

26

FONCTIONS DU VIVANT ET RÉGULATION

Joël NARGEOT
Président

Robert Dantzer
Barbara Demeneix
Nathalie Guerineau
Willy Humbert
Harry Koubi
Alain Marty
Pierre Meyrand
Françoise Moos
Angelo Parini
Jean-Marc Pequignot
Frédéric Revah
Daniel Ricquier
Michel Riottot
Pascal Salin
Philippe Siaud
Alain Tedgui
Fabien Tell
Renée Ventura-Clapier
Danielle Veyrat

RÉSUMÉ

Au-delà des aspects moléculaires, cellulaires, tissulaires et organiques qui sous-tendent le fonctionnement de l'être vivant dans son milieu, la physiologie cherche à comprendre l'émergence des différentes fonctions de l'organisme animal et les mécanismes assurant l'intégration et la cohérence de l'ensemble. Cette volonté de dépasser l'analyse du fonctionnement cellulaire ou subcellulaire pour s'attacher à l'intégration des fonctions et à leur régulation est la caractéristique majeure des recherches menées par les laboratoires et les chercheurs rattachés à la section 26. Toutes les fonctions de l'organisme animal sont prises en considération (nutrition, métabolisme, système nerveux périphérique et central, système neuroendocrinien, fonctions musculo-squelettiques, fonction cardiovasculaire, systèmes épithéliaux), avec leur régulation, leurs interactions et leur contribution à l'adaptation de l'organisme à son milieu. Structurée par l'approche réductionniste, la physiologie développe souvent des modèles simplifiés (par exemple les cultures cellulaires et les préparations *in vitro* de type tranche) afin de séparer les systèmes étudiés en sous-systèmes plus facilement analysables. Mais cela se fait en sachant qu'il reste à tester la vraisemblance de la gamme des possibles mis en évidence dans ces conditions simplifiées,

dans le contexte d'un organisme vivant et agissant dans son écosystème. C'est pourquoi la physiologie accorde une telle importance aux approches *in vivo*. Pour chacune de ces approches, les nouveaux outils issus de la biologie moléculaire et du post-génome fournissent des moyens d'intervention de plus en plus sélectifs tant dans le choix de la cible que dans la fixation de la durée de l'intervention. La combinaison effective des approches de la génomique, de la transgénèse et de l'imagerie sur la Souris et les autres espèces modèles, permet de plus en plus la dissection fine des fonctions intégrées et des régulations de gènes dans des contextes physiologiques.

À la fragmentation des études par organes ou par tissu qui structure habituellement les différentes sous-disciplines de la physiologie succède maintenant une véritable physiologie intégrée, étayée par les théories de la communication cellulaire. Sa capacité d'intégration et sa nature pluridisciplinaire rendent la physiologie apte à contribuer à la résolution à la fois des problèmes de santé posés par l'évolution des conditions socio-économiques et des interrogations socio-culturelles sur la nature même de l'espèce humaine. C'est à ce titre que la physiologie est appelée à jouer un rôle majeur dans les études sur les relations nutrition et santé, les relations activité physique et santé, le vieillissement et les bases biologiques des rapports hommes/femmes.

Dans le contexte de la physiologie intégrée, les défis à relever pour les laboratoires et les chercheurs rattachés à la section 26 sont d'importance. Pour ce faire, il est essentiel que la physiologie ne se réduise pas à une activité de service mais qu'elle ait les moyens de contribuer pleinement à l'approfondissement des connaissances dans les sciences de la vie et à leur diffusion, tout en bénéficiant d'une animation lui permettant de jouer pleinement son rôle au niveau national et international.

INTRODUCTION

Le fonctionnement d'un être vivant nécessite l'intégration des nombreuses fonctions qui assurent sa survie, sa croissance et sa reproduction et la régulation des fonctions face aux contraintes du milieu. Cette régulation, qui est indispensable au respect des constantes internes, repose sur des mécanismes de compensation des écarts, capables de gérer tant l'excès que l'insuffisance. La physiologie est par essence la science qui s'intéresse à l'émergence des fonctions d'un organisme et à leur adaptation au milieu. Au-delà des aspects moléculaires, cellulaires, tissulaires et organiques qui sous-tendent le fonctionnement de l'être vivant dans son milieu, la physiologie cherche à comprendre les mécanismes assurant l'intégration et la cohérence de l'ensemble. Au cours des dernières années, cette discipline a connu un renouvellement profond sur le versant technologique et méthodologique, grâce en particulier aux apports de la biologie moléculaire, de la génétique et de l'imagerie.

Cette volonté de dépasser l'analyse du fonctionnement cellulaire ou subcellulaire pour s'attacher à l'intégration des fonctions et à leur régulation est la caractéristique majeure des recherches menées par les laboratoires et les chercheurs rattachés à la section 26. La démarche essentielle est de toujours considérer la signification d'un mécanisme ou d'une régulation en relation avec l'intégrité de l'organisme et son interaction avec le milieu. Toutes les fonctions de l'organisme animal sont prises en considération (nutrition, métabolisme, système nerveux périphérique et central, système neuroendocrinien, fonctions musculo-squelettiques, fonction cardiovasculaire, systèmes épithéliaux), avec leur régulation, leurs interactions et leur contribution à l'adaptation de l'organisme à son milieu.

1 – LES STRATÉGIES ET LES MOYENS D'ÉTUDE

1.1 LES DÉMARCHES

La démarche physiologique classique est descendante. Elle va de la fonction jusqu'à l'étage tissulaire puis cellulaire voire moléculaire. Les développements de la génétique et surtout du décryptage systématique du génome des organismes animaux ont permis l'émergence d'une démarche physiologique dite inverse, c'est-à-dire allant du gène ou plus exactement du ou des produits du gène à la fonction. Sachant que sur les 28 000 à 30 000 gènes identifiés dans le génome humain, beaucoup d'entre eux ont des fonctions encore inconnues, l'ampleur de la tâche est facile à mesurer.

La physiologie bénéficie pleinement des progrès dans le décryptage du génome et dans la caractérisation moléculaire de chacune des protéines qui constituent l'expression de ce génome. Elle a déjà révélé les limites du raisonnement linéaire : un gène, une protéine, une fonction. Un gène peut souvent coder pour plusieurs protéines différentes, ne serait-ce que par le jeu de l'épissage alternatif. Une même protéine peut avoir plusieurs fonctions extrêmement différentes, au sein même d'un type cellulaire donné ou selon le tissu. De plus, plusieurs protéines différentes peuvent jouer le même rôle ou remplir la même fonction. Enfin une fonction biologique n'est jamais remplie par une protéine isolée, mais par des ensembles macromoléculaires impliquant souvent des structures lipidiques et des complexes protéiques, le tout organisé en structures tridimensionnelles, par des ensembles cellulaires hiérarchisés au sein d'un organe, par des interactions entre plusieurs organes, voire par des organismes en interaction entre eux et avec leur environnement. Le phénotypage des animaux transgéniques et, avant lui, l'étude des mutants génétiques, en fournissent de nombreux exemples. Si l'établissement de ces chimères a quelquefois permis de répondre

clairement à la question posée au départ, il a souvent révélé de nouvelles fonctions pour certaines protéines, de nouveaux partenaires d'une fonction déterminée, et de nouvelles fonctions ou interactions entre fonctions. Cette organisation architecturale et ces interactions définissent ce que l'on appelle parfois la *biocomplexité*, pour désigner le fait qu'un ensemble fonctionnel ne peut se réduire à la somme des parties qui le composent. La spécificité de l'approche physiologique moderne est de prendre en compte cette complexité afin de fournir les outils conceptuels indispensables à l'avancée des connaissances sur les fonctions du vivant.

Dans le contexte de ce qui précède, la physiologie peut être définie comme la branche de la biologie qui étudie l'organisation de structures complexes déterminant une fonction donnée, dans leur dynamique, leur régulation et leur adaptation aux contraintes internes et externes. Une même démarche s'applique aux différents niveaux d'intégration, qu'il s'agisse des fonctions subcellulaires sous-tendues par des complexes membranaires ou intra-cytoplasmiques, des interactions cellulaires au sein d'un organe entier, des relations entre différentes fonctions organiques au sein d'un même organisme ou de la physiologie des organismes vivants dans leur environnement. Les partenaires, les effecteurs et les régulateurs de ces structures complexes sont encore loin d'avoir été identifiés.

1.2 LES OUTILS ET MODÈLES

Qu'il s'agisse de physiologie directe ou de physiologie inverse, l'étude des fonctions fait appel à des approches expérimentales – qualifiées parfois d'explorations fonctionnelles – à tous les niveaux d'organisation du vivant. Dans ce contexte, les concepts, les outils et les savoir-faire en exploration fonctionnelle deviennent de plus en plus recherchés par les autres disciplines de la biologie. Toutefois l'explosion de la biologie moléculaire et de la

génétiq ue a entraîné une certaine désaffection pour la physiologie. De plus, les physiologistes classiques n'ont pas toujours su intégrer dans leurs approches et leur réflexion les acquis théoriques et méthodologiques de la biologie moderne.

