

Institut Thématique

Multi-Organismes

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

Stratégie Nationale de Recherche

2013

SOMMAIRE

PLAN STRATEGIE NATIONALE DE RECHERCHE 2013 ITMO NEUROSCIENCES, SCIENCES COGNITIVES, NEUROLOGIE ET PSYCHIATRIE	3
I. LES GRANDS ENJEUX.....	4
<i>Enjeux Scientifiques</i>	4
<i>Enjeux médicaux</i>	4
<i>Enjeux économiques</i>	5
<i>Enjeux d'innovation</i>	6
II. ETAT DES LIEUX ET FORCES EN FRANCE.....	6
<i>Forces et faiblesses</i>	7
<i>Sujets au front de la science</i>	9
<i>Ruptures technologiques ou méthodologiques et levée des verrous techno-logiques, conceptuels, sociologiques</i>	10
III. PROPOSITIONS.....	12
<i>Priorités organisationnelles : structuration lourde et structuration légère</i>	12
<i>Priorités scientifiques, technologiques, médicales</i>	13
Annexe 1 : Etat des lieux de la recherche en Neurosciences.....	16
Annexe 2 : Les infrastructures / plateformes.....	24
Annexe 3 : Priorités en recherche préclinique, les approches et analyses multi-échelles du système nerveux	26
Annexe 4 : Priorités en Neurologie, Psychiatrie et Organes des Sens, biomarqueurs et maladies du cerveau.	29
Annexe 5 : Les partenariats de l'ITMO Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie	31
Annexe 6 : Présence de la recherche en Neurosciences, Neurologie et Psychiatrie sur la scène internationale	33
Annexe 7 : Ressources Humaines – Formation.....	34
Annexe 8 : liste des Plans Santé et/ou recherche en cours ou en préparation.....	37

PLAN STRATEGIE NATIONALE DE RECHERCHE 2013 ITMO NEUROSCIENCES, SCIENCES COGNITIVES, NEUROLOGIE ET PSYCHIATRIE

La compréhension de l'organisation et du fonctionnement du cerveau constitue un des « défis » majeurs de la connaissance. La complexité des questions abordées, commande des mouvements, perception sensorielle, apprentissage, prise de décision, langage, manipulation de symboles, conscience d'être, interactions sociales en autres en fait l'un des grands sujets actuels de la recherche internationale (cf Plan Obama aux USA, Flagship européen Human Brain Project).

En Europe, avec 800 Milliard d'€/an, les maladies du cerveau et du système nerveux représentent le premier poste de dépense de santé toutes pathologies confondues. Les enjeux médicaux sont immenses et concernent les maladies neurologiques, maladies neurodégénératives, épilepsie, sclérose en plaques, accidents vasculaires cérébraux mais aussi, les maladies psychiatriques, anxiété, dépression, addiction, schizophrénie, autisme et les déficits des organes des sens, déficiences visuelles ou auditives.

Au-delà de ces enjeux, les applications de la recherche sur le cerveau concernent aussi les domaines de l'éducation, des nouvelles informatiques, de la robotique, de la sécurité des systèmes (sécurité routière, industrielle) et de l'économie.

L'ITMO Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie et Psychiatrie veut d'emblée affirmer le principe de continuité qui existe entre la recherche en biologie fondamentale et en physiopathologie des maladies humaines. Deux priorités sont proposées :

- 1) Comprendre le fonctionnement / dysfonctionnement du système nerveux et des organes des sens** (développement, maturation, vieillissement) **en interaction avec le génome et l'environnement.** Pour réaliser ces objectifs on visera à développer les capacités d'analyse multi-échelles, les analyses « omiques » à haut débit et leur intégration grâce à la bioinformatique, les capacités d'observation physique en temps réel, les analyses et la capacité de simulation *in silico* ainsi que de nouveaux modèles animaux permettant l'expression des phénotypes complexes et la modélisation des pathologies.
- 2) Identifier les mécanismes à l'origine des maladies neurologiques et psychiatriques et des organes des sens pour de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutique au travers d'une recherche translationnelle performante.** Un objectif majeur est l'identification de biomarqueurs biologiques, comportementaux et d'imagerie pour un diagnostic très précoce un suivi de l'efficacité des thérapeutiques et le développement d'une médecine personnalisée.

Ces priorités seront développées en cohérence avec les priorités européennes H2020. Les programmes de recherches et les priorités nationales de l'ITMO seront alignés sur ces actions européennes afin de bénéficier pleinement des effets de leviers offerts, notamment dans les domaines des maladies neurodégénératives et de la psychiatrie.

I. Les grands enjeux

Notre cerveau est le fruit d'une longue évolution qui a conduit à l'hominisation. Le système nerveux participe à la régulation de notre physiologie, nous permet de commander nos mouvements, de nous diriger dans l'espace, d'interpréter ce que perçoivent nos organes des sens, d'apprendre, de prendre des décisions, d'avoir un langage et de manipuler des symboles, d'avoir conscience d'être et de réguler nos interactions sociales... Le système nerveux est tout autant le fruit de l'ontogénèse que des multiples modifications qu'il subit tout au long de la vie (des stades embryonnaires jusqu'à la vieillesse). Notre cerveau est aussi le fruit de l'expérience, individuelle et sociale, qui façonne notre personnalité. Avec l'accroissement de l'espérance de vie, cet organe, le plus complexe de notre organisme, est l'objet de dysfonctionnements et d'atteintes pathologiques venant grever la morbidité humaine de manière massive. L'impact en santé, sur l'économie, sur la société des maladies neurologiques et psychiatriques est considéré au niveau européen et mondial comme l'un des problèmes majeurs du XXI^{ème} siècle. La compréhension des processus physiopathologiques qui conduisent à ces pathologies représentent un enjeu de recherche essentiel.

Enjeux Scientifiques

Comprendre le fonctionnement et le dysfonctionnement du système nerveux est un défi majeur pour la recherche couverte par les Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie et Psychiatrie. Ces domaines forment un vaste continuum de recherche (20-25% du domaine bio-santé). Plus que tout autre domaine des sciences du vivant, la recherche en Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie et Psychiatrie est confrontée à la question de la complexité. En effet, notre système nerveux comprend plus de 100 milliards de neurones connectés entre eux par des millions de km de connecteurs (les axones). Le nombre des contacts formés entre les neurones est de l'ordre de 10000 à 100000 milliards.

Le plus complexe des défis couverts par les sciences du vivant. 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 ni déductibles de la somme des parties analysables. Le défi majeur des neurosciences est d'analyser et d'intégrer la complexité inhérente à toutes les échelles de l'organisation du système nerveux pour comprendre les bases neurales des fonctions cognitives supérieures et des comportements. Ce défi dépasse de loin tout ce que nous avons pu faire jusqu'ici car il s'agit non seulement d'aborder des aspects fondamentaux communs avec d'autres domaines de la biologie (génomiques et hérédité, métabolisme, compartimentation et dynamique cellulaire, interactions cellulaires, anatomie, physiologie, développement, plasticité, vieillissement) mais aussi des recherches sur des aspects plus sophistiqués propre au cerveau (code neural, multi-modalité sensorielle, mémoire, comportements, reconnaissance des objets et des actions) et de l'être humain dans sa dimension sociale (conscience du corps et de soi, pensée, langage, symboles, relations avec autrui...).

Des questions importantes pour le grand public. Les recherches en neurosciences éclairent aussi des questions majeures à l'échelle individuelle ou sociétale (trouble du comportement, violence, addiction, retard mental, maladies psychiatriques invalidantes, affections neurodégénératives incurables comme la maladie d'Alzheimer...). Ces recherches soulèvent également des questions d'éthique (cellules souches, diagnostic génétique, etc.) comme en témoignent les nouvelles missions fixées par le parlement à l'agence de biomédecine qui a désormais dans ses missions une veille sur les problèmes liés aux neurosciences.

Enjeux médicaux

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. Les enjeux médicaux sont immenses et concernent les maladies neurologiques (Alzheimer, Parkinson, démences et autres maladies neurodégénératives, épilepsie, sclérose en plaques, accidents vasculaires cérébraux, maladies neuro-immunes et neuro-inflammatoires), les maladies psychiatriques (anxiété, dépression, addiction, schizophrénie, autisme, troubles obsessionnels compulsifs, troubles du comportement alimentaire,) et les déficits des organes des sens (déficiences visuelles, auditives ou olfactives). Les données de l'organisation mondiale de la santé (OMS) montrent que les maladies du système nerveux représentent plus du tiers de toutes les maladies dans les pays riches. En Europe, 380 millions de personnes sont atteintes de ces pathologies qui représentent 35% de la charge totale de morbidité. Ainsi, 23% d'années de vie en bonne santé sont

perdues à la suite de maladies cérébrales de même que 50% des années de vie présentent une qualité amoindrie (annexe 4).

Enjeux économiques

Les maladies du cerveau représentent le premier poste de dépenses en santé toutes pathologies confondues. Les troubles mentaux et les pathologies psychiatriques, les affections neurologiques et en particulier les maladies neurodégénératives ainsi que les accidents vasculaires cérébraux constituent un gouffre financier pour nos sociétés. Les maladies du cerveau et des organes de sens représentent donc un enjeu majeur non seulement en termes de santé publique mais aussi par les coûts qu'elles engendrent. Selon une étude récente, celles-ci représentent chaque année un coût de 798 milliards d'Euros (Md€) pour l'Europe se répartissant pour 37% en coûts directs de santé, 23% pour les coûts directs non médicaux et 40% pour les coûts indirects (Eur Neuropsychopharmacol. 2011 21:718-79 ; Eur J Neurol 2012, 19 : 155-162). En Europe, le coût annuel de ces pathologies (Md€, base 2010) se répartit ainsi :

maladies neurodégénératives	134,7	troubles de l'humeur	113,4	troubles psychotiques	93,9
troubles anxieux	74,4	addictions	65,7	accidents vasculaires cérébraux	64,1
migraine et les céphalées	43,5	retard mental	43,3	troubles du sommeil	35,4
traumatismes du cerveau	33,0	troubles de la personnalité	27,3	pathologies neurologiques de l'enfant et de l'adolescent	21,3

La charge sociale et les coûts engendrés par ces maladies vont augmenter dans les années à venir en raison de l'augmentation de l'espérance de vie. En effet, le vieillissement est le premier facteur de risque pour de nombreuses maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, les autres démences et la maladie de Parkinson mais aussi pour les pathologies des organes des sens comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). De fait, la prévalence de ces maladies pourrait augmenter de près de 50 % d'ici 2020. De plus, même pour de nombreuses maladies neurologiques ou psychiatriques qui ne sont pas ou peu évolutives, les coûts augmenteront en raison de la chronicité des symptômes qu'elles engendrent. En effet, alors qu'un accident vasculaire ou un traumatisme cérébral se produit en quelques minutes, les conséquences fonctionnelles et donc les coûts engendrés dureront la vie entière. Cet enjeu constitue désormais une des priorités européennes de la programmation H2020 visant à développer des moyens de « bien vieillir » (annexe 4).

