

PLAN NATIONAL DU CERVEAU ET DES MALADIES
DU SYSTEME NERVEUX

Rédacteur Jacques Glowinski
Assisté de Marie-Hélène Lévi

Janvier 2007

TABLES DES MATIERES

I - Nécessité, spécificités, potentialités	5
1) Nécessité	5
2) Spécificité	5
3) Potentialités	5
4) Principaux objectifs et périmètre de la mission	7
5) Comité de préfiguration pour la préparation du Plan cerveau, experts et conseillers	7
II - Principes généraux d'organisation	9
1) Critères guidant les propositions	9
2) Un institut des neurosciences, maladies neurologiques et des maladies mentales	10
3) Comité de pilotage de l'Institut du Cerveau	12
4) Les neuropôles régionaux	13
5) Comités de pilotage des neuropôles	14
6) Plates-formes technologiques	14
III - Partenaires et évolutions nécessaires pour améliorer la gouvernance et la gestion	16
1) Grandes diversités des partenaires	16
2) Structuration matricielle et gouvernance partagée entre tous les acteurs	16
3) Rôle des agences et des organismes de recherche dans le dispositif	17
4) Relations Inserm-CNRS	18
IV - Formation, recrutements, carrières, programmes post-doctoraux	22
1) Tableau de bord de l'ensemble des ressources humaines dans le domaine des neurosciences et de la recherche neurologique et psychiatrique : une nécessité	22
2) La formation	
3) Une filière unique d'enseignants-chercheurs ou de chercheurs-enseignants : évolution nécessaire favorisée par les nombreux départs à la retraite	24
4) Amélioration des recrutements et de la carrière des ITA	25
5) Accélération de l'évolution des carrières	25
6) L'aide au retour des post-doctorants français	25
7) Programme post-doctoraux des chercheurs étrangers	25
V - Recherche fondamentale en neurosciences : quelques perspectives	27
1) Plaidoyer pour la recherche fondamentale en neurosciences	27
2) Nouvelles exigences de la recherche fondamentale en neurosciences	28
3) Panorama de la recherche française en neurosciences	28
4) Grands domaines d'exploration : quelques perspectives	29

VI – Recherche fondamentale et clinique en neurologie	33
1) Un enjeu de santé publique	33
2) Les avancées récentes qui ont modifié l’image de la neurologie	33
3) Les forces	34
4) Les faiblesses	34
5) Les propositions	35
VII - Recherche fondamentale et clinique en psychiatrie	36
1) Un enjeu majeur de santé publique et de société	36
2) Neurosciences et psychiatrie	36
3) Les forces	37
4) Les faiblesses	38
5) Les propositions	39
VIII - Recherche sur la maladie d’Alzheimer et les syndromes apparentés : Plan d’action	41
1) Le soutien de la recherche sur la maladie d’Alzheimer et les syndromes apparentés ne peut s’envisager que de façon diversifiée	41
2) Constituer un réseau de recherche regroupant dans des centres régionaux les compétences reconnues en recherche fondamentale et en recherche clinique	43
3) Eviter le cloisonnement entre la recherche et la prise en charge des patients par la reconnaissance d’un réseau d’appui	43
4) Modalités du financement	43
5) Conclusions	44
IX - Recherche publique et recherche industrielle	45
1) Neurospin, une réussite exemplaire de la recherche et de l’innovation	45
2) Recherche publique et industrie pharmaceutique	45
3) Interfaces des neurosciences intégratives et de la neuro-robotique : de nouvelles perspectives pour l’innovation technologique	47
X - Sociétés savantes, Fondations caritatives, Associations de patients et de leurs familles : collaborations et actions renforcées	50
1) Financement des Société savantes pour leurs projets d’animation scientifique, de diffusion du savoir, d’échanges avec les Associations de patients et de développement des relations internationales	50
2) Collaboration avec les Fondations caritatives	51
3) Elargissement et renforcement des actions de la FRC	52
XI - Information et communication centralisée	54
1) La lettre de l’Institut du Cerveau	54
2) Le site Web de l’Institut du Cerveau	54
3) Régularité des informations administrative et des appels d’offres	55
4) Réflexion sur les moyens de diffusion des travaux scientifiques	55

XII - Relations internationales, contributions à l'effort de recherche et à la politique de santé publique européens	56
1) Intervention des principaux acteurs de la recherche	56
2) Soutien des initiatives des Sociétés savantes	56
3) Participation plus importante aux programmes de formation et de stages pré- et post-doctoraux européens	56
4) Renforcement et amélioration de la visibilité de notre politique d'accueil des chercheurs post-doctorants européens et d'autres pays	56
5) Constitution d'une cellule de « veille internationale »	57
6) Création d'un Comité d'orientation scientifique et stratégique européen de l'Institut du Cerveau	57
XIII - Financement du plan national sur le cerveau et les maladies du système nerveux	58
1) Nécessité d'une analyse globalisée des financements des différents partenaires pendant ces dernières années	58
2) Analyse prévisionnelle	58
XIV – Conclusions : phases du plan et principales propositions	61
1) Rappel des objectifs	61
2) Principales phases du Plan cerveau	62
3) Propositions structurantes et organisationnelles	62
4) Stratégie d'animation scientifique, d'information et de communication	65
5) Principales actions en recherche fondamentale et recherche clinique	67
6) Relations entre les secteurs public et industriel	69
7) Politique des ressources humaines	70
8) Financement du Plan cerveau	71

Annexes

- I -
NECESSITE, SPECIFICITES, POTENTIALITES

1) Nécessité

- Comprendre ce qui nous sert à percevoir, réfléchir et agir, est l'un des plus grands défis du XXI^e siècle. Pour faire face à ce défi, certains pays, notamment les Etats-Unis ou le Japon, ont considérablement intensifié leurs efforts pour favoriser l'essor des neurosciences. Nous avons pris un retard qu'il est urgent de rattraper.

- Le développement des connaissances dans le domaine des neurosciences devrait renforcer l'arsenal des outils thérapeutiques permettant de traiter les patients atteints de maladies neurologiques ou de maladies mentales dont les origines sont encore souvent inconnues. Dans certains cas, nous devrions pouvoir ralentir le développement de ces maladies ou même les prévenir. Accélérer l'élucidation des mécanismes complexes qui contribuent au fonctionnement cérébral devrait aussi avoir des répercussions importantes dans plusieurs domaines de l'innovation technologique.

- L'allongement de l'espérance de vie, et par conséquent l'accroissement de la population des personnes âgées, risque d'augmenter rapidement le nombre de personnes souffrant de maladies neurologiques et mentales, mais aussi de divers handicaps. Décelée dans tous les pays développés, cette évolution a déjà des conséquences sociales et économiques majeures. Ce phénomène va s'amplifier et nécessiter des recherches en sciences humaines et sociales pour faire face aux problèmes de société qui surgiront inéluctablement.

- Les risques de toxicomanie s'aggravent notamment chez les plus jeunes (cannabis) et nous assistons particulièrement dans notre pays à une consommation abusive de médicaments et notamment d'agents psychotropes. Comprendre les causes de ces comportements, tenter de les corriger et de les prévenir, sont une nécessité.

2) Spécificités

L'une des caractéristiques des recherches sur le cerveau et les maladies du système nerveux est la grande diversité et la complémentarité des approches nécessaires pour résoudre les problèmes posés. Ceci a des conséquences sur la formation et les modalités de recrutement des enseignants-chercheurs, des cliniciens-chercheurs, des chercheurs et des ingénieurs, sur l'organisation des structures de recherche, mais aussi sur le niveau des financements nécessaires.

3) Potentialités

Pendant longtemps, la France était réputée pour ses contributions dans différents secteurs des neurosciences. Globalement, et même si certaines équipes et chercheurs sont toujours parmi les meilleurs, cette réputation décline en dépit de progrès notables dans la recherche neurologique et psychiatrique. Depuis une dizaine d'années, nous nous situons en troisième

position au niveau européen derrière l'Angleterre et l'Allemagne bien que ce classement uniquement basé sur des critères bibliométriques soit contesté par certains.

Plusieurs facteurs expliquent cette situation. Le plus souvent, ils ne sont pas spécifiques aux neurosciences. En dépit d'une compétition internationale plus intense, l'effort de recherche n'a pas été assez soutenu, les crédits de base accordés aux formations Inserm ont diminué malgré l'augmentation importante des coûts de la recherche. Ceci est encore nettement plus accentué dans le cas des formations CNRS. La complexité croissante de l'organisation de la recherche n'autorise pas une réactivité indispensable. Des chercheurs très compétents sont partis dans d'autres pays qui leur offrent des moyens à la hauteur de leurs compétences et de leurs ambitions. Les plus jeunes chercheurs en stage post-doctoral poursuivent leur séjour à l'étranger car les conditions qui leur sont offertes en France ne sont pas satisfaisantes. Accueillir dans notre pays des chercheurs français ou étrangers réputés et leur offrir rapidement les moyens financiers et humains pour créer un laboratoire d'excellence est une aventure risquée, trop rarement réalisable en dépit du programme récent « join Inserm » visant à remédier à cette situation et à se rapprocher des conditions internationales.

Néanmoins, grâce notamment à l'Inserm et au CNRS, nous disposons d'un grand nombre d'équipes, de chercheurs et de cliniciens de réputation internationale. Les Instituts fédératifs de recherche ont favorisé les regroupements indispensables pour la mise en commun des moyens et le développement des collaborations. Des plates-formes technologiques ont été créées et des centres de recherche ayant une masse critique d'équipes de haut niveau apparaissent. Nous disposons aussi d'une dizaine de centres d'investigations cliniques, dont deux consacrés à la neurologie ou la psychiatrie. En dépit de la réduction progressive de leur marge de manœuvre, les organismes ont pris des initiatives originales pour faire face à l'aggravation de la situation et à une certaine démotivation de la communauté scientifique. Enfin, la Société des Neurosciences française est la plus importante d'Europe et les Fédérations de Neurologie ou de Psychiatrie qui regroupent chacune plusieurs sociétés sont aussi très actives au niveau national et international.

Comme dans d'autres disciplines, la région Ile-de-France occupe une place prépondérante dans le domaine des neurosciences (presque 50% des équipes et effectifs de chercheurs), mais d'excellents laboratoires ou centres de recherches existent également dans d'autres régions. Selon une analyse de l'Inserm, la France produit 1.5 fois moins de publications que le Royaume-Uni et l'Allemagne et une grande hétérogénéité existe en France avec quelques pôles d'excellence, mais nous devons admettre que certains sites ont une faible visibilité. Globalement la recherche menée dans les EPST a une visibilité plus forte que celle des autres organismes publics, l'Inserm ne devançant que très légèrement le CNRS, mais cette visibilité est augmentée pour les travaux signés par les deux organismes qui disposent d'un nombre d'équipes à peu près identique.

En conclusion, nous avons le potentiel nécessaire pour nous ressaisir et progresser rapidement, mais cela nécessite une clarification de notre dispositif de recherche, une nouvelle politique des ressources humaines et une amélioration très significative des financements. Le « Plan national sur le cerveau et les maladies du système nerveux » (Plan Cerveau), domaine qui représente environ le quart de notre effort de recherche dans les sciences du vivant, devrait favoriser ce redressement indispensable.

4) Principaux objectifs du Plan Cerveau et périmètre de la mission

Fédérer et mobiliser tous les acteurs de la recherche biologique, cognitive et clinique en neurosciences, leur accorder des moyens nécessaires, bénéficier de modalités d'organisation plus souples, établir des ponts plus féconds entre les secteurs publics et privés de la recherche, se rapprocher des patients et de leur famille, mais aussi diffuser plus largement les connaissances, tels sont les principaux objectifs du Plan Cerveau.

« L'effort national de recherche, tant en termes financiers qu'humains, ne sera efficace que s'il s'inscrit dans une vision stratégique à long terme à mener dans le cadre européen », tels sont les conclusions du Conseil Supérieur de la Recherche et de la Technologie dans son avis sur le projet de budget de la recherche 2007. Le Plan Cerveau a aussi pour objectif d'améliorer la visibilité internationale de notre dispositif de recherche et de nos travaux en neurosciences et d'amplifier les échanges avec nos collègues européens.

Pour l'essentiel, les propositions de ce Plan Cerveau sont consacrées aux différentes facettes de la recherche incluant si possible, et en fonction des progrès thérapeutiques, l'aide au diagnostic et à la prévention. L'analyse sur l'état des lieux a été traitée trop superficiellement. Des audits de longue durée par des comités d'experts français et étrangers seraient nécessaires pour évaluer avec la rigueur souhaitable l'effort de recherche dans les domaines des neurosciences au sens large dans les organismes de recherche, les universités ou les CHU.

Une cinquantaine de personnes ont été contactées pour participer au travail de la mission, et s'assurer de la faisabilité des actions proposées. Toutes adhèrent aux principales conclusions de ce rapport et souhaitent une évolution rapide de la situation notamment par une simplification des structures et une augmentation significative des moyens.

Ce Plan Cerveau pourrait avoir aussi pour ambition justifiée d'améliorer la politique des soins en neurologie et psychiatrie. Cette seconde démarche complémentaire et indispensable, qui nécessitera les contributions d'autres experts, doit être envisagée rapidement, notamment dans le domaine de la gériatrie, afin d'anticiper les situations sociales et économiques auxquelles nous serons très prochainement confrontés.

5) Comité de préfiguration pour la préparation du Plan Cerveau, experts et conseillers

Le Comité de préfiguration qui comprend déjà une vingtaine de personnalités doit être encore complété. Il est constitué de trois groupes d'acteurs : les institutionnels, les représentants des futurs neuropôles, et ceux de la société civile.

- Le groupe des institutionnels comprend un représentant des universités, un de l'Inserm, un du CNRS et un du CEA. Il sera complété par un représentant des CHU et un représentant de l'INRIA.

- Les représentants des neuropôles comprennent un délégué par neuropôle et deux pour l'Ile-de-France. Ce groupe sera élargi dans des réunions plus spécifiques consacrées aux neuropôles afin d'assurer une plus grande collégialité et bénéficier de la présence d'un représentant des principales villes ayant un fort potentiel en neurosciences.

- Les représentants de la société civile comprennent des personnalités du monde industriel, de la politique de santé et d'associations de patients et de leurs familles. Ce groupe devrait être complété par deux personnalités représentant les sciences humaines et sociales.

Des experts et des conseillers ont également été consultés pour traiter de questions particulières et contribuer à la définition des politiques des ressources humaines, de l'information et de la communication et des relations internationales.

Une note brève a été demandée aux personnes auditionnées ou contactées (voir liste ci-jointe), résumant pour chacune des questions traitées, les forces, les faiblesses et les principales propositions. Ces différentes notes ont été utilisées pour la préparation de ce rapport. Elles sont regroupées dans un document annexe.

II – PRINCIPES GENERAUX D'ORGANISATION

1) Critères guidant les propositions

Respect de la nouvelle Loi de la Recherche

Le plan d'action envisagé doit s'inscrire dans le cadre des dispositifs de la nouvelle Loi de la recherche et des nouvelles structures mises récemment en place. Il s'agit de l'Agence nationale de la recherche (ANR), de l'Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (AERES), mais aussi des Pôles de recherche et d'enseignement supérieur (PRES), des Pôles de compétitivité, des Réseaux thématiques de recherche avancée (RTRA) et des Centres (ou Réseaux) thématiques de Recherche et de Soins (CTRS ou RTRS). Ce plan devra aussi tenir compte de l'évolution du rôle et des moyens de l'Inserm et du CNRS, dont les contributions dans le domaine des neurosciences ont été déterminantes. Une certaine imprécision règne encore à ce propos, ce qui contribue à l'inquiétude, voire au malaise de la communauté scientifique. Ce plan d'action bénéficiera également des contributions et des compétences spécifiques du CEA qui joue un rôle important dans le développement de plusieurs plates-formes technologiques, et notamment dans le domaine de l'imagerie cérébrale, comme l'indique par exemple la nouvelle plate-forme « Neurospin » de l'Ile-de-France. Enfin la contribution de l'INRIA doit être soulignée pour le développement de projets de neuro-informatique, comme par exemple la neuro-robotique, la réalité virtuelle, le traitement du signal pour la magnéto-encéphalographie, mais aussi tous les problèmes liés à l'exploitation des données de criblage génomique.

Simplification des structures

Une **clarification et une simplification** des structures trop complexes sont indispensables pour la communauté scientifique et les acteurs de la société civile. Cette clarification est également nécessaire pour accroître la visibilité de nos actions au niveau international.

Comme l'Agence sur le Sida ou le Plan Cancer, la mise en place du Plan Cerveau peut sembler paradoxale. Si les rôles des organismes de recherche et notamment de l'Inserm et du CNRS ne sont pas rapidement clarifiés, cette démarche risque d'apparaître comme une complication supplémentaire. Elle semble néanmoins nécessaire. Le Plan Cerveau devrait à moyen terme simplifier notre dispositif de recherche en neurosciences (au sens large), lui donner une plus grande cohérence et le rendre plus efficace et plus visible.

Rapidité et réactivité

Une autre des faiblesses de notre appareil de recherche résulte de la lenteur et la lourdeur des procédures administratives, ce qui conduit à une faible réactivité, une utilisation imparfaite des ressources humaines et parfois une démotivation. Apprécier les incidences financières et psychologiques de cette situation serait particulièrement utile. **Vitesse et dynamisme** favorisent l'esprit d'initiative et inspirent le plus souvent la confiance qui stimule l'action. Faire des erreurs est parfois mieux que décider et agir trop tardivement.

Il est aussi paradoxal que les plus brillants chercheurs qui se trouvent à des postes de responsabilité consacrent de moins en moins de temps à animer leur équipe ou laboratoire. Les tâches de gestion se sont considérablement accrues. Ces chercheurs sont trop souvent sollicités par de trop nombreuses procédures d'évaluation. Il est bien connu qu'un excès d'évaluation peut induire des effets contraires, limiter la prise indispensable de décisions innovantes et de risques, et souvent diminuer la valeur des évaluations car les bons experts français ou étrangers sont de moins en moins disponibles.

Souplesse et faculté d'adaptation

La célérité et la réactivité sont indissociables de **la souplesse** et de **la faculté d'adaptation**. Les règlements trop contraignants ou trop nombreux s'opposent à l'esprit d'initiative, à l'imagination et à la créativité. Une partie non négligeable de notre imagination est d'ailleurs utilisée pour trouver les moyens de contourner ces règlements qui sont souvent l'expression d'un manque de confiance dans les principaux acteurs de la recherche. La diversité et l'hétérogénéité des acteurs, des approches expérimentales et des problèmes posés dans les domaines des neurosciences et des maladies neurologiques et mentales nécessitent des adaptations constantes et de la souplesse dans les procédures de gouvernance. Ceci n'est peut-être pas une spécificité des neurosciences.

Responsabilisation des acteurs

La réussite de ce projet nécessite une plus grande **responsabilisation** des différents acteurs à tous les niveaux. La création de neuropôles régionaux fédérateurs des intelligences et des moyens et la plus grande implication des sociétés savantes dans l'animation de la recherche et la diffusion des connaissances favoriseront cette démarche.

Transparence

Les acteurs de la recherche et la société civile doivent être convenablement informés. Une bonne information nécessite la **transparence** de l'ensemble des décisions, des financements et des évaluations. Toute information pertinente exige clarté, synthèse et concision. Dans bien des cas, l'implication de plusieurs structures décisionnelles dans la gouvernance générale du domaine des neurosciences conduit à un excès d'informations, le plus souvent fragmentées et disparates, ce qui se traduit finalement par une désinformation et une communication de trop faible efficacité.

Visibilité internationale

La visibilité internationale dépend pour une large part de la qualité des travaux et de leur reconnaissance au niveau international. Mais d'autres facteurs interviennent. La lisibilité du dispositif de recherche, la démonstration de son efficacité, l'attractivité des laboratoires, leur apparence architecturale et leur niveau de maintenance, le dynamisme de la politique d'accueil des chercheurs étrangers, le niveau de la participation aux échanges internationaux ou encore la qualité de la communication concourent également à cette visibilité.

2) Un Institut des neurosciences, des maladies neurologiques et des maladies mentales

Depuis cinq ans, les Canadiens ont complètement réorganisé leur dispositif de recherche médicale en ayant le courage de supprimer les anciennes structures et en créant les Instituts de recherche en Santé du Canada (IRSC). L'une des originalités de cette démarche est la création de treize instituts « virtuels » couvrant les principaux domaines de la recherche fondamentale et clinique en santé, ayant chacun ses spécificités en tenant compte du domaine considéré.

Les modalités d'organisations et les résultats de l'activité des IRSC ont été récemment évalués par un comité international. Selon les conclusions de ce comité: « Sur la scène internationale, les IRSC constituent un nouveau modèle de soutien à la recherche en santé. Par cette approche d'organisation et de financement, le Canada est devenu un chef de file international dans la mobilisation de différents secteurs de la recherche en santé. Même s'il subsiste des différences culturelles entre les secteurs, il est probable que ce modèle produira des retombées nouvelles et importantes sur la santé humaine. Un modèle similaire a été proposé pour la Grande-Bretagne et d'autres organismes de financement envisagent de s'aligner sur ce modèle inclusif, qui pourrait devenir une des plus grandes contributions du Canada en milieu international de la recherche en santé ».

L'un de ces instituts est l'Institut des neurosciences, de la santé mentale et des toxicomanies. Ses objectifs sont de renforcer la recherche visant à améliorer la santé mentale, la santé neurologique et à réduire l'incidence des troubles connexes par des stratégies de prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement, les systèmes de soutien et les soins palliatifs. Ces objectifs sont très voisins de ceux du périmètre d'action de notre projet d'Institut virtuel.

A l'image du modèle canadien, l'Institut français du cerveau et des maladies du système nerveux (Institut du Cerveau) serait une structure légère, décentralisée, organisée en réseau. Cet Institut « hors murs » se distinguerait ainsi de l'Institut National du Cancer. Il faut éviter de créer une nouvelle structure lourde et onéreuse se superposant aux structures existantes et accroissant encore la complexité du dispositif de recherche.

L'Institut du Cerveau, dont le statut pourrait être celui d'un « Groupement d'intérêt scientifique », devrait disposer d'une petite cellule administrative stable qui pourrait être gérée par l'Inserm, organisme qui bénéficie de la tutelle du Ministère de la Recherche et de l'innovation technologique et de celle du Ministère de la Santé et des Solidarités. Il est nécessaire de trouver les conditions offrant le maximum de souplesse pour favoriser la rapidité des décisions et de leur application.

Plus précisément, il s'agirait de :

- Bénéficier des compétences et des moyens des structures récemment créées, comme l'ANR ou l'AERES, mais aussi de celles de l'Inserm, du CNRS ou encore du CEA (pour les plateformes technologiques). Il serait souhaitable que les spécificités des contributions de l'Inserm et du CNRS dans le champ de recherche de l'Institut du Cerveau soient plus clairement identifiées et que ces deux organismes amplifient de façon durable leurs collaborations. Leur rôle d'« opérateur » dans le soutien à leurs équipes et la mise en œuvre des adaptations nécessaires aux évolutions de la recherche devrait être renforcé. Pour une large part, les financements du Plan Cerveau seraient accordés par les organismes de recherche et les universités ou CHU, et par l'ANR pour les contrats de recherche, ce qui implique une augmentation de leurs moyens. L'Institut du Cerveau ferait largement appel à l'AERES pour l'évaluation de ses activités. Il n'aurait la responsabilité que du financement de l'ensemble

des actions structurantes au niveau national et dans les neuropôles selon des modalités à déterminer.

- Amplifier les coordinations entre les principaux acteurs, fédérer les intelligences et les moyens et réduire au maximum les obstacles pour améliorer l'efficacité du potentiel de recherche en simplifiant les circuits décisionnels, les procédures administratives et si possible la gestion des personnels.