Comme pour l'ensemble des sciences expérimentales, les connaissances en physiologie s'élaborent à partir de modèles et d'outils. Structurée par l'approche réductionniste, la physiologie a développé des modèles simplifiés (par exemple la culture cellulaire et les préparations *in vitro* de type tranche) permettant de séparer les systèmes étudiés en sous-systèmes plus facilement analysables. Si l'énorme accumulation des connaissances souligne l'efficacité d'une telle approche, elle ne saurait obérer le nécessaire regard critique qui doit être porté sur les résultats issus de telles approches. En effet, celles-ci déclinent autant de possibles dont il reste à tester la vraisemblance dans le contexte d'un organisme vivant et agissant dans son écosystème. Pour cela, et à côté des modèles cellulaires, la place de modèles plus intégrés doit être confortée, au travers du recours aux approches *in vivo*.

En ce qui concerne l'approche méthodologique, la physiologie a su depuis longtemps forger ses propres outils, spécifiques de chaque niveau d'étude et/ou de chaque fonction. Elle a intégré et adapté les outils fournis par les autres disciplines telles que l'informatique, l'optique, la statistique, les mathématiques, la physique et bien sûr la chimie. Cependant, si les techniques importées d'autres secteurs disciplinaires ont permis de faire progresser les connaissances, elles ont aussi eu tendance à structurer les interprétations dans un sens souvent mécaniste, au mépris de la *biocomplexité* déjà évoquée.

Afin de déterminer, pour l'accomplissement d'une fonction donnée, les partenaires impliqués, leur organisation, leurs caractéristiques fonctionnelles et la dynamique de leurs interactions, la physiologie a volontiers recouru à l'étude des conséquences de perturbations spontanées (la pathologie) ou volontaires dans le système biologique considéré. La liste des perturbateurs possibles va des modifications contrôlées de l'environnement à l'administration d'agents pharmacologiques. Les nouveaux outils issus de

la biologie moléculaire et du post-génome fournissent des moyens d'intervention beaucoup plus sélectifs tant dans le choix de la cible que dans la fixation de la durée de la perturbation.

En ce qui concerne les espèces étudiées, la Souris représente sans nul doute le modèle de choix, eu égard à l'importance des outils génétiques disponibles dans cette espèce. Contrairement à une croyance bien ancrée, ce n'est cependant pas la seule espèce qui permette le passage de la génomique fonctionnelle à la physiologie. La surexpression de gènes ou leur délétion sont appelées à devenir de plus en plus abordables sur d'autres espèces, ce qui devrait permettre aux physiologistes de ne pas avoir à abandonner leur espèce favorite pour l'étude d'une fonction donnée (le Rat par exemple pour l'étude du fonctionnement cérébral ou des fonctions cardio-vasculaires, le Mouton pour l'étude de la rythmicité saisonnière des fonctions de reproduction, etc.). Le séquençage de plus en plus rapide du génome de plusieurs espèces animales (*Xenopus tropicalis*, Poisson zèbre, Poulet) ouvre des possibilités importantes pour des analyses comparées des fonctions régulatrices et des interactions entre voies de signalisation et régulations transcriptionnelles. Le va-et-vient entre différents génomes, couplé avec des études fonctionnelles par transgénèse chez des animaux modèles est appelé à devenir de plus en plus fructueux. La combinaison efficace des approches de la génomique, de la transgénèse et de l'imagerie sur différentes espèces modèles sera sans doute un élément clef dans la dissection des fonctions intégrées et des régulations de gènes dans des contextes physiologiques.

2 – LES GRANDES THÉMATIQUES

La physiologie classique se décline selon les grandes fonctions d'intérêt, l'étude des interactions entre fonctions faisant l'objet de la physiologie des régulations. Cette séparation

disciplinaire est entretenue par le poids des sociétés savantes, de la politique éditoriale des revues scientifiques et des commissions de spécialistes. La compréhension croissante des mécanismes de la communication cellulaire permet maintenant d'aller au-delà des débats des spécialistes, pour aborder l'importante question des modalités d'usage particulier de règles communes. Les mêmes facteurs de la communication intercellulaire et intracellulaire sont en effet retrouvés dans différents organes, dans lesquels ils partagent les mêmes effecteurs moléculaires. En ce qui concerne les signaux de la communication intercellulaire, on sait maintenant par exemple que les cytokines qui règlent la communication autocrine et paracrine au sein du système immunitaire sont également présentes dans le cerveau où elles servent à la fois de facteurs de plasticité et de signaux de réorganisation des fonctions cérébrales au cours du processus infectieux. À l'inverse, des neuropeptides comme la corticolibérine ou les peptides dérivés de la proopiomélanocortine servent de messagers dans la communication au sein du système immunitaire. Ce qui vaut pour les signaux de la communication s'applique également aux effecteurs. La communauté des canaux ioniques au sein de différents types cellulaires est bien connue. Dans le cas des récepteurs nucléaires orphelins, un même gène tel que ROR-alpha se trouve impliqué dans différentes fonctions, si bien que les animaux mutants pour ce gène, les souris *staggerer*, présentent non seulement des anomalies du développement cérébelleux au niveau des cellules de Purkinje, ce qui a permis leur caractérisation initiale, mais également des perturbations de l'immunité, du métabolisme osseux et des fonctions cardio-vasculaires. En ce qui concerne les voies de la signalisation intracellulaire, des progrès importants ont été réalisés dans la compréhension de leur modulation à court terme (régulation physiologique des fonctions) et à long terme (régulation de l'expression des gènes) aussi bien au niveau fondamental que physiopathologique. La prise en compte de l'importance du métabolisme énergétique et de son intégration dans les fonctions cellulaires normales et pathologiques a bénéficié des études des processus

apoptotiques et de la mise en évidence du rôle central de la mitochondrie dans la physiologie cellulaire. La physiologie est également en passe d'intégrer un des nouveaux chantiers de la physiologie cellulaire qui porte sur la compartimentation et le croisement des voies de signalisation, qu'elles concernent les cascades de seconds messagers, le calcium ou l'énergétique cellulaire.

À la fragmentation succède donc l'intégration, laquelle milite pour le rapprochement des sous-disciplines de la physiologie, pas uniquement pour la description de la juxtaposition, mais également pour la compréhension de la nécessaire complémentarité des régulations locales. À titre d'exemple, les macrophages cérébraux que sont les cellules microgliales sont reliés aux macrophages hépatiques par un trajet nerveux composé à la fois d'afférences et d'efférences vagues qui permettent aux événements immuns périphériques de modifier le fonctionnement cérébral et aux événements centraux de moduler la production de cytokines périphériques. La possibilité de replacer les avancées des recherches sur les différentes fonctions organiques dans le cadre général des théories de la communication cellulaire permet de nouvelles avancées dans l'étude des interactions entre grandes fonctions.

2.1 LES NEUROSCIENCES

Une des spécificités de l'animal par rapport au végétal est d'être doté d'un système nerveux central permettant non seulement l'intégration et la régulation de ses principales fonctions physiologiques en temps réel mais également en temps différé, au travers des capacités de perception et de représentation du monde environnant par le cerveau. L'organisme animal agit dans et sur son environnement et ses actions, contrôlées par le cerveau, fournissent autant de sources de re-entrées sensorielles et perceptives. Si la compréhension du fonctionnement du cerveau est souvent présentée comme la dernière frontière de la biologie,

la physiologie, au sens où elle a été définie précédemment, est certainement la discipline de choix pour le passage de cette frontière. Elle est en effet la seule à pouvoir prétendre faire le pont entre les différentes sous-disciplines constitutives des neurosciences, de la biologie moléculaire et cellulaire aux fonctions cognitives et comportementales. Les neurosciences dites intégrées se nourrissent des résultats des études les plus fondamentales sur les canaux ioniques, la composition en sous-unités des récepteurs membranaires neuronaux, leur plasticité et leur dynamique de migration intracellulaire, les mécanismes moléculaires de la mort neuronale, les capacités de différenciation et de migration de nouveaux neurones (la neurogenèse) et les interactions entre les neurones et les différents éléments cellulaires constitutifs de la glie. Mais elles vont au-delà de ces éléments structuraux de base pour prendre en compte l'organisation en circuits neuronaux révélée par les techniques de neuroanatomie fonctionnelle et d'imagerie cérébrale et étudier la dynamique de fonctionnement d'ensembles neuronaux dans des conditions dites physiologiques, c'est-à-dire correspondant au fonctionnement de l'organisme animal dans son milieu.

L'étude de la viscéroperception qui représente une des composantes traditionnelles des neurosciences au sein de la section 26 s'est enrichie de ces différents développements, au point d'être maintenant à même de pouvoir étudier des processus de plasticité synaptique de type dépression ou potentialisation à long terme au sein des premières structures d'intégration des afférences digestives, alors que leur existence semblait restreinte aux structures hippocampiques ou amygdaliennes. Les interactions génétiques et épigénétiques s'exerçant sur les propriétés des réseaux neuronaux impliqués tant dans la viscérosensibilité que dans la motricité somato-viscérale sont également l'objet d'études intégrées dans des systèmes modèles, allant des mini-cerveaux d'invertébrés aux primates en passant par les rongeurs de laboratoire.

Les travaux sur le développement, le guidage axonal, le rôle des facteurs trophiques, la maturation des neurotransmetteurs et de leurs récepteurs ainsi que la plasticité synaptique

s'inscrivent dans le cadre de la récupération fonctionnelle post-lésionnelle dans des modèles de traumatisme spinal menés à différents niveaux d'intégration, avec la question des circuits impliqués dans les générateurs spinaux, et des influences supraspinales qui s'exercent sur ces générateurs.

