



Cérémonie du 29 mai 2018

## Allocution d'Alain Chedotal

*Élu dans la section de Biologie intégrative*

Monsieur le président,  
Mesdames les secrétaires perpétuels,  
Chers confrères, chers amis

Je suis extrêmement honoré, mais aussi étonné, de me trouver ici aujourd'hui et vous remercie de l'opportunité que vous me donnez de présenter brièvement le sujet de mes recherches et aussi de remercier celles et ceux avec qui j'ai eu la chance de travailler depuis près de trente années, mes collègues, l'Inserm et Sorbonne Université où j'ai effectué toute ma carrière depuis mon master, ainsi que ma famille, en particulier ma femme Marie-Hélène et mes enfants Henri et Flore qui m'ont toujours soutenu.

Le cerveau humain renferme près de cent milliards de neurones, dont il existe plusieurs centaines de types différents. A elle seule, notre rétine contient au moins une centaine de catégories distinctes de neurones assurant des fonctions particulières dans le codage de l'information visuelle. Les recherches actuelles faisant appel à l'analyse du transcriptome en cellule unique laissent penser que l'étendue de cette diversité neuronale est toutefois largement sous-estimée.

C'est au neurobiologiste espagnol, Santiago Ramón y Cajal (prix Nobel de Médecine en 1906 avec Camillo Golgi) que l'on doit la découverte des principes d'organisation du système nerveux et notamment des connexions qui relient les neurones entre eux. Il fut aussi l'un des premiers à s'intéresser au développement du cerveau et a découvert qu'à l'extrémité de tous les axones en croissance se trouve une structure spécialisée, très motile, qui explore l'environnement et qu'il a appelée le cône de croissance. On peut en voir ici quelques exemples sur des dessins originaux de Cajal.

La question fondamentale que se posait Cajal est celle qui m'anime également depuis ma thèse, que j'ai eu la chance d'effectuer avec Constantino Sotelo. Je tiens ici à le remercier pour tout ce qu'il m'a enseigné. Cette question, j'y reviens, est d'arriver à comprendre comment un axone, par exemple issu d'un neurone situé dans le cortex moteur, va parcourir tout le cerveau, puis la moelle épinière, et finalement réussir à identifier, parmi les milliards de



possibilités qui s'offrent à lui, les quelques neurones moteurs avec lesquels il se connectera, permettant ainsi d'activer la contraction des muscles.

Cajal proposera à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle que des signaux diffusibles puissent attirer les axones, mais il faudra encore attendre près d'un demi-siècle pour que Roger Sperry (qui obtint, conjointement à Torsten Wiesel et David Hubel, le prix Nobel en 1981 pour ses travaux sur le cortex cérébral) réalise une série d'expériences particulièrement ingénieuses qui démontreront que le cerveau contient des indices moléculaires, qui guident les axones vers leurs cibles. Sperry a su tirer parti de la capacité remarquable dont sont dotés les amphibiens (Grenouille, Salamandres) de régénérer les axones quand ils sont coupés.

Sur ces films, réalisés dans les années 1940 par Sperry, on peut voir un crapaud capturer de manière très efficace des mouches qu'on lui présente. Toutefois, si on retire l'œil puis qu'on le replace en lui faisant faire un demi-tour ou qu'on reconnecte l'œil au mauvais côté du cerveau, on constate que le crapaud va toujours se tromper et tourner en direction opposée de la proie. Sperry en conclut que les neurones de la rétine, quelle que soit leur position, se reconnectaient aux mêmes neurones du toit optique qu'initialement, et qu'ainsi la vision s'en trouvait inversée. Ces expériences pionnières, sur ce qui est appelé la chimio-affinité ont ouvert la voie à de très nombreux travaux qui ont conduit à la découverte de dizaines de molécules de guidage axonal qui permettent aux axones de s'orienter dans le cerveau embryonnaire.

J'ai eu la chance d'effectuer mon stage postdoctoral dans le laboratoire de Corey Goodman à l'université de Berkeley, où j'ai commencé à étudier les mécanismes moléculaires du guidage axonal et pu contribuer à l'identification de plusieurs familles de molécules impliquées et de leurs récepteurs. Notre équipe, à l'Institut de la Vision, dont je tiens à remercier ici le directeur José Sahel, pour toute la liberté qu'il nous laisse depuis dix ans dans nos recherches, notre équipe donc, travaille plus particulièrement sur des neurones, qualifiés de commissuraux, dont les axones connectent les moitiés droite et gauche du système nerveux. Ils nous permettent notamment de comparer les informations sensorielles perçues des deux côtés du corps et de coordonner les mouvements, notamment des yeux. C'est grâce à eux que vous pouvez localiser le son de ma voix, que je peux bouger mes mains, parler (et que vous pourrez bientôt vous déplacer et vous saisir d'un verre). Des erreurs de guidage des axones commissuraux peuvent entraîner des défauts sensoriels ou moteurs (mouvements en miroir, strabisme etc). On croyait avoir résolu l'énigme de Cajal et compris comment les axones commissuraux naviguent dans le cerveau, tout d'abord attirés par une molécule soluble appelée Nétrine-1 puis repoussés par les protéines Slits. Cependant, des résultats récents de notre équipe et de celle de mon collaborateur et ami de longue date, Patrick Mehlen, ont remis en cause ce



modèle vieux d'un quart de siècle et montré que nous étions encore loin d'avoir assemblé toutes les pièces du puzzle.

Je pense que tout ceux ici qui ont, ou ont eu la chance de faire de la recherche savent la place que joue le hasard, la sérendipité, dans les découvertes et que la recherche ne se planifie pas. Ainsi, c'est au hasard d'une conversation avec un collègue allemand, Frank Bradke, que j'ai appris qu'il était possible de rendre transparent des organes et des tissus puis de les imager en trois dimensions. Notre équipe, en collaboration avec celle de Paolo Jacobini à Lille, a réussi à appliquer cette méthode à l'imagerie de l'embryon humain, et nous sommes maintenant lancés dans un projet de cartographie cellulaire de l'embryon, qui permettra, nous l'espérons, de décrypter les règles qui en assurent le développement, notamment de son système nerveux. Ceci est particulièrement important car un nombre croissant de données démontre que des défauts de guidage axonal seraient impliqués dans diverses maladies neurologiques.

Encore une fois, je vous suis très reconnaissant de m'accueillir parmi vous et tiens à vous remercier chaleureusement pour votre confiance.