

Président

Martin GIURFA

Membres de la section

Liliana AUDIN

Fabienne AUJARD

Philippe CASTEL

Henri COULAUD

Georges DI SCALA

Pascal HUGUET

Christophe JOUFFRAIS

Didier LERAY

Marion LUYAT

Stéphanie MACCARI

Isabelle MAILLOCHON

Pascal MAMASSIAN

Bernard MAZOYER

Hélène OTZENBERGER

Laure RONDI-REIG

Angéla SIRIGU

Pierre THOMAS

Simon THORPE

Jean-Louis VERCHER

1 – INTRODUCTION GENERALE

La section 27 couvre un ensemble cohérent de disciplines, comprenant la psychologie, l'éthologie et les neurosciences intégratives et cliniques. Les interactions entre ces disciplines sont naturelles et constituent à l'heure actuelle l'essence même des recherches effectuées au sein de nombreux laboratoires relevant de cette section. L'intitulé de la section résume parfaitement ses objectifs de recherche, à savoir l'étude du comportement en tant qu'expression objectivable des processus cognitifs d'une part, et le décryptage des bases neurales de ces fonctions cognitives, en conditions normales et pathologiques d'autre part. Identifier les règles d'interaction du sujet humain ou animal avec le monde qui l'entoure, comprendre le développement cognitif humain et ses spécificités (ex : langage), mais aussi comprendre l'organisation du système nerveux, la nature des relations qui unissent activités neuronales et fonctions (perception, motricité, attention, émotion, mémoire, raisonnement, décision...), et pénétrer les mécanismes (développementaux, dégénératifs ou autres) qui conduisent à un fonctionnement pathologique, constituent des buts essentiels de la recherche menée au sein de la section. Les enjeux de cette recherche sont immenses, puisqu'il s'agit d'un côté de mieux comprendre le comportement et le fonctionnement du cerveau en relation avec les processus mentaux, et d'un autre côté d'optimiser les méthodes d'apprentissage, d'améliorer le diagnostic des maladies mentales, d'ouvrir de nouvelles perspectives dans le domaine biomédical et de répondre au coût économique et social - dont le poids ne fait que croître avec l'allongement de l'espérance de vie - que représente aujourd'hui le bien-être tout au long de la vie, la prévalence des maladies mentales, y compris chez l'enfant et l'adolescent, l'incidence accrue du vieillissement et des démences comme la maladie d'Alzheimer ou encore les comportements addictifs.

Plutôt qu'une frontière imperméable aux autres disciplines, la définition d'un champ d'investigation commun de la section constitue l'ancrage nécessaire aux interactions avec les domaines connexes tels qu'informatique, robotique, intelligence artificielle, neurosciences moléculaires et cellulaires, linguistique, philosophie... Le positionnement de la section est matérialisé par son rattachement à l'Institut des Sciences Biologiques (INSB), ainsi que ses interactions privilégiées avec l'Institut des Sciences Humaines et Sociales (INSHS) et l'Institut des Sciences Informatiques et de leurs Interactions (INS2I). L'implication de la section 27 dans les approches transversales s'exprime également par son intervention dans trois Commissions Interdisciplinaires : 42 – Sciences de la communication, 44 – Cognition, langage, traitement de l'information, systèmes naturels et artificiels, 45 – Dynamique des

systèmes environnementaux, développement durable, santé et société. Les objectifs de recherche de la section 27 rencontrent largement ceux de l'Institut Thématique Multi-Organisme (ITMO) *Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie*, et il ne fait nul doute que la section constituera un interlocuteur motivé dans la mise en œuvre des propositions actuelles de l'ITMO.

La force et originalité de l'activité de recherche menée au sein de la section 27 reposent sur sa nature essentiellement pluridisciplinaire. Afin de proposer une vision et analyse détaillées de l'état et évolutions de la recherche au sein des unités émergeant à la section, nous avons cependant divisé ce rapport en quatre grands axes disciplinaires : **1) psychologie expérimentale et cognitive, 2) éthologie, 3) neurosciences intégratives, et 4) neurosciences cliniques.** Cette division n'a pour but que de pouvoir approfondir l'analyse que ce rapport de conjoncture demande et ne constitue en aucun cas une vision cloisonnée de ces disciplines. Les frontières entre ces quatre domaines thématiques sont souvent diffuses et nombreuses unités de la section constituent de véritables passerelles permettant le dialogue et l'échange entre domaines.

2 – LA PSYCHOLOGIE EXPERIMENTALE ET COGNITIVE

2.1. DEVELOPPEMENT COGNITIF ET PSYCHOLINGUISTIQUE

2.1.1 Le développement de l'enfant

Les études sur le *développement de l'enfant*, en France, concernent aussi bien le développement sensori-moteur que le développement du langage. Concernant le premier aspect, des recherches portent sur la représentation du monde physique. Notre pays s'insère dans les recherches internationales sur les compétences précoces tout en présentant des spécificités, avec des travaux sur les intégrations entre modalités sensorielles (e.g., toucher/vision), et sur la coordination perception - motricité. D'autres travaux tentent de concilier l'existence de compétences précoces et d'erreurs persistantes chez les enfants, en particulier en invoquant une maturation tardive des capacités d'inhibition.

Les recherches prennent aussi une orientation plus appliquée. Les applications sont soit de nature pédagogique (étude des apprentissages scolaires et de leurs difficultés, notamment la dyslexie, la dyscalculie, etc.), soit du domaine de la santé, étude de l'hyperactivité et de pathologies comme l'autisme, le syndrome de Williams, etc.). La neuropsychologie développementale est en pleine expansion.

On note une désaffection progressive pour les études comportementales (perception, cognition, motricité) sur la petite enfance, vraisemblablement pour des raisons d'équipement et de surfaces nécessaires à de telles études. Ceci est spécifique à la France, car nous avons les connaissances permettant de déterminer les signes précoces de certaines pathologies et pas uniquement à

l'aide de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. Il existe des études épidémiologiques qui permettent de suivre des enfants présentant dès la naissance un risque du développement (cf. les études sur les prématurés). Il serait nécessaire de développer de telles études. Les recherches longitudinales demeurent néanmoins rares, parce que coûteuses.

2.1.2. La psycholinguistique

La *psycholinguistique* développementale bénéficie clairement des avancées de la recherche sur le traitement de l'écrit chez l'adulte. La France est devenue l'un des pays majeurs pour les modèles de l'accès au lexique mental, en production comme en compréhension. Les travaux ont permis l'élaboration de modèles psycholinguistiques de la lecture des mots isolés qui simulent bien les performances des sujets sains ou cérébrolésés. Des études de neuroimagerie ont permis la mise en évidence d'aires spécifiques pour le traitement de la forme visuelle des mots. A l'heure actuelle, les modèles du sujet adulte sont envisagés du point de vue du développement du langage chez l'enfant, en considérant en particulier les causes, éventuellement génétiques, de certains troubles du développement. Des projets nationaux et européens sont en cours sur ces sujets. L'étude du *développement précoce du langage oral* demeure aussi un point fort des recherches en France. Des travaux ont ainsi mis en évidence la sensibilité des bébés aux propriétés rythmiques qui peuvent distinguer les langues. Les regroupements prosodiques pourraient constituer une base essentielle de la distinction entre les «petits» mots grammaticaux et les autres mots. De même, les travaux sur les capacités d'apprentissage implicite suggèrent que l'isolement des mots dans la parole entendue pourrait s'appuyer sur des mécanismes simples d'extraction de régularités. Les travaux de psychologie du langage sont moins développés concernant la compréhension des phrases chez l'adulte, même si les phénomènes d'accord entre nom et verbe, ou le traitement de certaines constructions grammaticales sont envisagés par certains chercheurs. Il est souhaitable que ce domaine continue d'être fertilisé par des interactions entre linguistes et psychologues. De même, les travaux sur la compréhension du discours ou du texte semblent moins représentés en France que dans le monde anglo-saxon.

Concernant la psycholinguistique de l'adulte ou de l'enfant, de nombreux laboratoires CNRS localisés à Marseille, Paris et Lyon apportent des contributions de très haut niveau international. Une liste complète des unités travaillant sur les troubles d'apprentissage du langage écrit chez l'enfant devrait aussi mentionner de nombreuses équipes insérées dans des laboratoires de psychologie cognitive localisés à Grenoble, Dijon et Clermont-Ferrand.

