

Institut thématique multi-organismes

**Neurosciences,
Sciences cognitives,
Neurologie, Psychiatrie**

Orientations stratégiques

SOMMAIRE

I.	PRESENTATION DES NEUROSCIENCES.....	4
II.	FORCES ET FAIBLESSES DES NEUROSCIENCES (VOIR ANNEXE 1).....	5
A.	FORCES.....	5
B.	FAIBLESSES.....	6
III.	PRIORITES STRATEGIQUES.....	7
A.	PRIORITES SCIENTIFIQUES.....	7
1.	<i>Les grands axes de recherche.....</i>	8
A)	ORGANISATION DU SYSTEME NERVEUX, PERCEPTION, COGNITION ET COMPORTEMENT (voir annexe 5 sur les approches multi-échelles du système nerveux et annexe 6 sur l'approche multisensorielle).....	8
B)	DEVELOPPEMENT NEURAL, EPIGENETIQUE, PLASTICITE ET REPARATION DU SYSTEME NERVEUX.....	11
C)	RECHERCHES TRANSLATIONNELLES ET A VISEE THERAPEUTIQUE (voir exemple annexe 7).....	15
2.	<i>Les axes de recherche interdisciplinaires.....</i>	19
a)	NEUROSCIENCES THEORIQUES ET COMPUTATIONNELLES (voir aussi les annexes 5 « Les approches multi-échelles du système nerveux » et 8 « la neuroinformatique »).....	19
b)	L'EPIDEMIOLOGIE ET LES ETUDES MEDICO-ECONOMIQUES.....	21
B.	PRIORITES ORGANISATIONNELLES.....	22
1.	<i>Ressources humaines- Formation.....</i>	22
2.	<i>Les infrastructures/ plates-formes:.....</i>	26
3.	<i>Présence de la recherche en Neurosciences, neurologie et psychiatrie sur la scène internationale.....</i>	29
4.	<i>Les partenariats.....</i>	30
5.	<i>Transfert des connaissances.....</i>	33
IV.	ANNEXES.....	35
	ANNEXE 1 : ETAT DES LIEUX DE LA RECHERCHE EN NEUROSCIENCES (EN COURS, LES DONNEES DE L'INRA SONT MANQUANTES).....	36
	ANNEXE 2 : ETUDES MEDICO-ECONOMIQUES EN NEUROSCIENCES, NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE.....	42
	ANNEXE 3 : PLAN ALZHEIMER.....	44
	ANNEXE 4 : LA RECHERCHE EN PSYCHIATRIE.....	47
	ANNEXE 5 : LES APPROCHES MULTI-EHELLES DU SYSTEME NERVEUX.....	52
	ANNEXE 6 : UNE RECHERCHE PLURIDISCIPLINAIRE EN MARCHE: REVELER LES DETERMINANTS DES COMPORTEMENTS ALIMENTAIRES PAR L'APPROCHE MULTISENSORIELLE.....	58
	ANNEXE 7 : UN EXEMPLE DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE : LA MALADIE DE PARKINSON, MODELE DES MALADIES DES GANGLIONS DE LA BASE.....	61
	ANNEXE 8 : LA NEUROINFORMATIQUE.....	69
	ANNEXE 9 : LES ENJEUX DE L'IMAGERIE DU SYSTEME NERVEUX.....	72
	ANNEXE 10 : SIMPLIFICATION DE LA RECHERCHE.....	79

L'institut thématique multi-organismes « Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie » regroupe un vaste champ de recherche qui porte sur l'organisation et le fonctionnement du système nerveux tout au long de la vie des organismes. Tout ce qui détermine et affecte les comportements des organismes appartient au champ des neurosciences. La connaissance de l'organisation et de la physiologie du système nerveux est indissociable de l'étude de ses états pathologiques que sont les maladies neurologiques, les troubles psychiatriques et les affections des organes des sens. Le retentissement économique de ces troubles et de ces maladies est considérable, qu'il s'agisse de coûts directs ou indirects (voir l'annexe 2 pour le détail des prévalences des pathologies neurologiques et psychiatriques ainsi que leur coût économique à l'échelle Européenne) et celui-ci continuera à croître dans les années à venir du fait du vieillissement de la population. A côté de leurs enjeux médicaux, les neurosciences ont aussi des implications et des applications dans bien d'autres domaines comme les sciences de l'ingénieur et de l'information, les sciences économiques, l'éducation ou les grandes questions de société.

La mission de l'institut est de favoriser, soutenir et renforcer les recherches dans le domaine des neurosciences par l'accroissement des connaissances sur le fonctionnement du système nerveux, sur les déficits, les troubles et les maladies qui l'affectent, de favoriser la mise au point de nouveaux traitements et d'aider au développement d'approches méthodologiques et de technologies innovantes.

En établissant ses priorités, l'institut doit non seulement tirer parti des points forts de la France dans les domaines d'expertise de l'institut, mais aussi soutenir des projets innovants et prometteurs ou représentant un enjeu économique important.

Pour la définition et la mise au point de ces priorités, l'institut a amorcé une réflexion stratégique avec un groupe diversifié d'intervenants représentant les disciplines fondamentales et cliniques des neurosciences afin d'identifier les axes d'actions à privilégier et favoriser ainsi l'émergence d'une véritable démarche « translationnelle » de ce domaine de la recherche.

FONDEMENTS DU PLAN STRATÉGIQUE

Pour accomplir sa mission, l'institut entend :

- promouvoir les recherches de haut niveau, reconnues à l'échelle internationale, dans les domaines des neurosciences fondamentales et cliniques ;
- encourager les recherches interdisciplinaires pour permettre l'émergence de nouveaux concepts;
- favoriser les applications de la recherche en neurosciences dans de nombreux domaines d'activités en particulier pour les maladies et déficits du système nerveux afin d'en

améliorer le diagnostic et les traitements sans pour autant négliger la recherche fondamentale et la connaissance du système nerveux central.

- assurer la formation et le soutien de la prochaine génération de scientifiques dans tous les aspects des neurosciences, cliniques et fondamentales en assurant la promotion et le soutien de programmes de recherche et de formation, y compris des programmes interdisciplinaires et de recherche clinique;

- interagir avec les autorités politiques et administratives, les membres de la communauté scientifique, les fondations, les partenaires privés et les associations pour définir les priorités de recherche, établir des partenariats et des collaborations et faire en sorte que des ressources humaines et financières suffisantes soient mises à la disposition des laboratoires de recherche.

I. PRESENTATION DES NEUROSCIENCES

Les neurosciences s'inscrivent dans l'histoire de la connaissance du fonctionnement de la pensée humaine, initiée par les philosophes de l'Antiquité, et s'attachent à en comprendre les fondements biologiques (les bases neurales des comportements et de la pensée). Le cerveau de chaque être humain est le fruit d'une triple histoire, celle de l'évolution qui a conduit à l'émergence de l'espèce, celle de son développement embryonnaire qui le forme, et celle de l'expérience, individuelle et sociale, qui façonne la personnalité.

Etudier les neurosciences, qu'elles soient fondamentales ou médicales, impose donc de prendre en compte l'unité du vivant et son autonomie. Les recherches sur le système nerveux ne peuvent pas être indépendantes de celles menées sur les aspects les plus fondamentaux de la biologie (génomomes et hérédité, métabolisme, compartimentation et dynamique cellulaire, interactions cellulaires, anatomie, physiologie, sciences du comportement, sciences computationnelles...). Plus encore que d'autres domaines des sciences du vivant, les neurosciences sont confrontées à la question de la complexité. La logique de l'assemblage hiérarchique des milliers de composants moléculaires, cellulaires et tissulaires du système nerveux, leur dynamique et leur plasticité génèrent des propriétés fonctionnelles qui ne sont ni réductibles à la somme des parties analysables, ni directement déductibles des lois physico-chimiques qui gouvernent la matière.

Bien que les neurobiologistes contemporains soient conscients de la nécessité de comprendre les propriétés émergentes associées à chacun des niveaux d'organisation du système nerveux, force est de constater que ce souhait est souvent resté prisonnier de métaphores largement inopérantes ("programmes" génétiques ou comportementaux, "code" neural, interactions génotype-environnement...). Ce constat s'applique de façon plus aigüe encore, dès lors qu'il s'agit de comprendre la nature des processus pathologiques. Il est urgent de relever ce défi sérieusement.

Il faut donc que la recherche en neurosciences rapproche plus efficacement les domaines fondamentaux de la biologie entre eux (génétique, biologie moléculaire et cellulaire, physiologie...), et aussi des disciplines cliniques, neurologie et psychiatrie, que celles-ci développent des méthodes d'analyse plus quantitatives et systématiques (imageries quantitatives à toute échelle, analyses systémiques, étude des cohortes, etc.) et/ou qu'elles utilisent des modes de traitement des données et des modélisations appropriées souvent issues de la physique (physique statistique, physique des hautes énergies...), des mathématiques (algorithmique, théorie des Systèmes Complexes...) et de l'informatique.

Le coût social des pathologies du système nerveux est le plus important de toutes les maladies humaines. Les investissements dans le domaine des recherches sur les maladies neurologiques et psychiatriques sont notoirement insuffisants, particulièrement en Europe et nécessitent donc que l'on s'y intéresse. Il serait toutefois gravement erroné de justifier ou de fonder le soutien aux recherches en neurosciences sur ce seul constat. Comprendre le système nerveux est en soi un défi majeur et reste une "frontière" pour la connaissance. Enfin, les enjeux socio-économiques des neurosciences, en dehors de la santé sont également considérables. La nature des questions abordées par les neurosciences a, par essence même, des implications fortes dans les sciences de l'ingénieur (théories de l'information, robotique, interfaces homme-machine, ergonomie...) mais aussi les sciences économiques ou l'éducation (logiciel, mémorisation, apprentissage). De plus, les recherches en neurosciences éclairent des questions importantes pour le grand public (comportements, violence, développement cognitif) et pour l'éthique (cellules souches, diagnostic génétique, etc. ...)

Les propositions, les orientations et les choix préconisés dans ce rapport s'appuient sur cet argumentaire. Ils doivent être mis en œuvre de façon urgente pour renforcer l'efficacité reconnue, mais fragile, de la recherche française dans le domaine des neurosciences.

II. FORCES ET FAIBLESSES DES NEUROSCIENCES (VOIR ANNEXE 1)

En préambule, il est important de souligner que la plupart des forces et des faiblesses énumérées dans les paragraphes suivants sont partagés, en général, par les autres champs de la recherche biologique, en France.

FORCES

Les Neurosciences disposent en France d'atouts qui proviennent de la qualité et de la complémentarité scientifique des équipes de recherches affiliées aux principaux opérateurs de recherche (INSERM, CNRS, CEA, INRA, Instituts Pasteur et Curie), et de cliniciens qui exercent dans les CHU où se développe une recherche clinique de bon niveau. Le statut des

chercheurs, des techniciens, des ingénieurs, des hospitaliers autorise leur engagement dans des projets au long cours, fussent-ils risqués, et assure la pérennisation des acquis technologiques et le développement des plateformes d'intérêt fondamental et préclinique (plateformes IBiSA, Centres d'investigations cliniques (CIC) thématiques, NeuroSpin, MIRGen, Cyceron, CERMEP).

Les Neurosciences Françaises peuvent s'enorgueillir de structures d'excellences (l'Institut de Neurobiologie de la Méditerranée (INMED) à Marseille, l'Institut François Magendie à Bordeaux, l'Institut de neurobiologie Alfred Fessard (INAF) à Gif sur Yvette, l'Institut de la Vision et l'Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière (ICM) à Paris, l'Institut des sciences Cognitives à Lyon,...), de départements thématiques « neurosciences » et en sciences cognitives prestigieux à l'Institut Pasteur et à l'Ecole Normale Supérieure (DEC à l'ENS), de Fondations prometteuses (FondaMental, Voir et Entendre, NeuroDis, Ecole des Neurosciences de Paris-Ile de France), de centres experts dans les centres hospitaliers universitaires (CHU) établis (centres mémoire, centres de référence maladies rares) ou en cours de création (troubles bipolaires, schizophrénie, autisme) et bénéficient d'un plan présidentiel sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées mis en œuvre par une Fondation de Coopération Scientifique (voir la description du Plan Alzheimer dans l'annexe 3)

Les chercheurs français sont très reconnus au plan international dans des thèmes de recherche comme le développement du système nerveux, la neuro-psychologie cognitive, la biologie cellulaire, les réseaux neuronaux, l'étude de récepteurs et de canaux, la neurogénétique mendélienne ..., mais aussi dans certains aspects des maladies neurodégénératives, les déficits visuels et auditifs, l'autisme, les troubles bipolaires, les troubles schizophréniques, et d'autres pathologies neuro-psychiatriques.

FAIBLESSES

La Recherche Neuroscientifique souffre, en France, de faiblesses organisationnelles comme le manque de coordination nationale et les redondances, en particulier entre les organismes de recherche, la fragmentation et l'insuffisance des sources de financement, la proportion trop faible des financements non fléchés, l'isolement de certaines équipes. Il faut souligner les carences persistantes dans les procédures d'accueil (et l'attribution de moyens financiers incitatifs) de nouvelles équipes et de chercheurs étrangers, un manque de plateformes pour la genèse et la caractérisation des modèles animaux, le nombre insuffisant de bases de données ou de participation à des bases de données européennes, de cohortes de patients, de centres de recherche interdisciplinaire, une organisation insuffisante de la recherche clinique et de la gestion des ressources biologiques etc. ... Le nombre trop limité d'hospitolo-universitaires et de médecins engagés dans la recherche ou affiliés à une unité

de recherche labellisée est un handicap pour la recherche clinique, épidémiologique et translationnelle.

L'ensemble de ces faiblesses se traduit par une sous-représentation dans certains domaines comme la biologie des systèmes, la bioinformatique, la modélisation, la génétique multifactorielle et de grandes difficultés en recherche clinique Neurologique ou Psychiatrique (voir l'annexe 4 sur la recherche en psychiatrie).

III. PRIORITES STRATEGIQUES

L'institut a défini les priorités à mettre en œuvre au cours des prochaines années, afin de créer et de maintenir un contexte favorable à l'innovation.

Les priorités stratégiques de l'institut s'énoncent comme suit :

A. Priorités scientifiques :

1. La recherche dans des domaines en émergence (Organisation du système nerveux, perception, cognition et comportement; Développement neural, épigénétique, plasticité et réparation du système nerveux; Recherches translationnelles et à visée thérapeutique);

2. La recherche interdisciplinaire et multidisciplinaire avec quelques thèmes spécifiques à renforcer (neurosciences computationnelles, épidémiologie).

B. Priorités organisationnelles :

1. Améliorer la formation et les ressources humaines;

2. Améliorer et accroître les infrastructures;

3. Relancer la présence de la recherche en Neurosciences fondamentales, en neurologie et en psychiatrie sur la scène internationale;

4. Promouvoir la création de liens et les échanges entre la communauté scientifique et les différents acteurs de la recherche (Industries, Fondations et organisations non gouvernementales);

5. Promouvoir les échanges entre les utilisateurs des résultats de recherche.

PRIORITES SCIENTIFIQUES

L'institut veut d'emblée réaffirmer le principe d'une continuité entre les recherches en biologie fondamentale et en physiopathologie des maladies humaines. L'ouverture vers les autres domaines de la biologie et les autres sciences (chimie, physique, mathématiques, ingénierie, sciences humaines et sociales) doit être la plus large possible.

Les objectifs de l'institut sont :

Promouvoir la qualité des recherches et créer des capacités d'innovation et d'investigation dans la recherche en neurosciences fondamentale et clinique (neurologie, psychiatrie et déficits sensoriels) de manière à renforcer la communauté neuroscientifique en France et à améliorer sa position concurrentielle sur la scène internationale.

Dans ce but, l'institut a identifié quelques axes de recherche prioritaire :

1. LES GRANDS AXES DE RECHERCHE.

a) ORGANISATION DU SYSTEME NERVEUX, PERCEPTION, COGNITION ET COMPORTEMENT (voir annexe 5 sur les approches multi-échelles du système nerveux et annexe 6 sur l'approche multisensorielle).

- **Contexte** :

Le cerveau humain comporte 10^{11} neurones chacun connecté à des milliers d'autres, et environ 10 fois plus de cellules gliales. L'extraordinaire capacité de traitement de l'information par le cerveau dépend des propriétés individuelles et collectives de ces cellules qui sous-tendent une organisation structurale complexe. Les concepts qui régissent notre compréhension du système nerveux et de ses dysfonctionnements évoluent considérablement. Ainsi, si l'idée d'une sélection des connexions neuronales par l'activité des neurones était depuis bien longtemps proposée, on sait aujourd'hui que tous les niveaux d'organisation du système nerveux, expression des gènes, trafic moléculaire intracellulaire, compartimentation subcellulaire, formation/stabilisation/force des connexions synaptiques ainsi que la composition des circuits neuronaux, tirent l'essentiel de leurs propriétés d'une dynamique de comportement dont la nature et l'ampleur étaient jusque là insoupçonnées. Elle opère non seulement durant le développement, mais à l'âge mature. Elle porte l'empreinte du dialogue avec l'environnement, celle de l'expérience et de la mémoire. C'est par les avancées technologiques, celle de l'imagerie en particulier et à tous niveaux, le développement d'outils d'analyse et de modélisation et par la rencontre de divers champs disciplinaires que bien des théories émises antérieurement sont devenues testables et que de nouveaux concepts sont élaborés (celles concernant la conscience par exemple). En plus de ces enjeux généraux, trois aspects plus spécifiques de l'espèce humaine doivent être soulignés.

La perception. Des progrès importants ont été réalisés ces dernières années dans la compréhension des déterminants géniques du développement des organes des sens. Les bases moléculaires des transductions sensorielles, ont presque toutes été décryptées, y compris celles des réponses au chaud/froid et à la douleur. Il reste cependant à identifier les mécanismes moléculaires impliqués dans les réponses aux stimuli mécaniques qui sous-tendent audition, équilibre, toucher et certains aspects de la proprioception. Si le traitement des informations visuelles, de la rétine au cortex, est suffisamment bien compris pour que l'intégration de ces signaux sensoriels sous forme de percepts conscients et structurés ou au contraire préconscients, soit aujourd'hui explorée, les autres perceptions sensorielles demandent à être portées à ce même niveau de connaissance. La dépendance des

mécanismes de codage corticaux par rapport aux statistiques des signaux sensoriels reste cependant à être élucidée, en particulier dans le cadre de boucle de rétroaction perceptive dans les interfaces cerveau-machine. De plus, aux avancées de la compréhension de la perception monomodale menées par les neurobiologistes et les psychologues, s'ajoutent depuis peu celle de la perception multisensorielle, avec l'identification de l'implication de nouvelles aires cérébrales et la mise en évidence de l'influence de l'information multisensorielle sur le jugement perceptif monomodal. Enfin les liens de la perception, en particulier auditive, avec le langage et la musique, tant dans leurs aspects évolutifs, développementaux que fonctionnels, sont un des défis les plus intéressants de la recherche.

Les enjeux de ces recherches sont importants, qu'il s'agisse de la thérapie des anomalies sensorielles associées à l'atteinte des organes sensoriels ou des voies et cortex sensoriels. Citons aussi les travaux de neuroscience cognitive qui ont conduit à la mise au point de nouvelles stratégies de rééducation de la dyslexie, un déficit d'apprentissage de la lecture lié au fonctionnement anormal des structures cérébrales responsables de la perception des phonèmes, composants acoustiques élémentaires des sons du langage.

Les fonctions cognitives chez l'homme. Nos capacités cérébrales nous permettent d'acquérir et de sélectionner des informations, de les stocker puis de les utiliser pour prendre des décisions et guider nos pensées et nos actions. Ces processus reposent sur des interactions complexes entre des structures cérébrales très développées chez l'homme (cortex pré-frontal) et d'autres (noyaux gris centraux, système limbique, hippocampe), plus conservées chez tous les vertébrés. Comprendre les bases cérébrales des particularités de la cognition humaine est un enjeu de recherche fondamentale mais également un enjeu éthique et de santé publique que l'on voit émerger de manière aiguë depuis quelques années avec des phénomènes comme le neuromarketing ou l'intérêt pour les méthodes « d'amplification cognitive », qu'il s'agisse de produits pharmaceutiques, d'aliments ou des programmes d'entraînement cérébral plus ou moins rigoureux. La communauté neuroscientifique a bien évidemment une responsabilité importante dans ce domaine. Un autre enjeu est l'éducation, processus qui altère le fonctionnement cérébral. Très peu développées en France, les neurosciences de l'apprentissage, qui s'intéressent à l'ontogenèse des systèmes de connaissance (matière scolaire fondamentale mais aussi le développement social et affectif de l'enfant) et à leurs bases cérébrales, sont appelées à avoir un impact de plus en plus important pour la conception de nouvelles méthodes d'enseignement.

Le développement cognitif de l'espèce humaine (voir aussi le chapitre suivant). La maturation cérébrale qui se poursuit jusqu'à la fin de l'adolescence est caractérisée par des

modifications spécifiques (épissage neuronal, myélinisation, amincissement de la matière grise) dans certaines régions cérébrales telles que le cortex pré-frontal et le striatum ventral. Ce processus est associé au développement des capacités de raisonnement et de planification mais les changements qui surviennent peuvent aussi mener vers les conduites à risque, et augmenter la vulnérabilité des adolescents à certains troubles psychologiques (dépression, schizophrénie, addictions). Il est donc essentiel de poursuivre et d'amplifier les efforts de recherche sur le développement normal et anormal du cerveau depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte.

- **Propositions** :

Pour approfondir et dynamiser nos connaissances sur le code neural, les buts immédiats sont de:

- ***Décrypter le mode d'organisation du système nerveux*** (i) au niveau élémentaire : physiologie moléculaire des cellules nerveuses, biologie structurale, biophysique, métabolisme, biologie cellulaire, ..., (ii) aux différents niveaux d'organisation des réseaux cellulaires incluant les synapses, les interactions entre neurotransmetteurs et autres messagers chimiques, le dialogue neurones, cellules gliales, vaisseaux sanguins, et comprendre leurs relations avec l'environnement, en conditions physiologiques et pathologiques. Dans l'exploration de la dynamique cellulaire et des réseaux neuronaux, (voir ci-dessus) un apport important des modèles animaux est attendu pour permettre l'usage d'un ensemble de techniques combinant stimulation ciblée et modulable, visualisation directe de l'activité cellulaire dont la mobilité dendritique et la dynamique synaptique. L'ouverture nécessaire vers l'analyse multi-échelles et multi-composantes pose, aujourd'hui, un défi majeur pour générer, interpréter et intégrer les données scientifiques dans des ensembles cohérents de connaissances, dont le regroupement et l'archivage en bases de métadonnées fonctionnelles et structurelles devraient être encouragés.