La neuroendocrinologie s'est profondément renouvelée : la gamme des facteurs capables de moduler les neuropeptides et les neurotransmetteurs du complexe hypothalamo-hypophysaire s'est enrichie de la découverte de nouveaux signaux de communication originaires de la périphérie comme les cytokines transmettant l'information en provenance du système immunitaire ou la leptine fournissant l'information en provenance des adipocytes. La découverte de l'expression hypothalamique de facteurs de croissance tels que le BDNF et l'IGF-1 a ouvert des perspectives nouvelles à la compréhension de la résistance bien connue du complexe hypothalamo-hypophysaire aux sollicitations dont il est sans cesse l'objet. Enfin, la mise en évidence de la participation de la glie non seulement dans la reconfiguration des connexions synaptiques hypothalamiques au cours des différentes étapes physiologiques mais également dans la transduction de certains des signaux originaires du milieu interne, a contribué à inscrire la neuroendocrinologie dans la mouvance la plus actuelle des neurosciences.

2.2 LA NUTRITION

La nutrition est une discipline qui intègre de nombreux champs de recherches et dépasse largement le champ de la biochimie métabolique pour aller jusqu'aux processus sociaux modulant la prise alimentaire.

Les grandes pathologies nutritionnelles de pléthore (obésité, diabètes, athérosclérose, lithiase biliaire cholestérolique, etc.) se sont fortement développées au xx^e siècle dans les pays développés. Leur explosion dans les 20 dernières années est devenue un problème majeur de santé publique et a conduit à la création du Plan

National Nutrition Santé en janvier 2001. En France, 3 % des enfants de moins de 12 ans étaient obèses en 1962, 8 % en 1980 et 15 % en 2000. L'étiologie de ces maladies est multifactorielle mais repose plus particulièrement sur la sommation de deux grands facteurs : une prédisposition plurigénétique et des erreurs nutritionnelles. La prédisposition seule ne suffit pas au développement de la pathologie sauf cas extrême. Elle doit être stimulée par des consommations alimentaires quantitatives ou qualitatives inappropriées.

Dans l'étude du contrôle du métabolisme et de ses dérèglements, un organe a été longtemps négligé, faute de modèle cellulaire disponible, l'intestin. L'étude des relations entre métabolisme et différenciation intestinale permet de développer une approche intégrée de la fonction intestinale d'assimilation des nutriments. Cela prend en compte le contrôle des fonctions intestinales par l'organisme, la forte interconnexion des voies métaboliques, le caractère polarisé de ces voies dans l'entérocyte et par conséquent le programme génique et l'environnement cellulaire contrôlant sa différenciation.

La pathologie nutritionnelle majeure est l'obésité qui, dans la plupart des cas, est à l'origine des autres pathologies nutritionnelles. La régulation du poids de l'individu, liée essentiellement à sa masse grasse, a fait longtemps partie d'un ensemble de théories mettant en cause les différents nutriments de base (glucides, lipides voire acides aminés) et a abouti à la notion de pondérostas. Dans les huit dernières années, cet ensemble a été révolutionné par la découverte d'un dialogue neuro-hormonal entre les réseaux neuronaux de l'hypothalamus et les adipocytes constituant la masse grasse. Les avancées majeures dans le domaine de la nutrition et de la physiologie métabolique sont l'identification de nouvelles hormones et de nouveaux récepteurs contrôlant la prise alimentaire et le poids corporel, qu'il s'agisse de la leptine, de la ghréline, de l'adiponectine, de la mélanocortine. La leptine représente une boucle de régulation de la taille des adipocytes. La démonstration que la leptine contrôle aussi la puberté et le système de reproduction fut une surprise. Cela explique

les perturbations de la reproduction chez les femmes anorexiques. Les physiologistes du domaine ont eux-mêmes cloné les gènes d'intérêts et développé des systèmes d'expression dans des cellules ou des souris transgéniques pour initier des approches fonctionnelles et pharmacologiques. La plupart des méthodologies de la biologie moléculaire et cellulaire leurs sont familières.

2.3 LE SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE

La physiologie cardiaque a connu un nouvel essor dans les années 90 avec le développement en parallèle des techniques d'exploration fonctionnelle au niveau subcellulaire (potentiel imposé, le patch clamp) et des techniques de biochimie et de biologie moléculaire qui ont permis d'associer à chacune des fonctions cellulaires un ou plusieurs gènes codant pour des protéines et des sous unités régulatrices. Le séquençage des génomes modèles et humains a permis d'établir le répertoire des gènes codant pour les protéines membranaires, le cytosquelette, les protéines contractiles, les réseaux de signalisation etc. Le fait marquant est la diversité de ces protéines, et la découverte de l'association spécifique de sous unités ou de complexes macromoléculaires pour générer une fonction donnée dans un tissu cardiaque.

Un autre fait marquant est la découverte par la « physiologie inverse », des maladies génétiques associées à des mutations des gènes codant pour des canaux ioniques ou canalopathies (avec l'exemple du QT long) mais aussi des gènes codant pour des protéines contractiles, du cytosquelette ou du métabolisme énergétique. De grands progrès ont été accomplis dans la compréhension du rôle physiologique de ces complexes protéiques, en associant les approches transgéniques sur des modèles murins et les données de la physiopathologie et de la génétique humaine. Un aspect important a été la mise en évidence d'une fonction autocrine/paracrine du myocarde dont les

conséquences physiologiques et physiopathologiques commencent seulement à être explorées. Il en est de même des mécanismes de régulation à court et long terme de la fonction et du phénotype cardiaque. Le défi est à présent l'exploration fonctionnelle de phénotypes plus complexes de par la participation de plusieurs gènes à une fonction donnée et d'un gène à plusieurs fonctions. Le rôle des physiologistes pour ces approches fonctionnelles transversales sera fondamental avec une interdisciplinarité permettant le développement d'outils spécifiques pour l'exploration fonctionnelle (imagerie du petit animal, miniaturisation des sondes d'exploration, modélisation).

Toutefois, la physiologie vasculaire recouvre un champ de connaissances beaucoup plus vaste que la simple étude de la circulation. Le vaisseau est au carrefour de plusieurs disciplines : le développement (de nombreuses souris knockout non viables le sont en raison d'un défaut de développement vasculaire), l'immunologie (le trafic des cellules immunocompétentes est étroitement contrôlé par des molécules sécrétées par les cellules endothéliales, les chimiokines, ou exprimées à leur surface, les molécules d'adhérence), la cancérologie (la plupart des tumeurs croissent en stimulant l'angiogénèse), la neurologie (les interactions entre les cellules endothéliales et les cellules neuronales par l'intermédiaire des cellules gliales sont à l'origine des graves séquelles d'épisodes d'ischémie-reperfusion cérébrale ; il existe une synergie forte entre angiogénèse et neurogénèse).

Les avancées majeures dans le domaine de la physiologie vasculaire concernent la mise en évidence des mécanismes moléculaires impliqués dans la prolifération et/ou la mort des cellules endothéliales et musculaires lisses. D'énormes progrès ont été réalisés dans le domaine de l'angiogénèse, de la morphogénèse vasculaire et de la différenciation-prolifération des cellules souches, grâce en particulier à l'identification de nouveaux facteurs de croissance (et de leurs récepteurs) qui contrôlent l'angiogénèse (VEGF, VEGF-récepteurs, angiopoïétines, récepteur de la famille Tie), ou régulent la reconnaissance et l'assemblage des artères et des veines (éphrines et éphrine-récepteurs, TGF β).

En ce qui concerne les perspectives, la physiologie vasculaire nourrit et se nourrit de la physiopathologie cardiovasculaire. De grandes pathologies comme l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, les accidents vasculaires cérébraux et le diabète, sont d'origine ou ont des conséquences vasculaires qui retentissent sur le fonctionnement des organes.

2.4 PHYSIOLOGIE RÉNALE ET LES EPITHÉLIUMS

La fonction rénale, de par sa complexité structurelle et fonctionnelle, a représenté et représente encore aujourd'hui un vrai défi pour les physiologistes. Le rein est également devenu indissociable du système cardio-vasculaire. En effet, le rein et le système cardio-vasculaire interagissent de façon étroite et synergique dans la régulation de différentes fonctions.

Comme pour nombre d'autres organes, l'étude de la physiologie rénale a vu le développement des approches moléculaires et cellulaires. Ces approches ont été principalement focalisées sur la question de transports ioniques et de leur régulation en relation avec le maintien de la balance hydro-électrolytique de l'organisme. Il a été ainsi possible de caractériser la plupart des transporteurs ainsi que les pathologies associées à des anomalies de leur structure. On sait maintenant que le rôle des transporteurs dépasse le seul cadre de l'homéostasie de l'organisme et concerne aussi le maintien de la fonction normale de la cellule rénale et l'intégrité de l'organe. D'autre part, le rein est apparu également comme un site d'expression de protéines dont la fonction est bien établie dans d'autres organes (par exemple certains récepteurs de neuromédiateurs), mais reste largement inconnue dans le rein. Un des défis pour les années à venir est d'aborder ces nouveaux champs d'étude de la fonction rénale aussi bien au niveau physiologique que pathologique.