2.2. MEMOIRE, APPRENTISSAGES, RAISONNEMENT

L'étude de *la mémoire et de l'apprentissage* reste un des thèmes majeurs de la psychologie scientifique. Les chercheurs français ont contribué à l'émergence des travaux actuels sur l'apprentissage et la mémoire implicites

en étant au cœur des débats les plus vifs sur ces questions. Ce type d'apprentissage est particulièrement important en ce qu'il opère à l'insu du sujet et ne semble dépendre pour son efficacité ni de l'âge, ni du niveau intellectuel des individus. La recherche française a permis une avancée importante de ce domaine en proposant des modèles théoriques originaux qui permettent de repenser les rapports entre conscience, mémoire et apprentissage. Les travaux ne portent plus seulement sur l'apprentissage de la lecture, mais envisagent aussi le calcul ou la musique. De même, des chercheurs français ont fait une percée dans l'étude de la mémoire de travail, système cognitif chargé du maintien et du traitement simultané de l'information. Ce concept a rencontré un succès considérable et se substitue peu à peu à la notion plus vague d'intelligence. La recherche française s'est illustrée en y introduisant une dimension temporelle jusqu'ici négligée. L'un des domaines d'application des recherches sur la mémoire de travail concerne par exemple le développement du raisonnement chez l'enfant et les effets du contexte social sur les productions cognitives. En effet, dans la mesure où ce système de mémoire permet de maintenir des représentations transitoires envisagées pendant le raisonnement, l'accroissement de sa capacité peut induire une amélioration de la résolution de problèmes. Une autre approche du raisonnement s'inspire directement de la « théorie de la pertinence ». Cette théorie linguistique a d'abord éclairé le rôle du contexte dans la communication. En France, des chercheurs ont montré que cette théorie permettait de prédire des erreurs de raisonnement survenant dans des contextes spécifiques. Il s'agit d'ailleurs d'un cas remarquable d'interaction entre Sciences Humaines et Sociales et Sciences du Vivant. On note un développement du champ de la pragmatique en psychologie et en neuropsychologie.

Plus généralement, les psychologues français demeurent très actifs dans le domaine des apprentissages scolaires et de la psychologie de l'éducation, non seulement en ce qui concerne la lecture comme nous l'avons dit, mais aussi dans celui du calcul et de l'orthographe où leurs travaux sont fréquemment cités. On notera cependant que, contrairement à d'autres pays, les données de la psychologie sont insuffisamment prises en compte dans l'établissement des progressions pédagogiques, où le débat idéologique est d'autant plus vif que les données de la recherche y sont le plus souvent ignorées.

2.3. REGULATION SOCIALE DU FONCTIONNEMENT COGNITIF, ERGONOMIE COGNITIVE

Les comportements et leurs processus cognitifs et neurophysiologiques sous-jacents sont ancrés dans des fonctionnements sociaux qui ont une grande importance chez l'animal, mais aussi chez l'homme. C'est précisément la caractéristique fondamentale de la **psychologie sociale expérimentale** que d'intégrer la dimension sociale et culturelle de l'homme. A l'aide des concepts et des méthodes de la psychologie cognitive, cette autre branche de la psychologie étudie 1) la manière dont le sujet humain organise mentalement son environnement social, c'est-à-dire comment il encode, stocke et récupère l'information sur cet environnement (première génération des travaux

sur la « cognition sociale »), 2) les conséquences de cette organisation avec ses composantes affectives et émotionnelles sur l'interaction sociale (deuxième génération), 3) et de manière complémentaire (troisième génération), l'influence de cette interaction sur les fonctionnements cognitifs eux-mêmes (mémoire, attention, langage, etc.). L'importance des travaux conduits dans ce cadre tient à ce qu'ils permettent de compléter et dans certains cas de réviser nos connaissances sur le système cognitif. Par exemple certains processus cognitifs longtemps jugés fortement automatiques (traitement lexical/sémantique de mots isolés) s'expriment en réalité de manière différenciée selon que l'individu est ou non placé en présence de ses semblables. Plus généralement, les performances cognitives de l'enfant comme celles de l'adulte jeune ou âgé s'avèrent liées non seulement aux compétences du sujet mais aussi à la signification évaluative et émotionnelle qu'il attribue à l'activité cible (la tâche) et/ou à son contexte de traitement. La psychologie sociale joue ainsi depuis une vingtaine d'années un rôle majeur dans l'élucidation des relations complexes entre les processus liés à l'attention et ceux d'ordre émotionnel ; entre l'émotion et les processus en rapport avec le jugement et la décision, pour n'en citer que quelques-unes. Les travaux dans ce domaine alimentent de manière indispensable certaines disciplines en émergence, en particulier la neuroéconomie et les neurosciences sociales ou affectives, dont une part essentielle prend appui sur les travaux des psychologues sociaux. Le développement récent des neurosciences sociales vise précisément à identifier les bases cérébrales de la cognition sociale et les corrélats neurobiologiques/neurophysiologiques des régulations liées au contexte social chez l'homme. Enfin, les travaux de la psychologie sociale mettent aussi en évidence les mécanismes complexes de catégorisation et de comparaison qui régulent la perception de soi et d'autrui, l'identité sociale et les relations entre groupes, en particulier les biais de favoritisme intragroupe et les discriminations des hors-groupes. La compréhension de ces mécanismes demeure fondamentale pour aborder et résoudre de multiples problèmes sociétaux. C'est d'ailleurs une des caractéristiques de la psychologie sociale que de livrer des pistes pour l'action dans des champs aussi divers que l'éducation, la santé, le travail et les décisions économiques, ou encore l'expertise judiciaire.

Partie intégrante des sciences cognitives, et forte d'importantes implications sociétales, la recherche dans ce secteur mérite d'être encouragée. Elle l'est partout ailleurs en Europe et aux États-Unis depuis 25 ans, et plus encore aujourd'hui en raison de son importance dans de nombreux programmes interdisciplinaires impliquant par exemple les neurosciences intégratives, la sociologie, la justice, ou l'économie. Cinq unités CNRS localisées à Marseille, Clermont-Ferrand, Toulouse et Poitiers comportent des équipes ou au minimum des programmes de cognition sociale. En outre, un nombre croissant d'unités de neurosciences intègrent des équipes ou des programmes sur la cognition sociale principalement dans son volet pathologique, en référence notamment à l'autisme et à la schizophrénie. Cette meilleure prise en compte des questions liées, chez l'homme, à la cognition socialement régulée et aux compétences sociales de l'espèce au cours des 10 dernières années a permis à la France de rattraper un peu son retard dans un domaine très

développé par ailleurs en Europe et Outre-Atlantique. Les équipes ou laboratoires français dans ce domaine portent aujourd'hui plusieurs paradigmes scientifiques originaux qui lui permettent de rivaliser durablement avec les meilleurs laboratoires du monde à la condition de soutenir les efforts de financement et la dynamique engagée dans ce secteur. Cette orientation scientifique rejoint l'axe stratégique «Cognition-Socialité-Cerveau» du CNRS (cf. texte programmatique «Horizon 2020») et répond à l'un des thèmes («régulation sociale») encouragé par cet organisme depuis 1996 dans ses rapports successifs de conjoncture.

L'étude du fonctionnement cognitif dans des situations spécifiques (travail, conduite automobile, recherche sur le Web, etc.) est aussi développée dans notre pays. Aujourd'hui, les individus sont conduits quotidiennement à dialoguer par l'intermédiaire d'ordinateurs, de nombreux services utilisent des serveurs pour interagir avec des usagers. Les travaux de psychologie conduits dans des laboratoires français permettent de tenir compte des résultats fondamentaux pour améliorer les interactions homme-machine. L'ergonomie cognitive reste l'un des domaines essentiels où les recherches de psychologie cognitive trouvent des applications, et se fait dans de nombreux laboratoires localisés à Paris, Grenoble, Nantes, Poitiers et Toulouse. Le GDR 3169 « PsychoErgo » permet d'augmenter encore la synergie entre les acteurs Français dans cet autre domaine très important de la section 27. **L'ergonomie cognitive** mérite d'être renforcée non seulement pour contribuer à faire face aux nouveaux défis technologiques, mais aussi parce que, du fait même de sa confrontation permanente à des situations complexes, ce secteur livre des résultats intéressants et en réalité indispensables à la recherche fondamentale sur la cognition.

Les interfaces homme-machine sont aussi étudiées dans le cadre des recherches en **psychopathologie**. Ainsi, des outils ont été mis au point pour diagnostiquer et soigner différentes pathologies en utilisant la réalité virtuelle pour aider certains phobiques à surmonter leurs troubles. Mais des travaux français en psychopathologie ont aussi apporté un éclairage nouveau sur la schizophrénie, par exemple en mettant en évidence les mécanismes impliqués dans les troubles de l'attribution d'intention. Les thèmes abordés jusqu'ici concernent surtout des fonctions cognitives de haut niveau, mais il convient de noter que notre pays est aussi reconnu sur le plan international pour ses travaux sur la perception.