- ***Promouvoir les travaux permettant une meilleure compréhension des bases neurales des grandes fonctions sensorielles, motrices, cognitives, émotionnelles et comportementales et de leurs interactions avec le monde extérieur et de leurs dysfonctionnements*** en développant les approches systémiques incluant la génétique, l'étude des comportements et les modélisations. L'organisation anatomo-fonctionnelle du système nerveux devrait être abordée de façon comparative entre l'homme et l'animal. Les systèmes sensoriels offrent des modèles particulièrement féconds dans la recherche des bases neurales de la cognition, en raison de la maîtrise aisée des paramètres de stimulation, de leur nécessaire adaptation à un environnement changeant, en raison aussi du codage hiérarchisé des informations.. L'intégration multisensorielle, élément essentiel de la perception unitaire de l'individu par lui-même et la remarquable plasticité que traduit

l'interchangeabilité du traitement des signaux sensoriels de nature différente dans les aires corticales doivent être systématiquement envisagées aussi bien dans l'approche électrophysiologique que dans les protocoles d'imagerie. La perception est un processus interactif indissociable du mouvement et de l'action à travers lesquels se façonnent et se construisent les représentations de soi et de l'environnement, non seulement au cours du développement précoce mais tout au long de la vie. Il est donc nécessaire d'approfondir nos connaissances sur les bases cérébrales de l'intégration et de l'apprentissage moteur et la plasticité des fonctions sensorimotrices. Enfin, des efforts importants doivent être consentis pour faire avancer la connaissance sur les mécanismes corticaux et sous-corticaux qui sous-tendent des fonctions de haut niveau tels que le contrôle exécutif de l'action, l'attention et la prise de décision et leurs interactions avec les processus émotionnels, la motivation ou la mémoire. Il conviendra d'intégrer des domaines connexes tels que la psychologie, l'éthologie, la linguistique, la philosophie, les sciences économiques, la neuroimagerie et les neurosciences cognitives.

- **Identifier les règles d'interactions de l'esprit humain avec le monde qui l'entoure.** Comment le cerveau construit-il les inférences, perçoit-il le temps et l'espace, élabore-t-il les représentations mentales, les idées verbales ou non verbales, construit-il via les motivations et les émotions, son expérience et prend-il les décisions ? Le défi est ici d'intégrer les approches psychologiques, linguistiques, philosophiques, économiques, la neuroimagerie anatomique et fonctionnelle et les neurosciences cognitives.

- **Attentes :**

Pour l'institut, cette approche descriptive et fonctionnelle permettra à la fois de mieux comprendre la perception sensorielle et les fonctions responsables du langage, de la lecture, du calcul, de l'émotion, de la conscience et de la connaissance et d'élaborer des modèles fonctionnels, capables de proposer des modes d'interventions thérapeutiques qui soient cohérents d'un point de vue physiologique et de développer de nouvelles interfaces homme/machine.

b) DEVELOPPEMENT NEURAL, EPIGENETIQUE, PLASTICITE ET REPARATION DU SYSTEME NERVEUX.

- **Contexte :**

L'interaction entre les mécanismes du développement embryonnaire et l'influence de l'environnement détermine la mise en place de l'organisation et des fonctions du système nerveux. L'étude du développement du système nerveux est l'un des domaines de la biologie où il est le plus intéressant et abordable d'étudier la composition et la dynamique de mise en jeu des réseaux génétiques, le rôle des mécanismes d'épigenèse dans de

nombreux phénomènes quantifiables, tels que la morphogenèse des aires cérébrales, la différenciation neurale, le guidage axonal ou la formation des synapses. Plusieurs étapes importantes du développement et quelques mécanismes fondamentaux peuvent être des priorités pour les recherches dans le champ de la neurobiologie développementale.

Le développement précoce et son influence sur les étapes tardives du développement doivent être mieux compris. En plus de la neurulation, de la régionalisation du système nerveux et de la différenciation neurale, qui se déroulent sous l'influence de programmes génétiques et de signaux extrinsèques dont on commence à comprendre l'intrication, il convient d'évaluer la robustesse de ces processus, et leur sensibilité aux variations environnementales (dénutrition et malnutrition, médicaments et xénobiotiques, infections, rayonnements ionisants ou non...etc.). Le rôle des mécanismes épigénétiques est de ce point de vue essentiel à étudier.

Les cellules souches. La connaissance des mécanismes de la régionalisation et de la différenciation du système nerveux trouve une extension naturelle dans l'étude de la biologie des cellules souches embryonnaires. La définition des différents états des progéniteurs neuraux, l'étude des mécanismes de leur maintenance et de leur engagement dans des voies de différenciation distinctes sont aujourd'hui des enjeux majeurs. La raison principale en est la découverte des cellules souches neurales de l'adulte, dont il est essentiel de savoir la ressemblance ou les différences avec les cellules souches embryonnaires. Le rôle des interactions cellulaires et des signaux agissant sur les cellules souches devraient être élucidés. Par exemple, l'identification des "niches" des cellules souches est cruciale afin de déterminer dans quelles conditions ces cellules peuvent être recrutées, comprendre leur rôle dans la plasticité comportementale et envisager leur utilisation comme stratégie thérapeutique réparatrice de lésions cérébrales ou de différentes maladies neurodégénératives. Ainsi, l'utilisation des cellules souches en thérapie cellulaire nécessite une approche raisonnée, semblable à celle qui est menée pour d'autres applications de ces cellules, désormais centrée sur les facteurs de différenciation, les méthodes de transplantation et toutes les étapes de contrôles nécessaires à leur application dans les pathologies neurologiques et psychiatriques.

La plasticité du système nerveux. La plasticité est une propriété primordiale du système nerveux qui est mise en jeu de façon prédominante au cours du développement, mais aussi lors de l'apprentissage, permettant ainsi de s'adapter à l'environnement, tout au long de la vie et lors de situations pathologiques. Il reste à déterminer si la plasticité du système nerveux adulte n'est qu'une récapitulation des mécanismes de son développement, ou si elle dépend au contraire de mécanismes en partie spécifiques. En ce sens, l'étude du développement et de la plasticité du système nerveux est étroitement liée à l'élucidation de ses règles d'organisation, telles qu'elles ont été abordées au chapitre précédent (première

proposition). La notion de fenêtre temporelle de l'influence de l'environnement sur la plasticité cérébrale (périodes critiques, rôle de l'apprentissage et du stress) sous-tend à l'heure actuelle la notion de prédisposition aux pathologies futures. En particulier, l'influence des émotions et des systèmes neuronaux qui les sous-tendent sur le développement perceptif (formation des cartes corticales) et cognitif, et sa plasticité peut favoriser la survenue de comportements inadaptés et pathologiques à l'adolescence et à l'âge adulte. La recherche sur la plasticité a des applications médicales et sociétales majeures (malformations et maladies neurologiques de l'enfant, troubles envahissants du développement, schizophrénie, adaptation et récupération fonctionnelle au cours de différentes pathologies, troubles de la mémoire et de l'apprentissage chez le sujet âgé, troubles du comportement alimentaire).

- **Propositions :**

L'importance du développement et des phénomènes de plasticité conduit l'institut à favoriser toute recherche qui vise à :

- **Etablir le rôle respectif des facteurs génétiques et environnementaux dans le développement normal et pathologique du système nerveux** (logique de la signalisation et de l'expression des gènes, morphogenèse, neurogenèse, régionalisation du système nerveux, différenciation et migration neuronale et gliale, guidage axonal, synaptogénèse). L'analyse des modèles animaux doit être poussée jusqu'à l'analyse fonctionnelle des anomalies développementales (y compris l'électrophysiologie, l'imagerie fonctionnelle et l'analyse comportementale). L'influence de l'environnement (environnement affectif, interactions sociales, nutrition, pollution) et de l'épigenèse sur ce développement doit être prise en compte, comme l'influence de l'interaction entre polymorphismes génétiques et conditions de vie sur les comportements. Cet objectif nécessite l'utilisation de modèles animaux appartenant à un large éventail phylogénétique, appropriés aux questions posées et aux approches utilisées (génétiques, physiologiques, imagerie *in vivo*...etc.). L'analyse des causes des troubles comportementaux (y compris les troubles des conduites alimentaires), des pathologies mentales et neurologiques identifiera les altérations des processus développementaux qui les sous tendent, comme récemment mis en évidence dans l'autisme. Il faut soutenir l'utilisation de modèles animaux pertinents et prédictifs, de manière à promouvoir une recherche de prédiction et d'évaluation thérapeutique.

- **Encourager le développement de la biologie des cellules souches.**

Analyser les caractéristiques des cellules souches neurales, au cours de l'embryogenèse et chez l'adulte. Comprendre leurs processus de recrutement, de différenciation et de leur intégration dans les réseaux neuronaux et déterminer si ces processus contribuent à la plasticité comportementale chez l'adulte, peuvent affecter le comportement (adaptation à

l'activité et au stress...etc.) et favoriser une régénération post lésionnelle. Evaluer les modalités et les potentialités thérapeutiques, la sécurité de l'utilisation des cellules souches pour le développement de stratégies de thérapies cellulaires neuroprotectrices et/ou restauratrices. La dimension éthique de ces recherches, en particulier l'utilisation de cellules souches embryonnaires, devra être discutée par les instances nationales d'éthique.

➤ **Comprendre les facteurs et les mécanismes de l'excitabilité, de la dynamique et de la plasticité du neurone, de la synaptogenèse et des assemblées neuronales** (y compris la neurotransmission et le fonctionnement de la synapse) au cours du développement (périodes critiques), à l'âge adulte, au cours du vieillissement et des pathologies neurologiques et neuropsychiatriques. Cet aspect inclut l'analyse de l'organisation fonctionnelle des neurones et des autres cellules neurales, des canaux ioniques, des pompes et des récepteurs (composition moléculaire, adressage, dynamique membranaire), du trafic intracellulaire neuronal, des réseaux de signalisations intra et extracellulaires qui contrôlent l'architecture et la dynamique des neurones et des synapses. Beaucoup de ces mécanismes sont au cœur de la physiopathologie des épilepsies, des maladies neurodégénératives ou psychiatriques, par exemple.

➤ **Préciser les relations entre l'activité cérébrale et le comportement pour les pathologies liées au développement.** Il est à la fois nécessaire de mieux définir les troubles comportementaux des pathologies mentales, neurologiques ou en relation avec le métabolisme énergétique (troubles du comportement alimentaire) et de développer au mieux l'utilisation de l'imagerie fonctionnelle en relation avec l'électrophysiologie et l'analyse comportementale (y compris dans des modèles animaux pertinents et prédictifs) de manière à promouvoir une recherche de prédiction et d'évaluation thérapeutique.

- **Attentes :**

Pour l'institut, l'étude du développement du système nerveux et de sa plasticité, au delà de l'importance des questions fondamentales, constitue le socle des recherches translationnelles et thérapeutiques dans le domaine des malformations du système nerveux, de la pathologie neuropédiatrique et d'un grand nombre de maladies psychiatriques dont l'origine développementale est très probable. Les données sont très insuffisantes pour servir de bases à de nouvelles approches thérapeutiques et il faut inciter les embryologistes à étudier les conséquences tardives des anomalies développementales autant qu'il faut encourager les pathologistes à intégrer les données fondamentales dans leurs études. Les recherches sur les cellules souches neurales, les possibilités de reprogrammation cellulaire soulignent l'importance relative des facteurs génétiques et épigénétiques et ouvrent aussi des perspectives importantes en médecine régénératrice qu'il convient d'évaluer de façon précise et complète.

c) RECHERCHES TRANSLATIONNELLES ET A VISEE THERAPEUTIQUE (voir exemple annexe 7).

- **Contexte :**

Parallèlement à l'avancement des connaissances fondamentales, la physiopathologie des atteintes héréditaires du système nerveux, des handicaps sensoriels, des maladies neurologiques et psychiatriques et des troubles du comportement, a connu un développement sans précédent. En effet l'élucidation des bases moléculaires de nombreuses affections du système nerveux a permis de comprendre les mécanismes des maladies, de créer une nosologie fondée sur les processus pathogéniques et de développer des modèles animaux de plus en plus proches de la pathologie humaine. Ces modèles sont indispensables pour étudier les mécanismes de compensation depuis l'échelle moléculaire jusqu'au comportement et pour tester de nouvelles approches thérapeutiques. Ces avancées doivent maintenant se traduire par une amélioration de la prise en charge des patients : diagnostic, prévention, traitement et réhabilitation. Le spectre des modalités de délivrance des agents thérapeutiques va croissant (produits des nanotechnologies par exemple) et la nature même de ces agents se diversifie. A côté de la pharmacologie classique, les cellules souches sont l'objet d'un intérêt considérable, des agents thérapeutiques biologiques (facteurs de croissance, facteurs de survie..) sont activement recherchés et, produit de la recherche fondamentale, les petits ARN interférents viennent prendre place dans l'arsenal de la thérapie génique.

L'objet de la recherche translationnelle est de combler l'espace pouvant exister entre découverte fondamentale et application thérapeutique et de faire en sorte d'accélérer le passage des découvertes scientifiques vers des applications pratiques d'autant que la frontière entre recherche biologique fondamentale et médicale devient parfois ténue et leur fertilisation croisée bien réelle (exemple : le vaste ensemble des pathologies ciliaires).

Le monde scientifique a pris conscience que cet essaimage de la recherche fondamentale vers la recherche clinique s'exerce également en retour, les cliniciens produisant des observations qui conduisent les biologistes vers de nouvelles interrogations. C'est ce type de recherche en va-et-vient du plus « fondamental » au plus « appliqué » qui connaît actuellement un fort essor outre-atlantique ainsi que dans les clusters asiatiques au Japon, en Chine ou encore à Singapour. Celle-ci suppose de rassembler un ensemble de compétences à la fois pluridisciplinaires (physique, chimie, biologie, clinique) et pluri-institutionnelles (académiques, cliniques, industrielles) au sein d'infrastructures de recherche dédiées et significativement dotées d'un ensemble de moyens lourds ou mi-lourds à fort caractère innovant. Outre des besoins renforcés en technologies de pointe, ces infrastructures de recherche translationnelle nécessitent d'être dotées d'outils et de

méthodologies spécifiques, applicables aussi bien au niveau pré-clinique que clinique (« omics », imagerie IRM, spectroscopie RMN, imagerie TEP, études comportementales, etc.), afin de faciliter la translation - dans les meilleurs délais - des concepts les plus originaux (biomarqueurs, méthodes de suivi lésionnel et thérapeutiques, outils diagnostiques, ...) vers une utilisation au lit du malade. Enfin, ces structures/équipes de recherche ont besoin d'inventer des savoir-faire spécifiques permettant à la fois la mise en œuvre d'un large continuum préclinique-clinique d'expertises tout en « s'imposant » une focalisation sur quelques thématiques ciblées.

- **Propositions :**

Pour traduire ces découvertes fondamentales en traitements applicables à l'homme il faut renforcer les travaux capables de montrer que les cibles thérapeutiques potentielles sont effectivement modifiées par le processus pathologique et développer les outils et les savoir-faire permettant le transfert de ces nouvelles connaissances physiopathologiques vers la thérapie.

➤ **Renforcer la recherche physiopathologique.** Mieux comprendre les dysfonctionnements à l'origine des symptômes observés dans les maladies neurologiques et psychiatriques et leur mécanisme intime permettra d'identifier des cibles pour développer de meilleurs traitements symptomatiques ou curatifs. Pour cela il faut renouveler la recherche de corrélations anatomo-cliniques (mise en parallèle de données cliniques fiables et de dysfonctionnements mis en évidence *post mortem* ou *in vivo* par imagerie sur des cohortes de patients bien caractérisés). Il convient ensuite de reproduire ces atteintes lésionnelles *in vivo* chez l'animal afin de passer du lien corrélatif à une relation causale. Il s'agit enfin par des manipulations pharmacologiques, comportementales et/ou neurochirurgicales d'interférer avec les symptômes moteurs et/ou cognitifs induits dans le modèle, afin de restaurer un comportement normal.

➤ **Faciliter le développement de modèles cellulaires et animaux prédictifs et pertinents.** L'utilisation de toxines combinée à celle de nouvelles méthodes de transfert de gènes permet aujourd'hui de développer des modèles reproduisant de manière plus réaliste les mécanismes moléculaires et/ou cellulaires de maladies humaines, en particulier de certaines formes génétiques. Ces modèles permettent d'aborder les mécanismes des affections du système nerveux et de montrer l'efficacité thérapeutique d'outils pharmacologiques, génétiques ou chirurgicaux innovants *in vitro* et/ou *in vivo*. De ce point de vue, le choix des modèles animaux est essentiel et doit varier en fonction de l'étape des recherches ou des validations thérapeutiques. En particulier, la possibilité de pouvoir travailler sur des primates non-humains doit être préservée. De plus, la sélection des

modèles animaux les plus pertinents doit permettre l'accélération du passage en phases I et II cliniques, de candidats médicaments prometteurs et d'en diminuer le taux d'attrition.

➤ **Développer des approches thérapeutiques innovantes et des stratégies efficaces de ciblage des médicaments vers et dans le système nerveux** afin de diminuer les effets secondaires des stratégies thérapeutiques développées, trop souvent à l'origine des échecs cliniques. Le ciblage thérapeutique pour les maladies du système nerveux est restreint par la difficulté du passage des médicaments à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) et la nécessité de résister au catabolisme central et périphérique. Ceci conduit souvent à augmenter les doses efficaces de médicaments, conduisant à des effets secondaires importants qui obèrent le développement clinique. Il conviendra donc de développer et de valider de nouvelles méthodes de vectorisation des médicaments vers le système nerveux voire des types cellulaires particuliers. En particulier, les approches faisant appel aux nanotechnologies (nanoparticules vectorisées) devront être étudiées pour leur capacité à permettre le passage de la BHE, la protection vis-à-vis du catabolisme périphérique et central des principes actifs et enfin, pour certaines molécules, permettre leur ciblage intra-cellulaire. Les cellules souches reprogrammées (iPS) provenant de patients constituent aussi une piste attractive pour le ciblage et la libération in situ du principe actif après transfert de gène *ex vivo* (biothérapie).

➤ **Identifier et valider de nouveaux marqueurs pertinents et si possible quantitatifs des maladies neurologiques et/ou psychiatriques.** Le développement des techniques de génomique, protéomique, métabolomique et d'imageries (IRM, TEP, optique, voir Annexe 9), permet aujourd'hui une accélération importante du taux de découverte de biomarqueurs. Ceux-ci se définissent comme des outils chimiques, biologiques ou plus généralement de techniques permettant de distinguer un état normal d'un état pathologique ou d'évaluer une réponse à un traitement. On distingue ainsi plusieurs types de marqueurs (diagnostic, pronostic, de mécanisme d'un médicament, d'efficacité thérapeutique, de toxicité, etc...). Dans le domaine des neurosciences, l'enjeu se situe à la fois dans la découverte de marqueurs mais également dans leur validation afin de disposer d'index quantitatifs de la présence d'une maladie, de son évolution dans la population ou de l'efficacité d'une stratégie thérapeutique en phase pré-clinique ou en phase clinique I-II. L'intérêt de développer ces biomarqueurs se retrouve donc au centre des deux propositions précédemment exposées pour favoriser à la fois la recherche sur les mécanismes physiopathologiques, le suivi de l'efficacité thérapeutique des nouveaux traitements et enfin, l'exploitation des cohortes de patients, en particulier lors d'essais multi-centriques nationaux ou internationaux. Les données récentes de la littérature montrent que le succès des approches thérapeutiques, en particulier neuroprotectrices, dépend de la capacité d'identifier

les pathologies à des stades les plus précoces et d'en effectuer un suivi lésionnel objectif et si possible quantitatif C'est ainsi qu'il convient d'encourager l'identification de nouveaux marqueurs acceptables sur le plan éthique et fondés notamment sur l'identification de biomarqueurs d'imagerie cérébrale morphologique et/ou fonctionnelle, biochimiques, génétiques, métaboliques, de tests cognitifs améliorés, d'enregistrements électrophysiologiques, d'états hormonaux, etc.

➤ **Organiser la recherche clinique sur les maladies neurologiques et psychiatriques en réseaux thématiques** comme suggéré par exemple par la fondation FondaMental dans le cadre de la création de centres experts. Cette organisation en réseau doit permettre une évaluation clinique de qualité d'un grand nombre de patients homogènes ainsi que le suivi au long cours de cohortes de patients. Il sera ainsi plus aisé de mettre en oeuvre des essais thérapeutiques et d'identifier puis valider des marqueurs des maladies. Cette organisation doit s'appuyer sur le réseau des CIC neurosciences en veillant à associer aux CIC les plateformes nécessaires à des projets collaboratifs (plateformes d'imagerie et d'électrophysiologie, centres de ressources biologiques, etc.)

Cette stratégie visant à accélérer l'identification de cibles thérapeutiques pour les maladies du système nerveux sera d'autant plus efficace qu'elle sera appliquée en parallèle à un grand nombre de pathologies, favorisant la mise en commun des données, des concepts et des développements méthodologiques.

- **Attentes :**

La découverte de biomarqueurs des pathologies et leur validation doit servir au diagnostic précoce des pathologies cérébrales, à l'évaluation et au développement de thérapies innovantes (thérapies géniques, cellulaires, médicamenteuses), potentiellement mieux adaptées à l'individu (pharmacogénomique), à une amélioration de la qualité des soins, à de meilleurs services de santé et à l'élaboration de stratégies de prévention axées sur l'identification préalable de ces biomarqueurs (marqueurs diagnostic). Les thérapies innovantes, en particulier géniques, trouvent un terrain d'application particulièrement propice dans la prévention et le traitement des atteintes des organes sensoriels, en raison de l'accessibilité de ces derniers et des possibilités de contenir la diffusion des agents thérapeutiques escomptées dans le futur. L'évaluation de ces interventions aura le double mérite de valider de nouvelles stratégies prophylactiques mais également de confirmer les hypothèses étiopathogéniques qui les ont inspirées.

2. LES AXES DE RECHERCHE INTERDISCIPLINAIRES.

a) NEUROSCIENCES THEORIQUES ET COMPUTATIONNELLES (voir aussi les annexes 5 « Les approches multi-échelles du système nerveux » et 8 « la neuroinformatique »)

- **Contexte** :

Les neurosciences computationnelles et les réseaux neuronaux artificiels sont des domaines en progression rapide qui fournissent des outils précieux pour la compréhension et la modélisation du système nerveux depuis la biophysique du neurone et l'organisation des micro-circuits corticaux jusqu'aux grands systèmes sensori-moteurs, motivationnels ou mémoriels. Le développement de modèles informatiques matériels (en hardware) ou « *in silico* » et de logiciels des fonctions de perception, d'action, d'apprentissage, dotés de capacités d'adaptation devraient déboucher sur la conception de nouveaux moyens de traiter les troubles de la parole et les pertes d'acuité auditive et visuelle (voix, oreille et oeil artificiels) et de traiter les lésions cérébrales, tout en enrichissant les connaissances sur les structures et les réseaux neuronaux. La France n'occupe pas actuellement une place de choix dans ce domaine de recherche qui pourrait aboutir à la création de produits innovants susceptibles d'avoir une incidence économique considérable.

- **Propositions** :

L'institut, souhaite stimuler la recherche dans ce domaine en soutenant des équipes ou des unités interdisciplinaires composées idéalement d'informaticiens, de physiciens, de mathématiciens, d'ingénieurs, de neuroscientifiques et de cliniciens. Le partenariat avec l'industrie de la technologie de l'information est non seulement fortement encouragé, mais quasiment indispensable.

➤ Interfaces cerveau/machine : De réelles compétences existent en France pour la recherche sur les mécanismes de la plasticité et la rééducation fonctionnelle. **Des investissements importants devraient être consentis**, à l'image des USA avec le projet « Cyberhand », et en Allemagne avec le projet « Brain Machine Interfacing Initiative (BMII) » soutenus par les Bernstein Centers, **afin de promouvoir des interfaces avec les centres d'excellence en nanotechnologies et en robotique pour le développement des neuroprothèses innovantes**. La recherche sur les interfaces cerveau-machine, qui nécessite la collaboration active entre plusieurs niveaux de compétence et qui présente un fort potentiel d'applications en santé, ouvre également sur le développement d'innovations technologiques dans un grand nombre de domaines, dont l'éducation, l'industrie, ou l'électronique grand public.

