

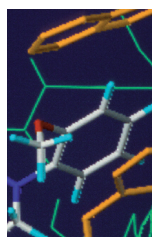
Sur les épaules des géants qui nous ont précédés

Jacques Glowinski, de la neuropharmacologie biochimique à l'architecture

Hervé Chneiweiss

Comme il le disait lui-même en ouverture de chaque pot de thèse, célébration d'un article important, où lors d'un départ, « *ce n'est pas sans une certaine émotion* » que j'écris ces lignes qui évoqueront trop brièvement la vie d'un maître que le COVID a emporté le 4 novembre 2020. Et pour reprendre les fameux « trois points de Glowinski » par lesquels il structurait toujours ses analyses, je tenterai ici d'aborder les contributions du scientifique qui a bâti le socle de la neuropharmacologie dont nous poursuivons aujourd'hui le développement, de l'architecte qui œuvra plus de 20 ans à la renaissance du Collège de France et, bien entendu, de l'homme, ce « patron » charismatique, généreux et profondément humain, qui a ouvert à tant de jeunes scientifiques, même lorsqu'ils ne travaillaient pas directement avec lui, les portes du succès, et qui sont si nombreux en France, comme aux quatre coins du monde.

Et, comme il ajoutait toujours un quatrième point, nous parlerons de sa méthode, qui était d'unir les forces pour réussir, comme par exemple celles des secteurs académique et de l'industrie pharmaceutique ou encore, des associations de soutien à la recherche sur les maladies neurologiques et psychiatriques au sein de la Fondation pour la Recherche sur le Cerveau.

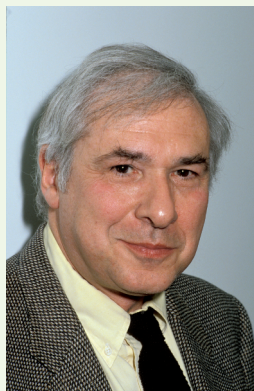


Président du Comité d'éthique de l'Inserm, Directeur du laboratoire Neurosciences Paris Seine – IBPS, Équipe Plasticité gliale et tumeurs cérébrales, UMR8246 CNRS/ U1130 Inserm/Sorbonne Université, Campus Pierre et Marie Curie, 7 quai Saint-Bernard, 75005 Paris, France.
herve.chneiweiss@inserm.fr

L'aventure de la neuropharmacologie biochimique

Jacques Glowinski appartenait à la « génération des années 1930 », dont tant de représentants ont structuré les neurosciences en France (comme lui, Jean-Pierre Changeux, Jean-Charles Schwartz, Philippe Ascher pour 1936 ; Claude Kordon, Henri Korn et Michel Le Moal pour 1934 ; Bernard Roques, Marc Jeannerod et Jean-Didier Vincent pour 1935 ; Jean-Marie Besson, Maurice Israël et Michel Lazdunski pour 1938 ; Alain Berthoz pour 1939). Mais s'il existe des destins tracés par l'héritage

familial, tel n'était pas son cas, lui qui nous rappelait toujours qu'à l'âge de 15 ans, il aidait son père à vendre des casquettes sur les marchés. Ce sont donc des rencontres qui ont orienté le parcours de ce jeune étudiant en pharmacie, grand sportif (champion de handball), et en particulier celle avec Alfred Fessard et Denise Albe-Fessard. C'est d'abord à l'Institut Pasteur qu'il fait une thèse sur les inhibiteurs de la monoamine oxydase, première classe d'antidépresseurs, puis choisit d'étudier le métabolisme de la dopamine dans le cerveau, suite aux travaux d'Arvid Carlsson (Prix Nobel de physiologie ou médecine en 2000, partagé avec



© Inserm/Depardieu, Michel

Vignette (Photo © Inserm/Wermuth, Camille-Georges).



Éric Kandel et Paul Greengard) et d'autres équipes de l'école suédoise sur le rôle de neuromédiateur potentiel de la dopamine dans le cerveau et la dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la maladie de Parkinson. S'inspirant également de travaux américains, Jacques Glowinski réussit la synthèse de dopamine radioactive à partir de tyrosine, puis démontre sa captation par les terminaisons du striatum¹.

