

# NEUROSCIENCES : QUELS APPORTS POUR LA SOCIÉTÉ ?

Par Laure Bornarel

## CREDITS RECHERCHE :



**A**u cours du siècle dernier, les sciences neurologiques ont consisté à analyser le fonctionnement du système nerveux et à décrire les maladies qui l'atteignent. Depuis une vingtaine d'années, l'ensemble des disciplines de la biologie et l'explosion des techniques d'imagerie cérébrale concourent à l'élaboration d'outils sûrs et efficaces. A une simple phase descriptive a pu succéder une phase d'expérimentation sur l'homme et l'animal. Les limites de la connaissance sur le cerveau et le système nerveux sont repoussées tous les jours, élargissant ainsi les possibilités d'intervention. L'intérêt est de taille pour la collectivité : de nombreuses industries pharmaceutiques, d'instrumentation (imagerie, robotique, fabrication de prothèses) ou des sciences de l'information bénéficient de ce bond en avant.

Impulsées dans le champ de la médecine, les neurosciences s'attaquent aux pathologies nées des dérèglements du fonctionnement cérébral. La France, en contrepartie du succès que représente l'élévation constante de l'espérance de vie de ses citoyens, y paie un lourd tribut : les maladies neurodégénératives de type Alzheimer ou Parkinson font des ravages. A l'autre bout de la pyramide des âges, les dysfonctionnements cérébraux héréditaires frappent beaucoup d'individus à la naissance. Une charge de souffrance dont la fatalité pourrait largement reculer... Tout comme celle des maladies comportementales ou psychiatriques, loin d'être en diminution dans un monde où les mutations sociales s'emballent !

Face à une société travaillée par ces grandes transformations, quels types de réponses offrent les neurosciences aujourd'hui ? La France dote-t-elle sa recherche de moyens suffisants pour autoriser les avancées nécessaires ? Mettons-nous réellement les neurosciences au service de la société ?

# En injectant aux singes une toxine qui déclenche la maladie de Parkinson, nous pouvons étudier l'évolution du processus dégénératif avant qu'il n'en arrive à ses derniers stades

**Henry Kennedy, directeur de l'Unité 371, Institut de recherche sur les cellules souches et le cerveau.**

*Entretien réalisé le 23 mars 2006 par Laure Bornarel*

## **Quel type de recherche mène votre Institut ?**

Nous avons des approches convergentes pour étudier l'impact de la maladie de Parkinson sur la motricité, la cognition et le sommeil. L'objectif est de comprendre en détail les conséquences de la pathologie pour trouver de nouvelles stratégies thérapeutiques. Les cellules du cerveau humain, les neurones, diffèrent de celles des autres organes, à deux titres : elles sont à la fois extrêmement spécialisées et incapables de se régénérer. D'où la gravité d'une maladie comme celle de Parkinson, où un grand nombre de neurones sont détruits sans être remplacés. Nous développons de nouvelles stratégies de thérapie cellulaire à partir de cellules souches embryonnaires. Issues de l'embryon précoce, ces cellules ont l'étonnante capacité de s'auto renouveler (la cellule mère se divise en deux cellules identiques) et de pouvoir reformer toutes les autres cellules du corps. Les cellules souches embryonnaires peuvent ainsi, dans certaines conditions et en certaines localisations, donner naissance à de nouveaux neurones. L'enjeu planétaire actuel est la maîtrise de ce renouvellement pour envisager une utilisation à l'échelle clinique. Après avoir été poussées à se différencier en neurones, ces cellules pourront être greffées pour enrayer le processus dégénératif qui a lieu dans le cerveau. Des patients atteints de la maladie de Parkinson ont été les premiers à bénéficier d'une application de greffes neuronales substitutives, car, à la différence d'autres maladies neurodégénératives, c'est une affection qui ne détruit qu'un seul type de cellules, les neurones dopaminergiques. Des neurones embryonnaires humains ont été transplantés dans la région où la dopamine, neurotransmetteur indispensable à une activité normale du cerveau, était fortement raréfiée suite à la destruction des cellules. A l'étude depuis une dizaine d'années, les résultats ont été encourageants mais présentent des limites.

## **Quelles sont les spécificités de vos travaux ?**

La stratégie la plus couramment utilisée dans le monde a été jusqu'ici de cultiver les cellules souches embryonnaires dans certaines conditions pour les pousser à se différencier en neurones. Nous, nous avons développé et breveté une stratégie totalement novatrice au niveau international : nous reprogrammons la cellule en intervenant sur le génome. Nous sommes convaincus que c'est le seul procédé d'obtention de cellules neuronales pures, sans résidu de cellules souches (une condition indispensable à une greffe réussie), et que cela facilite l'optimisation des caractéristiques dopaminergiques de la cellule ! Une fois parvenues à un stade optimal et fonctionnel de différenciation dopaminergique, nous grefferons ces cellules. Elles présenteront, nous l'espérons, une chance de

survie plus importante dans le cerveau hôte et une plus grande efficacité dans le renversement des symptômes de la maladie de Parkinson. Nous travaillons sur les cellules souches embryonnaires du singe et, depuis le décret du 6 février 2006, sur les cellules souches humaines...