Un autre enjeu de la physiologie rénale est représenté par la prévalence grandissante des pathologies liées au vieillissement de la population (insuffisance rénale chronique), aux habitudes alimentaires (néphropathie diabétique) et à l'environnement (néphropathies toxiques). Les approches de physiologie ne devront pas se limiter à l'étude des mécanismes de développement de ces pathologies mais prendre en compte l'évaluation du potentiel de régénération du tissu et des mécanismes responsables. Ce dernier aspect intégrera les données récentes sur l'existence de cellules souches tissues spécifiques.

2.5 LES RYTHMES BIOLOGIQUES

Les rythmes biologiques constituent des réponses adaptatives à la périodicité des facteurs environnementaux. Ils reflètent la nécessité pour certains événements de se produire de façon optimale à un moment précis du nyctémère ou de l'année, en anticipant les changements de l'environnement. Les comportements, comme le cycle d'activité (diurne ou nocturne selon les espèces), les cycles métaboliques ou endocrines, l'involution et la reprise de l'activité sexuelle au cours de l'année, le cycle d'hibernation, sont des exemples de ces processus physiologiques d'adaptation de l'animal à son milieu (« homéostasie dite prédictive »). Tout dysfonctionnement causé par ou associé à une déstructuration des rythmes biologiques entraîne des troubles graves. Pêle-mêle et de façon non exhaustive, ce sont par exemple les troubles que l'on retrouve chez les travailleurs postés, transitoirement chez les voyageurs transméridiens, les personnes souffrant de dépressions saisonnières ou d'autres troubles psychiatriques, les insomniaques, les aveugles ou bien encore les personnes âgées.

Chez les mammifères, ces processus adaptatifs sont organisés autour d'une horloge endogène principale située dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus. Cette horloge biologique oscille de manière

endogène avec une période génétiquement déterminée proche de 24 h, et elle est synchronisée par les variations cycliques des facteurs de l'environnement, les variations journalières et saisonnières de la lumière étant un des synchroniseurs les plus puissants. Elle distribue un message temporel journalier et probablement saisonnier vers différentes cibles qui vont contrôler l'organisation rythmique de très nombreuses fonctions biologiques.

Les gènes impliqués dans ces régulations ainsi que les mécanismes cellulaires et moléculaires de l'horloge et de sa synchronisation font l'objet de travaux très actifs. Il en va de même pour les efférences nerveuses et neuroendocrines (la mélatonine en particulier) utilisées par l'horloge pour distribuer les messages temporels.

Le grand défi relevé par la physiologie française, longtemps cantonnée à l'étude descriptive des rythmes biologiques et à l'écart des grandes avancées permises par la caractérisation des gènes impliqués dans ces régulations, est de parvenir à l'intégration des outils génétiques et moléculaires maintenant disponibles pour l'étude des rythmes, tout en tirant parti de la diversité évolutive des modèles déjà explorés.

3 – LES NOUVELLES FRONTIÈRES

En raison de sa capacité d'intégration et de sa nature pluridisciplinaire, la physiologie a le potentiel de contribuer à la résolution à la fois des problèmes de santé posés par l'évolution des conditions socio-économiques et des interrogations socio-culturelles sur la nature même de l'espèce humaine.

Un des enjeux de santé publique aussi bien en terme économique qu'épidémiologique dans les sociétés développées est lié à l'augmentation de la longévité et aux modifications

des conditions de vie, avec en conséquence l'augmentation importante de la prévalence des maladies dégénératives. Outre les facteurs de risque génétiques, deux grandes composantes sont très fortement impliquées : la composante nutritionnelle et l'activité physique. Les conditions de vie actuelles en Europe, avec un accès libre à la nourriture et un mode de vie essentiellement sédentaire, vont à l'encontre des éléments de pression de sélection qui ont prévalu au cours de l'évolution. Dans un récent éditorial au *Journal of Physiology*, Frank Booth remarquait que « *The phenotype of the present day Homo sapiens genome is much different from that of our ancient ancestors, primarily as a consequence of expressing evolutionarily programmed Late Palaeolithic genes in an environment that is predominantly sedentary. In this sense, our current genome is maladapted, resulting in abnormal gene expression, which in turn frequently manifest itself as clinically overt disease* ». Ce n'est donc pas par hasard si ces deux composantes de la vie humaine sont à l'origine de maladies chroniques dont le développement est encore accentué par l'augmentation de l'espérance de vie de ces populations. On peut citer ainsi les maladies cardiovasculaires et le diabète de type II, l'obésité. Si ces aspects épidémiologiques sont un problème de santé publique il n'en reste pas moins que des politiques de soin et de prévention efficaces ne pourront être mises en œuvre sans le développement des connaissances en physiologie intégrée.

Par ailleurs, la physiologie au sens large est de plus en plus sollicitée par les interrogations sociétales sur la nature même de l'espèce humaine et sur son évolution.

3.1 LES RELATIONS NUTRITION-SANTÉ

Ce secteur de la physiologie est porté par la nécessité de mieux comprendre les grandes pathologies que sont les obésités et les diabètes. L'avenir de la recherche dans le

domaine est clairement interdisciplinaire car il est indispensable de faire travailler ensemble des nutritionnistes, des biochimistes, des médecins, des généticiens, des pharmacologues, des physiciens spécialistes de la structure des protéines, des comportementalistes, des psychologues, des ingénieurs de l'industrie agro-alimentaire, des informaticiens, des chimistes des substances naturelles ou de synthèse, des juristes et des experts de la sécurité alimentaire et de la médecine du sport. Les données du séquençage des génomes permettront de mieux connaître les facteurs de risque et les cibles pour de possibles modulations environnementales (y compris nutritionnelles et physiques). Les travaux sur l'animal et en particulier les souris modifiées génétiquement seront un complément indispensable aux études de type clinique.

Deux domaines relativement peu étudiés en France méritent attention. Ce sont les interactions gène-nutriments qui aboutissent à allumer ou éteindre un gène (acides gras, stéroïdes, hydrates de carbone) et l'impact sur le tractus digestif des nouveaux aliments (dans 10 ans, 50 % des aliments qui seront à notre disposition seront nouveaux). Un autre domaine appelé à se développer au-delà des relations déjà étudiées entre la nutrition et la pathologie est celui des relations entre l'alimentation et la santé, au sens du bien-être ou de la qualité de vie. La transposition en termes biologiques de cette notion de bien-être nécessitera une expertise particulière en psychologie et en psychobiologie.

3.2 L'EXERCICE PHYSIQUE ET LA SANTÉ

Si la physiologie de l'exercice s'intéresse en première instance à la performance sportive et à l'adaptation à l'activité physique des muscles squelettiques et du système cardiovasculaire, son importance déborde largement le muscle lui-même. Les travaux sur la physiologie des sportifs de haut niveau ont posé la

question pernicieuse de la légitimité de la supplémentation hormonale d'un organisme poussé au-delà de ses limites de régulation, associant ainsi le physiologiste au légiste dans les réflexions sur le dopage. En dehors de la recherche de la performance, l'activité physique a des répercussions importantes sur le développement du système cardiovasculaire et du système nerveux et leur vieillissement, sur le système immunitaire, la minéralisation osseuse, l'équilibre hormonal, la thermogenèse des homéothermes, le métabolisme énergétique, le métabolisme intermédiaire et les fonctions cérébrales y compris la cognition. Parce que les muscles représentent 80 % de la masse d'un individu, l'activité physique intervient de façon majeure dans l'utilisation des substrats par l'organisme et donc dans la nutrition. À tous ces niveaux, elle exerce des actions à court terme mais aussi à long terme sur l'expression des gènes, par des voies de signalisation peu explorées, liées pour partie importante à son action mécanique, et est un élément majeur de la plasticité des organes et des organismes. Il est de plus en plus reconnu que l'activité physique exerce des effets bénéfiques remarquables dans les maladies chroniques. L'exercice est en effet capable de contrarier les effets délétères de pathologies comme le diabète de type 2 ou l'insuffisance cardiaque ou encore l'hypertension, mais les mécanismes physiologiques de ces effets restent encore largement inexplorés. Les recherches sur ce thème se sont développées principalement aux États-Unis et au Canada, qui de ce fait possèdent une avance importante. Outre les enjeux de santé publique, une prise de conscience de l'importance de ces problèmes de sédentarité dans les conditions de vie des Européens représente un enjeu économique majeur pour la prise en charge de la population générale, par un éveil vers des pratiques de vie plus conformes aux besoins de l'organisme. Les aspects éducatifs et socio-culturels importants d'un tel thème ne sauraient être négligés et doivent être pris en compte par la recherche publique. Compte tenu de l'importance prise par les STAPS à l'Université et de la grande intrication des aspects SDV et SHS sur ce thème, les modalités de l'intervention des physiologistes dans les mérites d'une

pratique sportive modérée mériteraient d'être discutées dans un cadre plus large que celui de la section 26 ; cela d'autant plus que la grande majorité des équipes STAPS se sont constituées et fonctionnent de façon totalement isolée des disciplines qu'elles mobilisent.