Le financement de la recherche en neurologie, psychiatrie et sur les pathologies des organes des sens est très nettement en deçà des enjeux sociétaux. Malgré la mise en œuvre de plans spécifiques dédiés (Plan Alzheimer, Plan Autisme, Plan maladies rares) la proportion des financements pour la recherche sur le cerveau et les organes des sens est très faible lorsqu'elle est mise en regard du fardeau humain et économique des maladies mentales et des montants investis dans la recherche pour d'autres champs importants de la santé. A titre d'exemple, la France investit seulement à hauteur de 2% (\$27,6 millions) de son budget pour la recherche biomédicale en faveur de la santé mentale, quand le Royaume-Uni en dépense 7% (\$172,6 millions), et les Etats-Unis 11% (\$5,2 milliards) (J Clinical Psychiatry, 2012 Aug;73(7), 906-12 ;). Ce déséquilibre a encore été renforcé par les investissements d'avenir puisque sur le secteur biologie santé seuls 11,45% des investissements réalisés en biologie santé ont été alloués à la recherche sur le système nerveux et ses maladies (voir annexe 4). Un effort sans précédent doit donc être réalisé en faveur de la recherche sur le cerveau (« Priorité Cerveau », Olivier Lyon-Caen & Etienne Hirsch, publié chez Odile Jacob, 2010).

Un fort potentiel de retour sur investissement. Une étude récente de l'Institut National de la Santé des Etats-Unis (NIH) a montré que le retour sur investissement en termes d'employabilité et de qualité de vie pour les malades atteints de maladies du cerveau était de 50%/an pour la recherche thérapeutique dans ce domaine. Une étude récente réalisée aux USA pour la maladie de Parkinson montre qu'un traitement qui diminuerait la progression de la maladie de 20% réduirait le coût de la maladie de 75 800 dollars par an et par patient alors qu'un médicament qui stopperait l'évolution de la maladie réduirait son coût de 442 400 dollars par an et par patient. Ceci montre donc que même un progrès modeste en termes de neuroprotection aurait un impact financier énorme (Mov. Disord. 2013, 28 :319-326).

Les enjeux médicaux pour les maladies neurologiques, psychiatriques et des organes des sens sont majeurs. Comprendre l'origine, les mécanismes et les processus physiopathologiques à l'origine des maladies neurologiques, psychiatriques et des organes des sens constitue donc une étape incontournable pour développer des traitements symptomatiques ou curatifs pour ces pathologies. Un champ de thérapies nouvelles est en émergence (médicamenteux ou non) dont il conviendra d'évaluer l'efficacité. La compréhension du fonctionnement normal du système nerveux implique une interaction renforcée entre recherche préclinique et clinique pour développer une recherche translationnelle efficace. Le défi est non seulement scientifique et médical mais aussi humain car il conviendra de former et faire travailler ensemble des personnes de formations et de cultures scientifiques différentes : fondamentale et clinique ; académique et industrielle ; biologie santé et SHS, mathématique, physique, chimie, économie, ...

Enjeux d'innovation

PME et nouveaux dispositifs thérapeutiques. Les découvertes faites sur les aspects moléculaires (aspects génétiques, récepteurs, voies de signalisation) et cellulaires amenant à la découverte de cibles thérapeutiques ou modalités diagnostiques originales peuvent donner lieu à des applications médicales pour la plupart valorisables dans le cadre de petites entreprises (Start-up). C'est notamment le cas des marqueurs biologiques en neurologie et psychiatrie pour diagnostiquer la maladie et évaluer le succès de la stratégie thérapeutique. De nouveaux enjeux applicatifs concernent leur utilisation dans le cas de la médecine personnalisée. Dans le domaine des neurosciences, la notion de marqueur biologique ne se restreint pas aux molécules et concerne aussi les marqueurs comportementaux. Un vaste domaine de valorisation en développement concerne les prothèses sensorielles et les dispositifs implantables (dont les électrodes de stimulation profonde, puces rétinienne, nouvelles interfaces cerveau-machine...) (annexe 5). Ces derniers aspects sont partagés avec l'ITMO Technologies pour la Santé.

Un fort potentiel d'innovation hors biologie santé. La compréhension des mécanismes du système nerveux conditionne l'innovation dans des domaines hors biologie-santé. En effet, la nature des questions abordées par les neurosciences a des implications fortes dans le développement des sciences de l'ingénieur (théories de l'information, robotique, interfaces homme-machine, réalité augmentée, ergonomie...) mais aussi les sciences économiques (neuro-économie) et l'éducation (logiciel, mémorisation, apprentissage). Par exemple, comprendre comment sont codées et traitées les informations (cf. code neural) par notre cerveau ouvre la porte à la création de nouvelles technologies bio-inspirées qui aboutiront à de nouveaux paradigmes de calcul « brain inspired » et à l'élaboration de hardwares neuro-morphiques à basse consommation. Ce sont là des enjeux de développement ciblés plus particulièrement par le « Flagship » Européen « Human Brain Project » et pour lesquels le potentiel industriel français a des atouts (annexe 3).

Les neurosciences stimulent aussi un riche domaine d'innovation axé sur la création d'instruments innovants (imagerie 4D, nouvelles microscopies, calcul et traitement des données...). Aux Etats-Unis, le président Obama vient de dévoiler un projet ambitieux (BRAIN initiative, doté de 100 millions\$; (<<http://www.whitehouse.gov/the-press-office/2013/04/02/remarks-president-brain-initiative-and-american-innovation>>)) dont l'enjeu est tout particulièrement de développer les outils permettant d'obtenir une image dynamique du cerveau en action à toutes les échelles de complexité.

II. Etat des lieux et forces en France

Une recherche multi-organismes et multi-disciplinaires. La recherche en Neurosciences et Sciences Cognitives (domaines ERC LS5 et SH4) est menée à plus de 80% dans des unités de recherche associant les universités et le CNRS ou l'INSERM. Les autres EPST concernés sont le CEA, INRA, INRIA, Institut Pasteur, EPHE, EHESS, etc. Les neurosciences fondamentales sont partagées à poids égal entre INSERM et CNRS mais une certaine spécialisation existe dans d'autres domaines ainsi les Neurosciences cognitives (SH4) sont majoritairement au CNRS alors que la recherche en Neurologie et Psychiatrie relève majoritairement de l'INSERM et des équipes de recherche clinique. De façon globale le domaine Neurosciences, Cognition, Neurologie et Psychiatrie est très interdisciplinaire relevant non seulement des équipes de sciences du vivant ou de la santé mais encore d'équipes de l'INRA, l'INRIA ou, au CNRS, de l'INP, IN2P3, INS2I, INSIS, et SHS (neurosciences cognitives et psychologie expérimentale).

Plus de 20% des acteurs en Biologie sont dans le domaine des Neurosciences, Cognition Neurologie et Psychiatrie Quelques 2500 chercheurs/enseignants et chercheurs permanents (dont 300 PUPH, MCUPH et PH) et 1276 IT permanents affectés à 624 unités ou équipes sont employés dans le domaine (annexe 1).

Cartographie. La distribution des forces (annexe 1) montre qu'elles sont concentrées, tous opérateurs de recherche confondus à >90% dans quelques sites universitaires majeurs (Paris centre 31%, Marseille 17%, Lyon 9%, Paris-Sud 8%, Bordeaux 7%, Strasbourg 5%, Montpellier 4%, Dijon 4%, Grenoble 2%, Toulouse 2%, Rennes 0,8% et Lille 0,7%) avec une forte différence selon les EPST concernés. La recherche clinique en Neurologie et en Psychiatrie est globalement implantée dans les mêmes villes mais du fait de son implantation hospitalière ou juxta hospitalière la cartographie fine ne coïncide que très partiellement avec l'implantation des unités en recherche fondamentale. La co-implantation de plusieurs EPST sur certains de ces sites a permis la création de quelques Centres de Recherche mixtes (INSERM-CNRS-Université) thématiques en Neurosciences et fortement interfacés avec les services cliniques (ICM et Institut des Sciences de la Vision à Paris, CRNL à Lyon). La recherche en neurosciences cognitives présente une cartographie très différente et est essentiellement réalisée dans des unités de taille modérée, réparties sur l'ensemble du territoire national (notamment couplées avec les Facultés et les UMR de Psychologie).

Forces et faiblesses

Forces : Un des atouts des Neurosciences française est son fort potentiel de recherche. Les neurosciences françaises peuvent s'enorgueillir de structures d'excellences, de la qualité et de la complémentarité scientifique des équipes de recherche et de cliniciens qui exercent dans les CHU où se développe une recherche clinique de bon niveau, notamment avec des centres experts dans les centres hospitaliers universitaires (CHU) et les Instituts Hospitalo-Universitaires (IHU) établis (centres mémoire, centres de référence maladies rares) et Département Hospitalo-Universitaire (DHU).

Le statut 'permanent' des chercheurs, des ingénieurs, des techniciens, des hospitaliers est un fort atout de compétition qui autorise l'engagement des chercheurs dans des projets au long cours et risqués, et assure la pérennisation des compétences (acquis technologiques, développement des plateformes d'intérêt fondamental et préclinique (plateformes IBiSA, Centres d'investigations cliniques (CIC) thématiques, NeuroSpin, MIRcen, Cyceron, CERMEP, Clineat) (annexe 2).

Les chercheurs français sont très reconnus au plan international dans des thèmes de recherche comme le développement du système nerveux, la psychologie et la neuro-psychologie cognitive, la biophysique et biologie cellulaire de la synapse, les interactions entre les neurones et les cellules gliales, les réseaux neuronaux, la neurogénétique, la vision et le traitement du signal, la neuro-inflammation, les maladies rares..., mais aussi dans certains aspects des maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer et apparentées, maladie de Parkinson et pathologie du mouvement, sclérose en plaques, épilepsie), les déficits visuels et auditifs, des pathologies psychiatriques (anxiété, dépression, addiction, schizophrénie, autisme, troubles obsessionnels compulsifs). Ils sont pionniers dans le domaine de la neurochirurgie fonctionnelle (stimulations cérébrales profondes, enregistrements stéréotaxiques intra-cérébraux), des biothérapies (thérapie cellulaire/génique) ainsi que dans le développement des interfaces cerveau-machine.

La recherche française en neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychiatrie et organes des sens a une production scientifique de haute qualité. Elle se place au 7ème rang mondial et au 3ème rang européen derrière l'Angleterre et l'Allemagne. En accord avec le dynamisme des équipes de recherche en neurosciences, l'ANR a financé, depuis 2005, 978 projets en neurosciences soit 24,4% des projets attribués en biologie et santé, au niveau européen, 41 « European Research Council » (ERC) (soit 23,5 % des projets des sciences de la vie) ont été obtenus avec une forte proportion dans le domaine des neurosciences cognitives (annexe 1).

