactions, et tout particulièrement sur leur régulation par le Ca^{2+} .

Une analyse approfondie de la liaison du domaine C2B de la synaptotagmine 1 à la phosphatidylsérine en présence de Ca^{2+} a montré qu'intervenaient dans cette interaction, non seulement la liaison du Ca^{2+} aux charges négatives de la phosphatidylsérine, mais également celle d'un ensemble de résidus basiques présents à la surface du domaine C2B. L'analyse du rôle de ces résidus a été effectuée en leur substituant des cystéines, dont la réactivité au NBD (7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazole) provoque une augmentation de l'émission de fluorescence lors de leur passage d'un environnement hydrophile à un environnement hydrophobe. La multivalence de la liaison du domaine C2B à la phosphatidylsérine permet à ce domaine de lier un beaucoup plus grand nombre de phosphatidylsérines que le domaine C2A. Il s'en suit que ce domaine, contrairement au domaine C2A, peut induire *in vitro* la juxtaposition de deux membranes. Leur distance, ainsi réduite à 4 nm, permet alors la fusion membranaire. Par ailleurs, cette multivalence de liaison confèrerait à ce domaine la possibilité d'agir sur le pore de fusion en induisant une courbure des membranes.

L'exocytose synaptique continue des synapses à ruban et leur réponse permanente aux variations graduelles du potentiel de membrane impliquent, quant à elles, la présence au niveau synaptique de canaux calciques différents des canaux de type N et Q qui équipent les synapses conventionnelles. De fait, les canaux calciques des synapses à ruban sont de type L. Ils sont très peu sensibles à l'inactivation par le Ca^{2+} , et s'activent et se désactivent rapidement lors des variations du potentiel de membrane. Dans les cellules sensorielles auditives du poulet, la sous-unité α -1D qui les compose présente des spécificités dues à trois épissages alternatifs particuliers. L'inactivation de la sous-unité α 1-D a été réalisée chez la souris. Les souris α 1-D^{-/-} sont totalement sourdes et n'ont plus d'exocytose synaptique. En revanche, fait surprenant, la fonction vestibulaire paraît normale chez ces souris. Enfin, il convient de rappeler que dans les cellules sensorielles auditives de la tortue et du poulet, ce canal joue un rôle supplémentaire, comme nous l'avons vu dans le cours de l'année 2003. Avec les canaux potassiques dépendants du Ca^{2+} , canaux BK, il crée en effet un circuit électrique oscillant à l'origine de la résonance électrique qui caractérise le fonctionnement des cellules sensorielles auditives dans ces espèces. Les différentes isoformes du canal potassique dépendant du Ca^{2+} qui s'expriment le long de l'axe tonotopique de l'organe sensoriel, confèrent aux différentes cellules une fréquence d'oscillation distincte.

La relation exocytose (mesurée par les variations de capacitance) en fonction de l'intensité des courants calciques a été étudiée dans les photorécepteurs (les bâtonnets), les neurones bipolaires de la rétine et les cellules ciliées internes de la cochlée de souris. Les courbes obtenues indiquent une absence de coopérativité, une relation linéaire entre ces deux variables. Le seuil d'apparition de l'exocytose en fonction de la concentration calcique paraît très différent d'un type de synapse à ruban à l'autre : bas pour les photorécepteurs (750 nM), élevé dans les neurones bipolaires (8 à 10 μM) et dans les cellules ciliées internes

(7 μM). Dans les cellules ciliées internes, la synapse, dont l'activité a débuté au 18^e jour embryonnaire, devient mature entre le 10^e et le 15^e jour après la naissance. Ce faisant, on observe une baisse de l'intensité des courants calciques, qui semble être en rapport avec une baisse du nombre des canaux calciques présents dans ces cellules. C'est le moment où la synapse, qui répondait à des potentiels d'action, commence à répondre à des variations graduelles du potentiel de membrane. En parallèle, la courbe « exocytose synaptique en fonction de l'intensité des courants calciques », se modifie : d'exponentielle durant le développement, elle devient linéaire au stade adulte. Ce changement porte à la fois sur le RRP et la population de vésicules qui fusionnent plus lentement. Toutefois, dans la cellule ciliée interne mature, lors d'expériences de photolyse calcique conduisant à une élévation très importante du Ca^{2+} intracellulaire et à une exocytose massive (100 fois le RRP, et de nature inconnue), c'est une relation non linéaire qui a été décrite entre exocytose et concentration calcique. La même observation a été faite dans les photorécepteurs. C'est peut-être dans la structuration en nano-domaines de la synapse que se tient l'explication de la différence de la relation entre exocytose et concentration calcique décelée entre ces deux situations expérimentales. Dans ces nanodomaines, les concentrations locales de Ca^{2+} seraient élevées au potentiel de repos de la cellule, de sorte qu'une très faible variation de cette concentration lors d'une dépolarisation suffirait à déclencher l'exocytose synaptique. L'intérêt physiologique d'une réponse coopérative lorsqu'une synapse répond à des potentiels d'action, et d'une réponse linéaire lorsqu'elle répond à des variations graduelles du potentiel de membrane, a été discuté.

Le séminaire intitulé « *Ribbon synapses : physiology, molecular dynamics* » a permis d'approfondir certains aspects du cours.

QUELQUES ÉLÉMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

(Pour une bibliographie plus complète, voir le site de la chaire)

1. Ruban synaptique et transfert de l'information sensorielle

(cours 30 mars)

Hama K. & Saito K. (1977) Fine structure of the afferent synapse of the hair cells in the saccular macula of the goldfish, with special reference to the anastomosing tubules. *J. Neurocytol.*, 6, 361-73.

Lagnado L. (2005) Ribbon synapses : anchors away for a fishy tale. *Curr. Biol.*, 15, R102-5.

Lenzi D. & von Gersdorff H. (2001) Structure suggests function : the case for synaptic ribbons as exocytotic nanomachines. *Bioessays*, 23, 831-40.

Parsons T.D. & Sterling P. (2003) Synaptic ribbon. Conveyor belt or safety belt ? *Neuron*, 37, 379-82.

Sterling P. & Matthews G. (2005) Structure and function of ribbon synapses. *Trends Neurosci.*, 28, 20-9.

von Gersdorff H. (2001) Synaptic ribbons : versatile signal transducers. *Neuron*, 29, 7-10.

2. Rôle des rubans : formation, trafic, fusion des vésicules synaptiques...

(cours 6 avril)

Fuchs P.A. (2005) Time and intensity coding at the hair cell's ribbon synapse. *J. Physiol.*, 566, 7-12.

Fuchs P.A., Glowatzki E. & Moser T. (2003) The afferent synapse of cochlear hair cells. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 13, 452-8.

Glowatzki E. & Fuchs P.A. (2002) Transmitter release at the hair cell ribbon synapse. *Nat. Neurosci.*, 5, 147-54.

Neves G. & Lagnado L. (1999b) The retina. *Curr. Biol.*, 9, R674-7.

Parsons T.D., Lenzi D., Almers W. & Roberts W.M. (1994) Calcium-triggered exocytosis and endocytosis in an isolated presynaptic cell : capacitance measurements in saccular hair cells. *Neuron*, 13, 875-83.

Rutherford M.A. & Roberts W.M. (2006) Frequency selectivity of synaptic exocytosis in frog saccular hair cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103, 2898-903.

von Gersdorff H., Vardi E., Matthews G. & Sterling P. (1996) Evidence that vesicles on the synaptic ribbon of retinal bipolar neurons can be rapidly released. *Neuron*, 16, 1221-7.

3. Physiologie moléculaire comparative des synapses à rubans et des synapses conventionnelles (1)

(cours 4 mai)

Griesinger C.B., Richards C.D. & Ashmore J.F. (2002) Fm1-43 reveals membrane recycling in adult inner hair cells of the mammalian cochlea. *J. Neurosci.*, 22, 3939-52.

Griesinger C.B., Richards C.D. & Ashmore J.F. (2005) Fast vesicle replenishment allows indefatigable signalling at the first auditory synapse. *Nature*, 435, 212-5.

Holt M., Cooke A., Neef A. & Lagnado L. (2004) High mobility of vesicles supports continuous exocytosis at a ribbon synapse. *Curr. Biol.*, 14, 173-83.

Lenzi D., Runyeon J.W., Crum J., Ellisman M.H. & Roberts W.M. (1999) Synaptic vesicle populations in saccular hair cells reconstructed by electron tomography. *J. Neurosci.*, 19, 119-32.

Lenzi D., Crum J., Ellisman M.H. & Roberts W.M. (2002) Depolarization redistributes synaptic membrane and creates a gradient of vesicles on the synaptic body at a ribbon synapse. *Neuron*, 36, 649-59.

Rea R., Li J., Dharia A., Levitan E.S., Sterling P. & Kramer R.H. (2004) Streamlined synaptic vesicle cycle in cone photoreceptor terminals. *Neuron*, 41, 755-66.

Zenisek D., Davila V., Wan L. & Almers W. (2003) Imaging calcium entry sites and ribbon structures in two presynaptic cells. *J. Neurosci.*, 23, 2538-48.

Zenisek D., Horst N.K., Merrifield C., Sterling P. & Matthews G. (2004) Visualizing synaptic ribbons in the living cell. *J. Neurosci.*, 24, 9752-9.

4. Physiologie moléculaire comparative des synapses à rubans et des synapses conventionnelles (2) (cours 11 mai)

Arac D., Chen X., Khant H.A., Ubach J., Ludtke S.J., Kikkawa M., Johnson A.E., Chiu W., Sudhof T.C. & Rizo J. (2006) Close membrane-membrane proximity induced by Ca²⁺-dependent multivalent binding of synaptotagmin-1 to phospholipids. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 13(3), 209-17.

Beutner D., Voets T., Neher E. & Moser T. (2001) Calcium dependence of exocytosis and endocytosis at the cochlear inner hair cell afferent synapse. *Neuron*, 29, 681-90.

Bhalla A., Chicka M.C., Tucker W.C. & Chapman E.R. (2006) Ca²⁺-synaptotagmin directly regulates t-SNARE function during reconstituted membrane fusion. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 13(4), 323-30.

Chapman E.R. (2002) Synaptotagmin : a Ca²⁺ sensor that triggers exocytosis ? *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 3, 498-508.

Hille B. (2001) Ion Channels of Excitable Membranes, Third edn : (Sinauer Ass. Inc.).

Issa N. & Hudspeth A. (1994) Clustering of Ca²⁺ channels and Ca²⁺-activated K⁺ channels at fluorescently labeled presynaptic active zones of hair cells. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 91, 7578-82.

Johnson S.L., Marcotti W. & Kros C.J. (2005) Increase in efficiency and reduction in Ca²⁺ dependence of exocytosis during development of mouse inner hair cells. *J. Physiol.*, 563, 177-91.

Khimich D., Nouvian R., Pujol R., Tom Dieck S., Egner A., Gundelfinger E.D. & Moser T. (2005) Hair cell synaptic ribbons are essential for synchronous auditory signalling. *Nature*, 434, 889-94.

Lou X., Scheuss V. & Schneggenburger R. (2005) Allosteric modulation of the presynaptic Ca²⁺ sensor for vesicle fusion. *Nature*, 435, 497-501.

Moser T. & Beutner D. (2000) Kinetics of exocytosis and endocytosis at the cochlear inner hair cell afferent synapse of the mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97, 883-8.

Rhee J.S., Li L.Y., Shin O.H., Rah J.C., Rizo J., Sudhof T.C. & Rosenmund C. (2005) Augmenting neurotransmitter release by enhancing the apparent Ca²⁺ affinity of synaptotagmin 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102, 18664-9.

Schmitz F., Königstorfer A. & Südhof T.C. (2000) Ribeye, a component of synaptic ribbons : a protein's journey through evolution provides insight into synaptic ribbon function. *Neuron*, 28, 857-72.

Thoreson W.B., Rabl K., Townes-Anderson E. & Heidelberger R. (2004) A highly Ca²⁺-sensitive pool of vesicles contributes to linearity at the rod photoreceptor ribbon synapse. *Neuron*, 42, 595-605.

Zimmerberg J., Akimov S.A. & Frolov V. (2006) Synaptotagmin : fusogenic role for calcium sensor ? *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 13, 301-03.

ACTIVITÉ DE RECHERCHE DU LABORATOIRE (2005-2006)

Les avancées les plus significatives réalisées au cours de l'année 2005-2006 ont porté d'une part sur les neuropathies auditives héréditaires, et d'autre part sur la physiologie et la physiopathologie moléculaires de la cellule sensorielle auditive. La physiopathologie de la surdité liée à l'atteinte de la connexine 30 a elle aussi progressé.

I. NEUROPATHIES AUDITIVES HÉRÉDITAIRES : GÈNES, PHYSIOPATHOLOGIE ET PHYSIOLOGIE MOLÉCULAIRES, IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Les neuropathies auditives sont les seules atteintes auditives qui soient cliniquement distinguables des autres surdités. Elles sont définies comme des surdités de perception dans lesquelles les otoémissions acoustiques persistent. Ces dernières traduisent l'activité des cellules ciliées externes, qui jouent le rôle d'amplificateurs cochléaires. En raison de leur similarité avec les cellules ciliées internes, seules véritables cellules sensorielles puisqu'elles seules codent la stimulation sonore en influx nerveux, s'est progressivement installée l'idée que les cellules ciliées internes étaient elles aussi fonctionnelles dans ces neuropathies, et que par conséquent, l'atteinte avait sans doute pour cible les voies auditives au-delà de la cochlée.

I.1. Un gène dont l'atteinte est à l'origine de la surdité isolée DFNB59 et se traduit par un dysfonctionnement des voies auditives centrales

(Sedigheh Delmaghani, Francisco Del Castillo, Michel Leibovici, Vincent Michel, Dominique Weil, Christine Petit ; en collaboration avec Paul Avan, Clermont-Ferrand)

Dans deux familles atteintes d'une surdité neurosensorielle congénitale, sévère pour l'une, profonde pour l'autre, de transmission autosomique récessive, DFNB59, nous avons décelé deux mutations faux-sens différentes (T54I et R183W) dans un gène qui code une nouvelle protéine, que nous avons appelée « pejvakine »

(écho, en persan). Cette protéine de 352 acides aminés présente dans sa moitié N-terminale 54 % de similarité avec une protéine (de fonction elle aussi inconnue) défectueuse dans une autre surdité, DFNA5. Afin de valider l'implication de la pejkakine dans la surdité humaine, la mutation R183W a été introduite par recombinaison homologe chez la souris (souris *Dfnb59^{tm1Ugds/tm1Ugds}*). Les souris mutantes obtenues présentent bien une surdité, ce qui valide le gène qui code la pejkakine comme responsable de la surdité DFNB59. Toutefois, la perte auditive ne porte que sur les fréquences aiguës et est de gravité modérée. L'exploration de la fonction auditive des souris *Dfnb59^{tm1Ugds/tm1Ugds}* a mis en évidence une surdité qui répond à la définition d'une neuropathie auditive. De plus, l'étude de leurs potentiels évoqués auditifs a révélé l'existence d'un retard et d'une désynchronisation des réponses électriques le long des voies auditives, au moins jusqu'au colliculus inférieur. Un examen plus approfondi de l'audition dans les deux familles malentendantes a alors permis de conclure que les individus atteints présentaient bien une neuropathie auditive ; les otoémissions acoustiques étaient bien présentes, y compris chez les personnes sourdes profondes. Chez eux aussi, on observait une désynchronisation des potentiels évoqués acoustiques. Des enregistrements électriques réalisés chez la souris *Dfnb59^{tm1Ugds/tm1Ugds}* ont permis de déceler le maintien de la réponse électrique des cellules ciliées internes. Enfin, par immunomarquage, la présence de la pejkakine a été détectée dans les neurones du ganglion spiral et dans certains neurones des noyaux cochléaires, de l'olive supérieure et du colliculus inférieur. Le gène qui code la pejkakine est le premier gène identifié dont l'atteinte conduit à une surdité qui n'est pas due à une atteinte cochléaire, mais porte sur les neurones de la voie afférente. La précision temporelle étant la caractéristique majeure du codage de l'information auditive, retard et désynchronisation de la propagation de l'influx nerveux altèrent sans aucun doute la reconnaissance de certains messages sonores. Il reste à découvrir les mécanismes moléculaires et cellulaires par lesquels la pejkakine est impliquée dans le seuil de la réponse auditive et sa synchronisation.

I.2. L'otoferline, défectueuse dans la surdité DFNB9, est indispensable à l'exocytose synaptique des cellules sensorielles auditives
(Isabelle Roux, Saaid Safieddine, Amel Bahloul, Christine Petit ; en collaboration avec Paul Avan, Clermont-Ferrand, Régis Nouvian & Tobias Moser, Göttingen)

Nous avons identifié il y a quelques années le gène responsable de la neuropathie auditive héréditaire de transmission autosomique récessive DFNB9. DFNB9 représente la 3^e cause de surdité sévère ou profonde en Espagne, après la surdité liée à l'atteinte de la connexine-26 et les surdités d'origine mitochondriale. Ce gène code pour une protéine de la famille des ferlines, l'otoferline. Deux des trois autres membres de cette famille présents chez les mammifères, la dysferline et la myoferline, sont défectueux dans des myopathies héréditaires. Dysferline et myoferline jouent toutes deux un rôle dans des processus de réparation membra-

naire. Des données préliminaires suggéraient que l'otoferline était un composant de la synapse des cellules ciliées internes, une synapse aux propriétés physiologiques très particulières (voir résumé du cours) et que sous-tendent des mécanismes moléculaires encore inconnus.

Par immunodétection en microscopie optique, nous avons observé que la présence de l'otoferline dans les cellules ciliées auditives est strictement corrélée avec leur synaptogenèse, puis par microscopie électronique, que l'otoferline est un composant des vésicules synaptiques. Prenant en compte le fait que la synaptotagmine-1, que l'on s'accorde à considérer comme le « senseur » calcique des synapses conventionnelles, est indétectable dans les cellules ciliées internes, tout comme la synaptotagmine-2, nous avons émis l'hypothèse que l'otoferline pourrait remplacer ces deux protéines manquantes. De fait, nous avons montré que l'otoferline lie le Ca^{2+} , au moins par son domaine C2D. Comme la synaptotagmine-1, l'otoferline interagit directement *in vitro* avec la syntaxine-1 et SNAP25, deux protéines du complexe SNARE (voir résumé du cours), d'une manière dépendante du Ca^{2+} . Afin de définir le rôle de l'otoferline *in vivo*, nous avons généré un modèle murin de la surdité DFNB9, en délétant les exons 14 et 15 de ce gène par recombinaison homologue chez la souris. Les souris *Otof*^{-/-} obtenues ont une perte auditive qui excède 100 dB. L'architecture de leur organe de Corti est normale. La morphogenèse de la synapse des cellules ciliées internes, examinée au microscope électronique, l'est aussi : les rubans synaptiques sont ancrés à la membrane plasmique, la forme et le nombre de vésicules synaptiques qui leur sont associées, ne sont pas modifiés. Toutefois, à partir du 6^e jour postnatal, l'ultrastructure de la synapse s'altère progressivement. L'étude électrophysiologique des cellules ciliées internes a montré que la dépolarisation n'induit aucune augmentation de capacitance de ces cellules, établissant ainsi l'absence de toute exocytose synaptique dans ces conditions. Les courants calciques sont cependant normaux. L'élévation de la concentration du Ca^{2+} intracellulaire par photolyse calcique ne parvient pas à restaurer l'exocytose rapide et ne restaure que très partiellement sa composante lente. Ces données fonctionnelles obtenues alors que les vésicules synaptiques étaient bien arrimées à la membrane présynaptique, indiquent que l'otoferline est indispensable à la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane présynaptique et qu'elle agit après l'étape d'arrimage des vésicules. On ignore encore si elle intervient dans l'étape d'acquisition de la compétence à fusionner (*priming*) ou dans la fusion membranaire elle-même.

Ainsi, la surdité DFNB9 résulte d'une atteinte d'origine cochléaire, celle des cellules ciliées internes. En revanche, la surdité DFNB59, au moins en ce qui concerne la mutation étudiée, résulte de l'atteinte des neurones de la voie afférente. Les indications de l'implant cochléaire dans les neuropathies auditives sont très controversées et les résultats contrastés, ce qu'explique en partie la différence de cible cellulaire primitive dans les diverses formes de neuropathie auditive, révélée par l'étude de DFNB9 et de DFNB59. La clarification de la pathogénie

de la surdité DFNB9 permet de prédire que l'implant cochléaire, parce qu'il stimule directement le nerf auditif épargné par la lésion primitive, sera efficace dans cette forme de surdité. De fait, on sait qu'il l'est. En revanche, l'intérêt de l'implant cochléaire est incertain pour la surdité DFNB59. Le diagnostic moléculaire des neuropathies auditives pratiqué chez des patients implantés, pourrait permettre de répondre prochainement à cette interrogation. Ainsi, on s'achemine, par la connaissance des différentes formes de neuropathies héréditaires et de leur pathogénie, vers un démembrement en entités nosologiques pour lesquelles l'indication ou non de l'implant cochléaire sera connue.

II. PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE MOLÉCULAIRES DE LA CELLULE SENSORIELLE AUDITIVE

II.1. Touffe ciliaire : structure de réception du son

La touffe ciliaire, structure de réception du son, est composée de microvillosités rigides, les stéréocils, auxquels est associé durant leur développement un cil primaire, le kinocil. Soumise à la stimulation de l'onde sonore, la touffe ciliaire se défléchit en pivotant à sa base, en un seul bloc. Les stéréocils sont unis par un lien apical (*tip link*), dont la direction est celle de la stimulation qui est opérante sur la touffe ciliaire. La mise sous tension du lien apical par la stimulation sensorielle provoque l'ouverture du canal de transduction mécano-électrique. Par ailleurs, de nombreux liens latéraux unissent les stéréocils à l'intérieur d'une même rangée et d'une rangée à l'autre, ainsi qu'au kinocil. On ignore encore les fonctions de ces liens.

II.1.a. Fonctions des liens de la touffe ciliaire : physiopathologie moléculaire du syndrome de Usher de type I et de type II

(Gaelle Lefèvre, Nicolas Michalski, Vincent Michel, Raphaël Etournay, Avital Adato, Dominique Weil, Christine Petit)

L'identification des gènes impliqués dans le syndrome de Usher (USH) et l'étude de la fonction des protéines qu'ils codent ont fourni un ensemble d'informations sur ces liens, et ce faisant sur la pathogénie des atteintes auditives correspondantes. Le syndrome de Usher de type I (USH1) se caractérise par une surdité profonde et un dysfonctionnement vestibulaire congénitaux, associés à une rétinopathie pigmentaire d'apparition prépubertaire. Cinq gènes (*USH1-B*, *-C*, *-D*, *-F* et *-G*) ont été identifiés, qui codent respectivement une myosine non conventionnelle, la myosine VIIa, une protéine à domaines PDZ, l'harmonine, deux cadhérines pourvues d'un domaine extracellulaire particulièrement long, la cadhérine 23 et la protocadhérine 15, enfin une protéine à domaine ankyrine, Sans. Des travaux antérieurs, provenant essentiellement de notre laboratoire, ont mis en évidence le fait que les cinq protéines USH1 peuvent interagir *in vitro* et que la cadhérine 23 forme des liens latéraux entre les stéréocils dès le début

de leur croissance. Tout indique que la protocadhérine 15 forme, elle aussi, de tels liens. Ainsi nos travaux ont-ils révélé l'existence de liens latéraux précoces passés inaperçus. Au cours de cette année, nous avons entrepris une étude systématique de mutants de souris défectueux pour l'un ou l'autre des 5 gènes USH1, ainsi que l'analyse du profil d'expression spatio-temporel de chacune des protéines USH1. Après avoir invalidé le gène qui code l'harmonine, nous avons constaté que chez ces mutants (souris *Hmn*^{-/-}), la touffe ciliaire se fragmente très précocement. La perte de cohésion de la touffe ciliaire est observée dès le 18^e jour embryonnaire. Il semble qu'une fragmentation semblable de la touffe ciliaire existe chez les mutants défectueux pour chacun des 4 autres gènes USH1. De plus, chez les mutants *Hmn*^{-/-}, on observe une délocalisation du kinocilium. Cette anomalie évoque des troubles de polarité planaire, qui sont aussi observés chez tous les autres mutants USH1 ; ils sont cependant plus marqués chez les mutants défectueux pour la cadhérine 23 et la protocadhérine 15. L'harmonine, qui interagit avec la région intracytoplasmique des deux cadhérines *in vitro* et se colocalise avec elles dans les stéréocils, ne paraît pas conditionner l'adressage de ces deux protéines au sommet des stéréocils en croissance. En revanche, il est à noter que nous avons observé l'harmonine précisément au point d'ancrage du *tip link*, à partir du 5^e jour après la naissance. L'enregistrement des courants de transduction mécano-électrique chez la souris *Hmn*^{-/-} montre que leur amplitude est très réduite et que la tension qui s'exerce sur le canal est très variable. L'ensemble des résultats suggère donc que l'harmonine n'est nécessaire à l'ancrage d'aucun des liens stéréociliaires connus mais pourrait en moduler la tension, expliquant ainsi, en cas d'absence de cette protéine, la rupture de la cohésion de la touffe ciliaire à un stade précoce.

Le syndrome de Usher de type II se distingue du type I par une surdité de sévérité moindre et l'absence de trouble vestibulaire. Deux gènes responsables des formes USH2A et USH2C ont été identifiés. Ils codent tous deux pour des protéines dont certaines isoformes sont transmembranaires. Compte tenu de leur très grand domaine extracellulaire et de leur profil spatio-temporel d'expression, nous avons considéré qu'elles pourraient elles aussi entrer dans la composition de certains liens particuliers de la touffe ciliaire, qui unissent la base des stéréocils jusqu'à ce que la touffe ciliaire soit entièrement mature. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'usherine, codée par *USH2A*. Nous avons montré qu'*in vitro*, la région intracytoplasmique de l'usherine interagit avec l'harmonine et la whirline. La whirline est une protéine du stéréocil qui, comme l'harmonine, comporte des domaines PDZ, et qui est défectueuse dans une forme de surdité isolée. La composition de la région extracellulaire de l'usherine avec sa vingtaine de domaines de type III de la fibronectine dits « absorbeurs de chocs » car ils peuvent de façon réversible, en raison de l'absence de ponts disulfures internes, perdre leur structure sous l'effet de forces mécaniques et la retrouver lorsqu'elles cessent de s'appliquer, nous a conduit à proposer l'hypothèse selon laquelle ces liens pourraient avoir un comportement comparable à celui d'un ressort.

II.1.b. Mise en évidence d'une coiffe de matériel acellulaire au sommet de la touffe ciliaire des cellules ciliées externes : physiopathologie de la surdité DFNB16 liée à l'atteinte de la stéréociline

(Élisabeth Verpy, Christine Petit, en collaboration avec Guy Richardson, Brighton)

Nous avons identifié le gène *STRC* comme responsable de la surdité isolée récessive DFNB16, une surdité modérée dans les fréquences basses et sévère dans les fréquences hautes. Ce gène code pour une nouvelle protéine que nous avons appelée stéréociline. L'étude de la stéréociline nous a permis de découvrir l'existence d'une substance amorphe qui coiffe la touffe ciliaire des cellules ciliées externes. La rangée de stéréocils la plus haute de ces cellules s'ancre dans la membrane tectoriale, une structure acellulaire gélatineuse, dont le déplacement relatif par rapport à celui du corps cellulaire des cellules ciliées externes, lors de la stimulation sonore, défléchit la touffe ciliaire de ces cellules, ouvrant ainsi leurs canaux de transduction mécano-électrique... Les souris dont nous avons inactivé le gène qui code la stéréociline (souris *Strc*^{-/-}) présentent une perte auditive tout à fait semblable à celle des individus affectés par la surdité DFNB16. La coiffe sus-décrite est absente. La membrane tectoriale ne porte pas l'empreinte du sommet des stéréocils les plus hauts des cellules ciliées externes, démontrant ainsi que la stéréociline est indispensable à l'ancrage de ces stéréocils dans la membrane tectoriale. Par ailleurs, alors que l'organisation de la touffe ciliaire de ces cellules, ainsi que la transduction mécano-électrique sont totalement normales jusqu'au 8^e jour après la naissance, la touffe ciliaire perd sa cohésion brusquement au 10^e jour. La touffe ciliaire ne se fragmente pas, mais les stéréocils deviennent indépendants les uns des autres. Aucun lien interstéréociliaire ne persiste. Or cette anomalie survient précisément à la date à laquelle se met en place l'électromotilité des cellules ciliées externes, qui leur confère leur rôle d'amplificateur cochléaire (voir ci-dessous). Nous proposons donc que cette coiffe protège la touffe ciliaire des cellules ciliées externes du stress mécanique produit par les cycles de contraction/décontraction de leur corps cellulaire, que rythment les variations de leur potentiel de membrane induites par la stimulation sonore. À l'appui de cette hypothèse, les mutations du gène qui code l' α -tectorine, l'un des composants de la membrane tectoriale, ne permettent pas l'ancrage des stéréocils des cellules ciliées externes, mais la touffe ciliaire n'est pas affectée, ce qui indique que la perte de l'ancrage en l'absence de stéréociline ne peut être la cause de la perte de cohésion des stéréocils. Les caractéristiques biochimiques et biophysiques de cette coiffe, qui semble d'autant plus développée que la cellule sensorielle répond à des fréquences plus élevées, ainsi que celle des molécules nécessaires à son ancrage aux stéréocils et à la membrane tectoriale seront particulièrement intéressantes à élucider. Enfin, le corollaire de l'hypothèse proposée est que les liens interstéréociliaires de la cellule ciliée externe sont incapables à eux seuls de maintenir la cohésion des stéréocils dans cette cellule.

Enfin, au plan clinique, nous pouvons conclure que cette forme de surdité (DFNB16) est due à l'atteinte sélective des cellules ciliées externes.

II.2. Bases moléculaires de l' lectromotilit  des cellules ciliées externes

(Aziz El-Amraoui, Kirian Legendre, Christine Petit)

Les cellules ciliées externes, qui n'existent que chez les mammifères, réagissent mécaniquement à la dépolarisation-repolarisation électrique induite par la stimulation sonore, par un cycle de contraction-décontraction de leur paroi entraînant un changement de leur taille. Ce phénomène, appelé  lectromotilit , permet aux cellules ciliées externes de jouer un rôle d'amplificateur de la stimulation sonore et de contribuer de façon très importante à la sélectivité de l'analyse fréquentielle cochléaire. La paroi latérale des cellules ciliées externes est dotée d'un dense réseau de cytosquelette sous-cortical (*cortical lattice*) hautement organisé, qui lui confère sa forme cylindrique unique. On ignore comment ce réseau se met en place et se maintient dans les différents  tats fonctionnels de la cellule, et comment il est lié à la prestine, la protéine effectrice de l' lectromotilit .

Un crible double hybride effectué avec la queue de la myosine VIIa comme appât nous a permis d'identifier une spectrine, la β V-spectrine. La β V-spectrine humaine contient un domaine de liaison à l'actine, 29 répétitions spectrine complètes de 106 acides aminés plus une répétition incomplète et un domaine PH (*pleckstrin homology*). Nous avons pu confirmer l'interaction directe de la β V-spectrine et de la myosine VIIa *in vitro*.

Dans l'organe de Corti, la distribution spatiale et temporelle de la β V-spectrine à la membrane latérale des cellules ciliées externes est identique à celle de la prestine. La β V-spectrine, du fait de la très grande flexibilité des 30 domaines spectrines qui la composent, permettrait de maintenir l'intégrité de la cellule malgré les contraintes mécaniques auxquelles elle est soumise.

III. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SURDITÉ LIÉE   L'ATTEINTE DE LA CONNEXINE 30 : RUPTURE DE LA BARRIÈRE ENDOTHÉLIALE DES VAISSEAUX INTRA-STRIAUX

(Martine Cohen-Salmon, Christine Petit ; en collaboration avec Paolo Meda, Genève)

Les connexines sont les constituants des canaux jonctionnels communicants (*gap junction channels*), qui permettent l'échange entre deux cellules voisines d'ions ou de molécules d'une masse inférieure à 1 kDa (métabolites, seconds messagers). Elles jouent un rôle essentiel dans l'audition. En effet, des mutations dans les gènes codant différentes connexines (*CX26*, *CX30*, *CX31*, *CX43*) sont responsables de surdités isolées ou syndromiques chez l'homme. Pour tenter de comprendre le rôle des jonctions communicantes dans l'audition, nous avons produit des lignées de souris d ficiantes pour les connexines majeures de l'oreille

interne, connexine-26 et connexine-30 (en collaboration avec le groupe de Klaus Willecke, Bonn).

Les souris *Cx30*^{-/-} ont une surdité sévère, due en partie à l'absence de production du potentiel endocochléaire par la strie vasculaire. Au sein de la strie vasculaire, la connexine-30 et la connexine-26 sont présentes dans les cellules épithéliales basales et intermédiaires, mais pas dans les cellules marginales. Chez les souris *Cx30*^{-/-}, nous avons observé une rupture de la barrière endothéliale des capillaires qui irriguent la strie vasculaire, tandis que les autres épithéliums limitant l'espace intrastrial ne sont pas affectés. Suit un impressionnant réarrangement de l'endothélium et de la membrane basale de ces capillaires. À elle seule, cette rupture de la barrière endothéliale suffit à rendre compte de l'absence de potentiel endocochléaire, par la fuite de charges qu'elle occasionne dans l'espace intrastrial. La compréhension des mécanismes pathogéniques doit prendre en compte le fait que les cellules endothéliales n'expriment pas la connexine 30 et qu'elles ne communiquent pas par des jonctions *gap* avec les cellules intermédiaires et/ou basales de la strie qui, elles, expriment la connexine-30. Par conséquent, la rupture de leurs jonctions serrées est vraisemblablement à mettre sur le compte de la libération de médiateurs provenant des cellules intermédiaires et/ou basales, qui agirait sur les cellules endothéliales. L'étude comparative du transcriptome de la strie vasculaire chez les souris mutantes et sauvages a mis en évidence, chez les souris mutantes, une diminution très importante de l'expression du gène de la bêtaïne-homocystéine méthyltransférase (BHMT) qui entraîne une forte élévation de la concentration locale d'homocystéine. Or, on sait que l'élévation de l'homocystéine provoque des dysfonctionnements endothéliaux, dont le mécanisme n'est qu'en partie élucidé. La rupture de la barrière endothéliale des vaisseaux striaux constitue un nouveau mécanisme physiopathologique de surdité héréditaire mis en lumière.

PRINCIPALES PUBLICATIONS DU LABORATOIRE (2005-2006)

2006

Delmaghani S., del Castillo F.J., Michel V., Leibovici M., Aghaie A., Ron U., Van Laer L., Ben-Tal N., Van Camp G., Weil D., Langa F., Lathrop M., Avan P. & Petit C. (2006) Mutations in the gene encoding pejvakin, a novel protein expressed in the afferent auditory pathway, cause DFNB59 auditory neuropathy in man and mouse. *Nat. Genet.*, 38, 770-778.

Petit C. (2006) From deafness genes to hearing mechanisms : harmony and counterpoint. *Trends Mol. Med.*, 12, 57-64.

Rouillon I., Marcolla A., Roux I., Marlin S., Feldmann D., Couderc R., Jonard L., Petit C., Denoyelle F., Garabedian E.N. & Loundon N. (2006) Results of cochlear implantation in two children with mutations in the OTOF gene. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 70, 689-96.

Roux I., Safieddine S., Nouvian R., Grati M., Simmler M.-C., Bahloul A., Perfettini I., Le Gall M., Rostaing P., Hamard G., Triller A., Avan P., Moser T. & Petit C. (2006) Otoferlin, defective in DFNB9 deafness, is essential for Ca²⁺-triggered synaptic exocytosis at the auditory hair cell ribbon synapse. *Cell.*, 127, 277-289.

2005

Adato A., Kikkawa Y., Reiners J., Alagramam K.N., Weil D., Yonekawa H., Wolfrum U., El-Amraoui A. & Petit C. (2005) Interactions in the network of Usher syndrome type 1 proteins. *Hum. Mol. Genet.*, 14, 347-356.

Adato A., Lefèvre G., Delprat B., Michel V., Michalski N., Chardenoux S., Weil D., El-Amraoui A. & Petit C. (2005) Usherin, the defective protein in Usher syndrome type IIA, is likely to be a component of interstereocilia ankle links in the inner ear sensory cells. *Hum. Mol. Genet.*, 14, 3921-32.

Cohen-Salmon M., del Castillo F.J. & Petit C. (2005) Connexins responsible for hereditary deafness. The tale unfolds. *In* : Winterhager E. (ed.) Gap Junctions in Development and Disease. Heidelberg : Springer-Verlag, pp. 111-134.

del Castillo F.J., Rodríguez-Ballesteros M., Álvarez A., Hutchin T., Leonardi E., de Oliveira C.A., Azaiez H., Brownstein Z., Avenarius M.R., Marlin S., Pandya A., Shahin H., Siemering K.R., Weil D., Wuyts W., Aguirre L., Martín Y., Moreno-Pelayo M.A., Villamar M., Avraham K.B., Dahl H.-H.M., Kanaan M., Nance W.E., Petit C., Smith R.J.H., Van Camp G., Sartorato EL, Murgia A., Moreno F. & del Castillo I. (2005) A novel deletion involving the connexin-30 gene, del (*GJB6*-D13S1854), found in *trans* with mutations in the *GJB2* gene (connexin-26) in subjects with DFNB1 nonsyndromic hearing impairment. *J. Med. Genet.*, 42, 588-594.

Delprat B., Michel V., Goodyear R., Yamasaki Y., Michalski N., El-Amraoui A., Perfettini I., Legrain P., Richardson G.P., Hardelin J.-P. & Petit C. (2005) Myosin XVa and whirlin, two deafness gene products required for hair bundle growth, are located at the stereocilia tips and interact directly. *Hum. Mol. Genet.*, 14, 401-410.

El-Amraoui A. & Petit C. (2005) Usher I syndrome : unravelling the mechanisms that underlie the cohesion of the growing hair bundle in inner ear sensory cells. *J. Cell. Sci.*, 118, 4593-603.

Etournay R., El-Amraoui A., Bahloul A., Blanchard S., Roux I., Pezeron G., Michalski N., Daviet L., Hardelin J.-P., Legrain P. & Petit C. (2005) PHR1, an integral membrane protein of the inner ear sensory cells, directly interacts with myosin 1c and myosin VIIa. *J. Cell. Sci.*, 13, 2891-2899.

Feldmann D., Denoyelle F., Blons H., Lyonnet S., Loundon N., Rouillon I., Hadj-Rabia S., Petit C., Couderc R., Garabédian E.-N. & Marlin S. (2005) The *GJB2* mutation R75Q can cause non-syndromic hearing loss DFNA3 or hereditary palmoplantar keratoderma with deafness. *Am. J. Med. Genet.*, 137, 225-27.

Hyenne V., Louvet-Vallée S., El-Amraoui A., Petit C., Maro B. & Simmler M.-C. (2005) Vezatin, a protein associated to adherens junctions, is required for mouse blastocyst morphogenesis. *Dev. Biol.*, 287, 180-91.

Leibovici M., Verpy E., Goodyear R.J., Zwaenepoel I., Blanchard S., Lainé S., Richardson G.P. & Petit C. (2005) Initial characterization of kinocilin, a protein of the hair cell kinocilium. *Hear. Res.*, 203, 144-153.

Loundon N., Marcolla A., Roux I., Rouillon I., Denoyelle F., Feldmann D., Marlin S. & Garabedian E.-N. (2005) Auditory neuropathy or endocochlear hearing loss ? *Otol. Neurotol.*, 26, 748-54.

Marlin S., Feldmann D., Blons H., Loundon N., Rouillon I., Albert S., Chauvin P., Garabédian E.-N., Couderc R., *et al.*, Petit C. & Denoyelle F. (2005) GJB2 and GJB6 mutations : genotypic and phenotypic correlation in a large cohort of hearing-impaired patients. *Arch. Otol. Head. Neck. Surg.*, 131, 481-487.

Michel V., Goodyear R.J., Weil D., Marcotti W., Perfettini I., Wolfrum U., Kros C., Richardson G.P. & Petit C. (2005) Cadherin 23 is a component of the transient lateral links in the developing hair bundles of cochlear sensory cells. *Dev. Biol.*, 280, 281-294.

Petit C. (2005) Inner ear K⁺ homeostasis disorders : what did we learn from the deafness genes ? In *Proceedings of the 5th International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Homeostasis Disorders*, ed. Lim DJ, pp. 9-11. Los Angeles, CA : House Ear Institute.