La technique pour appréhender le métabolisme des neuromédiateurs chimiques radioactifs dans le cerveau était née et, sur une suggestion de Denise Albe-Fessard, va valoir à Jacques Glowinski une invitation post-doctorale, à l'initiative de Julius Axelrod (prix Nobel de physiologie ou médecine en 1970), dans le laboratoire du psychiatre Seymour Kety aux *National Institutes of Health* (NIH). A Bethesda, près de Washington, il fait équipe avec Leslie Iversen et Solomon Snyder, rencontre Floyd Bloom et Lou Sokoloff, produit en deux ans une vingtaine d'articles qui resteront historiques, en particulier dans *Nature* [1-3], en décrivant les bases de la synthèse, de la captation, et du catabolisme des catécholamines (noradrénaline et dopamine), ainsi que les effets des antidépresseurs (inhibiteurs de la recapture de monoamines) et de neuroleptiques.

Moins de trois ans plus tard, en 1966, il est de retour en France et crée au Collège de France, grâce au soutien d'Alfred Fessard, le groupe de Neuropharmacologie Biochimique. Il innove sur les financements avec une bourse américaine (Fogarty) et une collaboration avec Rhône-Poulenc (l'un des ancêtres de Sanofi d'aujourd'hui). Hommage du maître à l'élève, Seymour Kety viendra en année sabbatique aider à la naissance du laboratoire de Jacques Glowinski.

Impossible ici de citer tous les jeunes talentueux qui rejoignent le laboratoire et je prie déjà ceux que je ne nomme pas de m'en excuser, mais impossible également de ne pas citer quelques « historiques » : Anne-Marie Thierry, Michel Hamon et Sylvie Bourgoïn, France Javoy et Yves Agid, Francis Héry et Marie-Françoise Chesselet, Marie-Jo Besson et Marie-Lou Kemel, André Chéramy et André Nieoullon, Jean-Pol Tassin, Jean-Claude Beaujouan et bien entendu Marie-Hélène Levi. C'est le démarrage des premières études, à l'aide de marquages isotopiques, sur la dopamine et d'autres neuromédiateurs du système nerveux central comme la noradrénaline, la sérotonine ou l'acétylcholine [4]. Au cours des années 1970, Jacques Glowinski et ses équipes décryptent et décrivent les groupes de neurones du tronc cérébral modulant, via leurs projections ascendantes multiples, les noyaux gris centraux [5], les structures limbiques, mais également le cortex cérébral [6]. Ces travaux seront à la base de plusieurs modèles, qui font toujours références pour les maladies mentales. En particulier, le dysfonctionnement des systèmes mésolimbiques et mésocorticaux dans les troubles comportementaux associés à la schizophrénie [7], le rôle essentiel de la libération de dopamine striato-accumbique dans l'action centrale des drogues d'abus [8-10] et, en conséquence, les mécanismes de dépendance [11] (→), les bases biochimiques de la réponse au stress [12], les mécanismes d'actions de nombreuses subs-

(→) Voir la Nouvelle de J.P. Tassin et al., *m/s* n°10, octobre 2006, page 79

¹ Le striatum est une structure cérébrale profonde et l'un des éléments majeurs des ganglions de la base (ou noyaux gris centraux). Il est composé de plusieurs sous-groupes (noyau caudé, putamen, globus pallidus, nucleus accumbens) et est impliqué dans la régulation du mouvement et les circuits de la motivation et de la récompense.

tances psychotropes [13], les bases biochimiques du cycle veille/sommeil [14].

Aux glorieux fondateurs, succéderont de nouvelles vagues enrichissant le portefeuille de neuromédiateurs étudiés, les endorphines [15] et la substance P [16] en particulier, puis les seconds messagers allant de l'AMPc à l'inositol-trisphosphate et autres produits des phospholipases membranaires. Aux méthodes *in vivo* s'associeront des méthodes innovantes *in vitro*, avec les cultures de neurones puis de cellules gliales apportées par Alain Prochiantz [17, 18]. À l'hétérogénéité neuronale déjà bien étudiée s'ajoutera alors l'hétérogénéité des populations astrocytaires [19, 20]. De nouvelles équipes y contribueront avec Joël Prémont [21], Michel Mallat [22], Jean-Antoine Girault [23], Matthieu Levi-Strauss [24], Jean-Michel Deniau [25], Christian Giaume [26] et moi-même [27].

Les découvertes princeps continueront à un rythme de métronome, permettant à Jacques Glowinski dans sa leçon inaugurale du Collège de France en 1983 de proposer, selon son schéma habituel en trois points, un cerveau en trois systèmes : le système exécutif : réseaux de neurones précis et rapides fonctionnant avec le glutamate et le Gaba, un réseau modulateur : celui des grands systèmes ascendants du tronc cérébral vers les noyaux gris centraux et le cortex et impliquant les monoamines (noradrénaline, dopamine, sérotonine) et enfin le troisième réseau, métabolique : celui des cellules gliales.