- Renforcer les échanges entre les chercheurs, enseignants-chercheurs, cliniciens neurologues ou psychiatres du service public et les chercheurs des industries pharmaceutiques ou d'autres secteurs industriels innovants (comme la robotique ou l'informatique) qui bénéficieront également des avancées des recherches sur le cerveau. Plusieurs pôles de compétitivité contribueront certainement à cet effort.

- Créer des liens plus étroits entre la communauté scientifique et les associations de patients, leurs familles, et le public en favorisant la diffusion du savoir.

L'Institut du Cerveau ne devrait pas être refermé sur lui-même car les neurosciences bénéficient des avancées d'une grande diversité de disciplines (biologie moléculaire, génétique, immunologie, pharmacologie, etc). D'autres recherches cliniques (cardio-vasculaire, oncologie, processus inflammatoires, endocrinologie, etc) contribuent souvent à améliorer les recherches cliniques en neurologie ou psychiatrie. Ainsi, des collaborations sont indispensables avec les spécialistes du domaine cardiovasculaire pour prévenir ou diminuer les impacts des infarctus cérébraux et avec ceux de l'oncologie pour comprendre les mécanismes présidant à la formation des gliomes et développer les traitements appropriés.

3) Comité de pilotage de l'Institut du Cerveau

L'Institut du Cerveau serait dirigé par un directeur et un directeur adjoint ayant des formations complémentaires (fondamentaliste et clinicien, cette alternance intervenant lors de leur renouvellement) qui seraient renouvelés tous les trois ans, le renouvellement du directeur et celui du directeur adjoint n'intervenant pas la même année pour assurer une certaine continuité, le directeur adjoint pouvant devenir directeur.

Comme dans le cas du comité de préfiguration, le comité de pilotage multidisciplinaire de l'Institut du Cerveau serait constitué d'une vingtaine de membres répartis en trois groupes d'acteurs (institutionnels, neuropôles et société civile), renouvelés par moitié tous les trois ans. Ce comité de pilotage se réunirait régulièrement (une fois tous les trois ou quatre mois) en totalité ou par groupe en fonction des problèmes posés, l'essentiel des échanges intervenant par d'autres moyens de communication. Le comité de préfiguration pourrait devenir le premier comité de pilotage de l'Institut.

L'Institut du Cerveau bénéficierait aussi des compétences d'experts (dont les expertises seraient des synthèses collectives effectuées après consultation d'autres collègues) et de conseillers pour les politiques des ressources humaines, de l'information et de la communication et des relations internationales.

Les membres du comité de pilotage, les experts et les conseillers de l'Institut du Cerveau seraient rémunérés (formes à définir) pour assurer l'efficacité du dispositif car il est plus facile d'exiger un travail lorsque celui-ci est rémunéré.

4) Les neuropôles régionaux

Le dispositif mis en place pour le Plan Cancer serait utilisé pour le Plan Cerveau en tenant compte de l'expérience acquise dans ce domaine et des relations établies avec les responsables politiques ou administratifs régionaux. Une large concertation et un appel d'offre seront très vraisemblablement nécessaires.

La distribution géographique des neuropôles sera identique à celle des cancéropôles, sauf particularités locales comme Montpellier-Nîmes :

- Neuropôle Ile de France
- Neuropôle Grand-Est (Strasbourg, Nancy, Reims, Dijon, Besançon)
- Neuropôle Nord-Ouest (Lille, Amiens, Rouen, Caen)
- Neuropôle Grand-Ouest (Brest, Rennes, Angers, Nantes, Tours, Orléans, Poitiers)
- Neuropôle Sud-Ouest (Bordeaux, Limoges, Toulouse)
- Neuropôle Languedoc-Roussillon, PACA (Montpellier, Nîmes, Marseille, Nice)
- Neuropôle CLARA (Lyon, Clermont-Ferrand, Saint Etienne, Grenoble)

Presque la moitié du dispositif de recherche dans le domaine des neurosciences et des maladies neurologiques et mentales se trouve dans la région de l'Ile de France : 250 équipes de recherche, environ 80 unités (Inserm, CNRS, CEA, Universités) dont 50 équipes au meilleur niveau international. Plusieurs décisions structurantes ont déjà été prises ; Neuropôle de recherche Francilien ; pôle de compétitivité Meditech-Santé ; RTRA école des neurosciences de Paris-Ile de France. Des projets de grandes plates-formes technologiques sont en cours de réalisation (Neurospin, Mircen, CR du vieillissement cérébral). Il en est de même de centres et de projets structurants (Institut du cerveau et de la moelle, Institut de la vision, Institut du Fer à Moulin, Jussieu, Saints-Pères, Sainte-Anne, Gif-Orsay). Plusieurs IFR riches en équipes de neurosciences se trouvent également dans cette région.

Des différences importantes apparaissent d'une région à l'autre et d'une ville à l'autre, mais plusieurs villes dont Strasbourg, Lyon, Grenoble, Marseille, Montpellier, Toulouse et Bordeaux bénéficient de la présence de nombreuses équipes travaillant dans le domaine des neurosciences et des maladies du système nerveux. Dans d'autres villes existent aussi des laboratoires de qualité mais moins nombreux (Rouen, Lille, Caen, Clermont-Ferrand et Nice par exemple). Toutes les villes citées disposent au moins d'un CHU. Des plates-formes technologiques dont certaines sont identiques à celles des cancéropôles sont présentes dans plusieurs de ces villes.

Des projets fédérateurs en préparation indiquent que la création des neuropôles se fera sans trop de difficultés, d'autant plus que plusieurs régions soutiennent déjà efficacement leurs équipes de neurosciences ou financent des équipements importants. Néanmoins, le potentiel de la région Grand Ouest est globalement moins élevé que celui des autres régions.

L'excellence est le plus souvent recherchée pour créer des grands projets d'envergure. Mais, les objectifs des neuropôles sont plus larges et doivent tenir aussi compte de critères économiques et sociaux. Il s'agit de promouvoir la formation, d'amplifier la recherche clinique dans les CHU largement distribués sur le territoire. Il faut également diffuser les nouvelles méthodes de diagnostic et d'actions préventives, contribuer aux recherches

épidémiologiques, et aussi, par des études sociologiques et économiques, associer ces efforts à une amélioration des structures d'hospitalisation et de la politique des soins.

Des axes de recherche sont plus développés dans certains neuropôles que dans d'autres. Ces spécificités et cette diversité qui sont souvent une source d'enrichissement doivent être encouragées .

5) Comité de pilotage des neuropôles

Des représentants des neuropôles ont été désignés dans le Comité de préfiguration. Pour s'assurer de la faisabilité de ce projet et accélérer la mise en place de ce Plan Cerveau, ces coordinateurs ont été chargés de s'entourer d'une équipe de collègues de compétences complémentaires (comité de préfiguration du neuropôle). Ces comités de préfiguration devraient ensuite faciliter la création des réseaux interrégionaux par grands domaines au sein de la recherche fondamentale et de la recherche clinique. Ces coordinateurs doivent aussi préparer un bref rapport qui sera fourni en annexe de ce rapport. Il s'agit de justifier la création du neuropôle, de décrire son potentiel, ses moyens, ses projets en cours de réalisation ou envisagés, ses relations internationales, ses difficultés majeures, mais aussi de proposer des projets structurants et originaux tenant compte des spécificités de leur neuropôle.

Les comités de pilotage des neuropôles seraient également constitués de représentants des institutions et responsables régionaux, de représentants de la recherche fondamentale et de la recherche clinique, et enfin de représentants de la société civile. Les modalités de direction de ces neuropôles et de renouvellement de leur comité de pilotage seraient comparables à celles de l'Institut du Cerveau. Toutefois des différences pourraient exister en fonction des spécificités régionales. L'expérience des cancérôles sera mise à profit pour simplifier les procédures au niveau régional et national.

La diversité et la complémentarité des personnalités des comités de pilotage de l'Institut du Cerveau et des neuropôles permettront de constituer des réseaux spécifiques ayant des capacités d'analyse et de synthèse dans les différents domaines d'activité de l'Institut du Cerveau.

6) Plates-formes technologiques

Toute analyse prospective nécessite de dresser l'inventaire des plates-formes existantes, celles communes à plusieurs secteurs de la biologie, génopôles, plates-formes de protéomique, centres d'imagerie, animalerie, etc, ou celles spécifiques des neurosciences et des recherches cliniques en neurologie et psychiatrie.

Le CEA a sans doute déjà fait cette analyse. Il joue un rôle déterminant dans les secteurs de l'innovation technologique et certains de ses projets sont très innovants. La programmation de nouvelles plates-formes technologiques et de leurs modalités d'organisation ne peut se faire qu'en concertation avec cet organisme.

Evaluer les modes d'utilisation des plates-formes existantes est une priorité. Il faut s'assurer que ces plates-formes disposent de moyens humains suffisants pour être performantes et « rentables » et que leurs procédures de gestion soient adaptées pour estimer le « coût » des expériences, démarche indispensable pour responsabiliser les utilisateurs et éviter les redondances.

Comme dans le cas des grands instruments de physique, les plates-formes technologiques destinées spécifiquement ou non aux neurosciences et à la recherche clinique doivent avoir les moyens d'accueillir temporairement des équipes, de contribuer aux échanges internationaux et donc à la visibilité des missions de l'Institut du Cerveau.

III - PARTENAIRES ET EVOLUTIONS NECESSAIRES POUR AMELIORER LA GOUVERNANCE ET LA GESTION

1) Grandes diversités des partenaires

Les partenaires du futur Institut du Cerveau sont prioritairement les universités, les CHU, l'Inserm, le CNRS, le CEA, mais d'autres partenaires devraient contribuer à ses recherches. Il s'agit de la MILDT qui assure la coordination des acteurs du domaine de la toxicomanie et soutient plusieurs programmes de recherche. Les problèmes de l'obésité qui augmentent nécessiteront une collaboration accentuée avec l'INRA. En favorisant le développement des recherches de neuro-modélisation, neuro-informatique, neuro-robotique, et des procédés faisant appel à l'intelligence artificielle, des échanges plus nombreux avec l'INRIA auraient des retombées bénéfiques dans les secteurs de l'innovation technologique. Pendant longtemps (1970-1990), le Ministère de la Défense (plus précisément la DRET) a contribué de façon très substantielle au financement d'équipes de recherche de neurosciences. Des programmes de recherche sur les organes des sens, l'axe sensori-moteur ou encore le sommeil et les mécanismes de contrôle des situations de stress sont vraisemblablement développés par le Ministère de la Recherche, ce qui devrait l'inciter à accentuer de nouveau ses collaborations avec les autres partenaires du domaine.

2) Structuration matricielle et gouvernance partagée entre tous les acteurs

Depuis longtemps, les organisations matricielles sont utilisées par les industriels. Tous les acteurs d'un projet se regroupent sous une même direction pour des raisons d'efficacité, de cohérence, de meilleure gestion des ressources humaines, du respect du plan d'action et du calendrier d'exécution du projet, de la détermination des modalités de son financement et de l'estimation de son coût final. Les responsabilités sont ainsi mieux définies et mieux assurées. L'organisation transversale en grands départements ou services complète l'organisation verticale plus traditionnelle. La LOLF répond à la nécessité de cette organisation matricielle. En effet, les activités de l'Etat (et dans le cas présent, celles des partenaires de la recherche en neurosciences et sur les maladies du système nerveux) doivent être facilement identifiables et pouvoir être évaluées en fonction de la globalité des financements accordés, ceux-ci devant s'effectuer le plus souvent dans un cadre pluriannuel.

L'Agence sur le Sida, la MILDT, puis le Plan Cancer s'inscrivent dans cette logique. L'annonce par le Premier Ministre le 26 mai dernier du Plan national sur le cerveau et les maladies du système nerveux témoigne de la volonté d'accentuer cette démarche.

Les raisons ayant justifié la création des organismes de recherche, l'évolution des relations entre ces organismes et les universités ou encore les difficultés de collaborations entre les grandes écoles et les universités ont été l'objet de multiples analyses et débats sur lesquels il est inutile de revenir dans ce rapport. Mais deux remarques semblent s'imposer.

- Pour être efficace, une direction doit être responsable et cette responsabilité est indispensable pour évaluer son action. Les universités et les grands établissements de

recherche et d'enseignement supérieur n'échappent pas à cette règle et désirent jouer un rôle plus important dans la définition de leurs stratégies scientifiques. Ils acceptent de moins en moins que celles-ci leur soient imposées sans concertation suffisante, ce qui a été longtemps le cas. En dépit de notre culture centralisatrice, des réticences et des craintes, l'autonomie des universités et des grands établissements de recherche et d'enseignement supérieur est inéluctable, et ce mouvement devrait être facilité et accéléré.

Une évolution importante des organismes et de leurs relations avec leurs partenaires, notamment les universités s'impose. Elle s'est déjà traduite par la généralisation des Unités mixtes Inserm-Universités et CNRS-Universités et le développement d'une politique de concertation dans la préparation des plans quadriennaux. Néanmoins, de nouveaux progrès sont nécessaires pour une gouvernance partagée plus équilibrée et un transfert plus substantiel des responsabilités. La confiance et une évaluation rigoureuse a posteriori semblent indispensables.

- Des accords bénéfiques sont intervenus entre l'Inserm et le CNRS pour soutenir des équipes de recherche ou des IFR en neurosciences. Mais, ils sont souvent ponctuels, éphémères, et trop dépendants des affinités des Directions qui évoluent dans le temps. Ces accords ne répondent généralement pas à ce que l'on peut attendre d'une organisation matricielle volontariste entre deux organismes dont les potentiels en neurosciences sont très importants et équivalents. Ceci est d'autant plus préjudiciable qu'une collaboration plus étroite aurait des effets synergiques. Il est donc important d'encourager et de renforcer les rapprochements entre les organismes, non seulement au niveau central, mais aussi « sur le terrain » notamment à l'occasion de projets communs.

3) Rôle des agences et des organismes de recherche dans le dispositif

L'Institut du Cerveau ne vise pas à être en compétition avec les agences ou les organismes de recherche, ni à devenir une nouvelle structure « de pouvoir » par ses évaluations ou ses moyens humains ou financiers. Il s'agit essentiellement de coordonner, de dynamiser les différentes actions en cours et d'encourager les initiatives des acteurs de la recherche dont les rôles dans la répartition des moyens fournis aux équipes ou centres de recherche sont déterminants.

Les relations entre l'Institut du Cerveau et les agences et les organismes nécessiteront des concertations, et une clarification des rôles et pouvoirs respectifs des partenaires. Selon les modalités proposées pour le financement du Plan Cerveau (Chapitre XIII), une grande partie des soutiens complémentaires transiterait par les universités, les CHU, les organismes de recherche, et l'ANR et l'on peut attendre des Régions qu'elles renforcent les moyens des futurs neuropôles. Pour l'essentiel, les financements accordés par l'Institut du Cerveau ne correspondraient qu'à des actions « structurantes » nationales et régionales.

Le renforcement de la recherche clinique en neurosciences ne se fera que par des politiques concertées entre les CHU et les organismes. Les centres d'investigations cliniques créés à l'initiative de l'Inserm en liaison avec le Ministère de la Santé et des Solidarités en sont la traduction. Deux de ces centres sont très spécialisés dans le domaine, trois sont très engagés, huit plus généralistes sont modérément engagés, et trois sont engagés dans le domaine épidémiologique.

4) Relations Inserm-CNRS

Les potentiels

On ne soulignera jamais assez combien les organismes ont joué pendant des décennies un rôle déterminant dans le développement et l'organisation de la recherche dans le domaine des neurosciences et des recherches sur les maladies neurologiques et mentales. Dans bien des cas, les Unités Inserm ou les laboratoires propres ou formations CNRS sont des lieux privilégiés pour la recherche et les projets innovants à long terme (ce qui est plus difficile lorsqu'une part trop importante des financements correspond à des contrats de courte durée). La qualité de ces laboratoires, mais aussi des actions pluriannuelles telle que la « Dynamique du Neurone » de l'ancienne DGRST, expliquent le niveau d'excellence et la réputation de la recherche neurobiologique française des années 1980-1990.

Si le nombre de formations, d'équipes et de chercheurs Inserm et CNRS travaillant dans le domaine de la recherche fondamentale ou clinique en neurosciences a progressivement augmenté, ce n'est pas le cas pour les ITA (voir en annexe les données fournies par l'Inserm et le CNRS). Les moyens accordés à chaque équipe, et notamment à celles du CNRS, n'ont malheureusement pas suivi cette tendance ce qui explique en partie les difficultés présentes.

En 2006, selon les données de l'Inserm, 75 unités Inserm sont réellement spécialisées dans le domaine des neurosciences. On distingue des Unités mono-équipe, des Unités pluri-équipes et quelques centres de recherche qui sont de grandes Unités pluri-équipes. Leur dotation en fonctionnement et équipement s'élève à 11 M€HT environ et les ressources humaines totales de ces laboratoires représentent approximativement 2000 "équivalents temps plein", 300 chercheurs et 260 ITA environ étant rémunérés par l'Inserm, ce qui indique la grande diversité des partenaires contribuant à la rémunération des personnels de ces laboratoires. Il faut tenir compte du fait que d'autres unités ont également une activité en rapport avec les neurosciences, la neurologie ou la psychiatrie et santé mentale même si cela n'est pas l'axe principal de leur recherche. Ainsi si l'on inclut l'ensemble de ces laboratoires, on obtient un total de 143 structures environ (28% des Unités). En tenant compte du coefficient d'implication en neurosciences, ceci correspond à un budget de dotation de 14,3 M€ et près de 3000 « équivalents temps plein » y compris les étudiants et les post-doctorants. Parmi ces personnels, 420 « équivalents temps plein » sont des statutaires Inserm, chercheurs ou ITA, soit une masse salariale de 45 M€HT. La répartition des unités dans les futurs neuropôles et dans les centres d'investigation clinique ou épidémiologique est fournie en annexe. Il en est de même de la liste des 23 IFR qui comprennent également des formations CNRS.

L'Inserm a mis en place en 2001 une politique très appréciée de soutien aux jeunes équipes. Les candidats rigoureusement sélectionnés disposent d'un soutien financier de 3 ans de 60 k€an et un CDD s'ils ne sont pas titulaires d'un poste. Le programme de contrats d'interface permet à des chercheurs ou des ingénieurs sélectionnés sur la qualité scientifique de bénéficier d'un complément de salaire sur un contrat d'objectif en partenariat avec l'hôpital ou dans certains cas l'université ou l'industrie. Les contrats d'interface pour les médecins permettent à des médecins hospitaliers d'effectuer une activité de recherche et des postes d'accueil destinés aux internes et chefs de clinique sont également destinés à attirer les médecins vers la recherche.

La note en annexe de l'Inserm indique également les axes forts de recherche en neurobiologie, physiologie intégrée ou sur les maladies neurologiques et psychiatriques. Dans l'avenir

l'Inserm envisage de concentrer ses efforts sur un nombre de sites restreints, de financer les équipes les plus performantes à un niveau compétitif international, de renforcer la recherche en psychiatrie, de simplifier les structures et l'évaluation, et enfin d'améliorer la gestion des flux des personnels.

Selon les données du CNRS, 68 formations sont spécialisées en neurosciences (voir note en annexe) et leur dotation en fonctionnement s'élève à 7.7 M€HT. Les ressources humaines affectées à ces laboratoires sont de 538 chercheurs et 499 ITA rémunérés par l'organisme représentant une masse salariale de 52.6 M€ Au total 1900 personnes environ travaillent dans des structures spécialisées en neurosciences au CNRS. Cela démontre que l'appartenance des personnels est moins diversifiée que pour l'Inserm, mais aussi que les dépenses globales (fonctionnement et masse salariale) du CNRS et de l'Inserm sont identiques. La répartition nationale des formations, chercheurs, ITA, ressources financières est fournie en annexe. La région de l'Ile-de-France est nettement prédominante, un potentiel très élevé se trouve également concentré à Marseille, mais des formations CNRS sont présentes sur tout le territoire et notamment dans les grandes villes. Cependant, comme pour l'Inserm, le Grand Ouest est la région la plus défavorisée pour le développement des neurosciences.

Les recherches effectuées au CNRS dans le domaine des sciences du cerveau se déroulent selon deux axes : les neurosciences fondamentales et les neurosciences intégratives et cognitives. Très étroitement liés, ces deux axes impliquent essentiellement le département des Sciences du Vivant. Des interfaces ont été mises en place avec les départements « Chimie », « Sciences de l'Information et de l'Ingénierie », « Mathématiques, Physique, Planète, Univers » pour les neurosciences fondamentales et le département des « Sciences Humaines et Sociales » pour les neurosciences intégratives et cognitives. Parmi les 68 formations, 54 d'entre elles peuvent être classées dans la catégorie des neurosciences fondamentales et 14 laboratoires traitent des aspects relatifs aux « neurosciences intégratives et cognitives ». Un autre classement tient compte des structures opérationnelles de l'organisme : Unité mixte de recherche (UMR), Unité propre de recherche (UPR), Formation de recherche en évolution (FRE), Fédération de recherche du CNRS (FRC), Unité de recherche associée (URA). Le CNRS a également un programme de jeunes équipes (ATIPE). Dans son analyse, le CNRS a décrit la répartition géographique de ces différents types de formation, de leurs moyens en personnels et de leurs dotations financières.

En conclusion, le potentiel de recherche en neurosciences est équitablement réparti entre l'Inserm et le CNRS et représente globalement près de 30% des activités de l'Inserm et du département des sciences du vivant du CNRS. Des analyses comparatives plus précises doivent être réalisées car les différences des types de structures opérationnelles des deux organismes rendent ces comparaisons difficiles et ne facilitent pas la visibilité globale de notre dispositif de recherche dans ce domaine de recherche.

Les difficultés

Les frontières entre les spécificités des deux organismes sont difficiles à tracer en dépit de la bonne volonté de leur Direction. Ce phénomène s'accroît lorsque les crédits diminuent et que les marges de manœuvre des organismes se réduisent, ce qui s'est produit pendant ces vingt dernières années.

Les dotations des organismes à leurs équipes, même très bien évaluées, diminuent progressivement, ainsi que les postes d'accueil pour chercheurs étrangers, sans parler des

difficultés d'accorder des postes ITA en nombre suffisant à un grand nombre de ces équipes, et notamment à celles les plus récemment créées. A quelques exceptions près, ces deux organismes n'accordent plus de contrats de recherche pour stimuler l'activité dans certains domaines, ce qui limite leur rôle stratégique.

Dans ces conditions de pénurie relative, l'émulation se transforme souvent en compétition pour mieux mettre en valeur les identités ou images de ces deux organismes, ce qui conduit parfois à des chevauchements, et certaines discordances dans les décisions. Chaque organisme est souvent tenté de ne citer que ses propres actions, ce qui conduit à une lisibilité amoindrie du potentiel global en neurosciences et recherche sur les maladies du système nerveux. Cela est dommageable au niveau national, mais ce qui est plus grave au niveau international.

La présence de chercheurs d'un organisme dans les formations de l'autre, et les transferts de chercheurs en fonction de l'évolution des situations personnelles, s'est traduite, selon les époques et les directions, par des mesures variables, en transformant les Unités en Unités *alliées*, en Unités *sœurs*, *mixtes* ou de nouveau *cloisonnées*. Ces changements répétés n'ont pas été bien ressentis par la communauté scientifique. Cette tension s'est accentuée par les différences notoires des dotations accordées aux Unités Inserm (les mieux pourvues) par rapport aux formations CNRS. Le climat s'est progressivement détérioré, mais il existe actuellement une volonté de remédier à cette situation.