## **Pourquoi avoir choisi de travailler sur le singe ?**

Le modèle singe est fidèle par rapport à l'homme. Etudier la maladie de Parkinson chez l'humain présente une difficulté majeure : les premiers symptômes apparaissent très tardivement. Rare avant 45 ans, c'est une affection qui débute généralement entre 55 et 65 ans. Lorsque 60% des cellules dopaminergiques ont disparu, il n'y a aucun signe. Il faut attendre 80% de pertes, soit 10 à 15 ans de progression de la maladie, pour observer les premiers tremblements chez le patient. En injectant sur les modèles animaux une toxine qui déclenche la maladie de Parkinson, nous pouvons étudier l'évolution du processus dégénératif avant qu'il n'en arrive à ses derniers stades. En comparant l'animal sain à l'animal dégénéré, nous avons pu mettre au point un examen portant sur trois points : le déficit du comportement moteur, les symptômes cognitifs (perte de capacité de décision, modification de la personnalité) et l'altération du sommeil.

## **Comment s'articule la recherche sur les cellules souches embryonnaires du singe avec ce stade d'observation de l'animal ?**

Nous cherchons à obtenir des neurones dopaminergiques qui, une fois parvenus à maturité, seront transplantés chez des singes atteints de la maladie. A quel stade du processus de dégénération la greffe sera-t-elle la plus utile pour faire régresser les symptômes ? Quelles seront les meilleures conditions pour garantir la prise de la greffe ? Comment transférer le savoir acquis sur les cellules souches du singe chez l'homme ? Nous sommes les seuls en France à avoir développé cette expertise et les seuls en Europe à avoir isolé une lignée de cellules embryonnaires de singe. Nous mettons aujourd'hui notre expérience à la disposition de la dizaine d'équipes qui travaillent en France sur les cellules souches embryonnaires humaines. Si tout se déroule convenablement, nos premières générations de cellules dopaminergiques chez le singe et chez l'homme verront le jour à l'automne 2006. Les premières greffes sont prévues chez le singe pour la fin de l'année.

# Quand les avancées de la science répondent aux mutations sociales

## ■ L'essor des neurosciences : une révolution technologique

Les neurosciences connaissent des progrès encore inimaginables il y a quelques années. Plasticité cérébrale<sup>1</sup> et facultés de régénération, mécanismes sous-jacents à la communication entre les neurones, mémoire, états affectifs, douleur, conscience... Etudes et découvertes se succèdent, grâce à deux modes d'exploration devenus incontournables :

- la biologie moléculaire et la génétique, avec la séquence complète du génome humain ;
- la physique et l'informatique, qui permettent d'explorer, par l'image et en temps réel, l'activité de zones centrales lors de démarches sensorimotrices et cognitives précises. Dans les deux cas, les informations sont obtenues de manière ni invasive ni traumatique. L'imagerie cérébrale fournit des éléments d'ordre anatomique et métabolique. Elle cartographie le cerveau en révélant la ségrégation fonctionnelle des réseaux neuronaux impliqués dans l'accomplissement de tâches définies. En cela, elle complète les données fournies par l'anatomie microscopique classique et établit un lien avec la neuropsychologie et l'étude du comportement. L'électrophysiologie aborde, quant à elle, un aspect plus global de la physiologie du système nerveux : le fonctionnement intégré des réseaux neuronaux. A partir des coordonnées d'assemblées de neurones, il est possible de voir émerger des propriétés collectives liées à des réactions complexes chez l'animal, et notamment le primate. L'organisation du cerveau est ainsi mise en évidence et la réalité fonctionnelle responsable des activités cognitives (conscience, mémoire et ses apprentissages, compréhension des mécanismes du langage articulé, propre à l'homme) devient plus tangible.

### Mesures et stimulations du cerveau

#### La Tomographie par Emission de Positons (TEP)

Elle mesure les modifications du métabolisme cérébral. Un traceur légèrement radioactif marqué par des isotopes de carbone, fluor ou oxygène, est administré au patient. La caméra TEP suit dans le temps l'évolution des molécules radioactives. Elle fournit ainsi une image quantitative du fonctionnement de l'organe étudié. N'importe quel processus neurochimique peut ainsi être visualisé.

➤ : C'est la seule technique qui donne accès à la transmission neurochimique de neurone à neurone. Elle détecte, par exemple, des tumeurs et métastases minuscules sur une large zone du corps humain.

- : La TEP nécessite la proximité d'un cyclotron pour produire les isotopes radioactifs et l'injection de ces molécules radioactives dans le sujet. Sa résolution spatiale est de l'ordre de 5 mm à 1 cm, ce qui la rend moins performante que l'IRM. Sa résolution temporelle est faible, de l'ordre de la minute.