ENSEIGNEMENT

1. Enseignement au titre du Collège de France

1.a. Cours au Collège de France (6 heures)

Les jeudi 30 mars, 6 avril, 4 mai et 11 mai 2006

Transmission synaptique dans la cochlée et la rétine : l'affaire des « rubans »

- **Ruban synaptique et transfert de l'information sensorielle**
- **Rôle des rubans : formation, trafic, fusion des vésicules synaptiques...**
- **Physiologie moléculaire comparative des synapses à rubans et des synapses conventionnelles (1)**
- **Physiologie moléculaire comparative des synapses à rubans et des synapses conventionnelles (2)**

1.b. Cours à l'étranger

- **TUNIS — Tunisie** (3 heures)

20 février 2006 — Invitant : Professeur A. Abdeladhim BEN ABDELADHIM, Directeur Général de l'Institut Pasteur de Tunis

« Synapses : spécificité morphofonctionnelle et moléculaire des synapses à rubans de la cochlée »

- SFAX — **Tunisie** (3 heures)

22 février 2006 — Invitants : Pr Hammadi AYADI, directeur général du Centre de Biotechnologie et Pr Adnen HAMMAMI, doyen de la Faculté de Médecine « Physiologie et physiopathologie moléculaire des synapses de la cochlée »

1.c. Séminaires sous forme d'un colloque

Collège de France, 19 mai 2006

Conférenciers et programme : voir le site de la chaire

Les synapses à « rubans » : physiologie, dynamique moléculaire / Ribbon synapses : physiology, molecular dynamics

Silvio RIZZOLI *Synaptic vesicle recycling : insights from different systems*

Henrique VON GERSDORFF *Short-term plasticity at ribbon type synapses*

Leon LAGNADO *Fast and slow endocytosis at a ribbon synapse*

William ROBERTS *Frequency Dependence of Transmitter Release in Frog Saccular Hair Cells*

Jutta ENGEL *Ca²⁺ currents and synaptic specializations in neonatal and mature inner and outer hair cells*

Jonathan ASHMORE *Imaging synaptic release at the cochlear inner hair cell and the implications for the dynamic range problem*

Elisabeth GLOWATZKI *Dendritic regulation of afferent activity at the inner hair cell ribbon synapse*

Tobias MOSER *Mechanisms underlying high temporal precision sound coding at the hair cell ribbon synapse*

Saaïd SAFIEDDINE *Otoferlin, defective in DFNB9 deafness, is essential for the Ca²⁺-triggered synaptic exocytosis at the auditory hair cell ribbon synapse*

2. Enseignements autres

M2 Génétique Humaine et Neurobiologie (Erasmus), novembre 2005

« Hereditary sensory defects »

M2 Biologie Intégrative et Physiologie — Physiologie et physiopathologie neurosensorielle, janvier 2006

« Transduction mécano-électrique dans les cellules sensorielles ciliées »

École de l'INSERM, 31-1-2006

Formation à la recherche médicale pour étudiants en médecine, odontologie et pharmacie de 2^e année.

PRINCIPAUX SÉMINAIRES ET CONFÉRENCES SUR INVITATION 2005-2006

Kresge Hearing Research Institute, University of Michigan, Ann Harbor, USA, 19-9-2005

« Hereditary deafness : insights into the molecular and cellular mechanisms for hearing »

Bristol-Myers-Squibb Colloquium, New York, USA, 19-10-2005

« From hereditary deafness to the molecular mechanisms of hearing »

Académie des Sciences, Budapest, Hongrie, 4-11-2005

« From hereditary deafness to the molecular mechanisms of hearing »

Association for Research in Otolaryngology (ARO) Midwinter Meeting, Baltimore, USA, 5/9-2-2006

« Otoferlin, defective in DFNB9 human deafness, is necessary for sensory hair cells ribbon synapses exocytosis »

Euroconference « Sensory perception : Basic mechanisms and human diseases », Institut Pasteur, Paris, 9 & 10-3-2006 (membre du comité scientifique d'organisation)

« Surdité héréditaire : des gènes responsables aux mécanismes moléculaires et cellulaires de l'audition »

Pro-Retina Research Colloquium : Retinal Degeneration — Illuminating Molecular Complexities of the Retina, Potsdam, Allemagne, 7-4-2006

« Hereditary deafness : from genes to pathophysiology »

Conférence : Prix Louis-Jeantet de Médecine, Centre Médical Universitaire, G n ve, Suisse, 27-4-2006

« Hereditary deafness : from the genes to molecular physiology »

Conférence pour la Cérémonie de remise du Prix, Fondation Louis-Jeantet, G n ve, 28-4-2006

« Surdités : la part de l'hérédité »

Student and Postdoc Sponsored Seminar Series (SPSSS), Rockefeller University, New York, USA, 22-5-2006

« From hereditary deafness to the molecular mechanisms of hearing »

First Joint Meeting of the Cajal and Pasteur Institutes, Paris, 2-6-2006

« From human hereditary deafness to the cellular and molecular mechanisms of hearing »

International Congress of the European Society of Pediatric Otorhinolaryngology (ESPO), Paris, 19-6-2006

« Genetics and hearing loss »

Biologie et génétique du développement

M. Spyros ARTAVANIS-TSAKONAS, professeur

Au cours de l'année académique 2005-2006, j'ai présenté une série de conférences à l'Université Senghor et à l'École de Médecine d'Alexandrie ainsi qu'au Centre de recherche sur le Cancer de l'Université du Caire. Chacune de ces conférences s'articulait autour du même thème général ; cependant, j'ai tenu compte du contexte des différentes institutions afin d'adapter au mieux le contenu des cours au niveau et à l'attente des étudiants. Nous avons exploré comment, de nos jours, la biologie du développement est intégrée parmi les différentes disciplines biologiques ; en particulier, comment l'embryologie et la génétique d'évolution lente — et parfois antagoniste — sont devenues partie intégrante de la biologie moderne du développement. Au cours des vingt dernières années, les données obtenues par génétique moléculaire ont permis de constater le degré de conservation des mécanismes du développement à travers les espèces, sujet d'étonnement pour de nombreux biologistes. C'est ainsi que des organismes tels que les mouches et les vers, considérés comme des sujets d'études classiques pour les zoologistes sont devenus des modèles sophistiqués pour des travaux en biologie et en pathologie humaine.

C'est dans cet esprit que nous avons examiné le rôle des voies de signalisation cellulaire et notamment la voie de signalisation Notch en relation avec les étapes du développement qui contrôlent la prolifération cellulaire, la différenciation et l'apoptose dans des tissus variés à travers les métazoaires. Nous avons étudié comment les signaux Notch intègrent leur activité avec d'autres signaux cellulaires ; ce qui aboutit à un comportement hautement pléiotropique. Enfin, notre discussion s'est engagée sur l'intérêt de la biologie du développement et de la génétique dans l'analyse du signal Notch en tant que cible thérapeutique dans les maladies humaines associées à un dysfonctionnement de la voie Notch, et en particulier dans le cancer.

Immunologie moléculaire

M. Philippe KOURILSKY, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

I. Enseignement

Les enseignements de l'année universitaire 2005-2006 ont été donnés en totalité à l'étranger (en Algérie et en Chine). Ils ont repris plusieurs des grands thèmes exposés les années précédentes. Ceux-ci ont été organisés dans une synthèse destinée à mieux faire comprendre les problématiques et les enjeux des questions de spécificité au sein du système immunitaire, et leur application au domaine de la vaccination.

II. Conférences et Colloques, Interventions Publiques entre novembre 2005 et septembre 2006

26 novembre 2005	« La Vaccination » ; allocution prononcée lors de la remise du diplôme du D. Honoris Causa de l'Université de Quebec (Canada)
28 novembre 2005	« Le principe de précaution » ; Colloque du Conseil d'État, à Paris
3 janvier 2006	« Les maladies négligées » ; Cours donné au Conservatoire National des Arts et Métiers, à Paris
8 février 2006	« Neglected diseases : too poor to be treated » ; réunion organisée par le Parlement Européen, à Bruxelles
7 mars 2006	« Research and Development : future trends » ; 40th anniversary of KIST (Korean Institute of Science and Technology), à Seoul (Corée du Sud)
13 mars 2006	Conférence internationale sur la santé ; ministère des Affaires étrangères, à Paris
31 mars 2006	« Immune repertoires » ; Immunology symposium, à Singapour
17 mai 2006	« Grand Angle sur l'avenir », à Paris
8 juillet 2006	« Sur le problème de l'eau dans le monde » ; Forum des Économistes, à Aix-en-Provence
1 ^{er} septembre 2006	« Optimiser l'action de la France pour l'amélioration de la santé mondiale ; le cas de la surveillance et de la recherche sur les maladies infectieuses » ; Colloque de l'ASPROCOP, à Paris

III. Recherche

Notre activité de recherche est centrée sur l'étude de la diversité des répertoires des lymphocytes T et B et sur les mécanismes impliqués dans l'induction et le maintien de la mémoire immunitaire dans le contexte de pathologies infectieuses, de cancers, ou de maladies autoimmunes. Nous concentrons nos recherches sur plusieurs points : 1. caractérisation cellulaire et moléculaire de l'induction, du maintien et de la persistance de la mémoire immunitaire induite par des virus non persistants, persistants, ou par des préparations vaccinales ; 2. étude de la diversité des répertoires des lymphocytes T et B dans des situations physiologiques et pathologiques ; 3. étude des stratégies développées par les virus, notamment le VIH, pour échapper à la réponse immunitaire de l'hôte. Par ailleurs, nous avons mis en place en 2005, au sein de l'unité, un laboratoire spécifiquement dédié à l'évaluation des réponses immunitaires de patients enrôlés dans des essais cliniques (immunothérapies, chimiothérapies), ou de volontaires sains enrôlés dans des essais vaccinaux dans le cadre du développement de nouveaux candidats vaccins à l'Institut Pasteur.

A. Caractérisation de la mémoire immunitaire en réponse à une infection virale ou à un vaccin

(Anne Bristeau-Leprince, Fabrice Lemâtre, François Huetz)

Les facteurs immunologiques contribuant à l'induction et au maintien de lymphocytes T mémoires spécifiques d'un antigène donné sont encore très mal connus, et leur étude est essentielle au développement de nouveaux vaccins qui doivent induire une protection immunologique à long terme contre les agents pathogènes. Dans un modèle murin permettant d'étudier les cellules mémoires centrales TCD8 CM et mémoires effectrices TCD8 EM spécifiques du peptide mâle Smcy3 présenté par H2-Db, nous avons montré que deux tiers des clones TCM et TEM dérivent d'un précurseur commun naïf. Par ailleurs, leur comportement *in vivo* est distinct : les clones TCM sont stables en absence de re-stimulation, et ils répondent fortement à un challenge antigénique, au contraire des TEM qui ne persistent pas en absence d'antigène et ne répondent pas à un challenge. Ces résultats révèlent que les deux populations TCM et TEM ont des comportements drastiquement différents, et suggèrent que la qualité plutôt que la quantité de cellules mémoires doit être prise en compte, notamment dans les essais d'immunisation vaccinale chez l'homme. Nous étudions par ailleurs les composantes de la mémoire induite par le virus de la rougeole et par le vaccin rougeoleux. La mémoire vaccinale persiste pendant de nombreuses années, et les facteurs contribuant à son induction et son maintien sont mal connus. Nous avons donc développé un certain nombre d'outils moléculaires afin d'étudier ces facteurs, notamment en utilisant des tétramères peptides-molécules HLA, des approches de cytométrie en flux multiparamétrique, des études de répertoire du récepteur T pour l'antigène viral ou vaccinal avec la méthode « Immunoscope ».

B. Influence de l'activité enzymatique de la Terminale déoxynucléotidyl Transférase (TdT) sur les répertoires V-alpha et V-beta publics

(Nicolas Fazilleau, Fabrice Lemaitre, Jean Kanellopoulos)

L'enzyme TdT catalyse l'addition de nucléotides aux extrémités codantes des segments de gènes du TCR. Dans le but de quantifier la contribution de cette enzyme sur la diversité des TCR, nous avons estimé la taille du répertoire des cellules T $\alpha\beta$ chez des souris TdTko. Les rates de souris naïves contiennent environ 105 TCR distincts à un moment donné, ce qui correspond à 5-10 % de la taille du répertoire T calculée chez les souris de génotype sauvage. La TdT est à l'origine d'au moins 90 % de la diversité du TCR $\alpha\beta$. Lors d'une réponse lymphocytaire T contre un complexe CMH-peptide, les lymphocytes T spécifiques portent des TCR publics dont les réarrangements V α -J α et/ou V β -D β -J β sont communs à tous les individus d'un même haplotype. Les réarrangements publics V α -J α et V β -D β -J β spécifiques de trois épitopes antigéniques sont identiques chez les souris TdTko et sauvages, et les séquences des CDR3 publics des souris TdT+/+ et TdTko présentent de fortes homologies entre elles. Par ailleurs, malgré la baisse de diversité de 15 à 20 fois chez les souris TdTko, une maturation d'avidité des réponses T secondaires est observée. Nos résultats suggèrent donc que les répertoires T publics sont majoritairement indépendants de la TdT.

C. Étude de la diversité des répertoires T et B par l'approche Immunoscope et suivi clonotypique *in vivo*

(Annick Lim, Brigitte Lemerrier, Xavier Wertz, François Huetz)

Depuis sa conception (1992), l'approche Immunoscope a été améliorée sans relâche, afin de la rendre apte au suivi clinique des réponses T chez l'homme, dans diverses situations pathologiques, ou dans des essais d'immunothérapie. Parmi les additions les plus importantes qui ont été réalisées figurent : (a) l'inclusion de méthodes réellement quantitatives ; (b) l'adjonction d'un module de séquençage à haut débit ; (c) la combinaison de l'analyse Immunoscope à un tri de cellules T spécifiques d'antigène grâce à des tétramères de molécules HLA de classe I ou de classe II chargés avec des peptides définis ; (d) la définition de protocoles adaptés à un suivi clinique prospectif et rétrospectif. Le développement récent de l'approche Immunoscope pour les cellules B étend le champ d'intervention de cette technologie à d'autres situations cliniques et au suivi d'essais vaccinaux. Par exemple, l'approche Immunoscope nous a permis de révéler l'expansion clonale de cellules T matures chez des enfants dont le déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X (SCID-X1) a été corrigé par le transfert de cellules souches CD34+ transduites avec le gène γ_c , déficient chez ces enfants. Elle a aussi permis de montrer que dans le cas d'une thérapie adoptive chez des patients souffrant de mélanome, l'injection de clones T autologues spécifiques de l'antigène Melan-A/Mart1 permettait le recrutement de nouveaux

clones anti-tumoraux associé à la régression de la tumeur. Des études sont en cours sur l'impact d'un traitement anti-IgE sur la restauration de la diversité du répertoire B IgE chez des patients souffrant d'eczéma atopique.

D. Étude des stratégies d'échappement au système immunitaire développées par le VIH : rôle des récepteurs NK inhibiteurs

(Peggy Masdehors-Taoui, Pauline Gardès, Delphine Marsac)

Les récepteurs inhibiteurs des molécules CMH de classe I (iNKR) sont exprimés par des cellules NK (natural killers) mais aussi par une sous-population de cellules T CD8 mémoires. Ces récepteurs exercent sur les lymphocytes T CD8 un contrôle négatif lors de leur stimulation antigénique, et nous posons la question de leur rôle éventuel dans l'échappement viral. Nous avons montré que l'infection par le VIH entraîne une augmentation de l'expression de ces récepteurs à la surface des lymphocytes T CD8 chez des personnes VIH+ chroniquement infectées. Cette régulation positive est induite par la réplication virale, et elle inhibe les fonctions effectrices (prolifération, expression de perforine, synthèse de cytokines) des T CD8 spécifiques de peptides du VIH. Des études sont en cours pour définir l'impact des traitements anti-rétroviraux sur ces récepteurs. Ces observations suggèrent que le défaut fonctionnel reconnu des cellules T CD8 spécifiques du VIH est au moins en partie lié à la régulation positive des iNKR à leur surface.

E. Influence de l'immunothérapie par l'IL-2 sur la dynamique des cellules T CD4 et les fonctions antivirales des cellules T CD8 chez des patients VIH+

(Béatrice Poirier-Baudoin, Peggy Masdehors-Taoui, Valérie Seffer, Pierre-Henri Commere, en collaboration avec le Pr Yves Levy, Hôpital Henri Mondor, Créteil)

La combinaison de molécules anti-rétrovirales inhibant la transcriptase inverse et la protéase du VIH s'avère efficace chez une fraction importante de patients chroniquement infectés par le VIH. Elle induit une suppression de la charge virale plasmatique et une restauration du nombre de lymphocytes T CD4. Cependant ces traitements sont limités par leur toxicité, responsable de complications métaboliques sévères. Dans le but de promouvoir la restauration quantitative et qualitative du pool des lymphocytes T CD4, ces traitements ont été associés à une immunothérapie par l'IL-2, cytokine immunostimulante jouant un rôle central dans l'induction et le maintien d'une immunité antivirale. Afin de comprendre les mécanismes homéostatiques qui contribuent à la restauration immunitaire chez les patients recevant de l'IL-2, nous avons développé différentes approches permettant de détecter *ex-vivo* des cellules récemment produites par le thymus (TREC), d'identifier des cellules subissant une prolifération homéostatique ou une mort programmée par apoptose. En parallèle, l'immunité antivirale a été analysée par une analyse multiparamétrique en cytométrie de flux après stimulation des lymphocytes de patients par des antigènes viraux. Dans le cadre de trois

essais cliniques (ANRS 048, ANRS 079, Silcaat), nous avons ainsi montré que la dynamique des lymphocytes T CD4 est modifiée sous l'effet de l'IL-2, notamment en agissant sur leur survie et en induisant leur expansion périphérique, et l'immunothérapie par l'IL-2 permet de maintenir sur le long terme des cellules effectrices spécifiques du VIH. Actuellement deux essais cliniques sont en cours d'évaluation immunologique dans notre unité (ANRS 118, ANRS 119).

F. Essai vaccinal SC599 de phase II contre la Shigellose

(Béatrice Poirier, Valérie Seffer, Luct Henno)

La Shigellose touche 164 millions de personnes par an dans le monde, la majorité se situant dans les pays en voie de développement. Plus d'un million de personnes meurent de shigellose chaque année, 60 % étant des enfants. Le développement d'un vaccin représente une stratégie essentielle de lutte contre cette infection qui se développe dans le cadre de mauvaises conditions d'hygiène. L'essai vaccinal SC599 de phase II en double aveugle contre placebo évalue la tolérance chez des volontaires adultes sains, et compare l'immunogénicité de deux doses d'un vaccin contre *Shigella dysenteriae* sérotype 1 (SD1), ce vaccin étant constitué de la bactérie vivante atténuée et génétiquement modifiée. Cent onze volontaires sont enrôlés dans deux centres (le centre vaccinal Pasteur-Cochin à Paris et le St George Vaccine Center à Londres), et la réponse vaccinale de ces volontaires est évaluée par notre laboratoire pour les volontaires Parisiens et le laboratoire du Dr. David Lewis pour les volontaires Londoniens. Deux critères d'immunogénicité sont mesurés : 1. la fréquence des lymphocytes B exprimant des IgM, IgG, IgA spécifiques du LPS de SD1, mesurée par la technique Élispot, développée dans notre laboratoire ; 2. la réponse humorale spécifique de SD1 et de la sous-unité B, les taux d'anticorps de différents isotopes étant mesurés par une technique Éliisa spécifiquement mise au point. Le critère principal de jugement est le nombre de cellules B formant des spots IgA anti-SD1. Cet essai vaccinal est en cours de réalisation et devrait être terminé courant 2006.

G. Allergie au pollen de frêne : étude immunochimique

(Pascal Poncet, en collaboration avec Gabriel Peltre, ESPCI, et Jean-Michel Wal, INRA)

Le frêne (*Fraxinus excelsior*) induit, du Nord au Sud de l'Europe à la fin de l'hiver, une pollinisation importante responsable de rhinites, conjonctivites et asthmes allergiques (70 % des cas). Afin d'identifier les allergènes du pollen de frêne et pour déterminer le profil de sensibilisation de différents patients allergiques aux pollens, nous avons analysé par western blot mono- ou bi-dimensionnel le profil de réactivité des IgE sériques de 62 patients diagnostiqués pour une allergie au pollen de frêne, de troène, d'olivier, ou de graminées. Certaines protéines ont ensuite été identifiées par spectrométrie de masse. Nous montrons que 92 % des patients allergiques au frêne ont des IgE reconnaissant Fra e 1, l'allergène majeur du frêne, et 46 % reconnaissent la profiline. Les allergènes

d'un extrait soluble de pollen de frêne peuvent se répartir en 5 zones en fonction de leur point isolélectrique, définissant ainsi l'allergome du pollen de frêne. La spectrométrie de masse a permis d'identifier 10 protéines non reconnues par les IgE des sérums qui ont permis de définir l'allergome du frêne. Ce travail contribue à une meilleure définition des allergènes du pollen de frêne et de la sensibilisation qu'ils induisent, et l'étude de la pertinence diagnostique et thérapeutique de chacun de ces composants peut avoir un impact sur la prédiction de l'évolution des symptômes des patients allergiques et sur l'élaboration d'un traitement (vaccination allergique).

PUBLICATIONS DE L'UNITÉ

BOURNEAUD C., GARCIA Z., KOURILSKY P., PANNETIER C. : Lineage relationships, homeostasis, and recall capacities of central- and effector-memory CD8 T cells *in vivo*. *J. Exp. Med.*, 2005 Feb. 21 ; 201 (4) : 579-90. Epub. 2005 Feb. 14.

ROHRLICH P.S., FAZILLEAU N., GINHOUX F., FIRAT H., MICHEL F., COCHET M., LAHAM N., ROTH M.P., PASCOLO S., NATO F., COPPIN H., CHARNEAU P., DANOS O., ACUTO O., EHRLICH R., KANELLOPOULOS J., LEMONNIER F.A. : Direct recognition by alphabeta cytolytic T cells of Hfe, a MHC class Ib molecule without antigen-presenting function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005 Sept. 6 ; 102 (36) : 12855-60. Epub. 2005 Aug. 25.

DE LA COSTE A., SIX E., FAZILLEAU N., MASCARELL L., LEGRAND N., MAILHE M.P., CUMANO A., LAABI Y., FREITAS A.A. : *In vivo* and in absence of a thymus, the enforced expression of the Notch ligands delta-1 or delta-4 promotes T cell development with specific unique effects. *J. Immunol.*, 2005 Mar. 1 ; 174 (5) : 2730-7.

FAZILLEAU N., CABANIOLS J.P., LEMAITRE F., MOTTA I., KOURILSKY P., KANELLOPOULOS J.M. : Valpha and Vbeta public repertoires are highly conserved in terminal deoxynucleotidyl transferase-deficient mice. *J. Immunol.*, 2005 Jan. 1 ; 174 (1) : 345-55.

MEIGNIN V., DE LATOUR R.P., ZUBER J., REGNAULT A., MOUNIER N., LEMAITRE F., DASTOT H., ITZYKSON R., DEVERGIE A., CUMANO A., GLUCKMAN E., JANIN A., BANDEIRA A., SOCIE G. : Numbers of Foxp3-expressing CD4+CD25 high T cells do not correlate with the establishment of long-term tolerance after allogeneic stem cell transplantation. *Exp. Hematol.*, 2005 Aug. ; 33 (8) : 894-900.

DE VILLARTAY J.P., LIM A., AL-MOUSA H., DUPONT S., DECHANET-MERVILLE J., COUMAU-GATBOIS E., GOUGEON M.L., LEMAINQUE A., EIDENSCHENK C., JOUANGUY E., ABEL L., CASANOVA J.L., FISCHER A., LE DEIST F. : A novel immunodeficiency associated with hypomorphic RAG1 mutations and CMV infection. *J. Clin. Invest.*, 2005 Nov. ; 115 (11) : 3291-9.

VIGNARD V., LEMERCIER B., LIM A., PANDOLFINO M.C., GUILLOUX Y., KHAMMARI A., RABU C., ECHASSERIEAU K., LANG F., GOUGEON M.L., DRENO B., JOTE-REAU F., LABARRIERE N. : Adoptive transfer of tumor-reactive Melan-A-specific

CTL clones in melanoma patients is followed by increased frequencies of additional Melan-A-specific T cells. *J. Immunol.*, 2005 Oct. 1 ; 175 (7) : 4797-805.

SCHMIDT M., HACEIN-BEY-ABINA S., WISSLER M., CARLIER F., LIM A., PRINZ C., GLIMM H., ANDRE-SCHMUTZ I., HUE C., GARRIGUE A., LE DEIST F., LAGRESLE C., FISCHER A., CAVAZZANA-CALVO M., VON KALLE C. Clonal evidence for the transduction of CD34+ cells with lymphomyeloid differentiation potential and self-renewal capacity in the SCID-X1 gene therapy trial. *Blood.*, 2005 Apr. 1 ; 105 (7) : 2699-706. Epub. 2004 Dec. 7.

GOUGEON M.L. : To kill or be killed : how HIV exhausts the immune system. *Cell. Death Differ.*, 2005 Aug. ; 12 Suppl. 1 : 845-54.

WERTZ X., SCHOEVAERT D., MAITOURNAM H., CHASSIGNET P., SCHWARTZ L. The effect of hormones on bone growth is mediated through mechanical stress. *C R Biol.* 2006, 329 (2) : 79-85.

LAGRESLE-PEYROU C., YATES F., MALASSIS-SERIS M., HUE C., MORILLON E., GARRIGUE A., LIM A., HAJDARI P., STOCKHOLM D., DANOS O., LEMERCIER B., GOUGEON M.L., RIEUX-LAUCAT F., DE VILLARTAY J.P., FISCHER A., CAVAZZANA-CALVO M. Long-term immune reconstitution in RAG1-deficient mice treated by retroviral gene therapy : a balance between efficiency and toxicity. *Blood.* 107 (1) : 63-72, 2006.

FAZILLEAU N., DELARASSE C., SWEENIE C.H., ANDERTON S.M., FILLATREAU S., LEMONNIER F.A., PHEM-DINH D., KANELLOPOULOS J.M. Persistence of autoreactive myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-specific T cell repertoires in MOG-expressing mice. *Eur. J. Immunol.* 36 (3) : 533-43, 2006.

LE DEIST F., DE VILLARTAY J.P., LIM A., DECHANET J., FISCHER A. Hypomorphic RAG1 mutations and CMV infection : a new phenotype of severe combined immunodeficiency. *Med Sci*, 22 (3) : 239-40, 2006.

RIEUX-LAUCAT F., HIVROZ C., LIM A., MATEO V., PELLIER I., SELZ F., FISCHER A., LE DEIST F. Inherited and somatic CD3zeta mutations in a patient with T-cell deficiency. *N Engl. J. Med.* 354 (18) : 1913-21, 2006.

THOMAS D.Y., JARRAUD S., LEMERCIER B., COZON G., ECHASSERIEAU K., ETIENNE J., GOUGEON M.L., LINA G., VANDENESCH F. Staphylococcal enterotoxin-like toxins U2 and V, two new staphylococcal superantigens arising from recombination within the enterotoxin gene cluster. *Infect. Immun.* August 2006.

RITSOU E., BREITKREUTZ R., BENNER A., BÖHLER T., WEIGAND M.A., WALCZAK H., GOUGEON M.L., KRAMMER P.H.

CXCR4-induced cell death in AIDS. *Cell Death Diff.* 2006, in press.

IV. Rapports au gouvernement

- Membre du groupe de travail présidé par M. Michel Peberau, Président BNP Paribas, et au rapport officiel rendu par ce dernier au ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie : « *Rompre avec la facilité de la dette publique.*

Pour des finances publiques au service de notre croissance économique et de notre cohésion sociale ». La Documentation française : 13/01/06.

- Auteur du rapport rendu aux ministres (ministre des Affaires étrangères ; ministre de la Santé et des Solidarités ; ministre délégué à l'Enseignement supérieur et à la Recherche) : « *Optimiser l'action de la France pour l'amélioration de la santé mondiale. Le cas de la surveillance et de la recherche sur les maladies infectieuses* » (27/03/06). En cours de parution à la Documentation française. Téléchargeable sur le site du Collège de France : http://www.college-de-france.fr/site/imm_mol/p1149514627594.htm

Communications cellulaires

M. Jean-Pierre CHANGEUX, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

L'homme neuronal en perspective

Ce cours sur *L'Homme Neuronal en perspective* clôt un enseignement qui se sera poursuivi sur 30 ans dans le cadre du Collège de France.

En février 1976, je donnais ma leçon inaugurale. L'année était tristement marquée par la disparition de Jacques Monod. Mais l'enjeu était clair. Reprendre le flambeau de la biologie moléculaire dont il avait été un père fondateur et le porter plus haut encore avec l'ambition d'étendre son paradigme réductionniste, si fertile, à l'étude du cerveau et de ses fonctions supérieures, la conscience, la pensée. Où en sommes-nous trente ans après ? Ce sera le thème de ce dernier cours qui tentera de faire le point, tant sur les faits nouveaux que sur les perspectives de recherche envisageables pour les prochaines décennies.

I. L'essor des sciences du cerveau : un peu d'histoire

L'Homme neuronal paraît en 1983 : il résume et synthétise mes sept premières années d'enseignement au Collège de France. Sa philosophie biologique est claire. Elle est dans le droit fil de celle de Claude Bernard, de Louis Pasteur et de Jacques Monod. Il s'agit de tenter d'établir une relation causale pertinente entre structure et fonction, qui prenne en compte les niveaux d'organisation successifs de la matière chez les êtres vivants : du niveau le plus élémentaire, celui des atomes et des molécules, aux niveaux les plus élevés, qui se manifestent dans le cas du cerveau par la genèse de la pensée consciente.

À l'ère de la biologie moléculaire, toutes les unités cellulaires ou subcellulaires de base du réseau nerveux, ainsi que les signaux de communication qui les investissent, se définissent désormais en termes de molécules ou d'édifices moléculaires organisés. Il apparaît donc légitime d'étendre à la neuroscience le concept de « matérialisme instruit » proposé par Bachelard pour la chimie. Le curé Meslier

dans son célèbre testament (1664-1729) écrivait déjà de manière prophétique, anticipant l'évolutionnisme, que « pour faire que la matière d'une pierre ou d'un amas de sable commence à penser, il faut qu'elle se change, qu'elle se modifie et qu'elle se transforme en animal, en homme vivant ». Notre cerveau se comprend désormais comme la synthèse de multiples évolutions emboîtées : évolution des ancêtres de *Homo sapiens* (au niveau du génome), évolution ontogénétique de l'embryon et développement postnatal (au niveau des réseaux de neurones), dynamique évolutive de la pensée et évolutions sociales et culturelles. Au point que le discours prononcé par Thomas Huxley devant la « British Association » de Belfast en 1874 devient d'une incroyable actualité : « l'argumentation qui s'applique aux animaux est également bonne pour les hommes et donc [...] tous les états de conscience en nous, comme en eux, sont immédiatement causés par des changements moléculaires de la substance cérébrale [...] nous sommes des automates conscients ».

L'ambition cartésienne de décrire les fonctions du système nerveux en termes de « réseau connexionnel » et de construire des machines qui rivalisent avec le cerveau de l'homme va se concrétiser, vers 1920, à la suite d'une série de tentatives qui débutent avec la machine à calculer de Pascal, se poursuivent par la construction des premières machines à calculer électriques (1920) puis des *superordinateurs* (1951). Allan Turing (1936) puis Von Neumann (1940-1950) en font la théorie. « Comment une machine peut-elle penser ? », s'interroge Allan Turing dans ce célèbre article où il décrit la théorie mathématique de la « machine » qui porte son nom. Avec la *cybernétique* (1948), une équipe multidisciplinaire, regroupant des mathématiciens (Wiener, Von Neumann), des physiologistes (McCulloch) et un anthropologue (Bateson), s'intéresse à la notion d'action finalisée, en introduisant l'idée de pilotage par rétroaction. Elle met, de plus, en relief deux idées force : celle de « modèle » et celle de « système ». Le modèle devient une représentation simplifiée théorique (mathématique) ou mécanique (machine) du cerveau et de ses fonctions. Le système décrit l'interpénétration, l'interaction, d'éléments constitutifs formant un tout fonctionnel dont les propriétés sont plus que la somme des éléments constitutifs. Au mouvement cybernétique succède désormais le projet de *l'intelligence artificielle*, avec McCarthy, Shannon, Herbert Simon, d'écrire des programmes informatiques pour démontrer des théorèmes mathématiques. C'est en 1956 avec *The logic theorist* (Simon, Newell) puis en 1957 avec le *General problem solver*, dont le projet est de résoudre tous les problèmes de même type (traduire les langues, jouer aux échecs, prendre des décisions...) qu'apparaissent les premières tentatives de modélisation de fonctions cognitives.

Parallèlement aux progrès des sciences du cerveau (avec Broca, Cajal et Hodgkin & Huxley) et aux développements mathématiques et mécaniques de la cybernétique et de l'intelligence artificielle, émerge dans les années 50 une nouvelle discipline, essentiellement comportementale : *la psychologie cognitive*. En réaction aux méthodes de la psychologie expérimentale allemande du XIX^e siècle, fondée

sur l'introspection, se développe en territoire anglo-saxon une étude objective des comportements, fondée sur l'observation « extérieure » de l'animal dans son environnement naturel : c'est John Watson et le behaviorisme (1913). Dès 1948, cependant, Tolman brise le tabou en introduisant la notion d'intention et de cartes cognitives chez l'animal et l'homme. Avec George Miller et Jérôme Bruner (*Study of thinking*, 1956) se développe une recherche sur les stratégies mentales de sujets confrontés à des tâches cognitives (avec, par exemple, la fameuse définition du « chiffre magique » 7), sur les capacités et les limites des fonctions cognitives chez l'homme.

D'autre part, la linguistique théorique prend un nouveau départ avec Noam Chomsky et les *Syntactic structures* de 1957. La grammaire générative et les règles de production du langage en général vont conduire à la mise en place de programmes informatiques traduisant les règles de la grammaire universelle et devant permettre à un ordinateur de parler, de traduire... de penser ! « La pensée est au cerveau ce que le logiciel informatique (*software*) est à la machine (*hardware*) ». Le programme informatique suffit pour rendre compte des processus mentaux, écrit le philosophe Jerry Fodor, dans *Le langage de la pensée* de 1975. « The only psychological models of cognitive processes ... are computational » poursuit-il, et cela quelque soit le type de machine, avec microprocesseurs ou avec neurones ! La mise en relation précise avec le cerveau est superflue, sans intérêt, voire vouée à l'échec. De nombreux philosophes et psychologues emboîtent le pas. Cette « décérébralisation » des fonctions cérébrales, qui revient à une certaine forme de dualisme ontologique, signe, en réalité, les limites de la démarche cognitiviste. Les recherches empiriques sur les fonctions cognitives se poursuivent néanmoins avec Jacques Mehler, John Morton, Tim Shallice, chez l'homme, et Peter Marler, Noteboom, les Premack, chez l'animal.

Un événement d'importance historique capitale marquera l'année 1971 : la première réunion de la *Society of Neuroscience* aux États-Unis. 1 100 scientifiques se trouvent réunis ce jour-là (ils sont aujourd'hui plus de 50 000...) et représentent des disciplines traditionnelles des sciences du cerveau : anatomie, physiologie, neurochimie et pharmacologie avec toutefois un « élargissement » majeur aux deux « frontières ».

1. C'est le moment de l'entrée en force de la biologie moléculaire avec, par exemple, en 1967, l'analyse systématique des premiers mutants de comportement de la drosophile par Seymour Benzer et de la souris par Sidman ; en 1970, l'isolement du premier récepteur de neuromédiateur, le récepteur de l'acétylcholine par notre équipe pastoriennne ; en 1973, la formulation de la règle d'apprentissage de Hebb en termes moléculaires par Gunter Stent. Il apparaît désormais légitime de fonder l'étude des fonctions supérieures du cerveau sur des bases moléculaires.

2. On assiste également à l'émergence de la psychologie cognitive et son ancrage dans la physiologie cérébrale (avec l'épanouissement de la neuropsychologie, la poursuite de l'étude des conséquences des lésions cérébrales, dans la

tradition de Broca, avec Alexandre Luria, Norman Geschwind, Henri Hécaen), qu'accompagnent les développements de la psychophysique (Shepard), de la psychologie de l'enfant (Mehler), du comportement animal (Rescorla, Nadel, etc.).

3. L'imagerie cérébrale crée un nouveau pont entre psychologie et cerveau à la suite des développements technologiques majeurs de la tomographie cérébrale computerisée (McLeod, Cormack et Hounsfield, 1970) — qui donnera accès à la scanographie par émission de positron (PET) — et de la résonance magnétique fonctionnelle (fMRI) (Mansfield et Lauterbur).

L'Homme neuronal paraît en 1983 à un moment où la neuroscience s'est définitivement mise en place. Il en est en quelque sorte le manifeste : une première synthèse de ce nouveau champ qui couvre les savoirs allant de la biologie moléculaire aux « objets mentaux », aux « problèmes de conscience » et à la « substance de l'esprit ». Depuis 1983, d'importants progrès de la connaissance ont eu lieu avec le séquençage de nombreux génomes (dont le génome humain), le développement de nouveaux modèles — neurocomputationnels — des fonctions cognitives et une étude désormais scientifique des processus conscients. Ces divers aspects seront examinés successivement dans ce texte.

II. Le « pouvoir des gènes »

Dans le chapitre de *L'Homme neuronal* étaient mentionnées l'invariance des traits propres à l'espèce dans l'organisation du cerveau ainsi que les variations entraînées par des mutations géniques au niveau de l'anatomie (cervelet) et du comportement (drosophile, grillon). Je mentionnais également le paradoxe de la « non-linéarité » évolutive notée entre l'accroissement de complexité de l'organisation du cerveau (et des comportements qui l'accompagnent) et l'invariance apparente du contenu d'ADN du noyau cellulaire de la souris à l'homme. Pour rendre compte de ce paradoxe, je proposais un modèle de combinatoire spatio-temporelle d'expression des gènes au cours du développement, fondé sur les schémas proposés par Monod et Jacob dans les conclusions du symposium de Cold Spring Harbor de 1961. Trente ans après, les idées de Monod et Jacob ont conservé toute leur validité et se sont considérablement enrichies des multiples « trésors cachés » révélés par la séquence complète de plusieurs génomes d'eucaryotes.

Un premier point porte sur l'origine du monde animal. Sur la base des données de séquence (encore partielles) de deux cnidaires : le corail *Acropora* et l'anémone de mer *Nematostella*, Technan et coll. (2005) ont proposé une origine unique du monde animal. Les éponges apparaissent comme l'ancêtre commun des cnidaires qui, eux-mêmes, se présentent comme l'ancêtre commun des *Deutérotomes* et des *Protostomes*. À l'origine des éponges, on peut même suggérer un ancêtre commun hypothétique unicellulaire du type des choanoflagellés, protozoaires coloniaux existant encore de nos jours.

En dépit de ce caractère ancestral commun du génome des cnidaires, celui-ci présente une complexité et une diversité génétique bien supérieure à celle des

eucaryotes supérieurs et de l'homme. On y retrouve d'authentiques séquences géniques bactériennes et végétales (comme la demethyl menaquinone methyl-transférase, qui intervient dans le métabolisme de l'acide abscissique) et ont été perdues ultérieurement chez les eucaryotes supérieurs, ou des gènes codant pour des protéines régulatrices (ligands TGF β), ou encore des facteurs de transcription (snail, slug, scratch) très diversifiés chez les eucaryotes supérieurs mais présents déjà chez les cnidaires (et même les éponges). La perte de gènes semble donc avoir joué un rôle majeur dans l'évolution des génomes.

L'annotation du génome humain, avec ses 3 milliards 100 millions de paires de base ne révèle, on le sait, que 20-25 000 séquences géniques (introns + exons). Les exons codants ne représentent à eux seuls que 1,2 % de notre génome (voir cours de 2001). Il existe donc une majorité de séquences non codantes, mais celles-ci sont de natures très diverses. On compte 20 000 pseudogènes inactifs, un nombre équivalent à celui des gènes codants. Les introns géniques représentent 31 % de la séquence totale. De plus, le nombre d'éléments transposables incorporés au génome humain est gigantesque : il correspond à environ 44 % de la séquence totale du génome ! Il inclut 8 % d'authentiques rétrovirus endogènes, 33 % d'éléments transposables divers (SINE et LINE) et 3 % de véritables transposons susceptibles d'être effectivement transposés par un mécanisme de « copier-coller ». Ces éléments transposables semblent avoir joué un rôle important dans l'évolution du génome des vertébrés en s'y intégrant par vagues successives causant mutations et/ou réorganisations chromosomiques.

