

La neuroprotection et la mort subite Des collaborations réussies Bruxelles – Paris et des projets d'avenir

Neuroprotection and sudden infant deaths A robust Brussels – Paris collaborative stock and future perspectives

Ph. Evrard¹ et Cl. Gaultier²

¹ Professeur, Chef du Service de Neurologie Pédiatrique et des Maladies Métaboliques, Président de la Commission de la Recherche et de la Commission des Relations Internationales du Site Robert-Debré, Hôpital Robert-Debré (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris), Université Paris 7 Denis-Diderot (Faculté de Médecine).

² Professeur, Chef de Service Honoraire de Physiologie – Explorations Fonctionnelles et du Centre d'Investigation Clinique, Délégué à la Recherche du Groupe Hospitalier Nord de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Robert-Debré, Université Paris 7 Denis-Diderot (Faculté de Médecine).

RESUME

L'Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola (HUDERF) et l'Hôpital Robert-Debré APHP – Université Paris 7 (HRD-P7) sont nés à la même époque. Ces deux hôpitaux pédiatriques ont développé une intense collaboration, particulièrement pour la formation des jeunes neuropédiatres et des pneumologues. Des programmes de recherche ont aussi été couronnés de succès, notamment dans les domaines de la mort subite et de la neuroprotection. Cet article résume aussi des perspectives d'avenir et des outils pour intensifier ces collaborations.

ABSTRACT

Queen Fabiola Hospital – Free University of Brussels (HUDERF) and Robert-Debré Hospital – Denis-Diderot University Paris 7 (HRD-P7) are born almost at the same time. They developed recently robust collaborations, especially for training of young pediatricians. In research, numerous results and papers have been produced, particularly in the fields of neuroprotection and sudden infant death. This article reviews also future perspectives and tools to expand joint programs between both institutions.

INTRODUCTION

Ce numéro spécial de la *Revue Médicale de Bruxelles* célèbre l'anniversaire de l'Hôpital Pédiatrique de l'Université Libre de Bruxelles (HUDERF). Nous sommes chargés de faire un bref bilan et d'évoquer des perspectives pour les collaborations pédiatriques franco-belges, entre Bruxelles et Paris et tout particulièrement entre l'HUDERF et l'Hôpital Robert-Debré (HRD-P7).

L'un de nous (PhE), pendant sa formation à la recherche en biologie cellulaire sous la direction de P. Baudhuin et de Ch. de Duve, visita P. Drochmans, A. Résibois-Grégoire et le laboratoire de Rhode ; c'était en 1962 lors de nos efforts d'identification des fractions subcellulaires ³. Cela me donna aussi le privilège de

rencontrer A. Claude. Mon excursion suivante à l'ULB eut lieu en 1970 lorsque je fus chargé de développer un service et une chaire de neuropédiatrie à l'UCL. Je décidai de rendre visite à tous les chefs de service de pédiatrie et de neurologie de Belgique pour prendre leurs avis. Tous me reçurent très courtoisement mais, en dehors de mon institution d'origine, le seul réellement intéressé à ma démarche fut R. Dubois, qui, j'en suis certain, se passionna pour mon projet, me donna de très précieux conseils, et a tenu à me revoir et à avoir de mes nouvelles jusqu'à la fin de sa vie, peu après avoir écrit une très belle préface pour une de mes publications. Dès le début des années soixante-dix, Henri Vis fut pour moi un modèle constant et un repère pour le dépistage des maladies métaboliques que je développais avec B. François et F. Van Hoof. J'ai toujours eu aussi des interactions