2.4. PSYCHOPHYSIQUE ET PERCEPTION

Les études psychologiques sur la perception réalisées en France concernent l'ensemble des modalités sensorielles, avec un accent sur la vision, l'audition, le toucher et le système vestibulaire ainsi que l'interaction entre ces modalités. D'un point de vue strictement psychologique, ces études sont intimement liées au thème de l'attention, comme l'illustrent les travaux sur la « cécité au changement » qui montrent que certains changements de la scène visuelle restent inaperçus ; le thème de la détection des changements est également abordé en audition. En outre, au niveau théorique, la

modélisation Bayésienne gagne du terrain en particulier dans le domaine de la vision, mais aussi pour théoriser certains phénomènes d'intégration entre plusieurs modalités sensorielles. Une tendance commune aux recherches sur la vision et l'audition concerne la volonté de réaliser des recherches sur la perception des «scènes naturelles» que celles-ci soient composées de stimuli visuels complexes, ou de plusieurs sources sonores («cocktail-party»). Un autre aspect fortement développé dans notre pays concerne les applications en matière de prothèses (ex : implants cochléaires pour l'audition) ou de dispositifs de suppléance sensorielle. Enfin, il convient de souligner que les travaux de psychologie de l'audition conduits dans notre pays concernent aussi bien les sons de l'environnement que la parole ou la musique. Les travaux sur la perception ne se contentent pas d'examiner une sensibilité passive. Par exemple, la sensibilité tactile manuelle est étudiée conjointement avec la sensibilité kinesthésique lors des mouvements des doigts, pour aboutir à une compréhension plus complète des mécanismes impliqués dans l'appréhension des objets. Mais notre pays demeure en retrait tant en nombre d'unités qu'en nombre de chercheurs ou d'enseignants chercheurs. Par exemple, concernant la vision ou l'audition, la Grande-Bretagne, l'Allemagne et les Pays-Bas ont des effectifs de chercheurs dix fois supérieurs à la France. Les chercheurs français de ces domaines se sont regroupés récemment pour constituer des groupements de recherche (GDR) interdisciplinaires associant psychologues, modélisateurs et neuroscientifiques, en particulier les GDR-Vision et GRAEC pour la perception visuelle et auditive, respectivement.

2.5. VIEILLISSEMENT COGNITIF

Pour finir cette synthèse consacrée aux recherches en psychologie, il est intéressant de revenir sur le thème initial du développement. L'individu connaît des transformations majeures de son fonctionnement psychologique pendant l'enfance et l'adolescence, mais une autre période de la vie est marquée par des modifications fondamentales. La baisse du taux moyen de fécondité et l'amélioration continue des conditions de vie aux cours des dernières décennies, qui favorisent l'allongement de la durée de vie font du vieillissement une préoccupation majeure de ce début de siècle. La singularité de ce phénomène réside dans son caractère soudain, qui fait que de nombreux pays ne semblent pas s'y être préparé, ni l'avoir anticipé par des politiques appropriées. Les conséquences de la canicule de l'été 2003 en France en sont une illustration frappante. Le vieillissement touche l'ensemble des fonctions de l'homme, qu'elles soient physiques, mentales ou sociales. Les travaux de biologie du vieillissement montrent qu'il touche tous les systèmes de l'organisme d'une manière dynamique, indépendamment de l'espèce considérée. De la cellule jusqu'aux niveaux les plus intégrés, tous les niveaux du vivant sont ainsi affectés. Des études réalisées en France ont permis de mettre en évidence un effet spécifique du vieillissement sur certaines fonctions de mémoire et d'apprentissage.

Il faut cependant souligner le caractère différentiel de l'impact du vieillissement. Le milieu social et les conditions de vie sont déterminants, marquant le caractère multifactoriel du vieillissement. Outre le processus du

3.1. CONTRIBUTIONS DE L'ETHOLOGIE

A la différence d'une Biologie de Systèmes, l'Éthologie met l'accent sur l'étude du comportement dans un milieu pertinent pour l'animal. Bien que celui-ci puisse être ramené à des conditions contrôlées et simplifiées de laboratoire, le cadre écologique-évolutif propre aux espèces étudiées n'est jamais perdu de vue. Ainsi, quand l'éthologie aborde des questions comme la cognition, son originalité réside dans la volonté explicite d'analyser dans quelle mesure les contraintes imposées par le milieu naturel peuvent être à l'origine de stratégies cognitives particulières d'une espèce particulière. La place de l'éthologie dans les sciences cognitives est essentielle et plusieurs équipes ont laissé une large part à la neuroéthologie et donc à la compréhension des bases neuronales des comportements, notamment de ceux faisant preuve de différents niveaux de plasticité. L'apport est essentiel et novateur en ce que ces approches se basent sur la connaissance des adaptations comportementales des espèces à leur milieu.

En ce sens, l'éthologie n'a pas vocation à limiter ses études à un nombre extrêmement réduit d'espèces modèles. Au contraire, la diversité des modèles animaux présents dans les études éthologiques permet de découvrir des compétences comportementales et/ou cognitives qui resteraient insoupçonnées si l'on ne se référait qu'aux « modèles expérimentaux classiques ». En cela, l'éthologie enrichit considérablement les débats sur l'évolution des sciences cognitives, permettant de dépasser les habituelles comparaisons hommes/singes/ rongeurs. La richesse des modèles utilisés montre bien la diversité des adaptations cognitives et les convergences à des niveaux phylogénétiques différents. Elle rappelle, s'il y avait besoin, que l'évolution n'est pas linéaire, allant du simple au complexe. Les espèces étudiées par les équipes françaises vont de l'invertébré à l'homme, avec une représentation importante des insectes, oiseaux et certains mammifères. L'éthologie humaine est très peu représentée et mériterait de se développer, créant une interférence supplémentaire intéressante avec la psychologie. A partir de ces études, une véritable approche comparative des processus cognitifs et des architectures neurales qui les sous-tendent est donc possible. Ainsi, l'un des défis scientifiques fondamentaux d'actualité, comprendre l'émergence de la pensée, prend ses racines dans les études du comportement animal orientées vers la cognition. Dans ce contexte, les apports de l'éthologie sont essentiels et complémentaires de ceux des « disciplines sœurs », la psychologie et les neurosciences. L'éthologie est donc une approche scientifique fondamentale dans la section 27 du CNRS dont l'intitulé « Cerveau, Cognition, Comportement » reflète aussi bien les sujets d'étude que la démarche scientifique de l'éthologie.

Ainsi, l'étude du comportement animal d'espèces « non-traditionnelles » peut apporter un nouveau regard à l'étude de problématiques d'actualité comme le vieillissement et les pathologies qui lui sont associées. Dans une époque où la population humaine connaît une augmentation constante de son espérance de vie, la gestion des personnes âgées et des pathologies

vieillesse, lié à la biologie de l'humain dans son individualité, et il faut également considérer les influences liées à l'environnement social et aux conditions de vie (travail, accès aux soins médicaux, au droit(s), etc...). Il convient aussi de distinguer ce qui ressort du vieillissement cognitif « normal » de ce qui ressort de processus démentiels pathologiques.

L'importance biologique et sociétale du vieillissement implique des recherches interdisciplinaires et une politique volontariste aux actions pérennes et significatives. Parmi les principales villes regroupant des équipes de recherche impliquées dans cette thématique on peut citer Poitiers, Marseille et Montpellier.

2.6. CONCLUSIONS SUR LA PSYCHOLOGIE

En conclusion, notre pays a su développer des programmes originaux en psychologie, en particulier concernant la psycholinguistique du lexique, les compétences numériques, la cognition motrice, la mémoire implicite, la perception visuelle ou auditive, la conscience, la régulation sociale des fonctionnements cognitifs. Des domaines connaissent aujourd'hui un essor important : les neurosciences cognitives et sociales (interface psychologies cognitive et sociale et neurosciences intégratives), l'ergonomie cognitive, la psychologie du vieillissement. La neuroimagerie des fonctions cognitives s'est affirmée avec succès en France au cours des 10 dernières années. Ce développement cependant ne doit pas conduire à négliger les recherches comportementales sans lesquelles les études de neuroimagerie s'essoufferaient rapidement (puisqu'elles perdraient alors leur objet). La recherche expérimentale avec ou sans neuroimagerie demeure une priorité pour l'étude des processus cognitifs, motivationnels et émotionnels et leur expression différenciée selon l'âge, l'état de santé ou le contexte social de l'individu. Les psychologues expérimentalistes et les neuroscientifiques ont montré, en France comme ailleurs, leur capacité à collaborer efficacement sur des thèmes largement interdisciplinaires. Il faut encourager cette collaboration notamment à travers le financement de plateformes techniques mutualisées. Enfin, la psychologie scientifique est forte de multiples applications et potentialités d'applications dans les secteurs de l'éducation, de la santé, du travail, de la justice, de l'économie, et de la protection de l'environnement dont il faudrait davantage encourager la montée en puissance et la valorisation.

