



Interview

Le docteur Raineteau a obtenu, conjointement avec le Docteur Grégoire Courtine, le Prix Schellenberg 2009. Nous lui avons posé quelques questions afin d'en savoir plus sur sa personne et sa vision de la recherche.

Vous avez d'abord étudié la biologie et la physiologie à Nantes. Ensuite dès 1996, vous avez débuté votre carrière en neurosciences. Pourquoi cette réorientation ?

J'ai en effet effectué mes premières années d'études à Nantes où je me destinais à faire de la recherche en immunologie, l'un des points forts de cette université. Mon intérêt pour les neurosciences m'est venu assez tardivement, à la fin de ma troisième année d'université, suite à la lecture de deux ouvrages qui m'ont véritablement passionnés : « L'hypothèse stupéfiante » du prix Nobel Francis Crick et l'incontournable « L'homme qui prenait sa femme pour un chapeau » du neurologue Oliver Sacks. La lecture de ces deux ouvrages a éveillé ma curiosité dans ce domaine de recherche et m'a poussé à effectuer un stage d'été dans le laboratoire du Docteur Philippe Cochard à l'université de Toulouse. Depuis, mon intérêt pour les neurosciences ne s'est jamais tari, ce qui m'a conduit à l'université de Strasbourg pour une spécialisation dans ce domaine. N'ayant que peu de connaissances de base en neurosciences, cette année d'étude s'est révélée être particulièrement dense. J'ai dû compléter ma formation pour rattraper mon retard, mais je dois dire que je n'ai jamais regretté ce choix. Les neurosciences sont au carrefour de nombreux autres domaines de recherche. Le cerveau interagit avec chaque organe du corps humain, et inversement chaque organe influence le fonctionnement du cerveau. Ce domaine de recherche est donc à mon sens d'une grande complexité, ce qui le rend particulièrement passionnant.

Qu'est-ce qui vous fascine tant dans le travail de recherche ?

C'est surtout le caractère imprévisible et incroyablement diversifié d'une journée. Entre les discussions journalières avec mes collaborateurs et collègues, la formation des étudiants et des jeunes chercheurs, la lecture et l'écriture d'articles, la participation à des congrès, la mise en place de la logistique nécessaire au développement des projets de recherche, la préparation des cours pratiques ou théoriques à l'université ou à l'ETHZ... aucune journée ne se ressemble. C'est une qualité essentielle du travail de recherche. L'adaptation continue aux priorités du moment rend le travail particulièrement changeant et exaltant.

Un autre aspect qui me fascine est le besoin continu de remise en question des recherches. Relire le même article de recherche ou regarder un même échantillon sous le microscope à six mois d'intervalle est une expérience amusante. Les déductions ou les hypothèses formulées peuvent être radicalement différentes. Parfois, l'on est interpellé par un détail qui nous avait échappé ou semblé négligeable jusqu'alors. Nos connaissances et notre expérience évoluent sans cesse. Cela modifie notre vision des choses et donc nos interprétations et nos conclusions. Il faut constamment avoir à l'esprit que nos déductions peuvent être biaisées ou demeurer incomplètes en raison de l'influence des connaissances du champ scientifique ou du schéma de pensée dominant du moment. Tout cela est fascinant.

« Mon intérêt pour les neurosciences m'est venu assez tardivement... »

« Un autre aspect qui me fascine est notre besoin continu de remise en question de nos recherches. »



« ...certaines listes de publications peuvent se lire comme une histoire avec une trame et une logique ; ce qui révèle une véritable vision globale et à long terme de la part du chercheur. »

Quelles sont les qualités personnelles dont un chercheur doit faire preuve dans le cadre de son métier ?

Les qualités requises sont plus nombreuses que je ne le soupçonnais d'abord. Chaque étape d'une carrière sollicite un nouveau type de qualité. J'admire les chercheurs qui ont une carrière exemplaire justement parce qu'ils ont su développer toutes ces qualités et les combiner intelligemment. Evidemment, c'est surtout la passion qui devrait animer chaque chercheur au fil de l'ensemble de sa carrière. Sinon, la capacité à identifier les causes pouvant provoquer un résultat négatif est également relevante. Par exemple, certains diraient : « Mon expérience ne confirme pas mon hypothèse, donc elle ne fonctionne pas ». Il est néanmoins préférable de conclure : « Telle ou telle raison pourrait expliquer ce résultat négatif, et d'ailleurs ce résultat est-il purement négatif ? Me renseigne t'il sur un élément auquel je n'avais pas songé ? ». Je suis convaincu qu'un chercheur doit avoir une vision globale de son travail. Toutefois celle-ci est de plus en plus difficile à acquérir dans un système qui va toujours plus vite, qui demande aux chercheurs de travailler et de publier toujours plus, débouchant parfois sur une forme d'opportunisme. Les titres des publications que certains chercheurs référencent sur Internet peuvent être révélateurs de cette vision. En effet certaines listes de publications peuvent se lire comme une histoire, avec une trame et une logique ; ce qui révèle une véritable vision globale et à long terme de la part du chercheur. C'est une philosophie que je trouve particulièrement respectable chez un scientifique.