3.3 LE VIEILLISSEMENT

L'allongement de l'espérance de vie moyenne dans nos sociétés industrialisées, souligne l'importance des recherches en physiologie du vieillissement. Les données nouvelles de la biologie replacent ce processus dans une suite programmée d'évolution de mécanismes biologiques qui se succèdent de façon plus ou moins continue et différenciée selon les organes et les fonctions.

Le développement des recherches sur le vieillissement doit être soutenu au sein de la section 26 qui a toutes les capacités à développer une telle thématique sous tous ses aspects, y compris de physiopathologie. Cette démarche implique un certain nombre d'actions permettant d'une part de structurer la recherche, d'autre part de soutenir et d'encourager le développement des recherches dans ce domaine.

Parmi les actions structurantes figurent :

- (i) le développement d'une banque de cerveau (modèle de la banque de cerveau londonienne) permettant d'obtenir des pièces neuroanatomiques de qualité suffisante (prélèvements et dossiers cliniques) pour une recherche organisée ;

- (ii) la création d'un répertoire des modèles animaux relevant du vieillissement (base de données disponible sur le web), justifiée par l'explosion des modèles animaux mutants ou génétiquement modifiés souvent inconnus des chercheurs ;

- (iii) le soutien aux animaleries élevant ces modèles. En effet, la France possède un potentiel dont peu de pays dans le monde peuvent se prévaloir.

Tous les modèles animaux mammifères relevant du vieillissement actuellement répertoriés sont disponibles et répartis dans 3 sites principaux (Île de France, Clermont-Ferrand, Montpellier). La recherche tirerait tout bénéfice d'une meilleure rentabilisation et accessibilité de ces antennes d'élevage, notamment en y associant des pièces dévolues à l'expérimentation animale (salles de perfusion, de confinement, de prélèvement et d'injection, d'approches stéréotaxiques, d'études comportementales, etc.). L'aide financière permettant d'atteindre cet objectif pourrait émaner des instances scientifiques, mais aussi des régions (visibilité nationale) et de l'Europe (visibilité internationale).

Le soutien et l'encouragement à la recherche sur le vieillissement pourraient être fournis par le biais d'ACI, permettant d'attirer de très bons laboratoires de recherche, qu'ils soient ou non déjà impliqués dans la recherche sur le vieillissement. Le format de l'appel d'offre devrait surtout favoriser la formation de réseaux thématiques sur un projet ou un modèle animal commun. Les thématiques couvriraient le large domaine de la « Biologie du vieillissement » et incluraient les différents aspects développés au sein de la section 26, conjointement ou non à d'autres sections, avec des thèmes tels que la génétique du vieillissement, les processus adaptatifs au niveau de la cellule et des organes au cours du vieillissement, les modèles animaux, la neuroendocrinologie du vieillissement, le vieillissement du système nerveux central, etc. La combinaison efficace des approches de génomique, transgénomique, imagerie, etc. sur les différents modèles animaux disponibles (physiologie comparée), sera un des éléments clefs dans la dissection des fonctions intégrées et des régulations de gènes dans le contexte physiologique ou pathologique du vieillissement.

3.4 LES ÉTUDES SUR LE GENRE

L'envahissement du domaine social par les « gender studies » afin d'explicitier les différences entre hommes et femmes ne bénéficie

pas toujours de l'accompagnement nécessaire au plan biologique, comme en témoignent par exemple les nombreuses controverses sur les bases neurobiologiques des conduites sexuelles. Les influences du sexe et du genre sur la physiologie des grands systèmes sont peu étudiées au sein de la communauté des physiologistes. Quelle que soit l'espèce animale considérée, la plupart des études s'effectuent « par défaut » sur le sexe masculin considéré comme plus stable car permettant de s'affranchir des problèmes liés aux variations cycliques des hormones sexuelles de la femelle. Lorsque le sexe (masculin ou féminin) est délibérément choisi, c'est parce qu'il représente le meilleur modèle pour étudier un mécanisme, un processus physiologique, ou une pathologie (par exemple la mort subite du nouveau-né qui affecte essentiellement les mâles). Dans les deux cas, se crée un biais scientifique par la généralisation aux deux sexes des mécanismes étudiés dans un seul. Les observations liées spécifiquement au sexe sont fréquentes dans les domaines de l'endocrinologie, de la neuroendocrinologie (même pour des régulations hormonales sans rapport direct avec les hormones sexuelles) mais aussi des neurosciences (par exemple l'impact des stéroïdes sexuels et des neurostéroïdes sur le système nerveux central). Dans les autres domaines, de telles études existent mais sont moins fréquentes. On peut citer toutefois la fertilité et les canaux ioniques (canaux calcium exprimés dans les ovules), le rôle des canaux ioniques dans la prolifération, les processus immunitaires et la reproduction, les études sexuées du vieillissement ou de la longévité, ou les pathologies du vieillissement (la corrélation Alzheimer et sexe). Pour les maladies cardio-vasculaires, un rôle protecteur des hormones femelles ressort très nettement des études épidémiologiques et expérimentales. La compréhension de la spécificité liée au genre des mécanismes physiologiques et physiopathologiques doit avoir des applications directes sur les pratiques cliniques.

Une des raisons de l'absence générale d'intérêt aux facteurs liés au sexe pourrait se trouver dans la nature même des études

effectuées par les biologistes ces dix dernières années, études très mécanistiques à l'échelle cellulaire, moléculaire ou du gène, réalisées souvent sur lignées cellulaires. Le postulat est qu'à ce niveau d'analyse les processus mis en jeu ou les molécules, gènes ou récepteurs impliqués sont généraux et non spécifiques du sexe. Le retour actuel vers la physiologie, le virage des biologistes moléculaires et cellulaires vers les aspects fonctionnels et les pathologies, l'importance grandissante de l'interfaçage avec les SHS vont rendre le lien avec le genre inévitable. Les physiologistes, en raison même de leur intérêt pour l'intégration, ont un rôle clé à jouer.

4 – CONCLUSIONS : POUR UNE PRATIQUE DE L'INTERDISCIPLINARITÉ

La nature intégrative de la physiologie repose sur l'interdisciplinarité. Cette pratique de l'interdisciplinarité rend le physiologiste apte à la communication avec les autres disciplines non physiologiques, soit en termes d'applications, soit en termes de concepts et d'outils.

En ce qui concerne les applications, outre celles évoquées dans la section précédente, la physiologie se trouve en amont de la recherche thérapeutique car les mécanismes étudiés sont la source potentielle des molécules à activité thérapeutique. Les pharmacologues fournissent également des outils d'investigation précieux aux physiologistes. Les champs d'application de la physiologie concernent également l'homme au travail (l'ergonomie) et les sciences spatiales (l'homme dans l'espace). Ils nécessitent une articulation avec les disciplines correspondantes.

En ce qui concerne les concepts, de nombreuses complémentarités scientifiques existent entre la section 26 et les sections impliquées dans le développement, les

neurosciences, le comportement, les biomolécules, la thérapeutique.

En ce qui concerne les outils, nous avons vu que la physiologie exploite pleinement les outils du post génome mais qu'elle repose aussi sur les progrès de nombreuses techniques y compris :

- les techniques d'imagerie cellulaire ou d'organe ;

- les techniques du traitement des signaux physiologiques pour en extraire des informations nouvelles ou/et permettre leur traitement à distance. Ceci permet de créer des réseaux de compétences avec des chercheurs éloignés ;

- les techniques de modélisation des systèmes physiologiques complexes comme les réseaux neuronaux. Au cours des trois dernières décennies, les bases cellulaires, moléculaires et génétiques qui sous-tendent le fonctionnement des réseaux de neurones ont été révélés. Cependant ces connaissances ne permettent pas de comprendre les bases neurales des réseaux complexes impliqués dans le mouvement, la perception (système visuel, douleur, etc.) et la mémoire. Seule une approche multidisciplinaire permet de comprendre le fonctionnement des réseaux neuronaux et en conséquence celui du cerveau. La neuroinformatique en particulier est en plein essor. Elle a pour but d'une part de simuler les activités du système nerveux, permettant d'extraire les principes de fonctionnement que la seule étude des données expérimentales ne peut saisir et, d'autre part, de gérer des quantités de plus en plus colossales d'informations via les banques de données. Ces nouveaux outils ont permis de développer les réseaux de neurones formels qui mobilisent des neurobiologistes, des physiciens (en particulier de mécanique statistique), des mathématiciens (probabilité et statistiques), des informaticiens (architecture parallèle) ainsi que des ingénieurs (traitement du signal). Des chercheurs du CNRS participent de façon active à des réseaux internationaux de modélisation *in silico* des fonctions cardiaque et rénale par exemple.

Plus récemment, les progrès fulgurants de l'informatique, des micro- et nanotechnologies, des enregistrements optiques ont ouvert une nouvelle ère où l'interdisciplinarité devient essentielle aux développements des connaissances. Les collaborations qui sont déjà en cours ou qui méritent d'être développées concernent des compétences très diverses en mathématiques, physique y compris le traitement du signal au sein des départements des SPI et tout naturellement STIC.