3 – L'ETHOLOGIE

L'objet d'étude de l'éthologie est le comportement, ce qui place cette discipline à un niveau central dans les sciences de la vie : celui de l'organisme en interaction avec son milieu. Elle présente également la particularité d'être intégrative et par essence interdisciplinaire. En s'appuyant sur quatre questions fondamentales : l'ontogenèse, la causalité, la fonction et l'évolution des comportements, elle crée naturellement des ponts avec la génétique, la neurobiologie, la psychologie, l'écologie, la physiologie et autres disciplines proches du Vivant et de l'Homme et de la Société.

qui apparaissent au cours du vieillissement est un réel problème de santé publique. Dans ce contexte, toute fonction biologique à forte valeur adaptative représente un enjeu majeur pour le maintien de l'intégrité physique et/ou psychologique de la personne âgée. Le vieillissement cérébral chez l'Homme, même en absence de démence, est caractérisé par une diminution des performances cognitives, et ce phénomène est amplifié dans les cas de vieillissement pathologique. L'éthologie permet d'identifier des espèces qui développeront naturellement ces processus et facilite ainsi l'étude des aspects écologiques et évolutifs du vieillissement. Les avancées scientifiques actuelles permettent de mieux caractériser les voies impliquées dans la détérioration des comportements avec l'âge et ouvrent des perspectives de diagnostic précoce qui permettront de réduire l'importance des traitements palliatifs. D'une manière générale, toute pathologie comportant des atteintes cérébrales se doit de prendre en compte les connaissances acquises dans le domaine de la neuro-éthologie, et donc les grands principes émergent grâce à la mise en place d'une recherche translationnelle et inter-espèces.

L'étude des mécanismes sous-jacents au comportement se fait en gardant à l'esprit la fonction (alimentaire, sociale, reproductive...) du comportement étudié, elle-même objet d'étude. La dimension comparative permet d'aborder la question de l'évolution des comportements, s'appuyant sur homologies et analogies. L'ontogenèse, l'approche du développement et les phénomènes de plasticité qui y sont liés, est une préoccupation commune à toutes les équipes d'éthologie. Cette approche pose des questions fondamentales telles que l'importance de l'environnement pré/post-natal, des congénères adultes/non adultes, de l'expérience et des phénomènes de plasticité sous-jacents. Apprentissage et mémoire permettent à l'animal de répondre de façon adaptée à un environnement changeant. La plasticité est un élément essentiel de l'adaptation des organismes à leur milieu, et caractériser la plasticité des comportements représente un élément clé dans la compréhension des facteurs optimisant la survie. Les limites de cette plasticité déterminent les capacités d'adaptation de l'organisme et donnent des indications a contrario des mécanismes sous-jacents à la régulation des comportements. Dans ce cadre, un accent a été mis ces dernières années à l'étude de la plasticité comportementale en relation avec la « personnalité » de l'individu dans un contexte évolutif comme la compréhension de l'émergence de la socialité, ou bien dans le contexte du fonctionnement des populations (communication et organisation sociales par ex.). L'éthologie apporte ici de nouveaux éclairages sur l'importance de l'expérience sociale et non sociale sur le développement des capacités cognitives. Par ailleurs, quand une approche neurobiologique y est associée, comme dans le cas de la neuroéthologie, il est possible d'identifier des réseaux nerveux et des structures cérébrales responsables de cette plasticité. En ce sens, l'avantage de travailler avec des modèles animaux dont l'organisation du système nerveux est moins complexe que celui de l'Homme apparaît comme évident.

3.2. EVOLUTION DE L'ETHOLOGIE

Dans un contexte d'ère « post génomique », il faut rester vigilant à encourager le maintien de l'étude des comportements *per se*. Alors que la caractérisation des génomes d'espèces modèles est devenue une réalité, l'étude fonctionnelle du rôle des informations génétiques caractérisées reste extrêmement faible. Seule une approche intégrative, basée sur le comportement animal, peut aider d'un côté à combler ce vide, et d'un autre côté à faire comprendre que le comportement observé ne résulte pas directement des gènes mais de l'interaction de ceux-ci avec des environnements donnés. Les éthologistes ne doivent pas, dans ce contexte, devenir des prestataires de service pour la caractérisation de gènes donnés. Au contraire, ils doivent conserver leur vision intégrative car le véritable travail commence une fois qu'un gène a été caractérisé. La connaissance très précise des comportements dans tous leurs aspects reste une base indispensable si l'on veut « poser les bonnes questions » au cerveau et à la génétique.

La France est reconnue comme un des pays phare en matière d'étude du comportement animal. Les publications et les avancées scientifiques dans ce domaine montrent la forte implication de nombreux laboratoires français dans cette recherche. Parce que l'éthologie couvre des domaines de recherche variés, alliant la neurobiologie et l'écologie en passant par la psychologie et la physiologie, cette discipline s'est grandement développée ces dernières années aussi bien dans des laboratoires spécifiquement dédiés à l'étude du comportement animal qu'au sein d'unités de recherche au champ plus large. En effet, grâce au développement récent des techniques d'exploration fonctionnelle du système nerveux et de génomes, cette discipline a pu faire des avancées considérables dans la compréhension des mécanismes de genèse et de régulation de l'expression des comportements, et a aussi trouvé un écho d'une nouvelle ampleur dans des champs disciplinaires tels que la dynamique des populations, la biodiversité et la pathologie cérébrale.

3.3. STRUCTURATION NATIONALE

Les dernières années ont vu l'éthologie française se restructurer et s'affirmer. Au-delà d'équipes bien insérées dans différentes unités, des laboratoires entièrement orientés vers différents aspects du comportement animal, principalement localisés dans des villes telles que Paris, Rennes, Strasbourg, Toulouse, ont acquis une présence et un rayonnement reconnus au niveau national et international. L'année 2009 a vu, par exemple, la réalisation en France de la XXXI^e Conférence Internationale d'Ethologie impliquant 800 participants du monde entier. Au sein du CNRS, l'existence d'un GDR « Ethologie » (GDR CNRS 2822) a été un élément stratégique fondamental pour le soutien et développement de la discipline. En effet, le GDR a été à l'origine de nombreuses actions structurantes allant de la réalisation de colloques nationaux au financement de projets de coopération entre équipes membres du GDR. Le renouvellement du GDR en 2008 et le recrutement de jeunes chercheurs au sein du CNRS dans ces dernières années ont été des éléments

4 – LES NEUROSCIENCES INTEGRATIVES

positifs permettant d'affirmer la discipline.

Au contraire, une fragilisation éventuelle des unités d'éthologie dans le cadre des évaluations AERES est à craindre dans la mesure où ces évaluations seraient guidées par des critères bibliométriques absolus ne tenant pas compte des spécificités de chaque domaine, la reconnaissance des journaux d'excellence domaine-spécifiques, au-delà de critères de facteur d'impact, et du nombre de chercheurs intégrant les différentes collectivités scientifiques. Dans la mesure où la politique en sciences de la vie serait dictée par de critères essentiellement médicaux ou utilitaires, tous les efforts fournis par les unités et les équipes existantes du domaine ayant fait preuve d'excellence et de reconnaissance internationale, pourraient être mis en sérieux danger. Nous alertons contre cette éventualité qui pourrait avoir des conséquences catastrophiques pour la recherche française. Dilapider un capital d'excellence est une forme de suicide scientifique qu'aucune tutelle ne devrait entériner.