Les séquences codantes du génome humain relèvent de fonctions bien définies : les gènes des « protéines de ménage » (*house keeping proteins*) constituent une fraction majeure du génome des eucaryotes unicellulaires (levure : 46 %) ou multicellulaires (vers : 43 %) puisqu'ils interviennent dans le métabolisme fondamental de la cellule et dans sa duplication ; les « protéines de multicellularité » distinguent le vers de la levure et se composent de systèmes de transduction des signaux intercellulaires (type EGF), de protéines d'adhésion intercellulaire (type fibronectine), de facteurs de transcription (type récepteurs hormonaux et protéines homéotiques), etc. Les familles de gènes propres aux vertébrés et à l'homme incluent en particulier celles spécialisées dans la défense immunitaire et dans le développement du système nerveux. Le « protéome de l'esprit » propre à *Homo sapiens* comprend des protéines spécialisées dans la genèse, la propagation et la transmission des signaux nerveux (les opiacés et le CGRP sont nouveaux par rapport à la mouche), des gènes du cytosquelette (65 gènes d'actine contre 15 chez la mouche) ou le développement des connexions (32 gènes du NAF contre 0 chez la mouche, 12 contre 2 pour les éphines, 113 contre 17 pour les cadhérines) ; enfin les gènes codant pour les facteurs de transcription « explosent » (KRAB, 204 contre 0 ; protéines à doigt de zinc, 564 contre 234 ; homéo-domaines, 160 contre 0).

La *distribution* des « gènes de l'esprit » n'est pas encore parfaitement connue dans le génome. On note toutefois que d'une manière générale les gènes de

structure ne sont pas distribués au hasard dans le génome humain. Caron et coll. (2001) ont noté des regroupements importants en « agrégats » séparés par des « déserts ». Certains de ces groupes concernent des gènes importants dans le cancer, d'autres dans le plan d'organisation du corps (HOX) ou les protéines du sang (globines) et, semble-t-il également, dans la spécification de certaines régions du cerveau, comme l'hypothalamus et le cortex cérébral (Boon et coll. 2004). Existe-t-il des expressions coordonnées de gènes intervenant dans les fonctions cérébrales, avec partage des promoteurs, ouverture commune de la chromatine ? La question est posée. Enfin, Bejarano et ses collègues ont découvert en 2005 des éléments « ultra conservés » (UCE) dans le génome humain. Ces 481 UCE sont constituée de 200 paires de bases, 100 % invariantes, de la souris à l'homme, composées d'éléments activateurs, de promoteurs de gènes adjacents, partiellement chevauchant. S'agit-il de boîtes régulatrices résistant aux changements évolutifs et déterminant des structures essentielles du développement de l'organisme, comme le plan d'organisation du cerveau ? On ne le sait pas. À suivre !

Depuis l'*Homme neuronal*, plusieurs découvertes importantes en biologie moléculaire ont quelque peu modifié, sinon enrichi, notre compréhension du génome humain et de son expression. Il s'agit d'abord de gènes codant pour des ARNs qui ne sont pas traduits en protéines. On connaissait les ARNs antisens, les *ARNs interférents* sont d'une autre nature. Il s'agit d'ARNs double brin dont un brin s'associe à la protéine RISC, l'autre recherche et s'apparie à l'ARN messenger cible qu'elle coupe en deux. Il s'agit d'un mécanisme nouveau de « censure » de l'expression génique. Les micro-ARN interférents sont des produits de la transcription de gènes régulateurs de 21-25 nucléotides qui ne codent pas pour des protéines. On en trouve environ 800 dans le génome. Certains d'entre eux ont un rôle physiologique reconnu : lin 4 pour la chronologie des stades larvaires de la drosophile, *lisy-6* pour la détermination de l'asymétrie droite-gauche des neurones ASE chez le *Caenorhabditis*.

Les épissages constitutifs et alternatifs sont connus depuis la découverte des gènes morcelés et des introns. Les progrès récents ont porté sur l'analyse détaillée des mécanismes enzymatiques mis en jeu et sur la généralité du mécanisme. Chez l'homme, le nombre total d'ARN messagers est supérieur à 100 000, soit 4 fois plus que le nombre de gènes, et témoigne de l'abondance des messagers résultant d'épissage alternatif. Un cas remarquable est celui de la neurexine, protéine synaptique qui s'associe à la neurologine et dont le gène serait à l'origine de 2 000 ARN messagers mature différents ! Plus de 10 % des maladies héréditaires seraient associées à des mutations au niveau des jonctions entre exons et introns. Enfin, du vers à l'homme, la fréquence des gènes montrant un épissage alternatif augmenterait de 22 % à 35 % respectivement.

III. Les origines génétiques du cerveau de l'homme

Les travaux sur gènes et cerveau sont souvent sous le feu de critiques malveillantes alors qu'en réalité l'universalité de l'homme et de son cerveau est à

rechercher dans ses gènes. Un groupe finno-américain (Thompson et coll. 2001) a comparé par imagerie RMN les cerveaux d'un ensemble de 40 sujets, composé de 10 paires de jumeaux monozygotes et de 10 paires de jumeaux dizygotes de même âge et de même sexe, de même préférence manuelle et même niveau social. Il existe une corrélation parfaite dans la distribution de la matière grise chez les vrais jumeaux au niveau des aires frontales, sensori-motrices et périsylviennes (du langage). Une corrélation beaucoup moins élevée est trouvée entre jumeaux dizygotes, en particulier au niveau des aires déjà mentionnées, sauf pour les aires du langage qui sont corrélées à 90 %. Le « pouvoir des gènes » est donc considérable au niveau de l'anatomie macroscopique du cerveau.

L'identification des événements génétiques à l'origine du cerveau de l'*Homo sapiens* est encore très imparfaite. Citons deux séries de résultats récents. D'abord l'identification des gènes de la microcéphalie nous apporte une information très précieuse sur l'accroissement de la taille du cerveau qui s'est produit dans la lignée humaine « des singes à l'homme ». La microcéphalie est une maladie héréditaire mendélienne qui se manifeste par une réduction différentielle du volume du cerveau à 1/3 de sa valeur normale (environ 400 cm³, comme le cerveau de l'Australopithèque). Elle se rencontre chez 2 % des nouveaux-nés et se manifeste avec deux types de syndromes : 1) un « fonctionnement élevé » : le cerveau est en quelque sorte « miniature » avec néanmoins une plication corticale simplifiée ; les enfants marchent à deux ans, mais leurs capacités de langage restent très limitées : les gènes ASPM et MCPH1 en homozygotes ou SHH en hétérozygotes causent le déficit ; 2) un « fonctionnement réduit » : le cerveau présente des anomalies anatomiques, le retard mental est profond, avec spasticité et mortalité en bas âge ; d'autres gènes interviennent comme ARFGF₂ ou ATR. La « sélection positive » en faveur des gènes dont la mutation entraîne la microcéphalie peut être suivie, de « manière théorique », en comparant, dans la séquence de ces gènes, le taux de substitutions non synonymes Ka (avec changement d'acide aminé) au taux de substitutions synonymes Ks. Une sélection positive a effectivement lieu pour les gènes ASPM et MCPH1 qui montrent une évolution accélérée dans la lignée humaine (des anthropoïdes à l'homme pour ASPM et des singes aux anthropoïdes pour MCPH1) (Gilbert et coll. 2005). La biochimie du produit de ces gènes révèle une surprise étonnante. Les protéines ASPM et MCPH1 règlent la prolifération des neuroblastes. Ce sont en fait des protéines associées aux microtubules qui interviennent dans la formation du fuseau achromatique. Elles contrôlent le nombre/l'orientation des divisions cellulaires dans le neuroépithélium et, de ce fait, tout simplement la taille du cerveau (rev. Gilbert et coll. 2005 ; Bond & Woods, 2005).

L'évolution d'autres gènes qui s'expriment dans le cerveau a été étudiée par la même méthode du rapport Ka/Ks et Dorus et coll. 2004 a montré que : 1) les gènes qui s'expriment dans le système nerveux central évoluent plus rapidement que les gènes de ménage des rongeurs aux primates ; 2) parmi les gènes du système nerveux les gènes de développement type microcéphalie évoluent le plus vite ; 3) « les gènes de l'esprit » évoluent plus rapidement chez les ancêtres

directs de l'homme que dans les autres lignées. Cette évolution se poursuit-elle de nos jours ? Pour ces auteurs, ce serait le cas. Il y aurait eu une accélération de l'évolution de la microcéphaline il y a 37 000 ans (avec l'explosion du comportement symbolique en Europe) et de ASPM il y a 5 800 ans, juste avant la fondation de la première ville au Proche-Orient (Balter, 2005). L'évolution serait toujours en cours...

Depuis *l'Homme neuronal*, de nouveaux ancêtres possibles de la lignée humaine ont été identifiés. Parmi ceux-ci, *Sahelanthropus tchadensis* par Brunet et coll. 2002. Celui-ci possède un crâne qui ressemble à celui du chimpanzé, de dos, et à l'australopithèque, de face. Il aurait vécu il y a 6-7 millions d'années dans le bassin du Tchad, en Afrique, et serait donc bien plus ancien que *Australopithecus* et *Ardipithecus*. Il serait quasi-contemporain de *Orrorin tugenensis*. Question non résolue : s'agit-il d'un ancêtre de la lignée proprement humaine, de la lignée des antroïdes — une « gorillette » — ou au contraire un ancêtre commun aux deux lignées ? Il est difficile de le dire. Nous contemplons une évolution « buissonnante » des ancêtres de l'homme dont la génomique détaillée nous serait fort utile.

La séquence du génome du chimpanzé n'est pas achevée, mais ce que l'on connaît est déjà fort instructif. Il n'y a que 1,2 % de différences génétiques entre le chimpanzé et l'homme, soit en définitive, 18×10^6 changements de paires de bases, principalement dus, semble-t-il, à des événements chromosomiques relativement macroscopiques : fusion (les chromosomes 2p et 2q du chimpanzé fusionnent en un seul chromosome 2p + q chez l'homme), mais aussi translocations, inversions, duplications. L'arbre phylogénétique hypothétique fondé sur les homologues de séquence place la divergence homme-chimpanzé à 4-8 MA, celle avec des gorilles il y a 5-8 MA et celle avec des orangs-outangs il y a 12-15 MA — le chimpanzé étant le plus proche de l'homme, l'orang-outang le plus éloigné.

Un aspect assez inattendu des travaux sur le génome humain est la grande *variabilité* de celui-ci d'un *individu* à *l'autre*. Les 0,1 % de différence de séquence inter-individuelle sont de plusieurs types (Paalo, 2003) :

- *Variations en « blocs »*

Des « blocs haplotypes » de 5 000 à 200 000 pb font de notre génome une *mosaïque* : 928 d'entre eux ont été étudiés en Afrique, Asie, Europe, 51 % sont trouvés dans trois continents, 72 % dans deux continents et 28 % dans un seul continent. Dans ce dernier cas, 90 % se trouvent en Afrique, où la variabilité est la plus grande. À l'extérieur de l'Afrique, on rencontre l'ensemble des variations africaines, ce qui fait de l'Afrique le berceau de l'humanité. *L'Homo sapiens* se serait développé entre 50 et 200 000 ans à partir d'une population d'environ 10 000 individus d'origine africaine. D'autre part, l'homme de Néanderthal, selon Paabo, n'aurait pas contribué au pool génétique de l'homme moderne (données

de l'ADN mitochondrial). Toutefois, ce point de vue est contesté. Quant à la variabilité génétique de nature « ethnique », elle ne correspond qu'à 10 % de la variabilité génétique globale de l'espèce humaine. La variabilité interindividuelle en termes de blocs haplotypes est beaucoup plus importante et le génome d'un individu en Europe peut être beaucoup plus proche de celui d'une personne d'Afrique ou d'Asie que de celui d'une autre personne en Europe.

- *Variants structuraux*

Des variants de moindre ampleur, ou SNP, séquences d'ADN courtes de moins de 1 000 pb (insertions, délétions, inversions, duplications) sont une source de variabilité importante. On en rencontre environ 10 millions dans les populations humaines (1 nucléotide sur 300 dans le génome d'un individu). À côté des SNP, des variants microscopiques ou submicroscopiques de plus grande taille 3 Mpb ou plus, visibles souvent après coloration chromosomique (ex. trisomie 21) sont abondants (voir Fenk et coll. 2006). Sur 100 génomes individuels étudiés, 600 variant d'au moins 100 Mb ont été identifiés : variations du nombre de copies (de 12 à 100 par individu « sain »), inversions (fréquemment conséquences des phénotypes pathologiques comme hémophilie, dystrophie, syndrome de Williams ou d'Angelman... 5 à 9 % dans la population générale). La variabilité de type SNP ou submicroscopique est considérable dans les populations humaines et est responsable de différences interindividuelles quantitatives concernant la réponse aux médicaments, la prédisposition aux maladies, les capacités d'apprentissage. Enfin, l'intégration récente de rétrovirus dans le génome a été examinée chez le chimpanzé (Jern et coll. 2006) dont le génome, comparé à celui de l'homme, montre deux grands groupes de γ -rétrovirus (PtG1 et PtG2) présents seulement chez le chimpanzé et pas chez l'homme, et deux autres groupes communs. Fait surprenant, les séquences des rétrovirus PtG1 et PtG2 se retrouvent dans le génome de deux babouins et d'un macaque. S'agirait-il de transfert horizontal *entre* espèces dû à l'infection du chimpanzé par ses proies ?

En conclusion, la génomique humaine révèle chaque jour de nouveaux gènes candidats qui nous permettent de mieux comprendre l'évolution du « génome de l'esprit », mais montre également une variabilité considérable des génomes individuels qui peut contribuer à la variabilité des dispositions cérébrales normales et pathologiques.

IV. Le protéome et la morphogenèse cérébrale : de 1 à 3 dimensions

La mise en place du plan d'organisation du corps et du cerveau, en particulier, résulte d'une combinatoire organisée dans l'espace et dans le temps de régulations d'expressions géniques. Arendt et Nubler-Jung (1997) ont montré comment la transition d'une organisation avec chaîne nerveuse ventrale (polychètes) à une organisation avec chaîne nerveuse dorsale (chordés) pouvait se réduire à des mouvements de gastrulation d'une extrême simplicité qui pourraient être sous le

contrôle d'un nombre réduit de gènes de type homéotique. Ils ont d'autre part souligné la grande similitude existant entre l'expression des gènes de développement du système nerveux chez la drosophile et chez la souris, en particulier pour la distribution longitudinale du produit de ces gènes, la distribution segmentaire étant plus variable de la mouche à la souris. La conservation du plan d'organisation moléculaire du système nerveux en développement est remarquable de la mouche à la souris, à l'homme...

Ces idées reprennent et étoffent celles déjà présentes dans *l'Homme neuronal*, mais butent encore sur les mécanismes propres à la complexification de l'organisation du cerveau qui s'est développée dans le cadre de ce plan d'organisation. Un trait singulier, mais qui peut être d'importance générale, est l'accroissement différentiel de surface de certains territoires cérébraux. L'exemple le plus évident est celui du néocortex dont l'expansion par rapport aux cortex archaïques signe l'évolution des mammifères. Plus discrète, mais non moins importante est l'expansion de la surface relative du cortex frontal qui de 3,5 % chez le chat et 8,5 % chez le singe écureuil, et passe à 11,5 % chez le macaque, 17 % chez le chimpanzé et 29 % chez l'homme (Fuster, 1989).

Un modèle expérimental simple peut aider à la compréhension des mécanismes mis en jeu : celui du rôle des facteurs de transcription à homéo-domaine EmX2 et « paired-box » Pax6 dans la spécification des aires corticales chez la souris. Ces deux protéines sont exprimées dans l'épithélium dorsal télencéphalique sous forme de gradient rostro-caudaux opposés : EmX2 haut niveau caudal, Pax6 haut niveau rostral. Les souris mutantes invalidées pour chacun de ces gènes ont été identifiées et les conséquences sur la différenciation des aires corticales mesurées soit avec la Cadhérine 8 (aires motrices rostrales), soit avec la Cadhérine 6 (aires soma-sensorielles latérales) chez la souris EmX2^{-/-}. Comme prévu, il y a expansion postérieure des territoires rostraux ; chez la souris Pax6^{-/-} le contraire se produit, les territoires latéro-caudaux progressent vers l'avant. On peut concevoir que des gènes de ce type, Pax6 en particulier, règlent la surface corticale relative occupée par le cortex frontal.

On sait depuis Brodmann que les aires corticales se définissent par une cytoarchitecture homogène que délimitent des frontières abruptes. La question de l'expansion d'une aire corticale se pose donc en terme de déplacement d'une frontière. Le modèle computationnel proposé par Kerszberg & Changeux (1994) répond à cette question avec un coût moléculaire fort modeste. Il se fonde sur un mécanisme général d'expression d'un gradient embryonnaire tel qu'on peut l'observer aux étapes précoces du développement chez la drosophile. Certains produits de gènes maternels forment un gradient antéro-postérieur comme *bicoid*, d'autres forment une frontière abrupte comme *hunchback*, d'autres enfin forment une bande transversale comme *Krüppel*. Le modèle s'intéresse à la formation d'une frontière d'expression d'un gène zygotique (qui s'exprime à partir des noyaux de l'embryon *hunchback* appelé Vernier (V)), à une position définie le long d'un gradient antéro-postérieur continu d'un morphogène M. L'idée de base

est que M et V coopèrent pour régler l'expression du gène V de sorte que c'est à une concentration critique de M que se forme suffisamment de complexe MV pour que le gène V soit transcrit. Cela se concrétise en supposant que V et M forment plusieurs dimères possibles, qui se fixent sur le promoteur du gène V, le dimère MV étant le plus efficace pour stimuler la transcription. La frontière est donc définie par la concentration de MV qui dépend de M et de l'activité transcriptionnelle du gène V. Une autocatalyse a lieu dans la formation de l'hétérodimère MV, d'où la frontière d'expression génique très raide. La position de la frontière change en fonction de la forme du gradient initial de morphogène mais aussi de l'affinité du complexe transcriptionnel, de son efficacité... Des changements très modestes de la structure de facteurs de transcription peuvent avoir des conséquences dramatiques sur la position de frontières ... et donc de la complexification du cerveau !

V. Épigenèse par stabilisation sélective des synapses

Le chapitre sur « l'épigenèse » est celui de l'*Homme neuronal* qui a eu le plus d'impact. Il a été repris et approfondi dans *l'Homme de Vérité* de 2002 et conserve toute sa validité. Une remarque cependant sur l'usage du mot « épigenèse » : il est de plus en plus utilisé par les biologistes moléculaires du développement dans le sens de régulation de l'expression des gènes au cours de l'embryogenèse, essentiellement au niveau de la chromatine (modifications covalentes des histones, etc.). Dans l'article fondateur de Changeux, Courrège, Danchin (1973), le terme est utilisé pour spécifier le mécanisme proposé, la stabilisation sélective de synapses par l'activité qui a lieu, bien plus tard, au cours du développement fœtal et post-natal. Ce mécanisme de sélection darwinienne non génétique, on le sait, contraste avec l'hypothèse plus innéiste de la « validation fonctionnelle » de Hubel et Wiesel et avec celle plus empiriste de la « croissance orientée ». Le théorème de variabilité selon lequel « different learning inputs may produce different learning organizations and neuronal functioning abilities, but the same behavioral ability » répond aux critiques des cognitivistes comme Fodor selon lequel il est sans intérêt de tenter un lien entre « neurologie et psychologie » puisque cette relation est éminemment variable !

a) Rôle de l'activité spontanée dans l'épigenèse par sélection

Cet aspect, très important, de la théorie originale (Changeux & Danchin, 1976) était mis en relief dans l'*Homme neuronal* avec une section du chapitre sur l'épigenèse intitulé : « Les rêves de l'embryon ». Depuis, Lamberto Maffei puis Carla Shatz ont poursuivi l'analyse avec le système visuel en démontrant la présence d'une activité spontanée importante dans la rétine fœtale qui se trouve être propagée sous forme d'onde cohérente qu'un effecteur nicotinique (l'épipibatidine) (Shatz) désorganise. Des souris invalidées pour la sous-unité $\beta 2$ (et $\alpha 4$) du récepteur nicotinique ont permis de démontrer l'importance majeure de cette

activité spontanée dans le développement des voies visuelles jusqu'au cortex cérébral. Les souris $\beta 2^{-/-}$ dépourvues de liaison de nicotine de haute affinité montrent une altération propre de la ségrégation des projections rétiniennes sur le corps grenouillé dorso-latéral (CGL) et sur le colliculus (Rossi et coll. 2001) et une réorganisation physiologique du CGL, tant pour l'organisation oculaire, que pour la rétinitopie et la réponse on/off. On note à la fois gains et pertes de fonction (Grubb et coll. 2003). Enfin, la carte rétinitopique de la rétine sur le colliculus supérieur est altérée chez les souris $\beta 2^{-/-}$ (Mrsic-Flogel et coll. 2005). L'activité spontanée « organisée » de la rétine est donc *nécessaire* à la mise en place des voies visuelles, de la rétine au colliculus et au cortex visuel.

b) Épigenèse croisée entre modalités sensorielles distinctes

Un autre développement récent de la théorie est offert par les expériences remarquables de réafférentation entre voies sensorielles de modalités différentes, comme vision et audition. Diderot, Helvétius et les Encyclopédistes se posaient déjà la question de ce que serait la représentation du monde d'un sujet possédant mille doigts ou d'un sujet chez lequel le nerf auditif serait remplacé par le nerf optique ? Verraient-ils le monde autrement ? L'expérience a été réalisée par Sur et coll. (1998) sur le furet nouveau-né. Ceux-ci enlèvent colliculus supérieur et aires visuelles primaires ainsi que d'autres voies et, dans ces conditions, la rétine se projette sur le corps genouillé moyen (MGN) des voies auditives. Quelques semaines après l'opération, on constate que, anatomiquement, les axones visuels se terminent sur le MGN et que des cellules du MGN répondent désormais à des stimuli visuels ; mieux, les cellules du cortex auditif répondent à des bornes lumineuses de manière sélective à l'orientation comme les cellules complexes du cortex visuel ! Le cortex auditif primaire de l'animal normal montre une représentation *unidimensionnelle* de la cochlée, celui du cortex auditif ré-afférenté une carte *bidimensionnelle* de la rétine (Roe et coll. 1990) ; les modules d'orientation visuelle et les connexions horizontales à longue distance sont semblables dans le cortex auditif ré-afférenté à celles trouvées dans le cortex visuel normal. Frost et ses collègues (2000) ont étudié le comportement de discrimination visuelle de stimuli variés (noir/blanc, raies horizontales/verticales, carrés, etc.) dans un test d'apprentissage, chez le hamster après/sans ré-afférentation du cortex auditif par des voies visuelles. Le résultat est sans ambiguïté : les animaux ré-afférentés ont un comportement très semblable à celui des animaux normaux. La permutation des afférences sensorielles entraîne une réorganisation globale des voies cérébrales au bénéfice de la voie sensorielle privilégiée !

c) Compensation sensorielle chez les sujets aveugles

Dans la « Lettre sur les aveugles », Diderot notait chez l'aveugle du Puisieux de remarquables compétences tactiles qu'il considérait déjà comme supérieures à la normale. L'imagerie cérébrale a révélé de remarquables réorganisations de

l'organisation fonctionnelle du cerveau des aveugles. Le groupe de Goffinet dans les années 90 notait par PET une activation du cortex visuel chez le sujet aveugle lors de la lecture tactile du Braille. L'activation des aires primaires *et* secondaires est bilatérale chez le sujet aveugle alors que dans les mêmes conditions on note une désactivation chez le sujet normal. Les méthodes de potentiels évoqués et de RMf ont confirmé ces premières observations qui montrent une ré-afférentation en profondeur du cortex cérébral chez le sujet aveugle, en particulier des aires visuelles par les stimuli tactiles somato-sensoriels. Bückel et coll. (1998) et Leonardo Cohen et coll. (1999) ont découvert, de plus, que celle-ci diffère chez les aveugles nés et chez les aveugles tardifs. Leonardo Cohen a démontré que si la cécité se manifeste après l'âge critique de 14-16 ans, l'activation du cortex visuel primaire est moindre que chez les aveugles nés. D'autre part, la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) des aires occipitales entraîne des erreurs dans la lecture du Braille chez l'aveugle, mais est sans effet sur la lecture tactile de caractères romains en relief chez le sujet voyant (par contre des erreurs apparaissent si la TMS est appliquée sur le cortex pariétal). Un AVC entraînant une lésion occipitale chez une femme aveugle de naissance sachant lire le Braille entraîne une alexie du Braille. D'autre part, si on bande pendant cinq jours les yeux d'un sujet adulte voyant, un recrutement des aires occipitales par des stimuli tactiles s'observe ! Y a-t-il croissance rapide de connexions ? Ou activation de connexions latérales déjà présentes ? La question mérite d'être examinée.

Goldrick & Kanics (2003) ont étudié de manière quantitative l'acuité tactile chez le sujet aveugle et montré une amélioration des performances qui se manifeste par une acuité semblable à celle d'un sujet de même sexe, mais 23 ans plus jeune. Selon la tradition grecque ancienne et la tradition biblique, l'aveugle est une « base de données vivante », particulièrement fiable : Homère est aveugle et le Talmud de Jérusalem (Tractate Shabat 6b) soutient que « les traditions citées par le rabbin Sheshet ne sont pas sujettes au doute puisqu'il est aveugle ». Amedi et coll. (2003) comparent une tâche « cognitive » de génération de verbe par audition et de « mémoire verbale » (rappel d'une liste de 9 noms abstraits après une semaine). Les sujets aveugles présentent les mêmes performances que les sujets voyants pour la tâche de génération de verbe mais des performances accrues pour la tâche de mémoire verbale. Fait remarquable, les aires visuelles s'activent lors de la performance de la tâche de mémoire verbale. Il ne s'agit pas en fait d'une réorganisation « globale » du cortex visuel mais bien d'une réorganisation spécifique « épigénétique » propre à l'aveugle, touchant la lecture tactile et les tâches de mémoire verbale.

d) Enveloppe génétique de l'épigenèse connexionnelle

La théorie initiale de la stabilisation sélective des synapses définissait, sous le terme d'« enveloppe génétique », l'ensemble des déterminants génétiques intervenant dans le guidage axonal : la reconnaissance de la cible, l'adhérence synaptique ou la stabilisation (ou l'élimination) des contacts précoces. Un des acquis

important des dernières années sur ce thème a été la mise en évidence d'altérations pathologiques de l'épigenèse connexionnelle consécutives à des perturbations de l'enveloppe génétique. Celles-ci pourraient être à l'origine de maladies graves de l'enfant.

La *dyslexie* se manifeste par des troubles de la lecture chez l'enfant et de nombreux gènes candidats ont été identifiés ; un gène candidat particulièrement intéressant, découvert par un groupe finlandais (Hannula Jouppi et coll. 2005), est homologue du gène de guidage axonal appelé *ROBO*₁ identifié chez la drosophile et dont l'activation s'accompagne chez la souris de la perturbation des axones du cerveau croisant la ligne médiane.

L'*autisme* a été décrit en 1943 par Léo Kanner comme un déficit dans le développement des relations sociales réciproques, un « trouble du contact affectif » qui apparaît chez l'enfant de 3 ans, qui est quatre fois plus fréquent chez les garçons que chez les filles et s'accompagne d'une accélération de la croissance axonale dans le cerveau entre 6 et 14 mois. Bourgeron et coll. ont identifié deux loci sur le chromosome X associés à l'autisme qui correspondent aux *neuroligines* 4 et 3. Ces neuroligines sont des protéines d'adhésion présentes du côté post-synaptique de la synapse et qui s'associent aux neurexines, protéines déjà mentionnées dans ce cours pour l'extrême diversité des formes obtenues par épissage alternatif. L'altération des neuroligines interférerait avec la synaptogenèse corticale et toucherait plus sélectivement les neurones à axons longs intervenant directement dans l'espace de travail conscient et qui se trouvent plus vulnérables du fait du rapport très élevé du volume synaptique.

Le *syndrome de l'X-fragile* est la forme la plus fréquente de retard mental (QI \leq 50), provoquée par une anomalie de l'extrémité du bras long du chromosome X. Le gène responsable, identifié par Jean-Louis Mandel et ses élèves en 1991, est appelé FMR1. La région codante est de 1,9 kb et les mutations responsables du X fragile se trouvent à l'extérieur de celle-ci : ces mutations résultent de l'expansion de triplets CGG : 230 à 1 000 d'entre elles entraînent la perte de fonction. La protéine FMRP interagit avec des protéines CYFiP qui elles-mêmes interagissent avec RAC₁ qui est une GTPase intervenant dans la réorganisation de l'actine et donc du cytosquelette neuronal engagé dans la stabilisation synaptique ! Dyslexie, autisme, retard mental lié à l'X fragile sont donc produits par des altérations pathologiques de l'enveloppe génétique de l'épigenèse synaptique.

e) Biologie moléculaire de l'épigenèse par sélection

Dans l'*Homme neuronal* étaient déjà mentionnés les travaux alors en cours sur la biologie moléculaire du développement de la jonction neuromusculaire. Une importante étape avait été franchie avec l'identification du récepteur de l'acétylcholine et les moyens d'étudier sa distribution au cours du développement embryonnaire : d'abord réparti uniformément sur la fibre musculaire embryonnaire, le récepteur s'accumule progressivement sous la terminaison motrice locali-

sée au milieu de la fibre musculaire pour former la jonction neuromusculaire, tandis que le récepteur extra-synaptique disparaît. Une compartimentation de l'expression génique a lieu et porte essentiellement sur la transcription. Suivant le modèle proposé par Changeux, Klarsfeld & Heidmann (1987), les « premiers messagers » impliqués sont, soit des facteurs neurotrophiques (neuréguline, CGRP, AGRIN, etc.) pour le domaine jonctionnel, soit l'activité électrique (et l'entrée de Ca^{++} qui accompagne la dépolarisation pour le domaine extra-jonctionnel). À ces premiers messagers correspondent des chaînes de transduction du signal différent qui, finalement, contrôlent des facteurs de transcription distincts qui, eux-mêmes se fixent sur des éléments d'ADN différents, présents sur les promoteurs des gènes codant pour des sous-unités du récepteur distinctes.

Les résultats expérimentaux ont au cours des récentes décennies largement confirmé ce modèle, avec en particulier : 1) au niveau *jonctionnel*, réglé par l'Agrine : l'identification d'une boîte N, de séquence TTCCGG, engagée dans la fixation du facteur de transcription GABP α sous le contrôle de kinases ERK et C-jun ; 2) au niveau *extra-jonctionnel* réglé par l'activité électrique : l'intervention d'un facteur myogénique, du type de la myogénine, se fixant sur une boîte E de séquence CANNTG présent dans le promoteur de la sous-unité $\alpha 1$; 3) la démonstration qu'une déacétylation des histones (histone déacétylase HDAC9) qui contribue à la régression des gènes de la myogénine et des gènes du récepteur nicotinique par l'activité électrique (Schaeffer et coll. 2005) ; 4) la découverte que des mutations dans la boîte N (de la sous-unité ϵ) et de la boîte E (dans le promoteur de la 43K-RAPSYN) entraînent des myasthénies congénitales (référence dans Engel & Ohno, 2003) ; 5) l'élucidation de la structure du complexe supra-macromoléculaire qui agrège les molécules de récepteur dans la membrane sous-synaptique et les stabilise et comprend, en plus de 43K-RAPSYN, MUSK, Utrophin, Syntrophin, Actin, etc., vers le cytosquelette cytoplasmique, et dystroglycan, laminine, agrine, etc., vers l'espace synaptique et la membrane pré-synaptique ; 6) la découverte par Triller & Choquet (2001) que même si la densité élevée des molécules de récepteurs est stable sous la terminaison nerveuse, ces molécules sont mobiles et s'échangent avec les molécules de récepteurs extra-synaptiques ; divers mécanismes de piégeages des récepteurs sous-synaptiques sont plausibles et peuvent intervenir pour régler l'efficacité synaptique. Apéria et coll. (2005) ont ainsi proposé que les transitions allostériques des récepteurs NMDA piègent les récepteurs dopaminergiques, diffusibles.

En conclusion, la biologie moléculaire de l'épigenèse a fait des progrès considérables depuis *l'Homme neuronal* et offre un paysage entièrement nouveau de multiples mécanismes moléculaires d'apprentissage, insoupçonnés jusque-là.

D'autre part, au niveau plus global, de nombreuses applications sont découvertes chaque jour pour l'épigenèse connexionnelle, comme l'acquisition du langage parlé, des systèmes symboliques, de l'écriture et de la lecture. De nouvelles interfaces sont reconnues avec le développement des cultures, leur propagation et leur diversification, avec les sciences de l'homme en général.

VI. « Problèmes de conscience »

Ce titre reprend celui d'une section d'un chapitre important de *l'Homme neuronal* intitulé « les objets mentaux ». Sous ce titre, j'abordais déjà une question, popularisée par la suite par Francis Crick et Gerald Edelman, et largement débattue, qui est celle, non pas tant *des* « *corrélats* » neuronaux de la conscience (« Neural Correlation of Consciousness »), mais *des bases neurales de la conscience*. À la page 197, j'écrivais : « Au niveau d'intégration où nous nous situons désormais, ce qu'il est convenu d'appeler la "conscience", se définit comme un système de régulation global qui porte sur les objets mentaux et leurs calculs. Une manière d'aborder la biologie du système de régulation consiste à en examiner les divers *états* et à identifier les mécanismes qui font passer d'un état à l'autre ». L'exemple des hallucinations, puis celui des transitions veille-sommeil et du rôle de la formation réticulée avec ses divers systèmes neuromodulateurs, étaient présentés. Je suggérais que des voies réciproques, en retour, du cortex vers le tronc cérébral, contribuent à une « intégration entre centres » et que du « jeu de ces régulations emboîtées naît la conscience ». J'appliquais de ce fait à la conscience le concept de « ré-entrées », utilisé par Edelman dans le cas de la sélection des synapses, idée qui sera reprise ultérieurement par Edelman lui-même pour la conscience. Le « calcul des émotions » était également mentionné avec une citation de Sartre pour qui « l'émotion serait un mode d'existence de la Conscience », ce qui m'amenait à souligner le rôle des émotions dans l'évolution des « calculs » conscients. Ce chapitre se concluait avec la proposition que « l'Homme n'a désormais plus rien à faire de "l'Esprit", il lui suffit d'être un Homme neuronal ». Ce même point de vue était repris bien après par Francis Crick dans « The astonishing hypothesis » de 1994.

La stratégie que nous avons adoptée depuis pour une étude scientifique de la conscience, essentiellement Stanislas Dehaene et moi-même, repose sur l'élaboration de « modèles ». Ceux-ci ont pour but « de représenter un comportement ou un processus "mental" sur la base d'une architecture neurale minimale mais réaliste et de distributions d'activité, si possible en termes mathématiques » et « d'établir des relations causales entre un comportement spécifique ou même un processus mental *subjectif* et des mesures neurales *objectives*, qui peuvent être mises à l'épreuve expérimentalement du niveau moléculaire au niveau cognitif ».

Tout théoricien est cependant conscient du fait que, étant une « production de son cerveau », « le meilleur modèle ne donnera jamais [...] une description complète et exhaustive de la réalité ». Cette stratégie de modélisations en fait n'est pas neuve : elle poursuit et étend une tradition pastorienne qui a toujours été celle de la biologie moléculaire. Désormais, elle s'applique à des niveaux d'organisation de plus en plus élevés, à commencer par les modèles d'épigenèse par sélection de synapse, au niveau des *réseaux de neurones*, puis à leur extension à des *ensembles importants de neurones* suivant les modèles de la physique statistique (Toulouse, Dehaene & Changeux, 1985). Ce dernier modèle possède la propriété

intéressante, qui va au-delà du modèle classique de Hopfield (1982), celle de fonctionner comme un « palimpseste ». Au lieu de s'effondrer de manière catastrophique quand on ajoute de plus en plus de mémoires, il développe un régime stationnaire où seules les mémoires récentes peuvent être rappelées, les mémoires les plus anciennes s'effaçant progressivement. Cette propriété globale d'empan de mémoire dépend en fait de propriétés microscopiques particulièrement simples comme, par exemple, le nombre moyen de synapses par neurones (Nadal et coll. 1986). Le modèle qui suit (Dehaene, Changeux, Nadal, 1987) portait sur l'apprentissage de séquences temporelles, comme le chant des oiseaux. Là encore le mécanisme simple de « triade synaptique » crée un ordre global : celle-ci introduit une séquence temporelle obligatoire dans l'activation de deux synapses. D'autre part, le modèle postule une architecture macroscopique en trois couches de « groupes de neurones » reliés entre eux par des triades synaptiques. Enfin, la production spontanée de « pré-représentations » de séquences allant d'un groupe de neurones à l'autre permet une *sélection par résonance* avec le percept d'entrée. Un apprentissage de séquences temporelles par sélection peut désormais se produire.

La modélisation de fonctions cognitives a été abordée par la suite (Dehaene, Changeux, 1989, 1991) avec le projet de construire un « organisme formel » capable d'effectuer des tâches de réponse différée de type A non B, ou « delayed matching to sample », et des tâches de tri de cartes de Wisconsin, sachant que la performance de toutes ces tâches dépend de l'intégrité du cortex préfrontal. Toutes demandent un « effort mental » (le mot « effort conscient » aurait pu être utilisé mais, par souci de prudence, ne le fut pas). L'architecture de base de l'organisme formel proposé repose sur deux principes : 1) la distinction de *deux niveaux d'organisation* : un niveau de base sensori-moteur et un niveau supérieur (analogue du *supervisory attentive system* de Shallice) où se situe un générateur de diversité encodé par des groupes de neurones-règles dont l'activité varie alternativement d'un groupe à l'autre ; et 2) l'intervention de *neurones de récompense* — ou de renforcement positif ou négatif — dans la sélection de la règle qui s'accorde avec le signal reçu du monde extérieur (donné par exemple par l'expérimentateur). Le modèle de 1991 permet en plus : 1) la mémorisation des règles testées avec la possibilité de rejeter des règles par raisonnement ; 2) le test interne des règles en cours par auto-évaluation ; et 3) la détection de coïncidence entre règle anticipée et signal de récompense par des récepteurs allostériques présents à des sites stratégiques.

Le test de la Tour de Londres qui lui aussi mobilise le cortex préfrontal, fit lui-même l'objet d'une modélisation (Dehaene et Changeux, 1991), qui proposait une synthèse entre une organisation hiérarchique, un système d'évaluation ascendant et un système de planification descendant, permettant d'organiser des séquences de déplacements successifs menant à la réalisation d'un but défini.

Avec le cours de 1992, l'année qui suivit la publication du modèle de la tâche de Wisconsin avec Stanislas Dehaene, le ton change. Il est consacré très

explicitement aux *bases neurales des états de conscience* et d'attention. À cette occasion, je reprenais les diverses définitions de la conscience : depuis le « sentiment intérieur » de Lamarck en 1809 ; les « nouveaux états groupés s'intercalant entre les états groupés primitifs et créant une conscience indépendante du milieu extérieur » de Spencer (1955), un « milieu intérieur » mental analogue du milieu intérieur de Claude Bernard ; un des niveaux hiérarchiques les plus élevés, « les moins organisés, les plus complexes et les plus volontaires » pour Hughlings-Jackson (1870-1882) ; enfin, un « courant de conscience » dynamique pour William James (1890). Plus récemment, Llinas, Crick, Edelman, parmi d'autres se sont intéressés à la conscience, mais aucun n'a proposé un modèle neuro-computationnel explicite. Bernard Baars (1988), par contre, dans son ouvrage « *A cognitive theory of consciousness* » propose un modèle psychologique où il distingue processus encapsulés et non conscients, et espace de travail conscient toutefois sans base neuronale pertinente.

Je suggérais dans ce cours d'étendre le modèle de Dehaene & Changeux (1991) au « compartiment conscient » de Bernard Baars. Un long travail de réflexion avec Stanislas Dehaene s'ensuivit, il prit environ 5 ans, avant que soit proposé un modèle plausible des bases neuro-anatomiques de l'espace de travail conscient de Baars. Celui-ci peut se définir comme un espace de simulation, supra-modal, d'actions virtuelles, où s'évaluent buts, intentions, programmes d'action, etc., en référence à l'interaction avec le monde extérieur, les dispositions innées, le soi et l'histoire individuelle, les normes morales et les conventions sociales internalisées sous forme de traces de mémoire à long terme. L'hypothèse fondamentale du modèle de Dehaene, Kerszberg & Changeux (1998) est que les neurones pyramidaux du cortex cérébral, qui possèdent des axones longs et sont susceptibles de relier entre elles des aires corticales distinctes et même des hémisphères cérébraux, souvent de manière réciproque, constituent la base neurale principale de l'espace de travail conscient. Ces neurones, observés initialement par Ramon y Cajal, sont présents, essentiellement, mais pas exclusivement, dans des couches II et III du cortex cérébral et sont particulièrement abondants dans le cortex préfrontal, pariéto-temporal et cingulaire, formant en quelque sorte un « circuit neuronal » de l'espace de travail conscient. Il est tout à fait remarquable que des tâches cognitives qui donnent accès à la conscience entraînent une activation de ce circuit alors que celui-ci ne s'active pas lors du traitement non conscient (tâches de masquage ou de clignement attentionnel (Dehaene et Sergent)). Il est intéressant de noter que ce circuit est très fortement inhibé dans l'état végétatif, lors de l'anesthésie générale ou du coma (Laureys). Enfin, la dynamique de l'accès à la conscience a pu être mesuré récemment par des méthodes électroencéphalographiques sur le modèle du clignement attentionnel et révèle un maximum d'amplitude entre 300 et 400 millisecondes (Sergent et coll. 2006). Cet accès est tardif comparé aux données de Zéki et se produit de manière brutale de « tout-ou-rien ». Le modèle de Dehaene, Sergent, Changeux (2003) rend compte de cet effet de seuil sur la base de connexions en retour — de haut en bas — des

neurones de l'espace de travail conscient vers les aires sensorielles primaires et secondaires. La comparaison entre données théoriques et expérimentales est satisfaisante. C'est, je pense, la première tentative « réussie » de modélisation connexionniste de l'accès à la conscience.