#### L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

Basée sur le principe de la résonance magnétique des protons du corps humain, cette technique non invasive observe l'anatomie des organes et leur fonctionnement. Un champ électromagnétique est créé par un aimant géant en forme de tunnel dans lequel le patient est inséré. Les ondes électromagnétiques provoquent une aimantation spécifique des noyaux d'hydrogène présents en proportions diverses dans les tissus selon leur teneur en eau. Le signal émis par les protons, lors de leur retour à leur état de base, est à l'origine de la création des images. Celles-ci sont traitées par des logiciels qui permettent la reconstruction de coupes transversales, sagittales et longitudinales. Ces images sont visualisées sur écran et transformées en clichés radiographiques.

➤ : Cette technique offre des images anatomiques d'une grande précision qui apparaissent en 3 D. Elle localise des tumeurs ou des lésions non visibles sur des radiographies standards, l'échographie ou le scanner. Le patient n'est pas exposé aux rayons X.

- : L'examen est contre-indiqué pour tout patient pourvu d'un pace maker ou autre corps étranger, toute personne obèse ou claustrophobe .

#### La magnétoencéphalographie (MEG)

Elle étudie la plasticité cérébrale en mesurant les variations du champ magnétique généré par l'activité électrique (naturelle) des neurones. Ces variations sont enregistrées par des capteurs refroidis dans l'hélium liquide, répartis autour du scalp.

➤ : La MEG offre une excellente résolution temporelle, de l'ordre de la milliseconde. Contrairement à la TEP, elle ne nécessite pas l'injection de produits radioactifs. La MEG diagnostique les maladies de type neurodégénératives et spécifie les cas d'épilepsie.

- : La résolution spatiale est inférieure à celle de la TEP. Comme les mesures sont prises sur le cuir chevelu et non directement à l'intérieur du cerveau, il est difficile de localiser les régions cérébrales à l'origine des signaux. Les corps étrangers métalliques ou les équipements électroniques peuvent perturber la MEG. La technique impose une chambre blindée à l'abri des perturbations magnétiques extérieures. Enfin, l'hélium est un liquide coûteux et de maniement délicat.

### Vous avez dit « Neurosciences » ?

Les neurosciences désignent l'ensemble des disciplines étudiant le fonctionnement du cerveau et du système nerveux humain. Elles sont classées en trois grands ensembles de disciplines complémentaires :

■ Les neurosciences moléculaires et cellulaires.

La biologie moléculaire a permis la découverte des constituants chimiques des neurones et des lois qui gouvernent la communication entre eux. La neuroanatomie, la neurophysiologie et l'histologie<sup>2</sup> analysent les niveaux les plus élémentaires du système nerveux central.

■ Les approches évolutionnistes et développementales.

Le cerveau humain résulte d'un double processus de formation : processus de l'évolution des espèces précédant l'homo sapiens et processus ontogénique<sup>3</sup>, propre au développement de chaque individu. Le premier donne lieu à l'observation du cerveau d'espèces comme les singes, qui partagent avec les humains des ancêtres communs. Le second conduit à l'étude des bases génétiques, de l'embryogenèse, du développement épigénétique<sup>4</sup> post-natal et de la plasticité du système nerveux humain et animal.

■ Les recherches intégratives ou cognitives.

La recherche de corrélations entre des aires cérébrales et des fonctions cognitives joue un rôle moteur pour les neurosciences cognitives. Celles-ci reposent sur une série de techniques expérimentales incluant, sur l'homme ou l'animal :

- les enregistrements électrophysiologiques d'une cellule nerveuse ou d'une assemblée de neurones pendant une tâche cognitive,
- l'étude des effets des lésions cérébrales sur les capacités de patients atteints et l'étude des troubles mentaux,
- l'utilisation de méthodes d'imagerie cérébrale pour mesurer l'activation de zones distinctes du cerveau lors de différentes tâches cognitives,
- l'observation traditionnelle des réponses d'un sujet humain à des stimuli expérimentaux.

## ■ Une avancée scientifique bienvenue

Les progrès des neurosciences conditionnent ceux de la neurologie, de la psychiatrie et la connaissance du système nerveux. La compréhension de causes et de mécanismes normaux et pathologiques a ouvert de réelles perspectives en médecine : une meilleure approche des maladies du système nerveux comme les accidents vasculaires cérébraux, la maladie d'Alzheimer, celle de

Parkinson, la sclérose en plaques, les épilepsies et certaines affections psychiatrique, est aujourd'hui possible. Cette avancée majeure tombe plutôt bien : les questions de vieillissement, d'handicap mental et de souffrance psychique n'ont jamais été aussi prégnantes dans notre société...