Des propositions

On peut se demander si le regroupement des sciences du vivant en un seul organisme, préconisé par certains, ne serait pas une solution en envisageant les structures qui permettraient de maintenir et même de renforcer les interfaces avec les autres disciplines. Mais une démarche intermédiaire plus facile à mettre en œuvre et qui susciterait moins de réactions, serait sans doute préférable. En effet, l'amélioration de notre potentiel de recherche en neurosciences nécessite un rapprochement et une collaboration plus étroite et plus durable entre les deux organismes. Plusieurs mesures peuvent être proposées.

1) Les Unités mixtes Inserm-Universités et les Unités mixtes CNRS-Universités sont correctement et régulièrement évaluées. Des moyens très substantiels doivent donc leur être accordés et leur dotation de base doit atteindre au moins 50% de leurs besoins, les autres financements devant être accordés par contrats, dont ceux de l'ANR, et par les aides régionales.

2) Sans que cela ne se traduise par des réductions des dotations des Unités Inserm, les dotations des formations des deux organismes devraient être rééquilibrées en tenant compte des évaluations de l'activité scientifique de ces formations. Mais, la position récente de la Direction du CNRS qui ne considère plus que les sciences du vivant soient prioritaires pose un problème. Les raisons des faibles financements accordés par le CNRS doivent être analysées précisément (influence des financements pluriannuels des grands équipements, masse salariale, etc).

3) Dans tous les cas où cela sera possible -présence de chercheurs CNRS dans une formation Inserm, et réciproquement- ces formations devraient devenir des formations mixtes Inserm-CNRS-Universités. Cette mixité devrait se traduire par une gestion financière commune, mais aussi par une politique commune des ressources humaines afin de faciliter la direction de ces unités et d'éviter les tensions entre les personnels et des distorsions dans l'évolution de leur

carrière. Cette démarche volontariste devrait s'effectuer selon un calendrier précis pour être menée à son terme dans les deux prochaines années.

4) Ce rapprochement entre les deux organismes devrait être facilité et encouragé par des dotations supplémentaires aux centres Inserm-CNRS-universités qui mettent en place cette mixité. Ces dotations supplémentaires permettraient d'équilibrer les financements par équipe entre les deux organismes, en s'alignant sur les niveaux les plus élevés, mais aussi de faciliter l'équipement et, le cas échéant, la rénovation de ces centres. Il est en effet choquant de voir encore des centres dans lesquels des équipes de grande qualité travaillent dans des locaux vétustes. Le coût important de cette politique justifierait de cibler ces rénovations sur quelques sites sélectionnés en fonction de leur qualité scientifique et de la cohérence de leur projet.

5) Cette multiplication des Unités mixtes CNRS-Inserm-Universités devrait permettre une meilleure répartition des ITA entre les laboratoires. Les campagnes de recrutements qui s'annoncent à la suite des départs à la retraite devraient faciliter cette démarche.

6) Des actions ont été entreprises pour favoriser le démarrage des jeunes équipes. Il s'agit des « contrats avenir » de l'Inserm souvent accompagnés de « contrats d'interface » permettant une augmentation substantielle de la rémunération des jeunes chercheurs, des contrats «ATIPE » du CNRS, des contrats jeunes équipes de l'ANR ainsi que des « bourses de retour » et des financements pour l'installation de jeunes équipes de la FRM. Néanmoins en fonction de stratégies concertées, l'Inserm et le CNRS devraient rapidement unifier leur politique de formation et de recrutement des jeunes équipes en neurosciences. Les neuropôles pourraient jouer un rôle de coordination en facilitant l'information sur les programmes existants et l'installation de ces équipes en prévoyant des surfaces aménagées, mais aussi en envisageant un programme de contrats d'interface afin d'augmenter substantiellement la rémunération des jeunes chercheurs revenant de stage post-doctoral.

7) La politique des IFR (qui comprennent le plus souvent des formations des deux organismes) a été un succès qu'il est nécessaire de consolider et d'amplifier. 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. Cette politique doit être renforcée par une augmentation des financements et par de nouveaux appels d'offres. Les deux organismes, les universités et les autres partenaires éventuels, devraient s'efforcer de faciliter la gestion financière et des ressources humaines de ces IFR.

- IV -
**FORMATION, RECRUTEMENTS, CARRIERES, PROGRAMMES
POST-DOCTORAUX**

1) Tableau de bord de l'ensemble des ressources humaines dans le domaine des neurosciences et de la recherche neurologique et psychiatrique : une nécessité

Toute réflexion sur le dispositif de recherche fondamentale et clinique en neurosciences nécessite un bilan analytique de l'ensemble de nos ressources humaines et de leurs évolutions pendant ces dernières années. Il est d'autant plus difficile à obtenir que les partenaires sont nombreux, mais les données de l'Inserm et du CNRS, organismes prédominants qui disposent d'un potentiel humain très voisin, fournissent déjà des indications précieuses (voir document en annexe).

Si l'on veut une politique équilibrée des ressources humaines en neurosciences et maladies du système nerveux, politique à laquelle l'Institut du Cerveau devrait contribuer, il est indispensable de connaître la composition des équipes en personnels (appartenance, âge, disciplines). Ces données permettront de programmer sur une base pluriannuelle la politique quantitative mais aussi qualitative de formation.

2) La formation

L'excellence de la formation est prioritaire pour enrichir un secteur de recherche existant ou développer un nouveau secteur de recherche. Bénéficier de la présence de nombreux étudiants motivés est une nécessité. Dans beaucoup de pays, dont la France, les carrières scientifiques ne sont plus aussi attractives que par le passé ce qui a des répercussions dans plusieurs disciplines et notamment les neurosciences, domaine dans lequel le recrutement doit être diversifié. En effet, pendant trop longtemps la recherche n'a plus été considérée comme une priorité nationale, les conditions de travail se sont souvent détériorées et surtout les perspectives de carrière sont devenues incertaines sans oublier le niveau relativement faible des rémunérations des enseignants-chercheurs, des chercheurs et des ingénieurs de recherche. Tous ces facteurs interviennent dans la réduction du nombre d'étudiants qui s'orientent plus facilement vers des carrières commerciales ou d'ingénieur plus rémunératrices.

Les enjeux et les difficultés de la formation

L'enseignement des neurosciences doit faire bénéficier les étudiants d'une culture disciplinaire large permettant des orientations rapides. Réciproquement, la diversité des approches des neurosciences nécessite des étudiants ayant une formation initiale différente (actuellement, hormis pour les internes, tout reste à faire). La lisibilité des formations en neurosciences dépend de l'identification claire des sites dans lesquels se trouve une masse critique de laboratoires et de chercheurs, car la formation est indissociable de la recherche. Cette lisibilité dépend aussi de la complémentarité entre les grands sites de formation. Celle-ci doit être mise en valeur pour faciliter les choix des étudiants, notamment s'ils n'ont pas une formation initiale en neurosciences, ou s'ils sont étrangers. C'est en encourageant la mobilité

nationale, internationale et disciplinaire des étudiants que nous optimiserons leur formation ainsi qu'en considérant les formations comme complémentaires et non concurrentes.

L'absence de débouchés de type Master « professionnalisant » pour accompagner les Masters de recherche en neurosciences n'est pas une donnée encourageante pour les étudiants. Néanmoins des expériences ont vu leurs efforts récompensés ; ainsi à Bordeaux, le Master de Neuropsychopharmacologie a une haute attractivité car il prépare les étudiants à une insertion dans l'Industrie Pharmaceutique.

Répartition actuelle des sites de formation par l'analyse des flux de thèses

Selon les données du CNU, le bilan du flux de thèse en 2003-2004 souligne les disparités des sites de formation en neurosciences. La région francilienne est le principal pôle de formation (une thèse sur trois) et les universités régionales sont responsables de 50 à 60 % des thèses en neurosciences. 90 % des thèses régionales sont effectuées dans moins d'une douzaine de sites (Marseille étant le principal : 15% du contingent national dans trois universités). Les villes de Bordeaux, Lille, Lyon, et Strasbourg (1 ou 2 universités par site) sont responsables chacune de 5% du total national des thèses et cette proportion est moindre à Caen, Grenoble, Montpellier, Toulouse, ou Tours (environ 4% du contingent national pour chacune de ces villes). Les contributions de Rennes et Rouen sont significatives (3 à 4 thèses/an), mais inférieures à celles des villes précédentes.

Selon ces mêmes données (2003-2004), le neuropôle francilien représenterait plus de 30% de la formation des doctorants, celui de la Méditerranée (Montpellier, Marseille, Nice) : 18%, celui de la Région CLARA (Lyon-Grenoble, etc.) : 14% , ceux des régions Grand Nord (Lille, Caen, Rouen) et Grand Ouest (Nantes, Rennes, Poitiers, Tours, Angers, Orléans) : 12% , le neuropôle Sud-Ouest (Bordeaux-Toulouse) : 9%_et enfin le neuropôle Est (Strasbourg, Nancy, Metz, Besançon) : 6% . Ces évaluations ne tiennent pas compte des efforts récents de certaines villes comme Bordeaux.

Plusieurs propositions complémentaires

- Améliorer la lisibilité des formations : L'introduction du LMD a permis l'homogénéisation des cursus universitaires européens, mais a néanmoins réduit dans quelques cas la lisibilité des formations en neurosciences. En effet, il est plus difficile aux étudiants dont la formation initiale est hors du domaine ou aux étudiants étrangers de repérer les filières en neurosciences au sein des masters moins identifiables que les anciens DEA. L'identification des sites de formation et de leurs spécificités (possibilités d'interactions avec la clinique par exemple) serait nécessaire pour clarifier les offres de formation. Il serait aussi utile de multiplier les expériences originales de la région parisienne, l'Ecole Doctorale 3C de Paris et le RTRA francilien (Ecole des Neurosciences de Paris, ENP), en identifiant des écoles doctorales spécifiques aux neurosciences.
- Identifier les sites par leurs thématiques fortes et promouvoir la coopérativité à l'intérieur des sites.
- Créer des réseaux de formation thématiques, nationaux et internationaux soutenant les réseaux de recherche et organiser des écoles thématiques, nationales et internationales.

- Favoriser la transdisciplinarité avec les sciences de l'ingénieur, les mathématiques, l'informatique, la physique, la chimie. L'expérience **des Ecoles de l'Inserm qui accroît la participation des étudiants en médecine aux études doctorales** est un bon exemple de formation, mais il faut aussi créer de nouveaux dispositifs attractifs pour le déroulement des carrières et ainsi attirer à nouveau les internes vers la recherche en neurologie ou psychiatrie.
- Soutenir la formation doctorale en neurosciences en augmentant dans certains cas le nombre d'allocations de recherche et en promouvant son internationalisation.

3) Une filière unique d'enseignants-chercheurs ou de chercheurs-enseignants : évolution nécessaire favorisée par les nombreux départs à la retraite

Pour l'essentiel, les enseignants-chercheurs en neurosciences interviennent dans les cursus de premier cycle, qui ne préparent pas aux spécialisations. Néanmoins, la formation en Master repose en grande partie sur leurs compétences et leur dévouement. Nombre d'entre eux travaillent dans les grands sites de neurosciences dans des laboratoires de qualité où leur activité de recherche est reconnue, en coopération étroite avec les chercheurs des EPST et des chercheurs-cliniciens, qui participent aussi aux enseignements. Un potentiel significatif d'enseignants existe, mais une partie seulement est mise à profit pour les formations de Master.

Développer **une seule filière d'enseignants-chercheurs universitaires et abandonner les filières plus réduites des chercheurs des organismes** est une proposition qui a été déjà évoquée à plusieurs reprises et pour plusieurs raisons. Elle présenterait de nombreux avantages. Les chercheurs doivent contribuer à l'enseignement et ils le font déjà dans de nombreux cas. Les fonctions d'enseignement, de recherche et d'administration peuvent varier en fonction du temps, de l'âge et selon l'évolution des capacités et des aspirations individuelles. Cette distinction entre enseignant-chercheur et chercheur est source de tension et dans une certaine mesure d'inégalité. Cette flexibilité devient de plus en plus nécessaire dans un monde en changement constant dans lequel il faut savoir évoluer et s'adapter rapidement. Ce dispositif faciliterait l'organisation et la gestion des ressources humaines dans les laboratoires. Mais, il est nécessaire de mettre en place de nouveaux dispositifs plus rigoureux, plus personnalisés et donc moins centralisés pour entreprendre une indispensable politique d'évaluation et de revalorisation des carrières.

Les nombreux départs à la retraite dans les prochaines années des enseignants universitaires et des chercheurs fournissent l'occasion unique de clarifier notre dispositif. Lancer au cours des prochaines années, selon les procédures actuelles, des campagnes de recrutement massives dans les universités et dans les organismes s'accompagnerait de répercussions néfastes et irréversibles. Les politiques en accordéon ne favorisent ni les évaluations, ni le développement de stratégies novatrices.

Le domaine des neurosciences exige des recrutements équilibrés en fonction des sous-disciplines existantes, ou de celles qui émergent et qui sont souvent sources d'innovation. Les effets de mode peuvent se traduire par un renforcement disproportionné de chercheurs d'une spécialité comme cela a été le cas pour la biologie moléculaire au détriment de chercheurs physiologistes, neurophysiologistes ou de cliniciens.

4) Amélioration des recrutements et de la carrière des ITA

Comme pour d'autres disciplines, mais ceci est peut-être plus criant dans le domaine des neurosciences qui exige une grande diversité de techniques, nous sommes confrontés à un déficit d'ITA.

Ce déficit se traduit par une insuffisance de la maintenance et une mauvaise utilisation des grands équipements, un manque d'innovation technologique, une efficacité diminuée, une gestion moins rigoureuse, et ce qui est grave, une perte de temps et une mauvaise utilisation des compétences. La rentabilité du dispositif est réduite. Sans parler de la nécessité de nouveaux recrutements, les fonctions des ITA doivent être mieux reconnues et l'évolution de leur carrière améliorée. Trop bureaucratiques, peu personnalisées, peu transparentes, les modalités d'évaluation et de classement des ITA ne sont pas satisfaisantes dans les universités et à un moindre degré dans les organismes, ce qui se traduit par un nombre trop réduit de promotions et peu de flexibilité.

5) Accélération de l'évolution des carrières

Le niveau relativement faible des salaires (si l'on tient compte du nombre d'années de formation en France, puis dans d'autres pays) et les perspectives peu attractives des carrières sont l'une des raisons majeures du départ de meilleurs chercheurs à l'étranger. Il en est de même de la faible attractivité des carrières d'enseignement supérieur et de recherche pour les plus jeunes, mais ceci n'est pas une spécificité des neurosciences. Des carrières accélérées et des primes conséquentes pour les chercheurs ayant une activité scientifique particulièrement remarquable ou assurant avec efficacité des responsabilités importantes au bénéfice de la collectivité (expérience déjà réalisée à l'Inserm) permettraient de remédier partiellement à cette situation, qui est un obstacle majeur pour donner un nouvel élan à la recherche.

6) L'aide au retour des post-doctorants français

Le nombre de jeunes chercheurs et cliniciens français effectuant des stages post-doctoraux à l'étranger doit être mieux connu, ainsi que les pays dans lesquels ils travaillent et la formation post-doctorale qu'ils acquièrent. Ceci permettrait d'anticiper les dispositifs à mettre en œuvre pour les accueillir dans de bonnes conditions à leur retour et éviter la prolongation de leurs stages. Une programmation incomplète se traduit par une réduction du potentiel humain pour lequel des investissements très importants ont été réalisés.

Les départs massifs à la retraite dans les prochaines années devraient aussi permettre d'imaginer un programme d'aide au retour sur contrat pour ces jeunes chercheurs et cliniciens remarquablement formés, programme de courte durée, bien rémunéré et intégré à la nouvelle politique de recrutement de la filière unique des chercheurs-enseignants universitaires.

7) Programmes post-doctoraux des chercheurs étrangers

Des programmes destinés aux post-doctorants étrangers bien identifiés sont déterminants pour accroître notre potentiel de recherche, le diversifier, compléter notre politique de formation, et surtout pour amplifier nos relations internationales et assurer une plus grande visibilité de nos capacités d'accueil.

Pour atteindre cet objectif, chaque neuropôle devrait avoir la responsabilité d'un programme post-doctoral destiné aux chercheurs étrangers, de le justifier, de l'évaluer, de le rendre attractif et de lui donner ainsi une forte visibilité. Ces programmes post-doctoraux dont les spécificités pourraient varier d'un neuropôle à l'autre seraient financés par l'Institut du Cerveau en liaison avec les régions.

Les grands sites de recherche français en neurosciences doivent être des centres internationaux recherchés. Cet objectif peut être atteint assez rapidement dans le cadre d'un projet pluriannuel dont le montant financier est à la mesure de nos moyens et justifié par les enjeux du Plan Cerveau.

RECHERCHE FONDAMENTALE EN NEUROSCIENCES : QUELQUES PERSPECTIVES

1) Plaidoyer pour la recherche fondamentale en neurosciences

Souligner l'importance de la recherche fondamentale en neurosciences et des indispensables navettes entre recherche fondamentale et recherche clinique ne semble plus nécessaire. Les trois chapitres consacrés à la neurologie, la psychiatrie et au plan sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées en feront la démonstration. Cependant, rappeler les apports de la recherche fondamentale à la recherche appliquée et à l'innovation technologique et les synergies de ces deux approches complémentaires n'est jamais inutile. Le chapitre IX « Recherche fondamentale et recherche industrielle » en sera l'illustration. Investir dans la recherche fondamentale pour améliorer la politique de santé dans le domaine des maladies du système nerveux ou développer les secteurs innovants de l'industrie est une obligation. Même temporaires, les régressions de ces investissements ont des répercussions parfois irréversibles.

Insister sur la difficulté d'une programmation de la recherche fondamentale n'est que reproduire les conclusions de nombreux rapports. Les découvertes sont rarement anticipées et naissent souvent d'avancées effectuées dans de nombreux pays, de développements méthodologiques de plus en plus performants, de concepts nouveaux et des recherches à la frontière de plusieurs disciplines. Créer les meilleures conditions pour que l'imagination et les compétences des enseignants-chercheurs et des chercheurs puissent s'exprimer le plus librement est indispensable. Prendre des risques pour explorer des pistes nouvelles sans attendre des résultats à court terme est une démarche qu'il faut encourager. Elle a été mise en oeuvre en neurosciences dans le passé, mais est moins fréquente actuellement car la recherche devient trop contractualisée.

Apprécier l'activité des chercheurs sur la qualité et le nombre de leurs publications est le critère prédominant. Mais, l'échelle de temps dans l'exécution des projets, et par conséquent dans la réalisation des publications, varie considérablement d'une discipline à l'autre, ce qui peut défavoriser des chercheurs de certains domaines. Il faut aussi souligner que l'excès d'évaluation tend à renforcer les approches conventionnelles et ne favorise pas l'originalité.

Choisir les principaux axes de la recherche fondamentale qui doivent être prioritairement développés dépend avant tout de la masse critique de chercheurs de qualité dans ces différents domaines, car il n'est pas possible et même souvent contre-productif de trop disperser les moyens. Par contre, la formation des plus jeunes dans les axes nouveaux est une démarche incontournable pour accroître l'éventail de nos recherches de haut niveau.

La redondance de ces vérités peut lasser le lecteur, mais les aléas des efforts effectués en recherche fondamentale pendant plusieurs années, et la récente crise de la recherche justifient ces répétitions et imposent une vigilance constante.

2) Nouvelles exigences de la recherche fondamentale en neurosciences

La compétition internationale est de plus en plus intense et les collaborations sont indispensables pour effectuer des travaux originaux, publiés dans d'excellents journaux et reconnus par la communauté scientifique internationale. Des approches complémentaires faisant appel à une grande diversité de méthodes expérimentales, de l'anatomie à la biologie moléculaire, la biochimie, l'électrophysiologie, la pharmacologie et les analyses fonctionnelles et comportementales, sont nécessaires. Cela exige une grande diversité de compétences, des laboratoires importants bien équipés et structurés et des moyens financiers à la hauteur des enjeux, ce qui a été le cas dans le passé dans les grandes unités de l'Inserm ou les laboratoires propres du CNRS. Créer des petits laboratoires trop isolés n'est pas raisonnable. Les IFR et les réseaux ont apporté une réponse positive à ces nouvelles exigences. Mais ces transformations ou ces projets sont souvent trop lents à mettre en œuvre. Ils exigent le concours de plusieurs partenaires et d'inlassables négociations par les meilleurs chercheurs, ce qui se traduit par des retards importants et des découragements.

Anticipations, concertations et décisions rapides sont nécessaires pour réaliser ces projets, motiver les acteurs et retrouver une audience internationale. Mais le nombre de projets d'excellence réalisables dans un temps limité et avec une enveloppe financière donnée impose de faire des choix. Susciter de faux espoirs et laisser émerger des projets qui n'ont aucune chance d'aboutir est contre-productif. **Choisir et faire aboutir rapidement les projets sera l'un des rôles majeurs du plan Cerveau.** Un nouveau type de gouvernance partagée des décideurs et des organismes de recherche, des comités de pilotage des neuropôles et de l'Institut du Cerveau, devrait permettre d'atteindre cet objectif.

3) Panorama de la recherche française en neurosciences

Décrire dans ce rapport, en quelques pages, les développements pendant ces dernières années des grands axes de recherche en neurosciences est un exercice difficile dont l'utilité reste à prouver. Par contre, insister sur les contributions françaises les plus importantes et les comparer aux avancées de la recherche mondiale pour déterminer nos forces et nos faiblesses, semble plus justifié. Cette démarche, qui exige une réflexion collective, relève des commissions spécialisées et des conseils scientifiques des organismes. La Société des Neurosciences se propose d'apporter régulièrement ses contributions dans ce domaine. Enfin, nous disposons déjà d'un récent rapport de l'Académie des Sciences indiquant les nouveaux domaines qui doivent être développés.

La Société des Neurosciences a identifié huit grands domaines dont les représentants élus se retrouvent au sein de son conseil scientifique: neurobiologie du développement, neuroanatomie, neurobiologie moléculaire et cellulaire, neurochimie et neuropharmacologie, neuroendocrinologie, neurosciences cliniques, neurophysiologie, sciences cognitives et enfin sciences du comportement et neurosciences théoriques. Distinguer les équipes de réputation internationale de ces domaines en fonction de l'évaluation des organismes de recherche permettrait aussi d'apprécier nos capacités.

Une quinzaine de clubs de réflexion sont regroupés au sein de la Société des Neurosciences. Ils révèlent également l'existence de nombreux réseaux et donc de masses critiques importantes de chercheurs dans plusieurs domaines : attention et performance, barrière hémocéphalique, cellules gliales, cortex préfrontal, développement des réseaux neuronaux, épilepsie, exocytose-endocytose, ganglions de la base, (histoire des neurosciences),

locomotion et rythmicité, motoneurones, neurobiologie des invertébrés, neuroprotection, neuroimmuno-modulation, psychophysiologie cognitive et activité cérébrale, système nerveux végétatif. Cette liste n'est pas exhaustive car plusieurs équipes performantes existent dans d'autres domaines tels que -médiateurs, récepteurs et canaux ioniques, -voies de signalisation intracellulaires, -génétique, -biologie moléculaire et modèles animaux, ou encore -organes des sens, pour ne citer que les principaux exemples.

4) Grands domaines d'exploration : quelques perspectives

Le système nerveux a pour fonction essentielle, sinon unique, de mettre en relation l'individu et son milieu, c'est-à-dire l'ensemble des objets inanimés, vivants, culturels, du monde extérieur, mais aussi les objets de l'environnement interne à l'individu, comme son état physiologique ou son état mental.

