

LES ÉQUIPES ACCUEILLIES AU COLLÈGE DE FRANCE

Le Collège de France développe depuis quelques années une politique d'accueil d'équipes qui sont indépendantes des chaires. Cette nouvelle démarche a pour objectif de faciliter les successions de chaire, de contribuer au développement de jeunes équipes et ainsi de favoriser la mobilité et les collaborations avec d'autres partenaires. Ces équipes sont évaluées et soutenues par les organismes de recherche ou d'autres institutions. Après un vote favorable de l'Assemblée, elles sont accueillies dans le cadre d'une convention de quatre ans, éventuellement renouvelable une fois.

Génétique moléculaire, neurophysiologie et comportement UMR CNRS/Collège de France 7148

Responsable : François TRONCHE

Équipe Tronche. Chercheurs : A. Bailly, S. Mhaouty-Kodja, F. Tronche, S. Vyas
Étudiants chercheurs : A. Milet, S. Parnaudeau, K. Raskin, M. Turiault ; ITA :
E. Massourides, N. Huet

Équipe Tassin. Chercheur : J.P. Tassin, Étudiants chercheurs : C. Lanteri,
L. Salomon, ITA : G. Blanc, G. Godeheu, S. Cougnot, Y. Torrens

L'UMR7148, formée en 2005 par l'équipe de F. Tronche a été rejointe en 2006 par l'équipe de J.P. Tassin après la fermeture de la Chaire de Neuropharmacologie (U114).

L'équipe de F. T. s'intéresse aux mécanismes transcriptionnels qui sous-tendent les réponses nécessaires à l'adaptation de l'organisme aux variations de l'environnement, avec un intérêt particulier pour la physiologie cérébrale. Ses travaux sont centrés sur la fonction des gènes de trois facteurs de transcription (le GR, le récepteur des androgènes — AR — et Stat5) activés par la libération d'hormones. Les fonctions du GR sont étudiées par des approches de génétique moléculaire, chez la souris. Pour cela, des modèles murins dans lesquels la voie de signalisation des glucocorticoïdes (GCs) par le GR est soit bloquée soit exacerbée, dans une population cellulaire ciblée, par l'invalidation du gène GR (système

Cre/loxP) ou sa surexpression (système tétracycline) ont été établis. Une analyse physiologique, comportementale et anatomique comparative de ces modèles permet de définir le rôle du GR ainsi que la nature des cellules qui sous-tendent les effets de GCs. Dans le cadre d'un projet concernant le rôle des GCs sur le pancréas, cette équipe a montré que l'absence de GR provoque une apoptose massive des cellules pancréatiques chez l'embryon tardif. Cet effet est indirect, comme le montre la greffe de bourgeons pancréatiques mutants chez des souris sauvages. Concernant l'approche de mutagenèse conditionnelle, deux lignées transgéniques DATiCre et 5HT1AiCre ont été établies, qui permettent bien une recombinaison restreinte, respectivement, aux neurones dopaminergiques et à ceux exprimant le récepteur 5-HT1A. L'absence de GR restreinte aux neurones exprimant le 5-HT1A semble modifier les comportements émotifs. Cet effet est associé à une diminution marquée des récepteurs 5-HT1A. Dans le dessein de définir les mécanismes d'action du GR, cette équipe a montré, en collaboration avec le groupe de PV Piazza (Bordeaux), que la voie des MAP Kinases était une cible majeure du GR et, qu'en particulier, l'expression du gène *Krox24* dans l'hippocampe était fortement diminuée en absence de GR (Revest *et al.*, 2005). Cette équipe a également engendré des souris dépourvues d'AR ou de Stat5 dans le cerveau, deux facteurs de transcription pouvant interagir avec le GR. Chez le mâle, l'absence d'AR provoque une dérégulation de l'axe endocrinien des hormones sexuelles, et une diminution légère mais significative de la masse corporelle. Les conséquences comportementales, principalement sur les comportements sexuel ou dépendant du genre, sont en cours d'étude. L'absence de Stat5 est associée à une augmentation de la masse corporelle.

L'équipe de J.P. T. s'intéresse à la pharmacodépendance. Chez les rongeurs, les psychostimulants, les opiacés ou l'alcool provoquent une hyperactivité locomotrice qui augmente avec la répétition des injections. Ce phénomène reproduit certains aspects de la toxicomanie chez l'Homme : il persiste plusieurs mois après le sevrage et est facilité par l'environnement associé à la drogue. Il a été généralement considéré que la sensibilisation comportementale est due à une réponse accrue du système dopaminergique. En fait, cette équipe a montré que les sensibilisations comportementales à la cocaïne, l'amphétamine, la morphine ou l'alcool étaient bloquées par des antagonistes noradrénergique et sérotoninergique des récepteurs $\alpha 1b$ -adrénergique et 5-HT_{2A}. Chez les animaux rendus sensibles à la drogue, la co-administration de ces deux antagonistes fait complètement disparaître les réponses aux drogues. Cette équipe vient de montrer que toutes les sensibilisations comportementales sont dues à un découplage entre les neurones sérotoninergiques et noradrénergiques. Chez un animal n'ayant jamais reçu de drogue ces deux ensembles neuronaux se régulent mutuellement. Après 4 injections de drogue chez la souris, cette régulation disparaît et les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques deviennent hyper-réactifs, suggérant ainsi une base physiologique à l'extrême réactivité des toxicomanes à toute émotion. Enfin, cette équipe a montré que la nicotine n'était pas le facteur unique des processus de pharmaco-

dépendance dus au tabac. La présence d'inhibiteurs des monoamine-oxydases dans le tabac et sa fumée expliquerait par un phénomène de synergie au niveau des neurones sérotoninergiques la très forte addiction observée chez les fumeurs.

PUBLICATIONS 2005-2006 DE L'UMR7148

Corticosteroid receptor genes : functional dissection in mice. F. Tronche, in *Encyclopedia of stress*, B. McEwen, R. de Kloet, G. Fink, C. Chrousos, Elsevier publisher, in press.

Glucocorticoid receptor gene is required for pancreatic morphogenesis during late fetal development. Gesina E., Blondeau B., Milet A., Le Nin I., Duchene B., Czernickow P., Scharfmann R., Tronche F., and Breant B. 2006, *Diabetologia* sous-presse.

Gene expression regulation following behavioral sensitization to cocaine in transgenic mice lacking the glucocorticoid receptor in the brain. R. Izawa, M. Jaber, V. Deroche-Gamonet, I. Sillaber, C. Kellendonk, M. Le Moal, F. Tronche, P.V. Piazza. *Neuroscience*, 2006, 137 : 915-924.

Plasticity and expanding complexity of the hepatic transcription factor network during liver development. Kyrmizi I., Hatzis P., Katrakili N., Tronche F., Gonzalez F.J., Talianidis I. *Genes Dev.*, 2006, 20 : 2293-305.

Maturation and maintenance of cholinergic medial septum neurons require glucocorticoid receptor signaling. Guijarro C., Rutz S., Rothmaier K., Turiault M., Zhi Q., Naumann T., Frotscher M., Tronche F., Jackisch R., Kretz O. *J. Neurochem.*, 2006, 97 : 747-58.

Hepatocyte proliferation during liver regeneration is impaired in mice with liver-specific IGF-1R knockout. Desbois-Mouthon C., Rey C., Wendum D., Cadoret A., Housset C., Leneuve P., Blaise A., Tronche F., Le Bouc Y., Holzenberger M., *FASEB J*, 2005.

Mineralocorticoid receptors are indispensable for non-genomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone. H. Karst, S. Berger, M. Turiault, F. Tronche, G. Schutz, M. Joels. *PNAS*, 2005, 102 : 19204-19207.

A French academic network for sharing transgenic materials and knowledge. Holzenberger M., Tronche F., Bugeon L., Larue L. *Transgenic Res.*, 2005, 14 : 801-2.

The MAPK pathway and Egr-1 are molecular substrates of stress-related effects of glucocorticoids. Revest J.M., Di Blasi F., Kitchener P., Rougé-Pont F., Turiault M., Tronche F. and Piazza P.V. *Nature Neuroscience*, 2005, 8 : 664-72.

c-myc-induced hepatocarcinogenesis in the absence of IGF-I receptor. Cadoret A., Desbois-Mouthon C., Wendum D., Leneuve P., Perret C., Tronche F., Housset C., Holzenberger M. *Int J. Cancer.*, 2005, 114 : 668-72.

Deficiency of PDK1 in liver results in glucose intolerance, impairment of insulin-regulated gene expression and liver failure. Mora A., Lipina C., Tronche F., Sutherland C., Alessi D.R. *Biochem J.*, 2005, 385 : 639-48.

Irreversible blockade of monoamine oxidases reveals the critical role of 5-HT transmission in locomotor response induced by nicotine in mice. Villegier A.S., Salomon L., Blanc G., Godeheu G., Glowinski J., Tassin J.P. *Eur. J. Neurosci.*, 2006, 24 : 1359-65.

Neurobiology in the neuropharmacology of antipsychotic drugs. Tassin J.P. *Encephale*, 2006, 32 Pt 2 : S6-7.

Behavioral sensitization to amphetamine results from an uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons. Salomon L., Lanteri C., Glowinski J., Tassin J.P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103 : 7476-81.

Monoamine oxidase inhibitors allow locomotor and rewarding responses to nicotine. Villegier A.S., Salomon L., Granon S., Changeux J.P., Belluzzi J.D., Leslie F.M., Tassin J.P. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31 : 1704-13.

cAMP and extracellular signal-regulated kinase signaling in response to d-amphetamine and methylphenidate in the prefrontal cortex in vivo : role of beta 1-adrenoceptors. Pascoli V., Valjent E., Corbille A.G., Corvol J.C., Tassin J.P., Girault J.A., Herve D. *Mol. Pharmacol.*, 2005, 68 : 421-9.

Gènes et pression artérielle (UNITÉ INSERM 772)

Responsable : Xavier JEUNEMAÎTRE

ÉQUIPE 1 - Responsable : Xavier Jeunemaître

Thème 1 : Identification de gènes et de variants impliqués dans la régulation du métabolisme hydrosodé, l'hypertension artérielle et ses conséquences vasculaires

Michel Azizi, Geneviève Beaurain, *Xavier Jeunemaître*, Jérôme Perdu, Rosa Vargas-Poussou, Pierre-François Plouin, Limin Zhu

Notre objectif de notre projet est d'identifier de nouveaux gènes ou de nouveaux variants qui influencent de façon significative le métabolisme hydrosodé, l'hypertension artérielle (HTA) ou des pathologies vasculaires cause ou conséquence de l'HTA. La stratégie est basée sur l'étude de familles hypertendues et la caractérisation de sujets normovolontaires placés dans des situations particulières de stress environnemental.