## ■ Une société vieillissante

L'augmentation de la part des personnes âgées est un phénomène démographique et culturel majeur, qui implique l'ensemble des acteurs de la société : pouvoirs publics, institutions sanitaires, familles, cliniciens, chercheurs... Deux facteurs sont en cause, à savoir la baisse de la fécondité et la baisse de la mortalité aux âges élevés. Au total, selon l'Insee, la France compterait, en 2040, 21.6 millions de personnes de 60 ans et plus ! L'augmentation du nombre de centenaires en France (6000 aujourd'hui, 150 000 prévus en 2050) illustre le

phénomène de vieillissement de la population. La réalité de la vieillesse s'est déplacée, avec une concentration des principales incapacités liées à l'âge non plus autour de 60 ans, mais vers 75 ou 80 ans. 6,6% de la population des personnes âgées de 60 ans ou plus seraient « dépendantes » à des degrés divers. Parmi elles, 16% des personnes vivant chez elles et 48% de celles vivant en institution souffrent au moins d'une déficience motrice ; ces proportions sont respectivement de 16% et 60% pour les déficiences intellectuelles ou mentales.

## ■ Accompagner le changement

Le vieillissement de population soulève de vraies questions au niveau collectif. Structurelles et économiques, d'abord : les capacités de prise en charge des personnes dépendantes ou semi dépendantes sont-elles suffisantes ou en voie de l'être ? Quels sont les meilleurs scénarios pour concilier préservation de la qualité de vie des personnes âgées et limitation des coûts pour la société ? Questions d'orientations politiques ensuite : une fois les systèmes de soins et d'aides mis en place, des campagnes de prévention doivent être axées sur les déterminants de santé spécifiques à cette population... Ce qui sous-entend de bien les connaître ! Maladies chroniques, maladies infectieuses, et d'autres, spécifiques au grand âge : ostéoporose, dénutrition, atteintes

sensorielles, défection de l'état bucco-dentaire, troubles mentaux... Après 75 ans, la démence est au premier plan des problèmes de santé mentale. 800 000 personnes, soit 18% de cette classe d'âge, en seraient atteintes. Une personne de plus de 80 ans sur 10 vivant à domicile et plus d'une personne sur 3 vivant en institution souffre de pertes des acquis intellectuels, de troubles de la mémoire ou de désorientation temporo-spatiale. La maladie d'Alzheimer représente 75% de l'ensemble des démences. Elle touche 4,4% de la population des plus de 65 ans et 15% de celle de plus de 85 ans. Dispose-t-on aujourd'hui d'outils de prévention et de régulation adaptés ? Quels sont les moyens attribués à la recherche pour développer de nouvelles thérapies ?

## ■ Préserver l'équilibre mental dès le plus jeune âge

Autre question majeure de santé publique, la santé mentale. L'objectif est ici de comprendre les mécanismes impliqués dans l'apparition et le maintien de pathologies telles que l'autisme, les troubles obsessionnels compulsifs, la schizophrénie, les troubles des conduites, etc. Le rapport OMS 2001 prévoit que la morbidité relative aux troubles mentaux atteindra les 15% en 2020. Ils deviendraient notamment l'une des cinq principales causes de maladie chez l'enfant. En France, un enfant sur 8 souffre de troubles mentaux ! En 2002, la CNAM a commandé

une expertise à l'INSERM sur les troubles de l'enfant et de l'adolescent, dans la perspective d'une mise en place de plans de prévention et de dépistage précoce. L'étude a mis l'accent sur l'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux dans la constitution des troubles. Les nouveaux outils tels que l'imagerie morphologique et fonctionnelle peuvent désormais objectiver les anomalies. Le rapport conclut à la nécessité de développer la recherche sur les facteurs de risque et sur les mécanismes d'apparition.

## « La France propose un aidant pour trois personnes dépendantes en établissement, alors que la moyenne européenne est d'un aidant pour une ou deux personnes dépendantes... »

**Dr Emile Olaya, Président du Collège des Généralistes, Union Régionale des Médecins Libéraux de Rhône-Alpes.**

*Entretien réalisé le 4 mai 2005 par Laure Bornarel*

### **Vieillir dans notre société aujourd'hui... Votre point de vue sur la question ?**

En Rhône-Alpes, 20% de la population a plus de 60 ans et 7% plus de 75 ans ! Ces chiffres sont assez représentatifs des pourcentages nationaux : on vit de plus en plus vieux en France. La plupart des personnes âgées vieillissent bien, c'est-à-dire avec un niveau d'autonomie correcte : 80% des plus de 85 ans vivent à domicile ! Cette réalité démographique est à opposer au phénomène de « jeunisme » dont semble atteint notre société : vieillesse, handicap et mort sont occultés à travers les médias. Lorsqu'elle est véhiculée, l'image du vieillissement est embellie, aseptisée, gaie... Il suffit de voir les publicités paramédicales pour s'en convaincre ! La représentation de la vieillesse et du handicap que l'on donne à voir est très éloignée de la réalité. Il faut souvent attendre d'être soi-même confronté au vécu de l'un de ses ascendants pour la découvrir. Cette stigmatisation d'une étape naturelle de la vie se répercute dans l'articulation sociale : l'isolement des personnes âgées est courant. Avec des enfants eux-mêmes âgés ou éloignés géographiquement, la fragilisation des liens familiaux est vécue de plein fouet par les personnes âgées vivant en grande zone urbaine. Elle est plus facilement suppléée en milieu rural ou dans les petites villes par la maintenance de liens sociaux. Néanmoins, la peur de la maladie et surtout la perte du sentiment d'appartenance et d'utilité se solde parfois par des suicides. C'est un sujet que l'on aborde trop peu : le taux de mortalité par suicide des plus de 65 ans est trois fois plus élevé que celui des 15-24 ans et il croît de manière exponentielle au-delà de 70 ans, en particulier chez les hommes<sup>5</sup> ...