Cette adaptation se doit d'être continue et donc de faire appel à des mécanismes de plasticité. Selon les âges de la vie ou de l'évolution, ce ne sont pas forcément les mêmes mécanismes qui seront mis en jeu. Une recherche fondamentale en neurosciences doit donc s'intéresser non seulement à l'adaptation du sujet mature, ce qui est déjà simplificateur, mais encore au développement des individus et à l'évolution des espèces. Notre compréhension de comment se construit et évolue un système nerveux a des conséquences importantes dans la façon dont on conçoit la physiologie. Bref, il faut aujourd'hui faire entrer le développement et l'évolution dans la physiologie.

Développement, évolution et physiologie sont trois domaines qui se recoupent et sont eux-mêmes traversés par des axes qu'on pourra dire technologiques, mais qui ne se réduisent pas à des fonctions ancillaires : par exemple, la génétique et la biologie moléculaire, l'imagerie, la biologie cellulaire, l'électrophysiologie, et d'autres domaines proches ou éloignés des neurosciences. En effet, les neurosciences établissent des liens avec d'autres champs de la biologie, mais aussi d'autres disciplines comme les mathématiques pour la modélisation et l'analyse du signal, la chimie pour le développement des sondes en imagerie et pour la neuropharmacologie, la physique pour l'imagerie et les interfaces cerveau-machine, les sciences humaines pour la psychologie expérimentale. Ce ne sont que quelques indications car ces recouvrements sont beaucoup plus importants. On sait à quel point la physique de la « matière molle » trouve dans la biologie en général, les neurosciences en particulier, un champ de recherche d'une singulière richesse et d'une grande nouveauté.

La subdivision retenue n'est donc pas toujours pertinente et laissera apparaître des zones importantes de recouvrement.

Evolution

L'étude de l'évolution doit continuer d'intégrer le domaine de l'anatomie comparée, une discipline ancienne qui s'est enrichie de l'utilisation de marqueurs génétiques permettant, souvent mieux que des marqueurs purement anatomiques, de repérer les structures homologues présentes dans différentes espèces. D'un grand intérêt pour retracer les histoires évolutives, cette discipline a donc été révolutionnée par la génétique, en particulier la génétique du développement.

La génétique constitue la branche fondamentale de l'étude des évolutions. La connaissance des génomes permet leur comparaison. De plus, la manipulation génétique conduit à mettre en

place une forme d'évolution expérimentale et de tester les mécanismes dont on suppose qu'ils ont présidé à l'évolution des espèces.

Même si cette question pouvait être abordée dans le sous-chapitre « développement », l'étude ne se limiterait pas à celle des seules séquences codantes. Un immense travail reste à faire sur les séquences régulatrices et sur les mécanismes de régulation, depuis la structure de la chromatine jusqu'à celle des ARNs non codants. Si nous n'avons que 30,000 gènes, comparés au 15,000 de la mouche, si notre génome, pour ses parties codantes est quasiment identique à celui du chimpanzé, cela souligne que les différences sont justement liées, pour une part considérable, à ces régions régulatrices. Leur étude est donc nécessaire pour les sciences de l'évolution et du développement, mais aussi pour comprendre les différences des performances cognitives d'espèces apparentées et l'apparition de la conscience réflexive.

Mais l'évolution ne se décline pas seulement au passé car l'évolution expérimentale peut permettre la fabrication d'espèces nouvelles, y compris du point de vue cognitif. Par ailleurs, sans recours aux manipulations génétiques, le développement technologique des interfaces cerveau/machine est en train de donner naissance à des outils nouveaux susceptibles d'accroître les performances cérébrales motrices et sensorielles ou de pallier leur dégradation normale ou pathologique. Comme nous le verrons d'ailleurs plus en détail dans l'analyse des relations entre la recherche fondamentale et la recherche industrielle (chapitre IX), ce secteur en plein essor, demande l'alliage des outils de l'informatique et des mathématiques, des nanosciences ou de la robotique, avec ceux de la physiologie cérébrale. L'évolution n'est pas seulement naturelle (au sens de génétique), elle peut aussi être technologique même si ces technologies qui modifient directement le cerveau (comme un pacemaker modifie le cœur) sont d'un genre nouveau.

Développement

La génétique du développement nous donnera un jour la réponse à cette question d'apparence si simple : pourquoi un œuf d'une espèce déterminée se développe-t-il en un individu de cette espèce ? La forme du corps, celle du cerveau donc, est encodée dans le génome. La biologie du développement pose donc une double question : la construction d'un cerveau caractéristique de l'espèce et celle, à l'intérieur de l'espèce, du cerveau d'un individu particulier. Pour répondre à cette double question, il faut d'abord étudier différents aspects de la formation du système nerveux en bénéficiant des nouvelles connaissances nées de la génétique et de la biologie moléculaire.

Il faut aussi s'intéresser à un ensemble de processus qui sont, pour une part déterminés génétiquement, mais aussi sensibles à l'histoire des individus, histoire précoce, depuis la fécondation, mais aussi histoire plus tardive, voire histoire adulte, tant il est clair que le développement se poursuit chez l'adulte. Il est impossible d'entrer dans les détails, mais cela veut dire qu'il faudra étudier les phénomènes de prolifération, migration et mort cellulaire, rechercher les signaux qui promeuvent l'élongation des axones et permettent à ceux-ci de s'orienter dans l'espace tridimensionnel (le guidage) jusqu'à la reconnaissance des cibles et la formation des synapses. Sans oublier qu'il n'y a pas que des neurones dans un cerveau, ils ne constituent que 10% des cellules, et il faudra comprendre comment des cellules souches donnent naissance aux neurones, certes, mais aussi aux astrocytes et oligodendrocytes. Sans oublier pour autant l'importance des cellules non-neurales, comme celle du système immunitaire (les macrophages cérébraux) et du système vasculaire, dont le développement est crucial.

Cela nous amène inévitablement au développement tardif ou adulte. Tardif, cela concerne le problème des périodes critiques au cours desquelles les réseaux de neurones peuvent se modifier morphologiquement en réponse à des variations de l'environnement. Il en va de l'apprentissage des langues, de l'installation de la vision binoculaire ou, de façon encore plus massive, aux changements qui accompagnent les modifications hormonales au cours de la période pubertaire. Les mécanismes moléculaires qui sont à la base de ces modifications sont encore largement méconnus.

Le développement adulte constitue une des modalités de la plasticité cérébrale. Deux types de développement adultes peuvent être distingués. Le premier correspond à la formation de nouveaux neurones et de nouvelles cellules gliales à partir des cellules souches neurales présentes dans deux zones cérébrales. La première zone, dite sub-ventriculaire, comprend des cellules souches pluripotentes qui se différencient en neurones, oligodendrocytes et astrocytes et les neurones GABAergiques qui migrent et renouvellent les circuits inhibiteurs du bulbe olfactif. La deuxième zone, du gyrus dentelé de l'hippocampe comprend des progéniteurs neuronaux qui renouvellent le stock de neurones GABAergiques inhibiteurs. La fonction de cette neurogenèse adulte, liée à l'apprentissage et à l'oubli, n'est pas clairement élucidée, non plus d'ailleurs sa régulation ou les mécanismes d'incorporation transitoire de ces nouveaux neurones dans des réseaux préexistants. Le second développement adulte concerne la morphologie des arborisations neuronales, y compris les changements de forme qui affectent les épines dendritiques, porteuses des contacts synaptiques, et qui accompagnent l'activité physiologique. Que ces modifications constituent une clef importante pour la compréhension des phénomènes mnésiques est une évidence, cela ne veut pas dire que les mécanismes moléculaires et cellulaires qui sont en jeu aient été encore parfaitement compris.

Physiologie

Les progrès des trente dernières années ont permis d'acquérir toute une série de données sur trois types de réseaux interconnectés dans le système nerveux central : les réseaux « exécutif », « régulateur » et « énergétique ». Les deux premiers sont constitués de neurones. Le troisième plus récemment étudié, est constitué de cellules gliales, notamment les astrocytes connectés par des jonctions communicantes. Des approches le plus souvent réductionnistes, moléculaires ou cellulaires, et plus rarement des analyses intégrées faisant largement appel à l'électrophysiologie couplée à l'anatomie, sont à l'origine de cet enrichissement considérable de nos connaissances sur ces réseaux et leurs relations.

Très schématiquement, le « réseau exécutif » est constitué de la majorité des neurones cérébraux. Il s'agit de voies neuroniques de transfert rapide des signaux dont les neurotransmetteurs sont le GABA et l'acide glutamique (ou aspartique), et de multiples petits interneurons, composants de microcircuits. Plus ou moins longues, les voies neuroniques, connectent des groupes de modules appariés de différentes structures. Ces populations neuronales sont divisées en nombreux sous-ensembles impliqués dans l'exécution des fonctions, des plus simples au plus complexes. Leurs propriétés qui s'établissent au cours du développement sous l'influence de facteurs génétiques et de l'environnement sont douées d'une certaine plasticité. Sommairement, sensible à une grande variété de signaux extérieurs, transmis par les organes des sens, mais intégrant également des données génétiques ou de l'environnement acquises au cours de la vie de l'individu, ce réseau « exécutif » traite les informations et exécute les fonctions physiologiques, comportementales ou cognitives les plus diverses.

Le « réseau régulateur » est constitué d'un très petit nombre de neurones monoaminergiques ascendants dont les corps cellulaires sont divisés en sous-groupes et pour la plupart localisés dans la formation réticulée. Les médiateurs de ces neurones sont la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine ou l'acétylcholine. Ces neurones sont soumis à une grande diversité d'informations sensorielles venant du milieu extérieur, mais aussi de signaux du milieu intérieur (des hormones notamment). Par leurs longs axones ramifiés et l'étendue du registre de leurs opérations synaptiques, ces neurones monoaminergiques exercent au sein d'une même structure (neurones dopaminergiques et cholinergiques, notamment) ou de plusieurs structures cérébrales (neurones noradrénergiques et sérotoninergiques, plus particulièrement), des actions permissives ou restrictives sur les propriétés des sous-ensembles distribués de neurones du « réseau exécutif ». Ils interviennent ainsi dans la régulation de multiples fonctions cérébrales.

Nous savons aussi que les neurones des réseaux exécutifs et régulateurs possèdent des co-transmetteurs, le plus souvent des neuropeptides, et que les neurotransmetteurs peuvent être également libérés à partir des dendrites. Chacun des médiateurs ou modulateurs agit sur un grand nombre de récepteurs, et peut ainsi induire une grande diversité d'effets. Les propriétés moléculaires et fonctionnelles de ces récepteurs et de nombreux types de canaux ioniques, ainsi que les mécanismes de signalisation intracellulaires ont fait l'objet d'intenses recherches qui se poursuivent activement par des approches de plus en plus sophistiquées, dont certaines seront empruntées à l'imagerie cellulaire ou aux nanosciences afin d'étudier notamment les processus de plasticité cellulaire. Ces quelques données illustrent l'essor considérable de la neuropharmacologie toujours à la recherche de nouvelles cibles.

De multiples interactions existent également entre les réseaux exécutif et régulateur et le réseau astrocytaire qui joue non seulement un rôle protecteur mais sert aussi de pourvoyeur d'énergie aux neurones, le glucose étant transféré de la circulation sanguine aux astrocytes. Par leurs jonctions communicantes régulées par une grande diversité de signaux chimiques, dont des médiateurs chimiques, les astrocytes constituent également un réseau dont les propriétés peuvent varier dans le temps et dans l'espace. L'un des axes de recherche en plein développement est celui des interactions astrocyto-neuronales car les astrocytes peuvent modifier l'excitabilité neuronale.

Toutes ces recherches se poursuivent, mais l'objectif est maintenant de mieux comprendre les mécanismes complexes intervenant dans la diversité des fonctions. L'analyse des systèmes intégrés et le développement des sciences cognitives (dont il sera fait allusion dans le chapitre IX sur la recherche fondamentale et la recherche industrielle) sont des axes de recherche qui vont s'amplifier. Cela nécessite l'utilisation de nouvelles approches, telles que l'imagerie cérébrale ou les enregistrements multiples de neurones, mais aussi l'émergence de nouveaux concepts.

VI - RECHERCHE FONDAMENTALE ET CLINIQUE EN NEUROLOGIE

1) Un enjeu de santé publique

Quelques chiffres illustrent le poids de la pathologie neurologique en France : selon les estimations 450.000 à 800.000 patients sont atteints de la maladie d'Alzheimer et de maladies apparentées, 100.000 cas de maladie de Parkinson, 80.000 malades souffrent de sclérose en plaques, 4.000 cas de sclérose latérale amyotrophique, 3.000 cas de tumeurs cérébrales primitives, 500.000 patients sont épileptiques, pour ne citer que les principales maladies. Chaque année, 150.000 patients auront un accident vasculaire cérébral dont 30% décèderont et 25% resteront lourdement handicapés. Enfin, 25 à 30% des urgences à l'hôpital sont des urgences neurologiques.

Les affections neurologiques ont en commun une atteinte du système nerveux central (cerveau, tronc cérébral, moelle épinière) ou du système nerveux périphérique et du muscle. L'expression clinique, c'est-à-dire la diversité des troubles résultant de ces maladies, dépend de la localisation de la ou des lésions. Les processus pathogéniques à l'origine de ces maladies sont très souvent différents, mais les mécanismes impliqués peuvent être communs. En dépit des différences de leur expression clinique, de l'âge de leur survenue ou de leurs processus pathogéniques, ces maladies conduisent souvent à un **handicap irréversible, moteur, sensoriel ou cognitif, qui est le dénominateur commun des affections neurologiques**. Ces maladies retentissent ainsi considérablement sur la vie du patient, son insertion professionnelle, son entourage familial et deviennent une source majeure d'isolement social.

2) Les avancées récentes qui ont modifié l'image de la neurologie

La neurologie n'est plus une discipline uniquement descriptive. Elle a considérablement évolué pendant ces dernières années grâce à des progrès conceptuels permettant la compréhension des mécanismes à l'origine du déclenchement de la maladie, ou à des progrès thérapeutiques. Les équipes françaises ont effectué des contributions majeures dans ce domaine, une des plus éclatante étant celle du traitement de la maladie de Parkinson par stimulation électrique haute fréquence d'une structure profonde du cerveau, traitement destiné à des malades atteints de troubles très sévères et qui s'est rapidement généralisé dans plusieurs pays.

Effectuée le plus souvent dans les équipes de l'Inserm, du CNRS ou du CEA et à l'université, la recherche fondamentale est soutenue par des financements publics, mais aussi à un moindre degré par des fondations privées et des associations caritatives. Le plus souvent, la recherche clinique physiopathologique ou thérapeutique est réalisée dans des structures hospitalo-universitaires (CHU), notamment dans les centres d'investigation clinique (CIC). Ces recherches sont soutenues par le Ministère de la Santé et des Solidarités et l'Inserm. Des actions ciblées sur le handicap (mais pas exclusivement sur le handicap neurologique) ont été aussi entreprises par le Ministère de la Santé et des Solidarités.

3) Les forces

La « masse critique » des acteurs est une des forces de la neurologie française. Plus d'une trentaine d'unités de recherche (quelques centaines de chercheurs) ont une activité dédiée en partie ou en totalité à la recherche fondamentale dans ce domaine et plus d'une vingtaine de services hospitalo-universitaires sont des services de neurologie. On compte plus de 1800 neurologues dont 130 professeurs d'université. Les spécialités neurologiques médicales et chirurgicales ainsi que les spécialités associées à la médecine physique et la rééducation, l'électrophysiologie ou la neuroradiologie, contribuent à la prise en charge des patients et au développement des connaissances.

Les sociétés savantes sont très actives. En dehors de la Société des Neurosciences, elles sont réunies sous l'égide de la Fédération Française de Neurologie. Les rencontres neurologiques sont fréquentes, la réunion des Journées de Neurologie de Langue Française réunit tous les ans plus de 2500 neurologues francophones. Un comité d'interface Inserm/SFN réunissant une fois par an cliniciens et chercheurs permet de favoriser les liens entre cliniciens et chercheurs en neurosciences.

Comme cela a déjà été souligné, les instituts fédératifs de recherche de neurosciences (IFR) regroupant cliniciens et chercheurs sur un même site sont particulièrement bénéfiques. Le projet de l'Institut du cerveau et de la moëlle épinière de l'hôpital de la Salpêtrière est une illustration exemplaire de la volonté d'accroître cette interface entre les cliniciens et les spécialistes de la recherche fondamentale.

Les liens des chercheurs et des cliniciens avec diverses associations de patients et de leur famille sont bien établis. Outre l'aide financière 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 partie notable de son budget au soutien de la recherche clinique et fondamentale en neurologie.

4) Les faiblesses

Si le potentiel de recherche en neurologie semble solide et structuré, la principale faiblesse du dispositif est **l'insuffisance de l'interface clinico-scientifique**. Les postes d'interface de l'Inserm et du CNRS pour les cliniciens ont amélioré la situation des neurologues ayant une double activité de recherche clinique et fondamentale. L'ouverture de postes d'interface Inserm destinés aux chercheurs dont l'activité comporte des retombées cliniques potentielles a aussi été bénéfique pour la neurologie et d'autres disciplines. Mais en dépit de ces initiatives et incitations, le dialogue clinicien/chercheur est toujours insuffisant.

Un faible pourcentage de neurologues poursuit une activité de recherche. La diminution du nombre d'internes s'orientant vers une carrière comportant une activité de recherche est alarmante, et cette situation affecte aussi bien la neurologie que d'autres disciplines médicales. Les charges écrasantes du travail hospitalier et le manque de personnel ne favorisent pas le développement de la recherche clinique. Cette situation ne permet pas d'envisager la poursuite dans les années à venir d'une interface solide entre neurologie et neurosciences. Si des mesures urgentes ne sont pas prises, une régression suivra.

La recherche « translationnelle » qui est un objectif affiché, et qui nécessite le regroupement de spécialistes cliniciens et scientifiques sur une même thématique, est souvent difficile dans sa réalisation pratique. L'action CTRS de 2006 devrait donc être renouvelée et amplifiée.

La diversité des handicaps neurologiques qui entraînent une dépendance physique et/ou psychique pénalisante pour le patient, mais aussi difficile pour son entourage et les soignants, est sans aucun doute l'une des difficultés majeures. Accroître et pérenniser les réseaux de santé organisés pour accompagner ces patients au plus près de leur environnement familial et développer des structures d'aval pour ceux qui sont isolés sont des priorités urgentes. La pénurie de personnel paramédical (kinésithérapeute, ergothérapeute, infirmières et aide soignants) dans le secteur libéral, mais aussi l'absence de remboursement par la sécurité sociale de certains actes, comme les consultations de soutien psychologique ou les interventions des ergothérapeutes (pourtant si utiles à ces patients handicapés), contraignent les familles à faire seules face à ces situations.

5) Les propositions

Plusieurs actions favoriseraient l'interface clinico-scientifique :

- le regroupement de cliniciens et de neurobiologistes au sein de centres thématiques de recherche et de soins sur un même site ou dans le cadre de réseaux multicentriques et le développement de rencontres des sociétés regroupant neurologues et neuroscientifiques sur une thématique commune ;
- le développement des interfaces entre les neurosciences 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 ;
- la promotion de la double activité clinique-recherche par la création de postes dans lesquels la valence universitaire serait remplacée par une valence recherche (poste DRPH) à côté des postes PUPH en nombre très limité ;
- la création de postes de médecins de recherche clinique en neurologie, dépendants des services de neurologie ou des centres d'investigation clinique ;
- enfin, l'amélioration de la prise en charge (et la prise en compte) du handicap neurologique en favorisant le maintien à domicile des patients qui le souhaitent, en aidant les réseaux de soins, et en favorisant les conditions d'une prise en charge globalisée avec l'intervention de tous les soignants impliqués et le développement des structures d'accueil en nombre suffisant pour les patients atteints de lourds handicaps neurologiques .

<p>-VII - RECHERCHE FONDAMENTALE ET CLINIQUE EN PSYCHIATRIE</p>
--

1) Un enjeu majeur de santé publique et de société

Les maladies mentales sont fréquentes et souvent sévères. Elles débutent habituellement tôt dans la vie et évoluent souvent de manière chronique. Les psychoses affectent profondément le comportement et la subjectivité des individus. Elles ont un impact très négatif pour le malade, mais aussi pour sa famille, son entourage, et la société.

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 médecine générale, elles se situent au deuxième rang derrière les maladies cardio-vasculaires. Si des mesures ne sont pas prises rapidement, ce bilan devrait s’alourdir avec une augmentation de 50% de la contribution des maladies mentales à la charge de morbidité due à l’ensemble des maladies d’ici 2020. En France, les troubles psychiatriques sont responsables de 12.000 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 car plusieurs grands objectifs ont été fixés dans le domaine des maladies psychiatriques.

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 du Plan Cerveau.

2) Neurosciences et psychiatrie

Apport des neurosciences

Les recherches sur les maladies mentales commencent à bénéficier des progrès spectaculaires des connaissances en neurosciences à différents niveaux : moléculaire, cellulaire, des réseaux neuronaux ou encore des systèmes intégrés. Les conditions sont maintenant réunies pour améliorer significativement la compréhension des maladies mentales et développer de nouvelles thérapies biologiques ou psychologiques. Comme dans le cas des recherches neurologiques, les recherches sur les maladies mentales seront bénéfiques pour les avancées en neurosciences car des mécanismes fondamentaux sont souvent révélés dans des situations gravement perturbées.

La recherche en psychiatrie en France : état des lieux

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. Les particularités de la psychiatrie française trop distante des autres disciplines médicales et scientifiques expliquent en partie cette situation. Pendant longtemps, la plupart des psychiatres universitaires étaient d'obédience psychanalytique et n'avaient que peu d'attrance pour la démarche scientifique hypothético-déductive des neurosciences. De plus, les universitaires favorables à cette démarche étaient souvent dans l'incapacité de tenir compte des contraintes imposées par la recherche clinique car leur formation scientifique était insuffisante.

Cette situation a évolué car des initiatives ont été prises par les organismes et d'autres institutions pour promouvoir la recherche en psychiatrie. L'Inserm a créé une inter-commission, puis une commission d'émergence pour recruter des chercheurs et des équipes de recherche en psychiatrie. Un réseau de recherche en psychiatrie génétique est aussi financé. Des unités Inserm entièrement dédiées à la recherche en psychiatrie existent maintenant dans plusieurs villes (Amiens, Bordeaux, Créteil, Montpellier, Orsay, Paris, Strasbourg et Versailles). Des unités qui ne se consacrent pas uniquement à la psychiatrie comprennent néanmoins des équipes de recherche psychiatrique. Ceci est notamment le cas à Bordeaux, Paris, Rouen, et Tours. L'un des objectifs du CNRS est aussi de soutenir la recherche en psychiatrie. Plusieurs formations ou équipes CNRS consacrent tout ou partie de leur activité à la recherche psychiatrique à Bordeaux, Caen, Lille, et Paris Salpêtrière. Enfin, une unité mixte Inserm-CNRS parisienne étudie des dimensions sociologiques des maladies mentales. Ces diverses équipes sont donc relativement bien réparties sur le territoire.

Des actions concertées incitatives ont été lancées par le Ministère de la Recherche et de l'Innovation technologique (Cognitique, ACI neurosciences intégrées et computationnelles) et, en 2005, les projets de psychiatrie représentaient environ un sixième des projets de neurosciences financés par l'ANR.

Le Ministère de la Santé et des Solidarités soutient la recherche clinique en psychiatrie par l'intermédiaire des PHRC et d'un GIS qui fédèrent les forces en épidémiologie psychiatrique. La MILDT et la Mission Recherche fondée avec l'Inserm et le CNRS pour développer la recherche sur les dimensions sociales des maladies mentales participent également à cet effort. Enfin, la recherche psychiatrique est l'une des priorités du plan Santé Mentale lancé en 2005.