En 2005-6, les résultats les plus significatifs concernent :

1. Un polymorphisme perte-de-fonction du gène de la kallibréine tissulaire rénale pour lequel nous avons pu démontrer i) chez des sujets normovolontaires, son influence sur l'excrétion urinaire de kallibréine en régime désodé en particulier et ses conséquences inattendues au niveau vasculaire (remodelage eutrophique périphérique) (*Azizi, 2005*), ii) chez des sujets hypertendus, l'absence d'effet de ce polymorphisme sur la vasodilatation humérale endothélium-dépendante (*Rossi, 2006*).

2. La découverte d'une nouvelle entité syndromique associant anévrisme de l'aorte thoracique (TAAD) et persistance du canal artériel (PDA). Cette nouvelle entité est caractérisée par une atteinte précoce de la compliange aortique et a été localisée dans un premier temps en 16p12-13 (*Khau Van Kien, 2005*). Dans un deuxième temps, le gène *MYH11* responsable de la pathologie a pu être identifié et les mutations caractérisées (*Zhu, 2006*). Il s'agit de la première « vasculomyopathie » décrite à ce jour. Un dépôt de brevet européen a été effectué pour le développement d'un éventuel test diagnostique (N° EP04 292 891.1).

3. La poursuite de nos travaux sur la dysplasie fibromusculaire (DFM), artériopathie systémique pour le moment d'origine inconnue, cause classique d'HTA secondaire. Notre cohorte unique de plus de 300 cas de DFM nous a permis de mettre en évidence des anomalies qualitatives (aspect de « triple signal ») et quantitatives particulières à cette pathologie (*Boutouyrie, 2003*), de confirmer une agrégation familiale compatible avec un effet gène majeur (*Perdu, soumis*) et de tester des gènes de la matrice extracellulaire avec des résultats négatifs pour le gène de l'alpha-1 antitrypsine (*Perdu, 2005*).

4. La poursuite de l'analyse de relations génotype-phénotype intermédiaire dans l'HTA essentielle (*Gumeniak, 2005 ; Williams, 2006*), et des mutations responsables de pathologies du tubule rénal affectant la réabsorption hydro-sodée (*Vargas-Poussou, 2006 ; Nicolet-Barousse, 2005*).

Thème 2 : Gènes et pathologies héréditaires associées à l'aldostérone

Aurélie Claës, Massimiliano Caprio, Delphine Miffre, Pierre-François Plouin, Lucie Pujo, *Maria-Christina Zennaro*

L'objectif de notre programme de recherche est d'explorer les mécanismes génétiques sous-jacents aux pathologies liées à l'aldostérone. Diverses approches moléculaires devraient permettre d'une part des applications cliniques directes pour les pathologies concernées, d'autre part l'identification de nouveaux mécanismes d'action et de régulation d'un système, celui des minéralocorticoïdes, essentiel en pathologie endocrinienne et cardiovasculaire.

Au cours de cette dernière année, différents axes de recherche ont été développés : 1) Les recherches sur le pseudohypoaldostéronisme de type 1 (PHA1) nous ont conduit à créer un réseau clinique et de recherche, PHA1.NET, soutenu par le GIS – Institut des maladies rares. Nous avons mis en place le seul diagnostic

génétique de routine du PHA1 en France, dans le service de génétique de l'HEGP (contrat d'Interface vers l'hôpital HEGP et Réseau MARHEA, AP-HP). Le réseau nous a permis de recruter une cinquantaine de nouveaux patients atteints en un an et d'identifier de nombreuses nouvelles mutations du gène NR3C2, codant pour le récepteur minéralocorticoïde (MR). Nous avons pu identifier des critères cliniques et biologiques qui signent avec une bonne probabilité la présence d'une mutation et nous avons pu donner des indications précises pour une exploration clinique et biologique appropriée, afin d'identifier des familles potentiellement porteuses d'anomalies sur d'autres gènes (Pujol, 2006).

2) En ce qui concerne l'étude des polymorphismes (SNPs) du gène hMR, nous avons mis en évidence des polymorphismes du hMR qui, par un effet sur la transcription du gène ou sur l'activité du récepteur, modulent l'activité MR en fonction du ligand (aldostérone ou cortisol). Nous avons ainsi étudié l'influence du récepteur β adrénergique sur la signalisation du hMR (Christ, 2005). Leur étude dans différentes cohortes a montré des effets de l'un des allèles sur la sensibilité au sel, alors qu'un autre SNP module la réponse au stress et est associé à un état de dépression chez le sujet âgé (de Rijk, soumis). 3) Nous avons également étudié les effets de l'aldostérone dans le tissu adipeux blanc. Nos résultats les plus récents démontrent des effets de l'aldostérone sur la différenciation adipocytaire. Plus important encore, ils révèlent le rôle central joué par le MR dans l'adipogenèse induite par les glucocorticoïdes. (Caprio, soumis). Ceci ouvre des perspectives thérapeutiques tout à fait innovantes et ouvre la voie à l'étude du MR comme gène candidat dans l'obésité et ses complications métaboliques.

Thème 3 : Parangliomes et Phéochromocytomes

Nelly Burnichon, Judith Favier, *Anne-Paule Gimenez-Roqueplo*, Isabelle Giscos, Pierre-François Plouin

L'objectif de notre groupe de recherche est d'élucider les mécanismes moléculaires en cause dans la tumorigenèse des parangliomes (PGL) et des phéochromocytomes (PH) SDH dépendants (Favier, 2005). Les gènes SDH codent pour une enzyme clé du cycle de Krebs et de la chaîne respiratoire mitochondriale, la succinate deshydrogénase. Sur le plan fondamental, nous avons montré que l'inactivation cellulaire de la SDH conduit à une accumulation de succinate dans le cycle de Krebs, responsable de l'inhibition de la prolyl-4-hydroxylase nécessaire à la dégradation des facteurs de réponse à l'hypoxie (HIF) en normoxie (Brière, 2005). Ceci explique que les mutations SDH soient associées à une stimulation particulière de l'angiogenèse et à une activation des voies de la réponse hypoxique dans le tissu tumoral. En 2005, nous avons, en partenariat avec la Clinique de la Souris, développé un modèle de souris knockout (KO) porteuses d'une inactivation conditionnelle du gène *SDHB* en utilisant le système Cre-lox pour induire l'excision de l'exon 2 du gène *SDHB*, soit dans les cellules

germinales (KO ubiquitaire), soit dans le système nerveux sympathique (KO tissu-spécifique). Les souris porteuses d'un KO ubiquitaire décèdent prématurément in-utéro et sont en cours de phénotypage. Les premières souris porteuses d'un KO tissu-spécifique sont viables et devraient constituer un modèle d'étude unique de la maladie. Sur le plan clinique, nous avons démontré que les mutations SDH (SDHB ou SDHD) sont en cause dans 10 % des phéochromocytomes d'apparence sporadique et que les mutations SDHB constituent un facteur pronostique de récurrence et de malignité (*Amar, 2005*). Chez les sujets SDH positifs nous évaluons actuellement les méthodes de dépistage des PH/PGL à un stade présymptomatique (PHRC PGL.EVA). Au sein du réseau COMETE, nous prévoyons d'étudier le transcriptome et les pertes d'hétérozygotie d'une série de plus de 200 tumeurs. La poursuite des deux versants, fondamental et clinique, de ce projet devrait nous permettre de progresser dans la compréhension et la prise en charge de ces tumeurs orphelines responsables d'hypertension artérielle.

ÉQUIPE 2 - Responsable : Frédéric Jaisser

Thème 1 : Rôle du récepteur minéralocorticoïde en physiologie cardiovasculaire

Nicolette Farman, *Frédéric Jaisser*, Daniel Gonzalez-Nunez, Céline Lagache, Laurence Malbert-Colas, Aurélie NGuyen Dinh Cat, Gaël Palais, Yannis Sainte-MarieChristelle Soukaseum, Andy Zhang

Notre objectif est de définir le rôle de l'aldostérone (aldo) et des glucocorticoïdes (gluco) ainsi que de leurs récepteurs, les récepteurs minéralocorticoïdes et corticoïdes (RM et RG, respectivement) dans les systèmes cardiovasculaire et rénal, en conditions physiologiques et pathologiques.

En 2005-2006, nous avons pu définir :

— le rôle du couple RM/aldo dans le cœur. La surexpression conditionnelle du RM et du RG dans le cœur nous a permis d'établir : i) l'implication directe du RM et de l'aldo dans diverses fonctions cardiomyocytaires (contraction, rythme, remodelage ionique) (*Ouvrard-Pascaud, 2005 ; Perrier, 2005*) ; ii) l'importance des interactions locales entre aldo et angiotensine II ; iii) la signalisation spécifique RM/RG dans le cœur (travaux en cours). Ces travaux nous permettent d'aborder l'étude du rôle du couple aldo/RM en pathologie expérimentale (infarctus ou insuffisance cardiaque) ;

— le rôle physiopathologique du couple aldo/RM dans différents organes cibles dit non-classiques comme les vaisseaux (endothélium et cellules musculaires lisses). Les résultats, en cours ou aboutis, ont été particulièrement intéressants, montrant par exemple un effet de l'aldo sur la pression artérielle indépendamment de l'effet rénal classique sur le contrôle de la balance hydrosodée. La modulation de la réactivité vasculaire, *in vivo* et *ex vivo* aux agents vasoconstricteurs pourrait expliquer ces observations.

Thème 2 : Rôle de WNK1 en physiopathologie cardiovasculaire et rénale

Membres : Céline Delaloy, Emilie Elvira, *Juliette Hadchouel* Anne-Marie Houot

L'Hypertension Hyperkaliémique Familiale (HHF) est une forme rare d'hypertension artérielle, autosomique dominante, associant hyperkaliémie, acidose métabolique hyperchlorémique et fonction rénale normale (Hadchouel, 2006). Notre laboratoire a contribué à l'identification de deux premiers gènes responsables de la maladie : *WNK1* et *WNK4*. Ces gènes appartiennent à une nouvelle famille de sérine-thréonine kinases, la famille WNK pour **With No lysine (K)**. Plusieurs études *in vitro* récentes ont montré que *WNK1* et *WNK4* peuvent réguler l'activité de plusieurs transporteurs et canaux du néphron distal.