Quels sont les objectifs de votre projet « Dynamics of dendritic spines and the development of plasticity – inducing treatments for spinal cord injury » ?

Ce projet vise à comprendre les mécanismes par lesquels la matrice extracellulaire restreint la formation de nouveaux circuits neuronaux et donc la réorganisation du système nerveux central adulte après lésion. Ce projet a vu le jour à Cambridge. Il est le résultat d'une collaboration réunissant l'expertise de trois laboratoires, celui de James Fawcett à Cambridge, du Professeur Andrew Matus à Bâle, et celui de mon groupe. Le professeur Fawcett est un expert de la matrice extracellulaire, un élément qui module la plasticité du système nerveux central. Le Professeur Matus est un expert de la mobilité des épines dendritiques qui forment le contact synaptique entre deux neurones excitateurs. Leur changement de taille ou de morphologie découle souvent d'une réorganisation des circuits neuronaux. Finalement, nous apportons à ce projet notre expertise dans la production de cultures organotypiques. Il s'agit de préparations permettant de maintenir des tranches de cerveau en culture, et ce pour plusieurs semaines, voir plusieurs mois. Ces cultures organotypiques, qui présentent une organisation et une connectivité proches de celles observées in vivo, possèdent l'avantage d'être très accessible aux imageries et aux manipulations expérimentales. Ainsi, nous prévoyons de visualiser une réorganisation du circuit neuronal sur des cultures de cortex et/ou de moelle épinière après avoir « nourri » la matrice extracellulaire avec certains composants. L'objectif est d'observer les effets et d'identifier les composants clé, afin d'obtenir une meilleure compréhension des mécanismes de cette réorganisation. Cette expérience devrait nous révéler de nouveaux outils permettant d'accroître la plasticité du système nerveux central après une lésion.

« Ce projet a vu le jour à Cambridge et est le résultat d'une collaboration réunissant l'expertise de trois laboratoires... »



« Ce sont des expériences clefs qui vont définir le potentiel de ce projet sur le long terme. »

« Le rôle exact de ces neurones inhibiteurs sur l'activité cérébrale et sur sa réorganisation après lésion reste un mystère. »

Avez-vous déjà fait des progrès ? Lesquels ? Sur combien d'années le projet s'étend-il ?

Nous avons planifié une durée deux ans pour ce projet. Nous sommes en avance sur les objectifs fixés dans plusieurs secteurs, notamment au niveau de la mise en place des cultures organotypiques et de leur caractérisation anatomique. Nous avons pu mettre en évidence que la matrice extracellulaire de culture se développe de manière identique à celle du corps humain. Nous avons également développé des techniques qui nous permettent de visualiser et de manipuler localement les propriétés de la matrice extracellulaire de culture. Nous sommes actuellement en train d'effectuer des digestions très ciblées de la matrice extracellulaire afin d'étudier les conséquences de cette manipulation sur la stabilité des épines dendritiques et donc des connections entre neurones excitateurs. Ce sont des expériences clefs qui vont définir le potentiel de ce projet sur le long terme.

Combien de personnes travaillent pour ce projet ?

Une étudiante en thèse, Clara Orlando, travaille actuellement à temps plein sur ce projet. Une étudiante en Master, Abigail Manalastas, lui fournit une assistance sur un projet complémentaire que nous allons développer plus intensément dès à présent. Il s'agit d'une expérience *in vivo* (effectuée sur un corps humain). Nous y avons étudié les modifications de la matrice extracellulaire dans des régions corticales (du cerveau) qui se réorganisent après lésion de la moelle épinière. Nous pensons que si une digestion de la matrice permet une réorganisation des réseaux neuronaux, il est probable que ces modifications surviennent de manière spontanée dans des conditions où se déroule une réorganisation.