Si la FRM a soutenu fortement la recherche psychiatrique jusqu'en 2004, notamment par des bourses de thèse destinées à des cliniciens désireux de se former à la recherche psychiatrique, cette démarche n'a pas été poursuivie. La FRC semble aujourd'hui désireuse de s'impliquer également dans le financement de projets de recherche sur les maladies mentales.

3) Les forces

Le champ de la recherche en psychiatrie est en voie de structuration grâce à cette politique volontariste et cette recherche n'est plus l'apanage des seuls psychiatres car elle bénéficie également des compétences de spécialistes d'autres disciplines, ce qui était indispensable.

Quatre axes de recherche poursuivis par des équipes labellisées consacrant tout ou partie de leur effort à l'étude des maladies mentales ont acquis une reconnaissance internationale. Il s'agit de la génétique des psychoses (schizophrénie, autisme), des troubles de l'humeur et des addictions, de la neuropsychologie cognitive des psychoses, 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. Plusieurs équipes de neurosciences n'ayant aucun lien direct avec la psychiatrie développent également une recherche sur les maladies mentales par des études de modélisation animale ou des travaux sur les dysfonctionnements cognitifs, les toxicomanies et les psychotropes.

4) Les faiblesses

La recherche en psychiatrie est encore insuffisamment développée dans certains domaines et le retard en recherche clinique reste considérable.

Bien que travaillant à effectif constant, les psychiatres sont de plus en plus sollicités par de nouvelles demandes (urgences médico-chirurgicales, prise en charge médico-psychologique des victimes de catastrophes collectives, psychiatrie de liaison intra- et extra-hospitalière), mais aussi par la société au sens large (écoles, prisons, délinquance, précarité, etc). La charge clinique des équipes psychiatriques est donc considérablement augmentée ce qui accentue la tendance des psychiatres à disperser leurs activités. Accorder la priorité à la recherche au sein d'une équipe clinique est donc de plus en plus difficile et le nombre de psychiatres consacrant une part substantielle de leur temps à la recherche est faible. Face à cette difficulté majeure, la seule solution est de répartir les tâches entre équipes pour éviter qu'une équipe universitaire soit sur tous les fronts de la clinique et sur aucun de la recherche.

Les recherches intégratives cruciales pour faire avancer la compréhension des mécanismes physiopathologiques des maladies mentales et développer des thérapeutiques innovantes sont indispensables pour être compétitif au niveau international. Malheureusement, le nombre très restreint de travaux pluridisciplinaires et intégratifs permettant d'aborder simultanément des études à différents niveaux d'analyse est l'une des principales faiblesses de la recherche psychiatrique française. Cette insuffisance s'explique en partie par la composition mono-disciplinaire des équipes de recherche en psychiatrie et un nombre trop faible de chercheurs bénéficiant d'une double formation (psychiatrie/psychologie cognitive, psychiatrie/génétique ou psychiatrie/épidémiologie). De plus, des cliniciens psychiatres ne se trouvent que trop rarement au sein des équipes de recherche fondamentale développant des recherches en psychiatrie, et ces équipes ne collaborent pas suffisamment avec des équipes cliniques.

Ainsi, contrairement à la recherche anglo-saxonne, la recherche psychiatrique française reste presque totalement coupée de champs disciplinaires entiers. Il est essentiel de développer des actions incitatives pour rapprocher les équipes cliniques et les équipes fondamentales sur un même site géographique ou au sein d'un réseau et de favoriser les indispensables collaborations entre des chercheurs ayant des formations différentes mais complémentaires.

Enfin, la psychiatrie est également une discipline frontière entre les neurosciences et les sciences humaines et sociales. Toutefois, la recherche sur les dimensions sociales des maladies mentales et du handicap psychique est très peu développée en France. Il s'agit d'un enjeu considérable car la psychiatrie devrait favoriser le dialogue entre spécialistes des neurosciences et des sciences humaines et sociales (par exemple sociologie, psychologie et psychanalyse, anthropologie, philosophie, épistémologie et histoire des sciences, éthique).

Les progrès récents dans le domaine sont réels, mais fragiles. Les unités Inserm ou CNRS de psychiatrie sont plus nombreuses que par le passé, mais elles atteignent rarement la masse critique de chercheurs. Les possibilités de recrutement de jeunes chercheurs sont faibles et les

équipes en émergence sont très peu nombreuses. Par conséquent, les incitations développées pendant ces dernières années doivent être poursuivies et renforcées. Structurer en profondeur et à long terme le milieu de la recherche en psychiatrie est indispensable pour jouer un rôle sur la scène internationale.

5) Propositions

Actions générales

- Développer des formations en psychiatrie destinées aux cliniciens intégrant les progrès récents des neurosciences et des sciences cognitives.

- Développer des actions visant à renforcer les recherches pluridisciplinaires et intégratives dans les équipes cliniques et fondamentales en favorisant le recrutement de chercheurs ayant une double formation afin de constituer un plus grand nombre d'équipes pluridisciplinaires. Favoriser le retour en France des psychiatres post-doctorants en stage à l'étranger en veillant à ce qu'ils intègrent des équipes ayant un nombre suffisant de chercheurs serait la démarche prioritaire pour atteindre cet objectif.

- Lancer des appels d'offre pour des projets transversaux de psychiatrie sur un même site géographique ou au sein d'un réseau afin d'identifier les institutions/structures susceptibles de réunir les compétences nécessaires pour développer de véritables approches pluridisciplinaires et intégratives. Par exemple, l'Inserm tente un regroupement sur le site Ste Anne d'une majorité d'unités Inserm de l'Ile-de-France travaillant dans le domaine de la psychiatrie pour atteindre une masse critique de chercheurs et créer l'interface indispensable entre les équipes cliniques et les équipes de recherche fondamentale, démarche qui doit être fortement encouragée.

- Renforcer les liens entre les équipes de recherche en psychiatrie et la Fédération Française de Psychiatrie (FFP) pour déterminer les actions permettant de promouvoir la recherche psychiatrique et de renforcer les relations entre cliniciens et chercheurs (l'Inserm et le conseil scientifique de la FFP se rencontrent déjà régulièrement dans le cadre du comité d'interface Inserm-Psychiatrie). Poursuivre les actions de sensibilisation de la communauté des neurosciences à la psychiatrie, notamment sous la forme de symposium lors du congrès de la Société des Neurosciences.

- Organiser, autour de thèmes délimités des rencontres entre psychiatres français et européens afin de faciliter l'intégration européenne de la psychiatrie française (à l'exemple de l'Association Française de Psychiatrie Biologique qui organise tous les deux ans, en partenariat avec les sociétés homologues de Belgique et d'Allemagne, un colloque réunissant les chercheurs des trois pays).

- Développer les relations avec les associations de malades mentaux (UNAFAM, FNA-Psy, UNAPEI) et communiquer vers le grand public pour lutter contre la stigmatisation des malades mentaux. Le projet de Fondation de Ste Anne va dans ce sens.

Actions thématiques

-*Neurosciences cognitives* : Intermédiaires entre le niveau biologique et le niveau comportemental, les neurosciences cognitives favorisent les études de physiologie et de physiopathologie intégratives ainsi que la mise en perspective des perturbations biologiques et cliniques. Le travail en réseau des différentes équipes développant une recherche dans le domaine des neurosciences cognitives appliquées aux pathologies psychiatriques pourrait être favorisé par un appel d'offre destiné à des projets pluridisciplinaires associant des équipes cliniques et des équipes de neurosciences cognitives (sur le mode de ceux que l'ACI « Cognitive » a lancé pour développer les liens entre les Sciences de la Cognition et les Sciences Humaines et Sociales).

- *Imagerie cérébrale* : Le nombre de chercheurs psychiatres travaillant dans ce domaine est dérisoire alors que cette nouvelle approche, en pleine expansion, fournira des indications précieuses sur les bases neurales du comportement. Les besoins dans le domaine des approches multimodales (par exemple IRM combinée avec potentiels évoqués ou MEG) et de l'imagerie du petit animal sont très importants. Le développement au niveau national de collaborations en réseau entre les différentes équipes compétentes en imagerie renforcerait l'expertise méthodologique, et permettrait de constituer des banques de données de neuropsychologie et d'imagerie, riches d'enseignements.

- *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, 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.

- *Thérapeutique et épidémiologie* : L'optimisation et la rationalisation des thérapeutiques pharmacologiques, psychothérapeutiques, comportementales ou sociales est une démarche qui doit être encouragée. De nouveaux outils thérapeutiques sont nécessaires ce qui nécessite de renforcer les liens entre les psychiatres, les psychiatres chercheurs et les chercheurs de l'industrie pharmaceutique. Ces études doivent s'accompagner d'un renforcement des études épidémiologiques pour favoriser la réalisation d'études de cohortes et de facteurs de risque en population générale.

- VIII -
RECHERCHE SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER ET LES
SYNDROMES APPARENTES : PLAN D'ACTION

La maladie d'Alzheimer est une maladie fréquente. En France, selon les estimations les plus pessimistes 800.000 patients en sont atteints, avec 165.000 nouveaux cas chaque année pour un coup annuel de 10 milliards d'euros. C'est la première cause de dépense de santé chez les sujets de plus de 75 ans, loin devant les maladies cardiovasculaires. Si cette maladie survient le plus souvent chez la personne âgée, ce n'est pas une maladie due à l'âge ou au vieillissement. Les premières lésions du cerveau apparaissent vers 40 ans dans plus de la moitié des cas. La cause de la dégénérescence neuronale n'est généralement pas connue. Les lésions cérébrales se développent d'abord à bas bruit, des mécanismes de compensation empêchant pendant plusieurs décennies l'apparition des troubles cognitifs. Les symptômes apparaissent le plus souvent après 70 ans.

Un groupe de réflexion comprenant de nombreux spécialistes du domaine constitué par le Professeur B. Dubois a permis la structuration rapide d'un plan d'action.

1) Le soutien de la recherche sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés ne peut s'envisager que de façon diversifiée

La recherche sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés doit se développer dans quatre directions.

Identifier la cause de la maladie

La maladie d'Alzheimer (et syndromes apparentés) est le plus souvent sporadique. Les formes génétiques de transmission autosomique dominante représentent moins de 1% des cas (trois gènes responsables de ces formes ont déjà été identifiés). Des facteurs de susceptibilité génétique plus complexes jouent probablement un rôle prédominant dans la grande majorité des cas, mais il faut tenir compte de facteurs délétères de l'environnement.

En pleine expansion, la recherche dans le domaine génétique nécessite d'identifier les gènes responsables des formes monogéniques par l'étude systématique des familles. Les gènes responsables des formes sans transmission mendélienne classique doivent être étudiés par la constitution de grandes populations cas-témoins indépendantes.

Il est nécessaire de développer des outils de génotypage à haut débit. Il faut aussi comprendre l'impact des variations génétiques sur le niveau d'expression et d'activité des protéines concernées ainsi que le rôle des déterminants génétiques sur le processus physiopathologique.

Bloquer la cascade biologique aboutissant à l'apparition des symptômes

Deux voies métaboliques majeures sont altérées dans la maladie d'Alzheimer :

- L'hyperphosphorylation des protéines tau, responsable d'une diminution du transport axonal qui aboutit à la dégénérescence neuronale. Ces dégénérescences neurofibrillaires sont observées dans les structures temporales internes les plus précocement touchées, leur densité étant directement corrélée à la sévérité de la démence.
- La production anormale du peptide amyloïde libéré à partir du précurseur de la protéine amyloïde (APP) par l'action de deux enzymes (béta et gamma secrétases). Cette protéine s'accumule et s'agrège sous la forme de dépôts ou plaques dites séniles constituées à la périphérie de prolongements neuronaux en dégénérescence et au centre de dépôts du peptide amyloïde.

Il s'agit d'empêcher l'apparition des symptômes sans connaître la cause de la maladie. Déjà très avancées, les recherches ont pour objectifs de bloquer l'hyperphosphorylation de la protéine tau par des inhibiteurs de kinases (GSK3, CDK5...), d'inhiber les béta- et gamma-secrétases par des molécules appropriées, et finalement de désagréger les plaques amyloïdes par l'injection d'anticorps ou de favoriser la formation d'anticorps après l'injection du peptide amyloïde.

Intervenir sur les facteurs associés

Les facteurs de risque et de prévention doivent être identifiés. Les facteurs de risque tels que la présence d'un ou de deux allèles epsilon 4 de l'Apolipoprotéine E (facteur sur lequel on ne peut pas intervenir) ou le niveau culturel sont déjà connus. L'activité physique, psychique et intellectuelle, les interactions sociales, certaines habitudes alimentaires (consommation de poisson, consommation modérée d'alcool...) et le contrôle de facteurs de risque vasculaire peuvent avoir une action préventive. Intervenir sur ces facteurs (ce qui ne peut se faire que plus tardivement et plus en aval) peut avoir aussi des conséquences bénéfiques car retarder (même d'une année) l'apparition de la maladie entraînerait des économies très importantes pour la collectivité.

Améliorer les conditions d'un diagnostic précoce

L'amélioration de nos connaissances sur la maladie, les moyens de bloquer la cascade biologique, l'intervention sur des facteurs associés, l'intérêt d'une prise en charge précoce, mais aussi les approches thérapeutiques nouvelles destinées à ralentir la maladie justifient un diagnostic précoce.

La mise au point de tests cognitifs, la recherche de marqueurs biologiques dans le liquide céphalorachidien, la mesure en neuroimagerie (IRM) du volume de région d'intérêt et la mise au point d'algorithmes diagnostiques sur la base d'approche multimodale en IRM, sont les pistes de recherche envisagées.

Ces quatre directions de recherche nécessitent une mobilisation intense des spécialistes de plusieurs disciplines (génomique, protéomique, modèles animaux, biologie cellulaire, épidémiologie, neuropsychologie, neuro-imagerie, pharmacologie). Les progrès reposent aussi sur des centres de recherche clinique spécialisés en neuropsychologie, neuro-imagerie et/ou détection de marqueurs biologiques. Ces domaines doivent être soutenus notamment par l'accueil de post-doctorants, la promotion de jeunes équipes, et de cliniciens chercheurs. Une campagne de communication sur le don du cerveau et le soutien de prélèvements post-mortem mis en place par l'Association France-Alzheimer et la Fondation pour la recherche sur le cerveau doivent aussi être encouragés.

2) Constituer un réseau de recherche regroupant dans des centres régionaux les compétences reconnues en recherche fondamentale et en recherche clinique

Ce réseau spécifique serait constitué par 7 centres régionaux (1 par Neuropôle) regroupant des équipes impliquées dans la recherche fondamentale sur la maladie d'Alzheimer et par les centres mémoires de ressources et de recherche (CMRR) assurant ainsi la continuité de la recherche fondamentale à la recherche physiopathologique clinique et épidémiologique.

Ce réseau de centres régionaux pourrait s'organiser autour de plusieurs villes comme Bordeaux, Caen, Lille, Montpellier, Marseille, Nice, Paris, Rouen, Toulouse, choisies sur la qualité de leur production scientifique en recherche fondamentale et /ou recherche clinique par un comité d'experts nationaux et internationaux, et en tenant compte de leur complémentarité.

3) Eviter le cloisonnement entre la recherche et la prise en charge des patients par la reconnaissance d'un réseau d'appui

Une façon de rapprocher les centres de prise en charge (CMRR régionaux) au plan de recherche décrit précédemment serait de les inciter à participer aux cohortes cliniques et épidémiologiques, aux centres de ressources biologiques et à la validation des recherches dans le domaine du diagnostic et de la thérapeutique. Ces centres pourraient contribuer à l'intégration du transfert d'innovations et de technologies, à la formation continue des médecins praticiens et à la formation universitaire.

4) Modalités du financement

Dans ce domaine, le plan gouvernemental devrait permettre des financements additionnels à ceux déjà existants autorisant la structuration d'un réseau de recherche sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés. Il comprendrait cinq paliers complémentaires allant de la recherche la plus fondamentale jusqu'au réseau d'appui et aux cliniciens des centres de mémoire de proximité et des praticiens qui assurent la prise en charge de ces maladies. Structurer ce réseau nécessiterait de soutenir la recherche fondamentale, les centres experts de la recherche clinique, les cohortes cliniques et centres de ressources biologiques et enfin le réseau d'appui des CMRR qui ont la responsabilité de l'organisation de l'offre des soins au niveau de chaque région.

A côté des efforts de soutien aux sociétés de neurosciences, de neurologie, de psychiatrie et de gériatrie envisagés dans ce rapport sur le cerveau et les maladies du système nerveux, et de l'amélioration des procédures de communication au niveau national et européen, plusieurs démarches doivent être entreprises simultanément.

La recherche fondamentale devrait bénéficier de l'accroissement du nombre des post-doctorants et de la création de jeunes équipes (équipes avenir). Le financement de praticiens hospitaliers (PH) contractuels de recherche dans chaque centre du réseau de recherche spécifique est une priorité pour soutenir la recherche clinique.

Le plan devrait accorder des moyens supplémentaires pour les cohortes existantes (attaché de recherche clinique (ARC) pour les centres de ressources biologiques (CRB), statisticiens pour l'analyse des cohortes, ARC et neuroradiologues pour le réseau IFRAD), et le réseau d'appui, ces derniers moyens devant être évalués avec les attachés de recherche hospitaliers (ARH) et la Fédération Nationale des CMRR.

5) Conclusions

Le domaine de recherche de la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées est très vaste et touche de nombreuses disciplines, de la recherche fondamentale à la sociologie. Pour chacune des disciplines, nous avons en France une ou plusieurs équipes d'excellence qui sont souvent associées à un centre impliqué dans la recherche clinique. Le plan validé par les principaux acteurs de ces recherches consisterait, comme nous venons de le décrire, à la mise en place d'un réseau de recherche spécifique, articulé autour d'un réseau d'appui intervenant dans le transfert d'innovations vers les acteurs du terrain.

IX - RECHERCHE PUBLIQUE ET RECHERCHE INDUSTRIELLE

Lors de l'inauguration de l'infrastructure de neuroimagerie « Neurospin », le Premier Ministre, Monsieur Dominique de Villepin, a rappelé que l'innovation et la recherche sont des défis majeurs pour notre pays. Il a insisté sur trois objectifs prioritaires : faire émerger des pôles d'excellence, renforcer les liens entre la recherche publique et les entreprises car l'innovation, c'est la croissance et les emplois de demain, et concentrer les efforts sur les secteurs où nous sommes en pointe, notamment les technologies numériques, les nouvelles technologies de l'énergie, et les sciences du vivant. Dans ce dernier domaine, les liens avec les sciences de l'ingénieur et de la matière doivent se renforcer, car c'est à la frontière entre les disciplines que naissent les projets les plus innovants et les idées les plus originales.

1) Neurospin, une réussite exemplaire de la recherche et de l'innovation

Selon le CEA, cette réussite résulte d'une culture croisée ingénieurs-chercheurs-médecins et de sa capacité de développer et d'innover par une recherche fondamentale et appliquée de haut niveau. Repousser à l'extrême les limites actuelles de l'imagerie cérébrale, de la souris à l'homme, par la résonance magnétique nucléaire (RMN) à très haut champ magnétique d'une puissance à ce jour inégalée, tel est l'objectif de Neurospin, projet qui bénéficie du savoir faire du CEA en matière d'aimants et de RMN. Le projet Iseult qui sera mené au sein de Neurospin et qui vise à mettre au point le scanner le plus puissant regroupera les compétences de Siemens, de l'université de Fribourg, du CEA et de l'entreprise française Guerbet, démonstration de l'efficacité de la coopération franco-allemande.

Entreprendre de grands projets et les réussir est une des caractéristiques de notre pays ce qui prouve notre capacité de mobilisation dans certaines circonstances. Mais, nous sommes souvent moins performants pour réaliser des projets de plus faible envergure pourtant générateurs d'un tissu industriel plus étendu, de PME, de croissance et d'emplois. Par exemple, nos contributions dans le développement de petits équipements scientifiques sont plus limitées, et nos laboratoires sont le plus souvent pourvus d'appareils importés.

2) Recherche publique et industrie pharmaceutique

Les enjeux

Trouver des molécules actives pour traiter les maladies neurodégénératives ou psychiatriques est l'enjeu prioritaire des grands laboratoires pharmaceutiques dans le monde. Si certains symptômes peuvent être diminués ou corrigés, il est encore impossible de prévenir, même de ralentir, la dégénérescence des voies nerveuses spécifiques atteintes dans certaines maladies neurologiques chez l'homme. Découvertes depuis plusieurs années, différentes classes de médicaments sont utilisées en psychiatrie. Elles ont transformé la vie de nombreux patients, mais d'importants progrès sont encore nécessaires. Par exemple, les antidépresseurs disponibles n'agissent pas assez rapidement et n'ont pas toujours l'efficacité souhaitée, les neuroleptiques n'améliorent que certains symptômes de la schizophrénie et induisent dans de nombreux cas des effets secondaires. Ces exemples pourraient être multipliés.

Dans une certaine mesure, cette situation est surprenante. Grâce aux progrès remarquables de plusieurs disciplines des neurosciences, les cibles pharmacologiques sont de plus en plus nombreuses. Les avancées de la chimie combinatoire et des techniques de criblage à haut débit ont permis d'identifier des molécules efficaces dans une grande diversité de tests pharmacologiques moléculaires, cellulaires ou animaux. Mais en dépit des investissements massifs de recherche, dans bien des cas, les essais cliniques particulièrement longs et difficiles, soumis à des règles de plus en plus contraignantes, n'ont pas confirmé les effets bénéfiques escomptés dans la thérapeutique des maladies du système nerveux.

Les collaborations : une nécessité

Un long chemin reste à parcourir pour progresser et la collaboration entre les chercheurs du secteur public et de l'industrie est indispensable. Génératrice d'enrichissements réciproques, d'effets synergiques, cette collaboration accélère souvent les découvertes.

Les frontières entre la recherche fondamentale et la recherche « appliquée » s'estompent progressivement. Ces deux approches se fécondent constamment et sont étroitement associées dans l'innovation technologique. Très souvent découverts par les chercheurs de l'industrie pharmaceutique, les agents pharmacologiques sont les scalpels chimiques indispensables pour disséquer les mécanismes intimes du fonctionnement cérébral. Réciproquement, la recherche de médicaments actifs dans les maladies neurologiques et mentales ne peut progresser sans le développement de nouveaux concepts, d'une plus grande connaissance des systèmes intégrés, de la mise au point de modèles animaux sophistiqués pour donner un nouvel essor à la psychopharmacologie animale, étape indispensable avant les essais chez l'homme, et au développement de la recherche clinique.

Si les retombées scientifiques de ces collaborations entre chercheurs et cliniciens du secteur public et de l'industrie pharmaceutique sont prioritaires, les impacts financiers ne doivent pas être négligés. Les contrats de l'industrie pharmaceutique ont apporté un soutien précieux à de nombreuses équipes publiques de neurosciences.

La situation en France

Très encouragées, 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. Mais une évaluation des actions de ces cellules de valorisation est nécessaire pour disposer d'indices comparatifs car les situations peuvent varier d'une discipline à l'autre et évoluer dans le temps.

Mais en dépit des progrès réalisés, le niveau global de ces collaborations n'a jamais atteint celui des pays anglo-saxons. Nous n'avons pas non plus assisté au développement rapide des sociétés de biotechnologie spécialisées dans le domaine des neurosciences et des maladies du système nerveux. Pourtant, si remarquablement exploitée aux Etats-Unis, cette démarche favorise l'innovation, la création d'emplois et l'essor économique. Les pôles de compétitivité tels que Médicen en Ile-de-France et Orphème en Languedoc-Roussillon-PACA visent à remédier à cette situation.