Les mutations identifiées chez les patients HHF au locus *WNK1* sont de grandes délétions de l'intron 1 (41 et 22 kb sur un intron qui en fait 60) (Delaloy, 2005). Nous avons montré que ces délétions perturbent l'expression de *WNK1* dans les leucocytes des patients HHF. Il était donc important de définir la structure et le profil d'expression de *WNK1*. Nous avons montré que le gène *WNK1* est à l'origine de plusieurs isoformes, KS-*WNK1* et L-*WNK1*, qui semblent avoir des activités opposées. L'isoforme KS-*WNK1*, dépourvue d'activité kinase, est exprimée spécifiquement dans le tubule contourné distal et le tubule connecteur. Les isoformes L-*WNK1* possèdent une activité kinase et sont exprimées de façon ubiquitaire. Des études d'hybridation *in situ* et d'immunohistochimie n'ayant pas permis de préciser le profil d'expression de L-*WNK1*, nous avons choisi d'utiliser la stratégie de la transgénèse chez la souris, ce qui nous a permis de montrer que ces isoformes sont exprimées fortement et précocément dans l'ensemble du système cardiovasculaire (Delaloy, 2006). De plus, L-*WNK1* sont exprimées dans le cervelet. Nous avons commencé à étudier le rôle de L-*WNK1* dans ces tissus. Nos résultats préliminaires indiquent que L-*WNK1* jouent un rôle clé dans le développement cardiovasculaire et la régulation du tonus vasculaire.

Trois axes de travail sont poursuivis :

- (1) étude du profil d'expression chez la souris et de la régulation des isoformes de *WNK1*, *in vitro* et *in vivo*, par transgénèse chez la souris ;
- (2) inactivation ciblée conditionnelle et « isoforme-spécifique » du gène *WNK1* chez la souris ;
- (3) caractérisation des conséquences de la délétion de l'intron 1, par transgénèse chez la souris.

**Neuropeptides centraux et régulations hydriques et cardiovasculaire
(INSERM U 691)**

Responsable : Catherine LLORENS-CORTES

Le système rénine-angiotensine (SRA) cérébral

Nous avons montré dans le cerveau, que l'aminopeptidase A (APA) et l'aminopeptidase N (APN), étaient respectivement impliquées dans le métabolisme de

l'angiotensine (Ang) II et de l'AngIII et développé les premiers inhibiteurs spécifiques et sélectifs de l'APA, inexistant jusqu'à ce jour. Nous avons identifié le peptide effecteur du SRA cérébral qui est l'AngIII et non l'AngII comme établi à la périphérie et qui exerce un effet stimulateur tonique sur le contrôle central de la pression artérielle (PA) chez le rat hypertendu. Ainsi le blocage central et non systémique de l'APA diminue fortement la PA dans différents modèles expérimentaux d'hypertension artérielle (HTA), suggérant que l'APA cérébrale constituerait une cible thérapeutique potentielle pour le traitement de certaines formes d'HTA. Dans cet objectif, nous avons développé (en coll. avec le Pr B.P. Roques) le premier inhibiteur de l'APA, le RB150, capable de pénétrer dans le cerveau, d'inhiber l'APA cérébrale, de bloquer la formation de l'AngIII cérébrale et de normaliser la PA dans un modèle expérimental d'HTA dépendante du sel après injection intraveineuse (Fournié-Zaluski *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2004). Le programme actuel se poursuit en évaluant les effets d'un traitement aigu ou chronique par le RB150 administré par voie orale, sur la PA et les éventuels effets secondaires en déterminant la toxicité de la prodroque dans deux espèces animales ainsi que sa biodisponibilité. Ces études sont indispensables pour un éventuel essai clinique en phase 1.

Le système apélinergique

En recherchant un récepteur spécifique de l'AngIII, nous avons cloné à partir d'une banque d'ADNc de cerveaux de rat un récepteur couplé aux protéines G partageant 95 % d'identité de séquence avec le récepteur orphelin humain APJ. Ce récepteur s'est révélé être le récepteur d'un nouveau peptide, l'apéline. Nous avons récemment caractérisé le récepteur de l'apéline, mis en évidence pour la première fois la cartographie des neurones apélinergiques dans le cerveau de rat, montré que l'apéline, comme son récepteur sont co-localisés avec la vasopressine dans les neurones magnocellulaires vasopressinergiques. Nous avons également montré que l'injection centrale d'apéline provoque une diurèse aqueuse chez la rate en lactation via l'inhibition de l'activité électrique phasique des neurones vasopressinergiques et l'inhibition de la sécrétion de vasopressine dans la circulation sanguine. Ces données montrent que l'apéline constitue un inhibiteur naturel de l'effet anti-diurétique exercé par la vasopressine (De Mota *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2004 ; Reaux-Le Goazigo *et al.*, *Endocrinology*, 2004). À l'heure actuelle, une étude clinique est en cours chez des volontaires sains au Centre d'Investigation Clinique de l'Hôpital HEGP (en coll. avec le Pr. M. Azizi) afin de déterminer si l'apéline comme la vasopressine participe au maintien de l'équilibre hydrique chez l'homme.

Nous étudions également si l'effet aquarétique de l'apéline est du essentiellement à un effet central via l'inhibition de la vasopressine ou si elle implique aussi un effet périphérique via une action directe sur le rein où nous avons mis en évidence la présence des récepteurs de l'apéline.

Récemment, nous avons montré la présence d'un système apélinergique dans l'antéhypophyse. Par immunohistochimie en utilisant un anticorps spécifique de l'apéline, nous avons mis en évidence dans l'antéhypophyse de rat adulte que la distribution des cellules apélinergiques est similaire à celle des cellules contenant l'ACTH. Par des expériences de double marquage en immunofluorescence, nous avons déterminé le phénotype des cellules exprimant l'apéline, en majorité corticotropes et dans un plus faible pourcentage, somatotropes. De plus, par des expériences d'hybridation *in situ* combinée à de l'immunohistochimie, nous avons montré que l'ARNm du récepteur de l'apéline est synthétisé par les cellules corticotropes suggérant que l'apéline régule la sécrétion d'ACTH par un effet direct via ses récepteurs présents sur ces cellules. Finalement, par des expériences de périfusion d'antéhypophyse, nous avons précisé que l'apéline exerce un effet stimulateur sur la sécrétion d'ACTH. L'ensemble de ces résultats montre que l'apéline antéhypophysaire stimule la sécrétion d'ACTH via une action auto-crine/paracrine.

BIBLIOGRAPHIE 2004-2006

Hus-Citharel A., Iturrioz X., Corvol P., Marchetti J., Llorens-Cortes C. Tyrosine kinase and mitogen-activated protein kinase/extracellularly regulated kinase differentially regulate intracellular calcium concentration responses to angiotensin II/III and bradykinin in rat cortical thick ascending limb. *Endocrinology*, 2006 ; 147 (1) : 451-63.

Llorens-Cortes C., Beaudet A. Apelin, a neuropeptide that counteracts vasopressin secretion. *Med. Sci. (Paris)*. 2005 ; 21 (8-9) : 741-6. Review. French.

Reaux-Le Goazigo A., Iturrioz X., Fassot C., Claperon C., Roques B.P., Llorens-Cortes C. Role of angiotensin III in hypertension. *Curr. Hypertens Rep.*, 2005 ; 7 (2) : 128-34. Review.

El Messari S., Iturrioz X., Fassot C., De Mota N., Roesch D., Llorens-Cortes C. Functional dissociation of apelin receptor signaling and endocytosis : implications for the effects of apelin on arterial blood pressure. *J. Neurochem.*, 2004, Sep. 90 (6) : 1290-301.

Rozenfeld R., Muller L., Messari S.E., Llorens-Cortes C. The C-terminal domain of aminopeptidase A is an intramolecular chaperone required for the correct folding, cell surface expression, and activity of this monozinc aminopeptidase. *J. Biol. Chem.*, 2004 ; 279 (41) : 43285-95.

De Mota N., Reaux-Le Goazigo A., El Messari S., Chartrel N., Roesch D., Dujardin C., Kordon C., Vaudry H., Moos F., Llorens-Cortes C. Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004 ; 101 (28) : 10464-9.

Reaux-Le Goazigo A., Morinville A., Burlet A., Llorens-Cortes C., Beaudet A. Dehydration-induced cross-regulation of apelin and vasopressin immunoreactivity levels in magnocellular hypothalamic neurons. *Endocrinology*, 2004 ; 145 (9) : 4392-400.

Fournie-Zaluski M.C., Fassot C., Valentin B., Djordjijevic D., Reaux-Le Goazigo A., Corvol P., Roques B.P., Llorens-Cortes C. Brain renin-angiotensin system blockade by systemically active aminopeptidase A inhibitors : a potential treatment of salt-dependent hypertension. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004 ; 101 (20) : 7775-80.

Dynamique et physiopathologie des réseaux neuronaux (U 667)

Responsable : Jean-Michel DENIAU

Les travaux de l'unité 667, équipe accueillie au Collège de France, dirigée par Jean-Michel Deniau est consacrée à l'étude des propriétés fonctionnelles normales et pathologiques des réseaux neuronaux du cortex cérébral et des ganglions de la base. Cet ensemble de structures du système nerveux central qui est soumis à la régulation des grands systèmes aminergiques ascendants (dopamine, sérotonine, acétylcholine, noradrénaline) joue un rôle essentiel dans le contrôle adaptatif du comportement. Chez l'homme, le dysfonctionnement pathologique de ces structures est responsable de profonds troubles moteurs et cognitifs tels qu'on les observe dans la maladie de Parkinson, les mouvements involontaires de type choréique ou dystonique, les troubles obsessionnels et compulsifs ou encore l'épilepsie-absence. Notre projet s'inscrit dans une démarche de recherche fondamentale et physiopathologique intégrée associant des approches pluridisciplinaires électrophysiologique, neurochimique et pharmacologique dans des modèles rongeurs des pathologies humaines.