➤ Sciences de l'éducation et de l'apprentissage : Par ailleurs, certains domaines émergents, tels que l'étude des processus d'apprentissage, leurs mécanismes moléculaires

et cellulaires, la modélisation par des approches théoriques (« machine learning ») sont au carrefour des neurosciences, des mathématiques et des sciences sociales. Un domaine connexe qui est en plein essor est celui de la neuroéconomie qui tente une synthèse des approches traditionnelles de la neurophysiologie, de la psychologie cognitive, et de l'économie expérimentale. Leur objet est de comprendre les mécanismes de l'apprentissage, du raisonnement et de la prise de décision ainsi que les nombreux facteurs qui les déterminent ou les influencent (motivation, émotion, contexte social, etc.). **Là encore, un effort important est à réaliser pour développer et fédérer les recherches dans ce domaine au fort potentiel d'applications, qu'il s'agisse de l'éducation, de la robotique, du marketing ou des phénomènes macro-économiques.** Ces recherches peuvent aller du niveau le plus fondamental en neuroscience jusqu'à un niveau très applicatif (rééducation, logiciels pédagogiques qui pourraient constituer de vraies sources de brevets). Les compétences françaises sont bonnes mais dispersées dans des laboratoires isolés, et le thème est très largement négligé, bien qu'il soit très large, incluant l'apprentissage normal (psychologie et imagerie de l'enfant, lecture, seconde langue, calcul, mathématiques, informatique...) et les déficits développementaux (dyslexie, dyspraxie, dyscalculie, troubles de l'attention).

➤ **Neuroscience de l'évolution humaine.** De nombreuses interrogations subsistent à ce jour sur les fonctions cognitives de haut niveau, langage, raisonnement, pensée abstraite, processus inférentiels, « théorie de l'esprit », leur évolution et leur caractère spécifiquement humain ou non. Ces questions concernent autant les neurosciences comparatives que la génétique, la paléontologie humaine, l'anthropologie, la psychologie ou l'éthologie. Les spécificités du cerveau humain et de son évolution (notamment l'origine des compétences pour le langage, la communication, la socialisation). L'étude comparative des fonctions cognitives et de leur organisation cérébrale chez les primates non-humains et chez l'homme est essentielle à la compréhension des homologues et à l'identification des précurseurs cognitifs et des divergences anatomiques et fonctionnelles, mais ce domaine reste largement sous-développé en France. Dans ce but, l'Institut a un rôle important à jouer pour stimuler et fédérer les recherches dans son périmètre de compétence (anatomie, neuroimagerie, neurophysiologie) et promouvoir les interfaces multidisciplinaires.

- **Attentes :**

Au-delà de l'acquisition de connaissances fondamentales, évidemment très importantes, les retombées applicatives potentielles sont innombrables, citons la mise au point des nouveaux types de machines de traitement de l'information, des ordinateurs neuro-inspirés, des nouvelles interfaces cerveau-machine pour les handicaps moteurs, des nouvelles

prothèses pour les malentendants et les malvoyants, des nouveaux traitements plus efficaces pour les personnes atteintes des maladies neurodégénératives.

b) L'ÉPIDÉMIOLOGIE ET LES ÉTUDES MÉDICO-ÉCONOMIQUES

• **Contexte** :

Il apparaît clairement aujourd'hui que les études épidémiologiques sont indispensables, d'une part (i) pour évaluer la morbi-mortalité des pathologies neuro-psychiatriques, imparfaitement connues, dans notre pays, à ce jour; (ii) pour identifier leurs déterminants qu'il s'agisse de facteurs de risque environnementaux ou de mécanismes moléculaires génétiquement programmés et (iii) pour évaluer l'impact de stratégies thérapeutiques ou de mesures de prévention. En France, le manque d'outils performants et pérennes constitue un frein au développement de la connaissance et de l'expertise dans le domaine de l'épidémiologie : les bases de données existantes ne sont pas d'accès toujours large et aisé, les systèmes d'observation de « longue durée » (comme les cohortes Paquid et E3C) doivent être pérennisés. Les études d'épidémiologie génétique menées à partir de cas clairement identifiés, essentielles à la recherche translationnelle doivent être soutenues et l'accès aux plateformes de génotypage à haut débit favorisé pour être compétitif à l'échelle internationale (cf. les moyens mis en œuvre par le Wellcome Trust en UK).

• **Propositions** :

Pour toutes ces raisons, l'institut, en concertation avec l'institut thématique multi-organismes « Santé Publique » souhaite soutenir cette discipline.

➤ **Promouvoir des études épidémiologiques larges et multinationales** avec une méthodologie commune pour documenter nos connaissances épidémiologiques de base, pour identifier les groupes à risque et évaluer les mesures thérapeutiques nouvelles etc. ...

➤ **Promouvoir des études pharmaco-épidémiologiques** nécessaires pour mieux définir les bénéfices des traitements, les facteurs (personnels, environnementaux, ...) prédisant de l'efficacité du traitement ...

➤ **Mettre en place des études médico-économiques** pour mesurer le coût des maladies du système nerveux, évaluer l'impact de la mise en place des nouvelles mesures diagnostiques, thérapeutiques et préventives.

• **Attentes** :

Les bénéfices potentiels attendus sont de diminuer la prévalence et donc le coût des pathologies (qui nous le rappelons représentent pour les maladies du cerveau un tiers des coûts médicaux), diminuer la mortalité associée à ces pathologies et favoriser le développement des traitements personnalisés.

PRIORITES ORGANISATIONNELLES

Pour apporter une réponse appropriée aux enjeux des Neurosciences fondamentales et cliniques, des moyens significatifs doivent être accordés aux structures de recherche et des actions menées dans la durée. C'est le rôle des organismes de recherche (CEA, CNRS, INRA, INRIA, Inserm...etc.) de labelliser et de soutenir les laboratoires et les équipes de recherche les plus efficaces et les plus innovantes, en affichant une politique de recrutement et de financement à moyen et long terme en fonction des rôles et des objectifs propres à chaque organisme. C'est le rôle de l'Agence Nationale de la Recherche de financer par appels d'offres des projets ambitieux et bien définis. De ce point de vue, l'institut recommande que l'ANR finance majoritairement des projets soumis dans un appel d'offre non thématique (AO Blanc), mais aussi que les projets de Neurosciences soient évalués par un comité ad hoc spécifique de ce domaine de recherche. La question de l'évaluation des équipes de recherche est également essentielle. C'est le rôle principal de l'AERES. Elle doit être réalisée à partir de critères multiples et diversifiés, par des comités avec une forte composante internationale. Il serait utile de ne pas multiplier les évaluations et de leur donner un impact significatif sur le financement des laboratoires par les organismes de recherche. Aux vues des différentes priorités scientifiques mises en avant par l'institut, les actions concrètes doivent couvrir plusieurs aspects complémentaires : ressources humaines, infrastructures, partenariat, relations internationales et transfert de connaissance de manière à promouvoir et renforcer la recherche en neurosciences.

3. RESSOURCES HUMAINES- FORMATION

Les nouveaux champs de recherche, les nouvelles technologies, les nouvelles approches et les nouveaux outils de la recherche, dont il a été fait mention précédemment, conduisent à la création de nouveaux métiers et à de nouveaux besoins de formation.

Avant Propos :

La question des personnels et de leurs statuts est stratégique pour la politique des organismes de recherche et la bonne marche des laboratoires et des plateformes. L'affirmation du caractère prioritaire des moyens en personnels doit être posée en préambule. La réflexion sur les personnels nécessaires pour conduire une recherche fondamentale et clinique efficace en neurosciences nécessite un bilan analytique de l'ensemble de nos ressources humaines et de leurs évolutions pendant ces dernières années. Si l'on souhaite avoir une politique équilibrée des ressources humaines, il est indispensable de connaître la composition des équipes en personnel sur le plan national. C'est une démarche que l'institut a commencé à réaliser (voir annexe 2) mais qui à l'heure actuelle reste encore superficielle et nécessite d'être complétée par d'autres indicateurs tels

que le nombre d'infrastructures, d'essais cliniques, de formations doctorales existantes en neurosciences, etc. ...

Stratégies :

- Encourager la prochaine génération de chercheurs en augmentant la visibilité de la recherche en Neurosciences auprès des jeunes chercheurs en formation (étudiants des grades supérieurs, stagiaires postdoctoraux et médecins résidents) et auprès des stagiaires éventuels (étudiants du secondaire et de premier cycle universitaire);
- Développer une politique ambitieuse de formation universitaire à la recherche clinique par la recherche, en cohérence avec la réforme des CHU;
- Renforcer les programmes de formation interdisciplinaire incluant les neurosciences dans les universités et les grandes écoles;
- Favoriser la mise en œuvre de projets de formation à court terme à l'intention des cliniciens-chercheurs.

Objectifs :

Ces stratégies ont les buts suivants :

- Permettre à la recherche en Neurosciences de s'appuyer sur une communauté diversifiée et interdisciplinaires de chercheurs, ingénieurs, enseignants-chercheurs, cliniciens, hospitalo-universitaires;
- Disposer de personnels (techniciens et ingénieurs) compétents pour les plateformes méthodologiques et de personnels (cliniciens, infirmiers, assistants et techniciens de recherche clinique, assistants de recherche en épidémiologie, psychologues et neuropsychologues, etc.) dédiés à la recherche translationnelle et clinique;

Mesures :

✓ **La formation :**

Dans beaucoup de pays dont la France, les carrières scientifiques ne sont plus aussi attractives que par le passé du fait des perspectives de carrières incertaines, des faibles niveaux de rémunération des enseignants-chercheurs, des chercheurs et des ingénieurs de recherche. Ceci conduit à une réduction importante du nombre d'étudiants en biologie, ces derniers préférant s'orienter vers des carrières commerciales ou d'ingénieur plus rémunératrices. La lisibilité des formations en neurosciences dépend de l'identification claire des sites universitaires dans lesquels se trouve une masse critique de laboratoires et de chercheurs, car la formation est indissociable de la recherche.

Selon les données du CNU, la région francilienne est le principal pôle de formation et les universités régionales dans leur ensemble sont responsables de 50 à 60% des thèses en neurosciences.

Il est nécessaire que l'institut établisse des relations étroites avec les universités et les écoles doctorales de manière à définir des politiques communes de formation.

Quelques pistes :

- Améliorer la lisibilité et structurer les formations universitaires en identifiant les sites de formation et leurs spécificités et les écoles doctorales dédiées aux neurosciences;
- Créer des réseaux de formation thématiques, nationaux et internationaux et organiser des écoles thématiques, nationales et internationales à l'image de l'école Internationale des Neurosciences de Bordeaux, de « tous chercheurs » à l'INMED ou de l'Ecole de Neurosciences de Paris, renforcer la participation nationale aux Network of European Neuroscience Schools (NENS);
- Créer ou renforcer des filières de formations interdisciplinaires (médecine/sciences mais aussi biologie/chimie, physique, mathématiques ou informatique ; modèles : Ecole de l'Inserm, formation d'Interface Physique-Biologie).

✓ **L'aide au retour des chercheurs et post-doctorants français et l'attraction des post-doctorants étrangers :**

L'activité de la recherche est aujourd'hui de plus en plus internationale et la capacité pour un pays d'attirer les meilleurs chercheurs étrangers est devenue un enjeu essentiel pour maintenir le dynamisme des dispositifs nationaux. Le premier axe de cette politique est de favoriser le retour des chercheurs postdoctorants français partis à l'étranger pour travailler ou compléter leur formation. Le second objectif est d'encourager les partenariats et les échanges entre les institutions et les établissements de recherche français et étrangers, de mettre en place des appels d'offre "ouverts", pour offrir aux chercheurs étrangers des opportunités d'insertion professionnelle temporaire ou définitive au sein de notre dispositif de recherche.

- Identifier les chercheurs et les post-doctorants français et leurs spécialisations pour pouvoir préparer leur retour, en s'appuyant sur les départements des ressources humaines des différents organismes;
- Proposer des programmes de formations et d'accueil destinés aux doctorants étrangers à l'image du Réseau thématique de recherche avancée (RTRA) Ecole des Neurosciences Paris Ile-de-France (ENP);
- Soutenir par des contrats ANR, ATIP/AVENIR ou des structures comme les Réseaux thématique de recherche et de soins (RTRS) et les Réseaux thématiques de recherche avancée (RTRA) le recrutement de post-doctorants dans les différentes disciplines, en particulier des post-doctorants étrangers dans les domaines où il est nécessaire de renforcer

les compétences de la communauté scientifique nationale. Il faut mettre en place des possibilités de « Package » d'installation et des recrutements pour les chercheurs expatriés ou étrangers qui soient compétitifs par rapport à ceux qui sont offerts dans les autres grands pays européens.

✓ **L'amélioration des recrutements et de la carrière des Ingénieurs, Techniciens, Administratifs (ITA)**

Le déficit d'ingénieurs techniciens administratifs (ITA) que connaît la France depuis quelques années est préoccupant. Il se traduit entre autres par la difficulté de maintenir un haut niveau de technicité dans les équipes, une mauvaise utilisation et une sous-utilisation des grands équipements, un manque d'innovation technologique.

Pour pallier ce déficit, il faudrait recruter plus, leur accorder une meilleure reconnaissance professionnelle et leur proposer une évolution de carrière améliorée.

✓ **L'accélération de l'évolution des carrières**

Comparativement à d'autres pays, le niveau relativement faible des salaires et les perspectives peu attractives des carrières de chercheurs, d'enseignants-chercheurs, d'ingénieurs de recherche contribuent à la fuite des cerveaux. Il faut donc accélérer l'évolution des carrières, accorder des primes conséquentes aux meilleurs chercheurs et à ceux qui assurent avec efficacité des responsabilités au bénéfice de la collectivité.

✓ **L'organisation et le renforcement de la formation des médecins à la recherche.**

Les équipes françaises en recherche clinique atteignent rarement une masse critique suffisante (>3-4 chercheurs par équipe) en raison d'un manque de médecins chercheurs et de l'absence de politique incitative dans les CHU qui favorisent la production d'actes au détriment de la recherche. L'augmentation du nombre de cliniciens-chercheurs, en particulier par le recrutement de jeunes médecins devrait permettre de libérer un temps suffisant à l'activité universitaire sans pour autant affecter la prise en charge des soins. Un moyen est d'augmenter le nombre d'internes bénéficiant d'une année-recherche, permettant ainsi un premier contact avec la recherche clinique ou fondamentale (M2R). Cela augmentera la proportion de médecins-chercheurs s'engageant dans une formation scientifique et aidera au recrutement de médecins ayant une double formation. De plus, la majorité des médecins en neurosciences exerçant en CHU devrait avoir une valence universitaire, comme au Royaume Uni, aux Pays-Bas ou en Allemagne. A ce jour, l'augmentation du nombre de postes médicaux dans les CHU a concerné les PH, souvent sans formation en recherche clinique. Il faut augmenter le nombre de postes HU et revaloriser la carrière des MCU-PH, qui devrait être plus attractive que celle des PH. Enfin, notre pays se prive des meilleurs médecins étrangers hors CE qui ne sont pas autorisés à travailler en tant que médecins au sein d'un projet de recherche biomédicale avec un contrat à durée déterminée.

4. LES INFRASTRUCTURES/ PLATES-FORMES:

Les découvertes récentes et les nouvelles technologies ont changé la façon dont la recherche est et doit être menée. Les sciences du vivant exigent des plateaux techniques de très haut niveau, y compris des plateformes pérennes de recherche clinique (centres experts, centres de ressources biologiques, plateformes d'explorations), l'accès à de grands équipements et une vieille technologie permanente.

La neuroimagerie est un domaine qui se développe avec les plateformes telles que NeuroSpin, MIRCen, ICM, Cyceron, CERMEP mais leur fonctionnement et leur ouverture vers les équipes extérieures doivent être améliorés (Cf. Annexe 9). En revanche, les centres d'anatomie, d'imagerie et d'électrophysiologie du primate éveillé, auxquels seraient également associés la modélisation de très haut niveau (tel que pratiqué au centre de neurosciences théoriques Gatsby à Londres) manquent ainsi que les centres d'électrophysiologie humaine extra- et surtout intracrânienne, avec interfaces cerveau-machine et robotique. Dans ce cadre, les différents instituts mettent en place une stratégie commune pour le développement de la neuroinformatique en France. L'institut vient de décider de la participation de la France à l'International Neuroinformatics Coordinating Facility (INCF).

Dans ce contexte de pénurie relative, il convient de s'appuyer sur un petit nombre d'infrastructures techniques nationales et européennes (listées dans la roadmap des très grandes infrastructures) qui permettent d'étendre considérablement l'éventail de services disponibles et l'envergure des projets. Les infrastructures cliniques européennes facilitent les études multinationales, capitales pour les essais cliniques, les cohortes, les biobanques, les études génétiques. Ceci implique de dresser l'inventaire des plates-formes existantes, en général communes à plusieurs secteurs de la biologie, y compris celles des génopôles : elles comprennent les plates-formes de protéomique, les centres d'imagerie microscopiques et d'imagerie petit animal ou médicale ; les animaleries pour animaux transgéniques et les centres de phénotypage, etc, ou celles spécifiques des neurosciences et des recherches cliniques en neurologie et psychiatrie et évaluer leurs modes d'utilisation. Le groupement d'intérêt scientifique "Infrastructures en Biologie Santé et Agronomie" (GIS - IBiSA) a été créé en mai 2007 dans le but de coordonner la politique nationale de labellisation et de soutien aux plates-formes et infrastructures en Sciences du Vivant, de promouvoir la mise en place de structures de concertation et de pilotage des plates-formes ainsi que les activités d'animation autour de l'activité des plates-formes. Tout récemment, le GIS-IBISA a ouvert un annuaire Internet des plates-formes labellisées.

Stratégies:

- Promouvoir et maintenir la pérennité des infrastructures utiles à la recherche fondamentale et la recherche clinique;
 - Permettre le développement d'infrastructures innovantes;
 - Participer activement à l'élaboration ou à l'activité d'infrastructures internationales
- Ainsi que la pérennisation de bases de données (imagerie/anatomie/physiologie/modèles) fonctionnelles et structurelles (cerveau humain et modèles animaux de référence (singe, chat, rat, souris ...)).

Objectifs:

- Mettre à la disposition des chercheurs les outils nécessaires aux développements de la recherche interdisciplinaire, la recherche translationnelle et la recherche clinique.

Mesures:

- ✓ **Le soutien financier et humain aux plates-formes techniques :**
 - Mise en place d'une coordination entre les financements régionaux et nationaux pour les plateformes de proximité (Instituts, Instituts Fédératifs de Recherche (IFR)...);
 - Mise en place d'un programme national d'équipement mi-lourd pour favoriser l'achat d'équipements de proximité dans les laboratoires et les centres de recherche.
- ✓ **Le développement d'infrastructures innovantes grâce au rapprochement avec d'autres disciplines scientifiques et avec l'industrie:**
 - Soutenir et renforcer des plateformes performantes pour la génération de modèles animaux appropriés et prédictifs (y compris chez le gros animal tel que le primate non-humain, le porc et certains ruminants) et des centres dédiés à leur phénotypage (importance de la physiologie et d'une approche multidisciplinaire combinant neuroimagerie, électrophysiologie et comportement moteur, cognitif et adaptatif) qui seront adossés à des laboratoires dont l'activité de recherche s'inscrit dans le domaine;
 - Développer les recherches en imagerie (nouveaux agents de contraste intelligents, radiotraceurs spécifiques, séquences IRM) et en reculer les limites des résolutions spatiale et temporelle de toutes ses modalités (imagerie biomédicale, imagerie microscopique *in vitro* et *in vivo*, imagerie optique ; cf. Annexe 9);
 - Soutenir et renforcer les plateformes de haute technologie en génomique, protéomique, métabolomique et biologie systémique de tous types, les plateformes de microscopie de haut niveau, aux frontières des développements méthodologiques nécessaires aux neurosciences, pour disposer d'un ensemble d'équipements compétitifs à l'échelon international. Ces plateformes doivent être adossées à des équipes de recherches performantes en neurosciences pour que la recherche soit le moteur des développements

technologiques ; elles doivent contribuer à certains des programmes ESFRI, en particulier Euro-BioImaging.

- Favoriser le développement des nanotechnologies applicables aux neurosciences (nanomarqueurs biologiques, microcapteurs, nanostimulateurs, interfaces cerveau-ordinateurs, microfluidique...);
- Créer avec l'industrie des plateformes de criblage à haut débit pour l'identification de nouvelles molécules à visée thérapeutique (participation des pôles de compétitivité);
- Développer les concepts et les outils mathématiques et informatiques pour analyser les données obtenues simultanément à plusieurs échelles de l'organisation du vivant et les outils de gestion de grands jeux de données (Cf. Annexe 5).
- Favoriser l'implantation de services informatiques de traitement des données dans les grands centres de recherche.
- Créer un centre « cognition-éducation » qui ferait la recherche translationnelle entre les neurosciences cognitives et les écoles, y compris le développement de logiciels d'éducation et de rééducation, et l'évaluation des politiques scolaires avec des méthodes de type épidémiologique.

✓ **Le soutien de plates-formes techniques indispensables à la recherche en Neurosciences et leur extension au niveau européen:**

- Créer des plates-formes de recherche clinique et translationnelle. L'institut, en collaboration avec l'institut thématique multi-organismes « Technologies pour la Santé » et le CEA, travaille déjà à la création d'une infrastructure de recherche translationnelle française à visée neurosciences, partenaire fort d'une infrastructure européenne (European Advanced Translational Research Infrastructure - EATRIS). Dans le domaine de la recherche clinique, une réflexion est menée avec le réseau des CIC Neurosciences, afin d'améliorer la lisibilité de ce réseau en identifiant précisément les CIC impliqués dans le réseau, les méthodologies utilisées, la capacité d'accueil des patients/ plates-formes techniques/ nombre d'investigateurs/ file active des patients de chaque site... Dans le domaine de la psychiatrie, le RTRS en Santé Mentale (fondation FondaMental) travaille à la mise en place de centres experts spécialisés par pathologie, permettant dans chaque région, en France et dans les pays Européens, d'organiser l'évaluation de patients et le suivi de cohortes avec le même dossier informatisé, et d'inclure ces patients dans des projets de recherche en construisant les liens entre soins et *recherches*;
- Créer et/ou coordonner des bases de données biologiques nationales en s'appuyant sur les centre de ressources biologiques et les mettre aux normes internationales pour les échanges à l'échelle européenne en participant au projet BBMRI européen (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure);

- Développer les cohortes nationales et Européennes en s'appuyant sur une exploitation optimale des outils existants tels que l'OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies) dans le domaine des addictions ou le programme Elfe (suivi longitudinal d'un échantillon national représentatif constitué pour étudier les aspects démographiques, médicaux et environnementaux du développement de l'enfant) ainsi qu'OPALINE, l'observatoire des préférences alimentaires.
- Accéder ou coordonner des infrastructures de recherche Européennes, en particulier Elixir, Infrafrontier, BBMRI, EATRIS, ECRIN et INCF.

5. PRESENCE DE LA RECHERCHE EN NEUROSCIENCES, NEUROLOGIE ET PSYCHIATRIE SUR LA SCENE INTERNATIONALE

Aux vus des horizons que peuvent ouvrir les collaborations internationales, la présence de l'institut sur la scène internationale est essentielle pour que le France profite du contexte actuel de la recherche scientifique et de la formation dans les domaines relevant de l'institut. De plus, l'ouverture vers l'international est indispensable aux laboratoires académiques français pour améliorer leur visibilité et maintenir le dynamisme des dispositifs nationaux.

Stratégie :

L'institut aidera les scientifiques français

- en promouvant et élaborant des initiatives de recherche et de formation conjointes avec des instituts d'autres pays;
 - en identifiant les programmes d'intérêts communs;
 - en incitant des actions bilatérales, avec les partenaires des principaux pays Européens, des Etats Unis (les différents instituts du NIH et la NSF), du Canada, du Japon, mais aussi des pays émergents.