La très grande qualité de la formation universitaire (Master, Doctorat) fait que nos « docteurs en Neurosciences » sont très recherchés au niveau mondial pour leur opérationnalité immédiate avec pour conséquence négative un « Brain drain » que les conditions nationales d'emploi et d'exercice de la recherche n'arrivent pas à équilibrer par un flux arrivant équivalent de chercheurs étrangers.

Un des atouts français pour la recherche médicale est la centralisation hospitalière conférée par la tutelle de l'assistance publique adossée à un fonctionnement en réseau des CHU français. Ceci permet la constitution de cohortes de taille importante. L'excellence de la recherche médicale repose sur le

réseau des Centres d'investigation clinique (CIC) qui permettent de garantir une qualité des études cliniques et un recrutement facilité des patients Cette dynamique a été renforcée par les investissements d'avenir FCRIN qui est une plateforme nationale d'infrastructure de recherche clinique maillée avec la structure ECRIN.

Un autre des atouts français est l'excellente qualité des cursus d'ingénieurs, dont le niveau de connaissance scientifique initial associé à leur formation d'ingénieur devrait représenter un vivier de très haute qualité pour développer les outils et l'instrumentation dont les neurosciences ont besoin (voir le plan BRAIN de Barack Obama).

Faiblesses: La Recherche en Neurosciences souffre, en France, de faiblesses organisationnelles.

Faible coordination des efforts. De façon paradoxale alors que la cartographie des forces montre un regroupement en clusters, certains domaines souffrent de la fragmentation des efforts en ensembles sous critiques répartis sur de trop nombreux site du territoire.

Il existe trop peu de réseaux entre chercheurs travaillant sur des thèmes de recherche proches, générant un manque de coordination préalable à l'articulation de différents niveaux d'explication nécessaire au pilotage et la réalisation de projets d'envergure internationale.

Nombre de réseaux cliniques ont été créés à partir d'opportunités suscitées par des financements associatifs, sans moyen pérenne. Ainsi sont-ils insuffisamment formalisés et ils ne possèdent pas de base de données commune ni aucun personnel dédié pour leur gestion et coordination.

Le nombre trop limité de chercheurs hospitalo-universitaires et de médecins engagés dans la recherche est un handicap pour la recherche clinique et translationnelle, la participation à des études de cohortes de patients et la gestion des ressources biologique (annexe 7).

Infrastructures. Les grandes plateformes pour la genèse et la caractérisation des modèles animaux et l'imagerie, les bases de données, les centres de recherche interdisciplinaire, etc sont en nombre insuffisant. Le domaine souffre de la quasi-absence de centres de ressources biologiques « précliniques » et d'un accès limité aux tissus, fluides et cellules d'origine humaine.

Un financement trop faible. Une des faiblesses de la recherche en Neurosciences, Cognition, Neurologie et Psychiatrie est l'insuffisance des financements au regard des enjeux. Par exemple alors que le coût de la Psychiatrie dépasse 100 milliards d'€ le coût consolidé de la recherche dans ce domaine est d'à peine plus de 22 millions d'€.

L'effort de structuration en réseau initié par les investissements d'avenir a été très insuffisant puisque seul 11,45% de ces investissements en biologie et santé ont été alloués aux neurosciences. Au plan européen, les équipes françaises ne sont pas assez impliquées dans les demandes de financements. A titre d'exemple, dans le plan FP7, les projets en Neurosciences représentent seulement 13% des projets en santé.

Les moyens financiers dédiés à des opérations d'attractivité ne sont pas suffisamment incitatifs et attractifs au regard de la très forte compétition internationale dans le domaine.

Les PHRC sont essentiellement attribués à des essais multicentriques thérapeutiques et non à des études de physiopathologie. Les financements sont cloisonnés, entravant la complémentarité entre les projets de recherche clinique (PHRC) et ceux de recherche plus fondamentale.

Les carences en accompagnement de la recherche. La recherche souffre de carences persistantes dans les procédures d'accueil de nouvelles équipes et de chercheurs étrangers. Plus généralement, la très grande qualité des forces de recherche se trouve disqualifiée par la lourdeur administrative qui limite la réactivité des équipes de recherche. Si la France n'est pas assez porteuse de grands réseaux européens, c'est en partie par manque de visibilité des équipes mais plus encore (par comparaison aux autres membres de l'UE) le fait de la faiblesse logistique du soutien technico-administratif à la soumission/montage des projets et à leur exécution.

L'industrie pharmaceutique se désengage de la recherche en Neurosciences, mettant en péril le développement de nouveaux traitements des maladies du système nerveux. Il est donc essentiel de favoriser les collaborations avec tous les acteurs la sphère industrielle (annexe 5).

Formation. Malgré l'excellente formation des ingénieurs (voir ci-dessus), leur implication dans la recherche et en particulier dans le domaine des neurosciences, et notablement insuffisante, pour des raisons historiques et d'organisation de l'enseignement supérieur et le faible nombre de postes disponibles pour les projets de recherche

L'ensemble des faiblesses identifiées se traduit par une pénalisation et/ou sous-représentation de certains domaines comme la neurophysiologie, la bioinformatique, l'analyses multi-échelles et la modélisation, et, des difficultés en recherche clinique neurologique, psychiatrique ou en neuro-vasculaire, dans des disciplines tels que le sommeil, la douleur ainsi que dans des domaines transversaux, inter-ITMO, neuro-endocrinologie, neuro-gastroentérologie, neuro-immunologie par exemple, sans oublier les nouvelles technologies pour la santé. Pour l'essentiel, ces faiblesses traduisent un manque de moyens (humains, financement) au regard des enjeux (cf l'exemple de la psychiatrie mentionné plus haut).

Sujets au front de la science

La compréhension du cerveau demeure une des "frontières" majeures pour la connaissance, aussi importante que la question de l'origine de l'univers ou de la vie. Pour ne citer que quelques exemples : Le code neural (c'est-à-dire de la façon dont sont encodées, stockées et traitées les informations dans notre système nerveux) reste largement à décrypter. Quels sont les mécanismes de reconnaissance des objets et des actions ? Sont-ils communs à toutes les espèces ? Y-a-t-il des algorithmes communs au traitement par le cerveau de toutes nos modalités sensorielles ? Comment avons-nous conscience d'être ? Quels sont les mécanismes qui sous-tendent nos pensées? Comment émergent les mécanismes mentionnés ci-dessus lors de l'ontogénèse et comment sont-ils maintenus/réparés tout au long de notre vie jusqu'aux altérations lors de notre sénescence ?

Le cerveau et le système nerveux en interaction avec l'environnement. Mis à part ses connexions avec les organes des sens, l'exploration moderne du fonctionnement du système nerveux (et du cerveau) s'est faite en le déconnectant le plus souvent de ses implications émotionnelles et ses interactions avec les grands systèmes physiologiques. Comprendre les interactions entre fonctions supérieures du cerveau et fonctions physiologiques (système immunitaire, axe gastro-intestinal, nutrition et métabolisme...) permettrait d'aborder sur des bases rationnelles les pathologies liées au stress (cf troubles liés au stress post-traumatique) et les troubles dits psychosomatiques et, réciproquement, de comprendre comment des affections périphériques (ou des « interventions » périphériques comme l'activité sportive) retentissent sur le fonctionnement psychique.

La complexité des pathologies neurologiques et psychiatriques. Malgré les avancées considérables dans la compréhension de l'origine des maladies neurologiques, psychiatriques et des organes des sens, nous ne disposons toujours pas de traitements efficaces pour corriger les symptômes et bloquer l'évolution de la grande majorité d'entre elles. Cet échec relatif est expliqué au moins en partie par une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux que nous commençons à appréhender à l'aide des analyses sur génomes entiers. Toutefois, de nombreux autres facteurs comme des facteurs épigénétiques, des phénomènes de compensation, auto-entretien du processus pathologique, le vieillissement viennent augmenter considérablement le nombre de paramètres à prendre en compte pour comprendre les phénomènes à l'origine et de la progression des maladies du système nerveux et des organes des sens.

Pathologie : Passer du lien corrélatif à une relation causale. Comprendre la complexité des symptômes observés dans les maladies neurologiques et psychiatriques constitue toujours un défi pour la recherche clinique. Pour cela il faut renouveler l'approche basée sur l'étude des corrélations anatomiques, fonctionnelles, cliniques et biologiques (génétiques comprises). Il convient de reproduire les lésions ou les dysfonctionnements 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. Cette étape est particulièrement délicate lorsqu'il s'agit d'aborder les troubles cognitifs, les troubles du comportement ou de la personnalité qui sont propres à l'espèce humaine. Le développement de modèles expérimentaux en psychiatrie constitue donc encore un écueil de la recherche en psychiatrie et en cognition et certaines questions nécessitent d'être abordées par des modèles expérimentaux chez l'homme, par exemple par l'exposition à certaines substances pharmacologiques ou la conception de modèles cognitifs

Vers la médecine personnalisée. Le développement de traitements personnalisés pour les maladies neurologiques et psychiatriques représente un défi plus que dans d'autres domaines car pour la grande partie d'entre elles les traitements sont peu ou pas efficaces. Il conviendra d'identifier des groupes de répondeurs ou non répondeurs, des personnes à risque d'effets indésirables graves de ces thérapeutiques grâce à des stratifications des patients prenant en compte de multiples paramètres, cliniques et épidémiologiques et de marqueurs biologiques et pharmacogénomiques, en incluant les populations aujourd'hui insuffisamment étudiées comme les enfants et les personnes âgées. Pour cela il faudra être en mesure d'analyser un grand volume de données ce qui constitue aussi un verrou technologique (annexe 4).

Ruptures technologiques ou méthodologiques et levée des verrous techno-logiques, conceptuels, sociologiques

La problématique du saut d'échelle et de l'interdisciplinarité. Le système nerveux (plus particulièrement le cerveau) est un système très complexe. Il est composé d'un grand nombre d'entités hétérogènes qui interagissent à différentes échelles d'organisation spatiale (moléculaire, cellulaire, réseaux intercellulaires, organe, organisme, environnement...) et temporelles (de la milliseconde à l'année) pour créer des structures et des comportements collectifs non réductibles au comportement individuel des éléments constitutifs. La compréhension des mécanismes du cerveau et de ses pathologies nécessite d'avoir la capacité (instrumentale et organisationnelle) d'acquérir les données pertinentes pour chaque niveau d'organisation, de pouvoir les analyser, et de les corrélérer avec les informations obtenues aux niveaux de complexité inférieurs et supérieurs. Ceci implique de résoudre plusieurs problèmes d'ordre technologique et méthodologique. Les progrès dans l'exploration du fonctionnement/dysfonctionnement du cerveau dépendront donc de la capacité à développer une interaction entre biologistes/cliniciens et les disciplines relevant des sciences de l'ingénieur, de la chimie, de la physique, de l'informatique et des mathématiques (annexe 3).