D'importantes concentrations de l'industrie pharmaceutique sont intervenues pendant ces dernières années pour faire face aux dépenses croissantes de recherche et de développement. Elles ont considérablement diminué le nombre de partenaires potentiels pour les équipes de neurosciences du secteur public. En France, Sanofi-Aventis est la seule société faisant partie des grands groupes pharmaceutiques mondiaux. Bien que de plus petite taille, Servier et les Laboratoires Fabre sont aussi des acteurs importants dans le domaine des neurosciences. Quelques groupes pharmaceutiques étrangers sont implantés en France, mais la mondialisation et les compétitions de plus en plus intenses conduisent souvent à des délocalisations.

Les collaborations de longue durée sur des grands projets recherche en amont semblent plus rares que par le passé. Plus les laboratoires pharmaceutiques sont importants, plus les chances de collaborations se réduisent, devenant plus ponctuelles en se limitant souvent à des échanges de techniques ou des essais sur certains modèles. Par exemple, le groupe Sanofi-Aventis dispose de nombreux centres de recherche en France et dans le monde. Son potentiel scientifique, performant et dynamique, le conduit à être de plus en plus autonome.

Indispensables pour l'industrie pharmaceutique, les collaborations avec les cliniciens, et notamment ceux des centres d'investigations cliniques, devraient augmenter, mais elles n'ont pas toujours l'ampleur souhaitée car certains industriels estiment que ces centres sont plus performants et plus réactifs dans d'autres pays.

La compétition mondiale étant de plus en plus vive, les industriels font aussi des choix plus rigoureux et se montrent souvent moins généreux que par le passé dans le montant global des financements qu'ils accordent aux équipes publiques. De plus grands risques partagés devraient être pris.

Quelques propositions

L'excellence, une plus grande masse critique des centres de recherche, une meilleure réactivité des équipes publiques, mais aussi des contraintes administratives allégées sont les réponses nécessaires pour améliorer la situation. Nous devons explorer des secteurs nouveaux dont les retombées seront attractives pour les industriels. Ce n'est qu'en nous hissant au niveau des meilleures équipes mondiales dans un plus grand nombre de domaines en recherche fondamentale et en recherche clinique que les collaborations avec le secteur industriel se développeront à un rythme plus accéléré.

Faire face à ces exigences est aussi l'ambition du Plan Cerveau, mais nous devons attendre aussi des efforts des industriels. Des initiatives de l'Etat pourraient les stimuler car l'introduction sur le marché de nouveaux médicaments nécessitent des concertations constantes. La création de laboratoires mixtes (public-privé) se consacrant à des axes de recherche émergents des neurosciences est une des initiatives envisageables car cela a déjà été réalisé dans d'autres secteurs (physique, chimie, informatique). L'attractivité de certains neuropôles et la présence de représentants de l'industrie dans le Comité de pilotage de l'Institut du Cerveau devrait favoriser ce type d'expériences.

3) Interfaces des neurosciences intégratives et de la neuro-robotique : de nouvelles perspectives pour l'innovation technologique

Les progrès des sciences cognitives

Les progrès des sciences cognitives devraient permettre des relations encore plus étroites entre les spécialistes des neurosciences et ceux des centres de recherche industriels s'intéressant à l'analyse des systèmes complexes. Encore imprévisibles, des innovations technologiques devraient émerger dans plusieurs secteurs d'activité. Par son potentiel et ses capacités, notre pays a les moyens de bénéficier de ces perspectives. Récemment créé, le pôle de compétitivité « System@tic », fournit un cadre pour de telles possibilités de collaborations.

Quelques extraits résumés de la contribution d'A. Berthoz dans le Rapport Neurosciences 2002 de l'Académie des Sciences permettent d'imaginer les retombées d'une telle démarche.

Les données sur la structure neuronale, les bases génétiques et moléculaires, les mécanismes chimiques qui sous-tendent les principales fonctions du cerveau ne suffiront pas pour établir les bases neurales du langage, du raisonnement, de la perception, de la mémoire, du mouvement. Seule une approche de mise en relation des parties au tout, en l'occurrence de Neurosciences intégratives (aux Etats-Unis, "Systems Neuroscience" ou "Cognitive Neuroscience") permettra de comprendre le codage de l'information dans le cerveau et de relier structure et fonction, ce qui est le défi de notre siècle.

Nous commençons à comprendre comment est reconstruite l'image ou l'identité d'un visage, mais aussi à cerner la hiérarchie de traitements que fait le cerveau pour identifier une forme ou préparer une action ainsi que celle des mécanismes qui sous-tendent la marche et l'équilibre. Les bases neurales de la conscience intéressent les chercheurs, et l'on voit aussi apparaître une "neurobiologie de la décision" articulée avec une neurobiologie de l'émotion.

Mais ces progrès sont encore très incomplets car la complexité du cerveau dépasse de beaucoup les machines qui produisent de l'intelligence artificielle. Le cerveau fonctionne à des vitesses de quelques dizaines de nanosecondes au plan moléculaire et ses centaines de millions de neurones peuvent se reconfigurer en quelques dizaines de millisecondes, tout en gardant la mémoire du passé. Le cerveau a l'exceptionnelle capacité d'utiliser des modes de codage divers et souvent une même population de neurones est impliquée dans plusieurs tâches. Le cerveau de l'homme adulte n'est pas composé de réseaux de neurones figés, organisés en centres et en circuits peu flexibles affectés à des fonctions précises, mais sa plasticité est remarquable. Une « Neurosciences des systèmes » est à construire car le cerveau ne se contente pas de traiter les informations sensorielles, celles-ci étant le plus souvent multimodales, et la mémoire joue un rôle fondamental pour sélectionner et interpréter les données des sens.

De nouveaux paradigmes et de nouvelles interfaces: la neuro-robotique

L'intégration de multiples niveaux (génétique moléculaire, réseaux, systèmes, émotions, etc.) nécessite de profonds changements de paradigmes dans les neurosciences fonctionnelles. Ces changements pourraient être à l'origine de relations nouvelles entre les neurosciences, les sciences du traitement de l'information et la robotique, et accélérer l'émergence de la neuro-robotique.

Les performances des robots sont encore très limitées notamment en ce qui concerne la rapidité, l'autonomie (une propriété fondamentale du vivant), la gestion des interactions multiples des capteurs sensoriels, la planification de l'action, etc. L'interaction avec les

neurosciences peut suggérer des solutions à des problèmes difficiles pour l'intelligence artificielle et la robotique, et pourtant résolus facilement par le cerveau. Réciproquement, l'intelligence artificielle ou la robotique peuvent apporter des outils théoriques de modélisation aux neurosciences.

La connaissance des bases neurales de l'action, de l'émotion, et des fonctions cognitives exigent de nouveaux concepts. Leur élaboration devrait être favorisée par la robotique théorique qui a permis de développer un acquis considérable et des outils formels issus des mathématiques appliquées, de l'automatique, de la mécanique théorique, de l'informatique fondamentale. Mais les réseaux de neurones artificiels, les techniques d'apprentissage, ou les algorithmes « adaptatifs » ou « génétiques » sont aussi des outils précieux pour aborder ces questions. Le concept de l'autonomie est l'un des thèmes porteurs de la robotique moderne.

Simulateur d'action en modifiant la perception à sa source, en augmentant ou en diminuant par exemple la sensibilité des capteurs sensoriels suivant qu'ils sont utiles ou non au mouvement prévu, le cerveau ne traite pas les informations sensorielles de façon simple et déterministe, mais fait aussi des estimations probabilistes. Ce caractère probabiliste du traitement des informations dans le cerveau a été renforcé par des coopérations avec des roboticiens.

Les coopérations entre robotique et neurosciences s'exercent déjà dans plusieurs domaines dont le développement des prothèses très sophistiquées de membres contrôlées par le cerveau. Plus largement, on doit s'attendre à ce que le développement de collaborations entre les chercheurs et cliniciens des neurosciences et les spécialistes de la robotique, de l'optique, de la microélectronique ou encore de la microinformatique s'accompagnent d'innovations technologiques permettant d'améliorer la situation des patients ayant d'autres déficits sensoriels importants tels que la vision ou l'audition pour ne parler que du domaine de la santé publique.

-X-

**SOCIETES SAVANTES, FONDATIONS CARITATIVES,
ASSOCIATIONS DE PATIENTS ET DE LEURS FAMILLES :
COLLABORATIONS ET ACTIONS RENFORCEES**

1) Financement des Sociétés savantes pour leurs projets d'animation scientifique, de diffusion du savoir, d'échanges avec les associations de patients et de développement des relations internationales

La Société des Neurosciences, la plus importante d'Europe (plus de 2300 adhérents -qui a été à l'origine de la création de la Fédération Européenne des Neurosciences -FENS-), **la Fédération Française de Neurologie** constituée de la Société de Neurologie et de plusieurs sociétés de différentes disciplines de la neurologie, et **la Fédération Française de Psychiatrie** qui regroupe 46 sociétés de psychiatrie interviennent de diverses façons dans l'animation scientifique. Elles favorisent, et selon des modalités distinctes, la structuration des communautés clinique et scientifique, les échanges entre chercheurs et cliniciens ainsi que les réflexions sur l'évolution des disciplines qui les concernent. Elles contribuent également à la promotion des travaux des jeunes chercheurs, à l'organisation de clubs de réflexion et de manifestations nationales ou internationales, à la diffusion des connaissances et aux relations avec les associations de patients et leurs familles.

Cette Société et ces deux Fédérations sont très représentatives de la communauté des neurosciences et leurs conseils scientifiques sont régulièrement renouvelés. Elles ont la capacité de s'organiser pour remplir de façon autonome les missions décrites ci-dessus, mais aussi de les renforcer considérablement si elles disposent de financements appropriés. La **Société de gérontologie** (1200 membres environ) sera également consultée pour participer à un projet fédérateur.

L'Institut du Cerveau devrait accorder un financement de 150 à 200 K€ environ par an à cette Société et à chacune de ces deux Fédérations pour qu'elles amplifient leurs actions, en développent de nouvelles, accroissent les collaborations entre chercheurs et cliniciens, et se concertent pour favoriser les échanges européens. Décentralisé, mobilisateur et fédérateur, ce projet serait l'une des actions prioritaires de l'Institut. Il serait évalué tous les ans par le Comité de pilotage de l'Institut du Cerveau et le Comité international d'orientation scientifique et stratégique (voir chapitre XII).

L'objectif de ce projet vise donc à mobiliser et responsabiliser l'ensemble des membres de ces sociétés savantes (10.000 environ). La Société des Neurosciences et les Fédérations de neurologie et de psychiatrie ont déjà répondu favorablement à ces demandes et ont adressé des projets détaillés et chiffrés (présentés en annexe).

La brève description du projet de la Société des Neurosciences illustre cette démarche. Il comprend quatre volets :

L'animation scientifique consiste à organiser tous les ans quatre colloques thématiques et une journée Alfred Fessard (conférence d'un chercheur français ayant apporté des contributions très significatives au cours de sa carrière, et remise de 4 prix de thèse), ainsi que

le Congrès de la Société (conférences plénières, symposiums thématiques, séances de communications affichées) qui regroupe tous les deux ans environ 1000 participants, dont de très nombreux jeunes chercheurs.

La communication et la diffusion du savoir ont pour objectif de :

- renforcer dans le cadre de la semaine du cerveau les actions de diffusion des connaissances destinées au grand public dans plusieurs villes françaises (en partenariat avec European Dana Alliance for the Brain (EDAB) et la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC) ;
- prendre en charge par un service de communication professionnel la diffusion mensuelle à la presse des avancées en neurosciences ;
- organiser des ateliers conjoints avec les associations de patients et les sociétés de neurologie et de psychiatrie pour faire le point sur une maladie ;
- organiser deux symposiums par an avec la FRC et les Fédérations de neurologie et de psychiatrie pour présenter les travaux des bénéficiaires des contrats accordés par la FRC ;
- diffuser des informations sur l'évolution des connaissances en neurosciences et sur les maladies neurologiques et mentales pour les professeurs des lycées et des collèges (chercheurs bénévoles ou mise à disposition d'un chercheur EPST détaché).

Les relations avec l'Europe et les pays francophones visent à :

- favoriser par une aide financière la participation de 50 jeunes français au congrès de la Fédération européenne des neurosciences ;
- organiser tous les deux ans une réunion conjointe avec une autre société de neurosciences européenne ;
- organiser avec d'autres partenaires un cours européen pour doctorants et post-doctorants ;
- renforcer la présence de la France à l'European Brain Council (organisation regroupant toutes les sociétés savantes et les associations de patients en Europe) en fédérant les autres sociétés savantes ;
- renforcer l'aide aux neuroscientifiques des pays francophones émergents afin qu'ils participent aux actions de la société des neurosciences.

Les réflexions stratégiques ont pour but de créer des groupes:

- de réflexion sur les 8 sous-domaines des neurosciences afin d'établir un rapport de conjoncture et prospective des neurosciences en France ;
- d'interface société des neurosciences - pouvoir public pour contribuer à la simplification de la politique de recherche en neurosciences ;
- de réflexion sur les débouchés en neurosciences en collaboration avec des associations telle que l'Association Bernard Gregory qui s'occupe de l'avenir des jeunes chercheurs.

2) Collaboration avec les fondations caritatives

L'institut du Cerveau devra collaborer avec les fondations caritatives qui soutiennent très efficacement les jeunes chercheurs et cliniciens et les équipes de neurosciences et des maladies du système nerveux. Il s'agit notamment de la Fondation de la recherche médicale (FRM), mais aussi de la Fondation de l'Institut de France, de la Fondation de l'EDF, et de la Fondation IPSEN, pour ne citer que quelques partenaires potentiels.

La Fondation pour la Recherche médicale (FRM) joue un rôle important dans le financement des jeunes chercheurs et des équipes travaillant dans le domaine des sciences du vivant incluant les neurosciences. Elle accorde également des financements pour de gros

équipements dont le montant peut varier selon les années en fonction de la qualité des équipes et des demandes.

En 2005, la FRM a soutenu 145 projets en neurosciences pour la somme de 5.900 K€ environ. Il s'agit de 137 aides du « programme permanent » (aide au retour, financement de quatrième année de thèse, financement de DEA de médecin, aide au départ en stage post-doctoral, accueil de chercheurs post-doctorants et installation de nouvelles équipes) et du soutien de 8 « équipes FRM » qui reçoivent 100 K€ par an pendant 3 ans, et qui sont sélectionnées en fonction de la qualité de leur projet scientifique. La poursuite de ce programme « équipe FRM » dépendra des entrées financières.

En 2006, la FRM a accordé 2.850 K€ pour 16 projets dans le cadre du programme spécifique « Longévité cognitive et neurosensorielle » qui correspond à une nouvelle action ponctuelle sur trois ans permettant d'attribuer jusqu'à 100 K€ par an à chacun des projets

La Fondation de l'Institut de France s'est donnée pour objectif de soutenir la recherche médicale, notamment dans le domaine des neurosciences. Elle finance une dizaine de projets de recherche sur la maladie de Parkinson d'un montant maximum de 100 K€ par an pendant trois ans, et attribue chaque année un Prix de 100 K€ à une équipe de chercheurs français ou européens de notoriété internationale en neurosciences. Le thème retenu pour 2007 est « Pathologie de la mémoire »

La Fondation de l'EDF soutient la recherche fondamentale et clinique principalement dans le domaine de la neurophysiologie, en finançant des projets et en accordant un prix annuel à des chercheurs français dont les travaux ont eu une grande portée internationale.

La **Fondation IPSEN** a pour vocation de contribuer au développement et à la diffusion des connaissances scientifiques. Ses activités centrées autour de plusieurs thèmes, dont plusieurs en rapport avec les neurosciences (la maladie d'Alzheimer, les neurosciences, la longévité, l'endocrinologie), mettent l'accent sur les pôles d'émergence du savoir (chercheurs éminents, grandes revues scientifiques et institutions prestigieuses). La Fondation publie des ouvrages de synthèse à la suite de ses diverses réunions et accorde des prix encourageant la recherche. La Fondation IPSEN s'est engagée à participer à la politique des relations internationales du futur Institut du Cerveau.

3) Elargissement et renforcement des actions de la FRC

Sans oublier les répercussions sur leurs familles, cinq à six millions de personnes sont atteintes de maladies neurologiques ou de maladies mentales, notamment les psychoses maniaco-dépressives, les dépressions, la schizophrénie ou encore la toxicomanie. Des Fondations ou Associations interviennent à différents niveaux pour aider les patients et leurs familles, participer à l'information sur ces maladies et, dans plusieurs cas, pour soutenir la recherche.

La FRC regroupe cinq Fondations ou Associations : France-Alzheimer (700.000 malades environ), la Fondation sur l'Epilepsie (500.000 malades), France-Parkinson (100.000 malades), l'Association sur la sclérose en plaques (80.000 malades) et l'Association sur la sclérose latérale amyotrophique (4.000 nouveaux cas par an). D'autres associations dont France-AVC (accidents vasculaires cérébraux, 1.000.000 personnes), France-Huntington et

des associations de maladies orphelines telle que ARAMIS (atrophie multi systématisée) sont maintenant associées à la FRC.

Sans se substituer aux actions spécifiques d'aide sociale, d'information et de recherche de chacune des associations partenaires, les objectifs de la FRC étaient, dès sa création (2000), de favoriser la recherche en neurosciences et sur les maladies neurologiques ainsi que les relations avec les sociétés savantes et l'ensemble de la communauté scientifique. La FRC souhaitait aussi intervenir comme interlocuteur privilégié des pouvoirs publics pour améliorer la politique de santé publique dans ce domaine, et contribuer aux relations internationales avec d'autres partenaires ayant les mêmes objectifs tels que DANA alliance, qui joue un rôle déterminant aux Etats-Unis et en Europe, et qui est à l'origine de la semaine mondiale sur le cerveau.

En bénéficiant de subventions d'entreprises et après avoir lancé la campagne annuelle **Neurodon** dont le retentissement est de plus en plus grand, la FRC a distribué chaque année un nombre croissant de contrats libres de recherche (fonctionnement, équipement et/ou vacations) évalués par son conseil scientifique et accordés en fonction de l'excellence des projets. Ces projets incluent aussi maintenant la psychiatrie. En 7 ans, la FRC a ainsi distribué près de 150 contrats pour un montant de 4 millions d'euros environ. Avec le soutien actif de la communauté scientifique, elle a organisé des actions d'information auprès du grand public national et régional. La FRC a aussi reversé 30 % des gains de sa collecte **Neurodon** aux fondations ou associations partenaires pour soutenir leurs actions spécifiques de recherche.

L'un des objectifs du Plan Cerveau est d'établir des relations de confiance avec les associations de patients qui seront consultées pour définir les actions d'information, d'animation et de communication destinées aux professionnels et au grand public. Contribuer à l'élargissement et au renforcement des actions de la FRC est donc une nécessité.

Plusieurs contacts ont été pris avec le Président du Conseil d'Administration et le Président et le Vice-président du Conseil Scientifique pour agir dans ce sens. Des décisions ont été prises. Le Président du Conseil d'Administration, Monsieur B. Esambert, a accepté de faire partie du Comité de préfiguration du Plan Cerveau et les maladies du système nerveux et du futur Comité de pilotage de l'Institut du Cerveau. Monsieur B. Esambert, qui a été renouvelé tous les ans depuis 7 ans dans ses fonctions de Président souhaite qu'une rotation intervienne. Il sera donc remplacé prochainement et des mesures seront prises pour faire évoluer les statuts de la FRC afin de favoriser l'adhésion d'autres associations. Des négociations seront aussi entreprises avec les membres fondateurs de la FRC et les futurs adhérents pour déterminer les modalités de collaborations entre la FRC et l'Institut du Cerveau, et renforcer avec différents partenaires, notamment les sociétés savantes, la campagne **Neurodon**.

Des Unions de familles comme l'UNAFAM et de patients comme la FNAP-PSY favorisent la recherche en psychiatrie. Ces Unions et la Fédération française de Psychiatrie sont impliquées dans un projet de Fondation pour la recherche en psychiatrie et en santé mentale en cours de réalisation à l'Hôpital Sainte-Anne. L'Institut du Cerveau se propose également de collaborer avec ces Fondations.

- XI -
INFORMATION ET COMMUNICATION CENTRALISEE

La dispersion actuelle de notre politique d'information et de communication dans le domaine des recherches sur le cerveau et les maladies du système nerveux reflète la complexité de l'organisation de notre recherche. Elle révèle également la faible coordination entre tous les partenaires qui, le plus souvent, ne mettent en valeur que leurs propres actions. Ceci retentit sur la qualité de notre communication et sur sa visibilité. La multiplicité, la très grande hétérogénéité et l'irrégularité temporelle de ces messages conduisent à un excès d'informations partielles, fragmentées, difficiles à assimiler, répertorier et retenir.

Une communication fiable et efficace nécessite des informations structurées et régulières. Pour atteindre cet objectif, les informations devront être centralisées, analysées, synthétisées et publiées dans un vecteur d'information électronique et sur papier qui doit devenir un outil de référence au niveau national, puis international.

1) La Lettre de l'Institut du Cerveau

Cette « Lettre » regrouperait les informations les plus pertinentes susceptibles d'informer et d'intéresser tous les acteurs du domaine, les partenaires et les décideurs. Elle serait publiée tous les trois ou quatre mois.

Largement diffusée et simultanément mise en ligne, cette « Lettre » devrait avoir une action fédératrice. Elle contribuerait à la visibilité de notre potentiel de recherche, de nos progrès, mais aussi de nos faiblesses. Sa traduction en anglais pour les informations de portée internationale contribuerait à la visibilité internationale du développement du Plan national sur le cerveau et les maladies du système nerveux.

Les rubriques de cette « Lettre » pourraient être : évolutions du plan national ; informations administratives et financières ; appels d'offres ; informations sur la politique des ressources humaines ; vie des neuropôles ; vie des plate-formes technologiques ; vie des Sociétés ou des Fédérations savantes, contributions des fondations et des associations de patients ; grands événements scientifiques ; avancées dans le domaine clinique et de la politique de santé ; relations internationales ; contributions libres des lecteurs...

Une telle initiative exigerait la création d'un comité de rédaction partiellement constitué en réseau en faisant appel à des représentants des différents neuropôles. Elle nécessiterait aussi la contribution de journalistes scientifiques professionnels et de spécialistes de la communication.

Pour déterminer la faisabilité de ce projet, un numéro « zéro » serait entrepris sous la direction du Professeur André Calas et d'une petite équipe qu'il souhaite constituer. Ce projet fédérateur serait financé par l'Institut du Cerveau.

2) Le site Web de l'Institut du Cerveau

La Société des Neurosciences dispose d'un excellent site et a contribué avec beaucoup d'efficacité à la création du site Web de la Fédération Européenne des Neurosciences.

Monsieur D. Poulain, Président de cette Société, et à l'origine de la création de ces sites avec le secrétariat de la Société, accepterait la responsabilité de la mise en place de ce futur site après concertation avec les autres Sociétés et Fédérations savantes partenaires de l'Institut du Cerveau. Ce projet indispensable nécessitera aussi des moyens humains et financiers qui seront à la charge de l'Institut du Cerveau.

3) Régularité des informations administratives et des appels d'offres

Les informations administratives et appels d'offres des Ministères de la Recherche et de la Santé, des Agences, des Organismes partenaires devraient être diffusés selon un calendrier régulier à des dates prédéterminées trois ou quatre fois par an au maximum. Une telle démarche aurait l'avantage d'informer simultanément l'ensemble de la communauté scientifique et médicale. Les demandeurs potentiels auraient ainsi le temps de réflexion et de préparation nécessaire pour répondre dans les meilleures conditions à ces appels d'offres.