Ce n'est qu'en associant des cultures scientifiques de champs différentes que la physiologie pourra à partir de propriétés microscopiques des éléments constitutifs d'un

ensemble comprendre les propriétés macroscopiques de l'ensemble. Si des collaborations entre mathématiciens ou physiciens ont déjà été mises en place dans plus de la moitié des laboratoires de la section 26, une interdisciplinarité « élargie » allant des mathématiques aux sciences humaines en passant par les sciences de la communication doit cependant encore être développée afin d'aborder les fonctions organiques dans leur globalité. Le CNRS, fort de ses différents départements, a les moyens de développer une interdisciplinarité réelle. Pour favoriser ces échanges il est nécessaire qu'à l'avenir la section 26 soit partie prenante dans les inter commissions 2 et 3 nouvellement créées et le département STIC.

ANNEXES

ANNEXE 1 : ÉTAT DES LIEUX

1 LES LABORATOIRES

La section 26 regroupe des unités spécialisées dans l'étude physiologique de différentes fonctions organiques. Sur les 34 unités de section principale 26, 21 font des neurosciences, 4 étudient le système cardiovasculaire et le muscle, 6 regroupent les activités liées à l'endocrinologie, la nutrition et le métabolisme, et trois les systèmes épithéliaux. Il existe donc un déséquilibre important entre les disciplines. D'autres domaines de la physiologie sont complètement absents comme la physiologie de l'exercice ou la physiologie du travail.

2 LES PERSONNELS

Les ITA

Une enquête menée auprès des laboratoires de la section 26 concernant la répartition et

l'avenir des ITA a permis d'obtenir 26 réponses sur lesquelles sont basés les éléments qui suivent, et qui sont présentés en annexe dans le Tableau 1.

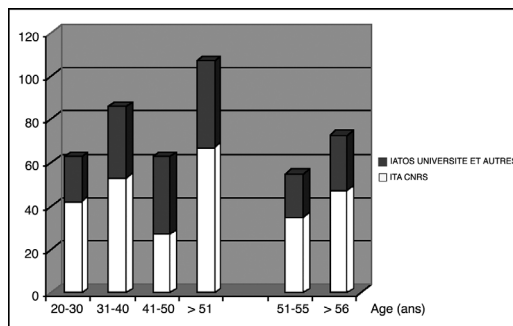


Tableau I : Répartition par tranche d'âge des ITA des Unités CNRS de la section 26.

Les ITA/IATOS (ITA du CNRS et IATOS des autres EPST) ont été répartis par tranches d'âges de 20 à 30 ans, de 31 à 40 ans, de 41 à 50 ans et au-delà de 51 ans (cette colonne a été scindée en deux à savoir de 51 à 55 ans et plus de 56 ans).

Sur un total de 350 ITA/IATOS (toutes EPST confondus) 118 sont âgés de plus de 51 ans (55 ont entre 51 et 55 ans et 73 ont

plus de 56 ans).

Cette analyse fait ressortir deux problèmes majeurs certainement retrouvés dans d'autres sections, à savoir le départ à la retraite d'un nombre très important d'agents dans les années à venir et la disparition du savoir-faire détenu par ces agents, particulièrement pour les techniques classiques d'histologie et de cytologie, et très spécifiques comme l'électrophysiologie par exemple ou la physiologie intégrée.

L'anticipation de ces départs à la retraite et les modalités de transmission du savoir restent largement ignorées malgré la répétition des signaux d'alarme. Dans de nombreuses équipes, le rapport ITA/chercheur est devenu insuffisant alors même que la recherche en physiologie nécessite la manipulation de techniques lourdes et variées dont sont justement traditionnellement détenteurs les ITA (expérimentation animale, microdissection, biochimie, biologie moléculaire, culture cellulaire). La priorité donnée aux plateaux techniques n'est pas de nature à inverser cette tendance tandis que les affectations hautement qualifiées sur ces plateaux techniques se font souvent au détriment des secteurs essentiels de la recherche que sont les animaleries et les ateliers (bois, métaux, plastiques, électronique). Il faut noter l'évolution du métier d'animalier, particulièrement en animalerie protégée et/ou transgénique, avec la nécessité d'une revalorisation de cette fonction et de son élargissement éventuel à l'expérimentation animale.

Les chercheurs

La section 26 comprend 364 chercheurs. Parmi eux 60 % exercent leur activité dans des unités CNRS dont la moitié dans des unités pilotées par la section 26.

Les chercheurs hors unités sont à 75 % dans des unités INSERM, 20 % dans les universités et 5 % dans des unités INRA ou CEA.

Globalement, 40 % des chercheurs de la section ont 52 ans et plus. Il y a paradoxalement

davantage de chercheurs de plus de 50 ans parmi les CR (42 %) que parmi les DR (37 %).

Dans les unités CNRS appartenant à la section 26 et parmi les chercheurs rattachés à la section, la proportion de DR est proche de 47 % ; 70 % de ces DR et 34 % des CR ont plus de 50 ans. Parmi les chercheurs hors section, la proportion de DR sur la totalité des chercheurs rattachés à la section 26 est voisine de 40 % ; 75 % de ces DR et 25 % des CR ont plus de 50 ans.

Les principales thématiques développées par les chercheurs de la section sont résumées dans le tableau suivant qui donne le nombre de chercheurs par thématique en fonction de leur lieu de rattachement

| Thématiques | Unités CNRS | Unités hors CNRS |
|--|---------------------|------------------|
| Neurophysiologie, | 127 (73CR/ 54DR) | 43 (27/16) |
| Neuro-endocrinologie | 35 (14/13) | 8 (3/5) |
| Cardiovasculaire, muscle | 19 (13/6) | 28 (22/6) |
| Métabolisme/Nutrition | 25 (15/10) | 15 (9/6) |
| Physiologie digestive et rénale, épithélium | 10 (7/3) | 11 (7/4) |
| Physiologie sensorielle | 3 (3/0) | 9 (6/3) |
| Divers (génétique, oncologie, immunologie, etc.) | 18 (15/3) | 12 (6/6) |
| Administration | 7 (6/1) | 2 (1/1) |
| TOTAL | 236 | 128 |

Une analyse plus fine fait apparaître une proportion importante de chercheurs CNRS 26 hors unité CNRS dans les disciplines mal représentées au niveau des unités (c. à d. hors Neurosciences). D'autre part beaucoup de chercheurs des unités CNRS 26 en Neurosciences ont plus de 55 ans. Une proportion importante de jeunes chercheurs se retrouve dans des disciplines connexes (immunologie, cancérologie, génétique).

En ce qui concerne les personnels dans les unités, on compte 1033 personnes dans les laboratoires dépendant de la 26 qui se répartissent de la façon suivante :

- chercheurs et enseignant-chercheurs statutaires : 41 % ;
- ITA/ITARF : 27 % ;
- chercheurs post-doctorants : 6 % ;
- doctorants : 19 % ;
- DEA 7 %.

Les chercheurs CNRS représentent 42 % des chercheurs et enseignants-chercheurs, les ITA CNRS 55 % des personnels ITA/ITARF.

Parmi les chercheurs non CNRS des unités de la 26, en 2002 on comptait 42 chercheurs INSERM, 2 chercheurs CEA, 2 chercheurs INRA et un chercheur CNS.

ANNEXE 2 : LA FORMATION

1 LA FORMATION INITIALE EN PHYSIOLOGIE

- La physiologie s'intéresse au fonctionnement des organismes vivants, à leurs différents niveaux d'organisation : moléculaire, cellulaire, tissulaire et organismique. La physiologie apparaît donc comme une science de synthèse couvrant un domaine très large, envisageant, à différents niveaux de complexité, les grands systèmes impliqués dans le fonctionnement des organismes et leur intégration à un milieu donné. L'appréhension et la compréhension de cette bio-complexité seront les enjeux principaux des années à venir pour la physiologie. C'est donc tout naturellement que le contenu de l'enseignement ainsi que la formation des enseignants de cette discipline doivent être interrogés.

Depuis quelques années, on constate une baisse sensible des effectifs étudiants en particulier pour les disciplines scientifiques.

Si les aspects démographiques et les faibles possibilités de recrutement ont un poids important dans ce phénomène, il semble néanmoins que les disciplines scientifiques arrivent moins à attirer les jeunes générations. Dans ce contexte, les sciences biologiques en général et la physiologie en particulier n'échappent pas à cette tendance globale. On peut donc légitimement se demander si notre discipline n'a pas assez évolué dans ses contenus et renverrait ainsi une image archaïque et peu motivante aux étudiants. Pourtant, depuis de nombreuses années, l'immense majorité des départements universitaires de physiologie, sous l'impulsion du ministère, a su modifier les programmes en intégrant notamment les apports des données les plus récentes de la génétique et de la biologie moléculaire, parfois au détriment même des enseignements considérés comme plus classiques. Il est vrai cependant qu'entre l'effort réel accompli par les enseignants et la perception qu'en ont les étudiants au moment de choisir une filière, la frontière peut être difficile à franchir. Il conviendrait donc d'essayer de mieux communiquer sur les enjeux actuels de notre discipline. Comme toute construction sociale, la physiologie doit véhiculer des symboles forts pour augmenter sa lisibilité. Par ailleurs, la recherche est le plus souvent perçue sous son angle strictement technologique, les étudiants en thèse se définissant le plus souvent par la technique (biologie moléculaire, patch-clamp, etc.) qu'ils pratiquent plutôt que par leur thème de recherche. L'enseignement de la Physiologie doit permettre de former les étudiants à une démarche scientifique rigoureuse et critique pour leur permettre d'appréhender la complexité du vivant.