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES ET CONTRÔLE ENDOGÈNE DE L'ÉPILEPSIE-ABSENCE
Stéphane Charpier, Séverine Mahon, Jeanne Paz, Pierre-Olivier Polack

Notre équipe étudie les mécanismes de déclenchement et de contrôle des épilepsies-absences, épilepsies généralisées non convulsives de l'enfant s'exprimant essentiellement par une altération transitoire de la conscience. Nous utilisons comme modèle expérimental de cette pathologie le rat GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg) qui présente spontanément des décharges pointées ondes associées à un arrêt transitoire de l'activité locomotrice. Par des enregistrements combinés de l'activité intracellulaires et électroencéphalographiques, nous avons récemment montré que les paroxysmes électriques associés aux crises d'ab-

sence étaient initialement déclenchés au niveau des neurones des couches profondes du cortex somatosensoriel. L'excitabilité accrue de ces neurones, qui résulte notamment d'un potentiel de membrane plus dépolarisé, est responsable d'une décharge élevée de potentiels d'action en dehors et durant les crises responsable d'un embrasement des circuits cortico-thalamiques. Par ailleurs, nous poursuivons nos travaux sur le contrôle de ces paroxysmes corticaux par les circuits des ganglions de la base. Nous avons montré que les neurones thalamo-corticaux du noyau ventro-médian du thalamus, principale cible de substance noire réticulée (sortie des ganglions de la base), présentaient lors des crises des oscillations supraliminaires synchrones et que leur désynchronisation induisait un arrêt des crises. L'ensemble de nos travaux démontre que les crises d'absence sont initiées au niveau d'un foyer cortical et que les ganglions de la base, par leur circuit de retour vers le cortex cérébral, constituent un système de contrôle endogène des crises.

MÉCANISMES D'ACTION DE LA STIMULATION CÉRÉBRALE À HAUTE FRÉQUENCE

Nicolas Maurice, Bertrand Degos

L'hyperactivité du noyau subthalamique (NST), seule structure glutamatergique des ganglions de la base est responsable des troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson. La stimulation électrique à haute fréquence (SHF) du NST est utilisée avec succès pour améliorer les troubles moteurs de cette pathologie. Les mécanismes responsables de ces effets bénéfiques restent controversés. Des études ont montrées qu'en plus de produire une inactivation locale du NST, la SHF du NST active des fibres afférentes et/ou efférentes au NST. Dans les modèles anatomo-fonctionnels d'organisation des ganglions de la base, le NST influence l'excitabilité du cortex moteur via ses projections sur les structures de sortie des ganglions de la base qui innervent le réseau thalamo-cortical. L'ensemble des connexions du NST n'est pas pris en compte dans ces modèles. Or ces connexions sont de nature à remettre en cause nos conceptions des modalités de traitement de l'information au sein des ganglions de la base et des mécanismes d'action de la SHF. Nous avons réalisé une étude dont le but était de caractériser, à l'aide d'approches anatomique et électrophysiologique, les relations entre le NST et le cortex cérébral. Nos résultats indiquent que le NST innerve les cortex moteur, somatosensoriel et préfrontal de façon topographique. La correspondance entre l'organisation topographique des projections cortico-subthalamiques et subthalamo-corticales suggère l'existence d'une boucle cortico-subthalamo-corticale. Dans la boucle motrice, les neurones subthalamo-corticaux reçoivent une forte influence excitatrice du cortex moteur. Une telle boucle subthalamo-corticale pourrait intervenir dans les déficits moteurs de la maladie de Parkinson et participer aux effets bénéfiques de la SHF du NST, via l'activation du cortex moteur.

INTERACTIONS LOCALES (SYNAPSES CHIMIQUES ET ÉLECTRIQUES) DANS LES GANGLIONS DE LA BASE ET PLASTICITÉ CORTICO-STRIATALE

Laurent Venance, Marie Vandecasteele, Élodie Fino

Le striatum et la substance noire pars compacta (SNc) sont deux noyaux clés du système des ganglions de la base et jouent un rôle majeur dans l'apprentissage sensori-moteur, en particulier la mise en place des habitudes motrices. Par des enregistrements en double patch-clamp, nous avons étudié les modalités d'interactions cellulaires au niveau de la SNc. Nous avons mis en évidence l'existence d'une transmission chimique inhibitrice entre les neurones dopaminergique nigro-striataux de la SNc. Celle-ci a été observée entre la plupart des neurones dopaminergiques et est bidirectionnelle. Elle est médiée par la dopamine qui exerce un effet inhibiteur sur le courant cationique de type Ih. Cette transmission chimique coexiste avec une transmission électrique (canaux intercellulaires de type jonction communicante). Ces deux modes d'interaction ont des effets opposés sur le potentiel de membrane et leur poids respectifs dépend du niveau de polarisation cellulaire. Ces résultats suggèrent que les transmissions chimiques et électriques interagissent pour moduler le patron de décharge de ces cellules.

Par ailleurs, nous avons poursuivi l'étude de la transmission et de la plasticité cortico-striatale. Utilisant un plan de coupe de tranche de cerveau préservant les connexions cortico-striatales, nous avons préalablement montré pour la première fois qu'une stimulation intra-corticale peut induire une potentialisation ou une dépression à long-terme des synapses cortico-striatales au niveau des mêmes neurones efférents du striatum et mis en évidence une plasticité de type « spike-timing dependent plasticity » (STDP) dont le décours est inverse de celui observé jusqu'à ce jour chez les mammifères. En effet, une LTP est induite quand la décharge du neurone striatal précède la stimulation des afférences cortico-striatales et, à l'inverse une LTD quand l'activation du neurone striatal suit la stimulation corticale. Ce travail a été poursuivi par l'étude de la transmission et plasticité cortico-striatale dans les interneurons (GABAergiques et cholinergiques) striataux, deux populations neuronales qui jouent un rôle essentiel dans le contrôle de l'excitabilité des neurones de projection du striatum. Les interneurons cholinergiques montrent une STDP similaire à celle observée au niveau des neurones de sortie striataux (LTP en séquence de stimulation pré-postsynaptique et une LTD en condition post-présynaptique) alors que les interneurons GABAergiques développent une STDP classique similaire à celle observée dans différentes structures du système nerveux central des mammifères.

RÉGULATION DE LA « BALANCE DOPAMINE-ACÉTYLCHOLINE » DANS LE TERRITOIRE LIMBIQUE DU STRIATUM DORSAL CHEZ LE RAT : RÔLE DES PEPTIDES OPIOIDES ET TACHYKININES

Marie-Lou Kemel, Sylvie Pérez, Élisabeth Di Lullo

Les peptides opioïdes et tachykinines sont très enrichis dans le striatum. Dans le territoire sensorimoteur, les tachykinines, via les récepteurs NK1, facilitent la

libération de l'acétylcholine. Toutefois, cette régulation est observée uniquement lors de la suppression du contrôle dopaminergique inhibiteur de la libération de l'acétylcholine. Ainsi, les tachykinines participent à l'hypercholinergie striatale consécutive à la dégénérescence des neurones dopaminergiques (modèle expérimental de la maladie de Parkinson). En rétablissant l'équilibre de la balance dopamine-acétylcholine, les antagonistes des récepteurs aux tachykinines constituent une nouvelle famille de substances « anti-cholinergiques » qui pourraient avoir des effets bénéfiques dans la correction de certains troubles moteurs.

Dans le territoire limbique du striatum dorsal, en plus des récepteurs NK1 aux tachykinines, les interneurons cholinergiques sont régulés par des récepteurs opioïdes de type mu qui inhibent la libération de l'acétylcholine. Le blocage simultané des contrôles dopaminergique (via récepteurs D2) et enképhalinergique (via récepteurs opioïdes mu) inhibiteurs de la transmission cholinergique a permis de révéler la facilitation exercée par les tachykinines (via récepteurs NK1) sur la libération de l'acétylcholine. Dans ce territoire, les tachykinines participent donc aussi à l'hypercholinergie striatale induite par la perte du contrôle dopaminergique et certains antagonistes de cette transmission pourraient contribuer au rétablissement de ce déséquilibre. Le territoire limbique du striatum dorsal appartient aux circuits fronto-striataux impliqués dans des pathologies neuropsychiatriques tels que les troubles obsessionnels et compulsifs ou le syndrome de Gilles de la Tourette. Les altérations des neurotransmissions striatales pourraient participer aux dysfonctionnements des circuits limbiques fronto-cortico-ganglions de la base dans les pathologies fronto-striatales. Nos résultats soulignent l'intérêt des transmissions peptidergiques en tant que cible potentielle pour le traitement des troubles cognitifs associés à ces pathologies.

Groupe de neuroscience théorique (GNT)

Responsable : Misha TSODYKS / Boris GUTKIN

Composition : **Misha Tsodyks**, directeur honoraire ; **Boris Gutkin**, CNRS CR1 ; **Sophie Deneve**, CNRS CR2 ; **Udo Ernst**, postdoctorant ; **Gianluigi Mongillo**, postdoctorant ; **Michiel Remme**, postdoctorant ; **Nabil Bouaouli**, thésard ; **Pierre Morel**, thésard.

Les neurosciences théoriques sont une discipline en plein essor dont l'objectif est de produire des modèles quantitatifs et prédictifs du fonctionnement du cerveau. Elles se trouvent au carrefour des neurosciences expérimentales, de la psychologie, de la médecine (psychiatrie, neurologie) et des sciences de l'ingénieur (mathématiques, physique, informatique). Elles ne sont cependant réductibles à aucune de ces disciplines et proposent une voie autonome pour expliquer des

phénomènes complexes qui résistent à l'approche empirique. Grâce à des modèles mathématiques et des simulations, elles peuvent offrir une meilleure compréhension des fonctions nerveuses et induire des échanges et des collaborations fructueuses sur l'étude du système nerveux.

