

NOTICE NÉCROLOGIQUE

Jacques Glowinski (1936–2020)



Jacques Glowinski dans la cour du Collège de France à l'époque (2006) des grands travaux de rénovation (avec l'aimable permission du Dr Marie-Lou Kemel).

Jacques Glowinski, « Glo », comme nous l'appelions tous familièrement, l'un des derniers « géants » de la recherche en neurosciences, est décédé de la Covid-19, le 4 novembre 2020. Il était l'un des précurseurs et des phares de la Neuropharmacologie. Il a été le fondateur d'une École de Neurosciences qui a formé plusieurs générations de scientifiques, encore aujourd'hui le plus souvent à la pointe de recherches fondamentales et cliniques sur le système nerveux central (Glowinski, 2007). Une trentaine de laboratoires en France et dans le monde (Europe, États-Unis, Mexique, Canada, Uruguay...) ont ainsi été créés à partir de son fief du Collège de France à Paris.

Jacques, « Glo », était une personnalité au charisme exceptionnel, profondément humain, chaleureux, généreux, fidèle en amitié, qui savait rendre les gens heureux autour de lui. C'est ainsi qu'à 30 ans à peine, grâce à sa ténacité, il a constitué au Collège de France un groupe de recherche, le fameux groupe NB (pour *Neuropharmacologie Biochimique*), devenu rapidement l'Unité 114 de l'INSERM, avec un succès reconnu internationalement pendant quatre décennies. Comme nous, qui avons eu la chance et le privilège d'être à ses côtés pendant de nombreuses années, les innombrables visiteurs, qui sont venus des quatre coins de France et du monde entier pour des séjours plus ou moins longs ou simplement des séminaires, ont gardé le souvenir d'un laboratoire convivial vraiment unique en son genre. Ainsi, la journée commençait par une réunion autour du café ou du thé. Le déjeuner (des petits plats comme à la maison, quel régal !) était préparé sur place par deux dames délicieuses, Simone et Suzanne, et nous prenions le thé vers 17 h. Ces moments conviviaux étaient l'occasion de se retrouver, de discuter science bien sûr, mais aussi de nos vies, du monde... dans une ambiance chaleureuse, familiale, propice à la créativité et à l'engagement sans compter pour la recherche.

Une année, à la rentrée 1976, alors que les crédits de fonctionnement étaient au plus bas, Jacques a même proposé à tous de faire une pause de quelques semaines pour repeindre le laboratoire (qui en avait bien besoin). Les travaux ont été conduits dans la bonne humeur, y compris avec un post-doc, David Nelson, tout juste arrivé la veille de Philadelphie, et les recherches sont ensuite reparties de plus belle avec une équipe résolue et solidaire.

Comme il le raconte dans son passionnant livre autobiographique écrit avec François Cardinali, « Le cerveau-architecte » (Glowinski & Cardinali, 2016), Jacques Glowinski est né en 1936 dans une famille d'immigrés juifs polonais et n'était pas destiné à faire des études supérieures... Ses parents possédaient un magasin et un atelier de fourrure et il fut confronté jeune enfant à l'antisémitisme pendant l'occupation. À la Libération, il grandit dans le milieu de la confection où il travaille en fin de semaine comme vendeur pour améliorer l'ordinaire. C'est sous l'influence de son oncle Henri, pharmacien, résistant et communiste, qu'il s'intéresse aux études tout autant qu'au sport qu'il pratique à un haut niveau.