- Si des politiques budgétaires ambitieuses (nombre de postes, crédits pédagogiques, volume horaire) sont des facteurs structurels essentiels pour développer des filières universitaires de qualité, on ne saurait s'affranchir d'une réflexion sur les pratiques pédagogiques en sciences biologiques. Sans prétendre apporter des solutions toutes faites, quelques pistes de réflexions peuvent être proposées. Afin de motiver les étudiants à la physiologie, il convient de mieux communiquer sur cette

discipline. Un enseignement de l'histoire des sciences de la vie centré sur quelques grands physiologistes (Bernard, Marey, Canguilhem etc.) devrait permettre de mettre en perspective la place originale qu'occupe la physiologie dans les sciences biologiques. Il est inquiétant de constater que la plupart des nouveaux étudiants, y compris ceux en physiologie, ignore l'histoire de cette discipline et les grands noms qui y sont associés. Pour les enseignements plus classiques, l'illustration des problèmes physiologiques par des exemples physiopathologiques doit permettre de donner du sens aux matières enseignées. Cependant, il conviendra de ne pas donner une vision trop linéaire de l'évolution des concepts en physiologie sous peine d'avoir à les déconstruire à des niveaux supérieurs. Une introduction à l'épistémologie paraît plus que nécessaire. Si l'expérimentation animale doit garder une place importante dans l'enseignement, on peut se demander si elle est pertinente comme élément de découverte de la discipline. Néanmoins, plutôt que sa disparition pure et simple au niveau des deux premières années universitaires, elle devrait être accompagnée, voire précédée, d'un enseignement philosophique et éthique sur le rôle et l'usage de l'animal comme objet expérimental. Par ailleurs, les travaux pratiques devraient être plus systématiquement associés aux enseignements théoriques comme exemples d'illustration mais aussi comme initiation à la démarche expérimentale. D'autres approches expérimentales utilisant les nouvelles technologies de l'information doivent être également développées (utilisation des outils bibliographiques, sites bio-informatiques, logiciels de simulation, etc.).

- À côté d'un effort de recrutement de nouveaux étudiants, l'enjeu majeur des formations sera de former les étudiants à la pensée complexe. Pour se développer, la physiologie utilise des concepts et des techniques issus d'autres champs disciplinaires (chimie, physique, informatique, génétique, etc.). Cependant, la définition et l'origine de ces concepts sont rarement enseignés (quand ils ne sont pas ignorés) au profit d'une formation aux différentes techniques utilisées par la

physiologie. La définition des concepts utilisés est importante pour préciser les questions qu'ils permettent de poser, et les remises en question des connaissances ou des savoir-faire qu'ils impliquent. Déconstruire une méthodologie pour en faire apparaître les pré-supposés scientifiques est indispensable pour savoir utiliser l'outil à bon escient. Définir l'origine d'un concept permet à l'étudiant de faire le lien entre les autres disciplines enseignées et la physiologie, ce qui donne du sens aux savoirs enseignés. Un réel décloisonnement disciplinaire est donc nécessaire, sans pour autant instrumentaliser les autres disciplines au profit de la seule physiologie. Des relations plus étroites entre l'équipe pédagogique et les unités de recherche doivent être également favorisées dans ce sens. Par ailleurs, il convient de trouver un juste équilibre entre l'enseignement des connaissances de base (principalement en premier cycle) et la nature approximative et provisoire des connaissances scientifiques. En effet, les contenus scientifiques sont le plus souvent formulés comme un ensemble de propositions absolues et définitives, ce qui fait ensuite obstacle à une réflexion réellement scientifique. Si l'apparente stabilité des connaissances est un facteur de sécurité nécessaire à l'apprentissage, elle fige l'évolution des connaissances. Un second principe nécessite de sortir d'une vision mathématique linéaire des phénomènes biologiques en acceptant le fait que, dans de nombreux cas, les effets interagissent avec les causes (principe récursif). L'enseignement doit donner aux connaissances un statut épistémologique d'hypothèses ou de modèles approximatifs et falsifiables, de manière à développer le goût pour l'exploration scientifique et la facilité à changer de cadres conceptuels. À titre d'exemple, les nombreuses données issues de la génomique ne peuvent être intégrées dans les enseignements de physiologie qu'après avoir défini historiquement les concepts de gène, d'information génétique et de fonctions physiologiques. L'approche classique (phénotype vers gènes) doit être comparée à l'approche inverse (gènes vers fonctions) de manière à définir, s'il y a lieu, les ruptures conceptuelles entre les deux approches.

L'approche physiopathologique reste un outil pédagogique intéressant mais elle doit s'insérer dans un cadre de réflexion plus large sur le statut de la maladie par rapport à la normalité. En effet, dans certains cas la maladie peut être vue comme une réponse adaptative de l'organisme à l'agression plutôt que comme le dysfonctionnement d'une voie de régulation. La ré-restauration de la physiologie comparée aux différents niveaux d'intégration (moléculaire, cellulaire, organismique) permettrait de sensibiliser les étudiants à l'importance du contexte dans l'expression et la signification des informations fournies par le génome. Enfin, les approches dites holistiques qui essaient d'intégrer dans l'analyse des données expérimentales une formalisation mathématique basée sur les lois de probabilité, la théorie de l'information ou le chaos déterministe, doivent être encouragées. Depuis longtemps la physique et la chimie ont adopté une attitude probabiliste devant les déplacements aléatoires de particules ou de molécules. Si l'on adhère à l'idée que les phénomènes biologiques résultent de réactions physico-chimiques dans un système thermodynamique ouvert il convient de dépasser le cadre conceptuel actuel issu de la mécanique newtonienne, qui en toute rigueur n'est applicable qu'aux systèmes fermés.

2 LA FORMATION PERMANENTE

Il est assez difficile de faire une synthèse de tous les besoins en formation permanente des laboratoires de la section 26. Tous les laboratoires de la section n'ont pas été visités et ils n'ont pas tous fait un plan de formation (les laboratoires hésitent à se « lancer » dans un tel travail en ignorant s'ils seront créés ou renouvelés et s'ils ne devront pas abandonner une thématique ou en développer une autre).

Sur la base des rapports d'activité et des projets déposés à la section, les demandes de formation paraissent très proches d'un laboratoire à l'autre et elles concernent aussi bien les personnels ITA que les chercheurs.

Les demandes en formation les plus sollicitées sont les suivantes :

1. gestion de la recherche : contrats européens, valorisation scientifique ;
2. techniques : microscopie confocale, traitement d'images, utilisation des logiciels d'analyse, d'archivage et de publication, modélisation/analyses statistiques en biologie, biologie moléculaire, cultures cellulaires, microinjection, production d'anticorps monoclonaux, détection de protéines anti-sens, nouvelles techniques d'imagerie (FRAP, FRET), radioprotection, expérimentation animale ;
3. outil informatique : réseaux, Excel mac et PC, publication assistée par ordinateur, logiciel de gestion d'images, logiciel de statistiques, système LINUX, internet, logiciels de gestion (Xlab, Nabuco) ;
4. mise à niveau : cours de biologie ;
5. communication : élaboration et conduite d'exposés scientifiques, formation de correspondant-formation, préparation aux concours internes, conversation en anglais, publication scientifique.

Quelques laboratoires sont impliqués dans des actions de formation, mais ils restent l'exception.

On note une évolution du public utilisateur de la formation permanente. Celle-ci était autrefois réservée aux ITA. Actuellement, elle s'oriente vers la formation des chercheurs par le biais des écoles thématiques qui devraient être aussi ouvertes aux ITA.

Dans le contexte actuel (vieillesse de la population), il serait souhaitable que l'on ne se limite pas à former des agents à des techniques nouvelles, mais que l'on continue aussi à les former aux métiers qui sont en train de disparaître (physiologiste, histologiste, biochimiste, microscopiste, microbiologiste, exploration fonctionnelle, etc.), afin de conserver des capacités d'action dans ces domaines.

ANNEXE 3 : LE PARTENARIAT

1 L'UNIVERSITÉ

La physiologie sous tous ces aspects est une discipline majeure pour les étudiants en biologie à l'université et l'interaction entre les enseignants-chercheurs et chercheurs de cette discipline est ancienne et très positive. Les chercheurs dispensent divers enseignements spécialisés dès la maîtrise permettant d'enrichir et de diversifier la discipline en apportant de nouvelles approches. Cependant, les connaissances de la physiologie animale, les grandes fonctions liées à des approches plus intégrées sont de moins en moins enseignées et il est inquiétant de constater que de moins en moins d'étudiants sont formés à ces disciplines, sachant leur importance dans l'avenir et le risque de pertes de compétence dans ce domaine.

La participation des chercheurs à l'enseignement et le renforcement des interactions entre laboratoire CNRS et universitaires ne peut se concevoir comme une simple prestation de service. Elle nécessite la participation des chercheurs et ITA aux structures pédagogiques et une réelle prise en compte des personnels des EPST au sein des structures universitaires. En effet, il devient intenable qu'il n'existe pas dans toutes les universités une réciprocité et une égalité réelle entre partenaires. Il est urgent d'instituer à tous les niveaux des collèges réels de chercheurs et ITA pour les élections universitaires afin de renforcer le dialogue et la coopération entre EPST et universités sur le terrain.