L'augmentation des capacités d'observation physique en temps réel. Les neurosciences nécessiteront le développement de nouvelles approches en collaboration avec des chimistes (marqueurs, outils de visualisation, spectrométrie de masse, RMN...), ou de physiciens (microscopie, utilisation des rayonnements, instrumentation...). Les progrès rapides de l'exploration du système nerveux/neurosciences dépendront du développement de nouveaux moyens d'observation (multi-dimensions en temps réel) *in vitro* et *in vivo* à tous les niveaux d'organisation (microscopique : moléculaire et cellulaire ; mésoscopique (réseaux de cellules, grandes assemblées), et macroscopiques (toute ou partie du cerveau, par l'utilisation d'imagerie 4D (imagerie fonctionnelle IRMf et Magnéto-encéphalographie...) avec une résolution temporelle comparable à la vitesse de transfert des signaux transmis dans le cerveau (résolution temporelle jusqu'ici permise par certaines approches d'électrophysiologie cellulaire). La combinaison de ces capacités d'observation physique avec les multiples ressources qu'apportent les modèles animaux (des invertébrés aux primates non-humains), les nouveaux outils moléculaires, les techniques de modification génétique (transgénèse de nombreux modèles animaux) permettront de réconcilier les méthodes d'analyse réductionnistes et intégratives, pour suivre la dynamique spatiale et temporelle des interactions moléculaires et cellulaires. *In vivo*, ils permettront une combinaison avec les autres méthodes d'exploration fonctionnelle. Ceci implique la banalisation des techniques d'optogénétique, d'imagerie et du traitement du signal dans les laboratoires ou au niveau de plateformes spécialisées à accès partagés (annexe 3).

Les approches à haut débit. Les progrès très rapides des technologies de séquençage à haut débit permettent de séquencer des génomes entiers rapidement et à bas coût et d'identifier ainsi des centaines de gènes propres au cerveau, ainsi que des centaines de mutations associées à ses pathologies. La cartographie des structures fonctionnelles du cerveau pose la question des infrastructures et des outils permettant sa réalisation à très large échelle. De façon générale, la production de masse de données destinées aux analyses multi-échelles implique la création de structures permettant leur production normalisée (processus de type industriel) pour leur intégration dans des programmes internationaux (annexe 3).

Stockage et traitement des données La recherche en neurosciences génère de très grands volumes de données (cf. Big-Data) dont la masse augmente très rapidement. Leur taille sera comparable à celles des données produites par les très grands instruments de la physique ou des sciences de l'univers. De ce fait, le stockage des données, et leur traitement seront de nouveaux défis (développement de la bio-informatique et des infrastructures permettant de stocker les données et de les traiter cf data Mining).

Les moyens d'analyse et surtout les compétences et la masse critique des chercheurs, ingénieurs et techniciens en bioinformatique doivent être rapidement développés.

Approches massives *in silico*. La diversité et le volume de données à prendre en compte nécessiteront de plus en plus une analyse systématique *in silico*. Ceci implique le développement des neurosciences théoriques, de la modélisation et de la simulation. Ainsi, il sera possible de décrire de façon réaliste et intelligible le fonctionnement normal ou pathologique (cf diagnostic). Le recours aux techniques de simulation permettra de prédire une réponse (effet d'un traitement pharmacologique ou chirurgical, changement de comportement face à une situation, criblage *in silico*) testable par l'expérimentation permettant de limiter les expérimentations inutiles. Le développement d'approches massives *in silico* est au cœur du Flagship Human Brain Project récemment retenu par l'UE dans son programme Future Emerging Technologies pour son potentiel à développer de nouvelles perspectives dans l'approche du cerveau de l'homme, de ses maladies et de leur traitement pharmacologique ainsi que de nouvelles technologies de computation et de robotique. Son succès sera conditionné notamment par l'accès à de très grandes plateformes Européennes de calcul d'informatique à haute performance via l'interaction avec des équipes de neurosciences théoriques qui vont faire émerger la compréhension et assurer la coordination entre les ressources neuro-informatiques (annexe 2,3).

Diversifier les modèles animaux pertinents et développer des conditions d'élevage permettant l'expression des phénotypes complexes. Depuis une vingtaine d'années le nombre de modèles animaux s'est fortement réduit en mettant l'accent sur la production quasi industrielle de souris transgéniques. Or, la complexité des problèmes à résoudre dans le domaine des Neurosciences va au-delà de ce que peuvent apporter les modèles murins. Il est donc nécessaire de (re)développer de nouveaux modèles animaux (modèles invertébrés, oiseaux, rat et petits mammifères, et primates non-humains). Les conditions d'élevage intensif des grandes plateformes de production animalière retentissent très négativement sur les comportements, performances cognitives, etc, empêchant ainsi la détection des phénotypes complexes résultants de manipulations génétiques ou du vieillissement. Ceci implique de développer de nouvelles animaleries avec des environnements enrichis.

L'identification des mécanismes à l'origine des pathologies par le renforcement de la recherche translationnelle. Le développement d'une approche de recherche translationnelle est indispensable pour combler l'espace existant entre découverte fondamentale et application thérapeutique et, accélérer le passage des découvertes scientifiques vers des applications pratiques. Recherche biologique fondamentale et médicale sont séparées par une frontière ténue et leur fertilisation par des questionnements croisée source de synergie. L'essaimage de la recherche fondamentale vers la recherche clinique est source d'innovation thérapeutique, les cliniciens produisent des observations qui conduisent les biologistes vers de nouvelles interrogations. Ce type de recherche en va-et-vient du plus « fondamental » au plus « appliqué » 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 doivent 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 thérapeutique, outils diagnostiques, ...) vers une utilisation au lit du malade. 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. Enfin ces structures nécessitent le développement des profils MD-PhD, et leur maintien sur des postes adaptés et valorisés, afin d'avoir des chercheurs qui s'impliquent professionnellement dans ce domaine.

Le renforcement du partenariat industriel et avec les autres disciplines. Les structures de recherche de soins ont pris conscience de l'importance d'associer rapidement les industriels à la recherche d'amont pour développer des applications médicales et sociétales majeures. Mais il convient de faciliter ces rapprochements. Une attention particulière devra être portée à l'implication rapide des industriels dans la validation, la prédictivité des modèles, le développement de structures capables de traiter de grandes quantités de données, la mise en place de cohortes de patients pour renforcer la recherche physiopathologique mais surtout pour valider l'efficacité des traitements. La France a un retard important dans l'analyse du ratio coût/efficacité des modes de prise en charge des malades et des traitements. Ceci est probablement dû au cloisonnement entre sciences biologiques et médicales d'une

part, et SHS ou sciences économiques d'autre part. Dans ce contexte, la centralisation française est pourtant un atout conséquent pour lequel il conviendrait de faciliter la mise en corrélation des données cliniques issues des cohortes avec la masse de données engrangées dans les bases de données de l'assurance maladie. En raison des charges financières importantes provoquées par les maladies du système nerveux et du vieillissement de la population, la recherche de l'efficacité de nos systèmes de soins devient une priorité pour notre pays.

III. Propositions

Priorités organisationnelles : structuration lourde et structuration légère

Les organisations territoriales des soins et de la recherche ne répondent pas strictement à la même logique organisationnelle.

Recherche. Une meilleure performance de la recherche (surtout pour les aspects fondamentaux) peut être obtenue en optimisant (cf spécialisation) le regroupement des forces en des sites au nombre restreint afin d'atteindre une masse critique d'équipes à proximité d'un ensemble performant de plateformes expérimentales et/ou animalières spécialisées. Deux types –non exclusifs- de sites peuvent être envisagés au niveau national :

- 1) des regroupements permettant une exploration verticale des divers niveaux de complexité incluant les aspects pathologiques et cliniques (cf campus coexistant avec des sites de recherche clinique)
- 2) des regroupements permettant d'aborder sur un même site divers niveaux de complexité du système nerveux en très étroite interface avec d'autres disciplines (la physique, les mathématiques, l'informatique, les sciences de l'ingénieur, la chimie et les sciences de l'homme et de la société, en particulier la psychologie expérimentale indispensable aux neurosciences cognitives).

Soin. Même si une certaine masse critique est certainement requise pour mener une recherche clinique et de soin de haut niveau, il est aussi nécessaire d'assurer une prise en charge des malades sur l'ensemble du territoire français (cf. unités neurovasculaires développées dans le cadre des plans AVC, centres de prise en charge de la douleur, ...). Garantir l'accès au soin impose de maintenir un enseignement médical et des structures de prise en charge de qualité de façon équilibrée sur l'ensemble du territoire. Garantir la plus haute qualité de soin impose un maillage entre les structures à visée purement clinique, les Centres de Recherche Clinique, les CIC, les centres de recherche translationnelle plus spécialisés (comme le réseau national de centres experts pour les pathologies psychiatriques sévères) et les centres de recherche préclinique et les centres de recherche fondamentale.

Structuration en réseau de la recherche fondamentale jusqu'à l'offre de soin. La création de réseaux de type Groupements de Recherche multi-organismes (GDR AVIESAN) pourraient répondre à la problématique évoquée ci-avant en structurant la communauté des chercheurs et des cliniciens d'un domaine scientifique et médical donné et de développer des recherches innovantes et pluridisciplinaires sur des axes thématiques porteurs ciblés du domaine.

Les GDR (outils déjà utilisés pour structurer la recherche 'fondamentale') sont des organisations légères en réseau qui permettent :

- 1) de mettre en œuvre des synergies effectives et favoriser le développement de recherches innovantes et multidisciplinaires ;
- 2) de mettre en place des outils de diffusion de l'information scientifique et technique et d'animation scientifique ;
- 3) de promouvoir le partage des compétences, les échanges de savoir-faire et l'accès aux plateaux technologiques ;
- 4) de favoriser la formation des jeunes chercheurs (ateliers, écoles, stages de recherche) et
- 5) de favoriser les liens avec les entreprises dans le cadre de la valorisation et du transfert des connaissances.

Les GDR permettent aussi (cf expérience du GDR Psychiatrie) de répondre à la demande des associations de malades et aux communautés de chercheurs et de cliniciens travaillant dans un domaine pathologique en leur donnant une plus grande lisibilité. Notre souhait est sous l'égide d'AVIESAN de structurer ainsi les communautés en débutant par celles qui en ont exprimé le souhait (le domaine de l'AVC, la maladie de Parkinson, la Sclérose en Plaques, l'Épilepsie, le Sommeil...). La

prolongation du plan Alzheimer étendu à d'autres maladies neurodégénératives s'inscrit également dans cette dynamique. Ces GDR permettraient de répondre à la demande des politiques qui mettent en place des plans ciblés sur des pathologies spécifiques pour lesquelles des moyens sont souvent déjà alloués via les EPST ou l'ANR mais qui manquent de structuration.