### **Estimez-vous que le système médico-social actuel est en mesure de répondre aux besoins de la population âgée ?**

On ne peut ignorer le fait que l'allongement de la vie fragilise l'état de santé des personnes âgées. Cette dégradation peut favoriser la multiplication des handicaps et entraîner une dépendance. Comment répondre alors aux désirs des personnes de rester à domicile dans des conditions dignes et sécurisées ? La situation présente était prévisible depuis plusieurs décennies mais elle a été peu anticipée. Des politiques de qualité variable et sans grande cohérence entre elles se sont succédées. Par exemple, il y a dix ans, chaque municipalité a construit sa maison d'accueil pour personne âgée non dépendante, alors qu'il est aujourd'hui bien connu que chacun souhaite rester chez soi jusqu'à ce que le niveau de dépendance soit tel que la mise en institution soit incontournable.

Résultat, il faut désormais médicaliser ces établissements pour être en mesure d'accueillir des personnes fortement dépendantes. Cela induit un coût supplémentaire pour la collectivité ! Autre indicateur du manque d'anticipation : la France propose un aidant pour trois personnes dépendantes en établissement, alors que la moyenne européenne est d'un aidant pour une ou deux personnes dépendantes...

### **Y a-t-il un accroissement du nombre de personnes âgées dépendantes, du fait de l'allongement de la durée de vie ?**

L'espérance de vie est aujourd'hui importante : 76.7 ans pour les hommes et 83.3 ans pour les femmes<sup>6</sup>. Le vieillissement de la population induit une augmentation progressive de la prévalence des démences, dont 60% sont attribuées à la maladie d'Alzheimer. C'est la principale préoccupation en termes de dépendance. Les projections de l'étude PAQUID, menée en Aquitaine, permettent d'estimer à 14 000 nouveaux cas chaque année et au total à 100 000 le nombre de personnes atteintes de démence en région Rhône-Alpes ! Mis à part le vieillissement, les causes de la maladie d'Alzheimer restent inconnues, et, à ce jour, le seul moyen de détection se fait par un ensemble de tests mnémotechniques dans des Centres Mémoire. Le diagnostic est, en général, fait trop tard pour pouvoir juguler l'évolution de la maladie. Avec des traitements à l'efficacité thérapeutique limitée et un soutien social insuffisant, la maladie d'Alzheimer devient un véritable enjeu de santé publique. Faute d'un nombre suffisant d'établissements, 60% des personnes atteintes par la maladie d'Alzheimer sont contraintes de rester à domicile, avec le retentissement que l'on peut imaginer sur la vie de leurs proches : la dégradation physique et psychique du malade entraîne une telle dépendance qu'il ne peut jamais être laissé seul. Des « cantous » (unités d'accueil de jour où la personne est stimulée) et des établissements d'hébergement temporaire commencent à apparaître, mais ils sont encore trop rares. Il faudrait imaginer des solutions comme le renforcement des aides pendant les week-ends ou les vacances pour permettre aux familles de souffler. En fait, nous avons peu le choix : soit nous choisissons de développer l'aide à la personne âgée, soit nous construisons une foule d'établissements médicalisés qui coûteront bien plus cher à la collectivité. Il devient vraiment pertinent de créer une Caisse pour le 5<sup>e</sup> risque, la dépendance.

Retrouvez l'intégralité de l'interview sur [www.millenaire3.com](http://www.millenaire3.com)

5 - Source : INSERM CépiDc, INSEE, traitement ORS Rhône-Alpes, 1997-1999

6 - Institut national d'Etudes Démographiques

# Les moyens donnés à la recherche sont-ils à la hauteur des enjeux sociétaux ?

## ■ Des traitements encore expérimentaux

Les 30 dernières années ont vu s'accumuler une multitude de connaissances sur le cerveau et l'ensemble du système nerveux. Affections neurodégénératives, épilepsies, sclérose en plaques, toxicomanies, maladies psychiatriques, tumeurs cérébrales... ont désormais chacune un schéma explicatif plus ou moins abouti, développé durant les années 90 grâce aux résultats de la biologie moléculaire, de la génétique et des techniques d'imagerie fonctionnelle. Mais, du savoir à la thérapie, il y a un fossé que les neurosciences ont encore rarement franchi... Si quelques percées ont été réalisées dans le traitement de l'épilepsie, de certaines formes de schizophrénie ou de certains symptômes de la maladie de Parkinson, les solutions thérapeutiques, qu'elles soient pharmacologiques, chirurgicales ou biotechnologiques, restent pour la plupart expérimentales. Cette absence de réelles avancées cliniques se conjugue, au niveau national, avec un retard structurel de la recherche en neurosciences.