Ces multiples découvertes ne sont pas le simple résultat d'une agrégation de talents. Ils sont d'abord le fruit d'un esprit ouvert, notamment pour des collaborations de long cours avec d'autres équipes d'excellence (Joël Bockaert, Michel Le Moal, Solange Lavielle et Gérard Chassaing, pour ne citer que celles qui m'ont le plus marqué), d'un homme à l'écoute et prêt à faire confiance une fois le programme de travail esquissé : « *stop talking, just do it* » comme le lui avait dit plus tôt Julius Axelrod que Jacques Glowinski aimait à citer.

Ouvrir et permettre

Nombre de scientifiques et de médecins peuvent attester de rencontres et de dialogues d'égal à égal avec Jacques Glowinski. Chaleureux, disponible, ne plaçant aucune barrière d'âge ou de prestige, il aimait toujours parler de projets et encourager ces jeunes qu'il considérait déjà comme ses collègues. D'ailleurs, si j'ai jusqu'ici respecté son nom complet, dans la vraie vie, tout le monde au laboratoire et au-delà l'appelait simplement « Glo ». Cette ouverture aux autres et à leurs idées, pourvu que celles-ci soient ambitieuses, cohérentes avec les connaissances déjà acquises, et sans compromis sur l'énergie et le travail que l'impétrant était capable d'y investir, s'est traduite



par une extraordinaire efflorescence. Lorsque nous avons fêté les 40 ans de la Neuropharmacologie Biochimique au Collège de France (1966-2006), ce sont plus de 40 directeurs de laboratoires du monde entier qui sont venus témoigner de leurs « années glowinskiennes ». La France était, bien entendu, bien représentée, mais l'Europe et les Amériques, du Nord (Canada, États-Unis) comme du Sud (Ranulfo Romo, Mexique ; Vivaldo Moura-Neto, Brésil ; Luis Barbeito, Uruguay), l'étaient tout autant.

Contrairement à d'autres « patrons » qui se considèrent propriétaires du travail du laboratoire, il n'avait de cesse de considérer le laboratoire comme une pépinière où les jeunes idées devaient germer et permettre ensuite de s'envoler du nid pour poursuivre leur propre chemin. Ces idées, elles étaient discutées de façon informelle devant le sacro-saint thé de 17h et gare à ceux qui ne pointaient pas le bout de leur nez dans la bibliothèque attenante à son bureau pour participer à ce moment quotidien de convivialité. Pour qui se prenaient ces isolationnistes ? Il ne fallait pas attendre très longtemps avant de le voir arriver triste et courroucé dans votre bureau. Que pouviez-vous avoir à faire de si important qui ne vous laisse pas 5 minutes pour un moment partagé avec le groupe ?

Cette chaleureuse convivialité qu'il avait superbement mise en place résultait de la conjugaison d'un choix personnel et des leçons apprises de Julius Axelrod : « *Depuis, je considère le laboratoire comme un modèle social : il faut aimer toute son équipe pour obtenir des résultats. De plus, je pousse les techniciens à passer des thèses pour progresser individuellement. Je n'oublierai jamais qu'Axelrod était technicien avant de devenir un grand directeur de labo* » [28]. De fait, plusieurs techniciens, comme André Chéramy, Jean-Claude Beaujouan et Marie-Lou Kemel, sont devenus, encouragés par lui, chefs d'équipes et/ou ont pu rejoindre le corps des chercheurs de l'Inserm.

La vocation d'architecte

Le rêve secret de Glo était de devenir architecte. Le laboratoire, puis le Collège de France devinrent ses terrains de réalisation [29]. Qui est passé par le laboratoire de Jacques Glowinski a été immédiatement frappé par le design des lieux, avec un code couleur, portes jaunes, murs gris. Et semaine annuelle obligatoire de rangement du laboratoire : il fallait que tout reste beau.

À partir de la fin des années 1980, il va pouvoir réaliser son rêve en devenant responsable des travaux de rénovation du Collège de France qu'il réussit à faire intégrer au programme des Grands Travaux du Président François Mitterrand, en collaboration avec André Miquel qui était l'administrateur du Collège de France à cette époque. Non seulement il va participer à la sélection puis au suivi des chantiers de Jean-Michel Wilmotte puis de Jacques Ferrier, mais il va rencontrer Patrick Mauger [30], avec qui il collaborera jusqu'à la fin de sa vie. Ensemble, ils mènent une recherche d'innovations et développent une démarche originale de fabrication de la ville. La proposition s'appuie sur un constat : la ville est en constante évolution et ressemble à un organe vivant. Une multiplicité de capacités et de réactions intervient également dans les perceptions d'une ville ou de l'un de ses territoires. Ensemble, ils développent une méthode fondée sur la pluridisciplinarité et la diversité des regards, un