3.4. CONCLUSION SUR L'ETHOLOGIE

Au-delà du cadre de l'évaluation AERES, et malgré l'excellence de la recherche éthologique française, traduite par un remarquable essor des publications, la discipline reste fragile par manque de moyens. Il est évident que le GDR, avec ses moyens extrêmement limités, ne peut pas assurer, à lui tout seul, les besoins des équipes de recherche du domaine. Ceci devient préoccupant dans un contexte où la tendance affirmée de plusieurs de ces équipes est d'intégrer des méthodes de génétique, biologie moléculaire et imagerie de l'animal aux approches comportementales. L'enrichissement de l'étude du comportement animal et de ses mécanismes, qui doit approfondir ces nouvelles voies, ne peut se faire qu'avec une disponibilité de moyens permettant d'atteindre ces buts. Il est alors important que les moyens soient donnés à l'éthologie. Enfin, une vigilance est nécessaire aussi pour que puisse être maintenue l'éthologie des primates, garante d'une meilleure connaissance des bases comportementales sur lesquelles appuyer d'éventuelles comparaisons et hypothèses évolutives. Il est donc essentiel qu'il y ait une reconnaissance des apports de cette discipline dans des domaines où elle est même rarement citée, comme celui des sciences cognitives, et par conséquent que ses moyens croissent rapidement, notamment à partir d'une évaluation équitable des projets ANR émanant du domaine.

En conclusion, il est essentiel que l'importance des apports de l'éthologie soit reconnue et sa visibilité accrue, permettant un accroissement urgent de ses effectifs et moyens. Son rôle d'interface entre neurosciences et psychologie/ sciences humaines et l'apport de modèles animaux diversifiés sont un enrichissement évident dans tous les domaines liés au comportement.

Comprendre le fonctionnement du cerveau, décrypter les bases neurales de la plasticité cérébrale, des adaptations comportementales et des fonctions cognitives comme la perception, l'apprentissage et la mémoire, l'attention, les émotions ou la prise de décision ; mais aussi identifier les mécanismes responsables des pathologies connexes et soigner les maladies du cerveau constituent des enjeux majeurs reconnus des neurosciences intégratives regroupées au sein de la section 27. Face à la complexité du cerveau et à ses multiples niveaux d'organisation, depuis les édifices macromoléculaires formant les constituants élémentaires des cellules nerveuses, aux réseaux de signalisation intra et intercellulaires, aux connexions cellulaires et circuits locaux, et à la connectivité à grande échelle dans l'organisation anatomique globale du cerveau, les chercheurs de la section 27 dans le domaine des neurosciences intégratives ont su établir au cours des dernières années des interfaces fortes avec d'autres domaines de la biologie, notamment avec ceux détaillés précédemment, mais aussi de la physique, de la chimie, de l'informatique et des sciences humaines et sociales qui permettent les avancées les plus rapides. Ces recherches se concentrent surtout dans les pôles de neurosciences intégratives localisés à Paris, Bordeaux, Lyon, Marseille, Strasbourg et Toulouse.

C'est dans le cadre de ces recherches fondamentales que sont profilées aujourd'hui nombre de recherches à visée thérapeutique concernant les troubles des processus cognitifs liés au vieillissement, aux pathologies neurodégénératives, ou plus largement aux maladies neurologiques ou psychiatriques. En effet, les avancées de la recherche fondamentale dans ce domaine trouvent naturellement des applications pour de nombreuses pathologies généralement associées à des déficits d'apprentissage et de mémoire comme les maladies d'Alzheimer, de Parkinson ou de Huntington, les accidents vasculaires cérébraux, l'épilepsie, les troubles du développement, les retard mentaux, l'autisme, la schizophrénie, les troubles anxio-dépressifs, ou encore l'addiction aux drogues ou les dérèglements des comportements individuels et sociaux. Elles trouvent également des applications importantes dans le développement de nouvelles thérapies (cellulaires, géniques, pharmacologiques, comportementales), comme dans celui des méthodes d'éducation et de communication entre individus ou pour combattre le « retrait du monde » qui caractérise souvent la perte des facultés d'apprentissage et de mémoire et dont l'impact est dévastateur pour le sujet comme pour son entourage.

Ces dernières années, de nouvelles synergies ont vu le jour entre neurosciences moléculaires, cellulaires, cognitives et computationnelles, accompagnées d'un renouveau important sur les plans conceptuel et méthodologique. Elles ont en particulier permis le plein essor des démarches fondées sur l'intégration des niveaux d'analyse du neurone à la fonction. À l'évidence, les succès anticipés depuis quelques années dans ce domaine émergent nettement aujourd'hui grâce notamment aux

formidables développements des connaissances dans le domaine de la post-génomique fonctionnelle et de la biologie cellulaire et moléculaire du neurone d'une part, de la neurophysiologie des ensembles neuronaux et de la neuroimagerie cognitive de l'autre. Dans cette démarche, le va-et-vient entre normal et pathologique constitue un élément clé permettant à la fois d'éclairer la compréhension du fonctionnement du cerveau en relation avec les processus mentaux et d'identifier avec de plus en plus de précision des mécanismes responsables d'altérations de la mémoire.

Le système nerveux est composé d'un grand nombre d'entités hétérogènes dont les interactions locales ont lieu à différents échelles dans l'espace (moléculaire, cellulaire, réseaux intercellulaires, organe, organisme, environnement...) et à différentes échelles de temps (de la milliseconde à l'année) pour créer des structures, des organisations et des comportements collectifs non réductibles au comportement individuel des éléments qui les composent. Décrypter le mode d'organisation du système nerveux et sa dynamique plaide sérieusement pour l'étude de systèmes simples constitués d'un faible nombre de neurones identifiés. Dans ce cadre, plusieurs équipes de la section 27 réalisent leur recherche sur des modèles d'invertébrés (abeille, drosophile, écrevisse, aplysie...), de Vertébrés inférieurs (xénope, lamproie...) ou de rongeurs dans lesquels des microcircuits ganglionnaires ou spinaux sont interrogés. Les comportements moteurs (locomotion, posture, prise de nourriture, oculomotricité...) mais aussi les phénomènes d'apprentissage et mémorisation largement inscrits dans le répertoire naturel de l'animal constituent les modèles les plus largement étudiés en raison de la possibilité quasi immédiate de relier activité neuronale et comportement, rapprochant en cela ces modèles de ceux de la neuroéthologie décrits ci-dessus. Mieux que d'autres, ces approches permettent un va et vient continu entre neurobiologie cellulaire et neurobiologie intégrative, autorisant le développement et la validation de techniques combinant stimulation ciblée (ex : optogénétique) et visualisation directe de l'activité cellulaire.

En couplant ainsi analyse cellulaire (*in vitro et/ou in vivo*) et analyse comportementale intégrée, il est possible d'appréhender directement l'architecture fonctionnelle responsable du traitement de l'information entrante ainsi que de la genèse d'un comportement donné, parfaitement caractérisé et quantifié. Ce type d'analyse est employé afin de caractériser les architectures neurales élémentaires sous-tendant la capacité d'apprendre et mémoriser, et de localiser au niveau cellulaire divers types de trace mnésique. Ces travaux, menés par plusieurs équipes de la section 27, ont permis de comprendre que les mécanismes moléculaires à la base de la formation des mémoires à long-terme sont similaires chez l'invertébré et le vertébré, ouvrant ainsi une nouvelle dimension d'études sur la pharmacologie de l'apprentissage et la mémoire à visée thérapeutique. De ce type d'analyse est né aussi le concept de *générateur central de pattern* qui aujourd'hui semble pouvoir s'appliquer y compris aux fonctions plus cognitives du cerveau. Il est d'ailleurs de plus en plus évident que les micro-réseaux spinaux (ou ganglionnaires chez les invertébrés) partagent les mêmes

capacités que les circuits cérébraux, que ce soit en terme de propriétés intégratives, de mécanismes adaptatifs ou d'apprentissage. Dès lors, il peut être envisagé d'utiliser ces connaissances dans le cadre de réhabilitation fonctionnelle spinale après lésion, en cherchant par exemple à amplifier les propriétés plastiques intrinsèques de la moelle sous lésionnelle sans se limiter à favoriser la reconnexion des centres supra-spinaux. Ainsi, l'étude des propriétés de codage, d'intégration et d'apprentissage des microcircuits représente aujourd'hui en enjeu sociétal très important et se doit d'être encouragée.

Les techniques d'analyse intracellulaire ont permis de pouvoir interroger directement le neurone et de définir ses propriétés et mécanismes intrinsèques, alors que les enregistrements multi sites, multi unitaires et extracellulaires, ainsi que les techniques d'imagerie cellulaire (calcique, voltage-sensible, IRMf...) ont permis de caractériser les dynamiques de population de neurones. En complément, le recours aux méthodes de simulation numérique (mathématiques ou réalistes) est de plus en plus répandu au sein des laboratoires de la section 27, et l'on commence à pouvoir relier les propriétés unitaires des neurones et la dynamique de la population (i.e. lier neurone et fonction neurale). Toutefois, il reste généralement à évaluer la pertinence de tels modèles numériques. Les techniques de dynamic-clamp, qui « introduisent » un neurone ou un sous-réseau numérique dans un réseau biologique, ou le recours aux dernières méthodes optogénétiques, qui permettent d'activer ou mettre sous silence une population neuronale spécifique, devraient permettre d'avancer encore dans la compréhension du fonctionnement des populations neuronales et dans leur contribution à l'expression des comportements.