Objectifs :

Cette stratégie aidera l'institut à:

- atteindre une meilleure visibilité internationale;
- accéder à des infrastructures et à des sources de financements supplémentaires,
- renforcer sa compétitivité et son attractivité;
- Conforter la position de la France dans le domaine des neurosciences en tant que puissance scientifique et technologique.

Mesures :

✓ **Le soutien au développement de formation internationale** par les chercheurs, à la mobilité internationale des chercheurs français, et l'attraction des chercheurs étrangers d'excellence en France (voir Ressources humaines);

✓ **L'identification de domaines de programmation conjointes** en élaborant ou participant à des initiatives communes pour conférer à l'Europe un statut de chef de file pour relever les défis mondiaux, à l'image de l'ERAnet Neuron ou encore et du « Joint Programming » sur la maladie d'Alzheimer et les affections apparentées. L'institut aura un rôle d'animation internationale par exemple à travers l'organisation de rencontres avec les dirigeants d'instituts « phares » tels que Karolinska, Gatsby, EPFL, Bernstein, Institut de Gênes, FIL, DNZE et de colloques internationaux sur les thèmes des systèmes complexes, de la recherche translationnelle, de la psychiatrie et de l'épigénétique afin d'initier des réflexions communes européennes. Une réflexion est déjà amorcée avec plusieurs pays européens sur la psychiatrie à l'initiative du MRC. La possibilité de disposer de financements français pour des collaborations à l'échelle internationale (programmes ANR internationaux par exemple) serait une marque d'ouverture importante pour les laboratoires français.

Ces actions conduisent à ce titre à la troisième mesure qui consiste en :

✓ **Une action commune de promotion auprès des instances parlementaires européennes**, dont l'objectif serait de fédérer des actions incitatives :

- Promouvoir des actions incitatives dans la priorité du 7^{ème} programme cadre et d'Innovative Medicine Initiative, dans le programme ERC pour des projets individuels hautement compétitifs, dans le programme Marie Curie avec en particulier des « research training networks » junior ou senior dans le domaine de la santé mentale;

- Promouvoir des actions avec la DG SANCO pour l'impact de la recherche sur le soin et la prévention et la DG Recherche au travers de ses différents programmes, par une action dès la définition des programmes, puis de soutien stratégique au montage de projets.

6. LES PARTENARIATS

Il existe plusieurs niveaux de partenariats : avec le privé, avec les sociétés savantes et les fondations caritatives, avec les associations de malades et avec les instances gouvernementales.

Stratégies :

- Créer des partenariats durables avec les industries pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologies, avec les sociétés savantes, les fondations caritatives, les associations de malades, avec les autres instituts et les autres organismes de recherche;

▪ Collaborer avec les organisations non gouvernementales et bénévoles du secteur de la santé, notamment dans le cadre de partenariats, pour multiplier les activités dans les domaines suivants :

- promotion des intérêts des Neurosciences dans leur ensemble;
- diffusion de l'information;
- transmission des connaissances;
- formation;
- financement par d'autres sources.

Objectifs :

Les objectifs de ces stratégies sont d'une part, d'avoir une réflexion commune avec tous les acteurs impliqués dans la recherche et la santé allant des associations de malades aux industriels et d'autre part, d'obtenir des ressources humaines, financières et technologiques nécessaires aux avancées de la science fondamentale et clinique dans le domaine des neurosciences.

Mesures :

✓ **Favoriser les partenariats avec les industries pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologies:**

De nombreuses collaborations se sont développées entre les chercheurs et cliniciens du secteur public et les chercheurs de l'industrie pharmaceutique. Les organismes, les universités, les grands établissements de recherche et d'enseignement supérieur se sont d'ailleurs dotés de cellules de valorisation qui témoignent de la priorité accordée à ces collaborations. Malgré des progrès réalisés dans les collaborations public-privé, leur nombre et leur importance n'ont jamais atteints ceux des pays anglo-saxon. Les pôles de compétitivités tels que MEDICEN Paris Region en Ile de France et Eurobiomed en région PACA pourraient remédier en partie à cette situation.

Les laboratoires industriels par un effet de concentration ont fortement diminués le nombre de partenaires potentiels pour les équipes de Neurosciences du secteur public, réduisant de plus en plus leur collaboration à des échanges de techniques ou à des essais sur certains modèles expérimentaux. Bien qu'indispensables aux industries pharmaceutiques, les collaborations avec les cliniciens et notamment les centres d'investigations cliniques ont tendance à diminuer, les industriels préférant se tourner vers d'autres pays où ils estiment que les centres sont plus performants en terme de recrutement et de coût, plus réactifs en terme de délai de mise en place.

Quelques pistes d'action :

- Organiser des rencontres entre les laboratoires des secteurs public et privé pour mieux cerner les intérêts communs et examiner les occasions de partenariat avec les petites, moyennes et grandes entreprises (industrie pharmaceutique et biotechnologique); L'institut a organisé une première rencontre en juin 2009 entre les laboratoires internationaux de la recherche et des équipes d'excellence en Neurosciences dans le but de créer des partenariats attractifs.

- Poursuivre les discussions avec les partenaires LEEM, LIR, les pôles de compétitivité (en particulier MEDICEN Paris Region). Dans ce but, l'institut participe à l'élaboration du plan stratégique du pôle de compétitivité MEDICEN Paris Region dans le domaine des neurosciences;

- Alléger les contraintes administratives (cf §5), de manière à rendre plus attractifs les partenariats avec les laboratoires académiques et assurer une réactivité accélérée;

- Promouvoir la création de laboratoires mixtes (public-privé) ou de laboratoires publics et de plateformes technologiques capables d'accueillir des industriels à l'image de MIRcen, NeuroSpin, Imagif ou encore l'ICM.

✓ **Favoriser les partenariats avec les sociétés savantes, les fondations caritatives et les associations de malades:**

Les sociétés savantes (Société des Neurosciences, Société française de Neurologie) et les fondations caritatives favorisent la structuration des communautés cliniques et scientifiques, les échanges entre les chercheurs et cliniciens. Elles contribuent à la promotion des travaux des jeunes chercheurs, à l'organisation de manifestations nationales ou internationales, à la diffusion des connaissances et aux relations avec les associations de malades. Elles soutiennent les jeunes chercheurs et cliniciens et les équipes de neurosciences.

Dans le domaine des neurosciences, la société des neurosciences est la plus importante d'Europe. La Société Française de Neurologie, la Société Française de Neurosciences Computationnelles et la Fédération Française de Psychiatrie interviennent dans l'animation scientifique.

Quelques pistes d'action :

- Promouvoir et participer aux actions des sociétés savantes qui sont en adéquation avec celles de l'institut;

- Collaborer et soutenir les fondations caritatives telles que la fondation de l'Institut de France etc. ...;

- Etablir des relations de confiance avec les associations de patients dans le but de définir les actions d'information, d'animation et de communication destinées aux professionnels et au grand public. Associer les associations à la réflexion sur les orientations

stratégiques en matière de recherche de l'institut en organisant des débats-rencontres sur des thèmes ciblés et les intégrant dans un comité de réflexion;

- Développer la communication entre les chercheurs et le grand public, les associations de malades et les politiques par des opérations de communications nationales et des actions incitatives (partenariats interministériels; promotion).

7. TRANSFERT DES CONNAISSANCES

L'application des connaissances issues de la recherche aux maladies et aux déficits du système nerveux est essentielle au progrès médical qui est fondé sur les plus récentes découvertes et qui répond aux besoins des patients tout en contribuant à une meilleure compréhension de la recherche par le grand public.

Stratégie

L'institut a défini plusieurs stratégies :

- S'engager dans des activités individuelles structurées qui favorisent les liens et les échanges;
- Mettre au point une stratégie globale d'application des connaissances, axée sur les points suivants :
 - Etablissement de mécanismes interactifs grâce auxquels les utilisateurs éventuels des résultats de la recherche et les décideurs seraient informés de l'application possible des résultats de la recherche;
 - Facilitation de la transmission des connaissances, que ce soit celles issues de la recherche fondamentale ou celles portant sur les services de santé et les nouveaux traitements innovants des maladies et déficits.

Objectifs

L'institut entend jouer un rôle important dans l'application des connaissances relatives à ses différents domaines d'étude. L'institut vise à cette fin les buts suivants :

- Contribuer à la transmission des connaissances issues de la recherche réalisée au sein de l'institut;
- Favoriser l'application des connaissances aux interventions et services fondés sur l'expérience clinique;
- Obtenir un soutien politique et financier accru pour les activités de recherche et de transfert dans le domaine des neurosciences, neurologie et psychiatrie

Mesures

En lien avec les Sociétés savantes et les fondations de coopération scientifique, l'institut entend contribuer à la mise en place d'actions de communications visant à destigmatiser les

maladies neurologiques et psychiatriques et à diffuser les découvertes scientifiques, en s'appuyant sur le site WEB de l'institut.

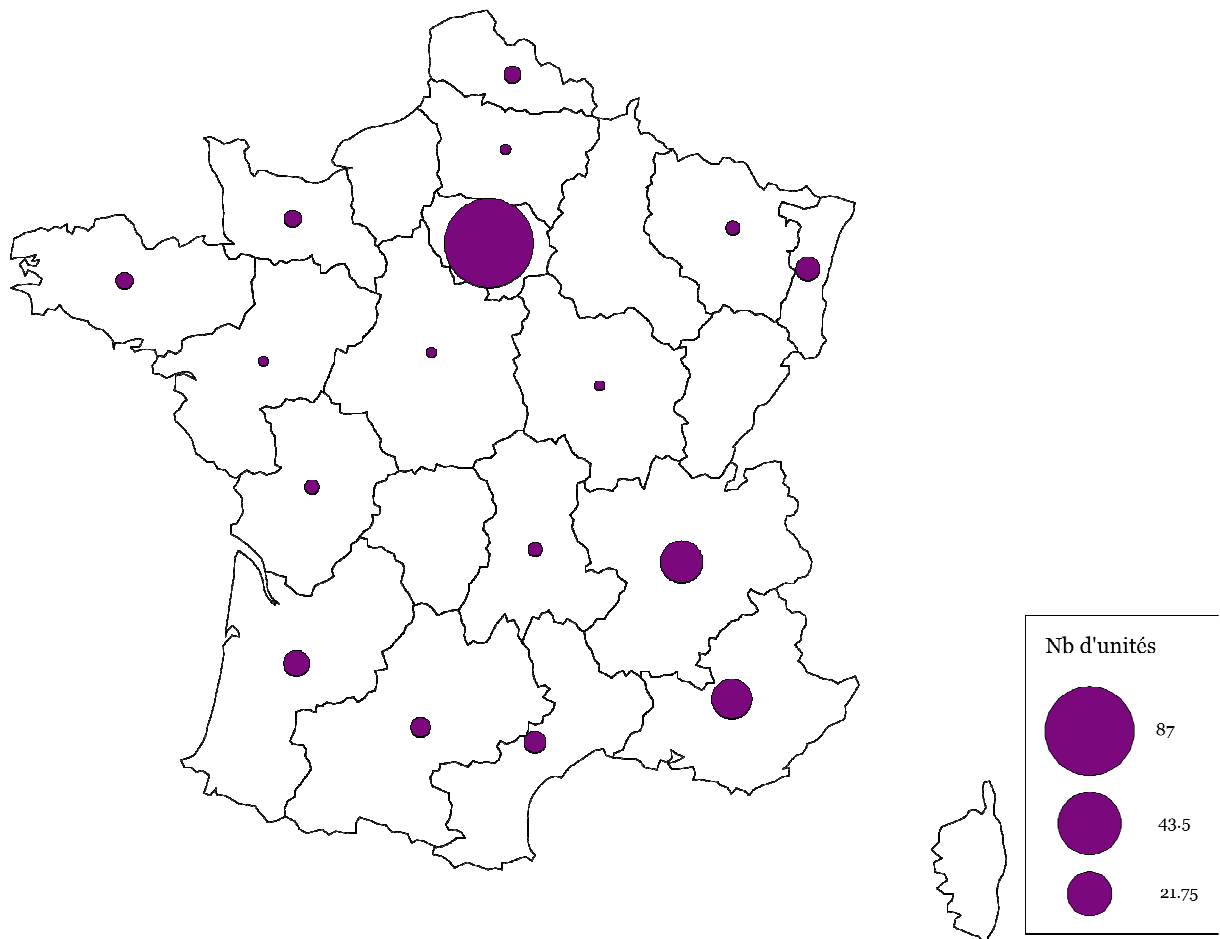
IV. ANNEXES

ANNEXE 1 : ETAT DES LIEUX DE LA RECHERCHE EN NEUROSCIENCES (en cours, les données de l'INRA sont manquantes)

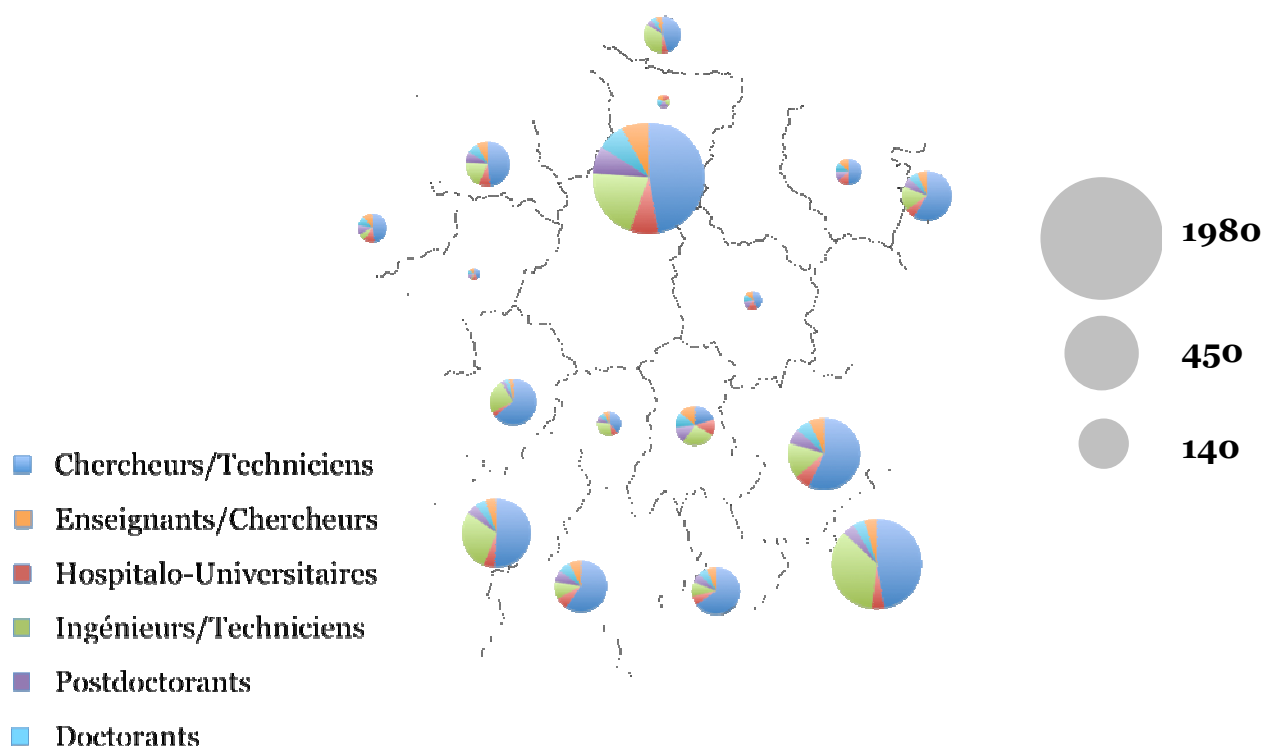
La France a longtemps été réputée pour la qualité de ses contributions dans différents secteurs des neurosciences. Même si certaines équipes et certains chercheurs sont toujours parmi les meilleurs, cette réputation tend à décliner, ceci, en dépit de progrès notables dans la recherche neurologique et psychiatrique. Depuis une dizaine d'année, nos neurosciences se situent au 3^{ème} rang européen derrière l'Angleterre et l'Allemagne.

Néanmoins, grâce à l'Inserm et au CNRS, mais aussi au CEA, à l'INRA, à l'INRIA, à l'ENS et à l'Institut Pasteur, nous disposons d'un grand nombre d'équipes, de chercheurs et de cliniciens:

Distribution géographique des unités/centres de recherche



Distribution géographique en ETP



Les Neurosciences représentent près de 30% des activités de l'Inserm et du département des sciences du vivant du CNRS.

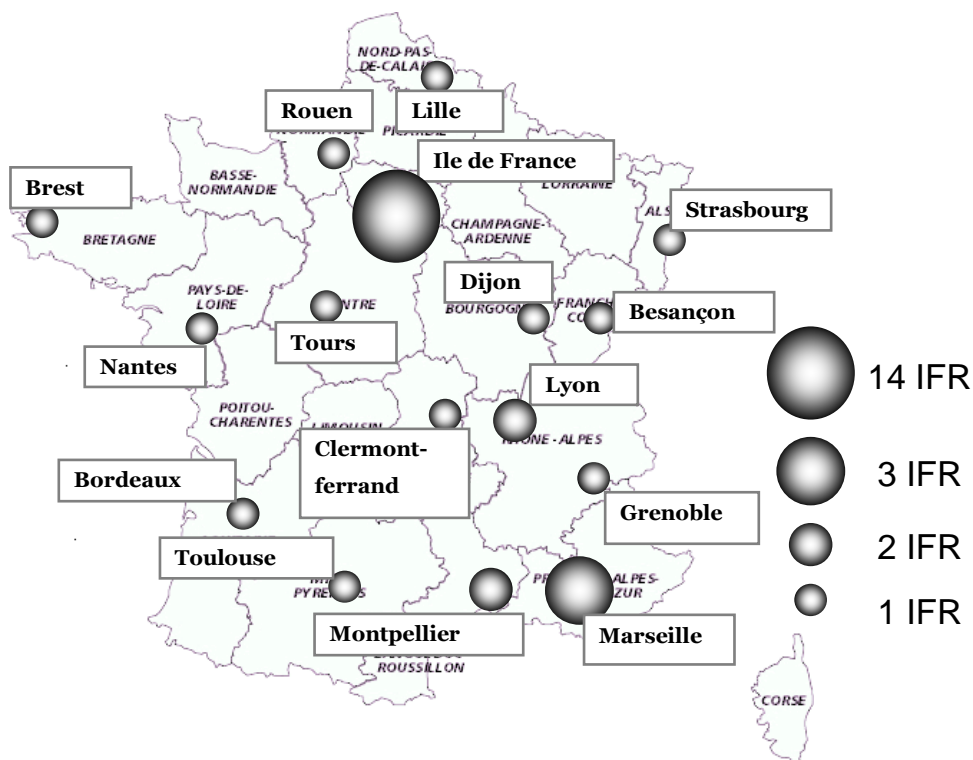
Bien que le nombre de formations, d'équipes et de chercheurs de l'Inserm et du CNRS travaillant dans le domaine de la recherche fondamentale ou clinique en neurosciences ait progressivement augmenté, le nombre des ITA est, quant à lui, largement insuffisant. En effet, on compte, environ, un ITA pour 5 chercheurs.

La région francilienne représente à l'heure actuelle environ 45% des laboratoires en Neurosciences, suivi des régions Rhône-Alpes, Provence-Alpes Côte d'Azur et Aquitaine. Selon les données de 2003-2004 du CNU section Neurosciences (69), la région francilienne est le principal pôle de formation nationale avec une thèse sur 3 réalisée dans l'une des 7 principales universités concernées : Paris 5, Paris 6, Paris 7, Paris 10, Paris 11 et Paris 13. Près de 90% des thèses « non Parisiennes » sont soutenues dans une dizaine de sites régionaux. Le principal site de province est Marseille, avant Bordeaux, Lille, Lyon, Strasbourg, puis Caen, Grenoble, Montpellier, Toulouse, Tour et enfin Rennes et Rouen.

Le nombre de postdoctorants dans les laboratoires spécialisés en Neurosciences est très faible, et correspond, en moyenne, à 1,2 postdoctorants par équipe, alors qu'il est d'environ 3 voire 4 chez nos voisins européens comme l'Angleterre.

La recherche fondamentale et clinique est structurée, au moins pour l'Inserm et le CNRS, autour d'Instituts Fédératifs de Recherche (IFR) et de structures fédératives propres au CNRS (FRC). Parmi les 23 IFR existants, 16 sont totalement dédiés à la recherche en Neurosciences ou l'accueillent parmi d'autres disciplines.

Structures Partenaires: Instituts fédératifs de recherche (33)



Il est important de souligner que ce regroupement d'équipes sur un même site ou sous forme de réseaux a favorisé les collaborations, le partage des moyens (équipements communs), le développement de plates-formes technologiques, d'animaleries, l'accueil et la formation de jeunes équipes. Il a aussi considérablement amélioré les méthodes de gouvernance par des concertations et décisions collectives.

Effectuée le plus souvent dans les équipes de l'Inserm, du CNRS, de l'INRIA ou du CEA et à l'université, la recherche fondamentale est soutenue par des financements publics en provenance du gouvernement ou d'agences de moyens comme l'ANR. Par exemple, les appels à Projet « Maladies Neurologiques et maladies Psychiatriques » de l'ANR ont subventionné, en 2006 et 2007, la recherche fondamentale et clinique à hauteur de 17 millions d'euros et 18 millions respectivement. A un moindre degré des fondations

privées et des associations caritatives participent également au financement de cette recherche. Par exemple, la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau a subventionné pour les deux années 2006 et 2007 des projets à hauteur de 1.350 millions d'euros. En l'Île de France, la recherche fondamentale bénéficie d'un réseau thématique de recherche appliquée et d'un groupement d'intérêt scientifique, le « Neuropôle de Recherche Francilien ».

Le plus souvent, la recherche clinique physiopathologique ou thérapeutique est réalisée, quant à elle, dans des centres hospitalo-universitaires (CHU), en particulier dans les centres d'investigation clinique (CIC). Ces recherches sont soutenues par le Ministère de la Santé et des Solidarités et par l'Inserm. Depuis 1993, un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) est mis en œuvre annuellement dans les établissements publics de santé pour financer des projets de recherche clinique en fonction de thématiques prioritaires de Santé publique. En 2007 par exemple, le PHRC a permis de subventionner 34 projets en cours (d'une durée de 3 ans), dans le domaine de la santé mentale, à hauteur d'un montant de 2.546 millions d'euros.

Depuis 2006, la recherche française bénéficie de la mise en place de Centres ou Réseaux Thématiques de recherche et de soins qui ont donné lieu dans le domaine des Neurosciences à 3 Fondations de coopération scientifique: FondaMental, Voir et Entendre, Neurodis. Dernièrement, la fondation de coopération scientifique Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées a été fondée dans le cadre du plan Alzheimer lancé par le gouvernement.

Les sociétés savantes sont très actives. En dehors de la Société des Neurosciences, elles sont réunies sous l'égide de la Société Française de Neurologie et de la Fédération Française de Psychiatrie.

Les liens des chercheurs et des cliniciens avec diverses associations de patients et de leur famille sont bien établis. Outre l'aide financière limitée qu'elles apportent aux patients et à la recherche, ces associations jouent un rôle majeur dans la communication sur la maladie et sur le handicap. Créée en 2000, la Fédération de Recherche sur le Cerveau a permis de fédérer plusieurs de ces associations et de financer de nombreux contrats de recherche. Enfin, la Fondation pour la Recherche Médicale consacre une part notable de son budget au soutien de la recherche clinique et fondamentale en neurosciences.