Dans la foulée de ces deux projets nous avons aussi débuté une collaboration interne avec un expert en électrophysiologie, le Docteur Urs Gerber, et un spécialiste de l'imagerie corticale, le Professeur Fritjof Helmchen. Leurs recherches visent à mieux comprendre les changements physiologiques survenant après une digestion partielle de la matrice extracellulaire par la Chondroitinase ABC, une enzyme utilisée dans de nombreuses études visant à favoriser la plasticité du système nerveux central après lésion. Ces recherches convergent sur une population de neurones corticaux inhibiteurs dont le corps cellulaire est entouré d'un tissu extracellulaire particulièrement dense. Le rôle exact de ces neurones inhibiteurs sur l'activité cérébrale et sur sa réorganisation après lésion reste un mystère. Ces expériences, permises grâce au soutien de l'IRP, contribueront je l'espère à répondre à ces questions.

Que représente pour vous le soutien des institutions indépendantes telle que l'IPF/IRP ?

Ce soutien signifie beaucoup pour nous. Je le vois comme un engagement à long terme vis-à-vis des personnes qui ont contribué par des dons et qui permettent le financement de notre recherche. Les fondations comme la vôtre encouragent une recherche à visée multidisciplinaire et permettent de garder à l'esprit ce pour quoi nous faisons de la recherche, c'est-à-dire dans l'intérêt des patients.



« Chaque participant a entendu les préoccupations des uns et des autres... »

« Ce système (suisse) combine compétitivité et sécurité d'une façon optimale... »

« La Suisse présente une diversité et une richesse particulièrement intéressante car elle est à échelle humaine. »

Votre recherche servira les paraplégiques en fin de compte. Néanmoins j'imagine que vous avez peu de contacts avec eux. Cela ne vous dérange t-il pas ?

Je pense que de tels contacts sont très importants et que des associations telle que la vôtre doivent jouer un rôle central pour les mettre sur pied. J'ai pu participer il y a quelques années à une soirée organisée par l'association « Christopher and Dana Reeves ». La soirée regroupait des patients ou leurs familles ainsi que les chercheurs soutenus par la fondation. La première partie de soirée a débuté par une table ronde où un véritable dialogue entre les participants a eu lieu. La deuxième partie de soirée consistait en un dîner où chaque table était composée de patients et de chercheurs afin que la discussion se poursuive. Je suis ressorti particulièrement enthousiaste et enrichi de cette soirée. Chaque participant a entendu les préoccupations des uns et des autres et a pu réfléchir sur les directions actuelles et les priorités à venir de la recherche. Je ne pense pas qu'un contact individuel puisse apporter autant qu'une telle soirée collective d'écoute et de réflexion.

Vous êtes Français d'origine et avez travaillé dans différentes régions d'Europe : Zurich, Cambridge puis à nouveau Zurich depuis 2008. Vous aimez donc Zurich à ce point que vous y êtes retourné à nouveau ?

A mon avis le système suisse est proche du système idéal pour la recherche. Il est très compétitif avec un système de financement basé sur l'écriture de projets et évalués par des spécialistes du domaine. En parallèle une partie des financements provient des universités ou des instituts de recherche, ce qui permet probablement de développer des projets plus risqués, capables d'explorer de nouvelles pistes de recherche. Ce système combine compétitivité et sécurité d'une façon optimale, ce qui offre une flexibilité optimale pour le développement d'une recherche novatrice et performante. De plus, j'apprécie énormément la facilité d'interaction avec d'autres scientifiques. Il n'existe pratiquement pas de hiérarchie dans le système Suisse, ce qui facilite grandement les discussions et les collaborations. Un véritable atout lorsque l'on connaît le nombre d'excellents scientifiques qui travaillent en Suisse.

Vous vivez désormais en Suisse. Comment percevez-vous ce pays comme cadre de vie ?

C'est très agréable, tant au niveau professionnel que personnel. La Suisse présente une diversité et une richesse particulièrement intéressante car elle est à échelle humaine. Il est facile de se déplacer durant un week-end en montagne, de descendre en Suisse romande ou encore de visiter un village du nord de la Suisse. L'histoire, le système politique, les particularités de chaque Canton, la proximité avec la nature, la popularité des activités extérieures comme le ski ou la randonnée, sont des aspects passionnants et particulièrement agréables de la culture suisse.



« ...les systèmes suisse et anglais sont très différents. »

« Les enfants se sont rapidement mis au Suisse allemand qui est devenu leur langue de jeu. »

« Ce prix signifie aussi pour moi une certaine responsabilité, celle de continuer à participer à une recherche novatrice... »

« Chaque nouvelle étude doit être vécue comme une source d'inspiration. »

Quelles sont les différences entre la France, l'Angleterre et la Suisse ?

Il m'est difficile de me prononcer sur la France vu que, hors études, je n'ai jamais été actif dans ce pays. D'un point de vue professionnel je trouve les systèmes suisse et anglais très différents. Le dernier me semble pousser à plus d'individualisme que le suisse qui tend, par exemple, à proposer de nombreux programmes de recherche encourageant les collaborations locales ou nationales.