Largement interfacées avec les précédentes, les recherches concernant les bases neurales de la perception (visuelle, auditive, haptique, olfactive, gustative...) et de la motricité (regard, posture, locomotion) visent à comprendre l'émergence des propriétés collectives des réseaux sensoriels à partir des propriétés biophysiques des neurones et de leur connectivité. La perception de l'espace, de la scène et de l'objet et plus largement les interactions inter-modales sont particulièrement étudiées, ainsi que le remodelage post-lésionnel des « cartes » sensorielles. Ces recherches utilisent fréquemment une approche parallèle chez le rongeur, le singe, l'homme sain et le patient, sont résolument pluridisciplinaires et multi-niveaux (neurones, populations neuronales, réseaux de structures, organismes intégrés) et font appel à une large panoplie d'approches méthodologiques complémentaires relevant de l'anatomie, de la physiologie, de la psychophysique et de l'imagerie cérébrale, ainsi que des neurosciences computationnelles. Ces recherches débouchent naturellement sur la recherche clinique, l'exploration fonctionnelle et la réhabilitation fonctionnelle.

4.1. EVOLUTION DES RECHERCHES EN NEUROSCIENCES INTEGRATIVES

Plusieurs aspects marquants et interdépendants caractérisent l'évolution récente de la recherche dans

le domaine des neurosciences intégratives. Nous développerons ici certains aspects qui nous paraissent stratégiques par les perspectives qu'ils offrent à la compréhension du fonctionnement du cerveau et au décryptage des bases neurales de la plasticité cérébrale et des fonctions cognitives, ainsi qu'à la mise en place de solutions thérapeutiques à des pathologies du système nerveux.

4.1.1. L'apport de l'imagerie cérébrale

Le développement des techniques d'instrumentation et d'imagerie non invasive permettant d'observer le cerveau au travail a permis des avancées majeures dans l'étude des fonctions mnésiques chez l'homme sain, au cours du développement et du vieillissement, ou dans des conditions pathologiques. Les méthodes d'IRMf, TEP, EEG, MEG, utilisées séparément ou conjointement, permettent de catégoriser les réseaux mis en jeu dans le processus cognitif à l'étude et la dynamique neuronale (activité oscillatoire, synchronisation neuronale). Ces recherches trouvent depuis peu leur prolongement chez l'animal, à la fois chez le rongeur (anesthésié), et chez le singe éveillé engagé dans une tâche cognitive. Ces travaux qui n'en sont qu'à leur début permettent d'une part d'affiner les mécanismes des opérations cognitives par l'approche lésionnelle (réversible et irréversible) et de coupler ces études d'imagerie à des enregistrements électrophysiologiques. En effet, l'un des défis des prochaines années est d'intégrer dans un même schéma conceptuel les données électrophysiologiques obtenues depuis plusieurs décennies et celles issues de la neuroimagerie.

Une avancée majeure du domaine a concerné la compréhension des bases neurophysiologiques du signal d'IRMf. La démonstration que les signaux d'IRMf correspondent aux champs de potentiel locaux et non aux décharges neuronales, et sont donc au niveau régional un reflet des afférences et des computations locales, plutôt que des efférences, constitue un résultat fondamental, qui tout en restant discuté, permet d'envisager le couplage des méthodes hémodynamiques et électromagnétiques sur des bases neurophysiologiques solides. Il fournit une assise à l'interprétation des données expérimentales obtenues dans le domaine et constitue une incitation forte à favoriser la recherche translationnelle, de l'animal à l'homme, dans le domaine de la neuroimagerie cognitive. Des difficultés techniques majeures subsistent néanmoins: l'accès à la dynamique temporelle des réseaux cognitifs constituerait une avancée majeure, à la fois pour la compréhension du « comment ? » le cerveau exécute ses fonctions cognitives, mais également pour les modéliser, voire en réaliser des artefacts. Plusieurs travaux récents dans le domaine du traitement du signal, ainsi que l'accès à des données EEG obtenues dans l'IRM, constituent des motivations fortes pour poursuivre cette voie de recherche.

On assiste par ailleurs depuis plusieurs années à une renaissance de la neuroanatomie grâce à l'avènement de méthodes de traitement automatisées et relativement sophistiquées des images 3D numériques morphologiques du cerveau ex-vivo (cryosections) comme in vivo grâce à l'IRM (Voxel-based-Morphometry, VBM, et imagerie du tenseur de diffusion, DTI). La DTI en particulier s'avère

d'ores et déjà un outil fondamental complémentaire de l'imagerie fonctionnelle en ce qu'elle permet d'avoir accès à la structure des faisceaux de substance et donc au support anatomique de la connectivité cérébrale.

Il paraît également important d'avoir une activité de veille sur les méthodes d'imagerie moléculaire ciblant la neurotransmission (TEP notamment), composant fondamental de l'activité cérébrale, mais qui pour l'instant reste d'utilisation complexe pour l'étude des fonctions cognitives. Il sera également important de suivre ce que l'IRM à très haut champ (>7 Tesla) pourrait amener à l'exploration des bases neurales des fonctions cognitives.

Sur le plan de l'imagerie fonctionnelle, il semble important de mentionner l'importance d'un nouveau type de paradigme en IRM fonctionnelle qui permet de dépasser les limites des paradigmes dits « block design » ou « event-related design »: ce type de paradigme, qui consiste à enregistrer en continu le signal BOLD au cours d'une tâche donnée, permet grâce à une analyse adaptée (analyse en composantes indépendantes par exemple, ICA) de révéler les réseaux intrinsèques sous-tendant les fonctions cognitives. Ce type de paradigme et d'analyse de données a notamment permis d'aborder l'étude des bases neurales de ce que l'on appelle le « brain default mode », un état mental, métabolique et neural particulier qui correspond aux périodes d'activité spontanée et non dirigée du cerveau.

Sur le plan des modèles et stratégies expérimentales, la cartographie du cerveau humain (CCH) suit désormais deux grandes voies d'abord: l'étude des réseaux à grande échelle, et celle des réseaux locaux. La première s'appuie sur, et alimente, l'élaboration de modèles théoriques, comme ceux de Joaquim Fuster et Marsel Mesulam, qui font des échanges d'informations entre zones corticales à distance la base des processus cognitifs. Cette approche est l'approche de choix pour les fonctions hautement intégrées comme le langage, la mémoire, l'imagerie mentale, le raisonnement, ... La seconde, qui correspond d'avantage aux théories modularistes, cherche dans l'organisation sub-millimétrique du cortex désormais accessible par IRMF, les preuves des computations locales correspondant aux processus cognitifs. Elle est pour l'instant appliquée à l'étude des cortex primaires visuel, moteur, auditif...

Une autre piste prometteuse est celle de l'étude des relations entre génotype et phénotypes cérébral et comportemental. A côté des approches chez l'animal, l'étude des relations entre gènes et cognition pourrait bientôt bénéficier de l'exploitation de grandes bases, en cours de constitution, contenant des données génétiques, psychométriques et d'imagerie cérébrale. La possibilité de mettre en relation des bases de données génomiques/protéomiques, d'images microscopiques et macroscopiques du cerveau (anatomiques et fonctionnelles), et de données comportementales, constituerait également une rupture car elle permettrait un abord chez l'homme des relations entre gènes et cognition, la possibilité d'intégrer des données obtenues aux différents niveaux de l'architecture cérébrale au cours des activités cognitives constituant l'objectif ultime de ce domaine.

L'étude systématique des relations entre cerveau et fonctions cognitives va être au centre des activités à court terme de nombre de laboratoires, en particulier de la section 27, et ce chez l'animal, l'homme sain mais

également au cours des pathologies neurologiques et psychiatriques. Dans ce contexte, l'étude du développement et du vieillissement des bases neurales de la cognition constitue certainement une des priorités compte tenu de la demande sociétale dans ce domaine. Le développement de ce domaine de recherche nécessite l'effacement des barrières entre disciplines scientifiques concernées par les relations cerveau-pensée : psychologie, neurosciences et modélisation. Une recherche efficace dans ce domaine impose la constitution d'équipes pluridisciplinaires, ce qui a été réalisé dans beaucoup de centres aux USA et en Europe, mais qui reste encore marginal au plan national.