Le chapitre sur la conscience s'est achevé avec le concept de « règle épigénétique ». Il est essentiellement motivé par l'observation simple que tout modèle connexionniste réaliste qui prend en compte le nombre immense de neurones cérébraux et de leurs interconnexions se heurte très rapidement à une explosion combinatoire. Il existe des dispositifs cérébraux qui « encodent » cette combinatoire et sont chez l'homme acquis par l'apprentissage. D'où la propriété de « règle épigénétique » qui se construit à la suite de raisonnements, calculs, jugements, etc., et évite d'innombrables et inopérants essais et erreurs, restreignant le nombre de choix possibles dans l'espace de travail conscient (Changeux, 2002). Les conséquences sont importantes en mathématique, linguistique, esthétique ou éthique. On peut concevoir la sélection et mise en mémoire d'une « règle efficace » comme la sélection d'une distribution de connexions, d'états concertés d'ensembles de neurones, transmissibles de manière épigénétique, au niveau du groupe social par un mécanisme d'imitation ou de récompense partagée... C'est là une question importante à examiner avec attention dans le cadre de la relation entre neuroscience et sciences humaines.

VII. Le Beau, le Bien, le Vrai

Le dernier cours s'est achevé avec l'esquisse de problématiques où l'intégration sciences humaines-neuroscience peut être enrichissante pour la connaissance. On en revient aux trois questions de Platon sur le Beau, le Bien, le Vrai, en dehors, bien entendu, de tout contexte essentialiste. Le thème du Beau regroupe les activités esthétiques sous la forme d'une communication inter-subjective impliquant les émotions, en harmonie avec la raison, et renforçant le lien social, sans progrès mais en constant renouvellement. Le thème du Bien revient à la normativité éthique, la recherche d'une vie bonne de l'individu avec les autres dans le groupe social, encadrée par des normes rationnelles avec progrès dans les conditions de vie. Le Vrai est la visée de la recherche scientifique à la poursuite de vérités objectives rationnelles, universelles et cumulatives, avec constante remise en question critique mais progrès des connaissances. Chacun de ces thèmes porte sur des « représentations sociales » de type distinct.

Considérons d'abord *l'œuvre d'art et la neuro-esthétique*. L'œuvre d'art est destinée à la communication intersubjective des émotions, elle possède un pouvoir évocateur qui rend conscientes les mémoires à long terme (non conscientes) et leur signature émotionnelle, les fait partager (par empathie) et possède, de ce fait, une pluralité de significations ; c'est un poème visuel construit sur la rime et le contraste entre éléments visuels (Humphrey, 1980). Sur le plan neurobiologique, le plaisir esthétique est supposé mobiliser (Changeux, 1987), d'une manière

concertée, des ensembles de neurones qui réunissent les représentations mentales les plus synthétiques élaborées par le cortex préfrontal avec l'activité du système limbique. Le « percept » qui, pour Michel Onfray, nous « cloue d'étonnement et d'admiration par son efficacité esthétique, brutale, immédiate, sidérante » correspondrait, selon moi, à un accès global de multiples représentations neurales, actuelles et mémorisées, visuelles et émotionnelles, dans l'espace de travail neuronal. Les prédispositions neurales à l'expérience esthétique sont d'abord les voies visuelles et les multiples aires organisées de manière parallèle et hiérarchique, de la rétine au cortex frontal, avec l'analyse du mouvement, de la profondeur, de l'organisation spatiale (voie dorsale) et avec la reconnaissance des objets, des visages, la perception des couleurs (voie ventrale) ; ensuite, les circuits neuronaux des émotions, tels que les décrit Panksepp (1992) pour le système limbique avec des sous-ensembles pour les motivations, désirs (dopamine), agressions, colères (acétylcholine), peurs et paniques, détresses (opiacés). En accord avec les hypothèses considérées, le système limbique est très étroitement interconnecté avec le cortex préfrontal ; des travaux d'imagerie fMRI récents (Jacobsen et coll. 2006) montrent effectivement une mobilisation fronto-cingulaire pour le jugement esthétique alors qu'une mobilisation pariéto-motrice a lieu pour le jugement de symétrie.

Les règles épigénétiques concernées par les créations artistiques sont : 1) l'adéquation au réel ou *mimésis* : cette règle d'imitation du réel par l'artiste est loin d'être suivie universellement ; 2) le *consensus partium* ou règle de l'harmonie des parties avec le tout. Celle-ci est, me semble-t-il, très générale : même dans le cas des œuvres abstraites, ou « pop », il y a composition ; 3) la *parcimonie* est, elle aussi assez générale : pour Herbert Simon (1997), elle est critère de beauté d'une proposition scientifique et, bien sûr, d'une œuvre d'art dans la mesure où elle explique beaucoup à partir de peu ; 4) la *nouveauté* est, elle aussi, universelle : elle lutte contre la fatigue esthétique, le déjà vu, le trop vu et incite l'artiste à se renouveler ; 5) la *tranquillité*, le fait de rêver en liberté, la catharsis ; 6) l'*exemplum*, les « belles idées », véhicule la conception du monde de l'artiste, son message éthique universel.

L'origine évolutive du sens éthique, déjà présent chez l'oiseau, est multiple : 1) sélection sexuelle avec Darwin (1871) : la beauté sert de publicité, de signal honnête de bonne santé, d'aptitude évolutive (fitness) ; 2) sélection de groupe (Sober & Wilson) : l'art sert à renforcer les comportements coopératifs dans la survie générale de l'espèce ; 3) l'art sans contrainte normative réconcilie l'homme avec lui-même en vivant des expériences esthétiques communes — intercommunautaires — à l'échelle planétaire.

La nature et la destination des *normes morales*, la *neuroéthique*, diffèrent radicalement de celles des règles de l'art, en ce sens qu'elle ne porte pas sur la communication intersubjective d'un quelconque plaisir esthétique mais sur des règles de vie délibérées et conscientes de l'individu au sein du groupe social avec, pour première visée, le règlement des conflits interindividuels. Alors que l'on

peut dire que l'art ne progresse pas, mais se renouvelle constamment, les normes morales sont susceptibles d'évoluer avec les conditions de vie qu'améliorent en permanence les progrès de la science et de la technique. C'est d'ailleurs le rôle des comités d'éthique que de contribuer à cette évolution.

Les prédispositions neurales engagées dans la normativité éthique incluent :

- 1) *l'empathie* ou la capacité de l'individu à se représenter les états mentaux d'autrui, d'attribuer aux autres connaissances, croyances, émotions, à reconnaître une éventuelle différence/identité entre les états mentaux des autres et les siens ;
- 2) l'inhibition de violence ou la *sympathie*, qui consiste à arrêter le geste qui fait souffrir autrui et, éventuellement, lui porter secours.

Les règles épigénétiques qui vont contribuer à la mise en place de normes morales incluront la distinction entre prescriptions conventionnelles propres à une culture définie et les obligations morales communes à la plupart, sinon à toutes les sociétés. La déclaration des droits de l'homme de 1789 et surtout la déclaration universelle de 1948 expriment cette volonté d'universalité.

La visée des *représentations scientifiques* est de contribuer à la recherche de « vérités objectives » universelles et cumulatives qui entraînent un progrès des connaissances, des techniques et de l'industrie. Les prédispositions neurales incluent celles déjà mentionnées de l'esthétique et de l'éthique, avec en plus, la capacité de « *distanciation* », de distinction d'un point de vue centré sur soi, ou égocentrique, d'un point de vue extérieur ou allocentrique (Berthoz).

Les règles épigénétiques vont avant tout être celles de la rationalité d'une proposition, avec les règles de la logique, mais également l'examen critique et le débat public, en vue de sélectionner la solution qui marche, la plus adéquate au réel, la plus acceptable pour tous et donc la plus universelle. Un des traits les plus critiques du mouvement scientifique est d'accepter la révision d'une « vérité » établie et également de *progresser* constamment dans la connaissance du monde et de nous-mêmes. La dynamique de la science se fonde tout autant sur la proposition de modèles théoriques, représentations mentales d'un objet, d'un processus, d'un univers, etc., que sur la mise à l'épreuve expérimentale par la démonstration publique, la validation, l'invalidation de modèles, l'évocation de nouvelles théories, l'imitation, l'innovation et la compétition dans un réseau international de chercheurs qui évolue avec le temps et l'espace.

Pour conclure, je mentionnerai un passage de *l'Homme de Vérité* (p. 412) : « Une meilleure connaissance de l'homme et de l'humanité permettra de valoriser la diversité des expériences personnelles, la richesse des différentes cultures, la multiplicité de leurs conceptions du monde. Ce savoir favorisera la tolérance et le respect mutuel sur la base d'une reconnaissance d'autrui comme un autre soi-même appartenant à une même espèce sociale issue de l'évolution des espèces. » « Il montre également que le cerveau peut permettre à l'humanité d'inventer un futur où l'on pourra atteindre la vie bonne, avec et pour les autres, au sein d'institutions justes. » Il donnera, espérons-le, accès à plus de bonheur. Ne peut-

on dire avec Diderot, que « le seul plaisir durable est, et sera toujours, dans la connaissance objective » ?

COMPTE-RENDU DE L'ACTIVITÉ DU LABORATOIRE DE COMMUNICATIONS CELLULAIRES
2005-2006

Molecular tuning of fast gating in pentameric ligand-gated ion channels
(Thomas Grutter, Lia Prado de Carvalho, Virginie Dufresne, Antoine Taly, Stuart J. Edelstein, Jean-Pierre Changeux. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2005, 102, 18207-18212)

L'étude de chimères recombinantes entre le domaine extra-cellulaire du récepteur nicotinique $\alpha 7$ et le domaine membranaire du récepteur glycinergique montre que seulement deux acides aminés de la boucle 7 (ou boucle-Cys) du domaine extra-cellulaire du récepteur glycinergique et au plus cinq acides aminés de la boucle M2-M3 du domaine membranaire du récepteur $\alpha 7$ suffisent pour contrôler les cinétiques d'activation rapides de la chimère $\alpha 7$ -glycine et du récepteur glycinergique de type sauvage.

Mechanism of Cl⁻ selection by a glutamate-gated chloride receptor revealed through mutations in the selectivity filter (Morten Sunesen, Lia Prado de Carvalho, Virginie Dufresne, Régis Grailhe, Nathalie Savatier-Duclert, G. Gibor, A. Peretz, Bernard Attali, Jean-Pierre Changeux, Yoav Paas. J. Biol. Chem. 2006, 281, 14875-14881)

L'échange de segments polypeptidique entre le récepteur GluClbeta de *Caenorhabditis elegans* et le récepteur nicotinique $\alpha 7$ de vertébrés, montre que la simple substitution d'un acide aminé chargé négativement dans la séquence connectant le premier et le second segment transmembranaire convertit la sélectivité du canal GluClbeta d'anionique à cationique. De plus, l'élimination de charges positives du filtre de sélectivité ne modifie pas d'une manière aussi importante la sélectivité du filtre ionique. Il semble donc que les ions chlore interagissent principalement avec les amides du squelette peptidique.

Hierarchical control of dopamine neuron-firing patterns by nicotinic receptors (Monica Mameli-Engvall, Alexis Evard, Stéphanie Pons, Uwe Maskos, Torgny Svensson, Jean-Pierre Changeux, Philippe Faure. Neuron, 2006, 50, 911-921)

L'enregistrement de l'activité spontanée de neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale chez des souris invalidées pour les sous-unités $\alpha 7$ ou $\beta 2$ du récepteur nicotinique révèle une organisation hiérarchique des distributions d'activité sous le contrôle des récepteurs cholinergiques. L'activation du récepteur contenant la sous-unité $\beta 2$ fait passer les neurones dopaminergiques d'un

état de repos à un état excité où l'activation du récepteur $\alpha 7$ contrôle de manière fine ce dernier état mais seulement quand les récepteurs contenant $\beta 2$ ont été activés.

Genetic dissociation of two behaviors associated with nicotine addiction : beta-2 containing nicotinic receptors are involved in nicotine reinforcement but not in withdrawal syndrome (Morgane Besson, Vincent David, Sandra Suarez, Anne Cormier, Pierre Cazala, Jean-Pierre Changeux, Sylvie Granon. *Psychopharmacology*, 2006, 187, 189-199)

À la différence des souris de type sauvage, les souris invalidés pour la sous-unité $\beta 2$ perdent la capacité de s'auto-administrer la nicotine. Toutefois, ces souris $\beta 2^{-/-}$ montrent des syndromes d'abstinence semblables à ceux du type sauvage comme un accroissement du niveau de cabrages et de sauts lorsque l'abstinence est provoquée rapidement. Les récepteurs contenant la sous-unité $\beta 2$ ne sont donc pas impliqués dans les comportements provoqués par la cessation de consommation de nicotine

Monoamine oxidase inhibitors allow locomotor and rewarding responses to nicotine (A.S. Villegier, L. Salomon, Sylvie Granon, Jean-Pierre Changeux, J.D. Belluzzi, F.M. Leslie, Jean-Paul Tassin. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31, 1704-1713)

Les inhibiteurs de la monoamine oxidase agissent en synergie avec les réponses locomotrices et les réponses de récompense stimulées par la nicotine.

A neurocomputational hypothesis for nicotine addiction (Boris S. Gutkin, Stanislas Dehaene, Jean-Pierre Changeux. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006, 103, 1106-1111)

Il est proposé un modèle neurocomputationnel pour la dépendance à la nicotine qui combine des changements de la réponse des récepteurs nicotiniques exprimés dans les neurones dopaminergiques mésolimbiques avec des apprentissages dans des circuits action/sélection sous contrôle de la dopamine. Ce modèle rend compte, de manière encore préliminaire mais satisfaisante, des processus d'acquisition de la dépendance à la nicotine.

Conscious, preconscious, and subliminal processing : a testable taxonomy (Stanislas Dehaene, Jean-Pierre Changeux, L. Naccache, J. Sackur, C. Sergent. *Trends Cogn. Sci.* 2006, 10, 204-211)

Sur la base de l'hypothèse de l'espace de travail neuronal global une taxonomie est proposée qui distingue entre vigilance et accès au rapport conscient et entre traitement subliminal, préconscient et conscient.

Acquisition and performance of delayed-response tasks : a neural network model (Thomas Gisiger, Michel Kerszberg, Jean-Pierre Changeux. *Cereb. Cortex.* 2005, 15, 489-506)

A model for integrating elementary neural functions into delayed-response behavior (Thomas Gisiger, Michel Kerszberg. *PLoS Comput. Biol.* 2006 Apr., 2e25)

Un modèle de réseau neuronal est proposé qui apprend la tâche « d'appariement retardé à l'échantillon » (delayed-matching-to-sample) : il comprend un « réseau exécutif » contrôlant l'état d'activité des connexions provenant de, et allant vers, une « couche de travail ». Le modèle montre dans ses prédictions que le réseau exécutif est nécessaire pour que la tâche puisse être exécutée en réglant le flux d'information entre mémoire de travail et aires sensorielles.

PUBLICATIONS

2005 (fin)

Articles

— Molecular tuning of fast gating in pentameric ligand-gated ion channels. GRUTTER, T., PRADO DE CARVALHO, L., DUFRESNE, V., TALY, A., EDELSTEIN, S.J., CHANGEUX, J.P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102, 18207-12.

— Acquisition and performance of delayed-response tasks : a neural network model. GISIGER, T., KERSZBERG, M., CHANGEUX, J.P. *Cereb Cortex*, 15, 489-506.

Revues

— Mechanisms of neural integration at the brain-scale level. The neuronal workspace and microstate models. CHANGEUX, J.P., MICHEL C. Dahlem Workshop on : « Microcircuits : the interface between neurons and global brain function ». MIT Press, pp. 347-370.

2006

Articles

— Mechanism of Cl⁻ selection by a glutamate-gated chloride (GluCl) receptor revealed through mutations in the selectivity filter. SUNESEN, M., PRADO DE CARVALHO, L., DUFRESNE, V., GRAILHE, R., SAVATIER-DUCLERT, N., GIBOR, G., PERETZ, A., ATTALI, B., CHANGEUX, J.P., PAAS, Y. *J. Biol. Chem.* 281, 14875-81.

— Monitoring protein interactions in the living cell through the fluorescence decays of the cyan fluorescent protein. GRAILHE, R., MEROLA, F., RICHARD, J., COUVIGNOU, S., LE POUPON, C., CHANGEUX, J.P., LAGUITTON-PASQUIER, H. *Chemphyschem.* 7, 1442-1454.

— Hierarchical control of dopamine neuron-firing patterns by nicotinic receptors. MAMELI-ENGVALL, M., EVRARD, A., PONS, S., MASKOS, U., SVENSSON, T.H., CHANGEUX, J.P., FAURE, P. *Neuron*, *50*, 911-21.

— Genetic dissociation of two behaviors associated with nicotine addiction : Beta-2 containing nicotinic receptors are involved in nicotine reinforcement but not in withdrawal syndrome. BESSON, M., DAVID, V., SUAREZ, S., CORMIER, A., CAZALA, P. CHANGEUX, J.P., GRANON, S. *Psychopharmacology (Berl)* *187*, 189-199.

— Reinforcing effects of nicotine microinjections into the ventral tegmental area of mice : Dependence on cholinergic nicotinic and dopaminergic D1 receptors. DAVID, V., BESSON, M., CHANGEUX, J.P., GRANON, S., CAZALA, P. *Neuropharmacology*, *50*, 1030-40.

— Monoamine oxidase inhibitors allow locomotor and rewarding responses to nicotine. VILLAGIER, A.S., SALOMON, L., GRANON, S., CHANGEUX, J.P., BELLUZZI, J.D., LESLIE, F.M., TASSIN, J.P. *Neuropsychopharmacology*, *31*, 1704-1713.

— Inhibition of both alpha7* and beta2* nicotinic acetylcholine receptors is necessary to prevent development of sensitization to cocaine-elicited increases in extracellular dopamine levels in the ventral striatum. ZANETTI, L., DE KERCHOVE D'EXAERDE, A., ZANARDI, A., CHANGEUX, J.P., PICCIOTTO, M.R., ZOLI, M. *Psychopharmacology (Berl)* *187*, 181-188.

— The beta2 but not alpha7 subunit of the nicotinic acetylcholine receptor is required for nicotine-conditioned place preference in mice. WALTERS, C.L., BROWN, S., CHANGEUX, J.P., MARTIN, B., DAMAJ, M.I. *Psychopharmacology (Berl)* *184*, 339-44.

— The role of nicotinic acetylcholine receptors in lymphocyte development. SKOK, M., GRAILHE, R., AGENES, F., CHANGEUX, J.P. *J. Neuroimmunol.* *171*, 86-98.

— A model for integrating elementary neural functions into delayed-response behavior. GISIGER, T., KERSZBERG, M. *PLoS Comput. Biol.* *2*, 211-227.

— A neurocomputational hypothesis for nicotine addiction. GUTKIN, B.S., DEHAENE, S., CHANGEUX, J.P. *Proc. Nat.l Acad. Sci. USA*, *103*, 1106-11.

— Conscious, preconscious, and subliminal processing : a testable taxonomy. DEHAENE, S., CHANGEUX, J.P., NACCACHE, L., SACKUR, J., SERGENT, C. *Trends Cogn. Sci.* *10*, 204-11.

Revues

— The Ferrier Lecture 1998. The molecular biology of consciousness investigated with genetically modified mice. CHANGEUX, J.P. *In* : « *Philosophical Transactions of the Royal Society* », *361*, 2239-2259.

— Creation, Art, and the Brain. CHANGEUX, J.P. *In* : « *Neurobiology of Human Values* », Springer Verlag Berlin, Heidelberg, pp. 1-10.

— Nicotine enhances intracellular nicotinic receptor maturation : a novel mechanism of neural plasticity ? CORRINGER, P.J., SALLETTE, J., CHANGEUX, J.P. *J. Physiol. Paris*, 99, 162-71.

— Attention-deficit/hyperactivity disorder : A plausible mouse model ? GRANON, S., CHANGEUX, J.P. *Acta. Paediatr.* 95, 645-9.

— Nicotinic acetylcholine receptors functions in the CNS investigated with a novel method of stereotaxic gene re-expression in knockout mice. MASKOS, U., GRANON, S., FAURE, P., CHANGEUX, J.P. *In* : The Novartis Foundation Symposium 275 « Understanding nicotine and tobacco addiction » pp. 64-82.

— Allosteric receptors after 30 years. CHANGEUX, J.P., EDELSTEIN, S.J. *In* « Allosteric Proteins : 40 years with Monod-Wyman-Changeux », *Rend. Fis. Acc. Lincei*, 17, 1-10.

— Allosteric proteins : from regulatory enzymes to receptors. CHANGEUX J.P. *In* « Allosteric Proteins : 40 years with Monod-Wyman-Changeux », *Rend. Fis. Acc. Lincei*, 17 : 11-29.

SÉMINAIRES

Neuro-Économie

- 20 mars, Christian SCHMIDT : Neuro-économie et analyse économique.
- 27 mars, George LOEWENSTEIN : Animal spirits : affect and deliberation in economic behavior.
- 3 avril, Wolfram SCHULTZ : Systèmes de récompense et incertitude.
- 15 mai, Massimo EGIDI : Biases and representations in puzzles and games
- 22 mai, Marc WILLINGER : Profondeur du raisonnement dans les jeux de concours de beauté : à la recherche de fondements neuronaux.
- 29 mai, Aldo RUSTICHINI : Economic choices in ambiguous situations.
Drazen PRELEC : Neuro-economic models of self-control.

UNIVERSITÉ D'UPPSALA (Suède)

21 septembre

— Conférence : « The Physiology of Truth : the neuroscience of human knowledge ».

22 septembre

— Conférence mini-workshop on the Synapse : « The multiple functions of brain nicotinic receptors investigated by recombinant DNA technologies ».

23 septembre

— Séminaire-discussion avec des étudiants.

— Open seminar « The neuroscience of Ethics : a program for future research ».

Physiologie de la perception et de l'action

M. Alain BERTHOZ, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

Fondements cognitifs de l'interaction avec autrui

Le but du cours a été d'étudier non seulement les deux termes de la perception de soi et d'autrui comme nous l'avons fait l'an dernier, mais aussi la relation entre soi et autrui. Ce sujet est majeur car la physiologie du XX^e siècle a concentré ses efforts sur le sujet « solipsiste ». Aujourd'hui le cerveau, pour le physiologiste, n'est plus seul. Une physiologie de l'interaction est en train de naître et c'est ce chantier auquel nous espérons avoir contribué par ce cours, à la suite des cours précédents et des ouvrages publiés sur ce sujet¹. Les hypothèses centrales du cours sont les suivantes : la perception est action simulée² ; la perception est décision³ ; la relation avec autrui est plus qu'une simple combinaison de la perception de soi et d'autrui ; la relation est fondamentalement inscrite dans l'acte partagé, dans la co-action réelle ou simulée, elle est, selon la théorie des kinesthèses de Husserl, co-constitution d'un monde (Umwelt) commun⁴. Les fondements de la relation avec autrui sont donc à rechercher dans la « perç-action » partagée. Nous avons d'abord examiné les bases neurales de la contagion motrice et émotionnelle. Celle-ci est particulièrement explicite dans la mimique faciale, elle est innée et peut être démontrée très tôt chez le bébé. Le traitement des informations visuelles implique plusieurs voies corticales et sous-corticales qui peuvent intervenir dans cette contagion à un niveau très précoce du développement. Le bâillement et le rire sont deux exemples dont nous avons évoqué les mécanismes. L'imitation est un comportement plus élaboré que la simple contagion motrice ou émotionnelle. Déjà chez le singe, on a montré que l'imitation suppose que l'animal ait pu accéder à « l'attention conjointe ». Nous avons résumé

1. A. Berthoz et G. Jorland, *L'empathie*, O. Jacob (2004).

2. Une thèse soutenue dans A. Berthoz, *Le sens du mouvement*, O. Jacob (1997).

3. Une thèse soutenue dans A. Berthoz, *La décision*, O. Jacob (2003).

4. A. Berthoz et J.L. Petit, *Physiologie de l'action et Phénoménologie*, O. Jacob (2006).

les différents modèles d'imitation proposés par les psychologues chez le singe. Par exemple, il semble que les grands singes souffrent d'une capacité limitée dans la « planification hiérarchisée ».

Chez l'enfant, le rôle du contexte et de la hiérarchisation des buts ont été largement étudiés et on a pu montrer que l'imitation s'accompagne très tôt d'une capacité de détecter l'intention d'autrui. Ici aussi des modèles ont été proposés pour décrire l'acquisition de la capacité d'imiter entre 32 mois et 14 mois avec, par exemple, une progression entre la simple compréhension de l'action d'autrui, la poursuite de buts, le choix de plans d'action qui impliquent respectivement une relation dyadique, triadique (comme la désignation qui apparaît vers 1 an) et enfin collaborative et collective (vers 14 mois). Chez l'adulte, les modèles d'imitation sont évidemment beaucoup plus complexes et impliquent plusieurs routes neurales parallèles. Un troisième volet de ce premier cours a concerné l'observation des actions d'autrui. Nous avons rappelé la découverte du réseau « miroir » chez le singe (Sillon temporal supérieur STS, cortex pariétal, cortex pré-moteur F5), puis les travaux d'imagerie cérébrale qui ont conduit à décrire chez l'homme un réseau fonctionnel similaire (STS, pariétal, cortex pré-moteur ventral et dorsal). Nous avons décrit la relation entre ces aires et les aires corticales impliquées dans la perception du mouvement biologique, les différentes aires concernées par l'observation passive d'une action et l'observation en vue d'exécuter la même action (imitation de l'action). Des données récentes ont affiné l'analyse de ces systèmes en montrant que différentes parties du cortex pré-moteur sont activées en fonction de l'effet utilisé pour l'action. Toutefois, la même distribution est trouvée si l'on présente des images de séquences d'action de différentes catégories cognitives. La familiarité avec un geste influence l'activation de ce système neuronal. En résumé, plusieurs aires sont communes à l'imitation et à l'observation de l'action d'autrui : le STS, le cortex pariétal inférieur, le lobule pariétal supérieur, le cortex pré-moteur ventral et dorsal et le gyrus frontal inférieur. La dernière partie de ce cours a été consacrée à l'idée que le système miroir pourrait être à l'origine du langage. Cette thèse a été proposée dans une perspective évolutionniste et rejoint des thèses déjà anciennes sur l'émergence du langage à partir de l'organisation des séquences de gestes. La séquence proposée serait : préhension, neurones miroirs, imitation, imitation complexe, proto-signes, protolangage, langage. L'aire de Broca chez l'homme, dont la localisation semble approximativement correspondre à la région du cortex pré-moteur ou activée lors de l'observation des actions d'autrui, serait critique pour l'imitation. En effet, deux aires sont cruciales pour l'imitation et l'exécution, à savoir la région la plus rostrale du cortex frontal inférieur et la région la plus rostrale du cortex pariétal supérieur. Toutefois, cette thèse est contredite actuellement par des travaux récents d'imagerie cérébrale. Le raffinement des techniques révèle une parcellisation d'aires et il est possible qu'en réalité l'aire 44 soit une aire de transition entre le geste (traité dans l'aire 6) et le langage (traité dans l'aire 45). L'aire 44 pourrait être impliquée dans des tâches utilisant des gestes retardés. Les effets

miroirs chez l'homme ne seraient donc pas à l'origine du langage et de la communication, ils partageraient simplement, avec le langage et la production de plans d'action structurés, une composante fonctionnelle commune (traitement d'une structure hiérarchique) prise en charge par l'aire de Broca. Le débat sur cette question reste donc très ouvert.

Le deuxième cours a été consacré à l'émotion dans la relation avec autrui. L'enjeu ici est de comprendre la coopération entre le cerveau cognitif et le cerveau affectif. Ceci a déjà fait l'objet d'un cours précédent. Les hypothèses générales que j'ai soutenues sont les suivantes : l'émotion n'est pas une réaction passive, elle est préparation à l'action et fait partie intégrante de mécanismes mis en place au cours de l'évolution pour préparer l'action future en fonction du passé. Le médiateur de l'émotion partagée est un répertoire de comportements innés ou appris ; de synergies motrices expressives qui « font sens », autrement dit, qui signifient en même temps qu'elles préparent à l'action. L'émotion est une magie qui transforme le monde pour le rendre « possible » (Sartre). Nous avons aussi repris l'analyse de Cassirer qui dénonçait une certaine théorie psychologique qui méconnaît les purs phénomènes d'expression quand elle les fait naître d'un acte secondaire d'interprétation, en les expliquant comme des purs produits de l'empathie. Le défaut capital de cette théorie consiste à renverser l'ordre des données phénoménales. Elle doit au préalable ôter la vie à la perception, la convertir en un complexe de simples contenus de l'impression sensible pour ensuite ramener ce « matériau » mort de la sensation grâce à la pénétration affective⁵. Dans un cours des années précédentes, nous avons vu que cette analyse par émotion et cognition est aussi celle que développe une approche néo-behaviouriste anglo-saxonne. Le problème est donc complexe et nous l'avons abordé en commençant par rappeler, sur les traces de Darwin, le répertoire des expressions corporelles des émotions. Les données des éthologistes révèlent que les comportements défensifs des humains sont très proches, dans des situations de peur ou d'anxiété, de ceux des mammifères et des primates non humains. On a pu identifier une aire du cortex pariétal (VIP) chez le singe, qui participe à la production de mimiques défensives stéréotypées. De même, la stimulation de l'aire poly-sensorielle du gyrus précentral chez le singe induit des postures défensives. Ce sont donc des postures complètes, des actes expressifs, qui sont contrôlés par ces aires et il est intéressant de constater qu'elles sont proches des aires du système miroir. Pour examiner le rôle de l'émotion chez l'homme dans la relation avec autrui, nous avons fait un rappel sur les bases neurales des processus émotionnels. L'expression d'une émotion par un visage influence l'activité dans le STS (une station du système miroir) dans l'amygdale et il semble qu'il y ait une plus grande activation de l'amygdale gauche pour la peur ; l'expression corporelle des émotions influence l'amygdale et le gyrus fusiforme. Un travail récent a même porté sur les bases neurales de l'amour maternel. Un circuit spécifique est mis en jeu

5. E. Cassirer, *Philosophie des formes symboliques*, 3 (Éd. de Minuit, 1957, p. 89).

lorsque des sujets très amoureux regardent leur partenaire (activations de l'insula médiane, du cortex cingulaire antérieur, du noyau caudé et du putamen bilatéralement) ; désactivation de l'amygdale et du gyrus cingulaire postérieur, etc.). L'amour « romantique » a été comparé avec l'amour « maternel ». En mesurant l'activité cérébrale chez des mères qui observent leurs enfants ou des enfants d'autres parents, on trouve ici encore des groupes d'aires impliquées dans ce comportement particulier de l'amour maternel. Il est très intéressant de signaler que ces comportements affectifs de relation avec autrui produisent des activations mais aussi des désactivations (par exemple de la jonction temporo-pariétale et du cingulum postérieur). Il faut toutefois rappeler que la désactivation d'une aire ne veut pas nécessairement signifier une absence d'activité. En effet, cette aire peut contenir des neurones inhibiteurs et sa désactivation partielle peut libérer une activité dans une autre structure. Le lien entre l'imagerie cérébrale et la neuroendocrinologie a été réalisé par exemple par l'observation du fait que certaines des régions activées par l'amour maternel et romantique contiennent un haut niveau d'ocytocine et de vasopressine qui sont des hormones impliquées dans l'attachement affectif. Nous avons terminé ce cours par quelques réflexions sur les bases neurales de l'empathie basées sur les hypothèses suivantes⁶. L'empathie n'est pas la « théorie de l'esprit ». Ce n'est pas non plus la sympathie. L'empathie consiste à se mettre à la place de l'autre sans forcément éprouver ses émotions, la sympathie consiste inversement à éprouver les émotions d'autrui sans se mettre nécessairement à sa place, c'est une contagion émotionnelle dont le fou rire est un exemple, elle correspond à un point de vue égocentré sur le monde et autrui et relève de l'imitation. J'ai proposé de « spatialiser l'empathie ». En effet, se mettre à la place de l'autre, c'est adopter le regard de l'autre, c'est changer de perspective. L'empathie est mon propre regard (dans le sens fort de regard) que je porte sur le monde. Or la physiologie du regard est une physiologie des manipulations de l'espace par l'action, l'intention, l'émotion, l'attention, etc. L'empathie suppose donc un point de vue allocentré et utilise les mêmes mécanismes que le changement de point de vue. C'est un processus dynamique qui exige que nous nous dédoublions, que nous créions un « corps virtuel »⁷. Nous avons examiné plusieurs études d'imagerie cérébrale qui suggèrent aussi que dans l'empathie il faut considérer les problèmes de la représentation partagée, de la conscience de soi, de la flexibilité mentale, etc. Il semble que trois aires soient particulièrement impliquées par l'adoption de la perspective d'autrui concernant a) des actions imaginées (cingulum postérieur et cortex frontopolaire) ; b) une connaissance (le paracingulum antérieur et le cortex frontopolaire), un sentiment (les trois aires citées). L'émotion partagée peut aussi avoir la simple lecture comme intermédiaire. Une étude a montré l'activation de la *pars orbitalis* lors d'une histoire triste ou joyeuse écoutée par contraste avec la *pars opercularis* impliquée dans l'expression motrice de l'émotion. Le problème des bases neurales de l'em-

6. A. Berthoz et G. Jorland, *L'empathie*, O. Jacob, 2004.

7. A. Berthoz, *La décision*, O. Jacob, 2003.

pathie est donc loin d'être résolu mais il s'agit bien d'un des grands enjeux des neurosciences cognitives dont l'impact en psychiatrie, pédagogie et pour de nombreux domaines comme la théorie de la décision, est majeur.

Le troisième cours a été consacré au rôle du geste dans la relation avec autrui. La thèse principale de ce cours fut que, comme dans la tradition médiévale⁸, le geste n'est pas seulement mouvement (« motus »), il est fondateur de la relation avec autrui. Mieux qu'un mot, il simule l'action (gestus), l'acte même. Il peut aussi être « geste arrêté » comme dans la tradition asiatique du « ma ». Il est signe, symbole (« signus »). Il est immédiatement compréhensible, il déclenche un effet « miroir ». Il faut le distinguer de la « gesticulati » et est une composante importante de l'« habitus ». Il est aussi un des piliers de l'éloquence. Pour Aristote et Cicéron, « l'actio » doit exprimer les mouvements de l'âme dans les trois registres : la physionomie (« vultus »), la voix (« sonus ») et le geste (« gestus ») auquel il faut ajouter la démarche (« incessus »). Les études chez le primate ont révélé⁹ que le geste peut menacer mais aussi réconcilier. Nous avons cité les travaux de De Ajuriaguerra sur les postures de tendresse. Enfin, le geste est outil de compréhension même pour les concepts les plus abstraits. « Le concept de geste nous semble crucial pour approcher le moment d'abstraction amplifiant des mathématiques¹⁰ ». Est-il possible de construire une physiologie du rôle du geste dans la relation avec autrui ? Les travaux des éthologistes et psychologues en établissent les bases comportementales (nous avons déjà mentionné les travaux sur l'imitation chez le primate non humain). Chez l'homme, la neuropsychologie fournit des données essentielles. Par exemple, dans des tâches de reconnaissance de pantomimes, il semble que le cortex gauche code les gestes qui impliquent une connaissance de la structure du corps propre alors que le droit est impliqué quand il faut examiner les propriétés visuo-spatiales des gestes. Dans d'autres tâches d'imitation, par exemple un mouvement dirigé vers un but, l'analyse par IRMF des aires impliquées dans l'imitation d'un mouvement dirigé vers un but (en comparaison avec la simple imitation d'un mouvement sans but) montre une activation du gyrus frontal inférieur (BA44). De même, l'imitation d'un geste signifiant engage, en plus du circuit miroir classique, l'aire motrice. Une action signifiante pour un sujet évoquerait pour lui son répertoire personnel et peut donc être reproduite de façon interne. Un résultat étonnant suggère aussi que pour bien imiter les gestes d'autrui il faut se reposer ! Un travail en IRMF montre, en effet, que dans l'apprentissage d'un instrument de musique (la guitare en l'occurrence) une activation très particulière se produit pendant la période de repos qui suit l'apprentissage : les aires activées pendant la pause sont le gyrus frontal médian (aire 46) et des structures impliquées dans la préparation motrice. L'apprentissage des gestes d'autrui implique à la fois le système miroir et des

8. J.C. Schmitt, *La raison des gestes*, Gallimard.

9. F. De Waal, *La réconciliation chez les primates*, Flammarion.

10. G. Châtelet, *Les enjeux du mobile*.

structures de simulation mentale de l'action mémorisée. Un autre aspect de la relation avec autrui par le geste est le rôle que peut jouer la simple cinématique d'un geste sur la compréhension des aspects dynamiques des gestes d'autrui, par exemple si on regarde un sujet soulever un poids, le cerveau peut inférer le poids de l'objet seulement avec la cinématique du geste. Lever un poids peut ainsi influencer la perception que l'on a d'autrui soulevant un poids. Des modèles formels d'apprentissage ont été proposés. Au moins trois théories ont été suggérées pour expliquer comment un imitateur peut savoir si ce qu'il fait est conforme au modèle de geste qu'on lui présente : 1) les gestes perçus sont projetés (*mapped*) sur les sorties motrices *via* une représentation supra modale ; 2) les gestes sont représentés par le *feedback* sensoriel qu'ils produisent ; 3) les données visuelles sont liées aux représentations motrices par un apprentissage hebbien. Une autre théorie suppose que le geste imité est décomposé en un répertoire de « primitives », c'est-à-dire de mouvements élémentaires qui sont appris séparément puis intégrés. Nous avons décrit plusieurs travaux sur les ganglions de la base qui sont impliqués dans la sélection de l'action et l'organisation des séquences complexes de mouvements. Enfin, nous avons discuté brièvement le langage des signes. Ce langage met le geste au premier plan de la communication avec autrui. Nous avons rappelé la grande variété de signes qui dépendent de la configuration de la main, de l'emplacement de l'articulation, du mouvement, etc. Les gènes peuvent de plus être décrits avec une posture ou épelés avec la main. À cette variété de signes correspond une variété d'aires activées et une étude d'IRMf a montré par exemple que différentes aires du cortex sont activées suivant que le signeur désigne un visage fameux, un animal, ou un visage inversé. Mais plusieurs systèmes de langage de signes sont élaborés. Le système américain ASL utilise, pour décrire les relations spatiales entre les objets de « constructions classificatoires » qui permettent de représenter la configuration globale des relations entre les objets en utilisant des « morphèmes manuels » ou des positions relatives des mains dans l'espace des signes. Le cortex pariétal droit est activé par la description de ces constructions classificatoires sans doute en raison de la nécessité d'effectuer des transformations visuo-spatiales globales. Par exemple le gyrus supra marginal droit est activé bilatéralement par les gestes indiquant la configuration globale, lorsque l'usage des prépositions implique seulement le gyrus supra marginal droit. Un résultat surprenant : le fait de simuler en ASL le fonctionnement d'un outil par une « iconicité motrice » ne change pas les activités liées à l'évocation simple de l'outil ou de l'action qui utilise l'outil. On voit qu'ici aussi le rôle du geste dans l'interaction avec autrui est un immense champ encore à peine défriché.