Nous sommes une équipe de dix chercheurs qui formons le groupe de neuroscience théorique créé en janvier 2006 à l'initiative du Collège de France, de l'ENS, et du CNRS, en réponse à un appel d'offre. Grâce à l'obtention d'une « Marie Curie Team of Excellence Award » dont le but est de promouvoir la création de jeunes équipes indépendantes d'excellence au niveau européen, nous avons pu développer fortement nos activités scientifiques, en recrutant en particulier 5 postdocs et 3 doctorants. Dans cette dynamique, notre but aujourd'hui est de créer un groupe de recherche stable qui pourra accueillir des chercheurs et universitaires de haut niveau pour développer sur le long terme une démarche dans le domaine des neurosciences théoriques ainsi que des enseignements de qualité dans les filières universitaires. Notre projet scientifique est ouvert aux différents niveaux de modélisation qui font la richesse des neurosciences théoriques, de la biophysique du neurone aux fonctions perceptives, motrices et cognitives du cerveau, dans le but de répondre aux grandes questions des neurosciences : quelles sont les bases biophysiques de l'apprentissage et de la mémoire ? Comment les neurones codent-ils et traitent-ils l'information en rapport avec leurs propriétés biophysiques ? Comment émergent les propriétés temporelles des réseaux de neurones ? Comment des fonctions sont-elles apprises et réalisées par des populations de neurones ? Quelles sont les bases neuronales des grandes fonctions du cerveau ? Quelles sont les origines des dysfonctionnements du cerveau liés à des pathologies ?

L'identité et l'unité du projet repose sur la convergence des efforts développés pour produire des modèles des bases neurales des comportements adaptatifs, c'est-à-dire des modèles quantitatifs et prédictifs de l'apprentissage de nouveaux comportements et de l'adaptation des comportements existants à des modifications de l'environnement (perturbations) ou du système nerveux (prise de médicament, pathologie). Par construction, les modèles proposés ont pour objectif de reproduire à la fois le comportement (temps de réaction, formes spatio-temporelles des actions motrices, taux de performance, nature des erreurs, etc.) et les représentations neuronales associées (activités unitaires et de populations de neurones), et ainsi de relier à travers une approche multi-échelle, les phénomènes locaux moléculaires/cellulaires (excitabilité, plasticité, transmission/modulation) aux opérations neuronales collectives émergentes (décision, action, apprentissage, mémoire) qui organisent les comportements. La validation des modèles repose à la fois sur une démarche formelle d'analyse et démonstration mathématique et sur des simulations numériques dont les résultats peuvent être mis en correspondance avec des données expérimentales (enregistrements unitaires, mesures de performance, etc.). L'originalité du projet est d'afficher clairement la nécessité des modèles dans le cadre des neurosciences intégratives et de mettre le développement de modèles au centre de la démarche scientifique.

Exemples de projets scientifiques

Les projets de recherche proposés couvrent un vaste ensemble de domaines en neuroscience théorique, mais leur but commun est de lier la structure, la dynamique et la fonction des circuits et des systèmes neuronaux, à de multiples niveaux d'analyses : de moléculaire à cellulaire, cognitif, et comportemental. La recherche est organisée selon des thèmes chacun pris en charge par un membre de l'unité. Cependant chacun de ces thèmes correspond à un projet collaboratif avec d'autres membres de l'unité et avec des institutions extérieures.

Neurocomputational theory of drug addiction (Boris Gutkin)

Addiction presents a complex behavioral process whose causes can be postulated on a multiplicity of levels, from molecular and pharmacological to cognitive. This combined theoretical/experimental study shall identify the site of action of the drug (nicotine) at the neuronal level and consider the computational consequences of its effects at the circuit and network levels. This project then will bridge the neural and receptor level findings with the behavioural/cognitive level.

Dynamics and Computation in Neurons and circuits (Boris Gutkin)

This work focuses on developing a dynamical theory of spike generation in cortical neurons, its implications for neural coding and network dynamics. We have previously showed that differences in neuronal response can be partially explained by two types of bifurcations that underlie the generation of spikes (Ermentrout 1996). This has led to a general dynamical theory of spike generation and excitability in cortical neurons (Gutkin and Ermentrout 1998). We are now collaborating with electro-physiologists to test the predictions for the theory ; particularly under the influence of neuromodulators and *in vivo*.

Bases neuronales de l'inférence Bayésienne (Sophie Deneve)

De nombreuses tâches sensorielles et motrices ont été récemment interprétées dans un contexte Bayésien : le comportement animal et humain, en particulier les biais perceptuels et moteurs, peuvent être expliqués par des calculs probabilistes inférant l'état sensoriel et moteur le plus probable en combinant de multiples entrées sensorielles bruitées et ambiguës avec des connaissances *a priori*. Cependant, très peu de choses sont connues sur les bases neuronales de ces calculs probabilistes. Le but de nos travaux est de proposer et tester des modèles de représentation des incertitudes et de calcul Bayésien par les réseaux de neurones corticaux. Pour cela, nous combinons d'une part une approche théorique, utilisant des notions issues de la théorie des statistiques et de l'apprentissage machine (i.e. fonctions de bases, théorie de l'information, réseaux Bayésiens), des simulations montrant que ces calculs peuvent être effectués et appris dans des réseaux corticaux réalistes, avec des neurones émettant des potentiels d'actions, et une approche expérimentale d'autre part (enregistrements électrophysiologiques chez le singe en situation comportementale et psychophysique chez l'homme)

visant à tester ces modèles. Nous appliquons cette approche à l'intégration multi-sensorielle (en collaboration avec Jean René Duhamel), à l'intégration sensorimotrice (en collaboration avec Pierre Baraduc et Emmanuel Guigon), et enfin à une réinterprétation générale de la physiologie des réseaux et des neurones à potentiels d'action (en collaboration avec Boris Gutkin).

Dynamics of brain networks and circuits (Misha Tsodyks)

My research focuses on the field of theoretical and computer modelling in neuroscience. My main interests lie in studying the properties of large-scale neuronal networks, which are responsible for such brain functions as learning, memory, processing of sensory information, and spatial navigation. Understanding these complex functions requires a multidisciplinary approach, comprising techniques and ideas of neurobiology, physics, and computer science. Subprojects include :

Dynamical features of neocortical synaptic transmission

Chemical transmission across virtually all synapses in the peripheral and central nervous systems changes during a sequence of presynaptic action potentials. Collaborating with the lab of Dr. Henry Markram, I developed a phenomenological model of dynamic synapses, which is characterized by a limited set of parameters (Tsodyks & Markram 1996, 1997, Markram, Wang & Tsodyks, 1998). Recently, I was applying this model to studying the effects of dynamic synapses on information processing in large neocortical networks, in particular the primary auditory cortex (A1).

Cooperative dynamics of neuronal ensembles in primary visual cortex

I am collaborating with the lab of Dr. Amiram Grinvald in order to understand the remarkable spatio-temporal patterns of population activity of neuronal ensembles in the primary visual cortex (V1/V2) as revealed by real-time optical imaging. Specifically, we are trying to (1) see whether the idea of cortical states determined by intra-cortical connections can be substantiated by these experiments and (2) to find out if there is a relationship between cortical states and representation of the external stimulus.

Modeling context-dependent learning in the visual cortex

This project is pursued in collaboration with Prof. Dov Sagi. We observed recently that by surrounding the target with a chain of masks when the subjects practice contrast discrimination task leads to significant improvement in performance, while simple practice leaves the performance at the baseline level. In (Adini *et al.*, 2002, Tsodyks *et al.*, 2004), I modeled this surprising effect with synaptic learning rule that I previously derived in my work on spike time dependent plasticity.

Laboratoire des Études sémitiques anciennes
(composante de l'Unité mixte de recherche fédérative
« Orient et Méditerranée », UMR 8167)

Responsable : Christian Julien ROBIN

Les recherches du Laboratoire des Études sémitiques anciennes portent sur le monde sémitique occidental ancien, c'est-à-dire sur les peuples de l'Antiquité qui utilisaient des langues du groupe sémitique occidental et les écrivaient dans une écriture alphabétique. Le terme de « monde », volontairement souple, souligne que le champ d'études de la formation comprend aussi les zones d'expansion de ces cultures sémitiques occidentales hors du Proche-Orient, Afrique du Nord pour la culture phénicienne, Éthiopie et Érythrée pour les Sabéens, bassin méditerranéen pour la culture juive, Mésopotamie, plateau iranien et Asie en général pour la culture araméenne et plus tard syriaque. Si les recherches de l'équipe portent principalement sur les textes, qu'ils soient épigraphiques ou littéraires, l'archéologie occupe une place importante, puisque plusieurs membres de l'équipe sont archéologues ou participent à des missions archéologiques. Les activités de recherches de l'unité couvrent le champ des études épigraphiques, archéologiques, historiques, linguistiques, littéraires, philosophiques et religieuses.

En 2006, le LESA comptait 28 membres : 8 chercheurs CNRS (plus 2 émérites), 1 ITA CNRS et 17 enseignants chercheurs.

Ce rapport présente uniquement les recherches collectives menées au sein du LESA ; il n'énumère pas les activités individuelles (publications, conférences, missions, enseignements, etc.) de chacun des membres, qui sont très diverses et ne peuvent tenir en quelques pages.

L'année écoulée a été marquée par deux événements majeurs : l'intégration du LESA, à partir du 1^{er} janvier 2006, dans une nouvelle UMR à structure fédérative (UMR 8167 « Orient et Méditerranée ») qui rassemble cinq équipes (Mondes sémitiques, Byzance, Médecine grecque, Lenain de Tillemont et Islam médiéval) et la mise en route d'un projet financé par l'Agence nationale de la recherche.

1. Le projet ANR « De l'Antiquité tardive à l'Islam », DATI
 (responsable : Christian Julien Robin)

Ce projet (décembre 2005-décembre 2008), qui mobilise un tiers des chercheurs du LESA et dispose de moyens importants, est mené en collaboration avec deux autres laboratoires de l'UMRF « Orient et Méditerranée », ainsi qu'avec l'Institut de Recherche sur l'Histoire des Textes et la fondation Noja Noseda. Sa mise en œuvre a entraîné une réorganisation des programmes du LESA.

DATI cherche à répondre à deux interrogations : y a-t-il véritablement une rupture lors de l'apparition de l'Islam et, s'il y en a une, quelle en est la nature ?

Au moment où le projet a été rédigé, l'intention était de montrer que cette rupture était beaucoup moins évidente qu'on ne le prétendait. Le schéma traditionnel est en effet :

- une Arabie arriérée, isolée et misérable, qui devient conquérante grâce à la puissance mobilisatrice de la nouvelle religion ;
- un Proche-Orient qui a maintenu sa prospérité à un niveau satisfaisant malgré les crises du VI^e et du début du VII^e s. (grande peste de Justinien et guerres byzantino-perses), et qui est ruiné par l'invasion arabe.