Les Neurosciences françaises se situent au troisième rang européen en termes de nombre de publications scientifiques. Le détail par sous-domaine est représenté dans le tableau suivant :

Indicateurs des publications* 2006-2007 par domaine

Domaine	Nb Pub Total	Total Cites	ICm	IFm	H Index	Nb Pub Top1%	Nb Pub Top10%
Neuro cognitives et computationnelles	1352	8917	6.6	3.41	30	27	188
Neurologie	4362	30042	6.9	3.84	50	80	622
Neurophysiologie	4556	33205	7.3	4.39	44	75	681
Organes des sens	940	6427	6.8	4.09	29	14	117
Psychiatrie	2089	12053	5.8	3.10	33	36	274
Total Neurosciences	9295	61565	6.6	3.80	64	158	1242

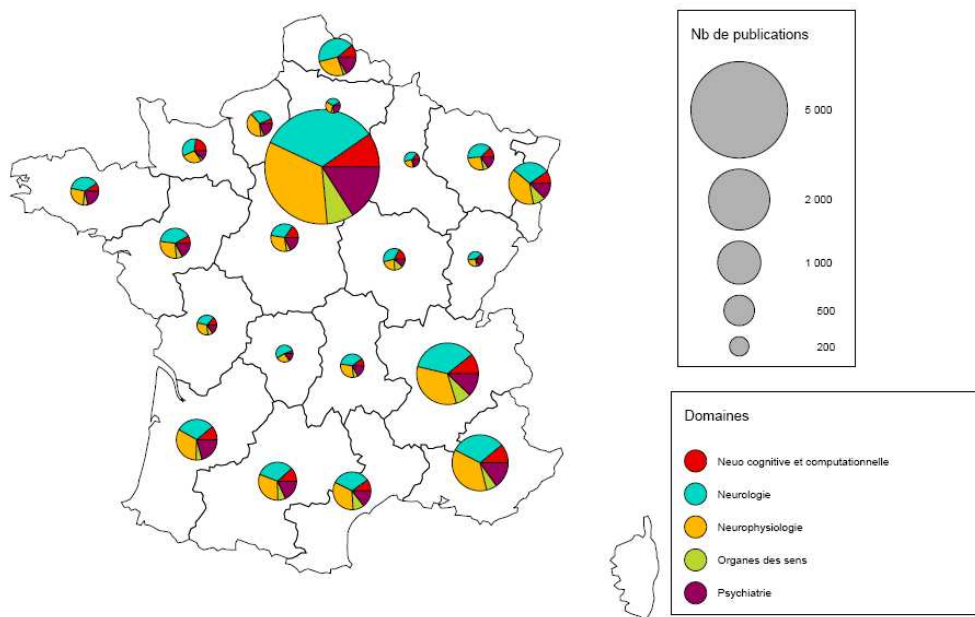
*Sont pris en compte les articles, lettres et revues

Le repérage des publications françaises s'est fait à partir du Web of Science (ISI) sur les années 2006 et 2007 et sur trois types de publications (articles, lettres et revues).

Préalablement, il a été décidé que les publications seraient réparties dans cinq domaines : Neurophysiologie, Neurologie, Neurosciences cognitives et computationnelles, Organes des sens et Psychiatrie. Des mots clés ont été associés aux différents domaines afin d'établir des requêtes permettant d'interroger le Web of Science.

Une publication repérée par 2 mots clés de 2 domaines différents compte pour chacun des domaines

Institut Neurosciences, Neurologie, Psychiatrie
Publications 2006-2007



Une analyse des collaborations montre que les chercheurs Français en Neurosciences collaborent prioritairement avec les chercheurs américains puis, à part égale, avec les allemands et les anglais, en fonction des sous-domaines considérés :

10 premiers pays collaborateurs en nombre publications

Neuro cognitives et computationnelles		Neurologie		Neurophysiologie		Organes des sens		Psychiatrie		Neurosciences	
Pays	Nb de pubs	Pays	Nb de pubs	Pays	Nb de pubs	Pays	Nb de pubs	Pays	Nb de pubs	Pays	Nb de pubs
USA	166	USA	549	USA	693	USA	138	USA	288	USA	1834
England	131	Germany	352	Germany	339	England	83	England	142	England	1013
Germany	84	England	345	England	312	Germany	81	Germany	117	Germany	973
Italy	75	Italy	256	Canada	242	Switzerland	52	Italy	108	Italy	722
Canada	67	Canada	228	Italy	233	Italy	50	Canada	90	Canada	662
Netherlands	57	Switzerland	206	Switzerland	211	Canada	35	Belgium	79	Switzerland	590
Switzerland	52	Netherlands	154	Spain	137	Spain	30	Spain	71	Spain	426
Belgium	51	Spain	152	Belgium	117	Belgium	30	Switzerland	69	Belgium	423
Spain	36	Belgium	146	Netherlands	101	Netherlands	21	Netherlands	58	Netherlands	391
Australia	20	Australia	89	Japan	91	Israel	20	Sweden	42	Sweden	227

ANNEXE 2 : ETUDES MEDICO-ECONOMIQUES EN NEUROSCIENCES, NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE

Morbidité :

Les maladies, déficits ou troubles qui affectent le système nerveux sont fréquents, souvent sévères et leurs traitements préventifs ou curatifs sont encore insuffisamment développés.

Parmi les affections neurologiques, les maladies neurodégénératives occupent une place prépondérante en raison de leur gravité et de leur fréquence croissante liée au vieillissement de la population. Ainsi la prévalence de la maladie d'Alzheimer passe de 1,5% à 65 ans à 30% à 80 ans. En France plus de 860.000 personnes souffrent de maladie d'Alzheimer et 100.000 de maladie de Parkinson. D'autres pathologies neurologiques comme les accidents vasculaires cérébraux avec 150.000 nouveaux cas par an sont en passe de devenir la première cause de mortalité ; l'épilepsie (500.000 patients) ou la sclérose en plaques (60.000 cas) ou encore des troubles liés au développement comme la dyslexie, les troubles de l'attention, la dyspraxie ou la dyscalculie (6% des enfants souffrent de dyslexie ou de troubles apparentés) sont d'importants facteurs de handicap. Les maladies psychiatriques sont encore plus fréquentes et touchent un adulte sur 4 (2.5 millions de dépressifs, 500000 de maniaco-dépressifs, 400000 schizophrènes, 3 millions de patients souffrant de troubles névrotiques ou anxieux, 60 000 autistes, 2 millions de patients souffrant de troubles addictifs, 11 000 morts par suicide, etc...). Quatre millions de personnes souffrent d'atteintes de l'audition et 2 millions de troubles visuels d'origine rétinienne, particulièrement la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Enfin, les interactions entre système nerveux et système immunitaire ou endocrino-métabolique sont importantes à prendre en compte dans d'autres pathologies dont la prévalence augmente telles que le diabète ou l'obésité. Certaines affections bénéficient d'un engagement politique spécifique comme en témoigne la mise en place du Plan Alzheimer et maladies apparentées annoncée par le Président de la République Française en 2007.

Les enjeux économiques considérables résultent de la fréquence de ces maladies et du handicap qui leur est associé. Ainsi, Le « European Brain Council » (EBC) a chiffré le coût des maladies du cerveau à 387 milliards d'Euros en Europe dont plus de 60% pour les maladies mentales qui constituent une des principales causes de handicap avec 240 milliard d'euros de coût annuel, 14,2% pour la maladie d'Alzheimer avec 55 milliard d'euros par an, 5.7% pour les accidents vasculaires cérébraux, 4% pour l'épilepsie, 2.8% pour la maladie de Parkinson, 2.3% pour la sclérose en plaques, 1.2% pour les tumeurs cérébrales et 0.8% pour les traumatismes crâniens. Le coût des déficits auditifs dépasse 100 milliards d'Euros en

raison de l'éducation spécialisée et des appareillages nécessaires. Enfin, les pathologies du système nerveux représentent un tiers du coût humain des maladies en Europe.

En France, nous manquons de données épidémiologiques, de suivi de cohortes et d'études évaluant le coût des maladies du système nerveux (en particulier coût indirect).

ANNEXE 3 : PLAN ALZHEIMER

En matière de recherche sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, la France possède un certain nombre de compétences et d'équipes qui assurent aujourd'hui une production scientifique, du laboratoire au lit du malade, de bonne qualité. Ces équipes, pour une bonne partie d'entre elles, portent le label de l'Inserm, souvent en partenariat avec les Centres Hospitaliers et Universitaires et le cas échéant le CNRS. Cependant le volume et l'impact de cette production restent relativement modestes compte tenu des enjeux potentiels de ces maladies et comparativement à celui des autres pays développés en particulier européens. Afin d'essayer de renforcer cette production, la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées ont fait l'objet d'un plan de développement global allant des aspects sanitaires de ces affections à leurs implications sociales, en intégrant un volet recherche structuré, soutenu dans le cadre d'un plan présidentiel engagé et volontaire. Ce plan a été remis au Président de la République par le Professeur Joël Ménard le 8 novembre 2007 ; sa mise en œuvre a été confirmée le 1^{er} février 2008 par une annonce du Président de la République à Sophia Antipolis.

Comme l'avait annoncé le Président de la République, la réalisation du volet recherche du Plan Présidentiel « Alzheimer et maladies apparentées » a été confié à l'Inserm. Dans le contexte de l'installation de l'Inserm au cœur du pilotage de la recherche biologique et médicale française, une fondation a donc été mise en place, adossée à l'institut des neurosciences, afin d'assurer la mise en œuvre et la cohérence de ce volet recherche.

Un groupe de travail composé d'une trentaine de spécialistes français a défini un certain nombre de mesures susceptibles de permettre à la France de développer son potentiel de recherche dans les cinq prochaines années. La réalisation de ces mesures fera appel à l'ensemble des forces de recherche françaises et utilisera au maximum les dispositifs existants.

Les grandes lignes de ce volet recherche consistent à :

- créer une dynamique de travail collaboratif de l'ensemble des acteurs de la recherche biologique et médicale travaillant dans le domaine de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées,
- augmenter le nombre des équipes de recherche intéressées par ces sujets, de la recherche la plus fondamentale à la recherche en sciences humaines et sociales la plus appliquée, au travers d'une politique d'attraction forte tant par orientation thématique que par relocalisation d'équipes sur le territoire français,
- installer des infrastructures de recherche clinique et paraclinique performantes autour de projets originaux et structurants en renforçant des centres d'excellence,

- augmenter les interactions avec la recherche privée en facilitant les relations avec les équipes de recherche fondamentales et en développant un réseau de recherche clinique structuré permettant une participation accrue aux essais cliniques et de prévention.

S'engager dans une politique volontariste de collaboration et de coordination de projets scientifiques à l'échelle internationale.

Afin de rendre visible ces actions et de faciliter leur développement, une fondation de coopération scientifique (FCS) a été créée, dans laquelle l'Inserm a trois sièges au Conseil d'Administration. Le statut des fondations de coopération scientifique relève des articles L.344-11 et suivants du code de la recherche selon le modèle approuvé lors de la réunion interministérielle du 12 octobre 2006. Il faut parmi les fondateurs de cette FCS plusieurs établissements ou organismes de recherche ou d'enseignement supérieur publics ou privés, français ou européens. C'est ainsi que l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique, présidée par Monsieur le Ministre Jean-François Mattéi, participe à ce Conseil d'Administration (2 sièges). Parmi les acteurs majeurs qui interviendront aux côtés de l'Inserm, dans le cadre de la FCS, la Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie a également été sollicitée (1 siège). Le ministère de la Recherche, au travers de la DGRI et le ministère de la Santé, au travers de la DGS sont également présents. Parmi les autres personnes qualifiées sont présents Madame Florence Lustman, chargée de mission auprès du Président de la République, un représentant de l'association France Alzheimer, la Présidente du collectif Alzheimer qui regroupe la plupart des associations et sociétés savantes impliquées dans le domaine et un chef d'entreprise de la société civile. Selon leurs engagements, des intervenants industriels seront associés de près à la réalisation du volet recherche de ce plan ainsi que, le cas échéant au conseil d'administration de la FCS.

Un conseil scientifique présidé par le Professeur Joël Ménard a été créé. Il est composé majoritairement de personnalités scientifiques étrangères de haut niveau.

Cette Fondation de Coopération Scientifique a pour objet la mise en œuvre du volet recherche du plan Alzheimer et particulièrement les quatorze mesures formalisées dans l'annonce du 1^{er} février 2008 au chapitre « fournir un effort de recherche sans précédent dans le domaine de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées » :

- mesure n°21 : création d'une fondation de coopération scientifique pour stimuler et coordonner la recherche scientifique

- mesure n°22 : développement de la recherche clinique sur la maladie d'Alzheimer et amélioration de l'évaluation des thérapies non-médicamenteuses

- mesure n°23 : allocations doctorales et post-doctorales

- mesure n°24 : postes de chefs de clinique assistants et assistants hospitalo-universitaires

- mesure n°25 : recherche en sciences humaines et sociales

- mesure n°26 : soutien de groupes de recherche sur des approches innovantes
- mesure n°27 : soutien de groupes de recherche en méthodologie et en sciences humaines et sociales
- mesure n°28 : création d'un centre de recherche sur le traitement automatisé de l'image et développement des infrastructures d'imagerie
- mesure n°29 : études et suivi dans le temps de cohortes
- mesure n°30 : génotypages à haut débit
- mesure n°31 : modèles biologiques
- mesure n°32 : formation à l'épidémiologie clinique
- mesure n°33 : développement des liens entre la recherche publique et l'industrie
- mesure n°34 : mise en place d'un suivi épidémiologique dans les équipes cliniques par informatisation

Au cours des cinq prochaines années, l'Inserm aura donc pour mission de participer à la réalisation de ces mesures et d'en assurer la cohérence avec l'ensemble des partenaires concernés avec pour objectifs :

- d'augmenter la masse critique des équipes de recherche dans le domaine de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées,
- de créer les conditions favorables du développement d'une recherche translationnelle visant à accélérer l'émergence de nouvelles approches préventives et médicamenteuse.
- d'assurer à la France une visibilité au niveau européen et international dans ces domaines.

ANNEXE 4 : LA RECHERCHE EN PSYCHIATRIE

- **Contexte** :

Etat des lieux : Selon l'OMS, les maladies mentales se classent au troisième rang des maladies en termes de prévalence et sont responsables du quart des invalidités. En France, les troubles psychiatriques sont responsables de 11500 morts par suicide, auxquels s'ajoutent la surmortalité non suicidaire (accidentelle, consommation d'alcool, de tabac et de drogues). La gravité de la situation est prise en compte dans la Loi de programmation en santé publique dont 10% des objectifs appartiennent au domaine des maladies psychiatriques. Les maladies mentales constituent le 2^o motif d'arrêt de travail et la 1^o cause d'invalidité en France. Cinq d'entre elles figurent parmi les dix maladies ayant le plus important poids sanitaire, exprimé en DALY's (Disability Adjusted Life Years) dont elles constituent 17% de la valeur totale toutes pathologies confondues, selon l'école de Santé Publique d'Harvard, l'OMS et la Banque Mondiale. Elles représentent le dixième des dépenses de santé (10,4 milliards d'euros) soit presque autant que les maladies cardiovasculaires (11,8 milliards) et occupent le 1^o poste de dépenses hospitalières.

Notre société stigmatise toujours les malades mentaux. Pour remédier à ces attitudes, le public doit être mieux informé sur ces maladies, les recherches en cours et la volonté des pouvoirs publics de les favoriser, ce qui est aussi l'un des objectifs de l'institut et de la fondation FondaMental.

La recherche en psychiatrie connaît un essor dans de nombreux pays (notamment les pays anglo-saxons et l'Europe du Nord). La France s'est longtemps située en retrait de ce mouvement et la recherche en psychiatrie était même considérée comme sinistrée. Comparés aux dépenses de prise en charge des maladies mentales ou aux efforts effectués dans d'autres spécialités médicales, les faibles moyens consacrés à la recherche en psychiatrie ont été soulignés dans de nombreux rapports.

Cette situation a un peu évolué car des initiatives avaient été prises par les organismes et d'autres institutions pour promouvoir la recherche en psychiatrie. L'Inserm avait par exemple créé une intercommission, puis une commission d'urgence pour recruter des chercheurs et des équipes de recherche en psychiatrie. Un réseau de recherche en psychiatrie génétique a également été financé.

Les forces : Quatre axes de recherche ont acquis une reconnaissance internationale. Il s'agit de la psychiatrie génétique (schizophrénie, autisme, troubles bipolaires et des addictions), de la neuropsychologie cognitive, de la neurobiologie des toxicomanies et des études pharmacologiques sur les psychotropes. Ces études font le plus souvent appel à la

biologie moléculaire, la génétique, l'imagerie cérébrale, les neurosciences cognitives ou l'épidémiologie.

Le développement d'un RTRS de santé Mentale (FondaMental) crée par le Ministère de la Recherche en 2007 qui permet d'une part la structuration de la recherche et du soin par pathologie, d'autre part le couplage entre recherche d'amont, recherche clinique, soins et formations. Ce projet prévoit en effet la mise en place de centres experts par pathologie, régionaux, permettant de construire le lien entre soins et recherche, en assurant l'évaluation systématique des patients, le suivi de cohorte et la mise en place de recherches au sein d'équipes de recherche en sciences fondamentales. Ce projet conduisant à la création de plateformes de recherche clinique et translationnelle, initié par la France est maintenant mis en place en Europe.

Les faiblesses : La recherche en psychiatrie est encore insuffisante et le retard en recherche clinique reste considérable.

Diverses raisons font que le système de soins en santé mentale se distingue de celui des autres disciplines. La sectorisation a permis de faciliter le suivi et la prévention secondaire chez les patients présentant une pathologie chronique, mais au détriment du développement de filières de soin spécialisées qui n'ont pas permis le développement de recherches spécifiques, qui apparaissent seulement maintenant avec les centres experts mis en place dans le cadre du RTRS de Santé Mentale. La fragmentation des pratiques, des concepts et des doctrines dans le domaine de la santé mentale, particulièrement aiguë en France, a freiné le développement des prises en charges pluridisciplinaires et l'insuffisante prise en compte des recommandations internationales concernant la délivrance des soins.

La recherche en Psychiatrie est sous-financée en France par rapport aux autres disciplines et par rapport aux financements de la discipline en Europe ou aux USA. A titre indicatif, le budget du National Institute of Mental Health (NIMH) est de \$1,4bn, celui du National Institute on Drug Abuse (NIDA) de \$1bn, et celui du National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) de \$0,44bn, soit plus que le budget du National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS, \$1,54bn).

Les faiblesses de la recherche en psychiatrie peuvent en France donc s'analyser comme suit :

- La sectorisation des soins qui suppose une offre de soins psychiatriques non spécialisés et à forte coloration médico-sociale est peu propice au développement de programmes de recherche clinique. Bien que le programme de sectorisation ait initialement prévu la mise en place de recherches, ceci n'a jamais été mis en place
- Très faible représentation de la psychiatrie au sein des CHU et du nombre d'hospitalo-universitaire et du personnel INSERM en psychiatrie par rapport aux autres disciplines. Faiblesse du nombre de médecins engagés dans la recherche

- Très faible niveau de financement de la recherche en psychiatrie tant par les financements incitatifs que par les financements structurants
- La difficulté à mettre en place des programmes de recherche translationnelle en particulier dans le domaine des stratégies thérapeutiques.
- L'absence d'institut de recherche spécialisé dans le domaine de la psychiatrie à l'instar de ce qui a été mis en place de longue date dans les autres pays européens (Maudsley Institute à Londres, Karolinska en Suède etc...) et aux USA (NIMH).

Les menaces : Plusieurs facteurs menacent la productivité et la qualité de la recherche en psychiatrie et la bonne pratique des soins. Parmi ceux-ci, on peut noter une accessibilité insuffisante aux infrastructures en particulier pour la psychiatrie génétique dans un contexte de forte compétition internationale et de financement massif (exemple du Wellcome Trust en Angleterre), une désinformation des pouvoirs publics et du grand public sur la capacité et la nécessité d'une recherche et d'une démarche scientifique en psychiatrie.

- **Orientations :**

5 Orientations apparaissent essentielles pour la recherche en psychiatrie, en France :

➤ **La recherche translationnelle**, pour réaliser l'indispensable lien entre les moyens sophistiqués (neurobiologiques, neuroradiologiques, neuropsychologiques ...) et la clinique. Cette recherche doit se développer autour de l'identification de biomarqueurs (marqueurs prédictifs, diagnostiques et pronostiques) afin de mettre en place des stratégies de prévention et de dépistage. Cette orientation de la recherche est également prônée par le NIMH (Insel, Arch Gen Psychiatry, 2008).

➤ **La recherche épidémiologique et médico-économique.** Ceci permettra d'une part de documenter les statistiques sanitaires (mesure d'incidence et de prévalence) et aider à la planification en Santé mentale mais également identifier les facteurs de risque (génétiques et environnementaux) et donc s'articuler avec d'autres disciplines comme la génétique, la neuropsychologie, l'imagerie et de favoriser la réalisation d'études de cohortes.

➤ **La recherche thérapeutique** pour éclairer le meilleur usage possible des psychotropes promus par l'industrie pharmaceutique, mais également pour développer des stratégies thérapeutiques innovantes allant des différentes techniques de psychothérapies, à la remédiation cognitive en passant par la stimulation corticale.

➤ **Modèles animaux :** Le développement des modèles animaux de pathologies psychiatriques et psychopathologiques est nécessaire et complémentaire des études de neurosciences cognitives et d'imagerie cérébrale. Par exemple, une attention particulière pourrait être apportée aux stéréotypies des animaux d'élevage, mais il doit s'accompagner d'une analyse critique conjointe des cliniciens et des chercheurs de la validité et des limites

de ces modèles qui seront ensuite souvent utilisés pour découvrir de nouveaux traitements pharmacologiques.

- **Propositions** :

- **Missions et carrières** :

- Proposer une réorganisation des liens entre recherche et soins en psychiatrie en créant de véritables plateformes de recherche clinique grâce à la mise en place de centres experts, adossés aux services hospitalo-universitaires, fédérant les équipes de recherche, organisées par des filières de soins spécialisés par pathologie, et construisant les liens nécessaires à la quadruple mission de soins, de recherche et d'enseignement et de communication.

- Développer des carrières d'enseignement, de soins et de recherche dans le domaine de la psychiatrie en milieu Hospitalo-Universitaire et à l'INSERM.

- Créer des postes de chefs cliniques dans chaque centre expert pour leur permettre une formation à et par la recherche, et former à la recherche en psychiatrie les décideurs cliniques.

- Développer des formations en psychiatrie destinées aux cliniciens et chercheurs intégrant les progrès récents des neurosciences, de la psychologie et des sciences cognitives et promouvoir des écoles et allocations doctorales.

- Développer des actions visant à renforcer les recherches pluridisciplinaires et intégratives dans les équipes cliniques et fondamentales en favorisant le recrutement de chercheurs et d'enseignants chercheurs ayant une double formation afin de constituer un plus grand nombre d'équipes pluridisciplinaires. Les recrutements internationaux doivent être privilégiés, en particulier dans les domaines où il est nécessaire de fertiliser le terreau national. Ceci peut correspondre à des postes temporaires (programme Avenir, chaires environnées dans le cadre du RTRS) ou pérennes

- **Renforcement de la recherche clinique** :

- Mise en place d'un réseau national de centres experts spécialisés par pathologie et permettant la construction du lien entre le soin, la recherche et la formation au sein du RTRS Santé Mentale,

- Création de plates-formes de recherche cliniques et translationnelles en mettant sur pied par exemple des réseaux d'investigation thématiques en psychiatrie (sur le modèle du projet déposé au CeNGEPS), l'extension des centres experts du RTRS en Europe (sur le modèle du projet FP7 ENBREC), s'appuyant sur le réseau des CIC en France et sur ECRIN en Europe.