4) Réflexion sur les moyens de diffusion des travaux scientifiques

Les transformations rapides des systèmes de diffusion des articles scientifiques exigent une réflexion. L'apparition des versions électroniques des journaux scientifiques internationaux de plus en plus nombreux dans les domaines des neurosciences, de la neurologie et de la psychiatrie s'est accompagnée d'une augmentation considérable des dépenses de publication pour les laboratoires. Ces dépenses d'autant plus importantes que les journaux sont plus prestigieux traduisent aussi les difficultés croissantes des éditeurs. L'accessibilité à ces journaux devient de plus en plus inégale et des critères autres que scientifiques entrent en jeu. Cette question nécessite une réflexion au niveau européen, à laquelle l'Institut du Cerveau devrait contribuer.

- XII -
**RELATIONS INTERNATIONALES, CONTRIBUTIONS A L'EFFORT
DE RECHERCHE ET A LA POLITIQUE DE SANTE PUBLIQUE
EUROPEENS**

Ce Plan Cerveau ne peut s'envisager sans un renforcement de la contribution de notre pays à l'effort européen aussi bien dans le domaine de la recherche fondamentale et clinique que dans celui de la santé publique.

Réciproquement, cette démarche facilitera l'évolution des modalités d'organisation de notre potentiel de recherche en neurosciences. Les compétences, la diversité des expériences de nos collègues étrangers et leurs évaluations sont indispensables.

Plusieurs mesures complémentaires doivent être envisagées pour renforcer ces relations et atteindre ces objectifs.

1) Interventions des principaux acteurs de la recherche

Il s'agira de favoriser les initiatives des Instituts fédératifs et des centres de recherche, mais surtout celles des neuropôles qui auront ainsi la possibilité de mettre en valeur leurs spécificités et leur attractivité.

2) Soutien des initiatives des Sociétés savantes

La Société des Neurosciences, la Fédération Française de Neurologie, la Fédération Française de Psychiatrie ont déjà envisagé dans leurs projets d'animation scientifique (qui seront financés par l'Institut du Cerveau) de renforcer la participation de leurs membres et surtout celle des plus jeunes chercheurs et cliniciens aux réunions européennes organisées dans leurs domaines respectifs. Cette Société et ces Fédérations envisagent aussi d'organiser plusieurs de leurs réunions annuelles ou manifestations (colloques, etc..) avec des partenaires européens.

3) Participation plus importante aux programmes de formation et de stages pré- et post-doctoraux européens

Il s'agira de favoriser la participation des jeunes chercheurs et cliniciens français aux programmes de formation et de stage pré- et post-doctoraux européens et de contribuer activement à l'organisation de ces stages pour attirer de jeunes chercheurs européens dans notre pays.

4) Renforcement et amélioration de la visibilité de notre politique d'accueil des chercheurs post-doctorants européens et d'autres pays

Cet effort devra s'effectuer sous la responsabilité des comités de pilotage des neuropôles avec le concours des Régions. La création, en liaison avec des partenaires d'autres disciplines, de résidences pour chercheurs étrangers dans chaque grande ville des neuropôles devrait contribuer à la qualité de cet accueil.

Cette politique d'accueil prioritaire contribuerait à renforcer considérablement le potentiel de recherche et le rayonnement de notre pays dans le domaine de la recherche fondamentale et clinique en neurosciences.

5) Constitution d'une cellule de « veille internationale »

La constitution d'une cellule de « veille internationale » est envisagée au sein de l'Institut du Cerveau. Cette cellule qui pourrait être organisée en réseau serait constituée de personnalités familières des modalités de représentation à Bruxelles et des différentes organisations, procédures et mécanismes européens. Cette cellule de « veille internationale » aurait la responsabilité de représenter l'Institut du Cerveau dans toutes les instances européennes et de diffuser les informations nécessaires permettant de bénéficier des dispositifs et moyens offerts par la Communauté Européenne. Elle devrait bénéficier du concours de correspondants des neuropôles.

6) Création d'un Comité d'orientation scientifique et stratégique européen de l'Institut du Cerveau

Dès le lancement du Plan National sur le cerveau et les maladies du système nerveux, il est envisagé de créer un Comité d'orientation scientifique et stratégique européen de l'Institut du Cerveau. Ses objectifs seraient de conseiller et d'évaluer régulièrement les activités de l'Institut. Constitué d'une quinzaine de collègues européens des différents secteurs de la recherche fondamentale et clinique en neurosciences, neurologie et psychiatrie, et renouvelé par moitié tous les quatre ans, ce Comité se réunirait une fois par an. Ses membres seraient rémunérés et désignés par le comité de pilotage en tenant compte des propositions des neuropôles.

Par la diversité de sa composition et son haut niveau de compétence et d'expertise, ce Comité augmenterait la visibilité de nos travaux et de notre dispositif de recherche et renforcerait notre participation à l'effort de recherche européen.

-XIII-
**FINANCEMENT DU PLAN NATIONAL SUR LE CERVEAU ET LES
MALADIES DU SYSTEME NERVEUX**

1) Nécessité d'une analyse globalisée des financements des différents partenaires pendant ces dernières années

Avoir une politique financière suppose de connaître le montant des dépenses effectuées par tous les partenaires pendant ces dernières années et de suivre son évolution. L'évaluation de la recherche ne peut se faire qu'en tenant compte de l'importance des soutiens financiers et des procédures retenues pour les accorder. Ces données sont indispensables pour comparer l'efficacité de notre potentiel de recherche dans le domaine des neurosciences et des recherches sur les maladies du système nerveux avec celui d'autres pays. Elles sont aussi nécessaires pour apprécier les marges de manœuvre permettant d'améliorer le dispositif et d'estimer l'importance des crédits supplémentaires qu'il serait nécessaire d'accorder pour obtenir un accroissement significatif des résultats. Enfin, ces données sont indispensables pour effectuer des choix cohérents et établir une programmation prévisionnelle pluriannuelle.

Il est donc nécessaire d'obtenir de chaque partenaire les données précises immédiatement comparables sur la totalité des financements globaux accordés à ces recherches (salaires, honoraires, vacations, fonctionnement, équipements, maintenance, constructions, amortissements, etc). Les sources de financements (contrats internationaux, contrats industriels, financements de fondations diverses, etc.) autres que celles de l'Etat et des Régions doivent également être prises en compte. Ces analyses nécessitent l'intervention d'experts.

Ces données sont très certainement disponibles, mais curieusement elles ne sont pas facilement accessibles. Néanmoins, des données quantitatives nous ont été données par l'Inserm et le CNRS.

2) Analyse prévisionnelle

Compte tenu de l'importance du domaine sur le plan économique et social et des enjeux de recherche fondamentale et clinique, sans oublier les répercussions sur la politique de santé, le financement du Plan Cerveau, sous forme d'un engagement pluriannuel, devrait être supérieur au montant accordé au Plan Cancer. En effet, une étude économique récente du financement de la recherche en neurosciences au niveau européen (European Journal of Neuroscience, Vol 24 pp 2691-2693, 2006, European Journal of Neuroscience pp 1-24, 2006, voir note en annexe) permet de faire les principales constatations suivantes :

- **En Europe, le total des dépenses des maladies neurologiques et mentales pour la société est deux fois plus élevé que celui des maladies cancéreuses. Par contre, le montant des financements publics pour la recherche sur le cancer est environ deux fois plus élevé que celui de la recherche sur le cerveau.**

- **Globalement (financement public et financement industriel) le montant des dépenses de recherche sur le cerveau est quatre fois plus élevé aux Etats-Unis qu'en Europe.**
- **Les contributions respectives de l'industrie, des pouvoirs publics et des associations caritatives sont de 58%, 39% et 3% aux Etats-Unis et de 79%, 16% et 5% en Europe.**
- **En France, le montant de la dépense publique de recherche sur le cerveau est environ trois fois moins élevé qu'en Grande-Bretagne et sensiblement supérieur à celui de l'Allemagne.**

Plusieurs financements doivent être envisagés en 2007 et la programmation financière devrait être pluriannuelle.

1) Moyens supplémentaires de l'enveloppe budgétaire des organismes et de l'ANR destinés aux neurosciences, maladies mentales et maladies neurologiques

Organismes : Comme déjà signalé, les dépenses globales de recherche (fonctionnement et masse salariale) de l'Inserm et du CNRS sont très voisines (environ 60 M€ HT), mais les dépenses de fonctionnement sont nettement supérieures à l'Inserm qu'au CNRS (14.3 M€ HT et 7.7 M€). Un simple rééquilibrage nécessiterait 7 M€ et une augmentation moyenne de 5 à 10% pour les deux organismes de l'ordre de 1.4 à 2.8 M€, ce qui correspondrait à un total de 8.4 à 9.8 M€ environ. (environ M€ HT 9.1)

L'augmentation du financement des plates-formes technologiques par le CEA n'a pas été envisagée dans cette évaluation.

ANR : accroissement de l'enveloppe budgétaire neurosciences, maladies mentales et maladies neurologiques de 19 à 21 M€ soit une augmentation de 2 M€. Par ailleurs, l'ANR crée une action « Vieillesse » d'un montant de 3 M€. Au total, l'action de l'ANR au bénéfice des neurosciences serait de 24 M€ en augmentation de 5 M€ entre 2006 et 2007. (environ M€ HT 5.0)

2) Financement de l'Institut du Cerveau

L'institut du Cerveau est une structure administrative légère qui sera composée d'environ 5 personnels. Plusieurs postes budgétaires sont à envisager.

a) Budget propre de l'Institut du Cerveau : (M€ HT 0.6)

Fonctionnement et salaires : 240 K€

Indemnités pour les membres du comité de pilotage (20 personnes se réunissant 1 fois par mois): $1.5k€ \times 20 \times 12 = 360k€$

b) Animation scientifique par les sociétés savantes : (M€ HT 0.6)

200 k€ par société ou fédération soit $200 \times 3 = 0.6M€$ (cette subvention devra éventuellement être portée à 0.8 M€ si la société de gérontologie rejoint l'Institut du Cerveau)

c) Information et communication centralisée et régionale : (M€HT 0.25)

Cette action implique des personnels et du fonctionnement dont une partie devra être soustraite par des spécialistes pour l'impression de la brochure, la construction du site Web etc.....

d) Action complémentaire pour les programmes post-doctoraux régionaux : (M€HT 2.4)

40 postes pour l'ensemble des neuropôles soit au total : 40 x 60 000 €

Ce nombre se justifie par le nombre de formations Inserm et CNRS (140 environ) et de l'importance de ce programme pour renforcer notre potentiel et notre visibilité internationale.

e) Cellule de veille à Bruxelles pour les relations internationales : (M€HT 0.2)

Cette cellule nécessitera la contribution d'un chercheur en détachement à Bruxelles et d'un secrétariat plus des frais de fonctionnement incluant la location du bureau et des frais de mission soit : 0.2M€

f) Comité d'orientation scientifique et stratégique européen : (M€HT 0.05)

Ce poste doit couvrir le transport, l'hébergement (2 nuits à 120€ chacune) et une indemnité journalière (750€). Une estimation permet d'évaluer ce poste à 0.05M€

3) Financement des Neuropôles:

Il s'agit de lancer des actions structurantes lourdes dans chaque neuropôle en relation avec des partenaires régionaux: par comparaison au financement des cancéropôles on peut envisager un financement d'ensemencement du Ministère de 0.6M€par Neuropôle (0.6x7=4.2 M€)

La contribution ministérielle s'élèverait donc à : **M€HT 4.2**

Les régions devraient décupler la subvention puisqu'il s'agit de soutenir des opérations structurantes régionales. Cette subvention pourrait donc varier pour chaque neuropôle, mais on peut estimer 5M€Neuropôle soit : **M€HT 35.0**

4) Total des financements supplémentaires en M€HT

Organismes :	9.1	
ANR :	5.0	
Action spécifique :	8.3	
Régions :	35.0	
	<hr/>	
Total	57.4	(dont 22.4 de l'Etat)

XIV CONCLUSIONS : PHASES DU PLAN ET PRINCIPALES PROPOSITIONS

1) Rappel des objectifs

Plusieurs objectifs étaient recherchés dans l'élaboration du Plan national du cerveau et des maladies du système nerveux (Plan Cerveau).

- Tenir compte des différents dispositifs mis en œuvre dans le cadre de la nouvelle Loi de la recherche ;
- Simplifier les structures, accélérer les procédures, rendre les équipes et les centres de recherche plus réactifs ;
- Favoriser les collaborations ainsi que préciser et répartir les rôles des principaux acteurs de l'Etat tout en coordonnant leurs actions ;
- Amplifier les relations entre les chercheurs et cliniciens des secteurs public et industriel ;
- Favoriser les échanges avec les Associations de patients et leurs familles et les Fondations caritatives.
- Inscrire nos actions dans le contexte européen, c'est-à-dire accroître les échanges et mettre à profit l'expertise et les avis des collègues européens, et plus généralement, assurer une plus grande visibilité internationale de l'ensemble de nos actions.

Créer une dynamique dans ce domaine de recherche nécessite une responsabilisation plus importante des acteurs, une décentralisation et une plus grande rapidité des prises de décision et de leur mise en œuvre, mais aussi la transparence des informations et une bonne communication.

Le Plan Cerveau devrait également améliorer les structures d'hospitalisation et de soins et accorder une importance majeure aux problèmes sociétaux posés par la gérontologie, les maladies neurodégénératives et psychiatriques (incluant la toxicomanie), ainsi que la consommation excessive de médicaments psychotropes. En tenant compte de l'expérience du Plan Cancer, des réflexions et des expertises complémentaires seront nécessaires pour compléter les propositions de ce Plan Cerveau. Il s'agit non seulement de renforcer la recherche fondamentale et clinique ainsi que l'innovation technologique, mais d'y intégrer également les sciences humaines et économiques.

La réussite de ce Plan ne dépendra pas uniquement de la volonté et de la détermination des acteurs et de la cohérence des propositions. Elle sera aussi largement tributaire de l'importance des moyens financiers et humains supplémentaires accordés par le gouvernement pour rattraper le retard et faire face à la compétition internationale. Un atout décisif pour la crédibilité de ce Plan sera de montrer que les différentes actions envisagées sont effectivement réalisables par un financement approprié et selon un calendrier bien défini.

2) Principales phases du Plan Cerveau

Plusieurs facteurs interviennent dans la dynamique d'un Plan : la complémentarité des propositions, le phasage de leur mise en œuvre et surtout l'adhésion des acteurs. De nombreuses concertations et très vraisemblablement des ajustements seront donc nécessaires.

Ceci nous a conduit à répartir les propositions en six groupes :

- Celles qui sont structurantes et organisationnelles ;
- Celles qui concernent la stratégie et l'animation scientifiques, l'information, la communication et les relations internationales ;
- Celles qui concernent la recherche fondamentale, la recherche clinique et le plan Alzheimer ;
- Celles qui sont relatives aux relations entre les secteurs public et industriel, dont certaines peuvent exiger des stratégies à plus long terme ;
- Celles qui sont les plus déterminantes pour l'avenir. Elles concernent la politique des ressources humaines, plus délicate et plus difficile à mettre en œuvre et ne sont pas dans tous les cas spécifiques aux neurosciences et maladies du système nerveux.

Plusieurs propositions des trois premiers groupes peuvent être mises en œuvre rapidement, des projets ayant déjà été préparés par les représentants de la communauté scientifique. Les actions envisagées devraient avoir un fort impact psychologique et mobilisateur.

Les propositions du quatrième groupe s'inscrivent pour l'essentiel dans la politique des pôles de compétitivité. Elles sont aussi dépendantes de la réussite de certaines actions envisagées dans les deux premiers groupes de propositions et du développement de relations avec de nouveaux secteurs industriels.

Certaines propositions du quatrième groupe impliqueront des investissements à plus long terme. Elles pourraient nécessiter des analyses plus approfondies et susciter des débats.

Plusieurs des 23 propositions se chevauchent partiellement, ce qui explique certaines redondances.

3) Propositions structurantes et organisationnelles :

Proposition 1 : Création de 7 neuropôles régionaux

Dans plusieurs cas, les coordinateurs désignés dans le comité de préfiguration ont déjà établi des projets fédérateurs.

Sauf particularités locales, la répartition géographique des neuropôles sera identique à celle des cancéropôles.

Les neuropôles disposeront d'un comité de pilotage, dont la constitution reflètera la diversité des acteurs locaux afin de favoriser un maillage en réseau de groupes de compétences spécifiques au niveau national. Ce comité de pilotage local sera chargé d'élaborer un projet régional fédérateur en mettant en valeur les forces, les faiblesses et les propositions.

Les principaux objectifs seront de :

- Créer une dynamique de structuration et d'animation scientifique dans le domaine des neurosciences par des instances régionales de communication qui favoriseront les interactions entre recherche fondamentale, recherche clinique et recherche industrielle, sans négliger les interactions avec des disciplines différentes, sources de découvertes innovantes.
- Favoriser le regroupement des formations de recherche et de soins au sein de pôles d'excellence dans des Réseaux Thématiques de Recherche Avancée (RTRA) ou des Réseaux (ou Centres) Thématiques de Recherche et de Soins (RTRS/CTRS).
- Renforcer les plates-formes technologiques : des plates-formes intéressant plusieurs disciplines ou consacrées à l'exploration fonctionnelle neurologique et psychiatrique sont déjà disponibles. Une évaluation sera nécessaire pour celles plus spécifiques des neurosciences afin d'éviter les redondances et envisager si nécessaire de nouvelles créations. La priorité sera de focaliser les moyens sur les plates-formes les plus opérationnelles utiles à la communauté et qui doivent non seulement être des lieux d'excellence et de rencontre pour plusieurs équipes, mais aussi contribuer à amplifier les relations internationales. En renforçant l'innovation technologique, le CEA continuera à jouer un rôle déterminant dans le développement de plusieurs de ces plates-formes.
- Seulement deux centres d'investigations cliniques ont une vocation pour la recherche neurologique et psychiatrique. Leurs modalités de fonctionnement doivent être améliorées pour renforcer la recherche neurologique et psychiatrique et les rendre plus compétitifs avec certains centres européens plus attractifs pour les équipes de l'industrie pharmaceutique.
- Créer très tôt dans le cursus universitaire des programmes incitatifs afin d'augmenter l'intérêt des jeunes pour les neurosciences.
- Contribuer à la politique d'information, de communication et de diffusion des connaissances.
- Participer très activement à la politique des relations internationales.
- Favoriser le retour des jeunes chercheurs en stage à l'étranger et créer avec le soutien des régions un programme post-doctoral attractif pour les chercheurs étrangers.

Proposition 2 : Mise en place de l'Institut du Cerveau

Sans ajouter à la complexité de notre dispositif de recherche, l'objectif est de créer une structure ne devant pas se substituer aux autres partenaires et alourdir ainsi le dispositif de recherche. Elle doit se charger de proposer et conduire une stratégie nationale en matière de recherche sur le **cerveau et les maladies du système nerveux**. Il s'agit de donner l'impulsion indispensable et d'assurer une coordination transversale des différents partenaires et des neuropôles pour obtenir une cohérence à l'échelle nationale.

Les partenaires seront les ministères en charge de la recherche et de l'innovation technologique, de la santé et des solidarités, de la défense, les universités, dont les CHU, l'Inserm, le CNRS, le CEA, l'INRIA, ainsi que des acteurs institutionnels comme la MILDT.

Inspiré du modèle des nouveaux Instituts virtuels de recherche en Santé publique du Canada, l'Institut du Cerveau sera une structure légère qui disposera d'une cellule administrative restreinte dont la gestion sera déléguée à un établissement support pour bénéficier de l'environnement administratif et technique. Il disposera aussi d'un comité de pilotage constitué de trois groupes de personnalités (au total une vingtaine environ) : les représentants institutionnels, les représentants des neuropôles et les représentants de la société civile (industrie, associations de patients, experts de l'hospitalisation, etc). L'Institut du Cerveau bénéficiera également du concours d'experts pour des questions spécifiques et de conseillers pour les questions d'information et de communication nationale et pour les relations internationales.

Il sera aussi chargé de :

- Nommer le Comité d'orientation stratégique et scientifique européen et tenir compte de ses avis et suggestions.
- Favoriser les interactions entre neuropôles et dynamiser la recherche en neurosciences en facilitant les actions structurantes régionales et nationales.
- Susciter l'animation scientifique en interaction avec les Fondations privées, les Sociétés savantes et les Associations de patients.
- Créer des vecteurs de communication afin d'augmenter la visibilité du domaine et l'attractivité des jeunes vers la discipline.
- Constituer une cellule de veille scientifique européenne et internationale qui représentera les neurosciences et les disciplines neurologiques et psychiatriques françaises au sein des organismes européens et qui diffusera les informations en émanant.

L'Institut du Cerveau ne financera que des actions « structurantes » au niveau national et régional (neuropôles). Conformément à la loi de programme pour la recherche du 18 avril 2006, l'Agence nationale d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (AERES) sera chargée de l'évaluation des activités des équipes et des structures de recherche, ainsi que celles de l'Institut du Cerveau.

Proposition 3 : Créer des formations de recherche tripartites Inserm-CNRS-Universités

L'Inserm et le CNRS ont largement contribué à l'accroissement de notre potentiel de recherche, mais leur compétition parfois excessive doit se transformer en une collaboration plus étroite. La création de diverses « Agences », la mise en place de « Plans » (cancer, cerveau) et la nécessité d'une certaine autonomie des grands établissements de recherche et d'enseignement supérieur, diminuent la marge de manœuvre de ces organismes et imposent une redéfinition de leurs rôles.

Ces deux organismes devraient participer à l'élaboration de la politique stratégique de la recherche en liaison avec l'Institut du Cerveau et les neuropôles tout en tenant compte des suggestions des Sociétés savantes. Ils devront focaliser leurs efforts sur les équipes dont ils ont la responsabilité, en améliorant dans certains cas leur environnement (conditions de travail), en leur assurant un financement de base suffisant, et en renforçant la politique des ressources humaines. La priorité sera aussi de simplifier les procédures et rendre le dispositif général plus réactif.

Récemment, ces deux organismes ont fait des efforts pour harmoniser certains aspects de leur politique, notamment en créant des centres de recherche mixtes Inserm-CNRS-Université, et en favorisant l'émergence de pôles d'excellences regroupant des entités dépendantes de plusieurs organismes dans les RTRA ou les RTRS (CTRS).

Cette harmonisation doit être accélérée dans le domaine prioritaire du cerveau et des maladies du système nerveux par la définition d'objectifs communs à atteindre selon un calendrier négocié. Il serait en effet souhaitable de :

- Transformer après évaluation une grande partie des unités Inserm-Université et CNRS-Université en formations tripartites lorsque des personnels des deux organismes et de l'Université sont présents dans les laboratoires ;
- Augmenter les financements de base de ces formations tripartites qui devraient atteindre 50 % de la totalité des ressources, celles-ci étant complétées par des contrats de l'ANR ou d'autres Institutions et Fondations, sans oublier les contrats industriels et ceux de la Communauté européenne ;
- Harmoniser la politique de recrutement des chercheurs, enseignants-chercheurs et ITA pour ces formations tripartites en tenant compte des stratégies choisies en recherche fondamentale et recherche clinique ;
- Trouver, en relation avec les universités, des solutions pour simplifier et harmoniser les modalités de la gestion financière et des ressources humaines. Sur certains sites, les dispositifs administratifs des établissements hôtes pourraient être utilisés de façon expérimentale et sur la base du volontariat ;
- Etablir un programme commun pour la création des jeunes équipes afin de trouver le meilleur environnement et d'assurer le démarrage rapide des activités de ces équipes.