précieuses et chaleureuses avec A. Dachy et H. Loeb. Après mon retour de Boston, durant un quart de siècle, H. Szliwowski et moi avons développé une magnifique collaboration en faveur de la neuropédiatrie belge et européenne. Dès 1980 et jusqu'à son décès, A. Kahn a très souvent fait appel à moi pour explorer la possibilité d'appliquer au syndrome de la mort subite les connaissances nouvelles en neuroscience du développement, mon domaine de recherche, comme en témoigne d'ailleurs une de nos récentes publications⁴. Ces précieuses collaborations avec A. Kahn m'ont permis d'insister auprès de lui pour qu'il accepte de représenter l'ULB au conseil scientifique de l'ONE, lorsque j'en étais le président et qu'A. Dachy quitta le conseil scientifique. Henri Vis était plutôt fâché de l'évolution de l'ONE et j'ai d'abord dû obtenir qu'il lève son veto, en lui faisant valoir que l'HUDERF devait contribuer au bon développement de cet institut public orienté sur la pédiatrie et la puériculture. Ayant été élu à l'Académie Royale de Médecine de Belgique en 1995, j'y ai rencontré souvent H. Vis et, de cette date jusqu'à son décès, nous avons eu sur l'évolution de la pédiatrie de multiples échanges amicaux et approfondis, qui ont certainement contribué à ma relative régularité aux séances de notre Compagnie. Un important événement récent de ma collaboration avec l'HUDERF fut la nomination de mon élève H. Kadhim comme neuropathologiste – anatomo-pathologiste à l'Hôpital Brugmann. Depuis mon départ à Paris en septembre 1995, les collaborations entre l'HUDERF et l'Hôpital Robert-Debré n'ont cessé de se développer sous l'égide d'A. Kahn, de G. Casimir, de P. Danblon, de Cl. Gaultier, de B. Dan, de Ph. Goyens, de P. Jonckheere, d'H. Kadhim, de Ph. Lepage, d'A. Vokaer, de C. Verney et de moi-même. .

L'autre signataire de cet article (CIG) a aussi une histoire belge et des collaborations belges. De formation pédiatrique initiale (Interne des Hôpitaux de Paris), Cl. Gaultier s'est orientée vers la physiologie du développement respiratoire. F. Geubelle de l'Université de Liège, pionner et leader européen de l'exploration fonctionnelle respiratoire du nourrisson et de l'enfant, l'a accueillie lors de nombreux séjours dès 1970. F. Geubelle réunissait dans son laboratoire de nombreux pédiatres européens qu'il avait formés. Après une année sabbatique à l'Université McGill à Montréal, Cl. Gaultier a étendu ses activités d'explorations fonctionnelles et de recherche vers le développement du contrôle respiratoire et les pathologies cardiorespiratoires du nourrisson (syndrome d'hypoventilation alvéolaire centrale congénitale (syndrome d'Ondine) et mort subite du nourrisson (MSN) . Ces recherches l'ont conduite à rencontrer J. Ramet de la VUB, actuellement chef de département de pédiatrie aux Universités d'Anvers* . J. Ramet a mené sous la direction de Cl. Gaultier des travaux de recherche qui ont fait partie de ceux rapportés dans sa thèse d'agrégation. Cl. Gaultier a rencontré A. Kahn, chercheur internationalement reconnu sur la physiopathologie de la MSN. Les rencontres avec A. Kahn étaient fréquentes pour des réunions de travail à l'Hôpital Reine Fabiola ou à

Robert-Debré avec nos collaborateurs, en particulier P. Franco, J. Grosswasser, L. Curzi, J. Gallego. Des recherches complémentaires, celles d'A. Kahn sur la physiopathologie de la mort subite⁶ et celles de Cl. Gaultier sur la physiologie et la génétique du développement respiratoire⁷ ont donné lieu à des discussions fructueuses. Nous avons participé ensemble à de nombreux congrès en Europe, au Japon, en Amérique du Nord. J'ai eu le très grand honneur et la lourde tâche de rédiger un éditorial à sa mémoire⁸.

Faute de place, nous ne décrivons ci-dessous que quelques exemples des programmes de collaboration ULB/Robert-Debré que nous avons développés durant la dernière décennie. Un exposé plus complet est accessible sur deux sites internet⁹.

LA NEUROPROTECTION **

Ce programme est principalement effectué dans l'Unité INSERM de neuroscience du développement, qui fut fondée et dirigée par un de nous (PhE) pendant la période 1995 – 2005 et qui actuellement dirigée par P. Gressens¹¹ . Le handicap neurologique (moteur ou cognitif) d'origine périnatale est un problème de santé publique grave dont l'incidence a dramatiquement augmenté dans les pays développés. Cette évolution provient notamment de l'accroissement de la fréquence et du taux de survie des nouveau-nés prématurés. Ce handicap est la conséquence fonctionnelle d'une atteinte cérébrale périnatale dont la physiopathologie est encore assez mal connue. Il n'existe à ce jour aucun traitement préventif ou curatif solide. Sur le plan fonctionnel, l'évolution dépend de la sévérité initiale de la lésion, du stade de développement où elle survient, et de phénomènes de plasticité post-lésionnelle. Nous poursuivons l'étude des mécanismes physiopathologiques des atteintes cérébrales du nouveau-né et nous développons de nouvelles stratégies de neuroprotection.