- En parallèle, fédérer des compétences existantes au niveau national en renforçant le réseau d'investigateurs à l'échelle nationale et en l'organisant pour chaque pathologie, avec une coordination nationale de ces réseaux qui leur fournit des outils et des moyens communs, en s'appuyant sur les CIC et les centres experts,

- Développer des interfaces entre les neurosciences, la psychiatrie et d'autres disciplines telles que la physique, la chimie ou les sciences de l'ingénieur pour amplifier l'efficacité technologique (comme cela est déjà fait dans le cadre de certains centre d'imagerie : neuroSpin) et les transferts vers les secteurs industriels.

- **Attentes :**

L'institut, en favorisant la recherche en psychiatrie à travers un soutien humain, financier, des actions structurantes et une mise à disposition d'infrastructures, espère augmenter en quantité et en qualité le nombre d'équipes labellisées et par voie de conséquence diminuer progressivement les coûts humain, médico-économique et médico-social.

ANNEXE 5 : LES APPROCHES MULTI-ECHELLES DU SYSTEME NERVEUX

Contexte :

Les neurosciences, par leur objet d'étude, sont directement confrontées à l'ensemble des problèmes que pose l'étude des très grands systèmes caractérisés par la coexistence de plusieurs échelles spatio-temporelles. Une grande partie des difficultés d'analyse et des limites d'efficacité rencontrées par les neurobiologistes, les neurologues et les psychiatres dans leurs démarches respectives sont inhérentes à ces questions et profondément liées à une difficulté à formuler des théories falsifiables des phénomènes étudiés.

Un système complexe tel que le système nerveux, est composé d'un grand nombre d'entités hétérogènes dont les interactions locales surviennent à différents échelle dans l'espace (moléculaire, cellulaire, réseaux intercellulaires, organe, organisme, environnement...) et à différentes échelles de temps (de la milliseconde à l'année) pour créer des structures, des organisations et des comportements collectifs non réductibles au comportement individuel des éléments qui les composent (émergence). En conséquence, les organisations et les comportements ainsi créés affectent le fonctionnement des éléments sous-jacents dans l'organisation hiérarchique du système (immergence). Enfin, le système nerveux possède des propriétés de plasticité et de robustesse qui lui permettent de maintenir son activité malgré des variations, parfois importantes, dans la composition ou le fonctionnement des éléments qui le composent.

Les enjeux de l'étude du système nerveux sous l'angle de l'analyse multi-échelles nécessitent de développer des approches spécifiques qui s'apparentent à celles développées par les physiciens depuis de nombreuses années, mais encore peu appliquées en biologie. Le défi est triple :

- Un défi méthodologique : Comment obtenir le volume de données suffisantes et pertinentes, simultanément à plusieurs niveaux d'analyse du système, et à différentes échelles de temps, pour en déduire les propriétés émergentes ? A l'échelle cellulaire et moléculaire, par exemple, il faut pouvoir intégrer dans le temps et l'espace, des données quantitatives sur l'activité d'un réseau de gènes, de voies de signalisation intercellulaires et mesures biomécaniques des déformations et des mouvements d'un nombre significatif de cellules. Pour prendre un autre exemple, dans le cas d'un système neuronal, il faut intégrer simultanément, et pour de nombreux neurones à la fois, les données sur les propriétés unitaires des canaux et des récepteurs, leur distribution, la géométrie des neurones, les connexions entre neurones du système, l'activité des afférences et des efférences...etc. Dans la plupart des cas, les méthodes et les protocoles expérimentaux, parfois même les

instruments, doivent être élaborés spécifiquement en fonction des questions posées et de la nécessaire précision des mesures. Ces méthodes nécessitent la collaboration de chimistes (marqueurs, outils de visualisation, spectrométrie de masse, RMN...) ou de physiciens (microscopie, utilisation des rayonnements, instrumentation...), mais aussi avec des théoriciens, informaticiens et mathématiciens, qui pourront contribuer à « poser les bonnes questions », tous devant travailler « au plus près » des biologistes.

- Le défi du stockage et du traitement des données : L'analyse multi-échelles des phénomènes physiologiques ou pathologiques, des expériences menées par les neurobiologistes sur des systèmes divers génèrent des masses de données souvent énormes qu'il faut pouvoir hiérarchiser et stocker dans des bases de données spécifiques pour être exploitées avec l'aide des informaticiens. Les masses de données générées par les neurobiologistes sont comparables à celles que génèrent les physiciens des hautes énergies par exemple (synchrotrons, LHC...). Il est donc nécessaire d'utiliser les mêmes moyens qu'eux. Il faut aussi pouvoir extraire rapidement les paramètres appropriés aux formalismes et aux modélisations nécessaires à l'interprétation des données, ce qui est impossible sans la collaboration d'informaticiens et l'utilisation de moyens de calcul très puissants (cf. annexe 8).

- Un défi théorique et conceptuel : Les masses de données générées par les approches multi-échelles en neurosciences et leur interprétation dépassent ce que la simple intuition peut appréhender, et nécessitent une étape de modélisation pré- et post-expérimentale. Le choix et l'utilisation de théories, de formalisations qui rendent compte des propriétés émergentes du système étudié à partir des données expérimentales sont particulièrement difficiles en neurosciences. Par exemple, beaucoup de phénomènes naturels, physiologiques ou pathologiques étudiés par les neurobiologistes, ou même certains systèmes expérimentaux, sont caractérisés par une certaine variabilité des éléments qui les composent en plus de leur grande hétérogénéité intrinsèque. Ces phénomènes sont souvent "hors équilibre" et non linéaires, ce qui nécessite des méthodes de traitement et de formalisation certes connues des physiciens et des mathématiciens, mais qu'il n'est pas facile aux biologistes d'appliquer tout seuls. Les particularités des systèmes biologiques posent mêmes souvent aux physiciens et aux mathématiciens des problèmes entièrement nouveaux qui stimulent leur domaines de recherches. Donnons deux exemples. La théorie des systèmes dynamiques, i.e. des systèmes régis par des équations différentielles, est incapable de répondre aux questions issues des neurosciences où le rôle du bruit ou des fluctuations aléatoires est central : la théorie mathématique des systèmes dynamiques stochastiques reste en majeure partie à construire. Les théories d'agrégation des échelles sont appelées théorie du champ moyen par les physiciens, théorie des grandes

déviations par les mathématiciens. Elles sont évidemment centrales pour les neurosciences puisque, précisément, elles devraient permettre d'établir des ponts conceptuels entre les différentes échelles phénoménologiques, par exemple le microscopique et le mésoscopique. Elles nécessitent néanmoins des développements très importants avant de pouvoir répondre aux interrogations des biologistes. Il est important de souligner que les traitements des données et les approches théoriques doivent être réalisés en parallèle de l'expérimentation, et que la spécificité de l'étude du vivant doit rester une préoccupation constante pour conserver à la modélisation son réalisme et sa pertinence.

Les domaines d'application des approches multi-échelles sont immenses et s'appliquent à toutes les branches des neurosciences fondamentales et cliniques. A titre d'exemples représentatifs, citons l'analyse de la dynamique des réseaux génétiques au cours de la morphogenèse du système nerveux (intégration de la dynamique des interactions géniques, de la signalisation intercellulaire, des déformations cellulaires et des contraintes biomécaniques...), ou l'analyse des fluctuations et du bruit dans les réseaux neuronaux *in vivo*, enregistrés simultanément à l'échelon unitaire et des populations de neurones, et son rôle dans la genèse de la perception sensorielle (mesure de la robustesse des signaux, contraintes sur les variations et les fluctuations...). Ce type d'approche est tout à fait approprié à l'étude de la variabilité des caractères interindividuels, des mécanismes des maladies du système nerveux, et en particulier, du déterminisme et de la pénétrance des mutations géniques dans les pathologies héréditaires.

Les forces :

- La France dispose de compétences dans les différents aspects de la physique, des mathématiques et en informatique, compétences directement applicables à l'étude des neurosciences du point de vue multi-échelles.

- Il existe quelques organisations de chercheurs dans le domaine de l'analyse multi-échelles : pour n'en citer que deux, il y a le Réseau National des Systèmes Complexes, qui est capable de fédérer et structurer les centres et les équipes impliquées dans les approches multi-échelles et l'organisation NeuroComp, issue de la Société de Neurosciences Computationnelles, qui est également un vivier actif et important, dont la spécialité est centrée sur les approches mathématiques et informatiques en Neurosciences.

- Un petit nombre d'équipes françaises utilisent déjà des approches multi-échelles dans quelques domaines des neurosciences, comme les neurosciences cognitives et computationnelles, la neuroinformatique (études des réseaux neuronaux et des comportements qu'ils sous-tendent), l'analyse des réseaux de gènes ou la neurogénèse, avec des résultats concrets et internationalement reconnus.

Les faiblesses :

- La formation des biologistes en physique et en mathématiques est en général insuffisante pour qu'ils puissent jouer un rôle moteur dans les développements des modèles mathématiques qu'ils soient qualitatifs ou quantitatifs. La connaissance de ces théories et de ces méthodes est faible chez les biologistes.

- A l'inverse, peu de mathématiciens et d'informaticiens s'intéressent à la biologie en général et aux neurosciences en particulier alors même que les questions posées par celles-ci ont le potentiel, comme c'est le cas pour la physique depuis des siècles, de féconder leurs propres champs disciplinaires.

- Les méthodes d'acquisition et de traitements des données applicables aux approches de type « très grands systèmes » restent encore très peu ou mal développées dans de nombreux domaines (neurobiologie cellulaire et moléculaire, neuropathologie, épidémiologie...).

- Il manque des structures de recherche ou des plateformes interdisciplinaires dans différents domaines ("omiques", neurobiologie cellulaire et moléculaire, morphogénèse, génétique...) disposant d'un personnel suffisant et stable capables de conduire plusieurs projets et d'assurer un rôle de conseil, de collaboration ou de service pour les équipes qui souhaitent utiliser ces approches.

- L'accès aux structures de stockage et de traitement des données reste insuffisant. Il n'y a pas assez de collaboration officielle à l'échelle nationale et européenne dans ce domaine.

• **Propositions :**

Relever le défi de l'approche multi-échelle en neurosciences et de l'utilisation des approches multi-échelles nécessite de mettre en œuvre quatre ensembles d'opérations (elles ne sont pas entièrement spécifiques aux neurosciences) :

➤ **Un réseau de chercheurs pour une rupture scientifique :** Il faut développer les outils théoriques, mathématiques et informatiques, qui permettront de conceptualiser les neurosciences à un niveau comparable à celui atteint dans certains domaines de la physique. Ces outils n'existent pour la plupart pas aujourd'hui, il s'agit donc d'accomplir ce que Thomas Kuhn appelle une révolution scientifique. C'est seulement lorsque nous disposerons de théories prédictives en neurosciences, ce qui est loin d'être le cas, que nous pourrons tenter de voir clair dans la jungle des mesures et des observations. Ceci ne pourra se faire qu'en associant très étroitement d'une part des neuroscientifiques et/ou des médecins, des épidémiologistes...etc, travaillant à différentes échelles de l'organisation du

système nerveux normal et pathologique, et d'autre part des chercheurs maîtrisant la variété des outils mathématiques et informatiques, existants, nécessaires à la génération, au traitement et à l'analyse des données, mais aussi capables d'en inventer de nouveaux, ceci afin de bâtir des projets innovants dans tous les domaines des neurosciences. Trois réseaux nationaux, le Réseau National des Systèmes Complexes, NeuroComp et RISC peuvent jouer ce rôle d'entremetteur, de fédérateur, à condition de leur en donner les moyens. De façon parallèle, un appel d'offre spécialement financé sur ce thème (ANR ?) permettrait de structurer une communauté de chercheur dans ce domaine.

➤ **Des structures de recherches dédiées** : Il faut favoriser le développement de laboratoires ou d'instituts interdisciplinaires, où travaillent côte à côte neurobiologistes, médecins, chimistes, physiciens et mathématiciens, sur des projets communs. La mise en place de nouvelles plates-formes expérimentales multi-échelles disposant d'un large éventail de méthodologies et de bonnes capacités de traitement des données est une priorité. Ces structures, sortes de Grands Instruments pour les biologistes, doivent servir de centres de références et permettre de conduire un nombre substantiel de projets, avec l'expertise nécessaire. Ces structures doivent être dotées de personnel en nombre suffisant. Le maillage européen de telles structures est également souhaitable (liens avec des réseaux d'excellence comme les Bernstein et Gasby centers).

➤ **Moyens de stockage et de calculs**: Il est désormais indispensable de développer des méthodes mathématiques et informatiques nouvelles, les moyens de calculs appropriés aux questions des (neuro) biologistes : théories des systèmes dynamiques multi-échelles, logiciel et grille de calcul pour le recueil/traitement de grandes masses de données hétérogènes, aide au screening large des publications (littérature-mining automatisé). La participation de la France à l'INCF constitue un premier pas dans cette direction.

➤ **Formation des étudiants, des chercheurs, des ingénieurs** : Il est indispensable de former un nombre suffisant de jeunes chercheurs aux approches multi-échelles et aux théories des Systèmes Complexes. Les formations universitaires aux interfaces Physique-Chimie-Biologie-Informatique doivent être renforcées (il en existe déjà dans plusieurs universités et Grandes Ecoles) et intégrer les médecins et les biologistes autant qu'elles le font pour les étudiants des sciences dures. Des formations spécifiques pour les ingénieurs et les chercheurs doivent aussi être organisées (Ecoles d'été, stages de formation) pour sensibiliser les personnels à ces nouvelles approches, très mal connues dans l'ensemble, à l'image des Training Programs Marie Curie au niveau Européen.

- **Attentes:**

La synergie entre les enjeux des neurosciences fondamentales, de la neurologie et de la psychiatrie et les approches multi-échelles est évidente. Favoriser la mise en place et le

développement des opérations proposées ci-dessus donnerait accès à des dimensions encore inexplorées de la constitution et du fonctionnement du système nerveux. Il est prévisible que ces approches conduiront à de petites révolutions dans nos connaissances sur le développement, la plasticité et la physiologie du système nerveux et du déterminisme des pathologies neurologiques et psychiatriques. On peut aussi s'attendre au développement de nouvelles branches des mathématiques et de l'informatique.

Les applications de ces approches sont innombrables pour la connaissance fondamentale des fonctions neurales, mais également dans le domaine biomédical, tant pour la physiopathologie que pour le diagnostic des maladies humaines, tant pour le développement de nouveaux traitements que pour la prédiction de leur effet. Un autre domaine d'application très important est la neuroinformatique et le développement de systèmes complexes artificiels complexes bio-inspirés, capables de traiter un nombre d'informations compatibles avec les besoins contemporains et futurs (en croissance exponentielle), capable de servir d'interface entre l'homme et les machines dans de nombreux domaines, ou de permettre de développer de nouveaux systèmes d'aide à la prise de décision.

L'institut thématique multi-organismes « Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie » doit jouer le premier rôle dans le développement des approches multi-échelles et de leurs applications en biologie, en raison la place privilégiée du système nerveux dans l'organisme et des particularités de ce système, à la fois objet d'étude et source d'inspirations pour les systèmes d'informations.

ANNEXE 6 : UNE RECHERCHE PLURIDISCIPLINAIRE EN MARCHÉ: REVELER LES DETERMINANTS DES COMPORTEMENTS ALIMENTAIRES PAR L'APPROCHE MULTISENSORIELLE

Ce champ thématique vise à accroître notre compréhension des mécanismes régissant le comportement alimentaire humain et améliorer la connaissance de la formation et de la mémorisation de l'image sensorielle en interaction avec l'action sur la modulation métabolique.

- **Contexte :**

Cette recherche pluridisciplinaire a fait l'objet d'un développement important au cours des dernières années en particulier dans le domaine des déterminants biologiques du contrôle du comportement ingestif, de la perception sensorielle des aliments (olfaction, gustation), de la cognition et la mémorisation, de l'orientation des comportements (choix et préférences) et de leur évolution au cours de la vie et lors de l'apparition de pathologies (cancer, troubles du comportement alimentaire) par une collaboration importante entre les laboratoires de recherche du CNRS, de l'INRA et de l'Inserm, par une dotation importante par l'ANR via le PNRA (Programme National de Recherche en Alimentation) et par les réseaux de laboratoires constitués autour des CRNH (Centre de Recherche en Nutrition Humaine) d'Ile de France, Auvergne, Rhône-Alpes et Nantes et par des réseaux de spécialistes comme AROMAGRI.

Les travaux chez l'homme sont privilégiés, mais des modèles animaux pertinents sont développés chaque fois qu'ils permettent de conduire des investigations impossibles chez l'homme. Ce champ thématique nécessite des investissements pérennes en termes de cohortes et sous la forme de plateformes spécialisées incluant notamment un centre d'imagerie fonctionnelle cérébrale chez l'homme.

Quelques projets financés par l'ANR peuvent être cités en exemple, comme EduSens (Effet d'une éducation sensorielle sur les préférences et le comportement alimentaire des enfants de 8 à 10 ans) qui établit expérimentalement dans quelle mesure une éducation sensorielle peut modifier les préférences alimentaires des enfants et étudier l'impact de cette éducation et des modifications de préférence qu'elle génère sur leurs comportements. Un tel projet fait appel à des chercheurs en analyse sensorielle, des psychologues, sociologues, un chercheur en science de l'éducation, des statisticiens et un médecin nutritionniste. Ou encore le projet Opaline qui sur une cohorte de 300 couples mères-enfants déterminera par un suivi longitudinal depuis le dernier trimestre de grossesse jusqu'au 2 ans de l'enfant

l'impact des expériences sensorielles et alimentaires précoces et de leur contexte familial sur les préférences et comportements alimentaires à l'âge de 2 ans.

- **Propositions :**

- **L'étude des composantes multisensorielles de la prise alimentaire** et, de façon plus large, **du comportement alimentaire représente une des priorités de l'institut.** La régulation du comportement alimentaire est habituellement abordée sur un mode monosensoriel. L'intégration des différentes modalités sensorielles est rarement prise en compte par les neurobiologistes en raison des difficultés d'étude. Les psychologues et les économistes, quant à eux, sont confrontés d'emblée à la question du déterminisme multisensoriel du comportement alimentaire, notamment pour rendre compte des décisions comportementales sous-tendant les choix alimentaires. Il s'agit de promouvoir une recherche sur les déterminismes multisensoriels du comportement alimentaire et des conduites de consommation, allant de la neurobiologie fondamentale à la psychologie expérimentale et cognitive et permettant d'étudier les mêmes phénomènes à différents niveaux d'organisation du monde vivant.

Le comportement alimentaire ne se résume pas à l'ingestion ni aux processus d'appétit et de satiété. Il comprend également la formation de préférences et d'aversions, les aspects temporels des conduites (la compulsion ou la mémorisation par exemple) ainsi que l'utilité au sens socio-économique. L'étude des convergences sensorielles doit répondre à plusieurs impératifs : bénéficier de l'apport des approches les plus pertinentes des neurosciences (neuroanatomie fonctionnelle, neuroimagerie, pharmacologie moléculaire, électrophysiologie...) dans une perspective dynamique (étude du système en mouvement) plutôt que passive (étude du système passivement exposé à des stimulations sensorielles multimodales); se faire à différents niveaux d'intégration du fonctionnement cérébral en partant des modèles de mini réseaux d'invertébrés dans lesquels il est possible de décliner les règles élémentaires de la convergence sensorielle au niveau de neurones et de réseaux neuronaux bien identifiés, pour aller jusqu'au niveau le plus complexe, le cerveau de mammifère, dans ses aspects à la fois structuraux et fonctionnels ; tenir compte de l'évolution de la représentation de l'aliment en fonction du statut physiologique et du vécu de l'individu, sans pour autant dériver vers les aspects ontogéniques ni vers la pathologie sauf si elle permet d'éclairer la physiologie

- **Les approches neurobiologiques doivent aller de pair avec les approches psychologique et économique,** le mouvement allant aussi bien de la biologie vers la psychologie que l'inverse. Cela peut se faire plus particulièrement pour les thèmes suivants : l'étude du passage de la sensation à la cognition en analysant par exemple les modalités de représentation mentale et de mémorisation des informations multisensorielles ; la

détermination des bases neurobiologiques et psychologiques de la reconnaissance des aliments qui se décline en capacité de discriminer et de catégoriser; l'étude des mécanismes biologiques et psychosociaux de l'évaluation de l'utilité des aliments ; l'étude du rôle de la multisensorialité dans l'organisation temporelle du contrôle alimentaire

- **Attentes :**

La prise en compte de l'élaboration multisensorielle des déterminismes du comportement alimentaire et des conduites de consommation représente un atout majeur pour l'acquisition de connaissances fondamentales sur le mode d'organisation du système nerveux, sur son incroyable plasticité et sa capacité d'intégration des signaux aux niveaux des aires corticales.

S'ajoute à cela un défi majeur qui est de savoir, à l'heure où l'on parle d'épidémie d'obésité, de troubles du comportement alimentaire, d'addiction aux aliments riches en graisses saturées et en carbohydrate, si l'éducation sensorielle, la perception qu'à l'individu de son état interne, la capacité de discriminer et de catégoriser les aliments s'avèrent être des stratégies efficaces pour la prévention des pathologies liées au métabolisme énergétique.

ANNEXE 7 : UN EXEMPLE DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE : LA MALADIE DE PARKINSON, MODELE DES MALADIES DES GANGLIONS DE LA BASE

Les ganglions de la base sont des structures neuronales regroupées en noyaux et situés en profondeur du cerveau. Ils sont étroitement connectés entre eux, reçoivent des projections de l'ensemble du cortex cérébral avec lequel ils forment en retour des boucles fonctionnelles et envoient aussi des projections caudales vers le tronc cérébral et la moëlle épinière. Ils permettent le déroulement automatique des programmes moteurs appris, mais aussi des pensées et des comportements. Leur dysfonctionnement est ainsi associé à un grand nombre de maladies neuropsychiatriques dominées par les troubles du mouvement (syndromes parkinsoniens, tremblement, dystonie, chorées, tics, autres dyskinésies), les démences sous-corticales, ainsi que de nombreux troubles comportementaux comme l'apathie, le syndrome de dysrégulation dopaminergique, les addictions, voire des troubles psychiatriques comme le trouble obsessionnel compulsif. A cet égard et dans ce contexte, la maladie de Parkinson (MP), maladie la plus fréquente des ganglions de la base, seconde cause de handicap moteur de l'adulte (après l'accident vasculaire cérébral) et seconde cause de maladie neurodégénérative (après la maladie d'Alzheimer) est paradigmatique des applications en recherche translationnelle.

- **Contexte :**

Les échanges continus de connaissances entre recherche clinique et fondamentale ont conduit récemment à des progrès majeurs dans divers domaines.

On peut désormais entrevoir les bases moléculaires qui conduisent à l'apparition et à l'évolution de la MP. Ces progrès proviennent avant tout de la description des **formes monogéniques de MP** au nombre d'une douzaine de loci et de six gènes identifiés. Certains sont non seulement en relation causale avec la MP mais sont également des facteurs de risque, tel le gène LRRK2. D'autres gènes ne sont que des facteurs de susceptibilité tel celui de la glucocérébrosidase à l'origine de la maladie de Gaucher. Les recherches actives en **biologie moléculaire et cellulaire** ont bien mis en évidence l'importance des protéines issues de ces gènes dans l'agrégation de protéines et l'atteinte du métabolisme énergétique mitochondrial observées dans cette pathologie. Les examens neuropathologiques avaient déjà révélé un déficit du complexe I mitochondrial et les études **épidémiologiques** ont montré une relation faible entre un contact avec des pesticides et herbicides, toxique pour le métabolisme énergétique mitochondrial et le risque de MP.