dispositif égalitaire et collégial. C'est au travers de cette démarche collaborative et participative de l'ensemble des acteurs, initiateurs, décideurs et utilisateurs, que peut éclore un projet rassembleur et partagé. La plasticité imaginée pour le bâtiment permet au projet de se réinventer, d'évoluer dans le temps. On retrouve ici l'esprit du laboratoire Neuropharmacologie Biochimique appliqué à l'architecture et à l'urbanisme.

L'homme de collégialité

Glo a ainsi œuvré à de multiples échelles et en de multiples places pour unir les forces. Impossible de citer ici les nombreuses commissions scientifiques auxquelles il participa, mais mentionnons les 12 années passées au Comité de direction de l'Inserm (Codis). Disons simplement qu'il agissait toujours en « facilitateur » et jamais en « coupeur de tête », cherchant à soutenir les projets originaux et à leur donner les moyens de réussir.

C'est dans ce même esprit qu'il fut moteur dans la création de la Société des neurosciences, dont il fut président de 1995 à 1999, et qu'il aida Bernard Esambert dans le rapprochement des associations de malades, qui permit la création de la Fondation pour la Recherche sur le Cerveau. Il fut aussi l'un des pionniers de ce qu'on appela au tournant des années 1980 la psychiatrie biologique, écrivant dès 1974 pour le 10^e anniversaire de l'Inserm : « *Le nombre croissant de malades mentaux exige un rapprochement entre les psychosociologues, les neurologues, les psychiatres et les biologistes. Un effort dans ce sens a été entrepris par l'Inserm et doit être absolument amplifié* » [31].

L'homme était charismatique, généreux, et a su transmettre à ses élèves son message cardinal : aucune découverte scientifique ne vaut vraiment si elle n'est pas partagée ; dans la découverte, c'est la notion d'équipe, et dans la dissémination, c'est la notion de service au public. Nous devons conserver ce message d'une science au service de l'humain, une science en conscience, au quotidien, en action : « *stop talking, just do it* ». ♦

On the shoulders of the giants who preceded us: Jacques Glowinski, from biochemical neuropharmacology to architecture

REMERCIEMENTS

Je remercie chaleureusement Michel Hamon et Jean-Antoine Girault pour leur relecture attentive et leurs commentaires qui m'ont aidé à rédiger ce texte.