Curieux, brillant et travailleur, Jacques Glowinski s'oriente vers des études de pharmacie, au début des années soixante, et suit un double cursus dans les Facultés de Pharmacie et des Sciences à Paris, avec déjà l'idée de s'orienter vers la recherche sur le cerveau. C'est à l'occasion d'un examen à la Faculté des sciences, où il vient présenter ses premiers travaux (effectués à l'Institut Pasteur) sur la synthèse chimique de catécholamines tritiées, que Mme Denise Albe-Fessard, professeure de neurophysiologie, lui propose de venir travailler à l'Institut Marey, le temple parisien de la recherche dans ce domaine. L'Institut est dirigé par son mari, le Pr Alfred Fessard, alors titulaire de la chaire de Neurophysiologie au Collège de France. Séduits par sa personnalité, sa vive intelligence et son brio, Mr et Mme Fessard signalent à Jacques l'essor très prometteur d'une nouvelle discipline aux NIH (*National Institutes of Health*) à Bethesda, la neuropharmacologie, sous l'impulsion du Pr Seymour Kety, avec ses collaborateurs Irwin Kopin et Julius (« Julie ») Axelrod (ce dernier recevra le Prix Nobel en Physiologie ou Médecine en 1970). La neuropharmacologie porte sur l'étude de la neurotransmission chimique, des neuromédiateurs et des médicaments ou drogues qui agissent à leur niveau. Le contact est pris, Jacques est séduit, « Julie » aussi, et à l'automne 1963, Jacques embarque, avec son épouse Isabelle et son très jeune fils Stéphane, sur le paquebot France, pour un séjour de deux années à Bethesda. C'est dans le petit groupe de Julie Axelrod, avec ses amis Leslie Iversen et Solomon Snyder, que Jacques va donner toute la mesure de ses talents avec des découvertes majeures sur les catécholamines cérébrales et les mécanismes d'action de psychotropes tout nouvellement introduits en clinique. Il avait mis au point pendant sa thèse une technique de microinjection intracérébroventriculaire chez le rat et démontre l'intérêt de cette technique pour étudier l'activité des systèmes catécholaminergiques dans les différentes structures cérébrales et révéler le blocage de la recapture de la noradrénaline tritiée par les antidépresseurs tricycliques (Glowinski & Axelrod, 1964), découverte qui sera à l'origine du développement des inhibiteurs sélectifs de recapture pour le traitement des dépressions. Ces deux années se passent dans l'euphorie de découvertes quasi quotidiennes sur les catécholamines, l'histamine..., et avec *in fine* la publication d'une vingtaine d'articles dans les meilleures revues internationales, dont la plupart sont devenus des classiques de la neuropharmacologie. L'article princeps sur les différences régionales dans la capture et le turnover des catécholamines cosigné par Glowinski & Iversen (1966) est d'ailleurs l'article le plus cité (plus de 5700 fois !) de toute l'histoire du *Journal of Neurochemistry*.

À son retour en France (1965), il est recruté à l'INSERM comme chargé de recherches, et Mr Fessard lui attribue deux pièces dans son département au Collège de France, un labo et un bureau. À cette époque, la neuropharmacologie est entièrement à construire en France, et Jacques va s'y atteler avec le succès que l'on connaît. Il recrute des jeunes de la faculté des Sciences,

Anne-Marie Thierry, Marie-Jo Besson, France Javoy, Francis Héry, et dans des écoles de techniciens de laboratoire comme André Chéramy et Gérard Blanc et accueille très tôt des stagiaires cliniciens et du monde de l'industrie pharmaceutique. Ses amis, les Prs Seymour Kety et Louis Sokoloff des NIH viennent en année sabbatique pour le soutenir à ses débuts, et la créativité exceptionnelle de Jacques va à nouveau s'exprimer pleinement avec la mise au point de techniques innovantes de mesure de la libération de neuromédiateurs *in vivo* (chez le rat, le chat et le singe) et *in vitro* (à partir de tranches et de cellules en culture), l'étude de leur synthèse *in vivo* et de leurs mécanismes de régulation dans différentes régions cérébrales, celle des interactions neurones-glie *in vivo* et en culture, ou encore la démonstration du rôle préférentiel des monoamines néosynthétisées dans la neuromodulation (Besson *et al.*, 1969; Javoy & Glowinski, 1971). Il a, par ailleurs, élaboré des concepts fondamentaux concernant par exemple l'organisation du cerveau en trois systèmes intégrés: exécutif (sensorimoteur et cognitif), modulateur (monoamines, neuropeptides), et métabolique (cellules gliales). Au cours des années, le laboratoire de Jacques, devenu dès 1971 la fameuse Unité 114 de l'INSERM, va accueillir de nouveaux chercheurs (jusqu'à former un groupe de 70 personnes), et entrer dans une ère résolument pluridisciplinaire avec, *in situ*, la maîtrise de l'ensemble des techniques de pointe pour l'étude du système nerveux central, la neurophysiologie moléculaire, l'immunocytochimie, la culture cellulaire, l'analyse fine des comportements chez les rongeurs. Cette dernière approche, c'est à dire la neuro-psychopharmacologie, est appliquée dans toutes ses déclinaisons non seulement aux monoamines mais aussi à d'autres neurotransmetteurs tels que l'acétylcholine, les neuropeptides (substance P et enképhalines tout particulièrement), le glutamate, le GABA et même les gliotransmetteurs.