Cette reconstruction du passé se fonde principalement sur les sources écrites. Or la fouille archéologique des sites du Proche-Orient et de l'Afrique du Nord, occupés pendant la période cruciale des VI^e-VIII^e siècles, donne une image assez différente. On n'observe aucun changement brutal dans les modes de vie, aucune destruction systématique, aucune conversion massive à la nouvelle foi, mais la poursuite d'évolutions engagées de longue date.

De plus, alors que, selon la vision traditionnelle, l'Arabie à la veille de l'Islam est un désert dominé par des nomades illettrés, païens et sans organisation politique stable, les découvertes archéologiques récentes révèlent qu'il existe un État stable et puissant, dominant la moitié sud-ouest de la Péninsule, et que l'usage de l'écriture est généralisé.

Depuis un an, cependant, la perspective s'est radicalement transformée. En Arabie, il apparaît de plus en plus clairement qu'une forte régression intervient à partir du III^e s. è. chr. et qu'elle culmine pendant le VI^e. Sur la plupart des sites archéologiques, pendant les derniers siècles avant l'Islam, aucune présence n'est aisément décelable parce qu'on cesse de construire en pierre, que les inscriptions se font rares et que les objets de la vie quotidienne sont de plus en plus rustiques et difficiles à distinguer des productions comparables des époques antérieures. Dans ce contexte, la venue de l'Islam se traduit par une véritable renaissance, qui durera deux siècles environ.

La surprise vient de ce que la même constatation commence à émerger de l'étude de certains sites du Négev et de Jordanie. Dans ces régions, les marques de déclin apparaissent beaucoup plus tôt qu'on ne le disait. Quant à la conquête arabe, loin de provoquer une ruine définitive, elle la retarderait, permettant une certaine renaissance.

Il importe désormais de mieux définir ce qu'on entend par « déclin », « récession » ou « crise » et d'élaborer des outils pour mesurer ces phénomènes.

En plus de ce thème central, le projet comporte un certain nombre de questions connexes. Il s'intéresse à la réception de l'islam en Syrie, en Égypte et en Afrique du Nord. Les papyrus (en grec, en arabe ou plus rarement bilingues) datant des premières décennies de l'Islam ont été négligés jusqu'à ce jour. Quant aux inscriptions et aux colophons de manuscrits syriaques, ils n'ont été publiés et utilisés que très ponctuellement. Les nombreuses fouilles en Syrie, Palestine,

Égypte et Tunisie commencent à donner une image plus nette de la société au début de l'époque umayyade. Ainsi, à travers des recherches sur l'onomastique, sur les pratiques administratives et sur la géographie de l'implantation chrétienne et musulmane pourra-t-on dégager une vision plus nette de la diffusion de l'islam au Proche-Orient et en Afrique du Nord dans la première partie de l'époque umayyade.

Un dernier objectif est une histoire des textes sacrés, sous deux aspects. D'abord l'étude du texte biblique utilisé par les Chrétiens du Proche-Orient à la veille de l'Islam, en syriaque, et l'hypothèse d'une éventuelle traduction arabe, sur laquelle les réminiscences coraniques auraient pu se fonder. Ensuite, la formation du corpus coranique, qui a été renouvelée par la découverte en 1973 d'un ensemble exceptionnel de feuillets coraniques très anciens dans le faux plafond de la grande mosquée de San'â', au Yémen, qui pourraient dater de la fin du VII^e s. mais qui ne sont encore pratiquement pas étudiés. Soixante-neuf de ces feuillets, qui proviennent d'un même volume, présentent l'intérêt considérable de recouvrir un texte coranique encore plus ancien (« Palimpseste de San'â' »).

Opérations menées dans le cadre de DATI

— 5-7 février 2006, Jérusalem, colloque « Le judaïsme en Arabie des origines à l'aube de l'Islam », organisé par Christian Julien Robin (Centre de Recherche français de Jérusalem et LESA). Réunion de 18 chercheurs aux spécialités diverses (inscriptions et archéologie de l'Arabie antique ; judaïsme yéménite médiéval ; histoire des religions – christianisme byzantin, judaïsme antique ou manichéisme – et formation de l'Islam) (Briquel-Chatonnet, Gorea, Robin).

— 23 février-1^{er} mars : mission à Londres pour l'étude des manuscrits syriaques de la British Library (Briquel-Chatonnet et Desreumaux).

— 13 mars 2006, Le Caire : réunion consacrée au projet de numérisation des plus anciens corans, avec des collègues égyptiens des Archives et de la Bibliothèque nationale (Robin).

— 11-22 juin : mission de prospection épigraphique en Arabie sa'ûdite (Robin, Arbach, Gajda).

— 11-25 juin : mission de prospection des inscriptions syriaques en Syrie (Briquel-Chatonnet et Desreumaux).

— 1-7 juillet, participation au colloque « From Jâhiliyya to Islam », Jérusalem (Robin).

— 28 et 29 août, Collège de France : atelier « Bilan clinique de l'Arabie à la veille de l'Islam », 15 intervenants (Nehmé, Robin, Schiettecatte).

2. *Autres recherches de terrain*

Comme les années précédentes, les membres du LESA ont été très présents sur un grand nombre de terrains étrangers. Les fouilles et prospections entreprises

précédemment ont été poursuivies au Yémen (deuxième campagne de fouille à Hasî, sous la direction de Hédi Dridi, août-septembre 2005), en Arabie sa'ûdite (cinquième campagne de terrain à Madâ'in Sâlih, novembre-décembre 2005), Jordanie (al-Khariba al-Samrâ', fouille sous la direction d'Alain Desreumaux et Jean-Baptiste Humbert ; Pétra, relevés épigraphiques et archéologiques par Marie-Jeanne Roche), Syrie (Ra's Ibn Hânî, sous la direction de Jacques Lagarce ; Tell Masaikh sous la direction de Maria-Grazia Masetti-Rouault).

Toujours en Syrie, trois membres du laboratoire (Pierre Bordreuil, Hedwige Rouillard-Bonraisin et Arnaud Sérandour) ont participé comme épigraphistes à la Mission de Ra's Shamra. Enfin, en Tunisie, Sandrine Crozet a participé en juin 2006 aux fouilles archéologiques de Jbel Oust.

Au Liban, le patriarcat syriaque catholique a officiellement confié à Françoise Briquel-Chatonnet et à Alain Desreumaux l'établissement du catalogue des manuscrits syriaques du monastère de Charfet : fonds Rahmani, fonds Charfet, fonds patriarcal, comprenant en tout environ 800 manuscrits. La première mission, en mai 2006, avait pour but d'évaluer l'ampleur de la tâche et commencer ce catalogage.

3. Préparation d'ouvrages de référence

Les membres du LESA jouent un rôle majeur dans diverses entreprises de longue durée. Ce sont tout d'abord les grands recueils d'inscriptions sémitiques publiés par l'Académie des Inscriptions et Belles-Lettres.

— Inventaire des inscriptions sudarabiques (Christian Julien Robin)

Six volumes ont déjà été publiés. Un septième a été achevé en 2006 : Sergueï Frantsouzoff, *Raybûn. Kafas/Na'mân, temple de la déesse dhât Himyam*, avec une contribution archéologique d'Aleksandr Sedov et Jurij Vinogradov, 245 p. et 174 pl. Ce volume contient l'édition des inscriptions que la Mission russe de Raybûn (Hadramawt, Yémen) a trouvées en fouille.

— Recueil des inscriptions syriaques (Françoise Briquel-Chatonnet et Alain Desreumaux)

Le projet, qui a trouvé sa forme définitive à la suite de la Table ronde du 7 novembre 2003, prévoit une dizaine de volumes. Les deux premiers (Kérala et 'Irâq) sont en voie d'achèvement.

— Inventaire des inscriptions nabatéennes (Laïla Nehmé)

Quatre chantiers, dont trois correspondent à des ensembles épigraphiques régionaux et le quatrième à un ensemble transversal, ont été ouverts depuis 2002. Il s'agit d'une part du corpus des inscriptions de Pétra (Jordanie), de Bosra (Syrie) et des inscriptions associées à des sanctuaires sur le site de Madâ'in Sâlih, ancienne Hegra (Arabie sa'ûdite) et d'autre part du corpus des inscriptions nabatéennes dites « transitaires » et arabes dont la date est comprise entre le III^e et le VII^e siècle de l'ère chrétienne, donc datées de la période durant laquelle s'est formée l'écriture arabe.

Il s'agit également de la nouvelle Bible de Jérusalem (appelée « La Bible dans ses traditions ») que prépare l'École biblique et archéologique française de Jérusalem ; cette nouvelle édition est préparée par un vaste réseau international, auquel collaborent plusieurs professeurs de l'EBAF membres du LESA, ainsi que Marie-Françoise Baslez, Maria Gorea, Hedwige Rouillard-Bonraisin ou Arnaud Sérandour. Il faut mentionner également la publication des manuscrits de Qumrân (Émile Puech) et la rédaction d'un *Dictionnaire des racines sémitiques* (François Bron et Antoine Lonnet).

**Centre d'histoire de civilisation de Byzance
(UMR 7572 depuis le 1/1/2007 UMR 8167)**

Responsable : Jean-Calude CHEYNET

Les membres du Centre ont continué à assurer leurs séminaires dans les universités de Paris I (Michel Kaplan, Catherine Jolivet) Paris IV (Jean-Claude Cheynet, Bernard Flusin, à l'EPHE (Denis Feissel, Bernard Flusin, Constantin Zuckerman). Au Centre lui-même le séminaire sur Anastase le Sinaïte, animé par Vincent Déroche, qui conduira à terme à la traduction des *Questions et Réponses*.

L'un des plus anciens programmes du Centre, institué par Paul Lemerle et continué par J. Lefort, qui assure la publication des Archives du Mont Athos, a produit un nouveau et gros volume, le second consacré aux archives du monastère de Vatopédi.

Il faut signaler également l'achèvement d'un projet de longue haleine, sous la direction de Cécile Morrisson, sur les trésors monétaires découverts dans les Balkans entre 491 et 713, documentation qui éclaire une époque où les sources narratives et documentaires sont très modestes. L'ouvrage paru dans la collection « Réalités byzantines » a bénéficié du soutien financier de la fondation Ébersolt.

La collection des *Monographies des Travaux et mémoires* a connu un vif développement cette année en liaison avec la préparation du Congrès général des études byzantines qui s'est tenu en août 2006 à Londres. Sept nouveaux volumes ont paru :

— *Lire et écrire à Byzance*, éd. par B. Mondrain, Directrice d'études à l'EPHE, qui est désormais membre de notre centre.

