

Institut thématique multi-organismes

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

Orientations stratégiques

Mars 2010

SOMMAIRE

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

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

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

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

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

FONDEMENTS DU PLAN STRATÉGIQUE

Pour accomplir sa mission, l'institut entend :

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

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

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

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

I. PRESENTATION DES NEUROSCIENCES

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

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

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

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

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

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

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

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

FORCES

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

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

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

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

FAIBLESSES

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

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

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

III. PRIORITES STRATEGIQUES

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

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

A. Priorités scientifiques :

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

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

B. Priorités organisationnelles :

1. Améliorer la formation et les ressources humaines;

2. Améliorer et accroître les infrastructures;

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

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

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

PRIORITES SCIENTIFIQUES

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

Les objectifs de l'institut sont :

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

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

1. LES GRANDS AXES DE RECHERCHE.

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

- **Contexte** :

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

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

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

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

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

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

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

- **Propositions** :

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

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

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

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

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

- **Attentes :**

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

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

- **Contexte :**

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

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

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

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

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

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

- **Propositions :**

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

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

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

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

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

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

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

- **Attentes :**

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

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

- **Contexte :**

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

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

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

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

- **Propositions :**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Attentes :**

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

2. LES AXES DE RECHERCHE INTERDISCIPLINAIRES.

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

- **Contexte** :

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

- **Propositions** :

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

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

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

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

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

- **Attentes :**

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

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

b) L'ÉPIDÉMIOLOGIE ET LES ÉTUDES MÉDICO-ÉCONOMIQUES

• **Contexte** :

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

• **Propositions** :

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

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

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

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

• **Attentes** :

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

PRIORITES ORGANISATIONNELLES

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

3. RESSOURCES HUMAINES- FORMATION

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

Avant Propos :

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

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

Stratégies :

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

Objectifs :

Ces stratégies ont les buts suivants :

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

Mesures :

✓ **La formation :**

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

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

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

Quelques pistes :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. LES INFRASTRUCTURES/ PLATES-FORMES:

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

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

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

Stratégies:

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

Objectifs:

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

Mesures:

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

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

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

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

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

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

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

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

Stratégie :

L'institut aidera les scientifiques français

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

Objectifs :

Cette stratégie aidera l'institut à:

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

Mesures :

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

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

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

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

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

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

6. LES PARTENARIATS

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

Stratégies :

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

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

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

Objectifs :

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

Mesures :

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

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

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

Quelques pistes d'action :