La compréhension des mécanismes moléculaires en cause ont ainsi ouvert la voie à la découverte de **traitements neuroprotecteurs** : soit des agents capables de s'opposer au processus délétère et à l'évolution de la maladie soit, mieux encore, à des principes actifs s'opposant à l'apparition de la pathologie dès les tout premiers symptômes voire au stade préclinique. C'est pourquoi la recherche de **biomarqueurs (biochimiques, d'imagerie, etc....)** de diagnostic, d'endophénotypes mais aussi de pronostic est capitale. La recherche des symptômes initiaux ou précliniques (anosmie, troubles comportementaux du sommeil paradoxal, constipation...) est très active en parallèle avec l'élucidation de leur physiopathologie. De récentes études **neuropathologiques** ont également montré la diffusion des lésions des pertes neuronales ainsi que des dépôts d' α -synucléine intracytoplasmique et intraneuritique, dont le corps de Lewy, à l'ensemble des structures cérébrales hormis le cervelet, mais aussi à d'autres viscères. Même si la symptomatologie motrice est largement expliquée par la neurodégénérescence dopaminergique mésencéphalique, le développement de nombreux troubles psychiatriques, comportementaux, végétatifs lors du suivi clinique au long cours de la MP est en accord avec une grande diffusion du processus lésionnel. Ces troubles sont responsables pour une large part de la détérioration de la qualité de vie des patients et ont peu fait jusqu'à présent l'objet de projets de recherche translationnelles.

D'autres domaines de recherche ont émergés, porteurs de grands espoirs **thérapeutiques** comme celui des **cellules souches** dont il reste à élucider et maîtriser les mécanismes permettant leur différenciation en neurones sécréteurs de dopamine ou autres neurotransmetteurs et facteurs neurotrophiques, en vue d'une thérapie de remplacement ou de repousse des lésions cellulaires, ou encore les approches par transfert de gènes à visée neurorestauratrice et/ou neuroprotectrice. La lésion dopaminergique de la MP et son traitement chronique de substitution par la L-dopa entraînent de profondes modifications du système dopaminergique mais aussi d'autres **systèmes de neurotransmission** (noradrénaline, sérotonine, acétylcholine, glutamate, adénosine, cannabinoïdes, opioïdes...) dont la modulation par des agents thérapeutiques spécifiques de certains récepteurs peut être très bénéfique et fait l'objet de recherches précliniques et cliniques. La découverte fortuite de l'impact thérapeutique de la **stimulation cérébrale profonde** (SCP) de diverses structures de la boucle des ganglions de la base a suscité des recherches fondamentales sur son mécanisme d'action *in vitro* et chez l'animal.. Il convient maintenant de comprendre les mécanismes d'action de la SCP afin d'optimiser les résultats thérapeutiques et d'étendre le traitement par SCP à d'autres structures et d'autres symptômes.

Si la recherche fondamentale dans la MP est en général d'excellent niveau en France, la faiblesse et **le retard de la recherche clinique sur cette maladie est notable**, hormis

quelques domaines (par exemple la neurogénétique et la neurostimulation cérébrale). Cette carence de la recherche clinique qui n'est pas limitée à la seule MP, est avant tout liée au manque de personnels universitaires dans les CHU, incapables de faire face à leur fonction de recherche. Le manque d'organisation de cette recherche doit être souligné, à cause de l'absence de politique de site regroupant les meilleures expertises en recherche fondamentale, en recherche clinique, associés à des plateaux techniques, notamment d'imagerie.

- **Propositions**

Pour transformer les progrès récents et à venir sur la MP ainsi que sur d'autres pathologies des ganglions de la base en thérapeutiques et mesures de prévention efficaces et sûres pour l'homme, des progrès majeurs doivent être accomplis dans l'organisation de la recherche translationnelle et le développement des recherches d'ordre pathogénique, physiopathologique et thérapeutique.

- **Améliorer l'organisation de la recherche translationnelle**

La réussite de la recherche translationnelle implique des efforts considérables de développement d'outils performants de recherche préclinique et clinique ainsi qu'un meilleur échange de connaissances entre fundamentalistes et cliniciens. Pour se faire, il convient de développer des **centres experts de certaines maladies neurodégénératives et/ou maladies apparentées**, centres charnières dans l'organisation, l'animation et l'enseignement de réseaux multidisciplinaires de prise en charge et de suivi au long cours. Ces centres experts, affiliés aux **CIC Neurosciences**, devront aussi être intégrés à des centres de recherche fondamentale en neurosciences, lieu de mise en œuvre d'outils adéquats de recherche préclinique et translationnelle, notamment des plateformes de biologie innovantes (« omics »), d'imagerie anatomique et fonctionnelle interdisciplinaire (voir Annexe 9), d'électrophysiologie, de biobanques d'ADN, cellules et tissus, d'études comportementales. Ces centres réuniront des infrastructures de recherche translationnelle et auront des compétences à la fois en recherche clinique et préclinique depuis la molécule jusqu'à l'homme, incluant le petit animal et le primate non humain. Un tel regroupement favorisera les échanges entre cliniciens chercheurs et fundamentalistes. En parallèle, le développement et la validation de biomarqueurs, de médicaments ou biomatériaux par ces centres facilitera le partenariat avec le monde industriel qui devra être renforcé. De tels centres experts devront **s'organiser en réseau** autour d'eux et entre eux, à l'échelle nationale et européenne, pour une évaluation clinique de qualité d'un grand nombre de patients homogènes ainsi que le suivi au long cours de cohortes de patients.

De tels centres permettront une formation de qualité des étudiants, des chercheurs, des ingénieurs et de tout le personnel paramédical indispensable à la gestion optimale des

patients parkinsoniens, à savoir infirmières, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes, psychologues. Au plan médical, il est indispensable de former un nombre suffisant de jeunes médecins-chercheurs experts en MP, en premier lieu des neurologues, mais aussi des neurochirurgiens compétents en stéréotaxie fonctionnelle, psychiatres, médecins de MPR, urologues, gastro-entérologues, ou tout spécialiste d'un symptôme de la MP nécessitant un avis d'expert. Les propositions rejoignent ici celles qui ont été faites dans l'annexe 5.

➤ **Favoriser les recherches sur la pathogénie des maladies neurodégénératives.**

Les procédures visant à traiter un aspect focal, même s'il est primordial comme la lésion dopaminergique dans la MP, se heurteront à la diffusion lésionnelle, fréquemment observée dans différentes maladies neurodégénératives. C'est pourquoi l'accent devrait être mis sur les recherches des **mécanismes à l'origine des lésions neuronales**. D'où l'importance de soutenir les activités des laboratoires de biologie moléculaire adossés à des biobanques cellulaires et tissulaires et des centres experts cliniques où toutes les facettes de ces pathologies ont été parfaitement évaluées du vivant du patient. La découverte des étapes moléculaires clés à l'origine de la perte neuronale ouvrira la voie à de nouvelles thérapies qui seront testées chez l'animal puis chez le patient.

La recherche de nouveaux **modèles animaux** plus pertinents est capitale, à travers la création d'animaux transgéniques/génétiques (suite aux découvertes de gènes en cause ou de susceptibilité) mimant la neurodégénérescence progressive de la maladie en reproduisant de manière plus réaliste les mécanismes moléculaires et/ou cellulaires de la MP, en particulier de certaines formes génétiques, modèles des formes sporadiques. Ces modèles animaux devraient à terme remplacer les modèles neurotoxiques classiques qui ne miment que partiellement le processus neurodégénératif de ces pathologies. Toutefois, si ces nouveaux modèles reproduisent les stigmates histopathologiques, ils ne reproduisent pas encore la mort neuronale observée dans les modèles classiques et la maladie chez l'homme.

Ces recherches biologiques conduiront à la découverte de **biomarqueurs** des pathologies neurodégénératives même au stade préclinique qui seront validés dans les centres experts.

Les laboratoires de **neurogénétique** joueront un rôle primordial dans ce centre. Grâce à un phénotypage clinique et endophénotypage de qualité dans de vastes cohortes de patients de nouveaux gènes causaux ou de susceptibilité seront découverts, ouvrant la voie à des études des mécanismes pathogéniques. Outre les altérations de l'ADN, la recherche sur les mécanismes épigénétiques en particulier ceux qui concernent la régulation par les microARN et les applications thérapeutiques des "small interfering RNA" (siRNA ou ARN interférents) devrait être soutenue.

➤ **Favoriser les études physiopathologiques des multiples symptômes de la MP**

Pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et développer de meilleurs traitements symptomatiques ou curatifs de la MP, il faut renouveler la recherche de **corrélations anatomo-cliniques** par la mise en parallèle de données cliniques fiables et de dysfonctionnements mis en évidence *post mortem* ou *in vivo* par imagerie, électrophysiologie ou tout autre moyen d'exploration, sur des cohortes de patients bien caractérisés. Cela concerne de nombreux symptômes dont la compréhension servira à d'autres pathologies. Il s'agit des tremblements, rigidité, dysarthrie, instabilité posturale, freezing de la marche, apathie, démence fronto-sous-corticale, dépression, addiction, troubles du contrôle impulsif, troubles sphinctériens, constipation, hypotension artérielle orthostatique, hypersomnolence diurne et narcolepsie, trouble comportemental du sommeil paradoxal, anosmie, régulation thermique et sudation, perception douloureuse...

De même que pour le rôle des biomarqueurs de la pathogénie de la MP, il convient d'encourager l'identification de nouveaux **marqueurs** acceptables sur le plan éthique et fondés notamment sur des données de l'imagerie cérébrale morphologique et/ou fonctionnelle, biochimiques, génétiques, métaboliques, de tests moteurs et cognitifs plus sensibles et spécifiques, d'enregistrements électrophysiologiques...

Le succès de la **thérapeutique par SCP** doit susciter des études sur ses mécanismes d'action. Les effets de la SCP sont étudiés *in vitro* avec enregistrement électrophysiologique intra-neuronal sur des coupes organotypiques de système nerveux, *in vivo* par enregistrement extracellulaire, étude biochimique et par imagerie fonctionnelle chez l'animal et chez le patient et par de nouvelles méthodes d'imagerie à l'échelle cellulaire chez le rongeur. A l'avenir, le développement des interfaces homme-machine permettra la compréhension du mode de décharge d'une population neuronale et de son corrélat comportemental. En retour des résultats de ces études, de nouvelles procédures délivrant un message électrique sophistiqué devraient rapidement être développées et appliquées dans le système nerveux pathologique ou au niveau des cibles effectrices, d'abord dans les modèles animaux pertinents de MP puis chez le patient.

Les résultats d'études en neurosciences fondamentales dans les disciplines d'anatomie, électrophysiologie, biologie cellulaire et moléculaire, ont permis de proposer au sein des ganglions de la base l'existence de **boucles fonctionnelles** cortico-baso-corticales, relativement séparées mais conservant cependant un certain degré d'interactivité. Forts de ces notions confirmées par imagerie fonctionnelle et études comportementales chez l'animal puis l'homme, les cliniciens ont pu mieux comprendre les symptômes moteurs, cognitifs, émotionnels et comportementaux liés aux maladies des ganglions de la base. La SCP utilisée initialement pour des troubles moteurs, peut entraîner des troubles mentaux et

comportementaux. La compréhension de ces effets en terme anatomo-clinique a permis un rapide transfert des possibilités thérapeutiques de la SCP à d'autres symptômes que la classique triade parkinsonienne. A titre d'exemple, des études en cours concernent la SCP de la partie associativo-limbique du NST ou du noyau accumbens dans le trouble obsessionnel compulsif, de la partie limbique du pallidum interne dans le syndrome de Gilles de la Tourette, de l'aire corticale cingulaire subgénuaire dans la dépression ou même du fornix ou du noyau basal de Meynert dans l'amnésie de la maladie d'Alzheimer. La présence d'électrodes dans le système nerveux de l'homme, implantées à des fins thérapeutiques, peut être un formidable outil pour la compréhension de fonctionnement cérébral, grâce à la corrélation entre l'étude du comportement et les enregistrements, qu'ils soient neuronaux par miro-électrode pendant l'opération ou de potentiels de champs sur macro-électrode chronique en postopératoire. Des recherches devraient permettre de mieux comprendre le rôle des **oscillations anormales** de populations de neurones interconnectés dans la survenue de divers symptômes de la MP.

➤ **Développer la thérapeutique expérimentale et clinique**

A partir des modèles pertinents du dysfonctionnement moléculaire et cellulaire de la MP comme les animaux transgéniques, la création des centres experts en MP devrait permettre **l'accélération du passage en phases I et II cliniques**, de médicaments candidats prometteurs. Pour cela il convient de soutenir le développement de centres d'imagerie du petit animal et primate non humain (cf. annexe 9), et de connecter les laboratoires de biologie moléculaire et cellulaire d'étude des tissus humains avec les centres experts de recherche clinique en MP (unité de lieu avec maillage national et européen).

Malgré les avancées dans la compréhension de la pathogénie de la MP, les traitements qui influencent favorablement le cours de la maladie restent encore à trouver. A ce jour, malgré des données précliniques incontestables sur des modèles de laboratoire suggérant un effet neuroprotecteur de certains agents, les études dans la MP n'ont pas montré de bénéfice clair lors d'essais avec des médicaments antioxydants, antiapoptotiques, anti-excitotoxiques, immunomodulateurs ou neurotrophiques. Pour pallier ces résultats négatifs l'effort doit porter sur l'amélioration des modèles animaux de MP et maladies apparentées, sur le « pipeline » des thérapeutiques et sur **l'optimisation des essais cliniques**. Des progrès notables ont été réalisés essentiellement en Amérique du Nord dans la recherche sur des traitements « modifiant la maladie », terme plus adéquat en recherche clinique que « neuroprotecteurs » puisque du vivant du malade, on ne peut évaluer précisément la mort neuronale.

Pour identifier des **thérapeutiques potentiellement neuroprotectrices**, on a besoin d'améliorer le design des essais cliniques. Les chercheurs doivent prendre en considération

le type de MP, la façon de mesurer l'impact des agents neuroprotecteurs potentiels, de choisir l'objectif à évaluer (biomarqueurs de substitution comme la neuroimagerie par radiotracteur du système dopaminergique ou des processus moléculaires lésionnels) et les **designs les plus appropriés des essais cliniques**. Il convient aussi d'optimiser les ressources de financement des études (nombre de patients, coûts et temps). Des avancées importantes sont attendues par l'utilisation des études dites de **futilité** afin d'éliminer rapidement et sur un petit groupe de patients des agents inefficaces et identifier ceux qui méritent l'investissement vers une phase III ainsi que l'utilisation des designs de départ thérapeutique retardé pour évaluer l'impact sur l'évolution de la MP. C'est pourquoi le National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) a mis en place le Committee to Identify Neuroprotective Agents for Parkinson's (CINAPS). CINAPS a suggéré de nombreux agents thérapeutiques et la façon d'évaluer leurs effets par des critères rigoureux utilisant des contrôles calibrés et l'évaluation des certains résultats. Le NINDS a aussi créé le NIH Exploratory Trials in PD program (NET-PD), un réseau clinique où les recommandations du CINAPS pourraient être testées. Aucune action de ce type n'est en cours en France. L'objectif majeur de ralentir la progression de la MP devra reposer sur des « infrastructures translationnelles » où les cliniciens utiliseront avec une méthodologie efficiente les découvertes en génétique, épidémiologie et pathogénie de la MP.

Les autres efforts en thérapeutique devront porter sur des **biothérapies** utilisant des cellules souches, d'autres méthodes de transfert de gènes, des transplantations de cellules génétiquement modifiées, des biomatériaux et/ou **nanotechnologies** en plein développement actuellement. Ainsi la neuromodulation du système nerveux pourra s'appliquer de manière plus efficiente qu'actuellement et sur plusieurs symptômes des pathologies concernées. La SCP a évolué en un concept thérapeutique de neuromodulation focale du système nerveux, première interface simpliste machine-homme. Le développement des nanotechnologies et des interfaces cerveau-ordinateur permettra d'amplifier ce type d'application thérapeutique. Les nanotechnologies pourront aussi servir à la création de médicaments passant la BHE pour se fixer sur les cibles cérébrales adéquates.

- **Attentes :**

L'objectif principal des propositions précédentes est l'accélération de l'application des découvertes de nouveaux agents thérapeutiques ou préventifs des maladies des ganglions de la base au profit des patients. Cela passera par la validation de biomarqueurs de ces pathologies servant à leur diagnostic précoce, leur évaluation *in vivo* et au développement de thérapies innovantes (thérapies géniques, cellulaires, médicamenteuses), potentiellement mieux adaptées à l'individu (pharmacogénomique), à une amélioration de la qualité des soins, à de meilleurs services de santé et à l'élaboration de stratégies de prévention.

L'importance de cet enjeu requiert des mesures spécifiques. Le retard de la France dans ce domaine est préoccupant, critique même en ce qui concerne la recherche clinique. Favoriser la mise en place et le développement des propositions ci-dessus renforcerait considérablement la place de la France dans le domaine capital de la recherche translationnelle.

ANNEXE 8 : LA NEUROINFORMATIQUE

Le domaine de la **neuroinformatique** combine les **neurosciences** et l'**informatique** de façon à construire des outils nouveaux d'exploration, de visualisation, compréhension, modélisation et archivage dynamique des données biologiques qui concernent la structure et fonction du cerveau. La neuroinformatique couvre trois domaines principaux : 1. Bases de connaissance et de données multi-échelles en neurosciences, du moléculaire au comportement. 2. Outils (programmes logiciels, etc. ...) pour l'acquisition, l'analyse, la visualisation et la dissémination de données. 3. Développement d'environnements dédiés à la théorie, la modélisation et la simulation (grande échelle) des processus cérébraux. Ce champ d'études se distingue de celui de la bioinformatique, qui est centrée sur les bases de données de séquences en biologie moléculaire

La neuroinformatique est au carrefour de l'interdisciplinaire, entre les Sciences du Vivant et la Biologie, d'une part et les mathématiques, la physique statistique et des systèmes complexes, l'informatique, la robotique, les sciences de l'information et de la technologie (micro- et nano électronique), d'autre part. L'interdisciplinarité est en effet nécessaire pour développer des outils conceptuels, théoriques ou opérationnels nouveaux, adaptés pour comprendre le fonctionnement multi-échelle du système nerveux depuis ses aspects moléculaires et cellulaires jusqu'aux fonctions les plus intégratives et cognitives. La synergie entre ces différents domaines devrait permettre à terme de répondre à des enjeux sociétaux primordiaux aussi bien dans le domaine médical (par exemple, visualiser, comprendre et réparer le cerveau) que dans le domaine technologique (par exemple, construire des architectures artificielles de calcul inspirées du Vivant).

- **Contexte :**

Une carence évidente au niveau Français est la relative absence de bases de données et de modèles dans le domaine des neurosciences intégratives et computationnelles. Des concentrations de données et des logiciels ouverts à la communauté scientifique existent dans le domaine de l'imagerie médicale mais sont encore en cours de développement dans le domaine de la connaissance fondamentales des circuits neuronaux, de leur dysfonctionnement et de leur mise en équation. Cette situation contraste avec le lancement de programmes financiers importants (plusieurs centaines de millions d'Euros) en Europe (Angleterre : Gatsby Charity Foundation and Wellcome Trust ; Allemagne : Bernstein Computational Centers and Super Computing centers), au Japon et bien sûr aux Etats Unis. Si nous voulons rester dans la course internationale, l'effort récent commencé timidement par le programme interdisciplinaire Neuroinformatique par le CNRS doit être repensé dans ses objectifs principaux et renforcé notablement dans son financement. Des actions de

coordination avec nos partenaires Européens doivent être également encouragés, par exemple en se servant de programmes bilatéraux (comme l'action CNRS-MaxPlanck Gesellschaft) et en initiant des GDRE internationaux avec des centres d'excellence comme les Bernstein Computational Centers.

- **Propositions :**

- Avant d'encourager une interdisciplinarité tout azimut et multi-domaines, **un effort de structuration et concentration du milieu scientifique apparaît nécessaire**. La plupart des actions précédentes ont abouti à une multiplication et une certaine redondance de projets de petites équipes distribuées dans l'échiquier français, plutôt que dans la stabilisation et le renforcement d'équipes ou de centres d'excellence. De façon prioritaire, une action de coordination des bases de données existantes doit être entreprise en mettant en place un annuaire exhaustif recensant les spécialistes et les laboratoires en neuroinformatique dans le milieu Français. Cette première action pourrait être faite avec l'appui des réseaux et GIS/GDRs existants (à titre non limitatif, la Société Française de Neurosciences Computationnelles, le RISC, le réseau national des systèmes complexes..). Une première étape serait de créer sans délai un « noeud » national en Neuroinformatique, équivalent à ceux déjà créés au niveau international par les Etats-Unis (Neuroscience Database Gateway (<http://ndg.sfn.org/>)), les Bernstein Computational Centers en Allemagne (<http://www.neuroinf.de/>) et par le Japon (http://www.neuroinf.jp/index.php?ml_lang=en).

Ce noeud pourrait être affilié aux Facilités de Coordinations Internationales en Neuroinformatique (INCF), dont la France est membre (dans le schéma de principe de création) et devrait pérenniser le paiement de sa cotisation avec l'aide de l'agence Nationale de la Recherche.

- **Une deuxième étape serait de faire suivre ce recensement d'une évaluation la plus objective possible** (en se servant des rapports de l'AERES et des comités d'évaluation interne des institutions de rattachement) de la qualité des forces de recherche existantes. L'objectif de cette action serait limité exclusivement à l'extraction des points forts et des points faibles du champ et des axes de développement à mettre en place pour permettre à cette communauté naissante de devenir compétitive et visible au niveau international. Un colloque multi-organismes (CNRS, INRA, INRIA, INSERM, ANR etc..) réunissant l'ensemble des équipes concernées devrait permettre d'élaborer une synthèse et un plan d'action prospectif en accord avec la communauté scientifique.

- **Une troisième action est de recenser les bases de méta-données nationales, Européennes et internationales** auxquels participent les laboratoires français dans des domaines identifiés comme du champ spécifique de la neuroinformatique. A titre d'exemple

non-limitatif elles pourront concerner l'anatomie et le fonctionnement du neurone et des assemblées neuronales (étudiées par l'électrophysiologie et les méthodes modernes d'imagerie photonique, optique, électronique etc...), la dynamique des réseaux neuronaux à plusieurs niveaux de complexité (en particulier les données d'enregistrement multiélectrodes), sur les éléments collectés à partir de l'imagerie cérébrale plus globale [depuis l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), la tomographie par émission de positons (TEP), la magnéto-encéphalographie (MEG), l'EEG quantifié...].

➤ **Une action transversale entre les domaines de signaux/données microscopiques et macroscopiques devrait être encouragée** afin de centrer une partie des efforts sur l'élucidation de l'origine neuronale et non-neuronale des signaux utilisés en imagerie humaine. Les modèles d'intégration mésoscopique permettant de lier les mesures électriques intégrées non-invasives (champs de potentiel, électroencéphalogramme, MEG etc..) avec l'activité neuronale devraient être encouragés.