Le quatrième cours a porté sur l'action et l'intention partagée. Nous y avons particulièrement examiné les bases neurales de l'attention conjointe dont nous avons déjà dit plus haut qu'elle est fondamentale pour l'imitation. En réalité l'attention conjointe est une des bases de la relation avec autrui. Elle met en jeu des processus complexes qui font intervenir aussi bien des échanges de regard,

de geste, la forme et le contexte de l'objet de l'attention, la mémoire et l'émotion. Plutôt qu'une simple imitation de l'action de l'autre, l'attention conjointe permet de faire une action orientée vers un but commun. Elle peut être consciente ou inconsciente. Les éthologistes ont cherché à proposer une taxonomie des différentes formes d'attention conjointe. Celle-ci apparaît chez l'enfant entre 9 mois et 10 mois en même temps que la désignation. Son apparition est parallèle à celle de la conscience de soi affective. Deux grandes théories ont été proposées concernant la relation entre développement de l'affect et de l'attention conjointe. La première, « cognitive », suppose que l'enfant interagit avec les autres et que se développent d'une part les représentations d'intention d'autrui (théorie de l'esprit), et de l'autre la conscience de soi, l'affect ne venant que tardivement se superposer à ce processus. L'autre théorie (de « l'engagement affectif ») suppose au contraire que l'enfant fait à la fois l'expérience de l'attention d'autrui dirigée vers lui et de la conscience de soi affective. L'affect est alors présent dès le début du processus. Un élément fondamental de l'attention conjointe est le regard échangé. Ici encore une typologie a été proposée. Par exemple, on a essayé de distinguer entre le regard partagé ou évité, le suivi conjoint par le regard (on suit le même objet qu'autrui), l'attention conjointe (on fixe le même objet qu'autrui), l'attention partagée, la théorie de l'esprit, etc. Des études ont montré la prédisposition chez l'enfant à partager le regard d'autrui et à mettre en relation l'intention d'autrui avec la direction de son regard. On a aussi montré que le regard d'autrui peut influencer la perception pendant une durée qui dépasse le simple temps du regard d'autrui. Enfin des mécanismes d'inhibition du regard partagé sont mis en jeu dans les relations sociales par exemple et liés aussi bien à des facteurs affectifs que défensifs ou normatifs. Puis nous avons abordé les bases neurales de l'attention dont nous avons examiné les divers mécanismes et en particulier la diversité des modes d'attention (soutenue, sélective, série ou parallèle, pré attentive, divisée, etc.) l'attention conjointe n'étant qu'un des aspects de l'attention. J'ai rappelé que nous avons consacré un cours entier il y a quelques années à l'attention ou plutôt aux mécanismes attentionnels et j'ai résumé les connaissances sur ce sujet. Enfin nous avons discuté de la pathologie de l'attention conjointe. Des données récentes éclairent un aspect nouveau de l'attention : l'existence de phénotypes attentionnels fortement déterminés de façon génétique ; des corrélats neuronaux de ces phénotypes ont été trouvés par imagerie cérébrale et nous incitent à abandonner l'idée d'un cerveau prototypique au bénéfice d'une nouvelle neuroscience cognitive de la variabilité inter-sujets. Des déficits majeurs de l'attention conjointe ont été observés dans des maladies psychiatriques comme l'autisme et la schizophrénie et un déficit du fonctionnement du cortex ventro-médial chez les enfants autistes, lié à un déficit de l'attention conjointe a été récemment découvert. De même, il existe une relation entre les aires activées par l'attention conjointe et les aires dont le volume est modifié chez les patients autistes. Enfin nous avons terminé ce cours par un examen des déficits de l'attention conjointe chez les patients schizophrènes.

Le dernier cours a été consacré au cerveau social. Une nouvelle discipline est en train de naître : les « neurosciences cognitives sociales ». Leur champ d'étude est vaste et se décline par des sujets aussi différents que la conscience de soi et d'autrui, l'agentivité (identification de qui est à l'origine de nos actions ou de nos perceptions), la stabilité émotionnelle et personnelle, les valeurs morales, les normes sociales, etc. Le répertoire des expressions corporelles qui, au-delà de la simple expression des émotions, sont inutilisées pour la communication sociale a été étudié. On sait aussi que les primates ont la capacité de comprendre des fausses croyances, de détecter le mensonge d'autrui. Un des aspects fondamentaux de l'interaction sociale est évidemment l'acquisition du comportement filial. Chez le singe, par exemple, il semble que trois régions du cerveau sont importantes dans cette relation : le cortex orbito-frontal, le cortex temporal antérieur, l'amygdale. On a aussi identifié, grâce à la neuropsychologie, des régions impliquées dans le déficit de relations sociales chez le bébé primate. Il faut citer parmi elles l'amygdale, le lobe temporal, le cortex dorsolatéral, etc. Nous avons rappelé le rôle physiologique de ces différentes structures et en particulier celle du cortex orbito-frontal et du cortex cingulaire antérieur ou du pôle temporal. Nous avons aussi plusieurs expériences récentes d'imagerie cérébrale qui montrent d'une part l'implication de l'amygdale et du gyrus fusiforme lorsqu'on présente à des sujets des scènes en les trompant, et, par contre, l'importance du STS et du cingulum antérieur lorsque les sujets observent autrui en train d'être trompé. Il est clair que ces aires (qui sont aussi, comme on l'a vu, impliquées dans le système miroir) sont importantes pour les interactions sociales. Il est toutefois possible que l'implication de l'amygdale soit indirectement liée au fait que, lorsqu'on est trompé, on perçoit un danger lié au mensonge. Des travaux récents sur la violation des normes sociales (et l'embarras qui en résulte parfois) mettent aussi en évidence le rôle des réseaux d'aires cérébrales très spécifiques. D'autres thèmes importants pour la relation avec autrui, par exemple le fait de raisonner à propos de la pensée d'autrui, font l'objet aujourd'hui de recherches. Nous avons terminé par l'évocation des travaux d'un de nos invités qui n'a pas pu venir en raison de l'annulation de son cours, le Pr. Knoblich, qui mène des travaux très intéressants sur la coopération entre acteurs. Les questions d'avenir sont par exemple : est-ce que nous nous co-représentons les actions potentielles et les tâches d'autrui même quand nous n'en avons pas besoin ? Sommes-nous influencés par les actions d'autrui seulement quand nous savons quelle est leur tâche ? Si une tâche est répartie entre deux personnes, comment chacun imagine-t-il le mode d'action de l'autre ? etc. On le voit, ce cours a bien été fidèle à la tradition du Collège de France de décrire la recherche en train de se faire. Un champ nouveau des neurosciences cognitives est né.

COURS À L'ÉTRANGER

— 23 novembre (Université La Sapienza, Rome) : Le regard : de la physiologie à l'interaction sociale.

— 24 novembre (Université La Sapienza, Rome) : Émotion et raison : les fondations cognitives de la décision.

SÉMINAIRES DU COURS DU PROFESSEUR ALAIN BERTHOZ

— 22 février : Pr. S. GALLAGHER (Cognitive Science Program, University of Central Florida, USA) « La perception d'autrui en action ».

— 1^{er} mars : Dr. T. SINGER (Institute of Cognitive Neuroscience, University College Londres), « Les bases neurales des émotions sociales et de l'empathie ».

— 8 mars : Dr. J. NADEL (CNRS/INSERM, Hôpital Salpêtrière, Paris), « La communication non verbale chez l'enfant et l'adulte autiste ».

— 22 mars : Pr. B. PICON-VALLIN (CNRS, Centre national des Arts dramatiques, Université Paris III), « La relation avec autrui dans le théâtre de Vsevolod Meyerhold et le théâtre russe ».

— 29 mars : Dr. A. C. BACHOUD-LEVY (INSERM, Service Neurologie, Hôpital H. Mondor, Paris), « Fonctionnement normal et pathologie de la relation entre soi et autrui ».

TRAVAUX DE RECHERCHE DES ÉQUIPES DU LABORATOIRE

1. PERCEPTION ET EXPLORATION ACTIVE DES OBJETS

1.1. PERCEPTION VISUELLE DES OBJETS

J. DROULEZ, M. WEXLER, C. MORVAN, M. VALLET, A. TUSCHER, C. DEVISME
(en coopération avec Renault)

L'équipe travaille dans le cadre d'un contrat Cifre avec Essilor sur la contribution des indices de gradients de disparité à la perception tridimensionnelle des surfaces. Dans une situation de perception active, lorsque le sujet est lui-même en mouvement, il dispose, en plus du flux visuel, de nombreuses informations sur son propre mouvement. Les informations de mouvement propre sont d'origines diverses (vestibulaires, proprioceptives, copies efférentes des commandes motrices) et peuvent contribuer à différents niveaux au traitement 3D des informations visuelles. Nous avons démontré et analysé quantitativement cette contribution dans la perception des distances absolues, de l'orientation des surfaces planes et du signe de la courbure 3D des objets. Nous avons en particulier montré que cette contribution n'est pas un simple indice additionnel (la parallaxe de mouvement) mais repose sur une contrainte interne conduisant l'observateur à préférer les interprétations tridimensionnelles stationnaires par rapport à un référentiel allocentrique. Dans certaines conditions, cette contrainte de stationnarité peut même l'emporter sur les contraintes de rigidité de l'objet et de régularité des textures. Lors de l'exécution de saccades oculaires, le cerveau anticipe les

conséquences de ces saccades sur l'orientation tridimensionnelle des objets. Nous étudions également l'influence du mouvement de l'observateur sur la constance de la forme et de la taille de l'objet. Enfin, nous avons étudié récemment l'influence de la compensation des mouvements oculaires dans la perception de la direction du mouvement d'une cible visuelle.

1.2. MODÉLISATION BAYÉSIENNE DES COMPORTEMENTS SENSORI-MOTEURS

J. DROULEZ, M. WEXLER, S. CAPERN, J. LAURENS

Nous avons développé (Programme Européen BIBA) un modèle bayésien dynamique de la perception du mouvement propre à partir des informations vestibulaires. Dans ce modèle, les caractéristiques dynamiques de la perception du mouvement et les ambiguïtés qui résultent de l'équivalence gravité-inertie sont expliquées par les connaissances *a priori* quantifiées de façon probabiliste. Nous avons également développé un modèle unifié de la perception des objets tridimensionnels à partir des informations visuelles (flux optique) et de la connaissance du mouvement propre (signaux vestibulaires et moteurs). Ce modèle permet d'intégrer de façon cohérente les hypothèses de rigidité et de stationnarité et reproduit un grand nombre de résultats psychophysiques. Enfin, l'implémentation sur un robot de programmes probabilistes nous a permis de démontrer l'efficacité de cette approche pour la fusion d'informations, la segmentation d'une scène en objets indépendants et la navigation. Cette approche est également appliquée à la calibration et à l'estimation de la pose de caméra ainsi qu'à l'extraction de données 3D à partir de séquences vidéo dans différentes conditions d'éclairage dans le cadre d'une collaboration avec EDF. Ces algorithmes sont utilisés dans l'interprétation et la numérisation de sites archéologiques.

2. DÉVELOPPEMENT PERCEPTIF ET INTÉGRATION INTERHÉMISPHERIQUE

C. MILLERET, N. ROCHEFORT, L. FOUBERT, E. BUI QUOC. En collaboration avec U.T. EYSEL (Université de Bochum, Allemagne), Z. KISVARDAY (University of Debrecen, Hongrie), P. BUZAS (National Vision Research Institute, Victoria, Australie), S. TANAKA (Riken BSI, Tokyo, Japon), J. DROULEZ (LPPA) et D. BENNEQUIN (Institut de Mathématiques, Université Paris 7)

2.1. MISE AU POINT DES TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES POUR L'UTILISATION DE COLORANTS SENSIBLES AU POTENTIEL DE MEMBRANE POUR L'IMAGERIE OPTIQUE

L. FOUBERT, C. MILLERET. En collaboration avec S. TANAKA (Riken BSI, Tokyo, Japon)

La technique d'imagerie optique permet de mettre en image l'architecture fonctionnelle du cortex. Le principe de fonctionnement en est le suivant : une caméra CCD est placée au-dessus de la préparation et enregistre les variations de réflexion d'une lumière incidente. Nous utilisons des colorants fluorescents sensibles au potentiel de membrane (V.S.Dye) apposés à même la surface corti-

cale, et y associons une caméra CCD à haute fréquence de rafraîchissement (< 500Hz). Une résolution temporelle de quelques millisecondes peut alors être atteinte. Notre collaboration avec l'équipe du Dr. S. Tanaka a précisément consisté à mettre au point et à valider expérimentalement cette dernière technique (pour le moins délicate). Après plusieurs séjours effectués au RIKEN en janvier dernier, nous avons pu enfin réaliser nos premières expériences d'imagerie optique à Paris, dans notre poste expérimental au Collège de France. Par là même, nous avons obtenu les premiers résultats concernant les aspects temporels de l'intégration inter hémisphérique visuelle au niveau du cortex visuel.

2.2. ORGANISATION SPATIALE DES DOMAINES D'ORIENTATION ET DE FRÉQUENCES SPATIALES ACTIVÉES PAR LES CONNEXIONS INTERHÉMISPHÉRIQUES VIA LE CORPS CALLEUX DANS LE CORTEX VISUEL DU CHAT : ÉTUDE PAR IMAGERIE OPTIQUE

N. ROCHEFORT, C. MILLERET. En collaboration avec U.T. EYSEL, Z. KISVARDAY, P. BUZAS

En enregistrant le signal « Bold » à l'aide d'un système d'imagerie optique ORA 2001, nous avons étudié ici la contribution des connexions inter-hémisphériques dans l'élaboration des cartes neuronales du cortex visuel chez le mammifère supérieur. Pour cela, en présentant des réseaux orientés mobiles, nous avons localisé et caractérisé fonctionnellement les régions activées par le corps calleux (CC) dans les aires visuelles corticales A17 et A18 de chats adultes dont le chiasma optique a été sectionné suivant le plan sagittal. Nous avons d'abord démontré que le CC pouvait activer des domaines d'orientation dans des régions plus étendues du cortex visuel que ce qui avait été décrit auparavant (par électrophysiologie), en incluant l'intégralité de la zone de transition (TZ) entre A17 et A18 mais également de larges portions de A17 et A18 elles-mêmes. Mais TZ était toujours activée alors que A17 et A18 ne l'étaient pas systématiquement ; l'activation de TZ était aussi toujours plus forte que dans les autres régions. Nous avons également observé que les domaines d'orientation activés par le CC dans TZ étaient distribués de façon classique, comme partout ailleurs dans le cortex visuel : de façon homogène, sans interruption, autour de singularités appelées « pinwheels ». Mais les domaines de fréquences spatiales ont quant à eux révélé une organisation jusqu'ici inconnue : ils étaient situés près de A18 pour les basses fréquences spatiales et situés près de A17 pour les hautes fréquences spatiales. Finalement, nous avons trouvé que les régions activées par le CC étaient également activées par la voie rétino-géniculo-corticale directe. Leurs cartes d'orientation respectives étaient très similaires. Toutefois, cette similitude s'est révélée décroître progressivement dans A17 et A18, en s'éloignant de TZ. Sur la base de ces données « spatiales », J. Droulez et D. Bennequin sont en train d'élaborer un modèle qui devrait permettre à terme de mieux comprendre comment le CC participe à la perception visuelle des orientations, des formes et des contours chez les mammifères supérieurs. Compte tenu des résultats, une distinction très claire devrait apparaître entre la portion médiane verticale centrale du champ visuel et ses régions périphériques.

3. RÔLE DU SYSTÈME VESTIBULAIRE ET SÉLECTION DES ENTRÉES SENSORIELLES DANS LA NAVIGATION ET LE CONTRÔLE DU MOUVEMENT : RECHERCHE SUR LE RAT

3.1. RÉPONSES DES NEURONES DU NOYAU ACCUMBENS CHEZ LES RATS EFFECTUANT LES TÂCHES NÉCESSITANT L'UTILISATION ALTERNÉE DE DEUX RÉFÉRENTIELS DIFFÉRENTS A.B. MULDER, R. SHIBATA, O. TRULLIER, S.I. WIENER

Ces expériences ont été conçues pour aider à déterminer comment les signaux neuraux concernant l'émotion (définie comme des états internes associés aux réponses des systèmes autonomes et viscéraux) sont intégrés aux représentations sensori-motrices de l'environnement, et pour comprendre leurs relations avec le comportement. De nombreuses études neuro-anatomiques, neurophysiologiques, et neuropharmacologiques, ainsi que des études portant sur l'effet de lésions, suggèrent que le noyau accumbens (NAcb) effectue l'intégration des informations provenant des systèmes limbique et moteur. Dans ce projet, nous avons enregistré les neurones du NAcb et de l'hippocampe chez des rats qui effectuaient en alternance deux tâches réclamant l'utilisation de repères respectivement locaux ou environnementaux. Nous nous attendions également à ce que les neurones de l'accumbens présentent des réponses liées aux récompenses (dues aux entrées dopaminergiques) et aux changements de stratégies requis par les deux tâches (dues aux entrées en provenance du cortex préfrontal). Les neurones du noyau accumbens ont été divisés en deux catégories — phasiques et toniques. En résumé, les neurones à décharge tonique du noyau accumbens intègrent les signaux liés aux récompenses et les signaux concernant la position du rat et jouent probablement un rôle dans la distinction entre différentes destinations. Cette étude a montré que la sélectivité spatiale des neurones de l'Acb se présente sous la forme d'une modulation des réponses comportementales. La sélectivité spatiale des neurones de l'Acb se distingue de celle de l'hippocampe par une résolution spatiale plus basse. Ces résultats viennent confirmer nos travaux qui ont montré l'implication du noyau accumbens dans l'apprentissage de préférences conditionnées de placement.

3.2. PLATE-FORME TECHNOLOGIQUE : SYSTÈMES MICRO-MINIATURISÉS POUR L'ENREGISTREMENT D'ENSEMBLES DE NEURONES CHEZ LE RONGEUR LIBRE DE SES MOUVEMENTS

Cette plate-forme de l'Institut de Biologie a été significativement renforcée grâce à plusieurs subventions y compris 3 contrats européens conclus fin 2005. Il y a désormais 2 postes d'expérimentations équipés pour l'enregistrement de 64 voies d'activité neurale aussi bien que les mouvements des rongeurs en comportement, et un troisième poste de 16 voies dédié aux enregistrements chez la souris génétiquement modifiée.

3.3. CONSÉQUENCE D'UNE INACTIVATION GÉNÉTIQUE SUR LES PROCESSUS NEURONAUX DE LA NAVIGATION

L. RONDIREIG (CR CNRS), E. BURGUIÈRE (allocataire de recherche), G. PETIT (allocataire de recherche) (en co-direction avec le Pr. Mariani), C. FOUQUET (allocataire région Ile-de-France), K. IGLÒI (allocataire Ministère-ENS) (en co-direction avec le Pr. Berthoz), A. CRESSANT (France Alzheimer). Collaboration avec le Center for Learning and Memory (Pr. TONEGAWA), l'Université de Rotterdam (Pr. DE ZEEUW), l'Université Paris 6 (Pr. Mariani, Dr. TOBIN) et le laboratoire Sony (Dr. ARLEO)

Notre projet de recherche est centré sur l'analyse des bases neurales de l'orientation spatiale et de ses dysfonctionnements au cours du vieillissement. Ce projet s'appuie sur une double approche comportementale et génétique, avec d'une part le développement de tests de comportement permettant de disséquer finement différentes stratégies de navigation et d'autre part l'utilisation de souris transgéniques conditionnelles (i.e. dont le gène cible est inactivé ou surexprimé dans une région très précise du cerveau). Le premier volet de ce projet concerne le rôle joué par un mécanisme de plasticité synaptique, se produisant au niveau du cortex cérébelleux, dans les capacités d'orientation spatiale. Nous avons récemment corrélé l'absence d'un mécanisme de plasticité synaptique (LTD) au niveau des synapses entre les fibres parallèles et les cellules de Purkinje avec un déficit d'orientation spatiale. Nous avançons que ce mécanisme est nécessaire pour la mise en place d'une fonction d'adaptation sensori-motrice qui servirait aussi bien dans des fonctions motrices que dans des fonctions plus cognitives comme la navigation (Burguière *et al.*, 2005). Le deuxième volet du projet concerne les dysfonctionnements de l'orientation spatiale liés au vieillissement. Ce projet fait l'objet du projet de thèse de Géraldine Petit et de Céline Fouquet. Notre but est de comprendre l'origine des troubles cognitifs liés à l'âge en les dépistant le plus précocement possible. Notre hypothèse est que ces déficits ne seraient pas causés par la perte de fonction totale au niveau d'une structure mais plutôt par la réorganisation des réseaux neuronaux aboutissant à la modification de la fonction. Nous pensons que cette réorganisation se traduit par des changements de comportement, notamment des changements de stratégies de navigation. Nous avons récemment démontré que les stratégies de navigation les plus complexes, dépendantes de l'hippocampe (Rondi-Reig, Petit *et al.*, 2006) sont les premières altérées au cours du vieillissement. Plus récemment, notre projet chez l'animal a été étendu à l'homme grâce à une collaboration avec le Pr. A. Berthoz et M. Zaoui. Nous avons ainsi adapté, grâce à l'utilisation de la réalité virtuelle, un des protocoles expérimentaux de navigation que nous utilisons chez l'animal aux sujets humains. Le travail impliquant des sujets humains pose la question de l'organisation et du choix des stratégies de navigation en fonction de paramètres comme la complexité de l'environnement ou encore l'âge de l'individu. Un des buts de ce projet est notamment de comparer les propriétés de navigation entre homme et animal afin de mettre en évidence des propriétés de fonctionne-

ment communes aux différentes espèces. Il fait l'objet du projet de thèse de Kinga Igloi.

3.4. APPRENTISSAGES DIFFÉRENCIÉS POUR LA SÉLECTION DE L'ACTION DANS LES BOUCLES CORTICO-BASALES CHEZ LE RAT : ENREGISTREMENTS ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES, MODÉLISATION COMPUTATIONNELLES ET SIMULATION ROBOTIQUE

M. KHAMASSI, en collaboration avec B. GIRARD, S. WIENER, M. ZUGARO (LPPA), A. GUILLOT, J-A MEYER (Animatlab, Université Paris LIP6), A. PEYRACHE, V. DOUCHAMPS, F. BATTAGLIA, A. ARLEO, A. MULDER, E. TABUCHI (Dept. of Analysis of Brain Function, Toyama, Japon)

Le projet concerne l'étude neurobiologique, la modélisation, et l'implémentation robotique de fonctions cognitives telles que l'apprentissage par renforcement, la sélection de l'action et la navigation. Plus particulièrement, il s'agit d'étudier l'organisation de ces fonctions dans une partie du cerveau du rat formant des boucles anatomiques entre le cortex préfrontal et les ganglions de la base, de comprendre comment ces boucles permettent l'apprentissage, la mise en œuvre et la coordination de différentes stratégies comportementales chez le rat, et comment la répllication de ces mécanismes chez un robot autonome peut lui permettre de survivre dans un environnement complexe et changeant. Le travail se focalise particulièrement sur les modèles Actor-Critic et leur extension possible à la combinaison de l'apprentissage de comportements dits « orientés vers des buts » avec l'apprentissage de comportements plus habituels. Il s'agit de relier cette distinction fonctionnelle des comportements du rat d'une part avec les territoires définis par les sous-parties motrices, associatives et limbiques des ganglions de la base, et d'autre part avec la distinction faite en robotique biomimétique des différentes stratégies de navigation (planning, locale, taxon) et de leur mécanismes d'apprentissage associés.

4. MÉMOIRE SPATIALE ET CONTRÔLE DU MOUVEMENT

4.1. VERS UNE PHYSIOLOGIE DE L'ACTION PLURI-AGENTS

J.L. PETIT (Université de Strasbourg)

Dans la perspective ouverte par deux ateliers interdisciplinaires organisés avec l'appui de Alain Berthoz et dédiés à l'interprétation des travaux de G. Rizzolatti et de son équipe sur les neurones miroir, nous avons examiné les présupposés de l'hypothèse selon laquelle l'empathie, la communication par le langage et plus généralement les œuvres de la culture pourraient avoir comme substrats certains systèmes résonnants du cerveau. En particulier nous avons repéré un préjugé en faveur d'une conception mimétique de l'interaction sociale, avec ce que cela implique de symétrie et d'homogénéité entre les rôles respectifs des participants. Comme critère d'acte social, nous sommes revenus vers la classique théorie des actes de langage en remontant à ses origines chez le phénoménologue A. Reinach, parce qu'il nous a semblé que les développements récents de cette théorie par

D. Vanderveken remettaient en vigueur son concept de l'acte pluri-agent. Ce rapprochement entre les tentatives des neurosciences pour rendre compte de l'interaction sociale et celles de la pragmatique du discours pour accueillir le pluralisme des agents nous a semblé ouvrir la voie à une entreprise encore inédite de naturalisation des bases du social, une entreprise qui corrigerait et enrichirait l'un par l'autre ces deux modes d'approche.

4.2. NAVIGATION HUMAINE DANS DES ENVIRONNEMENTS COMPLEXES :

EFFET DE L'A *PRIORI* SUR LA MÉMORISATION

M. LAFON, A. BERTHOZ, H. HICHEUR

On distingue plusieurs stratégies cognitives dans la mémoire spatiale des trajets. Les unes privilégient la mémoire kinesthésique (égocentrique) des trajets parcourus (mouvements du corps associés à des indices visuels, acoustiques, etc.) et la mémoire épisodique, alors que les autres privilégient la mémoire de type cartographique (allocentrique). Ces différentes stratégies cognitives font intervenir des systèmes cérébraux à la fois communs et distincts. En particulier, il existe des modèles impliquant le circuit pariéto-frontal et le para hippocampe qui sont associés aux stratégies de type égocentré tandis que l'hippocampe est associé aux aspects allocentrés. La connaissance spatiale d'un environnement évolue au cours de l'apprentissage, permettant de passer de la stratégie de route (mécanismes égocentrés) à une stratégie de survol (représentation allocentrée). Malgré toutes ces connaissances, il reste de nombreuses études à mener, notamment dans le cas d'environnements très complexes, mêlant à la fois environnement de très grande taille, à plusieurs niveaux et parcouru à l'aide d'indices globaux de type carte. Nous nous concentrons plus particulièrement sur l'étude de la contribution kinesthésique à la mémoire des trajets.

4.3. RÔLE MULTIMODAL ET UNIMODAL DES INFORMATIONS AUDITIVES

DANS LES MÉCANISMES D'ORIENTATION SPATIALE

A. LEHMANN, en collaboration avec P. FUCHS (Centre de Réalité virtuelle, CAOR, École des Mines de Paris), Pr. BÜLTHOFF et M. VIDAL (Cognitive Human Psychophysics Dept., Max Planck Institute, Tübingen)

Les différentes modalités sensorielles ont longtemps été considérées comme des modules indépendants communiquant avec un nombre restreint d'aires associatives multimodales. Cependant, de nombreux travaux montrent que notre perception du monde est intrinsèquement multi sensorielle. Comment sont combinées les informations provenant des différents sens en un percept du monde unifié et pertinent pour l'action ? Ce projet porte sur la contribution de la modalité acoustique aux mécanismes d'orientation spatiale. Une approche expérimentale basée sur l'emploi de la réalité virtuelle multi sensorielle (vision, audition, vestibule) est employée. La stimulation auditive est spatialisée grâce à une technique binaurale, permettant de simuler un environnement tridimensionnel externalisé interactif,

spécifiquement adapté à « l'écoute » de chaque individu (approche temps réel avec HRTF individuelles).

4.4. CONTRÔLE ET GUIDAGE DE LA LOCOMOTION HUMAINE

A. BERTHOZ, H. HICHEUR (LPPA), A. V. TEREKHOV (Dept. of Applied Mathematics and Mechanics, Moscow State University)

L'objectif de ce travail a été de fournir quelques éléments de compréhension sur les règles d'organisation de l'activité locomotrice chez l'homme. Deux niveaux de description de la locomotion sont pris en compte, l'analyse des processus aboutissant à la formation du pas et ceux liés à la génération de la trajectoire locomotrice. Les effets propres et conjoints du mode et de la vitesse de locomotion, ainsi que de la géométrie des trajets, sur la régulation de l'activité locomotrice, sont étudiés au moyen (principalement) de l'analyse cinématique mais également électromyographique et vidéooculographique. Les origines de certains invariants cinématiques de la locomotion humaine sont étudiées pour ces deux niveaux d'analyse et la caractérisation des mouvements du regard et du corps lors des changements de direction de marche est réalisée. Enfin, quelques approches et principes particulièrement intéressants, comme le principe de segmentation et celui d'optimalité, sont discutés dans le cadre général de l'étude expérimentale et de la modélisation des processus de génération et de contrôle des trajectoires locomotrices.

4.5. MODÈLES COMPUTATIONNELS CONTRACTANTS DES CIRCUITS SACCADIQUES : DU TRONC CÉRÉBRAL AU CORTEX

B. GIRARD, N. TABAREAU, A. BERTHOZ (LPPA), D. BENNEQUIN (Institut de Mathématiques Paris 7), en collaboration avec J.J. SLOTINE (NSL, MIT)

La génération de saccades oculaires implique l'activation de nombreux circuits neuronaux sous-corticaux (formation réticulée, colliculus supérieur, cervelet, ganglions de la base) et corticaux (champs oculaires frontaux, cortex intra-pariétal latéral, etc.), étudiés de manière approfondie depuis plus de trente ans. La richesse de données anatomiques, électrophysiologiques et comportementales accumulées permet d'envisager la modélisation de l'ensemble de ces circuits et de leurs interactions. La mise en œuvre d'un tel modèle a pour double objectif d'améliorer notre compréhension du fonctionnement du système saccadique dans son ensemble et de disposer d'un banc d'essai pour l'étude de la dynamique des multiples boucles interconnectées caractéristiques du système nerveux central. Ce dernier aspect, plus théorique, se fonde sur la théorie de la contraction pour les systèmes non linéaires (Lohmiller et Slotine, 1998). Dans ce cadre, une preuve mathématique reliant la transformation spatio-temporelle du colliculus supérieur au générateur de saccade et la géométrie des cartes colliculaires a été produite. Des modèles computationnels contractants (1) du colliculus supérieur et du générateur de saccades, (2) des boucles cortico-baso-thalamo-corticales ont également été proposés (Girard *et al.*, 2005).

4.6. IMPLEMENTATION ROBOTIQUE DU MODÈLE DES CIRCUITS SACCADIQUES DU TRONC CÉRÉBRAL

B. GIRARD, N. TABAREAU, A. BERTHOZ (LPPA), en collaboration avec
C. LASCHI, L. MANFREDI, S. MAINI (ARTS Lab, SSSA, Pise) et J.J. SLOTINE
(NSL MIT)

Les modèles contractants des circuits saccadiques développés au LPPA sont l'objet d'une implémentation robotique sur la plate-forme Paloma du laboratoire Arts de la Scuola Superiore Sant'Anna de Pise, dans le cadre du projet européen Neurobotics. L'objectif de ce travail est de tester des méthodes de contrôle alternatives aux approches ingénieur standard et de mettre en place un système d'expérimentation permettant de comparer les comportements humains de sélection de saccades mesurés expérimentalement avec celui des modèles en interaction avec le monde réel.

4.7. STRATÉGIES COGNITIVES DE ENCODAGE SPATIAL CHEZ LES HUMAINS : ÉTUDES PSYCHOPHYSIQUES EN RÉALITÉ VIRTUELLE

P. PANAGIOTAKI, A. BERTHOZ (LPPA), en collaboration avec J. DIARD (INRIA,
Grenoble). Projet Magnapolis dans le cadre du projet européen BACS

Des études éthologiques et psychologiques expérimentales présentent des indices de deux stratégies principales d'encodage de l'information spatiale pendant la navigation en de nouveaux environnements chez les insectes et les rongeurs : a) l'encodage des amers visuels et b) l'encodage de l'intégration de trajet. Ces études suggèrent que la première stratégie est hiérarchiquement à un plus haut niveau cognitif que la stratégie de l'intégration de trajet. Pourtant, un encodage de l'intégration de trajet du type « sauvegarde » a lieu et peut s'utiliser en cas de disparition soudaine des amers visuels de l'environnement mémorisé. Chez les humains il y a encore peu de recherches étudiant la présence et le rôle de ces stratégies cognitives élémentaires de l'encodage spatial.

4.7.1. ÉTUDE DU RÔLE DES INFORMATIONS VISUELLES ET KINESTHÉSIQUES À L'ORIENTATION SPATIALE ET À LA MÉMORISATION DES TRAJETS NAVIGUÉS P. PANAGIOTAKI, R.V. KENYON, A. BERTHOZ (LPPA)

Le thème particulier de cette recherche est de mettre en évidence chez l'homme au moyen des études comportementales a) les stratégies cognitives engagées pour le traitement et l'intégration des informations multi-sensorielles pendant la navigation spatiale et la mémorisation du trajet navigué, b) proposer des modèles cognitifs d'interprétation des systèmes cognitifs responsables pour le guidage et la mémoire topo-kinesthésique. Pendant cette étude, nous recherchons l'intégration multi sensorielle (informations visuelles et kinesthésiques) à la mémorisation des trajets navigués et à l'acquisition de la carte cognitive d'un espace navigué. Les participants naviguent dans des trajets prédéfinis (avec l'aide d'un casque de réalité virtuelle) dans la ville virtuelle Magnapolis2, et ils effectuent des tâches d'orientation vers le point initial et le point final de chaque trajet dans deux

conditions : condition de contrôle « gain normal » : la rotation réelle (mouvement du corps pendant la rotation active) sera la même que la rotation visuelle (la rotation dans l'environnement virtuel) ; condition « gain inversé » : le gain de la rotation réelle est le double du gain de la rotation visuelle. Or, chaque fois que le participant tournera à droite avec son corps, en effet, il tournera à gauche dans l'environnement virtuel.

4.7.2. REPRÉSENTATION ET PROCESSUS VISUO-SPATIAUX DANS LE MICRO ET LE MACRO-ESPACE CHEZ DES SUJETS SAINS ET CHEZ DES PATIENTS ÉPILEPTIQUES
P. PANAGIOTAKI, A. BERTHOZ (LPPA), L. PICCARDI, C. GUARIGLIA (Université La Sapienza, Rome). Projet Walking Corsi Test dans le cadre du projet européen WAYFINDING

Cette étude est menée chez des patients épileptiques pré- et post-opératoires souffrant d'une épilepsie partielle pharmaco-résistante en cours d'évaluation pré-chirurgicale suivis dans l'unité d'épileptologie du service neurologique du Pr. Baulac de la Pitié Salpêtrière. Ces patients présentent un foyer épileptogène dont la localisation est assurée par l'investigation pré-chirurgicale afin de permettre une validation ultérieure de la technique d'imagerie cérébrale que nous souhaitons développer. Le but principal de ce projet de recherche est de réaliser une version du test de Corsi à large échelle. Cette version permettra d'évaluer la mémoire de la marche (ou plus précisément des déplacements corporels) à court terme (CT) et à long terme (LT). En réalisant le test de Corsi standard et le test de Corsi-Marche (Walking Corsi), il sera possible de vérifier si dans les espaces micro et macro les patients utilisent des stratégies différentes (égocentrique ou allocentrique). On peut émettre l'hypothèse que la performance des patients dépendra de l'échelle de l'espace utilisé.

4.8. STRATÉGIES COGNITIVES D'EXPLORATION PAR LE REGARD, TRAITEMENTS CONSCIENT ET NON-CONSCIENT
S. FREYERMUTH, A. BERTHOZ (LPPA), en collaboration avec P. KAHANE (Laboratoire de Neurophysiopathologie de l'épilepsie, CHU Grenoble) et J.P. LACHAUX (INSERM U280, Lyon)

Les études récentes en imagerie fonctionnelle et stimulations électriques intracérébrales ont permis de localiser 2 régions fondamentales dans la génération de saccades oculaires : les champs oculomoteurs frontaux et supplémentaires (FEF et SEF). Toutefois, la séquence temporelle d'activation de ces structures corticales n'a jamais été définie précisément chez l'homme. Notre étude repose sur des enregistrements EEG intracrâniens de patients épileptiques. Les composantes spectrales rapides (bande gamma, > 40 Hz) présentent des modulations au niveau des zones d'intérêt oculomotrices lors de la réalisation de protocoles cognitifs. Les structures activées lors des processus cognitifs de pré saccades, sont les FEF, le cortex préfrontal dorsolatéral et le gyrus cingulaire. Lors des saccades, les mêmes structures sont impliquées, ainsi que les SEF et l'opercule rolandique.

Lors des processus cognitifs, seules les saccades préparées étaient associées à une augmentation statistiquement significative des oscillations hautes fréquences. Nous avons retrouvé une activité spécifique à la décision : le cortex préfrontal dorsolatéral. Nous avons par ailleurs mis en place un protocole expérimental de lecture (aspects de traitement syntaxique et sémantique). Les premières analyses montrent des synchronies dans la bande gamma entre des aires du pôle temporal et du cortex frontal.

4.9. ÉTUDE DE LA DIFFÉRENCE ENTRE SYMPATHIE ET EMPATHIE SUR UNE POPULATION DE SUJETS SAINS AU NIVEAU MOTEUR ET SPATIAL PAR L'UTILISATION DE L'ANALYSE DU MOUVEMENT

B. THIRIOUX, A. BERTHOZ (LPPA), en collaboration avec G. JORLAND (École des Hautes Études en Sciences Sociales/CNRS) et Pr. M. BRET et Pr. M.H. TRAMUS (Université Paris VIII)

L'empathie et la sympathie sont deux composantes majeures des relations interpersonnelles au sein des interactions sociales. De nombreuses définitions et interprétations ont été données pour expliquer leur différence mais leur pluralité entraîne une absence de clarté conceptuelle qui conduit à confondre deux phénomènes cognitifs distincts. Nous avons donc créé un protocole expérimental visant à tester et expliquer cette différence à partir de l'hypothèse que nous proposons selon laquelle la sympathie serait sous-tendue par des mécanismes cérébraux qui nous permettent d'interagir avec les autres mais sans changer de point de vue alors que l'empathie supposerait un changement de perspective. Cette absence de changement de point de vue et cette prise de perspective seraient prouvées par une modalité motrice et spatiale spécifique à l'œuvre dans la relation entre soi et autrui : la symétrie par réflexion, modalité de la sympathie et la symétrie par rotation, modalité de l'empathie. Dans la symétrie par réflexion, si un sujet A face à un sujet B se penche vers sa droite, le sujet B se penchera vers sa gauche et inversement. Dans la symétrie par rotation, au contraire, le sujet B se penchera vers sa droite si le sujet A se penche vers sa droite et inversement. La première ne repose sur aucun changement de point de vue et consiste à absorber en soi la position d'autrui alors que la seconde procède par rotation mentale pour épouser le point de vue d'autrui sans se confondre toutefois avec lui. Cette expérience a utilisé la technique de la réalité virtuelle afin de mettre en place une interaction entre le sujet et un personnage virtuel représentant une funambule dansant sur un fil. Cette étude reposait sur l'utilisation de l'analyse du mouvement. Les variables portaient sur le caractère conscient ou inconscient du rapport à autrui et sur le changement de point de vue : de face ou de côté. Les résultats obtenus montrent une distinction entre deux types de rotation : (1) on observe une symétrie par rotation inconsciente dans une condition sans tâche explicite ; (2) une symétrie par réflexion dans une tâche explicité d'imitation dans une orientation spatiale en face à face ; (3) une symétrie par rotation dans une tâche explicité d'imitation avec changement de point de vue (présentation de l'avatar de côté).

Les temps de réaction montrent qu'il est toujours plus rapide d'effectuer une symétrie par rotation qu'une symétrie par réflexion. En revanche, pour toutes les conditions et quelle que soit la modalité de symétrisation utilisée, la durée d'exécution du mouvement de balance est identique à celle de l'avatar. On observe aussi une identité d'amplitude des mouvements. Ces résultats nous permettent donc de poser que l'empathie dont la modalité est la symétrie par rotation est un processus plus cognitif que la sympathie, dont la modalité est la symétrie par réflexion. Toutefois empathie et sympathie seraient sous-tendues par des réseaux communs, les systèmes résonnants, comme en témoignent l'identité de durée et d'amplitude.

5. BASES NEURALES DE LA PERCEPTION DES INTENTIONS ET DES ÉMOTIONS D'AUTRUI

J. GREZES (LPPA), Collaborateurs : Dr. S. BERTHOZ (Service de Psychiatrie de l'adolescent et du jeune adulte, Institut Mutualiste Montsouris, Paris), Dr. B. WICKER (Institut de Neurosciences Cognitives de la Méditerranée-INCM, CNRS, Marseille), Professeur B. De GELDER (Donders Lab for cognitive and affective neuroscience, Tilburg University, The Netherlands), Pr. A. BERTHOZ, S. PICHON, O. MORIN (LPPA)

Notre travail de recherche porte sur la perception et la compréhension des comportements moteurs réalisés par autrui, qui jouent un rôle crucial dans la communication et l'interaction sociale. Le but de ce travail est de décrire les mécanismes cognitifs et d'identifier les corrélats neuro-anatomiques qui sont impliqués dans les capacités à comprendre la signification du comportement d'autrui, à détecter les intentions et les émotions qui sont à l'origine de ce comportement et qui leur sont associés. Ce travail repose sur l'hypothèse d'un couplage étroit entre le système de représentation des actions et les systèmes de représentation des intentions et des émotions.