Priorités scientifiques, technologiques, médicales

L'ITMO Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie et Psychiatrie 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 en même temps être la plus large possible.

Les objectifs de l'ITMO sont de promouvoir la qualité des recherches et créer des capacités d'innovation et d'investigation dans la recherche en neurosciences fondamentales et cliniques (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'ITMO a identifié deux grands axes de recherche prioritaires et complémentaires.

Organisation, développement et évolution au cours du temps du fonctionnement du système nerveux et des organes des sens en interaction avec son génome et l'environnement

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 jusqu'ici insoupçonnées. Elle opère non seulement durant le développement, mais aussi lors de la maturation de l'adolescence et à l'âge adulte. Elle porte l'empreinte du dialogue avec l'environnement, celle de l'expérience et de la mémoire; d'où l'essor considérable des neurosciences dites sociales et affectives au cours des 15 dernières années (encore trop peu représentées sur le territoire national). 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, les fonctions cognitives chez l'homme et le développement cognitif de l'espèce humaine.

Pour répondre à ces objectifs l'ITMO a identifié 4 axes de recherches scientifiques qui doivent être soutenus de façon prioritaire :

- a) **Décrypter le mode d'organisation du système nerveux et le code neural**
- b) **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.**
- c) **Identifier les règles d'interactions du cerveau humain avec le monde qui l'entoure**
- d) **Etablir le rôle respectif des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux au cours du développement, l'existence et le vieillissement normal du système nerveux**

Mise en application : ces grandes priorités thématiques impliquent le développement de la production à haut débit de données expérimentales, leur stockage, et leur traitement. Ceci nécessite de développer/renforcer les plateformes de production de données expérimentales, de développer de nouvelles instrumentations pour les laboratoires, ainsi que des infrastructures permettant de stocker les données et de les traiter. Du fait de la spécificité des données à traiter, ceci implique le développement de nouveaux aspects de la bio-informatique ciblés sur les neurosciences et la cognition. De nouvelles animaleries « intelligentes » permettront d'explorer, sur des modèles animaux renouvelés, le fonctionnement du système nerveux (phénotypes complexes, conséquences comportementales et

cognitives des manipulations génétiques, suivi des aspects développementaux à long terme, vieillissement).

Ces priorités de recherche recourent en partie celles du Flagship Européen Human Brain Project dont le but ultime est la modélisation/simulation du cerveau humain. Cet objectif implique cependant une recherche fondamentale biologique active à tous les niveaux de fonctionnement du cerveau afin d'abonder les bases de données nécessaires à la modélisation/simulation du cerveau sain ou pathologique. La contribution française demandée pour ce projet Européen de 1200 M€ (total en dix ans) est de 70 M€ ce qui pose clairement la question de son financement sans assécher le soutien aux équipes opérants dans des domaines qui n'entrent pas dans le cadre du Human Brain Project. En retour, environ un tiers du budget total du Human Brain Project sera affecté au soutien à la recherche sous formes d'appels à projets.

Recherche translationnelle et à visée thérapeutique

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. De même, les traitements non-médicamenteux qui reposent sur la neurochirurgie fonctionnelle (stimulation cérébrale profonde, interface cerveau machine, ...), la remédiation virtuelle, ... sont en plein essor et doivent être développées.

Le développement de nouvelles approches thérapeutiques efficaces pour les maladies neurologiques, psychiatriques et des organes des sens n'a pas atteint les succès escomptés au regard du fardeau de ces maladies. La conséquence de cet échec est que l'industrie pharmaceutique se désengage progressivement du domaine. Les biomarqueurs (biochimiques, d'imagerie, etc...) suscitent un fort regain d'intérêt depuis une quinzaine d'années avec l'avènement de l'ère des « omiques ». Ils sont aujourd'hui perçus comme l'un des moyens d'optimiser le processus de R&D des industriels. A ce titre, les projections de marché des biomarqueurs sont optimistes avec des prévisions de croissance de 18% par an et près de 12 milliards d'euros estimés en 2012 (Etude du Leem sur les biomarqueurs).

Pour répondre à ces objectifs l'ITMO a identifié 5 axes de recherches qui doivent être soutenus de façon prioritaire:

- a) Comprendre les mécanismes à l'origine des maladies neurologiques, psychiatriques et des organes des sens pour les modéliser et identifier des cibles thérapeutiques**
- b) Mieux caractériser les sous types de maladies par l'identification de marqueurs mécanistiques tant sur les modèles de la maladie que sur la maladie elle même**
- c) Comprendre les différents stades des maladies par l'identification de marqueurs de stade des maladies avec en particulier des marqueurs de la phase prodromique de ces maladies permettant d'introduire le traitement le plus précocément possible**
- d) Analyser le bénéfice-risque des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques par l'étude de biomarqueurs d'efficacité et de toxicité**
- e) Etudier des mécanismes génétiques et des variations individuelles de la réponse aux traitements par l'analyse de biomarqueurs pharmacogénomiques**

Mise en application. L'intérêt de développer les biomarqueurs se retrouve au centre des priorités précédemment exposées pour la Psychiatrie et la Neurologie afin de 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, et le développement de nouvelles cohortes de sujets prodromiques ou à risque de troubles psychiatriques, en particulier lors d'essais multicentriques

nationaux ou internationaux. Il regroupe aussi les approches précliniques et cliniques dans une démarche de recherche translationnelle. Il pourrait être stimulé par une nouvelle action programmatique.

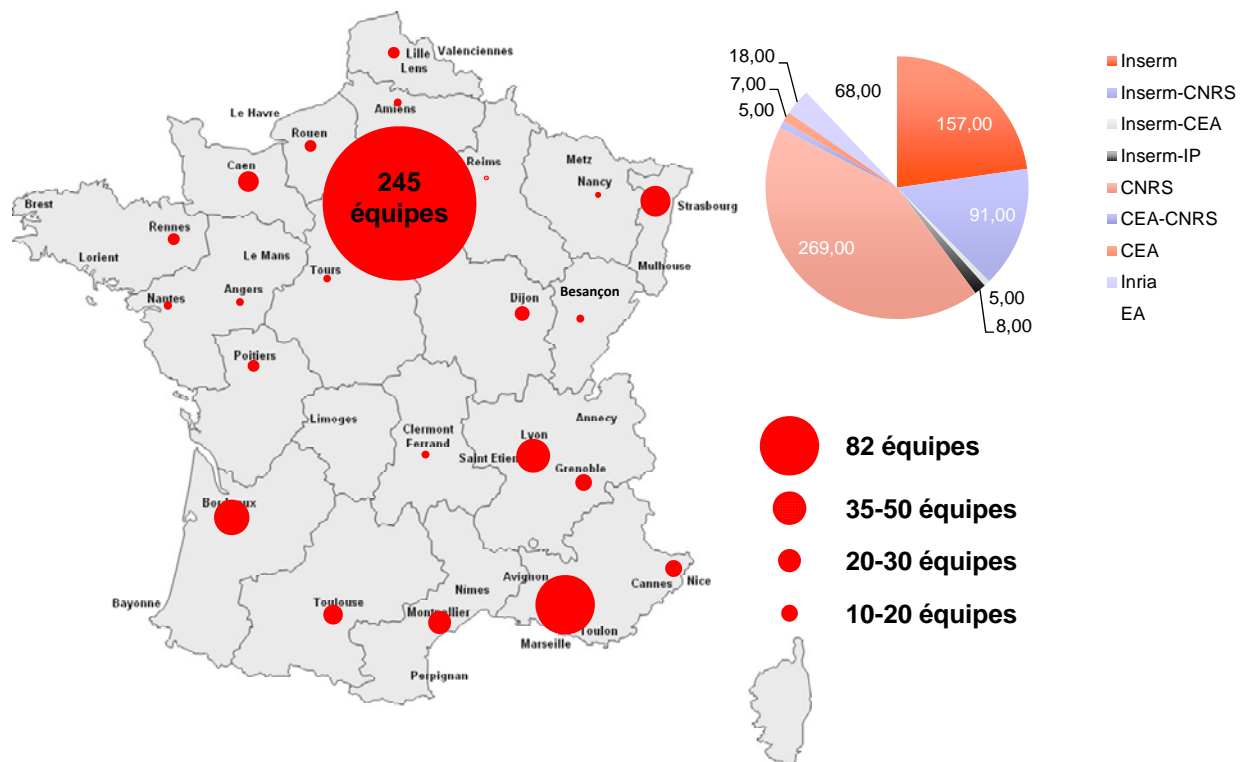
Les actions en cours (psychiatrie, pathologies neurodégénératives) devront être soutenues et prolongées. La prolongation du plan Alzheimer et son extension à d'autres maladies neurodégénératives est en cours et devrait permettre de participer à cette mise en application. Une possibilité serait la prolongation sur plusieurs années du programme ANR SAMENTA (santé mentale) comprenant parmi ses volets des plans récemment finalisés (cf plan Autisme) et des priorités reconnues (addictions, handicap psychique). La prolongation sur un périmètre élargi du programme MALZ permettrait de soutenir le vaste problème des maladies neurodégénératives.

Annexe 1 : Etat des lieux de la recherche en Neurosciences

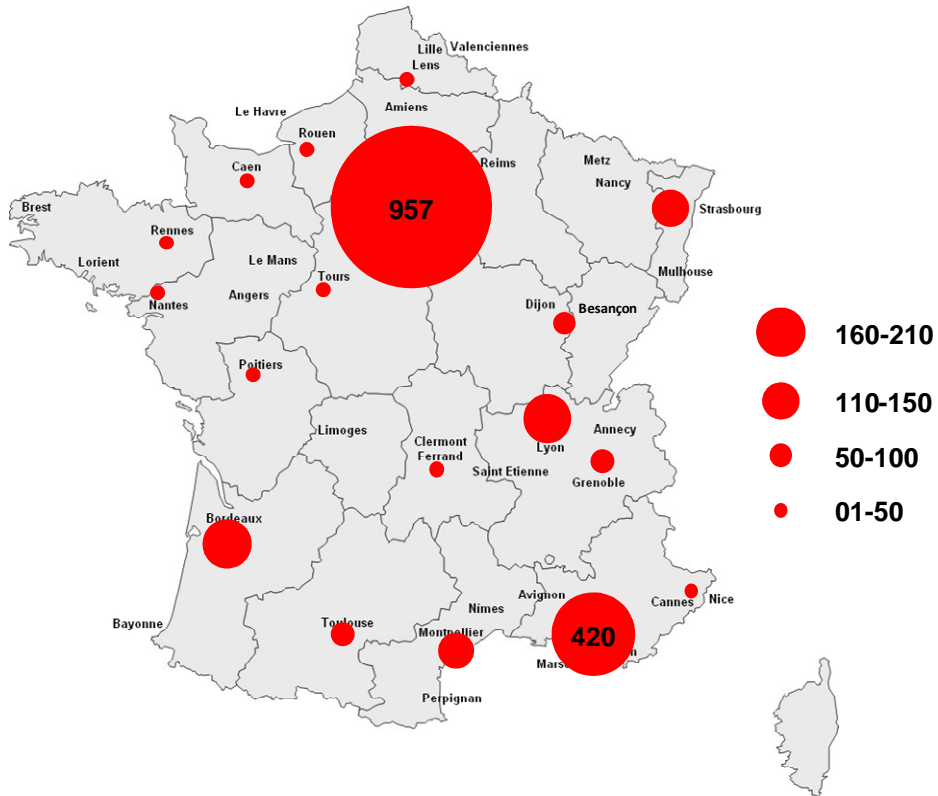
La recherche, en France, dans le domaine des Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie et Psychiatrie regroupe un vaste champ de recherche qui porte sur l'organisation et le fonctionnement du système nerveux tout au long de la vie des organismes. Ce domaine forme un vaste continuum, de la molécule à la pensée, qui comprend toutes les recherches portant sur l'organisation et le fonctionnement normal ou pathologique du système nerveux, et tout ce qui détermine et affecte les comportements. Son retentissement économique est considérable, au premier rang par l'impact des pathologies neurologiques, psychiatriques et des organes des sens, et aussi dans des domaines comme les Sciences de l'Education, de l'Economie, ...