Un second axe de développement devrait concerner l'élaboration de modèles mathématiques, informatiques, physiques ou utilisant les théories de l'intelligence artificielle et de la robotique pour simuler le fonctionnement du cerveau à ses différents niveaux d'organisation. Un des points d'impact sera de développer de nouvelles démarches conceptuelles et méthodologiques pour les sciences cognitives, en utilisant l'informatique, le traitement d'images, la réalité virtuelle, la théorie de l'information, les techniques de mathématiques appliquées et de neurogéométrie, en lien étroit avec les approches des sciences de la cognition (humaine et animale sans exclusive)

ANNEXE 9 : LES ENJEUX DE L'IMAGERIE DU SYSTEME NERVEUX

• Contexte :

L'exploration des principes fondamentaux de l'organisation et du fonctionnement cérébral dépend des moyens de visualiser les structures neuronales, de la molécule au réseau de neurones, ainsi que leur activité. Le système nerveux est très difficile à étudier directement, au sein de l'organisme, en raison à la fois de sa mauvaise accessibilité et de sa complexité intrinsèque. L'imagerie neurale s'applique aussi bien à l'exploration du cerveau entier, chez l'homme et chez l'animal, qu'à l'étude de nombreuses et diverses préparations expérimentales. Ces dix dernières années, un grand nombre d'innovations ont vu le jour dans tous les domaines de l'imagerie neurale, qu'elle soit microscopique ou macroscopique. Les progrès ont été réalisés grâce aux travaux -et parfois aux collaborations- des physiciens, informaticiens, mathématiciens, chimistes et biologistes. Ils ont concerné trois domaines complémentaires, i) l'instrumentation, ii) les moyens de marquer le tissu vivant ou d'en révéler l'activité (les sondes et les marqueurs), et iii) les moyens de traitement et d'interprétation des données. Les progrès et les enjeux de l'imagerie neurale sont brièvement résumés dans l'encart.

1- L'instrumentation.

La conception des instruments de visualisation du tissu cérébral doit surmonter un nombre considérable de contraintes et de difficultés techniques. Les développements récents de l'instrumentation sont principalement le fait des physiciens qui ont choisi de relever le défi des nombreuses contraintes de l'étude du vivant. Ces développements concernent la résolution spatiale des images, leur reconstruction en trois dimensions, la vitesse d'acquisition des images qui permet d'accéder à la dynamique des changements morphologiques ou fonctionnels des neurones et des cellules gliales, et la capacité de quantifier des événements analysés. C'est d'ailleurs cette dimension temporelle qui est la plus spécifique de l'étude du système nerveux.

En fonction de l'échelle d'analyse, quatre groupes de méthodes d'imagerie du système nerveux peuvent être distinguées.

- L'instrumentation en imagerie "cerveau entier":

Pour l'exploration clinique ou expérimentale de l'homme ou l'étude *in vivo* des mammifères modèles, l'innocuité des méthodes dites « non-invasives » est indispensable. C'est ainsi que sont utilisées des méthodes fondées sur l'utilisation des rayons X (radiologie, scanner X), du rayonnement gamma (gamma-caméras, SPECT...), des ultrasons (imagerie ultrasonore), de la résonance magnétique nucléaire (RMN et RMN fonctionnelle) et de l'émission de positons (tomographie par émission de positons (TEP)). Les limites de ces méthodes restent leur relativement faible résolution spatiale (100µm au mieux pour la RMN) et temporelle (une seconde au mieux pour le signal BOLD en RMN), du moins pour des énergies d'émission compatibles avec la survie des tissus analysés. C'est pourquoi d'autres méthodes fondées sur l'enregistrement des activités électriques du cerveau ont été développées telles que la magnétoencéphalographie (MEG) ou

l'électroencéphalographie (EEG) multicanaux.

- L'imagerie microscopique optique :

L'étude des cellules et des tissus, *in situ* ou *ex vivo*, est principalement réalisée par des méthodes de microscopie qui utilisent les domaines ultraviolet et visibles du spectre du rayonnement électromagnétique. Le développement de techniques de fluorescence très sensibles et faciles à mettre en œuvre a accompagné de nouveaux modes de stimulation et d'analyse de la lumière émise (microscopie confocale, microscopie multiphotonique par exemple). Ces méthodes donnent aussi un accès plus facile à la visualisation tridimensionnelle des structures neurales. L'excellente résolution temporelle de la fluorescence ou de la luminescence (10 à 20 ns) permet d'analyser la dynamique des localisations de nombreuses molécules, ou de leurs interactions dans les cellules neurales. La résolution spatiale de ces méthodes est cependant restreinte par la diffraction de la lumière dans les tissus. Elle reste limitée à une centaine de nm pour la fluorescence classique. Pour palier à ces limitations, de nouvelles méthodes de microscopie optique à très haute résolution se développent, comme la STED (STimulated Emission Depletion) et la PALM (PhotoActivation Localization Microscopy).

Un autre développement de l'imagerie microscopique concerne son application au criblage à haut débit. Des échantillons cellulaires, ou certains modèles animaux (poissons en particulier) sont utilisables pour du criblage haut-débit de l'expression des gènes ou des perturbations induites par des produits biologiquement actifs, ou des ARN interférants par exemple.

D'autres modes d'analyse fondée sur les changements intrinsèques des propriétés optiques du tissu cérébral en activité ont été développées. Ces méthodes d'imagerie intrinsèque s'affranchissent de la nécessité d'utiliser des marqueurs chimiques pour étudier l'activité du tissu cérébral puisqu'elles se fondent sur les modifications de la diffraction de la lumière, son absorption, sa fluorescence naturelle ou d'autres signaux. Leur résolution spatiale (inférieure à 50 μm) et temporelle (100ms à 1 sec) est intermédiaire entre celle de la microscopie optique classique et celle des imageurs "cerveau entier".

- L'imagerie microscopique électronique:

Pour étudier des structures cellulaires plus fines, il faut avoir recours à des méthodes non optiques telles que la microscopie électronique avec ses nombreuses variantes, dont la résolution peut atteindre aujourd'hui quelques angströms. L'imagerie électronique devient accessible à l'analyse 3D grâce à des développements comme la tomographie électronique. Cependant, ces techniques ne peuvent être appliquées qu'à des tissus fixés ayant subis des préparations spécifiques (cryo-préparations par exemple).

- L'imagerie microscopique analytique:

De nouvelles méthodes de microscopie analytique se développent aussi rapidement telles que l'EFTEM (Energy Filtered Transmission Electron Microscopy), l'EDX (Energy Dispersive X-ray) et la SIMS (Secondary Ion Mass Spectrometry). Elles permettent d'obtenir une visualisation spatiale (3D) de la composition chimique des cellules, du moins de la distribution d'éléments détectables comme le phosphore, le calcium ou l'oxygène.

2- Les sondes et les marqueurs.

Les possibilités de visualisation des molécules, ou de l'activité neurale sont un autre enjeu considérable des développements de l'imagerie du système nerveux à toutes échelles. La possibilité de produire virtuellement n'importe quelle protéine couplée à un fluorophore du type de la Green Fluorescent Protein (GFP) a considérablement changé les possibilités d'exploration microscopiques des molécules dans les cellules vivantes. Le nombre de protéines spontanément fluorescentes, et de leurs avatars convertibles de tout type remplissent désormais des centaines de pages de catalogues de fournisseurs spécialisés. De la

même façon, il existe désormais de nombreuses sondes qui permettent d'enregistrer différents paramètres de l'activité neuronale (marqueurs calciques, sondes pour les messagers intracellulaires, marqueurs sensibles au potentiel...). De nombreux développements méthodologiques restent pourtant nécessaires, et la France dispose des chimistes et biologistes compétents pour développer ou adapter de nouvelles sondes aux besoins des chercheurs.

Dans le domaine de l'imagerie "cerveau entier" ou médicale, la mise au point de radiotraceurs, ou de marqueurs capables d'être employés pour différents modes d'analyse cérébrale est essentielle. Les radiotraceurs doivent être synthétisés dans des cyclotrons associés aux centres d'imagerie. La France dispose aussi de compétences indiscutables dans cette chimie et pharmacologie des marqueurs appliqués à l'homme ou aux autres primates.

3- La question des modèles animaux.

L'application de l'imagerie à l'étude du mode d'organisation et des mécanismes fondamentaux de la physiologie du système nerveux, nécessite l'utilisation de modèles animaux appropriés. De ce point de vue, le développement de lignées d'animaux transgéniques exprimant des marqueurs fluorescents ou luminescents pour l'exploration de nombreux processus neurobiologiques est essentiel. Une attention particulière doit être donnée à l'utilisation des primates, y compris de primates transgéniques qui seront obtenus dans les prochaines années. Les modèles animaux transparents (nématodes, animaux marins, poissons...) sont particulièrement appropriés à l'imagerie *in vivo* multiphotonique, et la France est en retard dans ce domaine sur ses principaux concurrents.

4- Le traitement des données.

L'acquisition et la génération des images obtenues par des méthodes macroscopiques ou microscopiques de visualisation du système nerveux posent des problèmes vertigineux de stockage et de traitement des données. Cette question, aujourd'hui cruciale aussi bien en imagerie médicale qu'en imagerie microscopique rejoint la problématique des approches multi-échelles traitée dans l'Annexe 5 de ce rapport. La question des protocoles expérimentaux, du volume des données, de leur intégration dans le temps et dans l'espace pour obtenir les informations appropriées nécessite des moyens de calcul toujours plus puissants. C'est l'un des exemples pour lesquels les méthodes de formalisation, les approches théoriques, les modes de représentations des données posent des problèmes spécifiques qui ont été discutés dans les grandes lignes dans l'Annexe 5. Il est indispensable de penser et de proposer les moyens de transfert, de stockage et de traitement informatique des données avant même l'installation des équipements d'imagerie, sans quoi les problèmes posés par ces besoins deviennent insurmontables.

Les forces :

- La France possède une très forte communauté de chimistes, de physiciens, de mathématiciens, d'informaticiens capables de mettre au point de l'instrumentation en imagerie macro- et microscopique, de développer des sondes appropriées à l'étude du système nerveux, de développer les logiciels et modes de traitements des données (Cf. Annexe 5, les approches multi-échelles du système nerveux).

-Des plateformes d'envergure internationales ont été développées dans le domaine de l'imagerie fonctionnelle et anatomique (NeuroSpin, MIRCen, Cyceron...) et il existe des

centres pilotes d'imagerie microscopiques parfaitement compétitifs à l'échelon international (St Pères, ENS, Inst. Pasteur, pour la région parisienne, Inst. Magendie à Bordeaux, IBDM à Marseille...). D'autres centres ne travaillent pas spécifiquement sur le système nerveux, mais peuvent être utilisés par les neurobiologistes (Inst. Curie Paris et Lille, campus CNRS de Gif, IGBMC à Strasbourg...). Il faut aussi noter que le rayonnement synchrotron peut être utilisé pour l'imagerie microscopique du système nerveux, pour des applications spécifiques, en particulier la microscopie analytique. Les synchrotrons SOLEIL (Gif-sur-Yvette) et de l'ESFR (Grenoble) sont utilisables par les neurobiologistes.

- Un petit nombre d'équipes françaises ont acquis une expérience et un savoir-faire internationalement reconnu dans quelques domaines de l'imagerie en neurosciences et peuvent servir de pilotes pour la mise en place de programme de recherche ambitieux ou la formation des chercheurs et des personnels.

Les faiblesses :

- Une partie des faiblesses est commune à celles identifiées pour l'analyse des systèmes complexes (voir l'Annexe 5). Elles concernent la formation des biologistes en physique et en mathématiques, le développement insuffisant des méthodes d'acquisition et de traitements des données, et l'accès insuffisant aux structure de stockage et de traitement des données.

-La France n'a pas su développer de façon suffisante la recherche sur les biomarqueurs, en particulier ceux qui pourraient être appliqués à la recherche clinique (cf. chapitre Recherches Translationnelles, p16), ni celle sur les protéines fluorescentes, souvent issues des animaux marins, malgré l'existence d'une recherche en biologie marine de bonne qualité. De la même façon, le développement de modèles animaux appropriés à l'imagerie *in vivo* (primates pour la recherche translationnelle, et animaux transparents pour l'imagerie multiphotonique) est insuffisant.

- La France accuse un retard considérable dans la mise en place de plateaux techniques d'imagerie macroscopique de haut niveau (synchrotron et PET, IRM 7 teslas par exemple). Ils ne sont pas non plus situés à proximité des principaux centres de recherche translationnelle et clinique, ce qui pose un problème d'accès à ces centres pour certaines des meilleures équipes de recherche.

- Il manque des structures de recherche ou des plateformes interdisciplinaires à la fois pour l'imagerie cellulaire et moléculaire (microscopie) et l'imagerie anatomique et fonctionnelle. Ces plateaux techniques lourds doivent disposer d'un personnel suffisant et stable capable de conduire plusieurs projets et d'assurer un rôle de conseil, de collaboration ou de service pour les équipes qui souhaitent utiliser ces méthodes.

- Il n'y a pas assez de collaboration officielle à l'échelle nationale et européenne dans ce domaine. L'association aux programmes de type ESFRI, en particulier sa composante "imagerie" (Euro-Biolmaging) est insuffisante.

- **Propositions :**

Le domaine de l'imagerie est absolument critique pour les recherches dans tous les domaines des neurosciences. La France accuse un retard considérable en équipement, en développement technologique et en structuration des équipes de haut niveau dans le domaine de l'imagerie. Les mesures suivantes peuvent être proposées:

➤ **Mettre en place de centres d'imagerie interdisciplinaire:** Il faut favoriser le développement de laboratoires ou d'instituts interdisciplinaires, où travaillent côte à côte neurobiologistes, médecins, chimistes, physiciens et mathématiciens, sur des projets communs. Le besoin rejoint celui qui a été formulé pour les projets d'étude de type « approches multi-échelles » (Annexe 5). La mise en place de nouvelles plates-formes expérimentales disposant d'un large éventail de méthodologies et de bonnes capacités de traitement des données est une priorité.

Il s'agit d'une part de centres de neuroimagerie anatomique et fonctionnelle de haut niveau et d'autre part de centres d'imageries microscopiques avancées, qui peuvent d'ailleurs ne pas être exclusivement utilisés par les neurobiologistes. Le nombre des instruments accessibles aux neurobiologistes doit impérativement être augmenté, en particulier dans le domaine de l'imagerie anatomo-fonctionnelle.

Ces structures, sortes de Grands Instruments pour les biologistes, doivent servir de centres de références et permettre de conduire un nombre substantiel de projets, avec l'expertise nécessaire. Ils doivent permettre de développer, valider et maintenir les technologies les plus performantes et les plus innovantes (cf. le paragraphe "contexte" ci-dessus). Il s'agit ici de poursuivre les développements technologiques dans le domaine de l'imagerie, d'en reculer les limites des résolutions spatiale et temporelle dans toutes ses modalités (imagerie biomédicale, imagerie microscopique *in vitro* et *in vivo*, imagerie optique)

Ces structures doivent être dotées de personnel en nombre suffisant. Le maillage européen de telles structures est également indispensable.

➤ **Mettre en place des plateformes d'imagerie virtuelle:**

A côté de centres interdisciplinaires, il faut aussi favoriser le financement et l'installation d'équipements de proximités dans les centres de recherche ou les IFR. La mise en place d'une ou plusieurs plateformes ouvertes d'imagerie virtuelles faciliterait l'accès aux instruments (listes et localisation des instruments disponibles) et aux méthodes de

traitement des données, à une expertise plus large que celle qui peut être disponible localement. Ces plateformes virtuelles se développent rapidement à l'étranger. Elles sont aussi des outils de formation permanente.

➤ **Favoriser les recherches sur les biomarqueurs et leur développement : Deux domaines doivent faire l'objet d'une politique de soutien particulière :**

Il faut développer les recherches sur les marqueurs biologiques et les traceurs applicables à l'imagerie (nouveaux agents de contraste intelligents, radiotraceurs spécifiques, séquences IRM), radiotraceurs, marqueurs multimodaux utilisables par différents types d'imageurs (par exemple : couplage IRM/TEP ; IRM/fluorescence ; TEP/fluorescence).

La recherche sur les protéines à fluorescence, les nanoparticules, les marqueurs photoactivables, et tout type de marqueurs d'activité des cellules neurales doit aussi être soutenue et favorisée. La collaboration entre chimistes, neurobiologistes et les biologistes des stations marines qui ont accès aux organismes producteurs de protéines fluorescentes doit être favorisée.

➤ **Accroître les moyens de stockage, de traitements des données et de calculs:** Ce besoin est le même que celui exprimé dans l'annexe Approches multi-échelles (Annexe 5). Il est désormais indispensable de développer des méthodes mathématiques et informatiques nouvelles, les moyens de visualiser de façon simple et interactives les données obtenues par les différents types d'imageurs et de microscopes.

Il s'agit en particulier d'avoir accès aux grands centres de traitement et de stockage informatique, de créer des bases de données biologiques et biomédicales interactives dans le domaine de l'imagerie, de favoriser l'analyse quantitative, la microscopie corrélative, la microscopie dynamique et fonctionnelle. Ces besoins rejoignent ceux qui sont exprimés dans la "feuille de route" de l'infrastructure européenne Euro-Biolmaging, qui fait partie d'ESFRI.

➤ **Formation des étudiants, des chercheurs, des ingénieurs, évaluation :** Il est indispensable de former un nombre suffisant de jeunes chercheurs à l'imagerie moderne. Les propositions rejoignent ici celles qui ont été faites dans l'annexe 5. Elles concernent aussi bien les formations universitaires aux interfaces Physique-Chimie-Biologie-Informatique que des formations spécifiques pour les ingénieurs et les chercheurs (Ecoles d'été, stages de formation permanente).

L'évaluation des ingénieurs et des chercheurs qui investissent beaucoup de temps dans les développements technologiques et la mise en place des plateformes doit savoir valoriser ces démarches bien mieux que ce n'est le cas actuellement.

➤ **Mesures de financements spécifiques** : L'imagerie devrait faire l'objet d'appels d'offres et de financement spécifiques en raison du coût très élevé des instruments et de leur maintenance. Il s'agit de décisions qui doivent être prises à l'échelle nationale et associer les grands organismes (CEA, CNRS, INRA, INRIA, INSERM...), les structures comme IBiSA et les régions qui financent très souvent les équipements. Une coordination nationale est indispensable.

- **Attentes:**

Le développement et l'utilisation des méthodes d'imagerie biomédicales et microscopiques de tout type font partis des principaux enjeux méthodologiques pour les neurosciences fondamentales, la neurologie et la psychiatrie. L'importance de ces enjeux requiert des mesures spécifiques. Le retard de la France dans ce domaine est préoccupant, critique même en ce qui concerne certains équipements comme l'IRM fonctionnelle à haut champ. Favoriser la mise en place et le développement des opérations proposées ci-dessus accélérerait et renforcerait considérablement les recherches sur la structure et le fonctionnement du système nerveux où beaucoup d'équipes françaises ont une place prépondérante dans la compétition internationale.

Les applications de l'imagerie sont innombrables pour la connaissance fondamentale des fonctions neurales, et dans le domaine biomédical, de façon parallèle et pour les mêmes raisons que celles énoncées dans l'Annexe 5 sur les approches "multi-échelles du système nerveux". L'imagerie permet désormais de voir, parfois même en temps réel, les phénomènes biologiques dans un organisme vivant, y compris l'homme. Associée aux connaissances sur l'implication des gènes et des molécules dans la physiologie et la physiopathologie, l'imagerie permet d'évaluer de façon non traumatique les manipulations de l'expression des gènes, de perturbations expérimentales et l'effet des médicaments. Les avancées des méthodes d'imagerie à toute échelle restent des compromis entre la résolution spatiale et temporelle, la sensibilité pour l'étude des phénomènes biologiques et pathologiques. Ils s'appliquent au mieux aux modèles animaux, mais les travaux chez l'homme deviennent aussi de plus en plus précis, posant de nouveaux problèmes et de nouveaux défis. La question de la variabilité interindividuelle, d'une médecine plus personnalisée, de l'application plus systématique des méthodes d'imagerie, d'évaluation des biomarqueurs est aussi une attente forte de la communauté biomédicale et des patients. C'est aussi pourquoi le soutien à ces approches méthodologiques essentielles est indispensable, et il doit être à la hauteur des enjeux. Pour toutes ces raisons, l'institut doit jouer un rôle incitatif majeur dans le développement des méthodes d'imagerie et de leurs applications biologiques et médicales.

ANNEXE 10 : SIMPLIFICATION DE LA RECHERCHE

Un mot clé revient dans les propos de tous les acteurs de la recherche et de l'innovation : simplifier les procédures, les circuits financiers et les structures.

- **Stratégie :**

Une redéfinition du rôle des opérateurs de recherche (CNRS, Inserm, universités, CHU) et la part de leur contribution au financement de la recherche est indispensable. Une simplification et une coordination étroite de l'action des agences de moyens institutionnelles avec d'autres sources de financement actuellement dispersées (ANR, PHRC, partenariats public-privé, fonds caritatifs, etc....) doit permettre de soutenir à la fois le développement des plateformes technologiques, des projets d'envergure, mais aussi des projets à risque.

- **Objectifs : Simplifier la recherche française**

- **Mesures :**

- Créer des équipes ou des départements multidisciplinaires (biologie, chimie, physique et mathématiques) dans les laboratoires et les centres de recherche, ou des réseaux de compétences nécessaires aux développements des nouvelles approches techniques et méthodologiques,

- Coordonner l'action des opérateurs de la recherche (CNRS, CEA, INRA, Inserm, IP, Curie et les universités) par l'adoption d'un plan stratégique commun pour les neurosciences où sont définies les priorités du domaine. Ces priorités doivent conditionner les choix nécessaires au développement des structures (laboratoires et plateformes), les attributions de personnels et de financements récurrents,

- Poursuivre une politique d'appels d'offre ouverts et compétitifs où la part non thématique doit rester prédominante (de l'ordre de 70% des financements sur appels d'offres ouverts, type ANR non thématique),

- Améliorer la lisibilité et la compétitivité des neurosciences en créant ou renforçant des centres de recherche regroupant les meilleures équipes, pour atteindre une masse critique suffisante autour de thématiques cohérentes,

- Mettre en place des contrats d'objectifs et de moyens à l'échelle des laboratoires ou des départements dans les centres de recherche pour permettre une programmation pluriannuelle des soutiens financiers récurrents, des recrutements de personnels et des achats d'équipements,

- Mettre en place une procédure de recrutement d'équipes (jeunes ou confirmées) sur appel d'offre international, correspondant aux standards internationaux ("packages"

négociables ; programmes d'aide au retour et à l'émergence d'équipes, brain drain) et capable d'attirer et de maintenir les meilleurs dans ce champ disciplinaire.

- Réorganiser la recherche clinique dans les CHU, avec des CIC thématiques neurosciences facilitant la mise en place de la recherche clinique grâce à des méthodologistes, biostatisticiens, ARCs, avec maillage entre les CIC neurosciences français et la recherche en neurosciences fondamentales pour la mise en application des aspects translationnels d'amont mais aussi d'aval auprès d'unité de recherche clinique et épidémiologique et de santé publique. Cela permettra de faciliter des recherches multicentriques d'évaluation diagnostique et thérapeutique ainsi que des études d'évaluation, des pratiques usuelles de soins et d'aide médico-sociale,

- Renforcer les liens entre la recherche clinique en créant des plateformes de recherche cliniques (centres experts) en lien avec les plateformes de recherche en d'imagerie, les banque de cellules et tissus d'origine humaine (connexions avec la neurochirurgie en particulier), les banques d'ADN et les plateformes d'étude du transcriptome, protéome et métabolome,

- Oeuvrer au rapprochement de la recherche clinique et des soins courants avec la participation active des associations de malades et des industriels