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Glowinski J, Axelrod J. Inhibition of uptake of tritiated norepinephrine in the intact rat brain by imipramine and structurally related compounds. *Nature* 1964 ; 204 : 1318-9.
- Iversen LL, Glowinski J, Axelrod J. Reduced uptake of tritiated noradrenaline in tissues of immunosympathectomized animals. *Nature* 1965 ; 206 : 1222-3.
- Iversen L, Glowinski J. Regional differences in the rate of turnover of norepinephrine in the rat brain. *Nature* 1966 ; 210 : 1006-8.
- Lefresne P, Beaujouan JC, Glowinski J. Evidence for extramitochondrial pyruvate dehydrogenase involved in acetylcholine synthesis in nerve endings. *Nature* 1978 ; 274 : 497-500.
- Nieoullon A, Cheramy A, Glowinski J. Nigral and striatal dopamine release under sensory stimuli. *Nature* 1977 ; 269 : 340-2.
- Thierry AM, Blanc G, Sobel A, et al. Dopaminergic terminals in the rat cortex. *Science* 1973 ; 182 : 499-501.
- Thierry AM, Tassin JP, Blanc G, Glowinski J. Selective activation of the mesocortical DA system by stress. *Nature* 1976 ; 263 : 242-3.
- Besson MJ, Cheramy A, Feltz P, Glowinski J. Release of newly synthesized dopamine from dopamine-containing terminals in the striatum of the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1969 ; 62 : 741-8.
- Nieoullon A, Cheramy A, Glowinski J. Interdependence of the nigrostriatal dopaminergic systems on the two sides of the brain in the cat. *Science* 1977 ; 198 : 416-8.
- Leviel V, Chéramy A, Glowinski J. Role of the dendritic release of dopamine in the reciprocal control of the two nigro-striatal dopaminergic pathways. *Nature* 1979 ; 280 : 236-9.
- Tassin JP, Lanteri C, Salomon L. Un nouveau concept explicatif de la pharmacodépendance : le découplage des neurones sérotoninergiques et noradrénergiques. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 798-800.
- Blanc G, Hervé D, Simon H, et al. Response to stress of mesocortico-frontal dopaminergic neurones in rats after long-term isolation. *Nature* 1980 ; 284 : 265-7.
- Hamon M, Bourgoin S, Hery F, et al. In vivo and in vitro activation of soluble tryptophan hydroxylase from rat brain stem. *Nature* 1976 ; 260 : 61-3.
- Pujol JF, Mouret J, Jouvét M, Glowinski J. Increased turnover of cerebral norepinephrine during paradoxical sleep rebound in the rat. *Science* 1968 ; 159 : 112-4.
- Chesselet MF, Chéramy A, Reisine TD, Glowinski J. Morphine and delta-opiate agonists locally stimulate in vivo dopamine release in cat caudate nucleus. *Nature* 1981 ; 291 : 320-2.
- Beaujouan JC, Torrens Y, Herbet A, et al. Specific binding of an immunoreactive and biologically active 125I-labeled substance P derivative to mouse mesencephalic cells in primary culture. *Mol Pharmacol* 1982 ; 22 : 48-55.
- Prochiantz A, di Porzio U, Kato A, et al. In vitro maturation of mesencephalic dopaminergic neurons from mouse embryos is enhanced in presence of their striatal target cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979 ; 76 : 5387-91.
- di Porzio U, Daguét MC, Glowinski J, Prochiantz A. Effect of striatal cells on in vitro maturation of mesencephalic dopaminergic neurones grown in serum-free conditions. *Nature* 1980 ; 288 : 370-3.
- Denis-Donini S, Glowinski J, Prochiantz A. Glial heterogeneity may define the three-dimensional shape of mouse mesencephalic dopaminergic neurones. *Nature* 1984 ; 307 : 641-3.
- Chneiweiss H, Prochiantz A, Glowinski J, Premont J. Biogenic amine-sensitive adenylate cyclases in primary culture of neuronal or glial cells from mesencephalon. *Brain Res* 1984 ; 302 : 363-70.
- Marin P, Delumeau JC, Tence M, et al. Somatostatin potentiates the alpha 1-adrenergic activation of phospholipase C in striatal astrocytes through a mechanism involving arachidonic acid and glutamate. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 9016-20.
- Calvo CF, Dobbertin A, Gelman M, et al. Identification of CSF-1 as a brain macrophage migratory activity produced by astrocytes. *Glia* 1998 ; 24 : 180-6.
- Hervé D, Lévi-Strauss M, Marey-Semper I, et al. G(olf) and Gs in rat basal ganglia: possible involvement of G(olf) in the coupling of dopamine D1 receptor with adenylate cyclase. *J Neurosci* 1993 ; 13 : 2237-48.
- Sabéran-Djoneidi D, Marey-Semper I, Picart R, et al. A 19-kDa protein belonging to a new family is expressed in the Golgi apparatus of neural cells. *J Biol Chem* 1995 ; 270 : 1888-93.
- Maily P, Charpier S, Mahon S, et al. Dendritic arborizations of the rat substantia nigra pars reticulata neurons: spatial organization and relation to the lamellar compartmentation of striato-nigral projections. *J Neurosci* 2001 ; 21 : 6874-88.
- Giaume C, Fromaget C, el Aoumari A, et al. Gap junctions in cultured astrocytes: single-channel currents and characterization of channel-forming protein. *Neuron* 1991 ; 6 : 133-43.
- Araujo H, Danziger N, Cordier J, et al. Characterization of PEA-15, a major substrate for protein kinase C in astrocytes. *J Biol Chem* 1993 ; 268 : 5911-20.
- Inserm actualités - octobre 2005 - n°190 : J. Glowinski - interview. [https://www.histoire.inserm.fr/les-femmes-et-les-hommes/jacques-glowinski/\(page\)/3](https://www.histoire.inserm.fr/les-femmes-et-les-hommes/jacques-glowinski/(page)/3)
- Glowinski J, Cardinali F. *Le cerveau-architecte - Le Collège de France, dans le X^e siècle*. Paris : Michel de Maule, 2016 : 286 p.
- <https://fr.linkedin.com/company/architecture-patrick-mauger>
- Glowinski J. *La recherche sur les neurotransmetteurs*. X^e anniversaire de l'Inserm, 1974. Histoire de l'Inserm (<https://histoire.inserm.fr>).

TIRÉS À PART

H. Chneiweiss



Avec m/s, vivez en direct
les progrès et débats
de la biologie et de la médecine

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur

www.medecinesciences.org