Vous êtes marié et avez deux enfants. Comment votre famille a-t-elle vécu tous ces déménagements successifs ? Quelle langue parlez-vous en famille ?

Déménager n'est jamais quelque chose de facile. Il s'agit d'un investissement considérable en termes d'énergie et de temps, tant au niveau professionnel que personnel. Pourtant la mobilité est un critère souvent jugé important dans une carrière au nom de l'indépendance scientifique. Ce qui me laisse plutôt songeur. En effet je suis convaincu que l'indépendance n'est pas une histoire de lieu de travail mais d'attitude et de convictions. A fortiori un bon équilibre familial permet de mieux se concentrer sur son travail. En revenant à Zurich nous avons la certitude de bien nous y sentir et de nous intégrer rapidement, c'est une des motivations qui nous a poussé vers ce choix. Les enfants se sont rapidement mis au Suisse allemand qui est devenu leur langue de jeu. Avec nous, malgré quelques mots qui sortent toujours en anglais, le français reste la langue la plus utilisée.

Conjointement avec le Professeur Courtine vous avez obtenu le prix Schellenberg de l'IRP Genève. Que signifie ce prix pour vous ?

Ce prix représente quelque chose de très spécial pour moi car il est le premier de ma carrière. Je me sens extrêmement honoré. L'obtenir avec un autre jeune chercheur signifie aussi beaucoup pour moi. Nous avons commencé à travailler dans ce domaine dans des laboratoires bien établis qui ont régulièrement contribué de façon très significative aux découvertes dans ce domaine de recherche. Obtenir ce prix semble souligner le fait que nous avons réussi à apporter un petit quelque chose de nouveau, de pousser les choses un peu plus loin, ce qui est très flatteur. Ce prix signifie aussi pour moi une certaine responsabilité, celle de continuer à participer à une recherche novatrice dans ce domaine. J'espère être à la hauteur.

En septembre dernier le Professeur Courtine était très présent dans les médias suisses. Il y était question du succès de sa recherche à propos des rats paralysés qu'il a réussi à faire marcher sur un tapis roulant. Cela a-t-il eu une influence sur votre travail ?

Je m'en réjouis énormément. Chaque avancée dans le domaine est un pas important vers une meilleure compréhension de la moelle épinière, de son fonctionnement et donc vers l'élaboration de futurs traitements visant à promouvoir la récupération fonctionnelle après lésion. Chaque nouvelle étude doit être vécue comme une source d'inspiration. Malgré le fait que nos projets soient très différents, cette étude m'interpelle sur des points de convergence future de notre travail. Une grande partie de ma recherche actuelle consiste à promouvoir le renouvellement cellulaire dans le système nerveux adulte lésé. Nous savons en effet que ce renouvellement cellulaire



est très limité malgré la présence de cellules progénitrices dans ce tissu. Comment recruter ces cellules, favoriser leur différenciation et ainsi leur participation à la régénération du tissu sont des questions qui m'intéressent tout particulièrement. Une possibilité est de favoriser la différenciation de ces cellules en neurones. Les conclusions du travail du Professeur Courtine sont particulièrement intéressantes dans ce contexte puisqu'elles montrent que certaines classes bien particulières de neurones peuvent participer, en libérant des neurotransmetteurs de façon tonique, à une récupération fonctionnelle. Promouvoir la genèse de ces types de neurones pourrait représenter un but convergent de nos recherches.

Si vous pouviez faire un exaucer un seul vœu en matière de recherche, lequel serait-il ?

Je pense qu'il y aurait beaucoup de choses à faire quant à la façon dont nous publions nos résultats. Le système actuel pousse à une véritable course à la publication, puisque cela reste le critère majeur pour juger de la qualité d'un laboratoire. Cela induit une prolifération du nombre de journaux scientifiques, ainsi qu'une augmentation exponentielle du nombre de publications. Il me semble que cela se traduit par un éparpillement des connaissances, par la publication de données non répliquées et donc parfois artéfactuelles ou contradictoires. S'y retrouver dans cette littérature devient toujours plus complexe. Limiter le nombre de journaux serait probablement bénéfique, et permettrait de favoriser la publication d'études plus complètes, plus exhaustives, plus solides. Mais il faudrait alors aussi revoir nos critères de jugement de la qualité d'un laboratoire, ce qui est loin d'être évident. Par exemple, comment juger du potentiel d'un jeune laboratoire qui n'aurait pas encore publié ?

« Limiter le nombre de journaux serait probablement bénéfique. »