### Neurosciences : souffrance psychique et maladies mentales

Aux Etats-Unis et en Europe, c'est plus d'une vingtaine de laboratoires qui se sont spécialisés dans l'analyse neuroradiologique des phénomènes psychiatriques. Une activité qui ouvre de vraies perspectives thérapeutiques, même si, pour l'instant, voir les dysfonctionnements des régions du cerveau de patients déprimés, schizophrènes ou autistes n'explique pas comment ni pourquoi ces dysfonctionnements se produisent. Un mauvais débat tend parfois à opposer psychanalyse à neurosciences : chacun tend à s'approprier l'exclusivité de la connaissance du fonctionnement cérébral. Or, les champs d'investigation sont différents : les neurosciences travaillent sur le fonctionnement mécanique du cerveau tandis que la psychiatrie traite de la vie de la pensée, fut-elle inconsciente. C'est l'alliance des deux approches qui facilitera la découverte de traitements appropriés.

A Lyon, un travail de pointe est mené par l'EA 3092 UCBL sur la vulnérabilité à la schizophrénie.  
Contact : Jean Dalery - tél. 04 72 11 80 64  
[jean.dalery@chu-lyon.fr](mailto:jean.dalery@chu-lyon.fr)

## ■ Lancement des neurosciences : la France en tête

Dans les années 50, les travaux des chercheurs français ont contribué à établir des données désormais classiques sur la synapse, les réseaux neuronaux intra cérébraux et la promotion de modèles d'invertébrés. C'est en France que le premier récepteur synaptique à un neurotransmetteur a été identifié et purifié, ouvrant une voie de recherche fructueuse pour l'établissement du rôle des neuropeptides et des neuromédiateurs comme la

dopamine ou la sérotonine. Des travaux de tout premier plan ont été produits sur les activités électriques de base du cerveau en état de veille et de sommeil. Et c'est à Lyon qu'a été découvert le sommeil « paradoxal » qui accompagne le rêve ! Pendant plusieurs décennies, la France a occupé une place d'excellence dans la compétition internationale pour la physiologie fonctionnelle cognitive.

## ■ La France doublée dans la compétition internationale

A partir des années 80, d'autres méthodes d'investigation du cerveau apparaissent, imprimant une nouvelle direction aux neurosciences au Japon, Etats-Unis et Allemagne : imagerie fonctionnelle, enregistrement simultané de plusieurs cellules, modélisation du système nerveux et des neurosciences computationnelles... Malgré les efforts de quelques groupes d'avant-garde, ces orientations n'ont pas reçu en France le soutien qu'elles méritaient. Conséquence : un déclin significatif des neurosciences intégratives et des études consacrées aux grandes fonctions du cerveau, avec, en parallèle, une diminution des recherches cliniques associées.

En 2004, la situation devient si préoccupante que l'Académie des Sciences tire la sonnette d'alarme en remettant au gouvernement un rapport émaillé de recommandations. En substance : appel aux investissements sur la post génomique afin de rattraper le retard accumulé, invitation à décloisonner des disciplines encore enseignées sans lien entre elles dans le cycle universitaire, incitation à des financements transversaux et non plus séparés par les grands organismes de recherche... Des recommandations qui, pour la plupart, semblent être restées lettres mortes.

## ■ Quid des moyens de la recherche ?

La Société Française de Neurosciences compte quelques 2000 adhérents et s'appuie sur 350 laboratoires spécialisés au CNRS, dans les Universités, à l'Inserm, à l'Inra et dans le département des Sciences de la Vie du CEA. Une bonne réserve de compétences affaiblies par plusieurs défauts structurels. Le premier est l'absence de financement de la recherche par la majorité des régions, quelques privilégiées (dont Rhône-Alpes) mises à part. Un déficit qui n'est pas propre aux neuro-

sciences mais qui se révèle handicapant dans un secteur où les plates formes techniques sont très onéreuses. La recherche française souffre plus généralement d'une pénurie budgétaire, d'un manque de recrutements et d'inégalités dans la répartition des fonds, les laboratoires Inserm ou CEA étant nettement mieux dotés que les laboratoires CNRS ou universitaires. Les salaires peu attractifs des chercheurs n'arrangent rien. Les dépenses françaises liées aux neurosciences seraient 75 fois

inférieures à celles de la Californie et 25 fois inférieures à celles du Royaume-Uni ! Autre carence régulièrement soulignée : le manque de communication entre scientifiques et médecins cliniciens. Alors que la complexité

des explorations réalisées et des instruments utilisés mériterait une collaboration étroite pour optimiser les recherches à visée thérapeutique sur le cerveau.