5.1. LA PERCEPTION DES INTENTIONS

Le couplage entre les systèmes de représentations de l'action et ceux de l'intention est étudié dans le cadre d'un projet en collaboration avec le Dr. S. Berthoz et le Dr. B. Wicker portant sur la détection de fausse croyance et de mensonge chez autrui à partir de la perception d'une action très simple, celle de porter une boîte. L'idée est d'identifier les bases neurales sous-tendant ces capacités de lire les intentions d'autrui chez des sujets sains et des autistes de haut niveau qui présentent de sévères déficits sociocognitifs, et de comparer la connectivité fonctionnelle entre les régions cérébrales identifiées entre ces deux groupes de sujets. L'une des originalités de ce projet repose sur la prise en compte de différences interindividuelles dans les comportements sociocognitifs sous la forme d'analyses de corrélations entre structures, fonctions et comportements.

5.2. LA PERCEPTION DES EXPRESSIONS CORPORELLES D'ÉMOTIONS

Le second projet en collaboration avec le Pr. B. De Gelder, le Pr. A. Berthoz et S. Pichon a pour but d'étudier les bases neurales associées à la perception d'expressions corporelles d'émotions et de tester le couplage entre émotion et action. Les résultats de notre première étude en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle suggère que la perception d'expressions corporelles de peur, par rapport à une expression neutre, engage une étape supplémentaire, celle de se préparer à agir en réaction à l'émotion perçue. Ce processus de préparation d'action est sous-tendu par des activations au sein de la jonction temporo-pariétale et du cortex pré-moteur. La deuxième étude suggère que les expressions corporelles de colère sont perçues comme un danger potentiel puisque associées à des activations de l'amygdale et de l'hypothalamus, régions sous corticales connues chez l'animal pour jouer un rôle crucial dans les mécanismes de défense et de réactions physiologiques liées à la peur.

PUBLICATIONS ET CONFÉRENCES

(Seules les publications de A. Berthoz figurent dans la liste ci-dessous)

2005

BRET, M., TRAMUS, M.-H. & BERTHOZ, A. (2005) : Interacting with an intelligent dancing figure : Artistic experiments at the crossroads between Art and Cognitive Science. *Leonardo*, vol. 38 (1) : 46-53.

BURGUIERE, E., ARLEO, A., HOJJATI, M.R., ELGERSMA, Y., DE ZEEUM, C.I., BERTHOZ, A. & RONDIREIG, L. (2005) : Spatial navigation impairment in mice cerebellar LTD : a motor adaptation deficit. *Nature Neuroscience*, 8 (10) : 1292-1294.

DU COURANT, T., VIELLEDENT, S., KERLIRZIN, Y. & BERTHOZ, A. (2005) : Timing and distance characteristics of interpersonal coordination during locomotion. *Neuroscience Letters*, 389 (1) : 6-11.

GIRARD, B. & BERTHOZ, A. (2005) : From brainstem to cortex : computational models of the saccade generation circuitry. *Progress in Neurobiology*, 77 (4) : 215-251.

GIRARD, B., FILLIAT, D., MEYER, J., BERTHOZ, A. & GUILLOT, A. (2005) : Integration of navigation and action selection functionalities in a computational model of cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loops. *Adaptive Behavior, Special Issue on Artificial Rodents*, 13 : 115-130.

HICHEUR, H., VIELLEDENT, S. & BERTHOZ, A. (2005) : Head motion in humans alternating between straight and curved walking path : Combination of stabilizing and anticipatory orienting mechanisms. *Neuroscience Letters*, 383 (1-2) : 87-92.

KHAMASSI, M., LACHÈZE, L., GIRARD, B., BERTHOZ, A. & GUILLOT, A. (2005) : Actor-critic models of reinforcement learning in the basal ganglia : From natural

to artificial rats. *Adaptive Behavior, Special Issue Towards Artificial Rodents*, 13 : 131-148.

MEYER, J.-A., GUILLOT, A., GIRARD, B., KHAMASSI, M., PIRIM, P. & BERTHOZ, A. (2005) : The Psikharpax project : Towards building an artificial rat. *Robotics and Autonomous Systems*, 50 (4) : 211-223.

MILEA, D., LOBEL, E., LEHERICY, S., PIERROT-DESEILLIGNY, C. & BERTHOZ, A. (2005) : Cortical mechanisms of saccade generation from execution to decision. *An. NY. Acad. Sci.*, 1039 : 232-238.

2006

DUMONTHEIL, I., PANAGIOTAKI, P. & BERTHOZ, A. (2006) : Dual adaptation to sensory conflicts during whole-body rotations. *Brain Res.*, 1072 (1) : 119-132.

HICHEUR, H., TEREKHOV, A.V. & BERTHOZ, A. (2006) : Intersegmental coordination during human locomotion : does planar covariation of elevation angles reflect central constraints ? *J. Neurophysiol.*, 96 (3) : 1406-1419.

ISRAEL, I., SIEGLER, I., RIVAUD-PECHOUX, S., GAYMARD, B., LEBOUCHER, P., EHRETTE, M., BERTHOZ, A., PIERROT-DESEILLIGNY, C., FLASH, T. (2006) : Reproduction of self-rotation duration. *Neuroscience Letters*, 402 (3) : 244-248.

LACHAUX, J.P., HOFFMANN, D., MINOTTI, L., BERTHOZ, A. & KAHANE, P. (2006) : Intracerebral dynamics of saccade generation in the human frontal eye field and supplementary eye field. *Neuroimage*, 30 (4) : 1302-1312.

RONDI-REIG, L., PETIT, G., TOBIN, C., Tonegawa, S., MARIANI, J. & BERTHOZ, A. (2006) : Impaired sequential egocentric and allocentric memories in forebrain-specific-NMDA receptor knock-out mice during a new task dissociating strategies of navigation. *Journal of Neurosciences*, 26 (15) : 4071-4081.

Ouvrages

BERTHOZ, A., PETIT, J.-L. (2006) : « Physiologie de l'action et Phénoménologie », O. Jacob, 350 pp.

Chapitres d'ouvrages collectifs

2005

HICHEUR, H., GLASAUER, S., VIEILLEDENT, S. & BERTHOZ, A. (2005) : Head direction control during active locomotion in humans. In Wiener, S.I., Taube, J.S. (Eds.), Head direction cells and the neural mechanisms of spatial orientation. MIT Press.

2006

VIEILLEDENT, S., HICHEUR, H., DUCOURANT, T., KERLIZIN, Y. & BERTHOZ, A. (2006) : La génération des trajectoires locomotrices chez l'homme. In C. Thinus Blanc et J. Bullier, Agir dans l'espace, Cognitique, Éditions de la Maison des Sciences de l'Homme, Chapitre 9, pp. 169-191.

*Conférences du professeur Berthoz sur invitation***2005**

— « Brain mechanism for spatial memory during navigation », Neuroscience Symposium. Trinity College Institute of Neuroscience : from molecules to mind. Dublin, Irlande, 6 juillet.

— « Neurobiological basis for navigation », Brain and Mind Forum. Copenhagen, Danemark, 10 septembre.

— « Bases neurales et modélisation de la perception de l'espace », Séminaire Cerveau et Cognition. École Polytechnique, Palaiseau, France, 5 octobre.

— « Contributions du système vestibulaire à l'orientation spatiale et à la locomotion : bases neurales et pathologie », 112^e Congrès de la Société Française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou. Palais des Congrès, Paris, 10 octobre.

— « La désorientation et l'anxiété spatiale : un modèle des relations entre décision et émotion », Journée de neuropsychologie Jean-Louis Signoret : Décisions et émotions, Neuropsychologie du comportement social. Hôpital Salpêtrière, Paris. 24 octobre.

— « The brain and reference frames for spatial orientation and spatial memory », International Interdisciplinary Workshop : « Frames of reference in spatial cognition ». ESPCI, Paris, 17 novembre.

— « Contrôle et motricité du regard, l'échange par le regard », Conférence franco-israélienne le fonctionnement du cerveau. Paris, 21 novembre.

— « Neural basis of spatial memory strategies during navigation », Réunion automnale de la Société italienne de Neuropsychologie. Bologne, Italie, 25 novembre.

— « From Cognition to movement », 6th International Congress, Neurorecovery. Institut pour la Recherche sur la Moelle épinière et l'Encéphale, Paris, 1^{er} décembre.

— « Neurosciences », Journées de la Recherche Franco-Japonaise. CNRS Paris, 2 décembre.

— « Principes communs et simulation mentale dans le contrôle du geste et de la locomotion », Journées d'Études annuelles sur l'Infirmité motrice cérébrale. Maison de l'UNESCO, Paris, 15 décembre.

— « Le cerveau, le mouvement et l'espace », Conférence plénière, Inauguration du Pôle 3C, Journée Scientifique Université de Provence. Marseille, 19 décembre.

2006

— « Brain mechanisms for spatial orientation and navigation », Conférence plénière, International Congress on Gait and Mental Function : the interplay between walking, behavior and cognition. Madrid, Espagne, 3 février.

— « Laws and simplifying principles governing natural movement. An inspiration for designing robots », Conférence plénière, BioRob 2006, Biomedical Robotics and Biomechatronics. Pise, Italie, 20 février.

— « Perception multi sensorielle et mémorisation spatiale au cours du déplacement : mécanismes cérébraux et dysfonctionnements », EuroConférences, Perception sensorielle : mécanismes fondamentaux et déficits chez l'homme. Institut Pasteur, Paris, 10 mars.

— « Les processus cognitifs impliqués dans la décision », Journée de BFD « Travail, connaissances et transmission, Une journée pour comprendre ». Maison des Arts et Métiers. Paris, 4 avril.

— « Rôle du système vestibulaire dans la mémoire spatiale », Réunion de FMC Troubles neurosensoriels ORL en pratique de ville. Hôpital Lariboisière, Paris, 8 avril.

— « Bases neurales et stratégies cognitives de la mémoire spatiale », Conférence plénière, Journée de Neurologie de Langue Française. Toulouse, 14 avril.

— Séminaire européen de l'UPMC « Improving the supervision of doctorates ». Université Pierre et Marie Curie, Paris, 28 avril.

— « Stratégies cognitives pour la mémoire de l'espace : cohérence, référentiels et agoraphobie », Journée « Le cerveau et l'espace : fonctions et pathologies ». Collège de France, Paris, 16 mai.

— « Orientations en physiologie de l'action », Conférence plénière, 29^e Congrès National de Médecine et Santé au travail. Lyon, 31 mai.

— « The role of the vestibular system in multisensory integration during navigation », International Multisensory Research Forum. Trinity College Dublin, Irlande, 19 juin.

Organisation de réunions

BERTHOZ, A. & KEMENY, A. : Séminaire « Images Virtuelles », Collège de France, Paris, 12 janvier 2006.

BERTHOZ, A & PLAGNOL, A. : Journée « Le cerveau et l'espace : fonctions et pathologies ». Collège de France, Paris, 16 mai 2006.

Autres enseignements de A. Berthoz en 2006

— Master de Neurosciences, Paris VI.

— Master de Sciences cognitives, EHESS, Paris VI.

— Membre du Conseil pédagogique du Mastère de Sciences cognitives (École doctorale 3C), Paris.

Participation de A. Berthoz à l'organisation de la recherche

— Membre du Comité des Programmes scientifiques du CNES.

— Membre du Conseil consultatif pour la Science France/Japon.

- Membre du Conseil scientifique de l'Institut de Neurosciences de Trinity College à Dublin.
- Directeur de l'ACI Neurosciences intégratives et computationnelles, ministère de la Recherche et de la Technologie.
- Membre du Conseil scientifique de l'École Normale Supérieure, Paris.
- Président du Comité scientifique de l'œuvre Falret pour les maladies mentales.
- Membre du Conseil scientifique du Neuropole Ile-de-France.
- Membre du Conseil scientifique de l'institut Max Planck, Tuebingen.

Collaboration de A. Berthoz avec l'Industrie

- Contrats européens Ultimate et Claresco avec Renault (A. Kemeny).
- Contrat avec la Société Peugeot.

Contrats de recherche et coopérations internationales

- Programme de recherche clinique (PHRC) avec l'Assistance Publique sur l'utilisation de la réalité virtuelle dans la rééducation de l'agoraphobie.
- FET Proactive initiative « Beyond Robotics », The fusion of Neuroscience and Robotics for augmenting human capabilities (Neurobotics). Coordinateur : P. Dario.
- Programme européen IST-2001-32115 BIBA (Bayesian Inspired Brain & Artefact). Coordinateur : P. Bessière (Gravir, Grenoble).
- Projet BACS : projet européen dans le cadre de Cognitive Systems.
- Projet « Asymétries cranio-faciales », Fondation Cotel-Académie des Sciences (avec Mme D. Rousié).
- Projet Nest Wayfinding n° 12959, FP6-2003-Nest-Path de la Communauté européenne.
- Projet Huper du programme de Robotique Robea du CNRS (avec le CEA Fontenay, Mme Pissaloux).
- Programme Human Frontier Science Program (Coordinateur B. de Gelder-Tilbury) « L'Expression corporelle des émotions ».

Neuropharmacologie

M. Jacques GLOWINSKI, membre de l'Institut
(Académie des sciences), professeur

Le cours de cette année n'a pas eu lieu.

Séminaires-Symposium

1966-2006 : Développement d'une école de Neuropharmacologie au Collège :

L'objectif était d'effectuer une rétrospective de l'activité du laboratoire depuis sa création en faisant appel à des chercheurs ayant travaillé dans le laboratoire et exerçant maintenant des fonctions de directeur d'un laboratoire en France ou à l'étranger, ou de directeur d'une équipe. Dans le cadre d'une brève présentation, il s'agissait de rappeler l'une de leurs recherches la plus intéressante ou la plus originale effectuée pendant leur séjour dans le laboratoire et de donner des indications sur leur parcours. Il s'agissait aussi de regrouper la plus grande majorité des chercheurs ayant travaillé dans le laboratoire et des personnalités qui, par leur compétence et leur collaboration, ont favorisé le développement de cette école de recherche en neuropharmacologie.

Introduction : Jacques Glowinski, Anne-Marie Thierry, Marie-Hélène Lévi, Michel Hamon

Modérateur : Claude Kordon

Anne-Marie Thierry, Paris : Comment la dopamine mène au cortex préfrontal et structures associées : la force des relations humaines

Sylvain Pirot, ANPP : Un parcours atypique en Neurosciences : rôle déterminant de la « Glowinskine »

Jean-Michel Deniau, INSERM U667, Collège de France : Les ganglions de la base, une vie de passage entre l'Université et le Collège de France, sous le contrôle de la dopamine

France Agid, Ministère des Affaires étrangères, Paris : Glopamine, le neurotransmetteur de l'aventure

Patrice Guyenet, University of Virginia, USA : Neurones adrénergiques, stress et hypertension

Modérateur : Michel Le Moal

Yves Agid, IFR 70 : Dr Glo and Dr Knock

Jean-Pol Tassin, Neuropharmacologie, Collège de France : Festen, Palais-Royal, les chantiers de la gloire ou le bonheur est dans le pré (synaptique) ?

Fabrice Trovero, Key-Obs, Orléans : Ne dites pas à ma mère que je dirige une biotech, elle croit que je fais des manips dans un laboratoire de recherche publique...

Paul Vezina, Dept Psychiatry, Univ. Chicago : Sensibilisation des systèmes dopaminergique et glutamatergique mésocorticolimbiques : modélisation des comportements addictifs

Modérateur : Bernard Bioulac

Marie-Jo Besson, Paris : La longue marche pour réussir à traquer les neuromédiateurs libérés dans le cerveau : exemple de la dopamine et du GABA

Bernard Scatton, Sanofi Aventis, Paris : Tolérance, intolérance... et neuroleptiques

Marie-Françoise Chesselet, Dept Neurology, UCLA, Los Angeles : Des récepteurs présynaptiques à une approche systémique de la maladie de Parkinson

Marie-Lou Kemel, INSERM U667, Collège de France : Dopamine-acétylcholine et systèmes exécutifs dans les ganglions de la base : histoire d'une hétérogénéité

Marie-Odile Krebs, INSERM U796, Ste Anne, Paris : Dopamine, glutamate, schizophrénie et poudre d'ange

Jean-Antoine Girault, INSERM U536, Fer à Moulin, Paris : Mais que fait donc la dopamine ? de la libération à la signalisation...

Modérateur : Maurice Israël

Michel Hamon, INSERM U677, Pitié-Salpêtrière : Sérotonine (1968-1984) « Géographie »

Jean-François Pujol, Biocortech Pasteur : De la physiologie du rêve au réveil de belles dormantes

Francis Héry, Univ. de Médecine, Marseille : L'éveil de la sérotonine ou la sérotonine et l'éveil

Umberto Spampinato, UMR CNRS 5541 Univ. Bordeaux 2 : La « push-pull » canala chez le rat : libération *in vivo* de dopamine et d'acides aminés

Salah El Mestikawy, INSERM U.513 : Les hydroxylases et le jeune thésard

Lou Sokoloff, NIH, Bethesda, USA : Half a Century of a Franco-American Friendship

Les Iversen, Université d'Oxford, UK : Good times in the Axelrod lab

Modérateur : Jean-Charles Blanchard

André Chéramy, Jeansagnière : La Libération de Dopamine

André Nicoullon, ICNN, UMR 6186 CNRS, Marseille : De la libération dendritique de la dopamine au Club des Ganglions de la base : 30 années pour les neurosciences à partir de l'U.114

Ranulfo Romo, Instituto de Fisiologia Celular, Universidad nacional autonoma de Mexico : L'influence de Jacques Glowinski dans mon parcours scientifique : de la libération de dopamine à l'étude de la perception

Luis Barbeito, Instituto Clemente Estable, Montevideo, Uruguay : Identification et pharmacologie des neurotransmetteurs excitateurs libérés par les fibres cortico-striatales

Thierry Galli, Eq. Avenir, Institut Jacques Monod, Paris 7 : Exocytose : de la dopamine à la morphogenèse neuronale

Modérateur : Pierre Magistretti : Couplage métabolique neurone-glie : des cellules à l'imagerie cérébrale

Joël Prémont, IFR 77, biologie génétique, Ste Anne, Paris : « de François Morel à Paul Broca »

Hervé Chneiweiss, INSERM U752, Ste Anne, Paris : Diversité des phénotypes et fonctions astrocytaires : du répertoire des récepteurs aux cellules souches neurales
Philippe Marin, IGF, UMR 5203, Montpellier : Traduction et protéome neuronal : implication dans les processus neurotoxiques

Michel Mallat, INSERM UMR 711, Hopital de la Salpêtrière : La microglie : un intrus dans le neuroépithélium

Christian Giaume, INSERM U.587 : Réseaux astrocytaires et interactions neurone-glie

Modérateur : Joël Bockaert « J'ai tant appris de vous »

Jean-Claude Beaujouan, Eq. Avenir, Institut Jacques Monod, Paris : Les tachykinines, famille de neuropeptides espoir pharmacologique des années 80

François Petitet, Aureus-Pharma : Découverte de substances actives. De la génération de données expérimentales à la gestion des connaissances pharmacologiques

Solange Lavielle, UMR 7613, Paris 6 : Trente ans de faibles interactions

Alain Prochiantz, ENS : L'homéoprotéine, elle fait du bien par où elle passe

Umberto di Porzio, Istituto di genetica e biofisica, CNR, Naples : Induction et spécification des neurones dopaminergiques du mésencéphale : de SHH et FGF8 aux facteurs de transcription clefs et leur gènes cible

Ann Kato, Genève, Suisse : Labo Glo : Ma voie cholinergique

Modérateur : Laurent Descarries

Gérard Le Fur, Sanofi Aventis, Paris : Récepteurs cannabinoïdes et circuits de récompense

Philippe Lazar : Glo — Win — Ski, en trois points bien sûr !

Conclusion : Jacques Glowinski

TRAVAUX DU LABORATOIRE DE NEUROPHARMACOLOGIE

Il s'agit du dernier rapport des travaux de la Chaire de neuropharmacologie puisque je cesse mes activités à la fin août 2006.

Depuis mon retour des États-Unis en 1966, ma carrière de chercheur s'est déroulée à l'INSERM, jusqu'à ma nomination en 1981 de Professeur au Collège de France.

Notre laboratoire a toujours été localisé au Collège de France, d'abord comme équipe indépendante rattachée à la Chaire du Professeur A. Fessard, puis en 1972 en tant qu'unité INSERM 114 rattachée à la Chaire du Professeur J. Monod et ensuite à la Chaire du Professeur Y. Laporte. Enfin en 1981, l'unité INSERM 114 et la Chaire de neuropharmacologie sont devenues une même entité.

En dehors de mes responsabilités d'Administrateur et de responsable du projet de rénovation du Collège de France, ma principale préoccupation pendant ces quatre dernières années, a été de préparer la fermeture du laboratoire en assurant l'avenir des équipes et des personnes y travaillant. Les décisions prises à ce sujet peuvent être résumées brièvement.

L'équipe de Jean-Pol Tassin (DR INSERM) constituée de deux doctorants et de quatre ITA (INSERM, CNRS, et Collège de France) a rejoint la jeune équipe CNRS dirigée par François Tronche. Cette équipe qui travaille dans l'Institut de biologie bénéficie du statut d'« équipe accueillie » jusqu'à la fin de 2008. Ce rapprochement était justifié car l'ensemble de ces chercheurs s'intéressent aux processus de pharmacodépendance par des approches complémentaires. Le rapport scientifique de cette équipe figure dans la rubrique « équipes accueillies ».

L'équipe de Christian Giaume (DR CNRS) était depuis le 1^{er} janvier 2005 rattachée à l'unité INSERM du Professeur Christine Petit. Le rapport scientifique de cette équipe qui s'intéresse aux interactions astrocyto-neurales et aux connexines (jonctions communicantes) est donc inclus dans celui de ce laboratoire. L'équipe de Christian Giaume vient de bénéficier de la création d'une unité INSERM (2007) ce qui lui permet de poser sa candidature pour bénéficier du statut d'équipe accueillie du Collège et poursuivre ses activités dans le cadre de l'Institut de biologie pour une période de quatre ans éventuellement renouvelable. Cette décision doit être prise par l'Assemblée des professeurs.

L'équipe de Joël Prémont (DR INSERM) s'est dissoute. Chaque chercheur est parti rejoindre une autre unité INSERM de l'Hôpital Sainte-Anne, de l'Hôpital de la Salpêtrière ou de l'Institut Jacques Monod.

Hervé Chneiweiss (DR CNRS) a obtenu la création d'une unité INSERM à l'Hôpital Sainte-Anne qu'il va rejoindre dès la fin de l'année 2006. Le thème de cette unité « la neuro-oncologie » justifie cette localisation.

Résumé des travaux de cette équipe :

*NEURO-ONCOLOGIE : APPROCHE MOLÉCULAIRE ET CELLULAIRE
DU DÉVELOPPEMENT DES GLIOMES*

Responsable de l'équipe : Hervé Chneiweiss (Brigitte Canton, Marie-Pierre Junier, Cristina Mondet, François Renault, Ariane Sharif, Luciana Romao, Jeanne-Marie Studler).

Les tumeurs primaires cérébrales affectent annuellement 6 000 patients et sont en général de mauvais pronostic dans les formes de haut grade. Les mécanismes de progression, qui se font par étapes, ne sont pas connus, mais ils nécessitent plusieurs événements successifs mettant en jeu une hyperactivation de cascades de signalisation intracellulaires. Les rôles de TGF α et de PEA-15 dans la progression tumorale ont été étudiés et des cellules souches tumorales ont été caractérisées pour tenter de comprendre ces mécanismes de progression. Leur contrôle permettrait d'inhiber le développement de ces tumeurs vers les hauts grades.

1. TGF ALPHA ET PRÉSERVATION DU PHÉNOTYPE MATURE DE L'ASTROCYTE

TGF α est un facteur de croissance surexprimé dès les étapes précoces de la tumeur. Les mécanismes par lesquels TGF α participe à la progression tumorale via son récepteur ErbB1 ou par un nouveau mécanisme de signalisation rétrograde impliquant la partie intracellulaire de son précurseur ont été recherchés. Le TGF α agit comme une gliatrophine, maintenant les astrocytes en vie durant plusieurs mois en milieu défini et les protégeant de l'apoptose induite par la staurosporine. L'application prolongée de TGF α induit une régression de l'astrocyte mature vers un type cellulaire moins différencié, la glie radiaire fonctionnelle qui est capable de générer des cellules neuronales. Une collaboration avec la société Hybrigenics a permis de poursuivre la caractérisation de nouveaux partenaires intracellulaires du précurseur du TGF α . Les molécules à l'étude modifient la biodisponibilité du facteur.

2. PEA-15 INHIBE LA MOTILITÉ CELLULAIRE

Enrichie dans les astrocytes normaux, PEA-15 est une phosphoprotéine de 15 kDa qui agit comme un double-clé contrôlant les cascades menant la cellule vers l'entrée dans le cycle de division ou sa mort par activation du programme d'apoptose. Elle est responsable d'une interaction croisée entre les kinases Akt et Erk (Gervais 2006). L'expression de PEA-15 est associée à une inhibition de la migration cellulaire via une nouvelle isoforme de la PKC delta.

3. RECHERCHE ET CARACTÉRISATION DE CELLULES SOUCHES TUMORALES

En collaborant avec le Pr. Catherine Daumas-Duport et son équipe (Hôpital Ste-Anne, Paris), nous avons émis l'hypothèse que les cellules souches neurales seraient l'une des cibles du processus de tumorigénèse et qu'il existerait au sein des tumeurs des cellules présentant des caractéristiques de cellules souches tumorales. Une nouvelle forme de glioblastome, les tumeurs glio-neurales malignes (TGNM) qui contiennent des cellules exprimant des marqueurs neuro-naux tel que la NF70, mais aussi des marqueurs gliaux comme la GFAP, ont été utilisées dans notre étude. Sur une dizaine de tumeurs humaines de type TGNM, nous avons mis en évidence l'existence de cellules capables de prolifération, d'autorenouvellement et de différenciation, selon les conditions de culture, ce qui démontre la présence de cellules souches tumorales dans des tumeurs de l'adulte.

PUBLICATIONS ORIGINALES

1. Gervais M.*, Dugourd C.*, Muller L., Ardidie C., Canton B., Loviconi L., Corvol P., Chneiweiss H., Monnot C. (2006), Akt down-regulates ERK1/2 nuclear localization and angiotensin II-induced cell proliferation through PEA-15. *Mol. Biol. Cell Sep.* 17 (9) : 3940-51. Epub 2006 Jul. 5.
2. Sharif A., Prévot V., Renault-Mihara F., Allet C., Canton B., Chneiweiss H., Junier MP. (2006), Transforming Growth Factor alpha (TGF a) acts as a gliatrophin for mouse and human astrocytes. *Oncogene.* Jul. 6 ; 25 (29) : 4076-85. Epub 2006 Mar. 13.
3. Renault F., Chabane H., Bonnet D., Hibert M., Haeich J. & H. Chneiweiss. Inhibiteurs de PEA-15. Brevet 05 53921 déposée au nom de l'INSERM. Décembre 2005.

Médecine expérimentale

M. Pierre CORVOL, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

Angiogenèse et cancer

Au cours de l'année 2005-2006, le cours de la chaire de Médecine expérimentale a porté sur un sujet important et de grande actualité : le développement de nouveaux vaisseaux dans le cancer et une approche thérapeutique nouvelle, l'inhibition de la néoangiogenèse dans les processus cancéreux et métastatiques.

Les cancers ne peuvent se développer que grâce à des vaisseaux apportant l'oxygène et les nutriments dont les cellules cancéreuses, grandes consommatrices de substrats énergétiques, ont besoin pour leur croissance. La prolifération d'une tumeur ne peut se concevoir sans le développement d'une vascularisation appropriée, qu'il s'agisse de détournement de vaisseaux préexistants à son profit ou de la formation *de novo* de vaisseaux tumoraux. De là est née l'hypothèse qu'en détruisant les vaisseaux irriguant la tumeur, on pourrait stopper la croissance des cellules cancéreuses ou, à tout le moins, stabiliser la tumeur. Cette hypothèse, énoncée par J. Folkman¹ dès 1971, a été précédée d'une série d'observations qui suggéraient un lien entre croissance tumorale et développement d'une vascularisation.

La découverte du VEGF, facteur crucial du développement des vaisseaux dans des conditions normales et pathologiques, comme le cancer, a joué un rôle déterminant dans la validation du concept du traitement anti-angiogénique en pathologie tumorale. Les premiers résultats obtenus avec un anticorps bloquant l'action du VEGF dans le cancer du colon avec métastases se sont révélés encourageants et soulèvent de nouvelles questions : Les vaisseaux sanguins des tumeurs sont-ils identiques aux vaisseaux normaux ou, au contraire, ont-ils des marques qui leur sont propres ? comment se développent-ils ? et comment stopper leur formation ? Ne risque-t-on pas de compromettre la circulation dans les tissus normaux à vouloir inhiber la vascularisation tumorale ? Quels sont les résultats obtenus chez l'homme,

1. Folkman J., New Engl. J. Med., 1971.

dans différents types de cancers ? En un mot, l'espoir mis dans la logique de cette nouvelle stratégie thérapeutique est-il justifié ? Le cours de la chaire de Médecine expérimentale a tenté de répondre à certaines de ces questions.

Les vaisseaux normaux : des vaisseaux dormants

Les vaisseaux tumoraux : des vaisseaux actifs

Une fois mis en place, chez l'adulte les vaisseaux sont remarquablement stables. La cellule endothéliale est quiescente et ne se renouvelle que tous les 2 ou 3 ans. Les vaisseaux se divisent et s'accroissent dans des circonstances bien précises : en cas d'ischémie provoquée par une oblitération progressive des vaisseaux ou une thrombose vasculaire responsable d'infarctus, et en cas de tumeur. La cellule endothéliale du capillaire passe alors d'un état dormant à un état actif dit « angiogénique », transition encore appelée « switch angiogénique² ». Elle acquiert des propriétés de jeunesse qu'elle avait mises en sommeil : elle est capable de se diviser, de migrer, d'établir des connections avec les cellules avoisinantes. Elle exprime des facteurs de croissance, des récepteurs de surface, des molécules d'adhésion, des molécules de survie (molécules anti-apoptotiques). Elle synthétise et active des métalloprotéases qui permettent au vaisseau en formation de progresser dans le tissu grâce à la dégradation de la membrane basale qui l'entoure et de la matrice extracellulaire.

Cette « activation angiogénique » de la cellule endothéliale n'est pas spécifique de l'angiogenèse tumorale. Il semble toutefois que la cellule endothéliale activée lors des processus cancéreux pourrait exprimer des gènes qui lui soient tout à fait propres et absents dans les autres états d'angiogenèse³. L'intérêt de telles protéines spécifiques de l'endothélium tumoral est qu'elles représenteraient autant de cibles du vaisseau tumoral.

D'autres mécanismes sont mis en jeu et concourent à la vascularisation des tumeurs. Tout d'abord, la tumeur peut détourner, coopter, recruter à son profit les vaisseaux irriguant normalement le tissu sain avoisinant. Par ailleurs, la néoangiogenèse peut impliquer la participation de cellules souches de la moelle sanguine. Des précurseurs circulants des cellules endothéliales, issues des progéniteurs cellulaires de la moelle osseuse, peuvent être recrutés et participer à l'élaboration de la nouvelle vascularisation. Un réseau lymphatique aux alentours de la tumeur s'établit. Il draine le liquide interstitiel intratumoral mais peut aussi véhiculer les cellules cancéreuses et favoriser leurs dissémination métastatiques. Enfin, des pseudo-vaisseaux peuvent se former dans la tumeur : il s'agit de conduites créées dans le tissu tumoral, bordées de cellules tumorales, et non pas de cellules endothéliales, phénomène appelé pour cette raison « mimétisme vasculaire⁴ ».

2. Bergers G., Nature Reviews Cancer, 2003.

3. St-Croix, Science, 2000.

4. Folberg R. *et al.*, Am. J. Pathol., 2000.

Ainsi constitué, le réseau vasculaire tumoral s'oppose point par point au réseau vasculaire normal. L'arbre vasculaire normal est un réseau organisé, stable. Sa localisation est appropriée. La perméabilité des capillaires est contrôlée et dépend de la structure de l'endothélium propre au tissu. Le flux sanguin du réseau vasculaire normal est régulé. En revanche, le réseau vasculaire tumoral est désorganisé, anarchique, instable. Il existe des lacs vasculaires, des hémorragies et un passage de liquide plasmatique dans le secteur interstitiel du fait d'une perméabilité capillaire accrue. Des shunts artério-veineux s'établissent concourant à un flux sanguin irrégulier, non contrôlé par les agents vaso-actifs. Enfin, la couverture des capillaires par les péricytes est insuffisante. Ces anomalies de structure des vaisseaux tumoraux s'accompagnent d'anomalies fonctionnelles : hétérogénéité des flux sanguin et lymphatique, élévation de la pression interstitielle dans la tumeur du fait de l'accroissement de la perméabilité vasculaire, baisse de la pression partielle d'oxygène et acidose dans la tumeur. Le micro-environnement tumoral est profondément perturbé du fait de cette vascularisation anormale, d'une fibrose interstitielle et d'une contraction de la matrice extracellulaire interstitielle intra-tumorale contribuant à l'élévation de la pression interstitielle. L'hypoxie et l'acidose favorisent la production de facteurs angiogéniques par les cellules tumorales, le développement de néo-vaisseaux et l'accroissement de la tumeur. Ainsi s'établit un cercle vicieux favorisant la progression tumorale.

Le VEGF et le réseau vasculaire tumoral : une connivence bien établie

Le VEGF apparaît comme un coupable parfait pour l'établissement et la propagation d'un réseau vasculaire tumoral : il réveille les cellules endothéliales dormantes, il les active, induit leur prolifération, leur migration, leur survie. Il accroît la perméabilité vasculaire de l'endothélium et agit sur d'autres types cellulaires : il inhibe les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes, et amoindrit les défenses immunitaires de l'organisme, il mobilise les macrophages et les cellules progénitrices des cellules endothéliales. L'ensemble favorise la néoangiogenèse et la formation d'un micro-environnement favorable à la croissance des cellules tumorales⁵. L'hypoxie est le principal élément déclenchant la synthèse de VEGF par les cellules tumorales et leur environnement. Au-delà de 100 μm des capillaires, la pression partielle d'oxygène ($p\text{O}_2$) chute notablement et l'acidose s'accroît. La baisse de la $p\text{O}_2$ est perçue dans les cellules qui mettent en jeu un facteur de transcription sensible à l'hypoxie, « hypoxia-inducible factor » (HIF), qui active la transcription d'un certain nombre de gènes tels que le VEGF. Ainsi s'établit une relation étroite entre croissance tumorale, hypoxie, production de VEGF et formation de néo-vaisseaux tumoraux. On estime qu'une tumeur ne peut progresser au-delà de quelques millimètres cubes sans qu'il n'y ait formation de nouveaux vaisseaux : tumeur et vaisseaux dans une tumeur progressent de concert, dépendant l'un de l'autre.

5. Ferrara N. and Kerbel R.S., Nature 438 : 967, 2005.

L'induction du VEGF par l'hypoxie a été montrée peu après la découverte de la présence de VEGF dans le glioblastome, une tumeur cérébrale particulièrement vascularisée : le VEGF se trouve à proximité des zones hypoxiques de nécrose du tissu tumoral et est synthétisé dans les cellules cancéreuses⁶.

Le VEGF agit sur ses cellules cibles par ses deux récepteurs principaux, les VEGF receptors-1 et -2 (VEGFR-1 et -2). Le VEGFR-2 est le récepteur principal et est notamment responsable de la prolifération, de la migration, de la survie des cellules endothéliales et de l'angiogenèse. Le VEGF lié au récepteur R-2 situé à la surface cellulaire déclenche l'activation de l'activité enzymatique tyrosine-kinase de la partie intracellulaire du récepteur. Celle-ci entraîne à son tour une série d'évènements intracellulaires conduisant notamment à la production de monoxyde d'azote, l'expression de molécules d'adhésion à la surface cellulaire (intégrines), et l'activation de métalloprotéases. La fonction du VEGFR-1 est moins bien connue mais il pourrait servir de récepteur de clairance, de capture du VEGF. Une forme soluble de ce récepteur existe et pourrait contrôler le taux de VEGF circulant. Cette propriété est exploitée dans une approche thérapeutique qui consiste à administrer une forme recombinante du VEGFR-1 soluble pour capturer et inactiver ainsi le VEGF.

Stratégies anti-angiogéniques dirigées contre le VEGF

Résultats expérimentaux

Le traitement anti-VEGF s'attaque aux cellules endothéliales activées par le VEGF et ne concerne donc pas l'endothélium normal qui est quiescent. *A priori* — mais ceci reste à prouver sur le long terme chez l'homme — les vaisseaux normaux ne devraient pas être affectés. Les vaisseaux tumoraux sont facilement accessibles par un traitement administré par voie systémique. Ils sont stables sur le plan génétique, à l'inverse des cellules cancéreuses qui sont soumises à de nombreuses mutations. Les agents anti-tumoraux conventionnels et la radiothérapie peuvent agir de façon synergique avec une thérapie anti-angiogénique. L'intérêt d'une telle thérapie est qu'elle pourrait s'appliquer à l'ensemble des vaisseaux tumoraux, quelque soit le type de cancer concerné alors que la chimiothérapie doit être individualisée, en fonction du type de tumeur.

Plusieurs stratégies ont été développées et évaluées dans des modèles de tumeurs expérimentales et sont, pour la plupart, en cours d'essais thérapeutiques chez l'homme. Un anticorps monoclonal anti-VEGF « humanisé », le bevacizumab, bloque les différentes isoformes du VEGF avec une haute affinité. Il doit être administré par voie intraveineuse et la demi-vie de son action se situe autour de 17-21 jours. Une forme soluble humanisée du récepteur R-1 utilise le même principe. Elle a l'avantage d'inactiver à la fois le VEGF et le Placenta Growth Factor (PlGF), un autre facteur de croissance vasculaire, ce que ne fait pas l'anticorps anti-VEGF. Une autre molécule, un aptamère, bloque l'interaction du VEGF avec son récepteur, le

6. Shweiki D. *et al.*, Nature 359 : 843, 1992.

pegaptanib. Des inhibiteurs de l'activité tyrosine-kinase du récepteur du VEGF ont été synthétisés. Certains seraient spécifiques de l'activité tyrosine-kinase du récepteur du VEGF, d'autres inhibent d'autres types de récepteurs tyrosine-kinase de facteur de croissance possiblement impliqués dans la néo-angiogenèse et la croissance tumorales. Avantage supplémentaire ou au contraire inconvénient dû au manque de spécificité de telles molécules, il est encore trop tôt pour le savoir.

L'effet du blocage du VEGF dans la croissance de tumeurs expérimentales a été étudié chez la souris nude⁷. Des lignées de cellules cancéreuses humaines productrices de VEGF ont été greffées chez la souris nude traitée ou non par l'anticorps anti-VEGF. Ce dernier inhibe *in vivo* la croissance tumorale et réduit la densité vasculaire, démontrant pour la première fois l'effet du VEGF sur la vascularisation tumorale et la croissance. Une autre expérience a démontré le rôle du VEGF dans la progression du cancer du colon chez la souris : L'administration d'anti-VEGF inhibe la croissance des tumeurs coliques humaines chez la souris nude ainsi que le développement de métastases hépatiques injectées par voie intrasplénique dans le foie des mêmes souris⁸.

Premiers résultats de la stratégie anti-angiogénique anti-VEGF dans le cancer chez l'homme

Le développement clinique d'inhibiteurs de l'angiogenèse en cancérologie se fait actuellement en associant à un traitement conventionnel (chimiothérapie, radiothérapie) des médicaments anti-angiogéniques. Il n'est pas démontré que donné **isolément**, par lui-même, un traitement anti-angiogénique soit efficace chez l'homme. Pour l'instant, il semble préférable d'associer une thérapeutique cytotoxique à la thérapeutique anti-angiogénique qui, elle, n'est pas cytotoxique mais cytostatique. Plusieurs avantages peuvent être attendus de cette association : action sur des cibles cellulaires différentes avec possible effet additif ou synergistique, absence de résistance croisée aux médicaments, absence d'effets secondaires des cytostatiques sur l'hématopoïèse. Le premier essai prometteur a été réalisé dans le cancer du rein avec métastases. En comparant un traitement standard associé à un placebo vis-à-vis du même traitement anti-cancéreux standard associé au bévacizumab, une amélioration de la survie sans progression du cancer a été observée⁹.