4.1.2. A la recherche du code neural

Le deuxième grand domaine d'étude du cerveau où des avancées importantes ont été réalisées concerne le décryptage du code neural. Des avancées significatives ont été rendues possibles notamment grâce aux progrès récents dans les méthodes d'enregistrement d'ensembles neuronaux chez l'animal éveillé en situation d'apprentissage (jusqu'à 150 neurones enregistrés simultanément). Les recherches actuelles mettent en lumière non seulement la sélectivité des fonctions neurales, comme le codage de représentations de l'espace par les neurones de l'hippocampe, le codage et le maintien de l'information en mémoire à court terme ainsi que les opérations neuronales contrôlant la planification de l'action dans des aires du cortex frontal, mais aussi la coopérativité des différents réseaux neuronaux mis en jeu depuis les étages sensoriels jusqu'aux régions les plus intégratives ; coopérations dynamiques étudiées par l'analyse de couplages temporels d'activité neuronale, de synchronisations, d'oscillations et de propagation d'activité dans des réseaux distribués. Les succès de ces approches reposent sur des enregistrements électriques ou optiques multisites *in vivo* et des méthodes performantes d'analyse du signal impliquant modélisation mathématique et statistique. Ces recherches devraient permettre de détecter la formation temporaire d'assemblées de neurones à des moments précis où le cerveau apprend et met en œuvre différents processus de mémorisation, d'en disséquer les codes et d'aboutir à la formalisation de modèles dynamiques reposant sur les propriétés d'état des réseaux de neurones activés au cours de différentes phases du traitement de l'information mnésique.

4.1.3. Les mécanismes cellulaires et moléculaires

Le troisième domaine qui a connu des avancées spectaculaires concerne les mécanismes cellulaires et moléculaires des processus cognitifs. D'un côté, les approches neurophysiologiques et de nouvelles méthodes d'imagerie cellulaire ont permis des percées importantes dans l'analyse des mécanismes de communication intercellulaire et de plasticité neuronale impliqués dans la formation et la conservation des souvenirs. Dans le cadre de la post-génomique fonctionnelle, la connaissance de plus en plus approfondie des génomes a ouvert de nouveaux défis en neurosciences de la mémoire qui vont de l'identification de la fonction des gènes et protéines neuronales au développement d'outils de diagnostic et de médicaments. Ces approches ont permis l'identification de

certaines voies de signalisation neuronales qui servent les processus de plasticité et de mémoire, depuis l'activation des récepteurs et canaux ioniques à la surface des neurones, aux cascades d'activation de protéines intracellulaires et de communication intercellulaires, jusqu'à la régulation de gènes et de protéines neuronales aboutissant à un véritable remodelage des réseaux neuronaux par l'expérience ; mécanismes dont nous commençons seulement à entrevoir l'organisation et le fonctionnement normal. Par exemple, l'étude de modèles murins obtenus par la mise en œuvre des techniques de transgénèse, de mutagenèse, ou d'outils d'analyse génomique et protéomique à grande échelle et d'intervention sur des cibles moléculaires (RNAi, vectorologie etc.), est devenue incontournable pour la compréhension des mécanismes moléculaires et génétiques complexes qui contrôlent la genèse, le fonctionnement et les adaptations des réseaux neuronaux par l'expérience. Ces dernières années ont aussi été marquées par la reconnaissance de l'importance des régulations par l'expérience des programmes d'expression de gènes dans les neurones qui sous tendent le remodelage fonctionnel et structurel des réseaux de neurones à la base de la formation des souvenirs, ainsi que la mise en lumière de l'importance et de la complexité des régulations épigénétiques, des thèmes en émergence qui seront déterminants pour la compréhension du fonctionnement et des dysfonctionnements du cerveau dans de nombreuses pathologies. Les objectifs dans le domaine sont d'élucider la composition de ces complexes multimoléculaires, leurs règles d'assemblage, leur dynamique et leur régulation pour comprendre leur rôle dans la physiologie des réseaux dont ils conditionnent les propriétés. D'autres aspects clé concernent les interactions entre les grands systèmes neuromodulateurs (dopamine, sérotonine, acétylcholine etc.) et les réseaux de traitement de l'information, ainsi que les relations entre motivation et mémoire, émotion et mémoire. Grâce à ces connaissances, au développement de nouveaux modèles animaux et au renforcement des interactions entre neurosciences intégratives, génétique moléculaire et génomique fonctionnelle, un effort particulièrement intense a été réalisé dans le domaine des bases neurales et moléculaires des dysfonctionnements de la mémoire en relation avec le vieillissement cognitif ou certaines atteintes neurologiques ou psychiatriques caractérisées par des perturbations des fonctions mnésiques. Ces nouvelles connaissances sont déterminantes pour comprendre comment les mécanismes pathologiques perturbant ou détruisant les cellules nerveuses entraînent des conséquences fonctionnelles dévastatrices, responsables de handicaps psychiques majeurs. Les liens avec le médicament et les biotechnologies sont essentiels dans ce domaine du fait des immenses besoins de traitements nouveaux plus efficaces pour de nombreuses conditions qui affectent les capacités d'apprentissage et de mémoire, depuis la plainte mnésique associée au vieillissement jusqu'aux maladies neurologiques et psychiatriques.

4.1.4. La construction du cerveau

La compréhension du fonctionnement du système nerveux nécessite aussi de connaître sa mise en place au cours du développement. La construction du cerveau obéit à un programme génétique modulé par les interactions

avec l'environnement pour aboutir à la formation d'un cerveau fonctionnel. Cette adaptation, sous la double influence des gènes et du milieu, est faite d'apprentissages et de mémorisations et repose sur les mécanismes de plasticité neuronale qui s'expriment au niveau cellulaire comme au niveau des circuits complexes. Les défaillances de la production des neurones, de leur migration, de leur intégration dans des réseaux fonctionnels et de la stabilisation de ces réseaux au cours du développement embryonnaire ou post-natal contribuent à des syndromes neurologiques variés comme le retard mental, l'autisme, la schizophrénie ou l'épilepsie. Avec l'âge, les capacités de plasticité diminuent, s'accompagnant d'altérations progressives des fonctions d'apprentissage et de mémoire. Comprendre comment le cerveau se construit, comment les réseaux de neurones sont ajustés durant la vie, comment leurs propriétés s'altèrent au cours du vieillissement sont autant de défis qui sont d'une importance considérable pour la santé et la société.

4.1.5. Les cellules souches neurales

Enfin, des découvertes spectaculaires comme la genèse de nouveaux neurones chez l'adulte dans certaines régions du cerveau chez de nombreuses espèces, y compris chez l'Homme, ouvrent des horizons insoupçonnés sur les capacités de plasticité du cerveau. Là encore, de nouveaux outils moléculaires ouvrent la voie d'une analyse du rôle des cellules souches neurales et de la neurogenèse adulte dans les processus mnésiques. Sont particulièrement étudiées les capacités régénératives des cellules souches ou progénitrices neurales, les possibilités de leur (re)programmation, le contrôle de leur prolifération, les modalités de leur différenciation, de leur survie et de leur intégration fonctionnelle dans les réseaux neuronaux dans des situations physiologiques et pathologiques. L'accroissement des connaissances dans ces domaines, le développement de modèles animaux pertinents pour les analyses fonctionnelles et les tests de stratégies thérapeutiques seront d'une importance considérable sur le plan fondamental comme biomédical. Les connaissances sur l'implication des neurones néoformés chez l'adulte dans des fonctions cognitives et affectives, sur les altérations des mécanismes de prolifération ou de survie neuronale dans différentes neuropathologies et les premières tentatives de thérapie cellulaire ou de redirection des précurseurs neuronaux vers des zones déficientes ou lésées chez l'animal, qui permettront peut-être un jour le réapprovisionnement du cerveau en neurones au moyen de cellules souches, sont des enjeux majeurs de la recherche. Elles ouvrent de nouveaux défis pour la réparation du système nerveux lésé ; un des grands espoirs des thérapies du futur.

4.2. STRUCTURATION NATIONALE

Les recherches sur les bases neurales de l'apprentissage et de la mémoire sont au cœur de la section 27, et alimentent le GDR 2905 – Neurosciences de la Mémoire (directeur : Serge Laroche). Ce GDR, créé en 2005, regroupe 330 personnes issues de 32 équipes de recherche. Son objectif est de promouvoir les recherches concernant : i. L'organisation et la dynamique des systèmes

de mémoire; ii. Le code neural de la mémoire; iii. Les mécanismes cellulaires et moléculaires de la mémoire; iv. Les bases neurales des pathologies de la mémoire. Les recherches dans ces domaines ont connu ces dernières années un essor considérable qui aboutit à une véritable révolution dans la connaissance du fonctionnement du cerveau ainsi des mécanismes neuronaux qui nous permettent de garder des traces de nos expériences passées et de construire une représentation du monde qui nous entoure.