1. Mécanismes physiopathologiques

1.1. modèles animaux : différentes approches de lésions cérébrales excitotoxiques (souriceau in vivo, cultures organotypiques d'hippocampe et cultures primaires de neurones en présence/absence de cellules gliales) permettent, sur base de notre hypothèse d'une étiologie multifactorielle des lésions cérébrales périnatales, d'évaluer l'impact et les interactions moléculaires entre agressions excitotoxiques et cytokines inflammatoires.

1.2. tissus humains : i) étude du devenir des populations microgliales – macrophagiques au niveau des lésions de la substance blanche périventriculaire du prématuré ; ii) plasticité du système des interneurons GABAergiques au niveau du cortex et

* Universitair Ziekenhuis Antwerpen et Koningin Paola Kinderziekenhuis.

** Une partie de ce paragraphe sur la neuroprotection est reprise, après modifications, de la note officielle de présentation de l'Unité INSERM U676 (<http://www.u676.org> et www.inserm.fr)

du thalamus moteur de prématurés cérébrolésés.

1.3. imagerie cérébrale in vivo : la stratégie de détection des lésions à un stade de potentielle réversibilité repose sur une double approche expérimentale: i) microscopie par résonance magnétique in vivo sur modèles murins néonataux, ii) IRM fœtale in utero.

2. Interventions de neuroprotection

Nous évaluons différentes stratégies de neuroprotection dans les modèles animaux in vivo et in vitro. Ces stratégies se déclinent en trois niveaux, en fonction de leur potentiel d'applicabilité à l'homme.

2.1. L'utilisation de molécules telles la mélatonine ou certains agents anesthésiques dont nous avons montré l'effet neuroprotecteur chez la souris et qui sont déjà prescrites chez l'homme, voire l'enfant, pour d'autres indications¹²

2.2. Des molécules telles le « brain-derived neurotrophic factor » (BDNF) à haut potentiel neuroprotecteur mais dont les caractéristiques ne permettent pas d'envisager une utilisation chez le nouveau-né. Cependant la mise en évidence des mécanismes d'action pourrait permettre d'identifier des cibles de neuroprotection originales ou des modes de vectorisation cérébrale du BDNF.

2.3. Des stratégies de thérapie cellulaire, prometteuses mais largement inexplorées chez le nouveau-né. A ce stade de développement des programmes, cette étude portera sur l'étude des mécanismes de différenciation en cellules neuronales de cellules souches cultivées en présence de neuropeptides (VIP ou PACAP).

LA MORT SUBITE

La mort subite du nourrisson (MSN) reste encore la principale cause de décès pendant la première année de vie dans les pays industrialisés. Depuis plus de trente ans, cliniciens et chercheurs travaillent à découvrir les différents facteurs participant à sa physiopathologie multifactorielle. Le modèle proposé pour comprendre la physiopathologie de la MSN repose sur trois composantes : i) une période vulnérable du développement du nourrisson portant sur l'organisation du sommeil, le contrôle par le système nerveux autonome de la respiration, du rythme cardiaque et de la pression artérielle, et des mécanismes de la réaction d'éveil ; ii) des facteurs de risque environnementaux tels que le tabagisme maternel pendant la grossesse, l'élévation thermique, les infections virales, le couchage en position ventrale ; iii) une susceptibilité individuelle qui limiterait les défenses du nourrisson, qui serait responsable, en particulier, d'une faillite de la réaction d'éveil pendant le sommeil¹³. L'hypothèse d'une prédisposition génétique est à l'étude¹⁴. Des polymorphismes de gènes impliqués dans le développement du système nerveux autonome ont été décrits, en particulier pour le gène *PHOX2B*, le gène majeur du syndrome d'Ondine¹⁵, chez certains

nourrissons décédés de MSN. Avec J. Gallego et ses collaborateurs, Stéphane Dauger et Estelle Durand dans le laboratoire INSERM de Ph. Evrard, à l'Hôpital Robert Debré, nous avons étudié différents modèles de souris génétiquement modifiées afin d'analyser les déficits du système nerveux autonome associés à la perte de fonction de gènes impliqués dans son développement¹⁶.