Un autre essai thérapeutique a eu pour but l'étude de la survie globale de patients porteurs d'un cancer du colon métastasé. Deux groupes de patients, recevant chacun le même traitement standard ont été comparés¹⁰. Un groupe recevait, en plus du traitement conventionnel, un placebo et l'autre le bévacizumab. La médiane de survie des patients traités par placebo était de 15,6 mois et celle des patients recevant le bevacimuzab de 20,3 mois, soit un gain de quelque 5 mois supplémen-

7. Kim K. *et al.*, Nature 362 : 841, 1993.

8. Warren R.S. *et al.*, J. Clin. Invest. 95 : 1789, 1995.

9. Yang J.C. *et al.*, New Engl. J. Med. 349 : 427, 2003.

10. Hurwitz H. *et al.*, New Engl. J. Med. 350 : 2335, 2004.

taires d'espérance de vie, résultats confirmés par une autre étude dans la même pathologie¹¹.

De nombreuses études sont en cours avec le bevacizumab et avec des inhibiteurs des récepteurs tyrosine-kinase du VEGF ou d'autres facteurs de croissance (cancers avancés du poumon, du sein, du rein, etc.). En attendant les résultats de ces essais de phase II et III, on peut conclure provisoirement que la preuve du concept de l'efficacité d'un traitement anti-angiogénique dans le cancer est bien étayée expérimentalement et chez l'homme. Toutefois, les résultats spectaculaires obtenus chez la souris ne sont pas reproduits chez l'homme. Le gain en espérance de vie est modeste : il s'agit d'agents cytostatiques dont l'évaluation, fondée essentiellement sur l'absence de progression de la tumeur n'est pas aisée, et qui doivent aujourd'hui être associés à un traitement standard. Cette thérapeutique est dans l'ensemble bien tolérée et n'entraîne pas, à l'inverse des médicaments chimiotoxiques ou de la radiothérapie, d'atteinte des cellules de la moelle osseuse. La limite de la thérapeutique anti-angiogénique peut être due à une résistance des cellules tumorales, à une sur-expression de facteurs angiogéniques additionnels, ou encore à une résistance liée aux cellules endothéliales ou aux cellules du stroma tumoral.

Le concept de « normalisation » de la vascularisation tumorale par anti-angiogénèse

L'hypothèse initiale de l'efficacité d'un traitement anti-angiogénique dans le cancer était qu'en supprimant les vaisseaux irriguant une tumeur, on entraînerait à tout le moins un arrêt de la croissance sinon une nécrose de la tumeur. En fait, plusieurs éléments remettent en cause cette hypothèse. Tout d'abord, il n'a pas été prouvé chez l'homme qu'un traitement anti-angiogénique prescrit isolément soit efficace. En fait, il est même possible que la destruction des vaisseaux tumoraux ait un effet aggravant sur la progression des tumeurs en stimulant vigoureusement la production de facteurs de croissance, notamment vasculaire, en réponse à l'hypoxie induite par le traitement anti-angiogénique. Le concept d'un autre mécanisme d'action des agents anti-angiogéniques, à vrai dire contre-intuitif, a été proposé notamment par R. Jain et collaborateurs¹². Selon cette théorie, les traitements anti-angiogéniques auraient pour effet d'élaguer les vaisseaux bourgeonnants et de permettre aux vaisseaux tumoraux de retrouver une architecture normale. Le traitement anti-angiogénique assurerait une fourniture optimale d'oxygène, de nutriments et de médicaments anti-cancéreux, ce qui permettrait une efficacité accrue de la chimiothérapie et de la radiothérapie dont la performance dépend d'une bonne oxygénation tissulaire.

Plusieurs expériences réalisées chez l'animal viennent conforter cette hypothèse. L'addition d'un anticorps dirigé contre le VEGFR-2 à la vinblastine, médicament cytotoxique, s'avère plus efficace que chacun des deux produits donnés à forte dose

11. Kabbavar F. *et al.*, J. Clin. Oncol. 23 : 3697, 2005.

12. Jain R.K., Science 307 : 58, 2005.

et isolément dans le neuroblastome chez la souris¹³. L'administration d'une molécule anti-angiogénique, l'angiostatine, n'inhibe que marginalement le développement d'un gliome chez la souris alors qu'associée à la radiothérapie on observe une régression de la tumeur et de sa vascularisation¹⁴. Le rôle de l'hypoxie dans la résistance à la radiothérapie des cellules cancéreuses est bien connu. Dans une étude réalisée chez la souris nude greffée avec un glioblastome ou un adénocarcinome colique humain et soumise à différentes conditions de normoxie ou d'hypoxie, le traitement anti-VEGF potentialise l'effet de la radiothérapie en conditions hypoxiques. Il compense ainsi la résistance à la radiothérapie induite par l'hypoxie¹⁵. Dans une étude mécanistique réalisée chez un petit nombre de patients atteints de cancer rectal, il a été montré que le bevacizumab, prescrit isolément avant l'intervention chirurgicale, diminue la perfusion sanguine dans la tumeur, abaisse la pression interstitielle intratumorale, et décroît le taux des précurseurs circulants des cellules endothéliales. À l'examen anatomopathologique, on note une réduction de la densité microvasculaire et une augmentation du nombre de vaisseaux recouverts de péricytes¹⁶, indice d'une meilleure architecture vasculaire. L'hypothèse proposée actuellement est donc que les traitements anti-angiogéniques pourraient rétablir les caractéristiques d'une vascularisation tissulaire « normale » dans la tumeur. L'organisation anarchique des vaisseaux tumoraux, leur morphologie anormale, leur perméabilité accrue favoriserait l'élévation de la pression interstitielle, l'hypoxie, une pénétration faible et hétérogène des produits anti-cancéreux. Le traitement anti-angiogénique supprimerait les capillaires immatures et régulariserait l'architecture des autres vaisseaux. Le tout permettrait un retour vers la normale de la pO_2 , de la pression interstitielle, et un meilleur apport des produits anti-cancéreux.

Des maladies héréditaires illustrant les relations entre oxygène, angiogénèse et cancer

L'oxygène est essentiel à la vie des organismes, des organes, des tissus et des cellules. Toute baisse de la concentration en oxygène risque d'avoir des conséquences dramatiques et, en cas d'hypoxie, de la cellule à l'organisme entier, s'élaborent immédiatement des stratégies pour tenter de rétablir un apport normal d'oxygène. L'une d'entre elles est la création de nouveaux vaisseaux par la mise en jeu du VEGF. Le maître d'œuvre est le facteur inductible par l'hypoxie (hypoxia-inducible factor — HIF- α) dont l'activité dépend étroitement de la pression partielle intracellulaire d'oxygène. En situation de normoxie, HIF- α est très rapidement dégradé dans le cytoplasme de la cellule par le protéasome. HIF- α présent dans le cytoplasme est véhiculé dans le protéasome après l'action d'une prolyl-hydroxylase suivie d'une interaction avec un partenaire protéique, la protéine de von Hippel-

13. Klement G. *et al.*, J.Clin. Invest. 105 : R1, 2000.

14. Griscelli F. *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97 : 6698, 2000.

15. Lee C. *et al.*, Cancer Res. 60 : 5565, 2000.

16. Willett C. *et al.*, Nature Med. 10 : 145, 2004.

Lindau (pVHL). Lors d'une chute de la concentration d'oxygène dans la cellule, l'activité de la prolyl-hydroxylase est inhibée. Elle n'agit plus sur HIF- α qui ne peut plus à son tour interagir avec pVHL. HIF- α est alors transporté dans le noyau où après interaction avec une protéine partenaire stable appelée, ARNT (HIF-1 β), il déclenche la transcription de nombreux gènes. L'effet coordonné des gènes transcrits sous hypoxie par le couple HIF-1 β /HIF- α est de rétablir au plus vite la normoxie cellulaire. L'état d'hydroxylation de HIF- α par la prolyl-hydroxylase-2 dépend donc de la pression d'oxygène dans la cellule et cet état détermine la transcription de facteurs de croissance vasculaires, dont le VEGF. L'angiogenèse tumorale est la conséquence de la mise en jeu de ce mécanisme. Cette séquence d'événements a été élucidée récemment, notamment grâce à l'étude de deux affections familiales, la maladie de von Hippel-Lindau et les paragangliomes héréditaires, qui illustrent tout particulièrement le lien entre régulation anormale de l'activité de HIF, angiogenèse et cancer.

La maladie de von Hippel-Lindau touche un individu sur 36 000 et, à l'âge de 65 ans, 20 % des patients atteints de la mutation souffrent d'une ou de plusieurs tumeurs bénignes ou malignes : kystes, tumeurs du système nerveux central, tumeurs de la rétine, du rein, du pancréas, de la glande surrénale (phéochromocytome)¹⁷. Le gène responsable de la maladie a été découvert en 1993. Ce gène code pour la protéine de von Hippel-Lindau (pVHL) qui est un élément essentiel de la régulation des gènes inductibles par l'hypoxie. À la suite de l'interaction de HIF-1 α , ou de son isoforme HIF-2 α , avec pVHL intervient une modification de la structure de HIF- α appelée ubiquitination. HIF- α ainsi ubiquitiné est transporté dans le protéasome où il est dégradé. La maladie de von Hippel-Lindau touche les deux sexes et un individu sur deux issu d'un parent atteint de la maladie. Elle est due à l'inactivation totale ou partielle de pVHL résultant de la délétion ou d'une mutation du gène VHL. L'autre allèle VHL est inactivé au cours de la vie dans des cellules d'un tissu qui, du fait de l'inactivation des deux allèles VHL, développera une tumeur. L'inactivation des deux allèles de VHL conduit à un accroissement de l'activité de HIF- α , à une synthèse accrue de VEGF et de PDGF, à une élévation du TGF α , tous éléments favorisant l'angiogenèse tumorale et la carcinogenèse. Ainsi, la perte totale de VHL se manifeste par des tumeurs hautement vascularisées comme l'hémangioblastome (au niveau de la rétine ou du système nerveux central) ou le cancer du rein¹⁸.

Les phéochromocytomes sont des tumeurs hautement vascularisées de la partie centrale de la glande surrénale, la médullaire surrénalienne ; 10 % d'entre eux sont héréditaires. Les paragangliomes sont des tumeurs du corpuscule carotidien ou de ganglions sympathiques. Dans 30 % des cas, ces tumeurs, souvent agressives et multiples, sont héréditaires. Les phéochromocytomes et les paragangliomes héréditaires peuvent être dus à une anomalie génétique du fonctionnement de la chaîne

17. Lonser R.R. *et al.*, Lancet 361 : 2059, 2003.

18. Kim W. and Kaelin W., J. Clin. Oncol. 22 : 4991, 2004.

respiratoire mitochondriale. La perte de fonction de gènes codant une enzyme de la chaîne respiratoire mitochondriale, la succinyl déshydrogénase, conduit à une accumulation de succinate, le substrat de l'enzyme, et à une baisse d'un des produits de la réaction, le 2-oxoglutarate. Or l'activité de la prolyl-hydroxylase est inhibée par le succinate. Son accumulation provoque une baisse de son activité, une moindre hydroxylation de HIF- α et, comme dans le cas de la maladie de von Hippel-Lindau une activation de l'angiogénèse et des voies de réponse à l'hypoxie^{19,20}.

À ces deux exemples de maladies héréditaires établissant un lien étroit entre oxygénation cellulaire, angiogénèse et tumorigénèse s'ajoute une autre maladie héréditaire rare, responsable de cancers familiaux du rein : l'inactivation génétique d'une autre enzyme du cycle de Krebs, la fumarate hydratase, entraîne une accumulation de son substrat, le fumarate. Or celui-ci inhibe la prolyl-hydroxylation de HIF- α , ce qui montre encore la relation directe entre dysrégulation du métabolisme du fumarate, inactivation de la prolyl-hydroxylase, tumorigénèse rénale et angiogénèse.

Une maladie non transmissible illustrant les relations entre oxygène, angiogénèse et cancer : le cancer conventionnel du rein

Le cancer conventionnel du rein, appelé antérieurement cancer du rein à cellules claires, est la forme la plus fréquente des cancers du rein²¹. Il existe dans 50 à 60 % des cas une inactivation de pVHL du fait d'une mutation affectant les deux allèles du gène VHL dans les cellules du tube proximal du néphron. Cette inactivation reproduit à minima, dans les cellules rénales, la maladie de von Hippel-Lindau, maladie génétique qui touche toutes les cellules de l'organisme. Elle explique l'hypervascularisation de ce type de cancer et montre, une fois de plus, les rapports étroits entre oxygène, angiogénèse et cancer.

RAPPORT D'ACTIVITÉ DU LABORATOIRE

I — CONTRÔLE MOLÉCULAIRE DU DÉVELOPPEMENT VASCULAIRE

Équipe : A. EICHMANN, L. PARDANAUD, L. YUAN, F. LE NOBLE, C. FREITAS, X. LU, S. SUTCHING, E. JONES, B. LARRIVÉE, M. TROMBE, B. DE LAFARGE, K. BOUVRÉE, C. BREANT

I-1. Identification, émergence et mobilisation de cellules endothéliales et/ou de progéniteurs endothéliaux circulant chez l'embryon

Au moyen de parabioses caille/poulet et par une analyse immunohistochimique utilisant l'anticorps monoclonal QH1, spécifique des cellules endothéliales de la

19. Gimenez-Roqueplo A.P. *et al.*, Am. Hum. Genet. 69 : 1186, 2001.

20. Gimenez-Roqueplo A.P. *et al.*, Cancer Res. 63 : 5615, 2003.

21. Cohen H.T. and McGovern F., New Engl. J. Med. 353 : 2477, 2005.

caille, nous avons identifié des cellules endothéliales et/ou des progéniteurs endothéliaux circulant chez l'embryon. Ces cellules sont présentes très tôt au cours de l'ontogenèse, avant le troisième jour embryonnaire. Dans les conditions normales, elles s'intègrent dans la plupart des tissus mais leur nombre est restreint. Lorsque des réponses angiogéniques sont induites par des blessures ou des greffes sur la membrane chorioallantoïdienne, ces cellules circulantes sont rapidement mobilisées et intègrent sélectivement les sites de néoangiogenèse. Cette mobilisation est indépendante de la présence de la moelle osseuse puisqu'elle est effective avant que cet organe ne se différencie. Un résultat intéressant est l'absence de cette mobilisation au cours du processus de bourgeonnement résultant d'un traitement de la membrane chorioallantoïdienne par le VEGF.

Ainsi, chez l'embryon, les cellules endothéliales circulantes sont mobilisables au cours de l'établissement précoce de connections vasculaires pour pallier l'ischémie induite par une blessure ou une greffe, mais elles ne sont pas impliquées lors du processus classique d'angiogenèse par bourgeonnement vasculaire (Pardanaud L. & Eichmann A., 2006).

I-2. Relation système vasculaire - système nerveux

Les systèmes vasculaire et nerveux sont des systèmes complexes, ramifiés et anatomiquement similaires. Le guidage des vaisseaux et des nerfs doit être minutieusement régulé afin d'assurer le fonctionnement approprié des deux réseaux. Plusieurs régulateurs du guidage axonal ont été identifiés et certains s'expriment également dans les vaisseaux sanguins. Nous avons montré qu'un des récepteurs au facteur de guidage axonal nétrine-1, UNC5B, s'exprime dans les cellules spécialisées situées à l'extrémité des capillaires, « les tip cells », qui sont morphologiquement similaires aux cônes de croissance des axones. La perte de fonction d'*Unc5b* chez l'embryon de souris ou du poisson zèbre provoque l'extension accrue de filopodes des cônes de croissance endothéliaux et un branchement excessif du réseau vasculaire. Le traitement de cellules endothéliales avec le ligand nétrine-1 provoque la rétraction des filopodes, et cet effet est perdu dans les mutants *Unc5b*. UNC5B fonctionne donc comme un récepteur de guidage répulsif contrôlant la morphogenèse du système vasculaire (Suchting *et al.* 2006, Eichmann & Klagsbrun, 2005, Eichmann *et al.* 2005 a, b).

De même façon que les molécules de guidage axonal régulent le développement capillaire, des facteurs de croissance régulant le développement des vaisseaux sanguins sont impliqués dans le développement neural. Nous avons montré que le VEGF-C, connu pour son rôle dans la migration, la prolifération et la survie des cellules endothéliales lymphatiques, joue également un rôle crucial pour la prolifération de certains précurseurs neuronaux qui expriment son récepteur VEGFR-3. L'inactivation génique du VEGF-C par knock-down chez l'embryon de Xénope provoque une diminution significative de la prolifération des précurseurs ventriculaires du cerveau antérieur exprimant le VEGFR-3, sans affecter le développement du réseau

vasculaire intracérébral. L'inactivation génique du VEGF-C par knock-out chez l'embryon de souris induit une diminution significative de la prolifération des pré-curseurs oligodendrocytaires du nerf optique et des progéniteurs ventriculaires du bulbe olfactif. Ces deux populations de progéniteurs neuraux sont caractérisées par l'expression du VEGFR-3 (LeBras *et al.*, 2006).

II — HYPOXIE, ANGIOGÈNESE : PROTÉINES MATRICIELLES EN PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE ET TUMORALE

Équipe : S. GERMAIN, C. MONNOT, L. MULLER, A. BARRET,
C. ARDIDIE-ROBOUANT, J. PHILIPPE, E. ÉTIENNE, E. GOMEZ, A. CAZES,
A. GALAUP, N. BRÉCHOT, J. VERINE, C. CHOMEL, M. BIGNON, S. WAGNER

Moduler l'angiogenèse, la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants est une approche thérapeutique prometteuse dans de nombreuses situations pathophysiologiques, notamment dans les cancers et les ischémies cardio-vasculaires. L'hypoxie est un stimulus majeur de l'angiogenèse et l'objectif de ce projet est la recherche de nouveaux mécanismes moléculaires impliqués dans l'hypoxie cellulaire ou tissulaire ainsi que dans l'angiogenèse réactionnelle. Cette étude a été initiée par criblage différentiel des ARNm de cellules endothéliales soumises à un stress hypoxique par rapport aux mêmes cellules cultivées en condition témoin (normoxie). Trois cent cinquante gènes dont l'expression est induite par l'hypoxie ont déjà été identifiés.

L'ensemble des résultats du criblage différentiel effectué sur cellules endothéliales soumises à l'hypoxie a été confirmé par des techniques complémentaires telles que l'hybridation de puces cDNA, sur lesquelles ont été immobilisés les cDNAs issus du criblage. L'analyse statistique des puces nous a permis de vérifier de façon globale l'induction par l'hypoxie d'une majorité de gènes issus du criblage et d'identifier des gènes dont les rôles dans les mécanismes de régulation de l'angiogenèse par l'hypoxie ne sont pas caractérisés : IGF-Binding Protein 3 (IGFBP-3), la neuritine et la Thioredoxin-interacting protein. L'hybridation *in situ* nous permet de caractériser l'expression de ces gènes et d'identifier de nouveaux marqueurs tumoraux ou d'un type cellulaire dans différents cancers, corroborant notre hypothèse initiale de travail.

Avant de poursuivre l'analyse de la fonction de certains gènes, les critères de choix suivants ont été appliqués : 1) Constituent-ils des marqueurs de pathologies (ischémie des membres inférieurs ou cancer) ? 2) Sont-ils des cibles thérapeutiques potentielles (protéines sécrétées ou récepteurs) ? 3) Comment sont-ils susceptibles de moduler la réponse angiogénique ? L'ensemble de nos efforts se concentrent sur l'Angiopoietin-like 4 (ANGPTL4) et la thrombospondine-1 (TSP1). L'ANGPTL4 appartient à la famille des angiopoïétines, protéines impliquées dans la maturation et la stabilisation des vaisseaux ainsi que dans le développement du système lymphatique. Nous avons montré que l'expression de ce gène est induit par l'hypoxie dans les cellules endothéliales. En pathologie cardio-vasculaire, ANGPTL4 est exprimé dans les régions ischémiques chez les patients atteints d'ischémie critique

des membres inférieurs ainsi que dans le cœur ayant subi une ischémie. L'ARNm d'ANGPTL4 est aussi exprimé spécifiquement dans les cellules tumorales des cancers conventionnels du rein (ou à cellules claires) pour lesquels ce gène constitue un marqueur diagnostique.

L'expression d'ANGPTL4 étant induite par l'hypoxie dans les cellules endothéliales, nous avons émis l'hypothèse qu'ANGPTL4 pourrait exercer un rôle modulateur de l'angiogenèse sur les cellules de la paroi vasculaire. Nous avons alors montré qu'ANGPTL4 est une protéine sécrétée dans les cultures primaires d'HUVEC soumises à l'hypoxie, présente sous deux formes distinctes : 1) ANGPTL4 soluble, présente dans le milieu de culture et soumise à une protéolyse extracellulaire (forme longue de 55kDa et protéolysée de 35 kDa) ; 2) ANGPTL4 matricielle, associée à la matrice extracellulaire subendothéliale et non protéolysée (50 kDa). Cette forme matricielle interagit très fortement avec la matrice extracellulaire, en particulier par l'intermédiaire des héparanes sulfates protéoglycans. Nous avons alors envisagé que cette interaction matricielle d'ANGPTL4 participe, à la constitution d'un réservoir de molécules bioactives, au cours de processus hypoxiques, modifiant la fonction des cellules endothéliales. Des tests fonctionnels *in vitro* ont été réalisés avec un système de matrices conditionnées de cellules HEK exprimant de façon stable ANGPTL4, mettant à profit la forte concentration de la protéine dans la matrice extracellulaire. Nos résultats montrent que la présence d'ANGPTL4 matricielle inhibe la migration et l'adhésion des cellules endothéliales, par rapport à une matrice contrôle. Ce processus s'accompagne d'un étalement intermédiaire des HUVEC, associé à une diminution des fibres de stress et des points focaux d'adhésion.

ANGPTL4 étant induit par l'hypoxie et interagissant avec la matrice extracellulaire, nous avons émis l'hypothèse que cette protéine pouvait modifier le micro-environnement tumoral et ainsi affecter les cellules tumorales mais aussi les cellules endothéliales intratumorales. La technique d'électrotransfert d'ADN a été utilisée pour exprimer ANGPTL4 *in vivo* chez la souris. Nous montrons que les cellules de carcinome pulmonaire 3LL xénotransférées sous la peau de souris nude métastasent moins dans les poumons des souris électrotransférées avec ANGPTL4 que chez les souris contrôle. Un phénotype moins agressif de la tumeur primaire est observé, suggérant qu'ANGPTL4 affecte les propriétés d'intravasation des cellules tumorales. De plus, les cellules de mélanome murin B16 transfectées par ANGPTL4 métastasent moins dans les poumons des souris, après injection dans le sinus rétro-orbital. Celles-ci forment des nodules qui restent intravasculaires au niveau pulmonaire, montrant qu'ANGPTL4 inhibe aussi le processus d'extravasation. L'inhibition de la perméabilité vasculaire a été confirmée par un test de Miles en réponse à l'histamine.

In vitro, l'expression d'ANGPTL4 par les cellules B16 inhibe leurs propriétés de migration, d'invasion et d'adhésion. Ces phénomènes s'accompagnent d'une désorganisation du cytosquelette d'actine des cellules exprimant ANGPTL4. La formation de points focaux d'adhésion est aussi fortement réduite. Ces résultats montrent qu'ANGPTL4 inhibe les processus métastatiques en affectant la perméabi-

lité vasculaire et les propriétés de motilité et d'invasion des cellules tumorales. L'ensemble de ces résultats font l'objet d'un article soumis à publication.

Dans le cadre d'un réseau INSERM dédié à l'étude des cellules souches, nous étudions le transcriptome et le protéome ainsi que les propriétés angiogéniques de progéniteurs endothéliaux circulants adultes. Le rôle éventuel des protéines de la famille des ANGPTLs à moduler l'amplification de ces cellules est aussi étudiée, comme cela a été montré pour les cellules hématopoïétiques.

En plus des variations d'expression de gènes associés aux processus hypoxiques, il existe des protéines subissant des variations d'expression et/ou des modifications post-traductionnelles. Il apparaît également important d'analyser des « sous-protéomes » et notamment l'action concertée de différentes protéines matricielles constituant le micro-environnement de la paroi vasculaire. Nous menons une analyse de l'expression de protéines associées à la MEC orientée vers les protéines matricielles candidates déjà connues, dont certains membres de la famille des CCN exprimés par les cellules endothéliales, Cyr61, Nov et CTGF, osteonectine (SPARC) et IGFBP3. Le profil d'expression de Cyr61, Nov et ANGPTL4 a été établi au laboratoire dans le milieu de sécrétion et la MEC de cultures primaires d'HUVEC. D'autre part nous menons un projet d'identification de protéines modulées par l'hypoxie dans la MEC subendothéliale. Dans les deux cas, nous nous intéressons à la modulation de l'expression et de la biodisponibilité des formes matricielles et solubles de ces protéines.

Parallèlement à la caractérisation de protéines matricielles candidates, nous menons un projet d'identification des protéines sécrétées et associées à la MEC, induites par l'hypoxie au niveau de l'endothélium et affectant les réponses vasculaires. Ce projet est basé sur une approche protéomique différentielle sans *a priori*, par technique de séparation des protéines en électrophorèse bidimensionnelle. Notre étude étant orientée vers l'analyse des facteurs bioactifs et non structuraux de la MEC. Nous analysons également les milieux de sécrétion, dans la mesure où une partie des protéines matricielles sont aussi solubles dans le milieu de culture. La validation de cette approche nous a été fournie par la détection d'ANGPTL4 dans nos échantillons. Les analyses en électrophorèse bidimensionnelle nous ont permis de détecter plusieurs centaines de spots de protéines dans nos échantillons de MEC, parmi lesquels 6 spots sont fortement induits par l'hypoxie et dont l'identification en est en cours par spectrométrie de masse.

III — SYSTÈME RÉNINE, ANGIOGÈNE ET PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE

Équipe : P. CORVOL, G. NGUYEN, C. HUBERT, J.-M. GASC, N. LAMANDÉ, H. KEMPF, A. MICHAUD, M.-T. MORIN, I. QUEGUINER, M. CLEMESSEY, A. CONTREPAS, G. SIHN, E. LARGER, G. LEDOUX, F. VINCENT, A. CAILLARD, N. PRAIZOVIC, L. LI

III-1. Système Rénine-Angiotensine

Les travaux de cette équipe se sont poursuivis dans plusieurs directions :

a) Rôle anti-angiogénique de l'angiotensinogène

L'angiotensinogène est le substrat de la rénine. Il s'agit d'une protéine de 65 kDa qui comporte à son extrémité N-terminale la séquence du décapeptide angiotensine I. L'angiotensine I est clivée par la rénine humaine au niveau de la liaison Leu¹⁰-Val¹¹ ensuite convertie en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE). Jusqu'à présent, il n'existait aucune autre fonction connue à l'angiotensinogène que celle de servir de précurseur de l'angiotensine I. Nous avons montré que l'angiotensinogène fait partie de la super-famille des serpinines sur trois arguments : similitude de séquence protéique, organisation du gène proche de celle des autres serpinines et structure tri-dimensionnelle de l'angiotensinogène voisine de celle d'autres serpinines (J. Célérier *et al.*, J. Biol. Chem. 2000).

Plusieurs serpinines exercent un effet anti-angiogénique : l'antithrombine III le pigment epithelial derived factor (PEDF), la maspaine, la kallistatine. Il semble que le PEDF contrôle le développement de la vascularisation rétinienne grâce à cet effet anti-angiogénique car le blocage du PEDF s'accompagne d'une vascularisation accrue de la rétine. Du fait de l'appartenance de l'angiotensinogène à la famille des serpinines, nous avons émis l'hypothèse que l'angiotensinogène pouvait exercer un effet anti-angiogénique. Dans un premier travail, réalisé *in vitro* et *in ovo*, nous avons montré que l'angiotensinogène inhibait la croissance des cellules endothéliales et leur migration, et qu'il exerçait un net effet anti-angiogénique dans le modèle de la membrane chorioallantoïdienne de poulet (J. Célérier *et al.*, Hypertension 2002). Nous avons cherché à savoir : 1) si l'angiotensinogène pouvait contrôler le développement et l'architecture des vaisseaux, 2) si l'administration d'angiotensinogène pouvait ralentir la tumorigénèse par un effet anti-angiogénique dans différents modèles expérimentaux.

L'effet potentiel de l'angiotensinogène dans le remodelage vasculaire *in vivo* a été étudié chez des souris transgéniques surexprimant l'angiotensinogène humain. L'épaisseur de la paroi vasculaire (tunica media) a été mesurée grâce à un anticorps anti- α -actine. La paroi des artérioles rénales des souris mâles surexprimant l'angiotensinogène humain était réduite de 22 % par rapport à celle des souris contrôles. Le calibre des autres artères n'était pas affecté. Ce résultat est à mettre en parallèle avec l'expression marquée de l'angiotensinogène humain dans les artères rénales

des souris transgéniques et nulle ou très réduite dans les autres organes. L'angiotensinogène humain n'étant pas clivé par la rénine de la souris, la réduction de l'épaisseur de la paroi vasculaire est le fait de l'angiotensinogène lui-même et non de l'angiotensine II. Cette réduction n'est pas due à une hypotrophie ou à une hypoplasie. Cette observation montre pour la première fois qu'une expression importante d'angiotensinogène peut inhiber la croissance des artères rénales *in vivo* (Brand M. *et al.*, Hypertension 2006).

L'effet anti-angiogénique de l'angiotensinogène a été étudié en construisant un adénovirus recombinant où le gène de l'angiotensinogène (AGT) est sous le contrôle du promoteur du cytomégalovirus (AdAGT). *In vitro*, AdAGT inhibe sélectivement la prolifération des cellules endothéliales. *In vivo*, l'injection de AdAGT chez des souris nues, chez qui le carcinome mammaire humain MDA-M13-231 avait été greffé, inhibe de 70 % la progression tumorale en comparaison avec les contrôles. Chez 21 % des souris, on observe une régression totale. On note une suppression de la vascularisation intra-tumorale et une nécrose marquée. Dans un autre modèle (mélanome B16F10 chez la souris), l'infestation préalable des cellules B16F10 *in vitro* par AdAGT bloque la tumorigénicité qui se développe ultérieurement *in vivo*. Enfin, les souris surexprimant l'angiotensinogène humain ne développent que peu de métastases pulmonaires par rapport aux contrôles lorsqu'elles reçoivent par voie iv les cellules B16F10. L'ensemble de ces résultats, utilisant plusieurs modèles de tumorigénèse, démontrent que l'angiotensinogène est un puissant facteur anti-angiogénique, indépendamment de la production d'angiotensine II (C. Bouquet *et al.*, Mol. Ther. 2006). L'administration intra-tumorale d'angiotensinogène par transfert génique offre une stratégie inédite et prometteuse pour inhiber la croissance tumorale et prévenir les métastases.

b) Rôle de l'activité dipeptidasique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) dans la fertilité

Outre ses effets bien connus sur le contrôle de l'hémodynamique cardio-vasculaire, l'ACE exerce un contrôle sur la fertilité de la souris mâle. Cet effet inattendu a été découvert par l'inactivation du gène de l'ACE (Krege J.H. *et al.*, Nature 1995) : les mâles dont le gène de l'ACE est inactivé sont infertiles. L'ACE testiculaire, présent dans les spermatozoïdes après réduction méiotique, ne comporte qu'un site catalytique correspondant au domaine C-terminal de l'ACE somatique. Afin de savoir si l'ACE testiculaire exerçait cet effet sur la fertilité *via* son activité dipeptidasique, nous avons remplacé le gène de l'ACE chez la souris par un gène où la seule modification apportée était l'inactivation du site catalytique C-terminal par mutagenèse dirigée (knock-in). Les animaux ainsi générés n'ont pas de phénotype cardio-vasculaire apparent. Le domaine N-terminal, resté actif, est capable de suppléer le domaine C-terminal inactivé. L'expression de l'ACE testiculaire est normale mais son activité catalytique est nulle. Toutefois, les animaux sont stériles, montrant que l'effet de l'ACE sur la fertilité chez la souris mâle est médié par l'activité dipeptidasique de l'ACE testiculaire (Fuchs S. *et al.*, Nature Med. 2005). Ce travail

ne confirme pas les travaux récents de Kondoh *et al.* qui suggéraient que l'effet de l'ACE sur la fertilité était lié à une solubilisation de certaines protéines liées à la membrane par une ancre GPI. Ces résultats ouvrent la voie à une recherche d'inhibiteurs sélectifs du domaine C-terminal de l'ACE qui pourraient inhiber la fertilité masculine.

III-2. Angiogenèse et diabète

Les conséquences délétères du diabète sur la vascularisation cardiaque sont connues mais leurs mécanismes d'action ne sont toujours pas élucidés. Un diabète maternel mal contrôlé, qu'il soit gravidique ou déclaré avant la grossesse, a de graves conséquences sur le fœtus. Afin d'étudier les conséquences d'une hyperglycémie modeste sur le développement vasculaire, nous avons utilisé le modèle de l'embryon de poulet. Le doublement de la glycémie au cours de l'embryogenèse chez le poulet s'accompagne dans les jours qui suivent son induction d'une anomalie du développement des vaisseaux de la membrane chorioallantoïdienne : apoptose marquée des cellules endothéliales et des péricytes, sans apparemment de modification de l'expression des facteurs de croissance vasculaire (Larger E. *et al.*, Diabetes, 2004).

Nous utilisons le même modèle pour l'étude de la formation des vaisseaux coronaires, de la microvascularisation myocardique et de l'expression des facteurs de croissance vasculaire et de leurs récepteurs au niveau cardiaque. Les premiers résultats obtenus montrent : 1) à 5 et 7 jours d'hyperglycémie, une nette réduction de la croissance pondérale de l'embryon, 2) une augmentation du rapport poids cœur/poids total, 3) une augmentation sélective de l'épaisseur de la paroi ventriculaire gauche, 4) une coronarographie par fluorescéine à 7 j. montre un défaut de vascularisation qui semble toucher les vaisseaux coronariens de petit calibre, 5) une nette diminution de la microvascularisation myocardique, significative dès le 4^e jour d'hyperglycémie.

L'étude porte actuellement sur les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans ces anomalies, avec une attention particulière sur les voies dépendantes de l'hypoxie (HIF-1 α et HIF-2 α), les facteurs de croissance vasculaire (VEGF, angiopoïétines) et leurs récepteurs (Caillard A., résultats non publiés).

LISTE DE PUBLICATIONS DU LABORATOIRE 2005-2006

HAGEDORN M., JAVERZAT S., GILGES D., MEYRE A., DE LAFARGE B., EICHMANN A. and BIKFALVI A. Accessing key steps of human tumor progression *in vivo* using an avian embryo model. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102 : 1643-1648, 2005.

SAVARY K., MICHAUD A., FAVIER J., LARGER E., CORVOL P. and GASC J.-M. Role of the renin-angiotensin system in primitive erythropoiesis in the chick embryo. Blood 105 : 103-110, 2005.

RAMSER J., ABIDI F.E., BURCKLE C.A., LENSKI C., TORIELLO H., WEN G., LUBS H.A., ENGERT S., STEVENSON R.E., MEINDL A., SCHWARTZ C.E. and NGUYEN G.

A unique exonic splice enhancer mutation in a family with X-linked mental retardation and epilepsy points to a novel role of the renin receptor. *Hum. Mol. Genet.* 14 : 1019-1027, 2005.

BALU L., GASC J.-M., BOCCON-GIBOD L., DE VRIES P., BLANC P., GUIGONIS V., DESCHENES G., BENSMAN A. and ULINSKI T. Arterial hypertension and ovarian tumour in a girl : what is the link ? *Nephrol. Dial. Transplant* 20 : 231-234, 2005.

CORVOL, P. ACE sets up fertilization. *Nat. Med.* 11 : 118-119, 2005.

LOGIE A., DUNOIS-LARDE C., ROSTY C., LEVREL O., BLANCHE M., RIBEIRO A., GASC J.-M., JORCANO J., WERNER S., SASTRE-GARAU X., THIERY J.-P. and RADVANYI F. Activating mutations of the tyrosine kinase receptor FGFR3 are associated with benign skin tumors in mice and humans. *Hum. Mol. Genet.* 14 : 1153-1160, 2005.

HOUARD X., GERMAIN S., GERVAIS M., MICHAUD A., VAND DEN BRULE F., FOIDART J.-M., NOEL A., MONNOT C. and CORVOL P. Migration-stimulating factor displays HEXXH-dependent catalytic activity important for promoting tumor cell migration. *Int. J. Cancer* 116 : 378-384, 2005.

ASSIE G., AUZAN C., GASC J.-M., BAVIERA E., BALATON A., ELALOUF J.-M., JEUNEMAITRE X., PLOUIN P.-F., CORVOL P. and CLAUSER E. Steroidogenesis in aldosterone-producing adenoma revisited by transcriptome analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90 : 6638-6649, 2005.

RIVIÈRE G., MICHAUD A., BRETON C., VANCAMP G., LABORIE C., ENACHE M., LESAGE J., DELOOF S., CORVOL P. and VIEAU D. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and ACE activities display tissue-specific sensitivity to undernutrition-programmed hypertension in the adult rat. *Hypertension* 46 : 1169-1174, 2005.

FAVIER J., GERMAIN S., EMMERICH J., CORVOL P. and GASC J.-M. Critical overexpression of thrombospondin 1 in chronic leg ischaemia. *J. Pathol.* 207 : 358-366, 2005.

EGIDY G., ROBERT B., CORVOL P., FERRE F. and PINET F. The endothelin system and renin in human fetal membranes. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-Grand)* 51 Suppl. : OL839-847, 2005.

FUCHS S., FRENZEL K., HUBERT C., LYNG R., MULLER L., MICHAUD A., XIAO H.D., ADAMS J.W., CAPECCHI M.R., CORVOL P., SHUR B.D. and BERNSTEIN K.E. Male fertility is dependent on dipeptidase activity of testis ACE. *Nat. Med.* 11 : 1140-1142 ; author reply 1142-1143, 2005.

MEIDAN R., KLIPPER E., GILBOA T., MULLER L. and LEVY N. Endothelin-converting enzyme-1, abundance of isoforms a-d and identification of a novel alternatively spliced variant lacking a transmembrane domain. *J. Biol. Chem.* 280 : 40867-40874, 2005.

KERMORVANT-DUCHEMIN E., SENNLAUB F., SIRINYAN M., BRAULT S., ANDELFINGER G., KOOLI A., GERMAIN S., ONG H., D'ORLÉANS-JUSTE P., GOBEIL J.R. F., ZHU T., BOISVERT C., HARDY P., JAIN K., FALCK J.R., BALAZY M. and CHEMTOB S. Transarachidonic acids generated during nitrate stress induce microvascular degeneration via a thrombospondin-1-dependent pathway. *Nat. Med.* 11 : 1339-1345, 2005.

SMADJA D., BIECHE I., UZAN G., BOMPAIS H., MULLER L., BOISSON-VIDAL C., VIDAUD C., AIACH M. and GAUSSEM P. PAR-1 Activation on Human Late Endothelial Progenitor Cells Enhances Angiogenesis In Vitro With Upregulation of the SDF-1/CXCR4 System. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25 : 2321-2327, 2005.

HUS-CITHAREL A., ITURRIOZ X., CORVOL P., MARCHETTI J. and LLORENS-CORTES C. Tyrosine kinase and mitogen-activated protein kinase/extracellularly regulated kinase differentially regulate intracellular calcium concentration responses to angiotensin II/III and bradykinin in rat cortical thick ascending limb. *Endocrinology* 147 : 451-463, 2006.

LE JAN S., LE MEUR N., CAZES A., PHILIPPE J., LE CUNFF M., LÉGER J., CORVOL P. and GERMAIN S. Characterization of the expression of the hypoxia-induced genes neuritin, TXNIP and IGFBP3 in cancer. *FEBS Lett.* 580 : 3395-3400, 2006.

BRAND M., LAMANDÉ N., SIGMUND C.D., LARGER E., CORVOL P. and GASC J.-M. Angiotensinogen modulates renal vasculature growth. *Hypertension* 47 : 1067-1074, 2006.

GELLER D.S., ZHANG J., ZENNARO M.-C., VALLO-BOADO A., RODRIGUEZ-SORIANO J., FURU L., HAWS R., METZGER D., BOTELHO B., KARAVITI L., HAQQ A.M., COREY H., JANSSENS S., CORVOL P. and LIFTON R.P. Autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type 1 : mechanisms, evidence for neonatal lethality, and phenotypic expression in adults. *J. Am. Soc. Nephrol.* 17 : 1429-1436, 2006.

BOUQUET C., LAMANDÉ N., BRAND M., GASC J.-M., JULLIENNE B., FAURE G., GRISCELLI F., OPOLON P., CONNAULT E., PERRICAUDET M. and CORVOL P. Suppression of angiogenesis, tumor growth, and metastasis by adenovirus-mediated gene transfer of human angiotensinogen. *Mol. Ther.* 2006.