4) Stratégie d'animation scientifique, d'information et de communication

Proposition 1: Création d'un Comité d'orientation scientifique et stratégique européen et d'une « cellule de veille internationale »

Deux actions principales sont préconisées :

- Dès le lancement du Plan, mettre en place un **Comité d'orientation scientifique et stratégique européen de l'Institut du Cerveau**.
Ce comité, qui se réunirait une fois par an, sera chargé de suivre et d'évaluer toutes les étapes du plan, les contributions des différents partenaires et de favoriser le développement de la politique internationale. Il sera constitué d'une quinzaine de collègues européens représentant les différents secteurs de la recherche fondamentale et clinique en neurosciences, neurologie et psychiatrie. Ses membres seront désignés par le Comité de pilotage de l'Institut virtuel en concertation avec les Comités de pilotage des neuropôles. Le Comité sera renouvelé par moitié tous les quatre ans et ses membres seront rétribués.
- Organiser une **cellule de veille internationale de l'Institut du Cerveau**. Celle-ci comprendrait quelques personnalités familières des questions et des structures européennes. Elle serait organisée en réseau, en bénéficiant de correspondants des neuropôles. Cette cellule aurait la responsabilité de représenter l'Institut dans les instances européennes, de diffuser les informations nécessaires permettant de

bénéficier des dispositifs et moyens offerts par la Communauté Européenne et de favoriser les rencontres scientifiques au niveau européen.

Des mesures complémentaires sont envisagées pour renforcer les relations internationales :

- Favoriser les initiatives des neuropôles et des Sociétés savantes ;
- Participer plus activement aux programmes de formation et de stages pré- et post-doctoraux européens ;
- Améliorer la visibilité de notre politique d'accueil des chercheurs post-doctorants européens et d'autres pays. Cet effort devra s'effectuer avec le concours des régions et sous la responsabilité des comités de pilotage des neuropôles. Cette politique d'accueil prioritaire contribuera à renforcer notre potentiel de recherche et le rayonnement de la recherche fondamentale et clinique en neurosciences ;
- Collaborer avec la Fondation IPSEN en bénéficiant de ses compétences et de ses réseaux internationaux pour organiser des échanges de haut niveau et favoriser ainsi la diffusion des connaissances au niveau international.

Proposition 2 : Favoriser les actions d'animation scientifique des Sociétés savantes et les collaborations avec les Fondations caritatives et les Associations de patients et de leurs familles.

Trois mesures sont envisagées :

- Financer (150.000 à 200.000 euros environ par an) des projets d'animation scientifique, de promotion des jeunes chercheurs, de diffusion du savoir, d'échanges avec les Associations de patients et leur famille, et de relations internationales, préparés par la **Société des Neurosciences**, la **Fédération française de neurologie** et la **Fédération de recherche en psychiatrie**. Ces trois partenaires (10.000 membres environ) ont déjà fourni des projets précis et chiffrés qui comprennent également des actions communes favorisant le rapprochement des neurobiologistes, des neurologues et des psychiatres. La **Société de gérontologie** sera également contactée pour participer à ce projet fédérateur et de responsabilisation de la communauté scientifique.
- **Inciter des collaborations avec des Fondations** qui jouent un rôle important pour le financement des jeunes chercheurs, des jeunes équipes, des projets de recherche fondamentale et clinique (FRM, Fondation de France, Fondation EDF, etc).
- **Elargir le périmètre de la Fondation de Recherche sur le Cerveau (FRC) et renforcer ses actions, notamment la campagne « Neurodon »**. La FRC regroupe déjà cinq Fondations ou Associations (France-Alzheimer, France-Parkinson, la Fondation de recherche sur l'épilepsie, l'Association de recherche sur la sclérose en plaques et l'Association sur la Sclérose Latérale Amyotrophique) ; des négociations sont en cours pour l'adhésion de nouveaux membres (France-AVC, France Huntington etc). **Des démarches semblables seront entreprises avec des Associations de patients en psychiatrie et notamment l'UNAFAM.**

Proposition 3 : Communication et information centralisée pour assurer le rayonnement du Plan Cerveau au niveau national puis international

Un **site web** sera créé et une **Lettre de l'Institut du Cerveau** sera publiée tous les trois ou quatre mois (versions électronique et papier) afin de centraliser, analyser et synthétiser toutes les informations, et assurer une bonne visibilité de la communication. Il est nécessaire de remédier à la multiplicité des politiques d'information et de communication des partenaires actuels souvent trop fragmentaires et qui ne favorisent pas la lisibilité nationale et internationale des actions dans le domaine.

Cette *Lettre* fera le point sur les évolutions du Plan Cerveau, -les informations administratives et financières, -les informations sur la politique des ressources humaines, -la vie des neuropôles et des plateformes technologiques, -la vie des Sociétés et des Fédérations savantes, -les contributions des Fondations et des Associations de patients, -les événements scientifiques, -les relations internationales, -les contributions des lecteurs, etc. Des articles choisis seront traduits en anglais pour renforcer la visibilité internationale de notre dispositif de recherche.

Ce projet fédérateur nécessitera les contributions de quelques professionnels et d'une équipe de correspondants organisée en réseau avec les neuropôles.

Le site Web et la *Lettre* seront financés par l'Institut du Cerveau, car il s'agit d'actions structurantes.

5) Principales actions en recherche fondamentale et recherche clinique

Recherche fondamentale

Proposition 1: Effectuer le bilan de nos forces et de nos faiblesses en recherche fondamentale

Il s'agit de faire la synthèse des évaluations déjà effectuées par l'AERES, et dans certains cas par les neuropôles, tout en tenant compte des appréciations des organismes ou des universités afin de déterminer les axes forts, et de définir une politique prospective pour la création des jeunes équipes, le développement des formations doctorales et de la formation post-doctorale des jeunes chercheurs.

Proposition 2: Renforcer les axes forts et définir de nouvelles stratégies pour les nouveaux axes à développer

La recherche fondamentale est difficilement programmable, mais il faut néanmoins faire des choix. La proposition 1 permettra de dégager les axes forts qui seront privilégiés. Par exemple, plusieurs directions semblent prioritaires, les études aux niveaux moléculaire et cellulaire nécessitant dans certains cas un rapprochement des neurosciences et des nanosciences, les études sur le développement, et enfin l'analyse, par de nouveaux concepts et de nouvelles approches expérimentales, des systèmes intégrés et des fonctions cérébrales. Cette réflexion nécessite de tenir compte des propositions des neuropôles. Associées à une politique de formation et d'aide au retour des chercheurs en stage à l'étranger, des collaborations européennes devraient être établies pour l'émergence de nouveaux axes insuffisamment développés dans notre pays.

Recherche clinique

Proposition 3 : Favoriser l'interface clinico-scientifique en neurologie

Plusieurs mesures sont envisagées : regroupement des neurologues et des neurobiologistes dans certains centres d'excellence ou dans des réseaux ; formation d'interfaces multi-disciplinaires génératrices d'effets synergiques, et surtout **reconnaissance pour le déroulement des carrières de la double activité clinique/recherche en créant des postes dans lesquels la valence universitaire serait remplacée par la valence recherche**. Attirer les internes et les jeunes médecins vers la recherche est en effet une action prioritaire car pour l'instant les carrières ne sont plus suffisamment attractives.

Proposition 4 : Renforcer les centres d'investigation clinique spécialisés en neurologie par la création de postes de médecins de recherche clinique.

Proposition 5 : Améliorer la prise en charge du handicap neurologique par les diverses mesures complémentaires proposées dans le rapport.

Recherche psychiatrique

Proposition 6 : Renforcer les recherches pluridisciplinaires et les analyses des systèmes intégrés, en améliorant les liens entre les psychiatres et les chercheurs.

Proposition 7 : Favoriser les démarches permettant d'atteindre des masses critiques dans certains domaines de recherche :

Choisir des projets transversaux sur un même site ou en réseau, regrouper plusieurs équipes sur un même site, et favoriser le retour des jeunes psychiatres post-doctorants à l'étranger par une politique d'orientation et d'intégration dans des équipes déjà bien structurées.

Proposition 8 : Enfin, renforcer les liens avec les différents partenaires (fédération française de psychiatrie, associations de patients, collègues européens) pour créer une véritable communauté de recherche dans ce domaine.

Plan maladie d'Alzheimer et maladies apparentées

Proposition 9 : Lancement d'un Plan national sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées

Animé par le Professeur B. Dubois, un groupe de réflexion comprenant les principaux acteurs du domaine a permis la structuration d'un plan d'action qui pourrait être lancé dès le début de l'année 2007 en accord avec l'engagement déjà pris par le gouvernement.

Trois mesures complémentaires sont envisagées :

- **Soutenir la recherche de façon diversifiée.** Plusieurs niveaux sont envisagés : identifier la cause de la maladie, bloquer la cascade biologique aboutissant à l'apparition des symptômes, intervenir sur les facteurs associés, et enfin améliorer les conditions d'un diagnostic précoce ;
- **Constituer un réseau national de recherche** regroupant dans des centres régionaux

les compétences reconnues en recherche fondamentale et en recherche clinique ;

- **Mettre en place un réseau d'appui** constitué des centres de prise en charge régionaux afin d'éviter le cloisonnement entre la recherche et la prise en charge des patients ;

Les relations entre ces différentes actions et les moyens nécessaires pour les mettre en œuvre sont clairement définis dans le plan.

6) Relations entre les secteurs public et industriel

Les actions en cours seront favorisées.

Proposition 1 : Renforcer les actions du CEA et des pôles de compétitivité

- Favoriser les actions du CEA dans la construction de plates-formes technologiques innovantes dans le domaine de l'imagerie cérébrale ;
- Favoriser le développement des pôles de compétitivité. Toutefois peu d'entre eux incluent des programmes de recherche importants dans le domaine des maladies neurologiques et des maladies mentales qui, par ses impacts sociaux et économiques, est une priorité de l'Industrie Pharmaceutique.

Proposition 2 : Renforcement des liens avec l'Industrie Pharmaceutique

Des difficultés semblent apparaître pour les collaborations avec l'Industrie Pharmaceutique. Elles sont liées à la concentration de l'industrie pharmaceutique et au processus de mondialisation, qui diminuent le nombre de partenaires potentiels pour les équipes publiques de recherche. Elles résultent également des exigences plus élevées des laboratoires pharmaceutiques qui sont confrontés à une compétition internationale intense, aux difficultés particulières de la recherche clinique et de la mise sur le marché de molécules innovantes dans le domaine des maladies neurologiques et psychiatriques. Deux mesures peuvent être envisagées pour remédier à cette situation :

- Renforcer le niveau, les compétences et la réactivité des **centres d'investigations cliniques spécialisés dans le domaine des maladies neurologiques et psychiatriques** pour qu'ils deviennent plus compétitifs avec certains centres européens et favorisent ainsi les collaborations avec les équipes des grands laboratoires pharmaceutiques.
- **Négocier avec des partenaires de l'Industrie Pharmaceutique pour créer une ou deux structures mixtes de recherche en amont comme cela a été fait dans d'autres secteurs de recherche.** Le développement de centres et de pôles d'excellence de recherche ayant une masse critique suffisante devrait favoriser ces négociations. Il pourrait aussi contribuer à l'émergence de sociétés de biotechnologie d'une importance significative dans le domaine des maladies du système nerveux, sociétés qui ne peuvent réussir que si elles acquièrent rapidement une dimension européenne.

Proposition 3 : Favoriser les relations entre certains spécialistes des neurosciences, notamment ceux des neurosciences cognitives, avec les groupes industriels intéressés par

l'analyse des systèmes complexes pour accélérer le développement de la neuro-robotique et de ses applications.

7) Politique des ressources humaines

Proposition 1 : Effectuer une synthèse de l'état des lieux et une analyse prospective

En faisant appel aux différents partenaires, déterminer globalement les effectifs des ressources humaines dans le domaine des neurosciences et de la recherche en neurologie et psychiatrie (enseignants-chercheurs universitaires, chercheurs des organismes Inserm, CNRS, CEA etc, ITA des universités et des organismes de recherche). Cette analyse nécessite les contributions de différents experts. Elle devrait être quantitative, mais aussi qualitative, afin de mieux cerner, comparer et évaluer les ressources humaines dans les principaux axes de recherche fondamentale et clinique.

Cette démarche semble indispensable pour fournir des éclairages sur la politique de recrutements des enseignants, des chercheurs, des cliniciens, des ingénieurs et des personnels administratifs, et ceci d'autant plus que nous sommes confrontés à une période de nombreux départs à la retraite de personnels.

Proposition 2 : Améliorer la politique de formation.

- Améliorer la lisibilité des formations offertes ;
- Identifier les sites (neuropôles) par leurs thématiques fortes et promouvoir la coopération au sein des sites ;
- Créer des réseaux de formation thématique soutenant les réseaux de recherche ;
- Organiser des écoles thématiques en nombre significatif et promouvoir leur internationalisation.

Proposition 3 : Créer une filière unique d'enseignants-chercheurs (ou chercheurs-enseignants) universitaires et procéder à l'accélération du déroulement des carrières des enseignants chercheurs, mais aussi des ITA.

Les nombreux départs à la retraite dans les prochaines années de tous les acteurs de la recherche fournissent l'occasion unique de modifier et d'améliorer la politique des ressources humaines.

Une filière unique d'enseignants-chercheurs universitaires faciliterait l'organisation et la gestion des ressources humaines au sein des laboratoires tout en permettant les évolutions des fonctions au cours des carrières.

Cette mesure doit être associée à une indispensable politique de revalorisation des salaires, ce qui nécessite une amélioration des procédures d'évaluation. Ces procédures doivent être plus rigoureuses, plus personnalisées et par conséquent moins centralisées. Des carrières accélérées et des primes conséquentes devraient être accordées aux enseignants-chercheurs ayant une activité scientifique particulièrement remarquable ou assurant avec efficacité des responsabilités importantes pour la collectivité.

Une meilleure efficacité des équipes ou des centres de recherche nécessite un recrutement renforcé d'ITA, mais aussi une meilleure évaluation de leurs activités et une amélioration du déroulement de leur carrière.

Proposition 4 : Aide au retour des post-doctorants français

Un programme d'aide au retour des post-doctorants français en stage à l'étranger, devrait être mis en place. Il devrait leur assurer pendant un temps déterminé des salaires suffisamment attractifs et s'intégrer à la nouvelle politique de recrutement de la filière unique des chercheurs-enseignants universitaires pour éviter la formation d'un corps de hors-statut.

Ce programme devrait aussi comprendre une politique d'orientation favorisant l'intégration de ces jeunes chercheurs dans des formations ou des centres d'excellence. Il pourrait être également associé au programme commun de création de jeunes équipes de l'Inserm et du CNRS, ces jeunes équipes devant préférentiellement être localisées, au moins temporairement, au sein d'IFR ou de centres performants et structurés afin de disposer des plates-formes technologiques (animaleries, etc) et de l'environnement scientifique approprié.

Proposition 5 : Programmes post-doctoraux des chercheurs étrangers

Des programmes post-doctoraux bien identifiés, élaborés par chacun des neuropôles, et de ce fait ayant chacun ses spécificités, permettraient non seulement de mettre en valeur nos capacités d'accueil, d'accroître notre potentiel de recherche, mais aussi d'amplifier nos relations internationales.

Ces programmes seraient financés par l'Institut du Cerveau et les Régions.

8) Financement du Plan Cerveau

Compte tenu de l'importance du domaine sur le plan économique et social et des enjeux de recherche fondamentale et clinique, sans oublier les répercussions sur la politique de santé, le financement du Plan Cerveau, sous forme d'un engagement pluriannuel, devrait être supérieur au montant accordé au Plan Cancer. En effet, une étude économique récente du financement de la recherche en neurosciences au niveau européen (European Journal of Neuroscience, Vol 24 pp 2691-2693, 2006, European Journal of Neuroscience pp 1-24, 2006, voir note en annexe) permet de faire les principales constatations suivantes :

- **En Europe, le total des dépenses des maladies neurologiques et mentales pour la société est deux fois plus élevé que celui des maladies cancéreuses. Par contre, le montant des financements publics pour la recherche sur le cancer est environ deux fois plus élevé que celui de la recherche sur le cerveau.**
- **Globalement (financement public et financement industriel) le montant des dépenses de recherche sur le cerveau est quatre fois plus élevé aux Etats-Unis qu'en Europe.**
- **Les contributions respectives de l'industrie, des pouvoirs publics et des associations caritatives sont de 58%, 39% et 3% aux Etats-Unis et de 79%, 16% et 5% en Europe.**
- **En France, le montant de la dépense publique de recherche sur le cerveau est environ trois fois moins élevé qu'en Grande-Bretagne et sensiblement supérieur à celui de l'Allemagne.**

Plusieurs financements doivent être envisagés en 2007 et la programmation financière devrait être pluriannuelle.

1) Moyens supplémentaires de l'enveloppe budgétaire des organismes et de l'ANR destinés aux neurosciences, maladies mentales et maladies neurologiques

Organismes : Comme déjà signalé, les dépenses globales de recherche (fonctionnement et masse salariale) de l'Inserm et du CNRS sont très voisines (environ 60 M€HT), mais les dépenses de fonctionnement sont nettement supérieures à l'Inserm qu'au CNRS (14.3 M€HT et 7.7 M€). Un simple rééquilibrage nécessiterait 7 M€ et une augmentation moyenne de 5 à 10% pour les deux organismes de l'ordre de 1.4 à 2.8 M€, ce qui correspondrait à un total de 8.4 à 9.8 M€ environ. (environ M€HT 9.1)

L'augmentation du financement des plates-formes technologiques par le CEA n'a pas été envisagée dans cette évaluation.

ANR : accroissement de l'enveloppe budgétaire neurosciences, maladies mentales et maladies neurologiques de 19 à 21 M€ soit une augmentation de 2 M€. Par ailleurs, l'ANR crée une action « Vieillesse » d'un montant de 3 M€. Au total, l'action de l'ANR au bénéfice des neurosciences serait de 24 M€ en augmentation de 5 M€ entre 2006 et 2007. (environ M€HT 5.0)

2) Financement de l'Institut du Cerveau

L'institut du Cerveau est une structure administrative légère qui sera composée d'environ 5 personnels. Plusieurs postes budgétaires sont à envisager.

a) Budget propre de l'Institut du Cerveau : (M€HT 0.6)

Fonctionnement et salaires : 240 K€

Indemnités pour les membres du comité de pilotage (20 personnes se réunissant 1 fois par mois): $1.5k€ \times 20 \times 12 = 360k€$

b) Animation scientifique par les sociétés savantes : (M€HT 0.6)

200 k€ par société ou fédération soit $200 \times 3 = 0.6M€$ (cette subvention devra éventuellement être portée à 0.8 M€ si la société de gérontologie rejoint l'Institut du Cerveau)

c) Information et communication centralisée et régionale : (M€HT 0.25)

Cette action implique des personnels et du fonctionnement dont une partie devra être soustraite par des spécialistes pour l'impression de la brochure, la construction du site Web etc.....

d) Action complémentaire pour les programmes post-doctoraux régionaux : (M€HT 2.4)

40 postes pour l'ensemble des neuropôles soit au total : $40 \times 60\,000 €$

Ce nombre se justifie par le nombre de formations Inserm et CNRS (140 environ) et de l'importance de ce programme pour renforcer notre potentiel et notre visibilité internationale.

e) Cellule de veille à Bruxelles pour les relations internationales : (M€HT 0.2)

Cette cellule nécessitera la contribution d'un chercheur en détachement à Bruxelles et d'un secrétariat plus des frais de fonctionnement incluant la location du bureau et des frais de mission soit : 0.2M€

f) Comité d'orientation scientifique et stratégique européen : (M€HT 0.05)

Ce poste doit couvrir le transport, l'hébergement (2 nuits à 120€par nuit) et une indemnité journalière (750€). Une estimation évalue ce poste à 0.05M€

3) **Financement des Neuropôles:**

Il s'agit de lancer des actions structurantes lourdes dans chaque neuropôle en relation avec des partenaires régionaux: par comparaison au financement des cancéropôles on peut envisager un financement d'ensemencement du Ministère de 0.6M€par Neuropôle ($0.6 \times 7 = 4.2$ M€)

La contribution ministérielle s'élèverait donc à : **M€HT 4.2**

Les régions devraient décupler la subvention puisqu'il s'agit de soutenir des opérations structurantes régionales. Cette subvention pourrait donc varier pour chaque neuropôle, mais on peut estimer 5M€Neuropôle soit $x 7 =$ **M€HT35.0**

4) **Total des financements supplémentaires en M€HT**

Organismes :	9.1	
ANR :	5.0	
Action spécifique :	8.3	
Régions :	35.0	
	<hr/>	
Total	57.4	(dont 22.4 de l'Etat)

*Ministère de l'Éducation nationale,
de l'Enseignement supérieur et de la Recherche*

*Le Ministre délégué à l'Enseignement supérieur
et à la Recherche*

N-Réf. : 06-213

Paris, le 02 NOV. 2006

Cher Monsieur le Professeur,

La compréhension du fonctionnement du cerveau est l'un des grands défis de notre siècle. Avec l'allongement de l'espérance de vie, les altérations et les dysfonctionnements du système nerveux sont également devenus un véritable enjeu de santé publique. Nombreuses sont les pathologies qui affectent le cerveau et peuvent être à l'origine de handicaps moteurs ou psychiques : maladies neurologiques, notamment la maladie d'Alzheimer, accidents vasculaires cérébraux, traumatismes, maladies mentales, addictions. Elles touchent aujourd'hui en France plus de quatre millions de personnes et sont responsables d'environ un tiers de toutes les incapacités.

Il est donc indispensable que notre pays s'organise pour relever ce défi dans toutes ses dimensions : celle de la recherche, clef des avancées diagnostiques et thérapeutiques, mais aussi celle de l'égal accès des patients à des soins innovants.

C'est l'objet du *Plan national sur le cerveau et les maladies du système nerveux* annoncé par le Premier ministre le 26 mai dernier.

Dans le cadre ainsi défini, votre mission s'attachera à promouvoir les différents axes de recherche permettant d'améliorer notre connaissance des mécanismes impliqués dans le fonctionnement cérébral, progrès indispensables qui permettront de mieux préciser les stratégies de lutte contre les pathologies cérébrales et les atteintes du système nerveux.

Les progrès spectaculaires de ces dernières années, grâce notamment aux développements de la biologie moléculaire, de la génétique, de la neuropharmacologie, des sciences cognitives et des techniques d'imagerie fonctionnelle, ont permis d'améliorer notre compréhension des maladies du système nerveux et de développer des stratégies thérapeutiques innovantes. Ces recherches doivent être intensifiées et s'inscrire dans une démarche pluridisciplinaire qui permettra d'assurer l'interaction féconde entre recherche fondamentale, recherche clinique, recherche épidémiologique et recherche en santé publique.

.../...

Monsieur le Professeur Jacques GLOWINSKI
Collège de France
11 place Marcelin Berthelot
75231 Paris Cedex 05

Il vous appartiendra plus précisément :

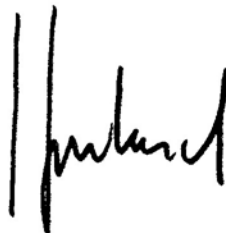
- de dresser un bilan des forces et des faiblesses de notre recherche dans ce domaine ;
- d'analyser l'action de nos organismes et établissements de recherche et leur mode de coopération avec les établissements de soins ;
- de proposer des mesures visant à renforcer la structuration de la communauté scientifique et à accroître la lisibilité de notre organisation au plan international, s'appuyant notamment sur les dispositifs nouveaux introduits par la loi de programme pour la recherche du 18 avril 2006 ;
- de promouvoir une politique partenariale avec le monde industriel et une ouverture internationale permettant le développement de plates-formes technologiques et la réalisation de grands essais cliniques multicentriques.

Vous veillerez à établir des relations de confiance avec les associations de patients qui seront consultées pour définir les actions d'information, d'animation et de communication destinées aux professionnels et au grand public.

Vous bénéficierez pour cette mission de l'appui technique de la Direction générale de la recherche et de l'innovation du ministère chargé de la recherche. Votre rapport et vos propositions devront m'être remises pour le 20 novembre.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Professeur, l'expression de mes meilleurs sentiments. *ch*

très fidèlement.



François GOULARD