DES PUBLICATIONS EN COLLABORATION

Dans les domaines de la mort subite du nourrisson, de la neuroprotection et des recherches cliniques, les collaborations ULB*/Robert-Debré** ont fait l'objet de dix publications différentes avec B. Dan¹³, P. Franco², J. Groswasser², H. Kadhim^{2,13,20}, A. Kahn^{2,3,14}, A. Monier^{15,16,17,18} et P. Robberecht^{19,20} pour ne citer que celles cosignées par un ou plusieurs auteurs de l'ULB***.

BILAN, OUTILS ET PERSPECTIVES GÉNÉRALES DES ACTIONS DE COLLABORATION

Les programmes de recherche concernant la neuroprotection et la mort subite, résumés ci-dessus ne sont que des exemples****. Plusieurs neuropédiatres de l'HUDERF ont reçu ou reçoivent une partie de leur formation clinique dans notre service : ce fut le cas de T. Sekhara et d'A. Monier. L. Servais commence chez nous une formation neuropédiatrique.

De manière plus générale, les échanges sont très intenses et fructueux entre hôpitaux universitaires bruxellois et parisiens, tant en clinique qu'en recherche. Ils sont bien comptabilisés par les organismes de recherche, moins bien par les CHUs (Tableaux 1 et 2).

Le tableau 3 évoque les principales sources de financement pour permettre des échanges de cliniciens et de chercheurs entre l'HUDERF et la Faculté de Médecine Paris 7 Denis-Diderot (Hôpital Mère – Enfant Robert-Debré).

Le tableau 4 évoque des réseaux existants et à développer.

* Service neuropédiatrique de l'HUDERF, Service d'Anatomie Pathologique de l'Hôpital Brugmann et Laboratoire de chimie biologique et de la nutrition de l'ULB.

** Service Neuropédiatrie – Métabolisme et Unité INSERM, Hôpital Robert-Debré.

*** Le lundi 18 septembre 2006, A. Monier, neuropédiatre à l'HUDERF, a soutenu à Paris sa thèse de science réalisée sous la direction de Ph. Evrard et de C. Verny (sous le titre « Ontogenèse de la microglie dans l'encéphale humain »).

**** Nous ne détaillerons pas ici nos autres collaborations en activité, comme celle, plus occasionnelle mais importante que nous avons avec le Professeur J. Brotchi pour la discussion de cas neurochirurgicaux complexes et pour des échanges de jeunes en formation.

La communauté médicale et scientifique de Robert-Debré s'est encore enrichie récemment du recrutement d'Alain Verloes, diplômé de l'ULB, comme professeur et chef de service de génétique clinique.

Publications en commun FNRS - France 1992–2003	5.085 publications, tous domaines confondus
Accords spécifiques FNRS INSERM – CNRS - Tournesol 2000 - 2005	230 projets sélectionnés
Laboratoire Associé Européen (LAE)	Immunopathologie moléculaire des infections et de l'inflammation (ULB – Lille)
Eranet « E-rare »	INSERM – FNRS
Séjours post-doc	FNRS en France : 36 en 2005 et 23 en 2006 49 français en Belgique depuis 01/10/1999
Commissions scientifiques FNRS	35 experts étrangers français sur 36 commissions
* Source : Marie-José Simoen, Secrétaire Général du FNRS, communication personnelle, 25 août 2006. Ces données concernent la Communauté Française de Belgique. Une première analyse de ces données nous fait conclure que la majorité de ces collaborations concernent des universités, CHUs et sites de recherche établis à Bruxelles et à Paris.	

	Environ 10% des chercheurs statutaires INSERM sont étrangers (le nombre a doublé de 1988 à 2005)
Italiens	15 %
Belges	13 %
Royaume-Uni	10 %
USA	10 %
Allemands	7 %
* Source : Christine Chirol, Directeur du Département International de l'INSERM. Les chiffres ne font pas de différence entre la Communauté Française de Belgique et la Vlaamse Gemeenschap. Une première analyse fait conclure que les collaborations entre sites bruxellois et parisiens atteignent un tiers des collaborations franco-belges.	