— *Chroniques d'épigraphie byzantine* par D. Feissel, qui a rassemblé presque vingt années de son *Bulletin épigraphique* de la *Revue des études grecques*, en reclassant toute la documentation et en la dotant d'un index. Ce travail devrait devenir un ouvrage de référence pour tout chercheur utilisant l'épigraphie grecque chrétienne.

— *La fortune des grands monastères byzantins (fin du X^e-milieu du XIV^e siècle)* par K. Smyrlis. L'auteur donne une utile synthèse sur l'aspect économique du monachisme byzantin en tirant profit de sa grande familiarité avec les Archives de l'Athos à la publication desquelles il participe activement.

— *Les nécropoles de Viminiacum à l'époque des Grandes Migrations*, éd. par I. Ivanisević, M. Kazanski et A. Mastykova. Cette étude des nécropoles d'un poste avancé romain puis byzantin sur le Danube illustre un processus migratoire de première importance pour l'histoire européenne et entre dans le cadre plus large d'un GDRE créé par le CNRS en 2005 sur la formation des États d'Europe centrale et orientale.

— *Pèlerinages et lieux saints dans l'Antiquité et le Moyen Âge. Mélanges offerts à Pierre Maraval*. Ce livre, édité par trois membres du centre, honore un collègue de l'Université de Paris IV qui fit sa thèse sous la direction de G. Dagron.

— *Recherches sur la chronique de Jean Malalas*. II^e éd. par S. Augusta-Boulatot, J. Beaucamp, A.-M. Bernardi et E. Caire, prolonge l'étude de cette importante chronique universelle du VI^e siècle.

— *La Crimée entre Byzance et le Khaganat khazar*, éd. par C. Zuckerman. Cet ouvrage issu d'une table ronde organisée par l'éditeur au Collège de France en novembre 2005 réunit les contributions des archéologues, des philologues (éditant les textes en grec, en arménien ancien et en slavon) et des historiens pour donner une nouvelle image de la périphérie nord de l'empire byzantin durant les « siècles obscurs ».

La première journée d'une série de trois consacrées à l'Enfant de l'Antiquité au Moyen Âge, organisée par Béatrice Caseau, s'est tenue le 14 mars sous la présidence de Michel Tardieu.

Le Centre d'histoire et de civilisation de Byzance a donc assuré la publication de huit volumes à temps pour la tenue du Congrès général des Byzantinistes, à Londres, les 21-26 août 2006.

Centre de recherche sur les civilisations chinoise, japonaise et tibétaine (UMR 7133)

Responsable : Alain THOTE

Le Centre de recherche sur les civilisations chinoise, japonaise et tibétaine est issu du regroupement de trois équipes (UMR 8583, FRE 2886 et UMR 8047) fait à l'initiative du CNRS. Créé en janvier 2006, il conserve aujourd'hui une organisation tripartite, mais se donne pour mission à long terme d'exploiter des matériaux permettant de rompre avec le cloisonnement géographique et culturel

qu'implique la spécificité de ses trois composantes. Parmi les premiers programmes transversaux entrepris au sein de l'UMR, signalons le projet *Hôbôgirin* (Dictionnaire encyclopédique du bouddhisme d'après les sources chinoises et japonaises), sous la direction de Jean-Noël Robert.

Chine

L'équipe a continué sa politique d'acquisition de livres en partenariat avec la bibliothèque de l'Institut des Hautes Études Chinoises (IHEC) que dirige Pierre-Étienne Will. Les principales activités de recherche dans le cadre de programmes collectifs ont porté sur les thèmes suivants :

— « Rituels, panthéons et techniques : histoire de la religion chinoise avant les Tang (618-907) » (direction : John Lagerwey)

Ce programme (ACI créée en novembre 2002) s'achève avec la préparation d'un manuscrit de dix-sept articles couvrant l'histoire de la religion chinoise depuis le XIII^e siècle av. J.-C. jusqu'au VI^e siècle de notre ère (sous presse).

— « Structures et dynamique de la Chine rurale » (direction : John Lagerwey)

Publication de six volumes, les tomes 21 à 26 de la collection « Hakka Traditional Society Series » produite par plusieurs équipes chinoises sous la direction de John Lagerwey.

En outre, la maison d'édition Zhonghua shuju de Pékin a réédité 22 articles choisis parmi les onze premiers volumes de la série. Les trois mille exemplaires ont été épuisés en deux semaines et seront bientôt réédités.

— « La matérialité du texte » (direction : Jean-Pierre Drège et Marc Kalinowski)

Ce programme, mis en place en 2005, est centré sur les livres manuscrits depuis leur apparition vers le IV^e s. avant notre ère jusqu'au X^e s. de notre ère. Il porte sur la « mise en page » et l'organisation du texte en prenant en compte les contraintes matérielles dues au support (lamelles de bambou, planches de bois, soie, papier) – autant d'aspects qui ne sont pas du tout étudiés en Chine.

Une table ronde a été organisée le 20 mai 2006, à Paris, avec nos partenaires allemands.

— « Pratiques lettrées en Chine : collectionneurs et éditeurs du XV^e au XIX^e siècle » (direction : Pierre-Henri Durand et Anne Kerlan)

Créé à l'automne 2005, ce programme fonctionne sous la forme d'un séminaire mensuel, où sont intervenus des chercheurs français et un tibétologue chinois, M. Xiong Wenbin, ainsi que le professeur Matsuda Kiyoshi (université de Kyoto).

Un colloque international et interdisciplinaire autour des collections d'art en Chine au XVIII^e siècle, organisé par deux membres du groupe (Anne Kerlan et Michèle Pirazzoli), s'est tenu les 23 et 24 juin 2006 à l'Institut National d'Histoire de l'Art (INHA).

— « Recherches sur la littérature chinoise »

Publication : Chan Hing-ho (sous la direction de), *Inventaire analytique et critique du conte chinois en langue vulgaire*, tome cinquième, Collège de France,

IHEC, « Mémoires de l'Institut des Hautes Études Chinoises » (vol. VIII-5), Paris, 2006, 320 p. Avec la collaboration de Jacques Dars, Pierre Kaser, Rainier Lanselle et Angel Pino.

— « Populations iranophones de Chine, des Han aux Tang » (direction : Éric Trombert et Étienne de la Vaissière), en association avec les chercheurs iranisans de l'unité « Archéologie d'Orient et d'Occident » de l'École Normale Supérieure.

Publications : Étienne de La Vaissière, Éric Trombert (dir.), *Les Sogdiens en Chine*, Paris, École française d'Extrême-Orient, Études thématiques n° 17, 2005, 444 p., 20 planches couleurs ; *Suteren zai Zhongguo* [Les Sogdiens en Chine], Pékin, Zhonghua shuju, 2005, 502 p., 4 pl. coul. (français/anglais, chinois) (Actes du colloque international sur la présence sogdienne dans la Chine médiévale organisé par le groupe de recherche, Pékin, avril 2004).

Japon

L'équipe de recherche Civilisation japonaise est composée de chercheurs du CNRS et d'enseignants-chercheurs de l'EPHE et de l'université de Paris 7 intimement associés avec l'Institut des Hautes Études Japonaises (IHEJ) du Collège de France. La bibliothèque de cet institut constitue l'une de leurs principales sources de documentation, en même temps qu'elle s'enrichit régulièrement des livres acquis sur les crédits de l'équipe. Elle représente actuellement l'une des meilleures bibliothèques de recherches japonaises en Europe.

L'équipe collabore avec des institutions japonaises prestigieuses, telles que l'Institut National de la Littérature Japonaise et l'Institut d'Historiographie de l'Université de Tôkyô. Elle a publié des ouvrages collectifs, organisé des colloques internationaux et des séminaires de recherche, ainsi que de nombreuses conférences de professeurs invités.

On citera notamment deux programmes réalisés en collaboration avec l'Institut d'Historiographie de l'Université de Tôkyô :

— Le programme *Ofuda*, pour lequel quelque 800 pièces de la collection d'amulettes et de talismans xylographiés réunie par notre regretté collègue Bernard Frank ont été identifiées et intégrées à une base de données. Une sélection de 300 œuvres parmi les plus remarquables a donné lieu à une publication et à une exposition organisée au Japon à l'automne 2006.

— Le projet international *Dictionnaire des sources du Japon classique* décrit en 1 100 notices les sources japonaises datées d'avant l'an 1200. Une version informatique du dictionnaire a été mise en ligne sous forme de base de données sur le site internet de l'Institut d'Historiographie de l'Université de Tôkyô (<http://www.hi.u-tokyo.ac.jp/index.html>). L'ouvrage est à paraître dans la bibliothèque de l'IHEJ à la fin de 2006.

OUVRAGES COLLECTIFS

— Sous la direction d'Annick Horiuchi, *Éducation au Japon et en Chine. Éléments d'histoire*, Paris, Indes savantes, collection Études japonaises, juin 2006, 162 p.

— Sous la direction de Nicolas Fiévé et Setsuko Matsuzaki-Petitmengin, *Collection Kreitmann. L'aube du Japon moderne, vue par un officier français au cours des années 1876-1878*. IHEJ/Équipe Civilisation japonaise/Nihon toshokan kyôkai. Tôkyô : IRD shuppansha, nov. 2005, 298 p. (édition bilingue).

COLLOQUES

— « D'Edo à Tôkyô, construction et représentations d'une culture urbaine (XVIII^e-XIX^e s.) », organisé au Collège de France les 24 et 25 mars 2006 en collaboration avec l'Université nationale d'Ochanomizu (actes bilingues à paraître à l'Université d'Ochanomizu).

— « Culture et modernisme dans les années 1930 », organisé à l'Université de Paris 7 les 26 et 27 mai 2006, dans le prolongement du projet « Culture populaire dans le Japon des années vingt » (actes à paraître aux éditions Piquier).

Jean-Noël Robert, membre de l'équipe, a été élu membre de l'Académie des Inscriptions et Belles-Lettres.

Aire tibétaine

Le séminaire « Rituels et représentations » a choisi en 2006 un nouveau thème de recherches : « Émergence de la modernité au Tibet et dans les pays de l'aire tibétaine ». L'objectif est d'étudier la transformation des rituels traditionnels sous l'effet de la recomposition des identités culturelles, sociales, religieuses et politiques.