## ■ Un coup de pouce à la recherche

Dans ce sombre tableau, une belle initiative : les Instituts Fédératifs de Recherche (IFR). Lancée en 1994 par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, cette politique de regroupement sur site d'unités de recherche relevant de plusieurs tutelles a favorisé l'émergence de jeunes équipes pluridisciplinaires. Avec une mise en commun de moyens, un développement de la valorisation et une amélioration de la formation, les IFR ont permis aux neurosciences d'harmoniser les stratégies des trois grands organismes impliqués dans les recherches biomédicales : l'Inserm, le CNRS et le CEA. Ce nouveau souffle a bénéficié à plusieurs grands sites : Ile-de-France, Lyon, Bordeaux, Strasbourg et Marseille.

### PRIMAGE, plateforme IMRf pour le singe

Dans le cadre du prochain Contrat Plan Etat Région 2007-2013, l'IFNL soutient le projet de création d'une plateforme IMRf dédiée au singe. Le singe constitue un modèle unique pour comprendre l'organisation anatomique du système nerveux central, son développement et les mécanismes de base du fonctionnement cérébral. Les recherches sur le singe contribuent à l'interprétation des données d'imagerie cérébrale chez l'homme. Elles permettent également d'établir des modèles précis et fiables de maladies neurologiques et psychiatriques. A l'origine des stimulations intracrâniennes et de traitements pharmacologiques ciblés pour traiter des maladies telles que schizophrénie, maladie de Parkinson, dépression, ou troubles associés aux accoutumances aux drogues, les recherches chez le singe ont aussi donné naissance à des domaines nouveaux comme la neuro-robotique. Un projet qui intéresse a priori les grands organismes de recherche.

Contact : Dominique Sappey-Marinier  
Tél. 04 72 68 86 00 - [secretariat@cermep.fr](mailto:secretariat@cermep.fr)

## François Mauguière, vous êtes directeur de l'Institut Fédératif des Neurosciences de Lyon, créé en 1995. Quels ont été les effets du lancement de l'IFNL sur la recherche régionale ?

Ils ont été nombreux. Le principal objectif atteint a été de resserrer les liens entre les chercheurs de l'Inserm et du CNRS et les soignants de l'Hôpital Neurologique de Bron. L'afflux massif de patients atteints de pathologies parfois rares a un effet démultipliant sur la recherche et vice-versa ! La fédération d'équipes allant de la recherche fondamentale à l'application clinique a facilité la constitution d'une véritable communauté médico-scientifique sur le cerveau. Quelques 500 chercheurs, techniciens et étudiants travaillent aujourd'hui dans les équipes de recherche fondamentale et clinique de l'agglomération lyonnaise. Autre atout : la recherche en neurosciences se fait aujourd'hui par le biais d'équipements lourds. Les plateformes d'imagerie multimodales nécessitent du personnel dédié, ce qu'aucun labo isolé ne peut s'offrir. Il y a eu un réel intérêt à se regrouper pour mutualiser les moyens : Lyon dispose désormais de l'ensemble des techniques d'imagerie cérébrales autorisant l'étude de la cellule jusqu'à l'homme en passant par le petit animal. Une banque de ressources biologiques a également été montée : elle permet l'exploitation d'échantillons biologiques en provenance des services de l'Hôpital Neurologique. Enfin, le lancement de l'IFNL a favorisé le nombre et la qualité des publications scientifiques : dès 2001, la courbe s'est infléchie, et, surtout, le facteur d'impact international a nettement progressé !

## ■ L'état de la recherche sur le vieillissement

A ce jour, les principales études épidémiologiques sur les démences de l'Inserm sont :

- L'étude PAQUID. Lancée en 1988 par l'unité Inserm 330 de Bordeaux, PAQUID a montré le rôle du niveau d'étude et de la profession sur le risque de démence, et a permis de mettre au point des tests de dépistage simples des troubles démentiels. Elle a donné une estimation précise de la prévalence (3.5%) et de l'incidence (moins d'1%) de la démence en France.
- L'étude EVA (Epidémiologie du vieillissement artériel), conduite en 1991 par les unités Inserm 258 et 360 à Nantes. 850 examens IRM ont évalué les lésions cérébro-vasculaires infracliniques et leur association possible avec les troubles cognitifs.

- L'étude 3C est coordonnée par l'unité Inserm 360 et soutenue par la Fondation pour la recherche médicale. 10 000 personnes de 65 ans et plus ont été suivies de 1997 à 2003. Quel rôle jouent les pathologies vasculaires dans la survenue de détériorations cognitives et celle de la maladie d'Alzheimer ? Deux bases de données ont été constituées, l'une recueillant les facteurs biologiques ou génétiques potentiellement liés à la détérioration cognitive, l'autre les images d'IRM réalisés.
- l'étude EUGERIA, unité Inserm E361 à Montpellier, a permis de décrire l'histoire naturelle des nouveaux cas de démence et de développer des outils de dépistage.
- la cohorte ELNOR, unité Inserm 508, étudie certains facteurs de susceptibilité génétique dans la démence

## ■ En guise de conclusion...

Affiner la compréhension de mécanismes pathologiques, élaborer des méthodes de dépistage, développer de nouvelles solutions thérapeutiques... L'apport des neurosciences à la société est ce qu'on en fera ! Les moyens technologiques sont là, de plus en plus performants. Les compétences aussi. Prioriser l'investissement dans la recherche fondamentale et appliquée

revient à donner de plus grands espoirs à la santé publique dans son ensemble. Pourquoi ne pas parier sur les retombées économiques de la recherche menée en France ? Pourquoi se priver d'intégrer à sa juste valeur l'outil scientifique dans l'anticipation collective du vieillissement de la population ?