Du laboratoire de Jacques seront issus la découverte de la voie dopaminergique méso-corticale et de son rôle dans les fonctions cognitives supérieures (Thierry *et al.*, 1973), l'approfondissement du mécanisme d'action antipsychotique des neuroleptiques, la démonstration de la libération dendritique de la dopamine dans la substance noire et de son importance dans le contrôle des neurones dopaminergiques nigro-striés *via* leurs autorécepteurs (Nieoullon *et al.*, 1977; Chéramy *et al.*, 1981), celle du rôle clé des interactions neurones-astrocytes dans la différenciation neuronale (Denis-Donini *et al.*, 1984) ou encore de l'importance fonctionnelle des jonctions gap dans les réseaux astrocytaires (Giaume *et al.*, 1991), l'identification et la caractérisation des récepteurs multiples de la sérotonine (Gozlan *et al.*, 1983), de la substance P (Beaujouan *et al.*, 2000), l'analyse fine des mécanismes de régulation de ces différents systèmes de neurotransmission notamment dans des modèles validés de désordres cérébraux (Agid *et al.*, 1973). Cette œuvre scientifique de tout premier plan sera rapportée dans des centaines d'articles, dont plusieurs sont devenus des « classiques » en neurosciences.

La reconnaissance des contributions majeures de Jacques et de son laboratoire lui a valu d'être élu Professeur au Collège de France (chaire de Neuropharmacologie, 1982–2006) et membre de l'Académie des Sciences (1992), de rejoindre le Comité Directeur de l'INSERM (1979–1992) et de recevoir des prix prestigieux (prix Richard Lounsbery, 1986; Grand prix de la Fondation pour la Recherche Médicale 2002; prix d'Honneur de l'INSERM, 2005; *Life Achievement Award* du *Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.*, 2008, entre autres). La reconnaissance de ses pairs l'a aussi porté à la présidence de la Société (française) des Neurosciences (1995–1999) et dans les instances dirigeantes des neurosciences européennes (ENA à l'époque).

Homme de conviction et de dialogue, Jacques Glowinski a œuvré tout au long de sa carrière pour établir des ponts vertueux et efficaces, au bénéfice de tous, entre le monde de la recherche académique et ceux de la clinique et de l'industrie pharmaceutique. De nombreux médecins, devenus par la suite chefs de services, sont venus se former dans son laboratoire, et se sont inspirés de ses conceptions humanistes pour renouveler leurs approches de la médecine neurologique et psychiatrique. Dès son installation au Collège de France à son retour des NIH, Jacques a établi des liens étroits avec la Société pharmaceutique Rhône-Poulenc (devenue Sanofi par le jeu des fusions/acquisitions). En accueillant des chercheurs du groupe industriel dans son unité, il a contribué au développement de ses laboratoires de recherche en neurosciences et pris part à l'élaboration de ses stratégies thérapeutiques ciblées sur les pathologies neuro-psychiatriques. À cet égard, Jacques a été un précurseur. Aujourd'hui, l'objectif affiché des pouvoirs publics est effectivement de promouvoir ces liens pour l'innovation thérapeutique, mais, à l'époque, il a fallu un sacré courage à Jacques pour résister aux critiques de ses collègues du monde académique et leur montrer combien sa conception de la recherche la plus ouverte possible était la bonne. D'ailleurs, par la suite, la plupart ont progressivement suivi son exemple. Cette volonté d'ouverture, profondément humaniste, l'a aussi conduit à fonder, avec Bernard Esambert, la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC), créant un lien étroit entre la recherche et les associations de patients et leurs familles. Depuis sa création, en 2000, plus de 20 millions d'euros ont ainsi été collectés par la FRC et distribués à la recherche neuroscientifique française.

Après son stage aux États-Unis, toute la carrière de Jacques Glowinski s'est donc déroulée au Collège de France, jusqu'à son élection au poste clé d'administrateur (2000–2006). Dès 1991, Jacques s'est investi dans l'opération des «grands travaux» de rénovation de cet établissement prestigieux, dont André Miquel, l'administrateur de l'époque, lui confie la responsabilité. Il a alors pu réaliser son souhait si cher depuis le premier jour : mettre en œuvre l'ambitieux chantier de rénovation architecturale et organisationnelle pour que le Collège de France soit toujours à la pointe des recherches dans tous les domaines, dispense un enseignement de très haut niveau ouvert à