Professeurs chefs de service	Les professeurs et agrégés belges peuvent concourir pour les postes publiés au <i>Journal Officiel</i> (en pratique, sur invitation)
Chercheurs statutaires INSERM et CNRS (à titre définitif)	Les concours sont ouverts aux belges (en pratique sur invitation)
Congés sabbatiques de professeurs belges	Des postes de professeurs associés sont attribués à des professeurs étrangers par le Conseil National des Universités (salaire de base complet comme les professeurs titulaires de France)
Praticiens hospitaliers (PH) (anciennement médecins des hôpitaux)	Dans les hôpitaux non universitaires : grand nombre de postes vacants pour la pédiatrie. Dans les hôpitaux universitaires : en pratique sur invitation
Formation de niveau avancé en pédiatrie spécialisée (comme chef de clinique, équivalent de résident en Belgique, ou PH contractuel, ou praticien attaché (PA))	Possible moyennant négociation du chef de service bruxellois et du chef de service parisien
Formation de base en pédiatrie (ou en pédiatrie spécialisée juste après le diplôme de pédiatrie en Belgique)	Possible comme interne de spécialité « FFI »* (AFS** ou AFSA***). Statut spécial « européen » possible (avec sursalaire pour rendre équivalent à celui des internes choisis au concours national). S'adresser au chef de service concerné et au Bureau des Internes de l'AP-HP****
Formation clinique avancée et formation en recherche pour de jeunes médecins belges pressentis pour un poste universitaire en Belgique et pour une collaboration franco-belge à long terme	Bourses Charcot S'adresser au chef de service concerné et à Mme Déal, chef du Bureau des Internes, Siège de l'AP-HP
Séjours postdoctoraux	FNRS, INSERM, contrats européens et autres
Doctorat en science (PhD)	Possibilité de cotutelle permettant d'avoir la thèse à la fois dans le régime belge et dans le régime français
Soutiens spéciaux pour certaines actions de recherche et de formation clinique HUDERF – HRD-P7	Kids' Foundation Fondation Marguerite-Marie Delacroix Stichting Diverses fondations françaises et belges
Pendant la formation de base en pédiatrie	FFI (faisant fonction d'interne en pédiatrie) : à négocier avec un ou plusieurs chefs de service parisiens
Spécialement signalé	L'HRD-P7 a de grandes possibilités de formation en anesthésie pédiatrique et en ophtalmologie pédiatrique, susceptibles d'intéresser de jeunes anesthésistes et ophtalmologistes belges. Les sages-femmes font la majorité des accouchements à HRD-P7. C'est aussi une opportunité de formation complémentaire pour de jeunes sages-femmes belges.
* FFI : faisant fonction d'interne ** AFS : attestation de formation spécialisée (en cours de formation en pédiatrie) *** AFSA : attestation de formation spécialisée approfondie : après la spécialisation en pédiatrie ou dans une autre spécialité **** Chef du Bureau des Internes de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris : Mme Marie-Jo Déal, Siège de l'AP-HP, 3 avenue Victoria, F-75100 Paris RP	

Tableau 4 : Réseaux existants et à développer, dont l'HUDERF et l'HRD-P7 sont partenaires

Réseau Mère – Enfant ²¹	Hôpital Sainte-Justine – Université de Montréal Hôpital Robert-Debré (Assistance Publique de Paris – Université Paris 7 Denis-Diderot) HUDERF, Bruxelles CHU de Genève Hôpital de la Citadelle, Liège Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille CHU de Lille Hôpitaux de Lyon CHU de Nantes CHU de Québec
Réseau neuropédiatrique	Quelques services neuropédiatriques belges et français (mise en commun de cas complexes et de ressources techniques exceptionnelles)
Club de professeurs de pédiatrie GLP	Information scientifique et réflexions sur la programmation pédiatrique
A développer	Programmes conjoints d'éducation à la santé, de formations médicales continues, et de diffusion des résultats des recherches

CONCLUSIONS

Nos deux hôpitaux universitaires, plus pédiatriques que jamais, viennent, presque simultanément, d'entrer dans l'âge adulte. Dans la ligne tracée par R. Dubois et H. Vis à Bruxelles, par P. Royer, H. Mathieu et J. Navarro à Paris, nous sommes ouverts sur l'Europe et sur un jumelage Paris – Bruxelles particulièrement attractif, avec un excellent bilan de la dernière décennie et de grands projets pour la prochaine décennie.

Remerciements

Nous remercions les institutions, fondations et associations qui ont soutenu les collaborations cliniques et de recherche entre l'ULB et l'Hôpital Universitaire Robert-Debré, en particulier la Kids' Foundation, l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, le Ministère (français) de la Santé, le FNRS, l'INSERM, l'ULB, la Commission de l'Union Européenne, la Fondation Marguerite-Marie Delacroix Stichting, la Fondation Princesse Grace de Monaco.