4.3. CONCLUSION SUR LES NEUROSCIENCES INTEGRATIVES

Si de nombreuses recherches ont permis d'accumuler des connaissances sur le fonctionnement du cerveau à plusieurs échelles d'organisation, l'intégration de ces descriptions dans un modèle du fonctionnement pouvant expliquer des fonctions cognitives comme l'apprentissage et la mémoire en prenant en compte l'ensemble des niveaux d'analyse et d'organisation du cerveau est encore un objectif lointain. L'avenir dans ce domaine sera d'établir des liens entre les différentes échelles d'observation, par l'expérimentation et par la modélisation, pour comprendre comment les fonctions supérieures du cerveau comme la mémoire, la conscience ou la pensée peuvent émerger de la réunion de propriétés locales au niveau des constituants élémentaires des cellules nerveuses, des réseaux de neurones et de leur plasticité, et de l'interaction entre cerveau et environnement. C'est à ce prix que les propriétés fonctionnelles du système nerveux pourront être réellement expliquées et que des interventions thérapeutiques rationnelles et innovantes pourront être développées. L'apport des mathématiques et des neurosciences computationnelles sera essentiel pour synthétiser et modéliser l'énorme masse de données accumulées. D'autres secteurs d'application qui ne cessent de croître bénéficieront de ces avancées, en neuroinformatique, en robotique, neuroprothétique et nouvelles interfaces cerveau-machine, en particulier dans les domaines dédiés aux hautes technologies pour la santé.

5 – LES NEUROSCIENCES CLINIQUES

5.1. LES MALADIES NEURODEGENERATIVES

Un des enjeux capitaux de ces dernières années a concerné les travaux de recherches cliniques et biomédicales dans le domaine des maladies neurodégénératives, et en particulier celles liées à l'âge. En effet, l'augmentation constante de la longévité humaine en France a rendu prioritaires les études sur les maladies neurodégénératives chez l'Homme âgé, avec comme cible privilégiée les personnes atteintes de la Maladie d'Alzheimer ou de pathologies apparentées. Ces recherches cliniques vont de la recherche biomédicale à la recherche en sciences humaines et sociales la plus

appliquée, de par le fort impact sociétal qui en découle.

Ces dernières années, le développement d'outils diagnostic pertinents permettant d'identifier des biomarqueurs précoces a permis des avancées significatives dans le diagnostic, le pronostic, le traitement et aussi la prévention des maladies neurodégénératives. Ces progrès sont dus en particulier à l'apport de techniques modernes telles que la protéomique, la transcriptomique, l'imagerie fonctionnelle, l'électrophysiologie, car ces techniques couplées aux mesures de vigilance, perception sensorielles et performances cognitives (mémoires épisodique et spatiale, langage, fonctions exécutives), contrôle moteur, ont permis une approche intégrative et pluridisciplinaire des processus impliqués dans la neurodégénérescence. Les applications des neurosciences dans ces domaines cliniques sont majeures, puisque les avancées obtenues permettent de mieux comprendre le fonctionnement du cerveau en relation avec les processus mentaux. Il a en particulier été possible d'approfondir de façon très significative la connaissance des réseaux corticaux impliqués dans le contrôle des fonctions cognitives et motrices, ouvrant des pistes thérapeutiques innovantes. Par exemple, l'analyse de l'implication de différents types de récepteurs, par l'utilisation d'animaux knock-out ou knock-in ou de lignées génétiques mutantes, permet de comprendre et d'affiner le rôle des grands systèmes de neurotransmission lors de maladies neuro-dégénératives de type Parkinson, Huntington ou Alzheimer. Les études cliniques qui en ont découlé ont permis récemment de mettre en évidence de nouvelles populations neuronales (cholinergiques) impliquées dans le contrôle moteur chez les malades atteints de la maladie de Parkinson, ouvrant des pistes thérapeutiques complémentaires voire alternatives aux traitements impliquant les systèmes neuronaux dopaminergiques. De manière parallèle, des études sur des patients atteints de la maladie de Huntington ont révélé l'existence de réseaux cérébraux parallèles et complémentaires, permettant d'envisager différentes cibles thérapeutiques et augmentant de ce fait les potentialités d'intervention au niveau biomédical.

La France possède à l'heure actuelle un grand nombre de compétences et d'équipes qui assurent une production scientifique de qualité, et dont les domaines d'expertise correspondent en grande partie aux domaines scientifiques couverts par la Section 27. En effet, du fait de l'importance dans l'approche aussi bien fondamentale que clinique des fonctions cognitives, motrices, et de leur contrôle cérébral, il n'est pas étonnant de trouver nombres de laboratoires du CNRS affiliés à cette Section du Comité National (Ile de France, Bordeaux, Lille, Lyon, Strasbourg, Marseille).

Les applications cliniques ont pu bénéficier des apports de la recherche fondamentale, notamment à travers la compréhension des mécanismes sous-jacents aux processus neurodégénératifs et à la mise en évidence de comportements et modes de vie à risque. La France est d'ailleurs réputée pour ses études de cohortes engagées depuis de nombreuses années. A l'inverse, il a été possible d'identifier des modes de vie et des traitements permettant de ralentir voire même de repousser les maladies neurodégénératives. Certaines pistes thérapeutiques ont exploré les effets bénéfiques de certaines hormones ou de diverses modifications d'ordre alimentaire.

Un constat actuel plus limitatif peut être fait

en ce qui concerne la mise au point de molécules à visée thérapeutique dans le domaine des maladies neurodégénératives. En effet, force est de constater une certaine lacune dans les modèles pré-cliniques existants, qui fragilise le processus de développement thérapeutique et donc freine la mise sur le marché des médicaments. Il est urgent de renforcer le lien entre recherche fondamentale sur modèles animaux et recherche clinique chez l'homme, notamment en diversifiant les espèces (rongeurs, lagomorphes, primates) et les types de modèles animaux (modèles spontanés ou transgéniques).

Afin de poursuivre les avancées de la recherche clinique dans le domaine des maladies neurodégénératives, il est donc primordial de soutenir le développement de modèles animaux adaptés aux applications à l'Homme, de renforcer les ponts entre recherche fondamentale et recherche clinique, et d'investir de manière plus significative dans le développement de plateformes de recherche qui favorisent le travail collaboratif et synergique. Les moyens déjà mis en œuvre doivent être poursuivis et même renforcés, dans le but d'augmenter le nombre d'équipes de recherche impliquées dans ces travaux au niveau fondamental comme appliqué, et de favoriser l'installation d'infrastructures de recherche clinique autour de projets originaux et structurants.

5.2. RECHERCHE TRANSLATIONNELLE EN PSYCHIATRIE

La recherche en psychiatrie et en santé mentale recouvre un large champ de discipline allant des aspects les plus fondamentaux des neurosciences jusqu'aux sciences humaines et sociales. Les problématiques soulevées par les troubles mentaux et les troubles du comportement concernent essentiellement les relations entre le fonctionnement du cerveau, du comportement, de la pensée et l'adaptation à l'environnement sans omettre la perspective développementale. Ainsi, l'enjeu majeur des prochaines années sera de créer des liens entre les chercheurs des disciplines représentées par la section 27 et des commissions interdisciplinaires avec les cliniciens. C'est dans cet esprit que s'inscrit la recherche translationnelle en psychiatrie. Plusieurs initiatives sont déjà reconnues en France à travers des projets transversaux entre équipes regroupant chercheurs et cliniciens démontrant l'intérêt du partage d'expérience entre chercheurs et cliniciens. (Stimulation cérébrale profonde du noyau sous thalamique dans le TOC, stimulation magnétique transcrânienne répétitive guidée par neuronavigation dans les hallucinations, innovations pharmacologiques dans l'autisme, les troubles anxieux et des addictions, aide au dépistage d'une vulnérabilité à la schizophrénie aux troubles bipolaires et à l'autisme. Depuis 2009, l'Institut Thématique Multi-Organisme (ITMO) *Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie*, soutient l'organisation de regroupements thématiques nationaux. Cet effort soutenu également par les associations de patients et des familles de patients doit être renforcé, dans le but d'augmenter les collaborations internationales.