tout public, et devienne «le» centre de la culture scientifique et littéraire dans la capitale de la France. Dans cette entreprise couronnée de succès, et reconnue par l'attribution des grades de Commandeur dans l'Ordre national de la Légion d'Honneur et dans l'Ordre national du Mérite, Jacques a pu aussi donner libre cours à d'autres facettes de sa personnalité, ses talents de dessinateur et son très grand intérêt pour l'architecture. Ses multiples réalisations constituent un héritage immense, qui laissera des traces pour longtemps, non seulement pour les neurosciences mais aussi pour la promotion et l'organisation de la recherche en France, au travers de son implication, ces derniers temps, au plus haut niveau dans l'aménagement d'un campus d'envergure nationale dédié à la recherche et à l'innovation (plan campus du plateau de Saclay).

Merci Jacques, notre cher «Glo», pour tout ce que tu as si généreusement apporté à tous ceux qui ont eu la chance et le privilège d'être à tes côtés. Nous ne t'oublierons jamais. Repose en paix.

Jean-Antoine Girault (dans le labo «Glo» de 1982 à 1985 et de 1990 à 1999)

Institut du Fer à Moulin, UMR-S1270, INSERM, Sorbonne Université, Paris, France

Michel Hamon (dans le labo «Glo» de 1968 à 1984)

Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris, INSERM U1266, Université de Paris, Paris, France

Bernard Scatton (en collaboration avec «Glo» de 1970 à 1976 et de 2000 à 2008)

Ex-Vice-Président de la recherche amont, Sanofi recherche et développement, Paris, France

Paris, 20 novembre 2020

Références

- Agid, Y., Javoy, F., Glowinski, J. (1973). Hyperactivity of remaining dopaminergic neurons after partial destruction of nigro-striatal dopaminergic system in rat. *Nat New Biol*, 245, 150-151.
- Beaujouan, J.C., Saffroy, M., Torrens, Y., Glowinski, J. (2000). Different subtypes of tachykinin NK1 receptor binding sites are present in the rat brain. *J Neurochem*, 75, 1015-1026.
- Besson, M.J., Chéramy, A., Feltz, P., Glowinski, J. (1969). Release of newly synthesized dopamine from dopamine-containing terminals in striatum of rat. *Proc Natl Acad Sci USA*, 62, 741-748.
- Chéramy, A., Leviel, V., Glowinski, J. (1981). Dendritic release of dopamine in the substantia nigra. *Nature*, 289, 537-542.
- Denis-Donini, S., Glowinski, J., Prochiantz, A. (1984). Glial heterogeneity may define the 3-dimensional shape of mouse mesencephalic dopaminergic neurons. *Nature*, 307, 641-643.
- Giaume, C., Fromaget, C., El Aoumari, A., Cordier, J., Glowinski, J., Gros, D. (1991). Gap-junctions in cultured astrocytes—Single-channel currents and characterization of channel-forming protein. *Neuron*, 6, 133-143.
- Glowinski, J. (2007). 1966-2006—Développement d'une école de neuropharmacologie au Collège de France. Ed. SOLAL, Marseille, 257 p.

- Glowinski, J., Axelrod, J. (1964). Inhibition of uptake of [³H]noradrenaline in intact rat brain by imipramine and structurally related compounds. *Nature*, 204, 1318-1319.
- Glowinski, J., Iversen, L.L. (1966). Regional studies of catecholamines in the rat brain. I-The disposition of [³H]norepinephrine, [³H]dopamine and [³H]dopa in various regions of brain. *J Neurochem*, 13, 655-669.
- Glowinski, J., Cardinali, F. (2016). Le Collège de France dans le XXI^e siècle - Le Cerveau-Architecte, Ed. Michel de Maule, Paris, 285 p.
- Gozlan, H., El Mestikawy, S., Pichat, L., Glowinski, J., Hamon, M. (1983). Identification of presynaptic serotonin autoreceptors using a new ligand: ³H-PAT. *Nature*, 305, 140-142.
- Javoy, F., Glowinski, J. (1971). Dynamic characteristic of the "functional compartment" of dopamine in dopaminergic terminals of the rat striatum. *J Neurochem*, 18, 1305-1311.
- Nieoullon, A., Chéramy, J., Glowinski, J. (1977). Release of dopamine in vivo from cat substantia nigra. *Nature*, 266, 375-377.
- Thierry, A.M., Blanc, G., Sobel, A., Stinus, L., Glowinski, J. (1973). Dopaminergic terminals in rat cortex. *Science*, 182, 499-501.