## ■■■ Contactez-les

### **CERMEP Centre d'Etude et de Recherche Multimodal Et Pluridisciplinaire en imagerie du vivant**

contact : Franck Lavenne  
Hôpital Neurologique P.Wertheimer  
59, Boulevard Pinel 69003 Lyon  
tél. 04 72 68 86 00 fax. 04 72 68 86 10  
secretariat@cermep.fr  
www.cermep.fr

Une plate-forme d'imagerie fonctionnelle multimodale (TEP, IRM, MEG) dédiée à la recherche fondamentale et clinique sur l'homme.

### **Institut Fédératif des Neurosciences de Lyon**

contact : Claire Rigaud-Bully  
IFR 19 Hôpital Neuro-Cardiologique  
Bât B13, 59 bld Pinel  
69394 Lyon cedex 03  
tél. 04 72 68 49 60  
fax. 04 72 68 49 55  
rigaud-bully@univ-lyon1.fr  
<http://ifnl.univ-lyon1.fr>  
Les acteurs de la recherche lyonnaise en neurosciences.

## ■■■ Informez-vous

### → Ouvrages

**Cerveau et psychologie**, Olivier Houdé, Bernard Mazoyer, Nathalie Tzourio-Mazoyer, PUF 2002. Une présentation toute en couleur des images du cerveau obtenues au cours des processus de pensées.

### **Les cahiers Millénaire 3 : le vieillissement de la population et ses conséquences.**

Ce Cahier n°5 tente de pointer les principaux défis que notre société « vieillissante » doit se préparer à relever.

### → Rapports

#### **Etudes et Résultats, Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques.**

- N° 372, janvier 2005. L'allocation personnalisée d'autonomie : une analyse des disparités départementales en 2003.

- N° 388, avril 2005. L'allocation personnalisée d'autonomie au 31 décembre 2004.

#### **Expertise collective « Troubles mentaux. Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent, 2002 ».** INSERM.

#### **La lettre de l'Académie des Sciences, n° 9 et n°12.**

Le cerveau. Une série d'articles de fonds sur la question.

#### **Les personnes âgées en Rhône-Alpes. Situation démographique, épidémiologique et sociale.** Véronique Joseph, Olivier Guye, Abdoul Sonko, septembre 2003.

Eléments démographiques, état de santé, prise en charge et services aux personnes âgées...

<http://ors-rhone-alpes.org/etudes.asp>

#### **Neurosciences et maladies du système nerveux.**

Rapport sur la science et la technologie n°16, novembre 2003.

[www.academie-sciences.fr/publications/rapports/rapports\\_htm/R5+16.htm](http://www.academie-sciences.fr/publications/rapports/rapports_htm/R5+16.htm)

#### **Recueil d'informations régionalisées sur la prise en charge des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer.** Delphine Gruaz, mai 2003.

Principaux résultats en Rhône-Alpes des lieux de diagnostics, d'information ou de coordination gérontologique, des modes de prise en charge de jour, etc.  
<http://ors-rhone-alpes.org/etudes.asp>

### → Articles

#### **Les mystères du cerveau.**

<http://www.futura-sciences.com/comprendre/d/dossier408-2.php>

#### **Les énigmes du cerveau.** L'express du 13 mars 2003.

<http://inserm.fr/fr/questionsdesante/dossiers>

<http://www.parisdeveloppement.com>

Une série d'articles sur l'état des neurosciences parisiennes.

### → Sites et médias

#### **www.neurosciences.asso.fr**

Toute l'actualité sur les neurosciences en France : présentation de la Société Française des Neurosciences et de ses adhérents, activités, annonces...

#### **www.insee.fr/fr/insee\_regions/rhone-alpes**

Le site présente trois types d'information : la région en chiffres et en faits, des informations d'actualité et des liens. A côté des données statistiques avec analyse correspondantes sur les évolutions démographiques de la région et des départements, on trouve de nombreux indicateurs de bien/mal être des populations. « La Région en faits et chiffres » comporte une rubrique « Santé », qui permet de télécharger des extraits de l'Année Economique et Sociale Rhône-Alpes : répartition et nombre de médecins sur le territoire régional, capacité d'accueil des établissements sanitaires, évolutions...

1 - L'histologie traite de la structure microscopique des tissus

2 - Ontogénie : développement de l'individu, depuis la fécondation de l'œuf jusqu'à l'état adulte.

3 - Epigénèse : théorie selon laquelle un embryon se développe par différenciation successive de parties nouvelles.

4 - La capacité de chacun d'entre nous de réorganiser ses réseaux opérationnels en fonction de son environnement et de l'expérience vécue.