L'Université est un partenaire de grande importance à divers niveaux. Elle est incontournable pour la formation des futurs chercheurs et, en retour, elle permet d'assurer une cohésion entre formation et recherche, de fournir un cadre de travail plus compétitif aux enseignants-chercheurs et une mutualisation des moyens indispensables à une époque où la recherche demande des moyens de plus en plus importants et des approches pluridisciplinaires. L'engagement de l'Université est essentiel au niveau des locaux

et du personnel. Un constat est que son engagement vis-à-vis de la recherche, en particulier au niveau des IATOS, est insuffisant.

2 L'INSERM

La section 26 a depuis longtemps établi des liens étroits avec l'INSERM comme en témoignent les échanges de chercheurs entre les deux organismes. Il existe un lien privilégié entre la physiologie et la physiopathologie. La connaissance de la physiologie est nécessaire pour aborder la physiopathologie et les grands problèmes de santé publique. Le rôle des physiologistes a été de décrypter les mécanismes qui régissent les fonctions physiologiques du moléculaire à l'intégré. Les nouveaux outils du post-génome facilitent le rapprochement vers la physiopathologie. À l'inverse, la physiopathologie apporte des modèles pour mieux comprendre la physiologie d'un organe, avec en quelque sorte une approche comparable à celle réalisée avec des modèles animaux reposant sur l'altération de la fonction d'un gène. Un pourcentage important de chercheurs CNRS de la section 26 est affecté dans des unités INSERM et vice-versa. Il faut maintenir l'équilibre des relations pour un vrai partenariat et en particulier l'équilibre des moyens pour éviter une fuite des compétences d'un organisme vers l'autre. Les approches de deux organismes sont complémentaires, en général plus transversales et moins ciblées par organe comme dans le cas de l'INSERM, elles concernent tous les systèmes physiologiques et les études comparées sur différentes espèces. Beaucoup d'avancées non seulement en physiologie dans toutes les disciplines des sciences du vivant sont issues d'études sur des organismes modèles.

On note beaucoup de demandes de chercheurs CNRS pour des mises à disposition dans d'autres organismes, en particulier l'INSERM. Ceci est certainement en rapport avec les moyens mis à disposition de la recherche dans cet organisme. De plus, dans

le cadre du recrutement des chercheurs au CNRS en particulier aux concours 2001 et 2002, il y a eu dans notre section une proportion importante de candidats pour intégrer des unités INSERM. Ce brassage est tout à fait normal et certaines unités INSERM sont depuis longtemps affiliées et au profil de la section 26. Cependant l'augmentation aussi bien des recrutements que des mises à disposition dans d'autres structures est un indicateur qu'il faut prendre en compte. Le rôle du CNRS ne se borne pas au recrutement de chercheurs. Ses laboratoires doivent rester compétitifs et attractifs ce qui est loin d'être le cas actuellement et est indissociable des moyens mis à sa disposition. La recherche en Sciences de la Vie a les mêmes coûts à l'INSERM et au CNRS.

3 L'INRA

L'INRA qui développe traditionnellement un programme important de physiologie animale essentiellement orientée vers les espèces dites de rente est un partenaire naturel important dans le domaine de la régulation du vivant. Les travaux des chercheurs de l'INRA, initialement limités à la physiologie de la reproduction, se sont étendus à la neurobiologie de l'adaptation, à la croissance et au métabolisme. Les programmes de cartographie du génome des espèces traditionnellement étudiées par les chercheurs de l'INRA (porcs, bovins, poulet) ainsi que l'importance attachée par cet institut à la post-génomique devraient favoriser les approches de physiologie comparée, en particulier pour des espèces modèles comme le porc en physiologie cardio-vasculaire ou en neuro-endocrinologie. Le développement des recherches sur l'alimentation de l'homme sain devrait également participer au rapprochement.

4 LES ASSOCIATIONS CARITATIVES

Les associations caritatives ont joué un rôle essentiel pour le développement des recherches, y compris de nature fondamentale

dans des domaines relativement éloignés de leur préoccupation première. L'augmentation du coût de la recherche et l'insuffisance des crédits publics incitent de plus en plus de laboratoires à rechercher ce type de crédit en modifiant si nécessaire leurs thèmes de recherche. Le problème est que ces associations tendent à recentrer leur aide dans leur domaine spécifique en même temps qu'elles font l'objet de tentatives de subordination par l'INSERM. Les associations caritatives jouent un rôle non négligeable dans la multiplication des jeunes chercheurs sans statut dans les Sciences de la Vie. Si elles permettent de développer des recherches indispensables et de qualité, elles ont aussi pour effet pervers d'allonger artificiellement la durée des formations postdoctorales et de favoriser une entrée très tardive dans la vie active et au recrutement dans ce secteur. Ces conséquences ne sont pas assez prises en compte dans la réflexion et les prises de décisions tant au niveau du recrutement que des moyens en Sciences de la Vie.

5 L'ESPACE EUROPÉEN DE LA RECHERCHE

On peut se poser la question du rôle de l'Europe dans le développement de la recherche fondamentale. Excepté l'existence de laboratoires comme l'EMBL, les relations entre laboratoires européens n'apparaissent pas plus privilégiées que celles avec l'Amérique du Nord. Étant donné l'importance de la langue anglaise en science, l'accès facilité pour des laboratoires américains à des revues de fort impact, les moyens plus importants mis à leur disposition, l'impact quelquefois supérieur de ce type de stage auprès des commissions, font que les jeunes ont eu une tendance à réaliser leur stage post-doctoral préférentiellement dans un laboratoire anglophone et le plus souvent américain. La domination des revues de fort impact par nos collègues anglo-saxons devrait encourager les chercheurs français à adhérer aux associations internationales et à s'insérer

dans les comités de revue, ceci en particulier pour les revues de biologie et physiologie intégrée. Malgré la difficulté et la complexité des contrats européens voire leur opacité en termes d'évaluation, plusieurs unités relevant de la section 26 ont réussi à coordonner des actions de recherche au niveau européen ou à s'insérer dans des actions dirigées par des collègues étrangers. Une réflexion sur cet acquis serait souhaitable afin de mieux cibler les actions visant à favoriser la participation des chercheurs du CNRS dans le 6^e PCRD.

ANNEXE 4 : LA VALORISATION

Le CNRS a vocation de recherche fondamentale et de faire progresser les connaissances et de les valoriser. La découverte de la fonction de nouvelles protéines sera à l'origine de développements pharmacologiques d'intérêt thérapeutique qui doivent être pris en considération sous tous les aspects y compris en terme de brevets. Ceci ne doit pas avoir d'interférence avec le financement des recherches fondamentales dont le niveau, en termes de fonctionnement en particulier, a largement diminué tout au moins si on considère le coût actuel de la recherche lié au développement de nouvelles technologies. Ceci se traduit par la nécessité d'un pourcentage de plus en plus élevé de crédits externes. En soi, l'obtention de crédits sur appel d'offre ou par l'industrie, qui est basée sur la compétitivité et implique une recherche de qualité, est à encourager. Cependant les appels d'offres publics (rares) très ciblés tout comme ceux proposés par les industriels ne concernent pas toutes les recherches fondamentales de qualité qui auront une valorisation à plus long terme. Ceci renforce la nécessité d'un financement substantiel de la recherche de base non finalisée.

Une analyse des activités de valorisation (dépôts de brevets, partenariats industriels, essais-cliniques) des laboratoires de la section 26 au cours des quatre dernières années révèle un panorama hétérogène. Dix des laboratoires affiliés à la section déclarent des activités de valorisation. Pour cinq de ces laboratoires il s'agit principalement de partenariats où l'industriel pharmaceutique cherche à caractériser l'effet de molécules qu'il développe dans des modèles physiologiques ou physiopathologiques qu'il vient chercher au CNRS. Il s'agit alors d'une activité de « service », source pour l'équipe CNRS de revenus, parfois de publications, rarement de propriété industrielle. Six équipes ont procédé à des dépôts de brevets à l'occasion de leurs travaux, dépôts occasionnels (un dépôt sur quatre ans pour certains) où plus soutenus (12 brevets pour une des équipes). Certains de ces brevets ont suscité l'attention d'industriels qui ont consacré des ressources à en explorer les possibilités d'exploitation. Quatre des laboratoires ont servi de point d'appui à la création d'entreprises de biotechnologie, l'un des projets étant primé lors du concours de création d'entreprises innovantes organisé par le ministère en Juillet 2002.

On peut considérer que l'activité de valorisation des laboratoires de la 26 est modérée au regard de l'importance des disciplines qu'elle regroupe pour l'industrie pharmaceutique et des biotechnologies. En effet le développement réussi d'un médicament passe par une bonne compréhension des interférences entre la molécule synthétisée et son environnement physiologique et pathologique. Une connaissance approfondie des fonctions et des régulations est indispensable pour amener en clinique des molécules non seulement efficaces mais aux effets secondaires bien maîtrisés. De ce point de vue une meilleure exposition des laboratoires de la section aux problématiques industrielles et à leurs acteurs pourrait leur permettre de développer des partenariats qui étofferaient leur thématique par une perspective d'application thérapeutique et mettrait à leur disposition des outils pharmacologiques plus ciblés.