BIBLIOGRAPHIE

- Baudhuin P, Evrard P, Berthet J : Electron microscopic examination of subcellular fractions. I. The preparation of representative samples from suspensions of particles. *J Cell Biol.* 1967; 32: 181-91.
- Kadhim H, Sebire G, Khalifa M, Evrard P, Groswasser J, Franco P, Kahn A. Incongruent cerebral growth in sudden infant death syndrome. *J Child Neurol.* 2005 Mar;20(3):244-6
- Kahn A, Grosswasser J, Franco P, Scaillet S, Sawaguchi T, Kelmanson I, Dan D. Sudden Infant deaths: stress, arousal and SIDS. *Early Hum Dev.* 2003; 75 Suppl S147-66.

- Gaultier C, Gallego J. Development of respiratory control: evolving concepts and perspectives. *Respir Physiol Neurobiol* 2005 ; 149: 3-15.
- Evrard P et Draon L, éditeurs : Sites internet du Centre Neuropédiatrique de l'Hôpital Robert-Debré à Paris. Adresses URL : <http://www.pediatric-neurology-paris.net> et <http://www.pediatric-neurology-paris.org>
- Gressens *et al.* : Site internet de l'Unité INSERM U676, URL <http://www.u676.org>
- Husson I, Mesples B, Bac P, Vamecq J, Evrard P, Gressens P. Melatonergic Neuroprotection of the Murine Perivenricular White Matter Against Neonatal Excitotoxic Challenge. *Annals of Neurology*, 2002, 51 : 82-92
- Kato I, Franco P, Grosswasser J, Scaillet S, Kelmanson I, Togari I, Kahn A. Incomplete arousal processes in infants who were victims of sudden death. *Am J respire Crit Care Med.* 2003; 168: 1298-1303 .
- Gaultier C, Trang H, Dauger S, Gallego J. Pediatric disorders with autonomic dysfunction: what role for PHOX2B. *Pediatr Res* 2005; 58: 1-6.
- Amiel J, Pelet A, Trang H, de Pontual L, Simonneau M, Munnich A, Gaultier C, Lyonnet S. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 2003; 33: 459-461.
- Gaultier C, Matrot B, Gallego J. Transgenic models to study disorders of respiratory control. *ILAR J* 2006; 47: 15-21.
- Kadhim H, Sébire G, Kahn A, Evrard P, Dan B. Causal mechanisms underlying periventricular leukomalacia and cerebral palsy. *Current Pediatric Reviews*, 2005, 1: 1-6.
- Kadhim H, Evrard P, Kahn A, De Prez C, Bonnier C, Sébire G. Insights into etiopathogenic mechanisms involved in perinatal cerebral injury: implications for neuroprotection. In: Helen D. Fong, Ed.; Focus on cerebral research. Nova Biomedical Books, Publ., New York 2005, pages 1-26.
- San Antonio V, Sachs P, Monier A, Aicardi J, Evrard P, Arzimanoglou A. [Aicardi-Goutieres syndrome: an oft unrecognised familial early-onset encephalopathy] *Rev Neurol (Paris)*. 2005 Apr;161(4):445-50. French.
- Fayol L, Baud O, Monier A, *et al.* Immunocytochemical expression of monocarboxylate transporters in the human visual cortex at midgestation. *Brain Res Dev Brain Res.* 2004 Jan 31;148(1):69-76
- Crow YJ, Leitch A, Hayward BE, *et al.* Mutations in genes encoding ribonuclease H2 subunits cause Aicardi-Goutieres syndrome and mimic congenital viral brain infection. *Nat Genet.* 2006 Aug ; 38(8) : 910-6.
- Monier A, Evrard P, Gressens P, Verney C. Distribution and differentiation of microglia in the human encephalon during the first two trimesters of gestation. *J Comp Neurol.* 2006 Dec 1; 499(4), 565-82.
- Gressens P, Besse L, Robberecht P, Gozes I, Fridkin M, Evrard P. Neuroprotection of the developing brain by systemic administration of vasoactive intestinal peptide derivatives. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999 Mar;288(3):1207-13.
- Gressens P, Arque C, Hill JM, Marret S, Sahir N, Robberecht P, Evrard P. VIP and PACAP 38 modulate ibotenate-induced neuronal heterotopias in the newborn hamster neocortex. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000 Dec;59(12):1051-62.

Correspondance

Ph. EVRARD
Hôpital Robert-Debré,
48 Boulevard Sérurier,
F-75935 Paris Cedex 19.