Les Neurosciences représentent environ 20-22% des activités des sciences de la vie. Les deux principaux acteurs de recherche en Neurosciences en France sont le CNRS et l'INSERM qui par leur association avec les Universités couvrent à part égale (tant en force que qualitativement) environ 80% du domaine en ayant des spécificités propres (Neurosciences fondamentales également partagées, Neurosciences cognitives au CNRS, Neurologie et Psychiatrie à l'INSERM). Les autres EPST concernés sont le CEA, INRA, INRIA, Institut Pasteur, EPHE, EHES, etc. Les 624 équipes rattachées à l'ITMO Neurosciences Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie impliquent un effectif d'environ 3800 personnes dont 2500 chercheurs et 1280 ITA. Ces effectifs sont essentiellement regroupés sur quelques sites de taille critique qui regroupent une fraction importante des agents statutaires (Paris 38%, Marseille 17%, Lyon 9%, Bordeaux 7%, Strasbourg 5%, Montpellier 4%, ...).

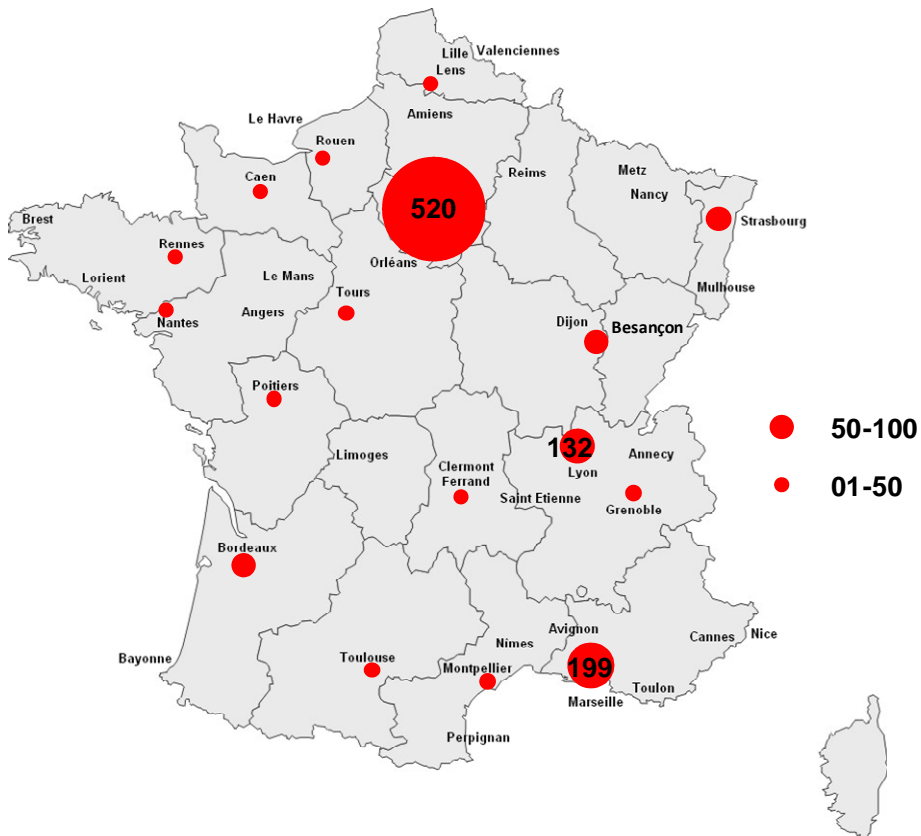
Equipes de recherches en Neurosciences



Distribution géographique des chercheurs en Neurosciences



Distribution géographique des ingénieurs et techniciens en Neurosciences



La recherche en Neurosciences en France peut être fière d'un certain nombre de centres ou de regroupement d'excellences répartis sur le territoire : le NeuroPôle de Bordeaux (Institut François Magendie, Institut des Maladies Neurodégénératives et Institut Interdisciplinaire de Neurosciences); Le NeuroPôle de Strasbourg (Fédération de recherche universitaire); l'Institut de Neurobiologie de la Méditerranée (INMED) et l'Institut des Neurosciences de la Timone (INT) à Marseille; l'Institut des Sciences Cognitives à Lyon; l'Institut des Neurosciences de Grenoble (GIN) à Grenoble; l'Institut des Neurosciences de Montpellier (INM) et l'Institut Génomique Fonctionnelle (IGF) à Montpellier; le centre des Sciences du goût à Dijon, l'Institut des Neurosciences Alfred Fessard (INAF) à Gif sur Yvette; l'Institut de la Vision, l'Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière (ICM), l'Institut de Biologie de l'Ecole Normale Supérieure (IBENS), le Centre Interdisciplinaire de Recherche en Biologie (CIRB), l'Institut du Fer à Moulin à Paris,...), de départements thématiques « neurosciences » prestigieux à l'Institut Pasteur, de Fondations prometteuses (FondaMental, Voir et Entendre, NeuroDis, Ecole des Neurosciences de Paris-Ile de France, NRJ...)

Bibliométrie

Une partie important des travaux scientifiques et médicaux en Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie et Organes des Sens est regroupée dans les journaux indexés dans 2 grandes catégories du Web Of Sciences de Thomson Reuters; « Neurosciences » et « Clinical Neurology ». D'autres spécialités des Neurosciences sont couvertes par 5 sous domaines; « behavioral sciences » « Neuroimaging », « Ophthalmology », « Otorhinolaryngology » et « Psychiatrie ». Ces journaux ne couvent pas l'ensemble des recherches reliées aux Neurosciences puisque des travaux du domaine peuvent aussi être publiés dans les journaux généralistes tels que Science, Nature, PNAS et les grands généralistes médicaux NEJM, JAMA, Lancet, J Exp Med, JCI.

Dans la présente étude, un module InCites de Thomson Reuters a été utilisé pour calculer les indicateurs des 7 catégories thématiques. La base InCites contient l'ensemble des publications du Web Of Sciences avec une mise à jour annuelle et les nombres de citations des publications de 2004 à 2011 dans l'étude correspondent aux citations reçues jusqu'à la date du 31 décembre 2012.

	2004 - 2007			2008 - 2011		
	Nb pub	citations	ICm normé (rang monde)	Nb pub	citations	ICm normé (rang monde)
Neurosciences	6238	140761	0,99 (6 ^{ème})	6803	44023	1,07 (6 ^{ème})
Clinical Neurology	3792	71155	1,15 (6 ^{ème})	4859	25872	1,23 (6 ^{ème})
Behavioral sciences	878	15149	1,00 (6 ^{ème})	1166	5926	1,10 (4 ^{ème})
Neuroimaging	525	10324	0,95 (7 ^{ème})	452	2716	1,06 (6 ^{ème})
ophthalmology	1056	9865	0,77 (10 ^{ème})	1154	3397	0,91 (10 ^{ème})
Otorhinolaryngology	377	3190	1,10 (5 ^{ème})	441	1124	1,34 (2 ^{ème})
Psychiatry	1668	23075	0,75 (10 ^{ème})	2581	8914	0,79 (10 ^{ème})

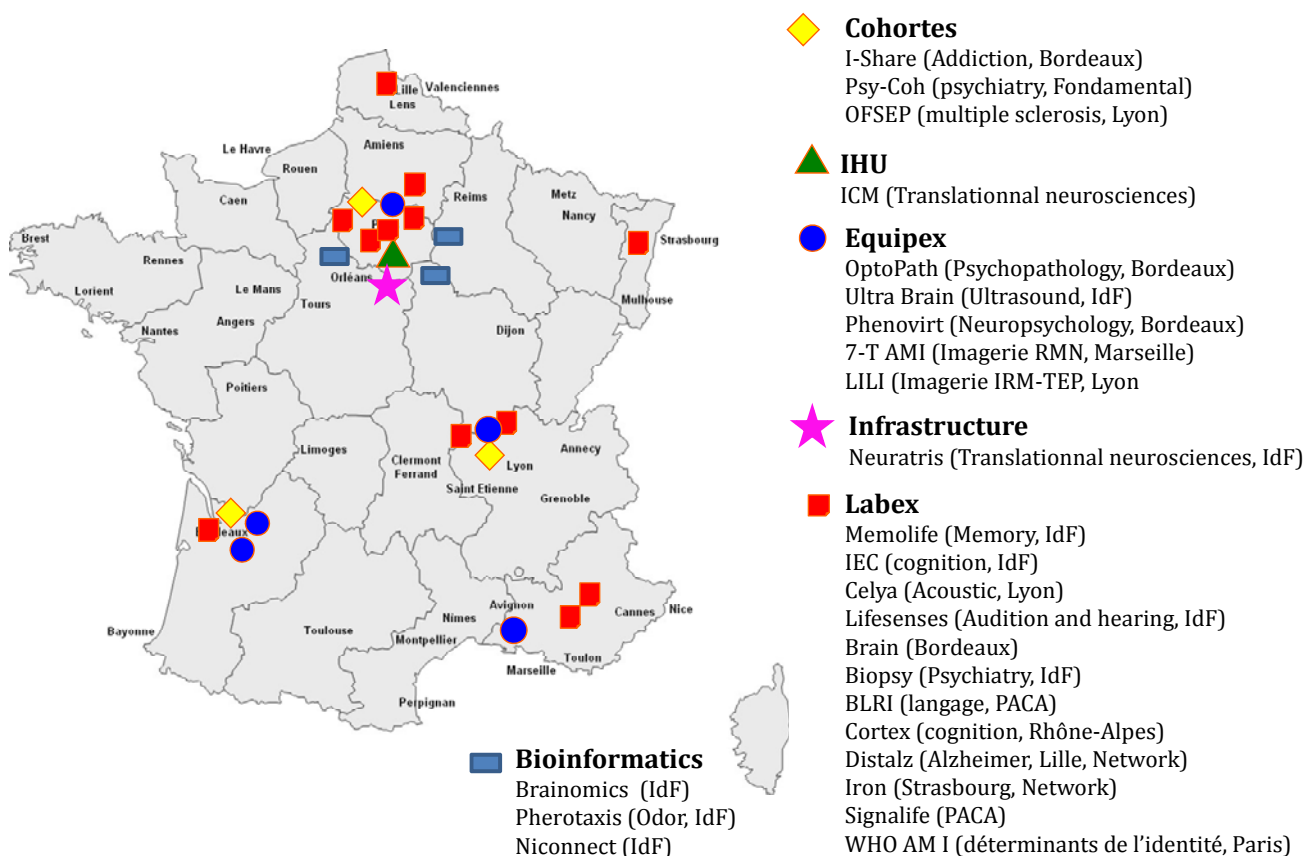
La France est depuis fort longtemps réputée pour la qualité de ses contributions dans différents secteurs des Neurosciences. Certaines équipes et certains chercheurs sont parmi les meilleurs. En dépit du manque notable de soutiens financiers, le nombre des publications dans les différents domaines est en constante progression (6^{ème} ou 7^{ème} au rang mondiale) et les indexes de citations sont stables ou en augmentation. Depuis une dizaine d'année, les neurosciences françaises se situent 3^{ème} rang européen derrière l'Angleterre et l'Allemagne.