Le programme « Histoire et interprétation des textes et des doctrines » a publié quatre numéros de la *Revue d'Études tibétaines* (revue en ligne : <http://www.digitalhimalaya.com/collections/journals/ret/>), avec un accent particulier sur l'histoire et l'étude des manuscrits de Dunhuang, l'analyse des textes canoniques *rnying ma pa*, et les travaux des jeunes chercheurs. La publication du Corpus analytique des manuscrits de Dunhuang est poursuivie en collaboration avec des chercheurs japonais, de même que le développement du programme « Old Tibetan Texts On Line ».

Le programme « Langues et littératures » prépare le deuxième volume du *Dictionnaire thématique français-tibétain du tibétain parlé : L'Homme. Fonctions sensorielles et langage*, qui doit être achevé en 2007.

Le programme « Bhoutan : une marche du monde tibétain », a publié en 2006 les Actes du Congrès de l'IATS (Bhoutan), tenu à Oxford en 2003, et prépare la publication des *Proceedings of the National Library Conference 2005*, Thimphu (Bhoutan), ainsi qu'une étude pluridisciplinaire de la seigneurie d'O rgyan chos gling au Bhoutan central.

Anne Chayet, Nicolas Fiévé et Alain Thote

Le monde indien. Textes, sociétés, représentations
(EA 512, EPHE)

Responsable : Lyne BANSAT-BOUDON

Les études textuelles, au sein de l'équipe, convoquent les disciplines traditionnelles de la philologie. Elles sont également soucieuses des données de terrain, en particulier l'observation des pratiques contemporaines : ainsi le Kutiyattam contribue-t-il à l'intelligence du théâtre sanskrit [L. Bansat-Boudon]. D'autre part, la mise en contexte des textes, l'intérêt porté à l'histoire de leur transmission, ont conduit les philologues à participer aux campagnes de fouilles, assumant un rôle de consultant sur la signification et la destination des trouvailles [C. Scherrer-Schaub]. « Terrain » aussi la collecte des manuscrits ou le relevé des inscriptions [C.S.-S. et G. Gerschheimer].

Une grande partie des travaux de l'équipe témoigne de l'intérêt porté aux **sources (textes, commentaires, inscriptions)**.

À un ample programme d'**éditions et de traductions** (de la philosophie à la grammaire, avec une prépondérance des sources védiques et hindouistes, en particulier çivaïtes) sont associés deux projets : (1) le programme « **Grammaire et mathématiques dans le monde indien** » (ACI coordonnée par G. G.), pour partie achevé (publication d'une monographie concernant la section initiale de la *Kâçikâvrtti* prévue pour début 2007), et (2) le **Corpus des inscriptions khmères** (EA 512/EFEO ; G. G.), projet collectif de longue haleine. Le forum électronique, actuellement réservé aux participants du projet, doit servir de plate-forme d'essai pour la constitution d'un corpus électronique (inventaire, notices des inscriptions, fiches thématiques, reproductions d'estampages et photographies) accessible à terme sur le site internet de l'EFEO.

Trois autres programmes sont regroupés sous l'intitulé « **Construction d'une tradition** ».

— Un projet consacré à la **réécriture**, constante des productions de l'esprit dans le contexte indien, fédère les travaux de plusieurs chercheurs.

— Le programme « **Raisonnement et autorité scripturaire** » se poursuit [sous presse : G. Gerschheimer, « Les "Six doctrines de spéculation" (*shattarkî*) », in *Volume Halbfass*, K. Preisendanz & E. Franco éd.].

— Le programme « **Critique et transmission des textes de l'Inde classique** » est quasi achevé. Au terme de deux ateliers (20/04/2005 et 16/11/2005), un volume regroupant la douzaine de contributions est en préparation.

L'**Histoire du bouddhisme indien et de sa transmission en Asie centrale et au Tibet** (C. S.-S.) constitue un troisième axe de recherche. Il privilégie la collecte et l'examen de **Matériaux** : pour l'étude du Mahâyâna (V), pour celle des *nikâya* (corpus attribué à l'école Mahâsâmghika), pour l'histoire du Tibet ancien (IV), projet poursuivi dans le cadre (1) d'un séminaire post-doc de l'EPHE ;

(2) d'un « International Itinerant Seminar on Old Tibetan Studies » qui se tiendra alternativement en Asie, en Europe et aux USA. S'y ajoutent la continuation des recherches sur le bouddhisme ancien et le repérage des sources anciennes (mission en Chine et au Tibet, mars 2006, & mission au Tibet de l'Ouest, octobre 2006).

PUBLICATIONS

— L. BANSAT-BOUDON (s. dir.), *Théâtre de l'Inde ancienne*, Gallimard (Bibliothèque de La Pléiade), 2006.

— A. GRIFFITHS (avec J. C. EADE et G. GERSCHHEIMER), « La stèle d'installation de Çrī Tribhuvaneçvara : une nouvelle inscription préangkorienne du musée national de Phnom Penh (K. 1214) », *Journal asiatique* 293/1 (2005), pp. 11-43.

— J. C. EADE, « The Astronomy of K. 121 », *Siksaacakr* 7 (2005), pp. 40-45 [trad. en khmer : pp. 130-140].

Plusieurs ouvrages et articles sont sous presse

COLLOQUES

— 2^e colloque du Programme interdisciplinaire « Histoire des savoirs » (CNRS/ministère de la Recherche), les 1-3 déc. 2005, Paris (intervenants : G. G., P. Haag, M. Czernel).

— Colloque international *Angkor - Landscape, City and Temple*, Sydney, 17-22 juillet 2006 (présentation des premiers résultats du « Corpus des inscriptions khmères »).

— « Journées d'études sur Termez », Paris, Collège de France, 7-8 juin 2006 (communication de C. S.-S.).

Institut de recherche et d'histoire des textes
Sections grecque et arabe
(CNRS-UPR 841)

Responsable : Anne-Marie EDDE

Deux des quatorze sections scientifiques de l'Institut de recherche et d'histoire des textes sont accueillies dans les locaux du Collège de France et font partie des Instituts d'Orient : la section grecque et la section arabe. Ces deux équipes (une douzaine de personnes), par un retour constant aux documents originaux, se placent aux sources mêmes de l'histoire ; elles développent des instruments de travail indispensables, en inventariant, analysant et éditant des documents et

des textes ; elles élaborent et gèrent des bases de données utiles au catalogage des manuscrits, ainsi qu'à l'identification des œuvres et de leurs auteurs (Pinakes et Onomasticon Arabicum).

PROGRAMMES DE LA SECTION GRECQUE

a) *Catalogage de manuscrits*

L'année 2005-2006 a été marquée par l'achèvement du catalogue des manuscrits du Patriarcat Œcuménique, fonds de la Panaghia, d'Istanbul (M. Kouroupou et P. Géhin) et la publication de deux articles en rapport avec ce catalogue. Après la publication en 2005, sous la direction de P. Géhin, du répertoire sur « Les manuscrits grecs datés de la première moitié du XIV^e siècle conservés dans les bibliothèques publiques de France » (*MPMA, Series graeca* 1, Brepols), une nouvelle équipe a été constituée sous la direction de C. Förstel (BNF) pour la poursuite du programme (P. Augustin, A. Binggeli). La préparation du volume VII des *Codices Chrysostomici Graeci* sur les manuscrits chrysostomiens de la BNF (P. Augustin) se poursuit.

b) *Textes monastiques coptes*

A. Boud'hors a effectué deux missions en Égypte pour l'étude d'un manuscrit des Canons de Chenouté et l'étude des archives d'un ermite copte du VII^e siècle (800 ostraca). La publication de tous ces textes est en cours.

c) *Activités philologiques*

Plusieurs éditions critiques de textes grecs sont en cours pour la Collection des Universités de France (J.-H. Sautel, J.-P. Garnaud) et pour les Sources Chrétiennes (P. Géhin).

d) *Historiographie grecque et syriaque ; chrétiens d'Orient et hagiographie*

M. Debié a poursuivi son séminaire d'édition et traduction de textes syriaques historiques et co-organise une table-ronde « Hagiographie et Histoire » au 21^e Congrès International d'Études Byzantines, Londres, août 2006 ; Trois membres de la section (M. Debié, A. Binggeli et A. Boud'hors) collaborent avec l'UMR 8167 (Orient et Méditerranée) au programme « De l'Antiquité tardive à l'islam en Arabie, au Proche-Orient et en Afrique du Nord : Nouvelles approches ».

PROGRAMMES DE LA SECTION ARABE

1) *Histoire du droit et normativité islamique*

L'analyse des documents juridiques mamelouks du Haram al-Sharîf (fin XIV^e s.) à Jérusalem sous l'angle du fonctionnement de la justice dans l'islam classique a abouti à la rédaction d'un volume (HDR). D'autres publications concernent les fondations pieuses et le droit procédural (Ch. Müller).

2) *Sources arabes biographiques*

La mise au point d'une méthodologie pour l'analyse des ouvrages prosopographiques arabes est accessible sur le web <site irht.aedilis>. La rédaction des chapitres thématiques concernant l'identité, les contextes historiques et la transmission du savoir est en cours (J. Sublet et Ch. Müller).

3) *Sources de l'histoire sociale, politique et légale*

Publication de papyrus des premiers siècles de l'islam et notamment les actes de vente d'esclaves et d'animaux (Y. Ragheb). Étude des tractations secrètes et du traité de paix conclu en 1339 entre Majorque et le Sultan Merinide du Maroc (H. Bresc, Y. Ragheb). Les habitants d'origine musulmane (mudejars) dans les documents chrétiens de la péninsule Ibérique du XIV et XV^e siècles (J.-P. Molénat).

4) *Manuscrits philosophiques*

Édition et étude de textes philosophiques d'Averroès (M. Geoffroy) et déchiffrement des fragments inconnus en caractères hébraïques de l'original arabe du *Grand Commentaire* d'Averroès au *De anima* d'Aristote (M. Geoffroy et C. Sirat).

5) *Description des manuscrits et codicologie*

Un glossaire codicologique français-arabe est en cours d'élaboration (A.-M. Eddé, M. Geoffroy et M.-G. Guesdon de la BNF) et une base de données de description des manuscrits arabes est sur le point d'être d'achevée (M. Geoffroy, Ph. Roisse).