SIHN G., SAVARY K., MICHAUD A., FOURNIE-ZALUSKI M.-C., ROQUES B.P., CORVOL P. and GASC J.-M. Aminopeptidase N during the ontogeny of the chick. *Differentiation* 74 : 119-128, 2006.

BURCKLE C.A., JAN DANSER A.H., MULLER D.N., GARRELDIS I.M., GASC J.-M., POPOVA E., PLEHM R., PETERS J., BADER M. and NGUYEN G. Elevated blood pressure and heart rate in human renin receptor transgenic rats. *Hypertension* 47 : 552-556, 2006.

PARDANAUD L. and EICHMANN A. Identification, emergence and mobilization of circulating endothelial cells or progenitors in the embryo. *Development* 133 : 2527-2537, 2006.

LE BRAS B., BARALLOBRE M.J., HOMMAN-LUDIYE J., NY A., WYNS S., TAMMELA T., HAIKO P., KARKKAINEN M.J., YUAN L., MURIEL M.P., CHATZOPOULOU E., BREANT C., ZALC B., CARMELIET P., ALITALO K., EICHMANN A. and THOMAS J.L. VEGF-C is a trophic factor for neural progenitors in the vertebrate embryonic brain. *Nat. Neurosci.* 9 : 340-348, 2006.

CASTROP H., OPPERMAN M., WEISS Y., HUANG Y., MIZEL D., LU H., GERMAIN S., SCHWEDA F., THEILIG F., BACHMANN S., BRIGGS J., KURTZ A. and SCHNERMANN J.

Reporter gene recombination in juxtaglomerular granular and collecting duct cells by a human renin promoter-cre recombinase transgene. *Physiol. Genomics* 25 : 277-285, 2006.

Revues, ouvrages

EICHMANN A., MAKINEN T. and ALITALO, K. Neural guidance molecules regulate vascular remodeling and vessel navigation. *Genes Dev.* 19 : 1013-1021, 2005.

EICHMANN A., LENOBLE F., AUTIERO M. and CARMELIET, P. Guidance of vascular and neuronal network formation. *Curr. Opin. Neurobiol.* 15 : 108-115, 2005.

LE NOBLE F., FLEURY V., PRIES A., CORVOL P., EICHMANN A. and RENEMAN R. Control of arterial branching morphogenesis in embryogenesis : go with the flow. *Cardio-vasc. Res.* 65 : 619-628, 2005.

EICHMANN A., YUAN L., MOYON D., LE NOBLE F., PARDANAUD L. and BREANT C. Vascular development : from precursor cells to branched arterial and venous networks. *Intl. J. Dev. Biol.* 49 : 259-267, 2005.

EICHMANN A., LE NOBLE F., AUTIERO M. and CARMELIET P. Guidance of vascular and neural network formation. *Curr. Opin. Neurobiol.* 15 : 108-115, 2005.

KLAGSBRUN M. and EICHMANN A. A role for axon guidance receptors and ligands in blood vessel development and tumor angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 16 : 535-548, 2005. Review.

NGUYEN G., JAN DANSER A.H., BURCKLE C., BADER M. and MULLER D.N. (Pro)renin receptors : their functional properties. In *Molecular Mechanisms of Hypertension* pp. 69-73, 2005.

HUBERT C., SAVARY K., GASC J.-M. and CORVOL P. The hematopoietic system : a new niche for the renin-angiotensin system. *Nat. Clin. Pract. Cardio-vasc. Med.* 3 : 80-85, 2006. Review.

SUCHTING S., BICKNELL R. and EICHMANN A. Neuronal clues to vascular guidance. *Exp. Cell. Res.* 312 : 668-675, 2005. Review.

NGUYEN G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int.* 69 : 1503-1506, 2006.

EXPOSÉS - CONGRÈS - ENSEIGNEMENTS

Monsieur le Pr Pierre Corvol a participé aux congrès et séminaires suivants :

2005 : Conférence IPSEN — « Deciphering the vascular tree » — Paris (Octobre 2005) ; Meeting Franco-Indien — Calcutta (Octobre 2005) ; Conférence Société Britannique d'Endocrinologie — Londres (Novembre 2005).

2006 : Société Européenne de Cardiologie — Paris (Janvier 2006) ; Séminaire du Laboratoire de Physique de Nancy — Nancy (Février 2006) ; Actualités Néphrologiques de Necker — Paris (Avril 2006) ; Conférence ISIS — Strasbourg (Mai 2006).

Monsieur Pierre Corvol a été fait Doctor Honoris Causa de l'Université de Genève (6 Juin 2006).

Biologie historique et Évolutionnisme

M. Armand DE RICQLÈS, professeur

ENSEIGNEMENTS

1. Au titre du Collège de France

Ayant bénéficié cette année d'une décharge de cours, je n'ai pas donné d'enseignements au Collège de France. Le séminaire initialement prévu sur la Paléobotanique et l'évolution du monde végétal a dû être reporté à l'année prochaine, du fait des événements universitaires intervenus au printemps 2006. Toutefois, quatre leçons ont été données dans le cadre de la chaire par le Professeur Kevin Padian, professeur au Département de Biologie intégrative et au Muséum de paléontologie de l'Université de Californie à Berkeley. Déjà invité comme Professeur dans le cadre de ma chaire en mai et juin 2002, Kevin Padian avait alors donné quatre conférences sur l'histoire de la pensée évolutionniste en Paléontologie. Celles-ci ont fait l'objet d'un ouvrage en français, intitulé De Darwin aux Dinosaures, essai sur l'idée d'Évolution (Odile Jacob, 2004). Lors du séminaire sur l'Événement fini-Crétacé, organisé en juin 2002, Kevin Padian avait également fourni une brillante contribution. En tant que Professeur invité par l'Université Paris 6 — Pierre et Marie Curie en mai et juin 2006, il a accepté de nous donner encore une nouvelle série de Conférences au Collège de France, ce dont je le remercie.

Quelques mots pour introduire ce thème de la *macroévolution* qu'il a choisi de traiter.

Pour les francophones, le terme de macroévolution, parfois accompagné du terme de mégaévolution, est d'une très grande ambiguïté, car il est utilisé depuis fort longtemps avec des acceptions ou des connotations diverses, dans des contextes intellectuels variés et parfois antagonistes.

Une interprétation minimaliste (et conservatrice) de ce qu'est la macroévolution est en parfait accord avec la théorie synthétique de l'évolution (dite encore synthèse moderne) dans ses aspects les plus orthodoxes. On peut dire, dans ce cadre, que la macroévolution est simplement la description des transformations

évolutives à grande échelle, telles que fournies par la documentation paléontologique dans le contexte stratigraphique et telles que formalisées par la systématique.

Autrement dit, la macroévolution ne s'intéresse pas aux mécanismes ou « *process* » de l'évolution mais décrit simplement leurs résultats à grande échelle, ce qu'on appelle couramment les « *patterns* » évolutifs. Dans cette vision des choses, tous les grands canevas évolutifs ne sont que la conséquence, et l'expression, de mécanismes génétiques intervenant au niveau des populations. Cette vision de la macroévolution est réductionniste, dans la mesure où elle admet que tous les mécanismes évolutifs se réduisent, en dernière analyse, à la génétique des populations.

Une autre acception du terme de macroévolution s'est développée au cours des trente dernières années, sous l'influence de chercheurs comme Gould et Stanley. Elle déborde quelque peu du cadre strict de la théorie synthétique orthodoxe, sans être nécessairement en conflit avec cette dernière.

Dans cette vision, il ne suffit pas de seulement extrapoler les mécanismes de la génétique des populations au temps longs de la géologie pour rendre compte des canevas macroévolutifs connus. Il faut en outre ajouter une composante historique irréductible, ce que l'on appelle parfois « la contingence ». Il faudrait enfin prendre en compte de véritables « mécanismes ou *process* macroévolutifs » autonomes, non reconnus dans la synthèse classique et qui seraient irréductibles à la seule génétique des populations. Parmi ces mécanismes postulés, il y aurait la sélection interspécifique ou la sélection entre clades, des idées encore très débattues. C'est principalement sur ces terrains que nous entraîne Kevin Padian.

Enfin, pour être complet, il faut faire une allusion rapide à d'autres acceptions de la Macro- (ou Méga-) évolution, celles principalement développées par divers penseurs européens du début du vingtième siècle surtout, qui se placent résolument dans des visions finalistes ou orthogénéistes. Il est clair que ces acceptions sortent du cadre des sciences positives et se situent plutôt dans celui des options métaphysiques. Il n'en sera pas question ici.

La Macroévolution et la structure de la Théorie de l'Évolution

Par Kevin Padian

Collège de France, amphithéâtre Guillaume Budé, mai-juin 2006

Une série des conférences où l'on explique ce que l'on entend par Macroévolution, quelle est la structure de la théorie macroévolutive, en quoi elle diffère de la microévolution, et comment elle est devenue un élément fondamental de la biologie évolutionniste actuelle.

I. La hiérarchie de la théorie évolutionniste : microévolution, spéciation, macroévolution (31 mai)

Comme pour toutes les sciences biologiques, la structure de la théorie de l'évolution est hiérarchique. C'est-à-dire qu'il y a des mécanismes et leurs conséquences qui se manifestent à des niveaux d'intégration différents de la hiérarchie biologique. Bien que ces divers niveaux s'influencent et partagent la même base génétique ultime, les phénomènes perceptibles à un niveau donné ne peuvent être ni réduits à ceux des autres niveaux, ni prédits par eux.

La microévolution est l'étude des changements au niveau des populations d'une espèce. La spéciation examine comment divergent les lignées à partir d'un ancêtre commun, en constituant deux espèces là où il n'y en avait initialement qu'une seule. La macroévolution est l'étude des interactions entre ces lignées, des processus et des patrons associés aux grands changements intervenant au cours des temps géologiques. Tout comme les naissances et les décès des individus constituent le bilan d'une population, les événements d'origine et d'extinction des espèces constituent le bilan des canevas macroévolutifs. En ce sens la spéciation constitue le « moteur » de la macroévolution.

Selon la théorie darwinienne, la sélection naturelle est l'un des mécanismes principaux de l'évolution. Pour Darwin, la sélection a lieu surtout au niveau des organismes individuels. Il y a 150 ans on n'avait aucune connaissance des chromosomes, des gènes et de l'ADN..., on ne pouvait évidemment pas discuter comme de nos jours des processus de sélection aux niveaux moléculaires. Feu Stephen Jay Gould a montré que dans l'Origine des Espèces Darwin avait déjà reconnu la sélection au niveau des espèces (ou sélection interspécifique), une idée réintroduite par Steven Stanley comme conséquence du modèle des « équilibres ponctués » développé par Gould lui-même et Niles Eldredge.

II. La diversité du vivant au cours des temps géologiques (7 juin)

Comment les paléontologues estiment-ils le nombre des espèces qui ont vécu au cours des temps géologiques, l'accroissement et la chute de la diversité au sein des clades, le succès et l'effacement des groupes particuliers ? La question s'était posée des décennies avant Darwin et la publication de l'Origine des Espèces, mais ce n'est qu'à partir des années 1970 que l'on a commencé à l'aborder rigoureusement, à l'aide de méthodes statistiques. On s'est également posé des nouvelles questions. Doit-on ne compter que tous les organismes que l'on peut effectivement retrouver dans la documentation paléontologique ? Comment prendre en compte le fait qu'il y a des époques géologiques mieux représentées que d'autres ? Peut-on valider statistiquement la diversité observée des organismes, en fonction du volume disponible de sédiments représentatifs d'une période donnée ? Ces questions, parmi d'autres, ont formé la théorie moderne de la diversité du vivant au cours des temps géologiques. On les aborde

aujourd'hui statistiquement, à l'aide d'outils mathématiques d'une sophistication qui serait apparue inouïe à l'époque de Darwin. Ces outils nous aident à mieux comprendre dans quelle mesure nous pouvons faire confiance à ce que nous croyons voir dans la documentation paléontologique.

III. Les Extinctions : bruit de fond, catastrophes et constance des taux

(14 juin)

Une des idées les plus fortes de Darwin, dans *l'Origine des Espèces*, est que l'extinction sélective constitue la « force majeure » qui entraîne l'existence de grands hiatus (ce que l'on appelle la *disparité*) entre les grands groupes systématiques qui contiennent la majorité de la *diversité* générale du vivant. Mais de quel type d'extinction parle-t-on ? L'extinction en « bruit de fond » est la disparition quotidienne des espèces. Les extinctions en masse sont évidemment des événements majeurs mais rares dans l'histoire du vivant. Mais comment définir ou reconnaître une extinction en masse ? Si les extinctions sont constantes, est-ce que cela veut dire qu'elles ont lieu à taux constant, ou que les organismes ont une probabilité d'extinction constante ? On reconnaît cinq événements majeurs d'extinction au cours des temps géologiques. Sommes-nous au milieu d'une sixième, ou est-ce que cette idée n'est qu'une simple hyperbole ?

IV. L'Adaptation et l'origine des aspects majeurs de l'évolution (21 juin)

Sans l'adaptation, il n'y a pas des changements évolutifs importants. Mais comment reconnaît-on l'adaptation ? Est-elle un processus, un état de l'individu, ou quelque chose d'autre ? La définition actuelle de l'adaptation la lie à la sélection naturelle. On peut voir à l'œuvre et mesurer la sélection naturelle au sein des populations actuelles. Mais comment peut-on la déceler et la mesurer chez les organismes éteints constituant la documentation paléontologique ? La réponse se trouve dans l'analyse phylogénétique des groupes qui possèdent une adaptation particulière. On peut constater et étudier la mise en place des éléments particuliers d'une adaptation qui s'assemblent progressivement au cours de l'évolution de la lignée. On peut ainsi contrôler des hypothèses concernant la mise en place d'adaptations particulières au cours de l'évolution. On peut aussi intégrer certaines données ou considérations indépendantes pour tester diverses hypothèses particulières concernant les mécanismes d'acquisition d'une adaptation donnée. Enfin on peut séparer le problème de la diversification des groupes eux-mêmes de celui de l'acquisition de nouvelles adaptations, ou d'autres aspects des mécanismes évolutifs.

RECHERCHE

1. Généralités, statuts et situation institutionnelle (juin 2006)

La Chaire de Biologie historique et Évolutionnisme du Collège de France est rattachée, vis-à-vis du CNRS, au FRE 2696 CNRS/MNHN/UPMC/Collège de

France et plus précisément à l'une de ses composantes, l'équipe « Ostéohistologie comparée », dirigée par le Professeur Jacques Castanet, UPMC. Après les procédures d'évaluation et d'expertises conduites par le CNRS (voir annuaires précédents), celui-ci a pris la décision de créer une nouvelle Unité, intitulée « *Mécanismes adaptatifs : des organismes aux communautés* » à compter du 1^{er} janvier 2007. Cette nouvelle Unité provient de la fusion de l'UMR 5176 (MNHN-Brunoy) dirigée par M^{me} Martine Perret, Directeur de recherches au CNRS et de notre FRE 2696 (dirigé par Mme Sabine Renous, Directeur de recherches au CNRS). La nouvelle Unité sera dirigée par Madame M. Perret et sa sous-direction assurée par le Professeur Vincent Bels (MNHN).

Dans ce nouveau cadre, l'équipe « Ostéohistologie comparée » (dont la chaire de Biologie historique et Évolutionnisme) apparaît comme l'une des quatre composantes constitutive de la nouvelle Unité.

Madame le Dr Hélène Francillon-Vieillot, maître de conférences à l'Université Paris 7, ainsi que Madame Marie-Madeleine Loth, technicienne de recherche à l'Université Paris 7 ont quitté l'Équipe Ostéohistologie comparée (Retraite), respectivement en juin 2006 et en octobre 2005.

Madame Hayat Lamrous, Adjoint technique de recherche au Collège de France a pris ses fonctions au titre de stagiaire le 15 décembre 2005.

Le Dr Estelle Bourdon prendra ses fonctions d'ATER au Collège de France à compter du 1^{er} octobre 2006.

Le Dr Vivian de Buffrenil, Maître de conférences au MNHN, rejoindra l'équipe de recherche « Ostéohistologie comparée » à compter du 1^{er} octobre 2006.

Dans le présent document, seules sont prises en compte les activités de l'équipe « ostéohistologie comparée » : celles-ci sont directement liées à la chaire de Biologie historique et Évolutionnisme.

2. Activités de recherche 2005-2006 et travaux en cours

Publications scientifiques

2005 (suite)

Cubo, J., Ponton, F., Laurin, M., Margerie, E. de, Castanet, J. 2005. Phylogenetic signal in bone microstructure of Sauropsids. *Systematic Biology* 54 : 562-574.

Khemiri, S., Gaamour, A., Zylberberg, L., Meunier, F.J., Romdhane, M.S. 2005. Age and growth of bogue, *Boops boops*, in Tunisian waters. *Act. Adriat.* 46 : 159-175.

Laurin, M., de Queiroz, K., Cantino, P.D., Cellinese, N., and Olmstead, R. 2005. The PhyloCode, types, ranks, and monophyly : a response to Pickett. *Cladistics* 21 (6) : 605-607.

Laurin, M. 2005. Embryo retention, character optimization, and the origin of the extra-embryonic membranes of the amniotic egg. Journal of Natural History 39 (34) : 3151-3161.

2006 et sous presse

Benoit-Lasselain, C., **Margerie, E. de**, Gibbs, L., Cormier, S., Silve, C., Nicolas, G., Le Merrer, M., Mallet, J.F., Munnich, A., Bonaventure, J., **Zylberg, L.**, Legeai-Mallet, L. 2006. Defective chondrocyte proliferation and differentiation in osteochondromas of MHE patients. Bone 39 : 17-26.

Bruce, R. and **Castanet, J.** 2006. Application of skeletochronology in aging larvae of the Salamanders *Gyrinophilus porphyriticus* and *Pseudotriton ruber*. J. Herpetol. 40 : 85-90.

Cambra-Moo, O., Buscalioni, A.D., **Cubo, J., Castanet, J., Loth, M.M., Margerie, E. de, Ricqlès, A. de.** 2006. Histological observations of Enantiornithine bone (Saurischia, Aves) from the lower Cretaceous of Las Hoyas (Spain) C. R. Palevol 5 (5) : 685-691.

Castanet, J. 2006. Time recording in bone microstructures of endothermic animals : functional relationships. C. R. Palevol 5 (3-4) : 629-636.

Cubo, J., Ventura, J., Casinos, A. 2006. A heterochronic interpretation of the origin of digging adaptations in the northern water vole, *Arvicola terrestris* (Rodentia : Arvicolidae). Biological Journal of the Linnean Society 87 : 381-391.

Gasc, J.P., Renous, S., **Ricqlès, A. de.** 2006. Avant-propos à *Cent ans après Marey : aspects de la morphologie fonctionnelle aujourd'hui* C. R. Palevol 5 (3-4) : 473-478.

Laurin, M., Meunier, F.J., Germain, D., and Lemoine, M. 2006. A microanatomical and histological study of the paired fin skeleton of the Devonian sarcopterygian *Eusthenopteron foordi* Journal of Paleontology 38 pages, 2 tables, 8 figures (sous presse).

Laurin, M., Soler-Gijón, R. 2006. The oldest known stegocephalian (Sarcopterygii : Temnospondyli) from Spain. Journal of Vertebrate Paleontology 26 (2) : 284-299.

Laurin, M., Germain, D., Steyer, J.S., Girondot, M. 2006. Microanatomical data and the conquest of land by vertebrates. Comptes Rendus Palevol 5 (3-4) : 603-618.

Laurin, M., de Queiroz, K., Cantino, P.D. 2006. Sense and stability of taxon names. Zoologica Scripta 35 (1) : 113-114.

Meunier, F.J. & Ramzu, M. 2006. La régionalisation morpho-fonctionnelle de l'axe vertébral chez les Téléostéens en relation avec le mode de nage. C. R. Palevol, 5 : (3-4) : 499-507.

Ricqlès, A. de 2006. Paléohistologie et paléobiochimie des vertébrés dans les *Annales de Paléontologie*. Ann. Paléont. 92 : 187-196.

Participation à des Congrès

2005 (suite)

Margerie, E. de, Sanchez, S., **Cubo, J.**, **Castanet, J.** 2005. Histo-morphological attributes of bone adaptation to mechanical loading mode in birds. SEB main Meeting, Barcelona 2005. Comparative Biochemistry and Physiology. Part A 141. Abstract 7.9 : S137.

Castanet, J., **Margerie, E. de**, Robin, J.P., Verrier, D., **Cubo, J.**, Groscolas, R. 2005. Relationships between bone microstructure and bone growth rate in the King penguin (*Aptenodytes patagonicus*). SEB main Meeting, Barcelona 2005. Comparative Biochemistry and Physiology. Part A 141. Abstract 11.18 : S193.

Germain, D., **Laurin, M.** 2005. Microanatomy of the radius and lifestyle in amniotes. 65th Annual Meeting, Society of Vertebrate Paleontology, 19-22 October, 2005, Mesa, Arizona, Journal of Vertebrate Paleontology, 25 (3, supplement) : 63A (abstract).

Dagoneau, N., Benoist-Lasselin, C., Huber, C., Baumann, C., Watanabe, Y., Faivre¹, L., Mégarbané, A., Dollfus, H., Alswaid, A., Alembik, Y., Munnich, A., **Zylberberg, L.**, Legeai-Mallet, L., Cormier-Daire, V. 2005. Weill-Marchesani syndrome is an heterogeneous disorder due either to *fbn1* or *Adamts10* mutations. Congrès ISDS, Martigny (Suisse), 25-28 août 2005.

Meunier, F.J. 2005. Les poissons des grottes de « La Garenne » (Vallée de la Creuse). Actes du colloque « le Patrimoine en Loir-et-Cher », Blois 16-17 nov. 2002. In Préhistoire, Histoire et Patrimoine en Loir-et-Cher, pp. 58-61, Blois. Oral.

2006 et sous presse

Brito, P. & **Meunier, F.J.** 2006. Origine et diversification de l'ichtyofaune néotropicale. RIF, Paris, 27-30 mars 2006.

Brito, P., **Meunier, F.J.** & Clément, G. 2006. Structure histologique comparée du poumon calcifié des *Coelacanth* fossiles et du poumon gras de *Latimeria chalumnae*. RIF, Paris, 27-30 mars 2006.

Jégu, M., **Meunier, F.J.** & Keith, P. 2006. Les prairies à Podostémacées du plateau guyanais, un paysage flamboyant abritant une faune riche et originale. RIF, Paris, 27-30 mars 2006.

Laurin, M. 2006. Representation of the ISPN and the success of the PhyloCode. Second Meeting of the International Society for Phylogenetic Nomenclature, Yale University, New Haven, USA, 28 June-2 July, 2006 (abstract).

Laurin, M., Meunier, F.J., Germain, D., and Lemoine, M. 2006. A micro-anatomical and histological study of the paired fin skeleton of the Devonian sarcopterygian *Eusthenopteron* and the conquest of land by vertebrates. 2th International Palaeontological Congress, Beijing, China, 17-21 June, 2006.

Lord, C., Fermon, Y., **Meunier, F.J.,** Jégu, M., & Keith, P. 2006. Croissance et longévité du Watau yaïke, *Tometes lebaili* (Osteichthyes, Teleostei, Serrasalmi-nae) dans le bassin du haut Maroni (Guyane française). RIF, Paris, 27-30 mars 2006.

Marjanovic, D. and Laurin, M. 2006. Fossils, molecules, divergence times, and the origin of lissamphibians. 2th International Palaeontological Congress, Beijing, China, 17-21 juin 2006, 153 (abstract). Oral.

Meunier, F.J. 2006. Étude morphologique et structurale des écailles de *Tetragonurus cuvieri* (Osteichthyes, Perciformes, Tetragonuridae). RIF, Paris, 27-30 mars 2006.

Meunier, F.J. & Saur, F. 2006. Étude morphologique et structurale des écailles du poisson ananas, *Cleidopus gloriamaris* (Osteichthyes, Beryciformes, Monocentridae). RIF, Paris, 27-30 mars 2006.

Robin, J.P, **de Margerie, E.,** Verrier, D, Groscolas, R., **Castanet, J.** 2006. Skeleton built in growing King penguin chicks (*Aptenodytes patagonicus*) : how to cope with undernutrition and shifting from terrestrial to marine life. 24th International Ornithological Congress, Hambourg, 13-19 August 2006. Abstract. *J. Ornitol.*, 147 - Nb5, S1 : 111-112.

Ricqlès, A. de, Padian, K., Knoll, F., Horner, J.R. 2006. On the origin of high growth rates in archosaurs and their ancient relatives : do histological characters reflect a phylogenetic signal ? Abstracts of the 2th International Paleontological Congress, 17-21 juin, Beijing, China (PST 96) Supplementary abstract, page 563.

Articles et Chapitres d'ouvrages collectifs

2005 (suite)

Gayon, J. et **Ricqlès, A. de.** 2005. Évolutionnisme, biologie, pp. 271-275. *In* Idées, Encyclopaedia Universalis, 910 pages, Paris, 2005.

Laurin, M. 2005. The advantages of Phylogenetic nomenclature over Linnean nomenclature, pp. 67-97. *In* Minelli A., Ortalli G. and Sanga G. (eds), I nomi degli animali (Animal Names), Istituto Veneto di Scienze, Lettere ed Arti, Venice, Italy.

Schmitt, St. et **Ricqlès A. de.** 2005. Récapitulation, pp. 683-684. *In* Idées, Encyclopaedia Universalis, 910 pages, Paris, 2005.

A. de Ricqlès 2005. Transformisme, pp. 799-802. *In* Idées, Encyclopaedia Universalis, 910 pages, Paris, 2005.

2006

Gasc, J.P., Renous S., **Ricqlès A. de** (Rédacteurs). 2006. Cent ans après Marey : aspects de la morphologie fonctionnelle aujourd'hui. Numéro thématique, *C. R. Palevol*, 5 (3-4) : 473-674.

*Commentaires d'ouvrages***2005** (suite)

Meunier, F.J. 2005. (comments on) « Revision of the Indo-Pacific Dottyback fish subfamily Pseudochrominae (Perciformes : Pseudochromidae) », 2004, A.C. Gill, Smithiana, Monograph 1 (SAIAB ed.), Grahamstown, Afrique du Sud, 214 pages. *In Cybium*, 2005, 29 (3) : 210.

Meunier, F.J. 2005. (comments on) « Sexualité et reproduction des poissons », 2002, J. Mellinger, CNRS Éditions Paris, 349 pages. *In Cybium*, 2005, 29 (4) : 388.

Meunier, F.J. 2005. (comments on) « Catfishes », 2003, G. Arratia, B.G. Kapoor, M. Chardon & R. Diogo, Sciences Publishers Inc., Enfield (USA), 812 pages. *In SFI-Info*, 2005, 35 : 10.

Meunier, F.J. 2005. (comments on) « Study of the dorsal gill-arch musculature of teleostome fishes, with special reference to the Actinopterygii », 2004, Springer, V.G. Springer & G.D. Johnson, Bull. Biol. Soc. Washington, 11 : vol. 1, 260 pages; vol. 2, 205 pls. *In SFI-Info*, 2005, 35 : 10-11.

Meunier, F.J. 2005. (comments on) « Darwin et le darwinisme », 2005, P. Tort, Que sais-je ? N° 3738, PUF Éd., Paris), 126 pages. *In SFI-Info*, 2005, 36 : 10.

2006 et sous presse

Meunier, F.J. 2006. (comments on) « Eggs and larvae of North Sea Fishes », 2005, P. Munk & J.G. Nielsen, Bifolia Edition, Frederiksberg, Danemark, 215 pages. *In Cybium*, 2006, 30 (1) : 34.

Meunier, F.J. 2006. (comments on) « La mer et les Océans » 2005, P. Geistdoerfer, L'esprit des Sciences, Ellipses Éditions, Paris, 128 pages. *In Cybium*, 2006, 30 (1) : 34.

Meunier, F.J. 2006. (comments on) « Poissons des Iles Kerguelen et Crozet. Guide régional de l'Océan Austral », 2005, G. Duhamel, N. Gasco & P. Davaine, Patrimoines naturels, MNHN, Paris, 419 pages. *In Cybium*, 2006, 30 (2) : 108.

Meunier, F.J. 2006. (comments on) « Guía de identificación de restos óseos de los Ciprínidos presentes en España », 2002, R. Miranda & M.C. Escala, Publicaciones de Biología de la Universidad de Navarra, Serie Zoológica, n° 28, Pamplona, 239 pages. *In Cybium*, 2006, 30 (2) : 160.

*Diffusion et valorisation des connaissances***2005** (suite)

Laurin, M. 2005. Dites oui au PhyloCode ! Bulletin de la Société Française de Systématique, 34 : 25-31.

2006 et sous presse

Meunier, F.J. 2006. La diversité ichthyologique guyanaise. Les Naturalistes parisiens, Paris MNHN le 15 janvier 2006.

Meunier, F.J. 2006. Piranhas enivrés : les leçons d'une réussite. SFI-Infos, 33 : 13.

Meunier, F.J. 2006. Le passage de la vie aquatique à la vie terrestre : l'exemple des vertébrés. Journée de réflexion disciplinaire, Groupe SVT-SNES : « Enseigner l'évolution face aux croyances ». Paris, 22 mars 2006.

**Activités des personnels du Collège de France rattachés pour ordre
à la chaire de Biologie historique et Évolutionnisme**

1/ Publications du Dr **Martin Pickford**, Maître de conférences au Collège de France

2005

Guerin, C., & **Pickford, M.** 2005. *Ancylotherium cheboitense* nov. sp., nouveau Chalicotheriidae (Mammalia, Perissodactyla) du Miocène supérieur des Tugen Hills (Kénya). C. R. Palévol. 4 : 225-234.

Morales, J., **Pickford, M.**, & Soria, D. 2005. Carnivores from the Late Miocene and Basal Pliocene of the Tugen Hills, Kenya. Revista de la Sociedad Geologica de Espana, 18 : 39-61.

Morales, J., **Pickford, M.** 2005. Carnivores from the Middle Miocene Ngorora Formation (13-12 Ma), Kenya. Estudios Geol. 61 : 271-284.

Morales J., **Pickford, M.** 2005. Giant bunodont Lutrinae from the Mio-Pliocene of Kenya and Uganda. Estudios Geol. 61 : 233-246.

Nieto, M., Hortal, J., Martinez-Maza, C., Morales, J., Ortiz-Jaureguizar, E., Pelaez-Campomanes, P., **Pickford, M.**, Prado, J.L., Rodriguez, J., Senut, B., Soria, D., & Varela, S. 2005. Historical determinants of mammal diversity in Africa : Evolution of mammalian body mass distribution in Africa and South America during Neogene and Quaternary times. In G.A. Huber *et al.* (eds), African Biodiversity, pp. 287-295. The Netherlands, Springer.

Pickford, M. 2005. The Namib's amazing fossil spider webs. Quest, Johannesburg, South Africa, 1 (4) : 30-32.

Pickford, M. 2005. The Rift Valley — Africa's greatest palaeontology storehouse. Chikyu Monthly 314 : 622-629.

Pickford, M. 2005. *Orycteropus* (Tubulidentata, Mammalia) from Langebaanweg and Baard's Quarry, Latest Miocene to Early Pliocene of South Africa. C. R. Palévol. **4** : 1-12.

Pickford, M. 2005. *Choerolophodon pygmaeus* (Proboscidea, Mammalia) from the Middle Miocene of Southern Africa. S. Afr. J. Sci. **101** : 175-177.

Pickford, M. 2005. Orientation of the foramen magnum in Late Miocene to extant African apes and hominids. Jan Jelinek Commemorative volume. Anthropologie, **43** : 103-110.

Pickford, M. & Kunimatsu, Y. 2005. Anthropoids from the Middle Miocene (ca 14.5 Ma) of Kipsaraman, Tugen Hills, Kenya. Anthropological Science, **113** : 189-224.

Pickford, M., & Senut, B. 2005. Hominoid teeth with chimpanzee — and gorilla-like features from the Miocene of Kenya : Implications for the chronology of the ape-human divergence and biogeography of Miocene hominoids. Anthropological Science, **113** : 95-102.

Pickford, M., & Senut, B. 2005. Implications of the presence of African ape-like teeth in the Miocene of Kenya. In F. D'Errico & L. Backwell (eds), From Tools to Symbols : From Early Hominids to Modern Humans, pp. 121-133, Johannesburg, Witwatersrand University Press.

Pickford, M., & Tsujikawa, H. 2005. A partial cranium of *Diamantohyus nadirus* (Sanitheriidae, Mammalia) from the Aka Aitepuh Formation (16-15 Ma), Kenya. Palaeontological Research, **9** (4) : 319-328.

Senut, B., & **Pickford, M.** 2005. Comment *Orrorin* a changé nos conceptions sur les origines des Hominidés. Anthropologie, **43** : 111-119.

2006

Gommery, D., Senut, B., **Pickford, M.,** & Kunimatsu, Y. 2006. Le squelette post-crânien d'Hominoïde de la Formation de Lukeino ou l'apparition de la bipédie. In Lucy, 30 years later : Hominids and environments in Africa from 7 to 1.5 million years ago : new discoveries and lines of research. International Conference, CEREGE, Aix-en-Provence, 12-14 juin, 2006, pp. 38-43.

Ishida, H., Tuttle, R., **Pickford, M.,** Ogihara, N. & Nakatsukasa, M. (eds). 2006. Human Origins and Environmental Backgrounds, 281 pages, Chicago, Springer.

Mein, P., **Pickford, M.** 2006. Late Miocene micromammals from the Lukeino Formation (6.1 to 5.8 Ma), Kenya. Bull. mens. Soc. Linn. Lyon, **75** : 183-223.

Pickford, M. 2006. *Orrorin* and its impact on paradigms of human evolution. African Genesis, A Symposium of Hominid Evolution in Africa, pp. 6-7, Johannesburg, University of the Witwatersrand, 8-14 January, 2006.

Pickford, M. 2006. Palaeoenvironments, palaeoecology, adaptations and the origins of bipedalism in Hominidae. *In* H. Ishida, R. Tuttle, M. Pickford, N. Ogi-hara & M. Nakatsukasa (eds). Human Origins and Environmental Backgrounds, pp. 175-198, Chicago, Springer.

Pickford, M. 2006. The enigma of hippopotamid origins. *In* International Symposium on the Evolution of Vertebrates, 1-3 June, 2006, Lund, Sweden. résum., pp. 17-18.

Pickford, M. 2006. The Lukeino hominid 30 years after. *In* Lucy, 30 years later : Hominids and environments in Africa from 7 to 1.5 million years ago : new discoveries and lines of research. International Conference, CEREGE, Aix-en-Provence, 12-14 juin, 2006, pp. 61-63.

Pickford, M. 2006. Hypothèses. *In* Lucy, 30 years later : Hominids and environments in Africa from 7 to 1.5 million years ago : new discoveries and lines of research. International Conference, CEREGE, Aix-en-Provence, 12-14 juin, 2006, pp. 59-60.

Pickford, M. 2006. Sexual and individual morphometric variation in *Libycosaurus* (Mammalia, Anthracotheriidae) from the Maghreb and Libya. Geobios, 39 : 267-310.

Pickford, M. 2006. A termite tale of climate change. Quest, 2 (3) : 28-31.

Pickford, M., Sawada, Y., Tayama, R., Matsuda, Y., Itaya, T., Hyodo, H., Senut, B. 2006. Refinement of the age of the Middle Miocene Fort Ternan Beds, Western Kenya, and its implications for Old World biochronology. C. R. Geoscience, 338 : 545-555.

Pickford, M. 2006. Bibliography of African Cainozoic Continental Macropalaeontology. Orléans, CIFEG & UNESCO (6325 refs, no pagination).

Sawada, Y., Saneyoshi, M., Nakayama, K., Sakai, T., Itaya, T., Hyodo, M., Mukokya, Y., **Pickford, M.,** Senut, B., Tanaka, S., Chujo, T., & Ishida, H. 2006. The ages and geological backgrounds of Miocene hominoids *Nacholapithecus*, *Samburupithecus*, and *Orrorin* from Kenya. *In* H. Ishida, R. Tuttle, M. Pickford, N. Ogi-hara & M. Nakatsukasa (eds). Human Origins and Environmental Backgrounds, pp. 175-198, USA, Springer.

Ségalen, L., Renard, M., Lee-Thorp, J., de Rafélis, M., Senut, B., & **Pickford, M.** 2006. Neogene climatic change and emergence of C4 grasses in south western and eastern Africa as reflected in continental carbonate $\delta^{13}C$ and $\delta^{18}O$. *In* Lucy, 30 years later : Hominids and environments in Africa from 7 to 1.5 million years ago : new discoveries and lines of research. International Conference, CEREGE, Aix-en-Provence, 12-14 juin, 2006, pp. 65-66.

Senut, B., **Pickford, M.**, Gommery, D., & Kunimatsu, Y. 2006. Le nouveau matériel dentaire d'Hominoïde des Collines Tugen. *In Lucy, 30 years later : Hominids and environments in Africa from 7 to 1.5 million years ago : new discoveries and lines of research.* International Conference, CEREGE, Aix-en-Provence, 12-14 juin, 2006, pp. 67-70.

Wolpoff, M., Hawks, J., Senut, B., **Pickford, M.**, & Ahern, J., 2006. An Ape or the Ape : Is the Toumaï cranium TM 266 a hominid ? *PaleoAnthropology*, **2006** : 36-50.

Tsujikawa, H., & **Pickford, M.** 2006. Additional specimens of Hyracoidea (Mammalia) from the Early and Middle Miocene of Kenya. *Ann. Paléont.*, **92** : 1-12.

2/ Publications et activités (extraits) de M. **Pascal Picq**, Maître de conférences au Collège de France

Articles

Picq, P. 2005. Évolution humaine et régime alimentaire : du bon goût des singes à la cuisson. Des Aliments et des Hommes. *Revue de l'IFN* (Institut National de la Nutrition), 2005, pp. 17-27.

Picq, P. 2005-2006. L'évolution de l'Homme de la biologie à la culture. *Sciences Humaines*, les grands Dossiers, n° 1 (décembre 2005/janvier-février 2006), pp. 28-33.

Picq, P. 2005. Les Origines de l'Homme : fossiles et vrai ADN. *Notre Histoire*, 237-238, numéro spécial, novembre-décembre 2005, pp. 22-25.

Picq, P. 2005. Et Dieu créa Darwin... *Notre Histoire*, 237-238, numéro spécial, novembre-décembre 2005, pp. 26-27.

Picq, P. 2006. La reconstruction de nos ancêtres. Les limites de la Sciences. *Pour la Science*, 240, février 2006, pp. 8-11.

Arnould, J. et **Picq, P.** 2006. Darwin — Dieu et le Singe. Dossier de *La Vie Catholique*, janvier 2006, pp. 18-27.

Picq, P. 2006. Après la pluie, Toumaï. Les raisons d'espérer. *Le Monde* 2, n° 100, p. 29.

Picq, P. 2006. Gorilla : de King Kong au cousin magnifique. *Revue du Palais de la Découverte*, 338, mai 2006, pp. 26-39.

Picq P. 2006. L'Homme, espèce unique : le point de vue du paléontologue. *Les Sciences de la Vie et de la Terre au XXI^e siècle : enjeux et implications, Actes de la DESCO*, 2006, pp. 61-64.

Livres et contributions à des ouvrages collectifs (sélection)

Picq, P. 2005. *Nouvelle Histoire de l'Homme*. Paris, Perrin (320 p.), 2005 (*Grand Prix Moron de Philosophie et d'Éthique de l'Académie Française*).

Picq, P. 2005. Dominique Lestel, Vinciane Despret, Chris Herzfeld., Les Grands Singes : l'Humanité au fond des yeux. Paris, Odile Jacob (128 p.), 2005.

Picq, P. 2005. Les Origines de l'Homme : l'Odyssée de l'Espèce. Paris, Points Seuil, 2005 (268 p.).

Picq, P. 2005. Passion aux Origines. In Julie Clarini (dir.), Le Goût de la Science. Paris, avril 2005, pp. 181-188.

Picq, P. 2005. *Homo sapiens* : le grand Singe dévoreur de Signes. Préface du livre de Jean-Jacques Boutaud : Le Sens Gourmand. Paris, Jean-Paul Rocher Éditeur, 2005.

Picq, P. 2006. L'éternel féminin en paléanthropologie et en préhistoire. In Catherine Vidal (dir.), Féminin-Masculin : Mythes scientifiques et idéologiques. Paris, Belin (2006), pp. 95-110.

Dessalles, J.L., **Picq, P.**, Victorri, B. 2006. Les Origines du Langage. Les Origines de la Culture. Paris, Le Pommiers/La Cité des Sciences (194 p.), 2006.