Investissement d'avenir

Les investissements d'avenir 2011-2012 ont alloué 2331M€ (191 projets) en « Biologie et Santé » dont 266 M€ (26 projets) en Neurosciences. Ainsi, malgré les enjeux sociétaux que représentent les maladies du cerveau (1 personne sur 3), seul 11,45 % des investissements d'avenir ont été attribués à ce domaine. Ces investissements concernent les grandes disciplines prioritaires de recherches fondamentales en neurosciences et clinique en neurologie, psychiatrie, sciences cognitives et organes des sens. En particulier, les investissements d'avenir ont soutenus des cohortes dans le domaine de la neurologie, la psychiatrie et l'addiction mais aussi certains projets translationnels de recherche fondamentale / recherche clinique. Les investissements d'avenir ont été alloués principalement en Ile de France puis en régions Aquitaine et Rhône Alpes, par rapport au nombre d'équipes de recherche en Neurosciences, la région PACA a été très peu soutenue (image ci-dessous).

Ces investissements ont permis d'initier la structuration en réseau d'un certain nombre de centres de recherche ce qui a permis une amélioration des accès aux plateformes techniques, favorisant ainsi le développement d'une recherche innovante.

Investissements d'avenir: 2011-2012; Biologie et sante: 2331 M€
Neurosciences: 246M€ (10,55%)



Financement des projets ANR depuis 2005 en Neurosciences

Depuis sa création en 2005, l'ANR a financé environ 4000 projets en « Biologie et Santé » dont 978 en neurosciences soit 24,4% des projets financés pour un montant total de 375M€ (tableau ci-dessous, source ANR, Jean-Michel Heard et Bertrand Schwartz). Ce succès dans l'obtention de projets financés montre le dynamisme et l'excellence des équipes de recherche en neurosciences.

Répartition des projets financés pour un montant de 35-50M€ /an

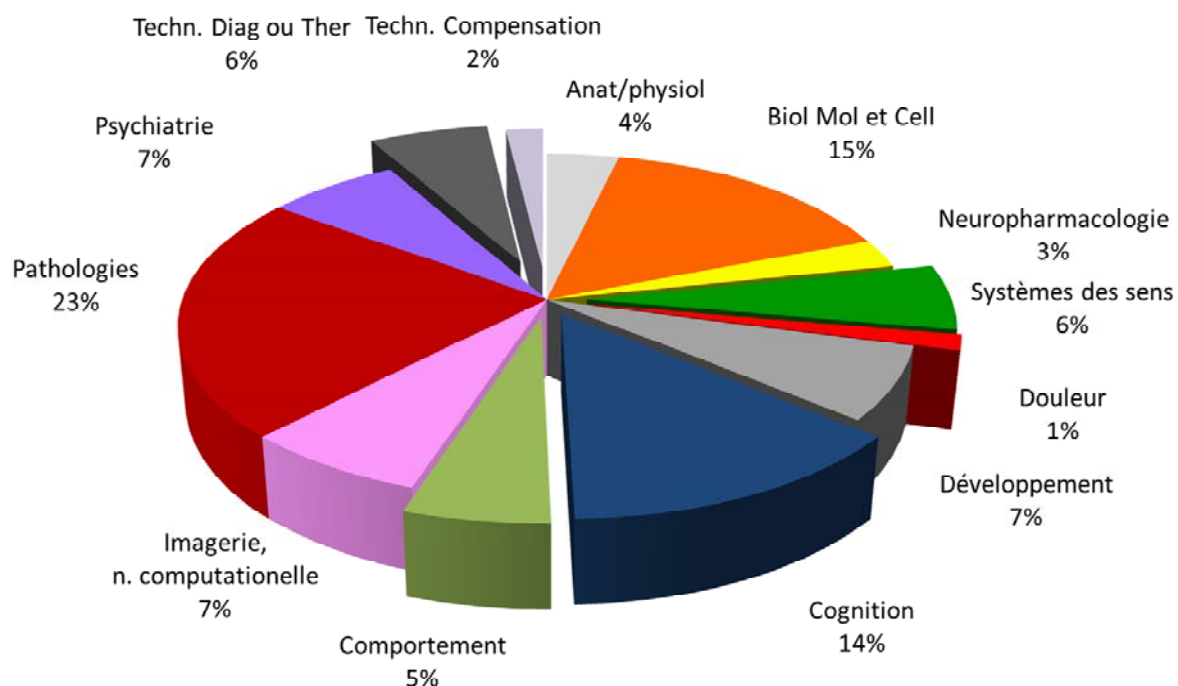
Nb projets	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	TOTAL
									0
Biol/Santé	73	82	85	63	77	42	32	49	503
									0
SHS		4	2	2		4	15	2	29
ERB	5	2	4		2				13
Energie durable	1		3		1	1	1		7
SIMI	1	3		2	3		1		10
									0
Blanc	8	22	14	26	42	71	54	57	294
Blanc People	7	13	14	9	15	20	22	23	123
									0
TOTAL	95	126	122	102	140	138	125	131	979

23355 partenaires impliqués

La répartition de ces projets dans les différents domaines des Neurosciences (image ci-dessous) montre que ces financements couvrent la majorité de ces domaines. Nous pouvons néanmoins constater que les domaines tels que la neuropharmacologie ou la douleur sont peu financés alors qu'ils étaient très en pointe dans la recherche française il y a 10 ans. La baisse des financements pour la neuropharmacologie est à mettre en parallèle avec le désengagement des industries privées dans cette recherche, malgré le besoin impérieux de trouver de nouvelles pistes thérapeutiques médicamenteuses pour les maladies du cerveau.

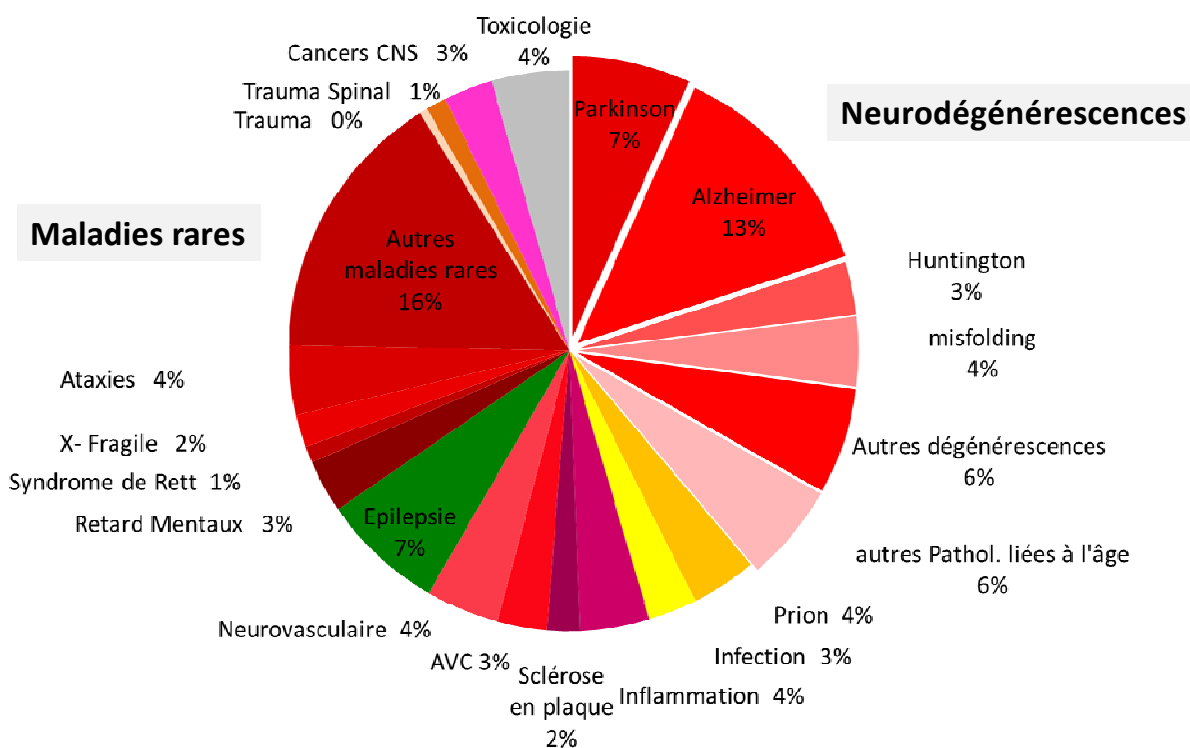
Parmi les projets financés par l'ANR, 30 % des études sont réalisées sur des modèles expérimentaux *in vitro*, les études cliniques sont abondantes et représentent 40% des projets. Notons que par rapport aux autres thématiques en « Biologie et Santé », les recherches sur le primate non humain sont abondantes (3% des projets) en Neurosciences. Notons que l'essentiel des études cliniques concerne les systèmes des sens (60 % sur la vision), la cognition, la psychiatrie et des tests de protocoles d'imagerie de prothèses et de stimulation. A nouveau, il faut déplorer l'absence d'essais clinique d'efficacité de molécules.

ANR Biologie – Santé: répartition dans les différents domaines



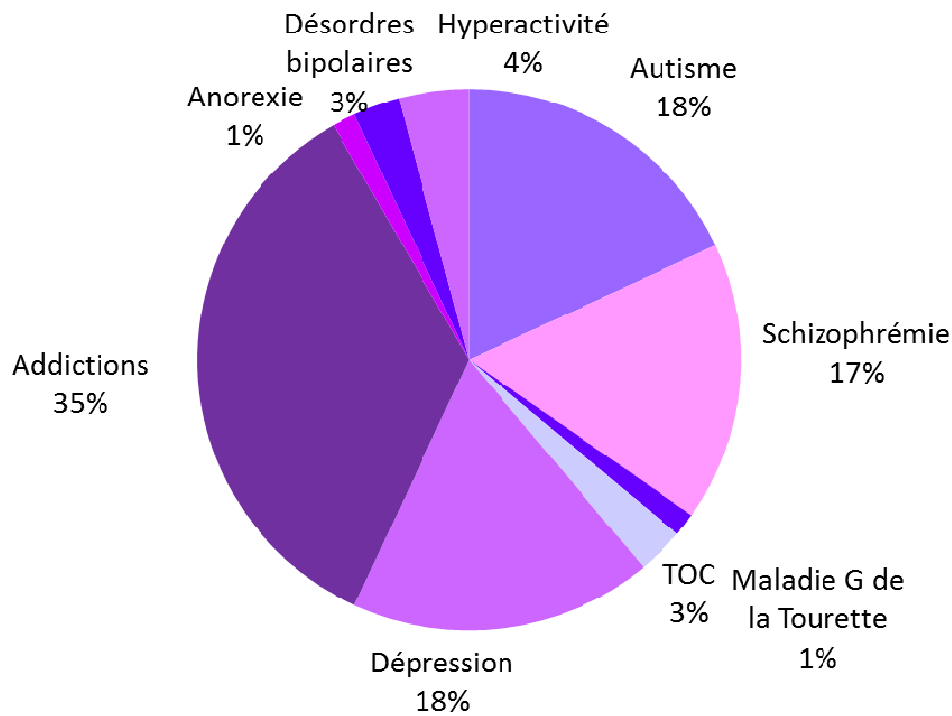
Les projets financés par l'ANR couvrent un large spectre des maladies du cerveau, maladies neurodégénératives, maladies rares et maladies psychiatrique (images ci-dessous)

ANR Biologie – Santé: répartition par pathologies



Source ANR: Jean-Michel Heard et Bertrand Schwartz

ANR Biologie – Santé: répartition par pathologies psychiatriques

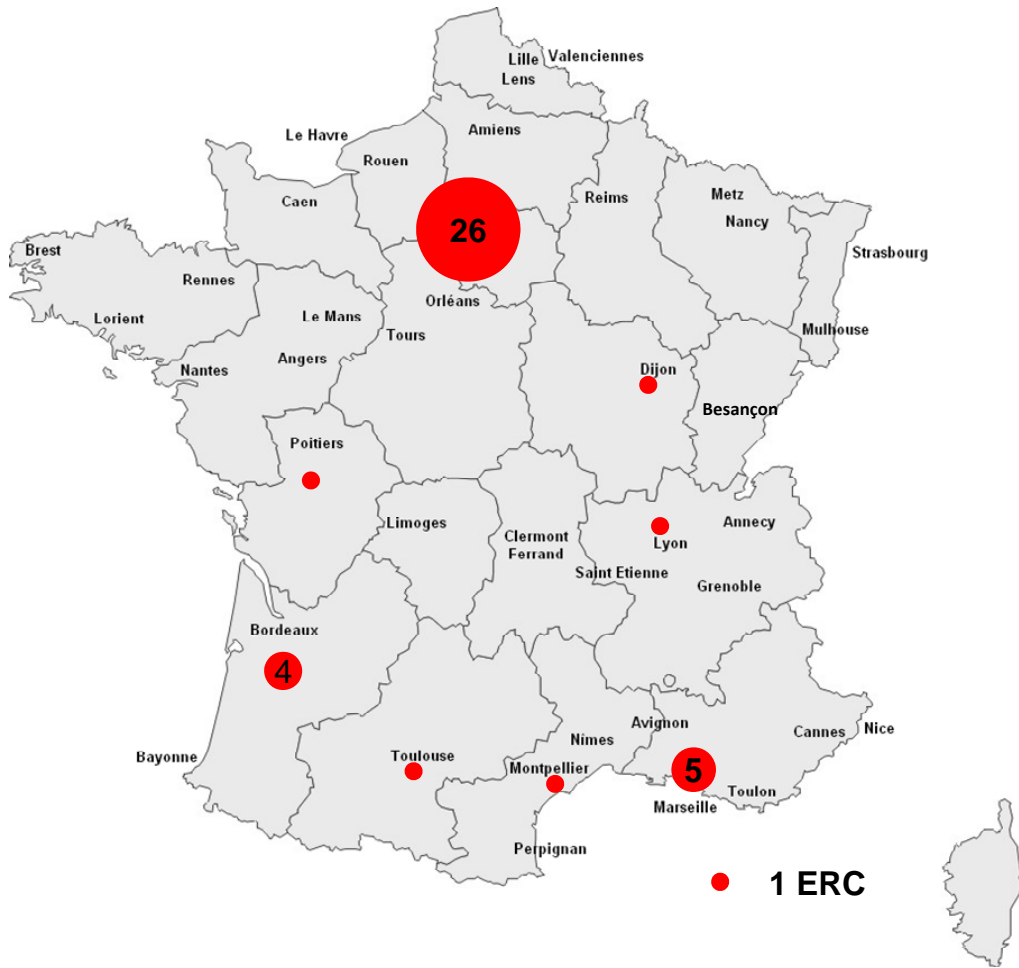


Source ANR: Jean-Michel Heard et Bertrand Schwartz

Financement « European Research Council » ERC depuis 2007 en Neurosciences

Depuis leur création en 2007, les chercheurs français ont été lauréats de 41 (23,5%) projets ERC parmi les 175 projets attribués en « Biologie et Santé » dont 1 projet hors France. Ces projets ont été obtenus en grande majorité en Ile de France ainsi qu'à Marseille et à Bordeaux (image ci-dessous).

« European Research Council » (ERC) depuis 2007: 40



Annexe 2 : Les infrastructures / plateformes

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 plateformes 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, MIRCent, ICM, Cyceron, CERMEP mais leur fonctionnement et leur ouverture vers les équipes extérieures doivent être améliorés. 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);
- 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-Biolmaging.
- 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.
- 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 constitue 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.

Annexe 3 : Priorités en recherche préclinique, les approches et analyses multi-échelles du système nerveux

Contexte :

Le système nerveux, le cerveau en particulier, est un système complexe. Il est en effet composé d'un grand nombre d'entités hétérogènes qui interagissent à différentes échelles d'organisation spatiale (moléculaire, cellulaire, réseaux intercellulaires, organe, organisme, environnement...) et temporelles (de la milliseconde à l'année) pour créer des structures et des comportements collectifs non réductibles au comportement individuel des éléments qui les composent. En retour, les structures et les comportements ainsi créés affectent le fonctionnement des éléments sous-jacents dans l'organisation hiérarchique du système. Enfin, les systèmes complexes ont souvent des propriétés de plasticité et de robustesse qui leur permettent de maintenir leur activité malgré des variations, parfois importantes, dans la composition ou le fonctionnement des éléments qui les composent.

Une grande partie des difficultés d'analyse et des limites d'efficacité rencontrées par les neurobiologistes, les neurologues et les psychiatres dans leurs démarches respectives sont inhérentes à cette question de la complexité. Depuis quelques années, les méthodes d'analyse du système nerveux, réductionnistes et intégratives, jusqu'ici inconciliables, convergent pour permettent, par exemple, de suivre la dynamique spatiale et temporelle des interactions moléculaires et cellulaires dans des systèmes préservés, y compris des organismes vivants. Cette convergence a été rendue possible notamment par le développement de méthodes d'exploration fonctionnelle, de modèles animaux, d'outils moléculaires et génétiques, d'approches dites "systémiques". Ces approches se multiplient rapidement et vont devenir incontournables. Elles demandent cependant aux chercheurs un effort supplémentaire pour développer ou assimiler les techniques permettant de telles analyses multi-échelles. Les pouvoirs publics doivent soutenir le développement rapide et l'accès à ces approches.

L'étude de la complexité du système nerveux nécessite de relever un triple défi :

- **Un défi méthodologique** : Comment obtenir le volume de données suffisantes et pertinentes, simultanément à plusieurs niveaux d'analyse du système, et à différentes échelles de temps, pour en déduire les propriétés émergentes ? Les approches actuelles font appel à la mise en œuvre parallèle de techniques différentes et à l'utilisation d'animaux modifiés génétiquement, qui doivent être manipulés et suivis à long terme. Elles nécessitent aussi le développement de méthodes, de protocoles expérimentaux, parfois même d'instruments élaborés spécifiquement en fonction des questions posées et de la nécessaire précision des mesures. Ces approches nécessitent la collaboration de chimistes (marqueurs, outils de visualisation, spectrométrie de masse, RMN...) ou de physiciens (microscopie, utilisation des rayonnements, instrumentation...) qui doivent travailler "au plus près" de biologistes, eux-mêmes issus de différents domaines de compétence.

- **Le défi du stockage et du traitement des données** : L'analyse multi-échelle des phénomènes physiologiques ou pathologiques, dans le cerveau ou d'autres systèmes génèrent des masses de données énormes qu'il faut, pour pouvoir être exploitées, hiérarchiser et stocker dans des bases de données spécifiques. Les masses de données générées par les neurobiologistes sont comparables à celles que génèrent les physiciens des hautes énergies par exemple (synchrotrons, Large Hadron Collider...). Il est donc nécessaire d'utiliser les mêmes moyens qu'eux. Il faut en effet pouvoir extraire rapidement les paramètres appropriés aux formalismes et aux modélisations nécessaires à l'interprétation des données, ce qui est impossible sans la collaboration de spécialistes, physiciens et informaticiens, et l'utilisation de moyens de calcul très puissants.

- **Un défi conceptuel** : Les masses de données générées par les approches de type "Systèmes Complexes" en neurosciences ne sont pas directement utilisables, et nécessitent une étape de modélisation avant d'être interprétées. Le choix des théories, des formalisations pour rendre compte des propriétés émergentes du système nerveux à partir des données expérimentales est particulièrement

difficile. Le traitement des données et les approches théoriques sont réalisés en parallèle de l'expérimentation, ce qui nécessite une collaboration étroite entre neurobiologistes, théoriciens, informaticiens. La spécificité de l'étude du vivant doit rester une préoccupation constante pour conserver à la modélisation son réalisme et sa pertinence.

Les domaines d'application des approches multi-échelles sont nombreux dans toutes les branches des neurosciences fondamentales et cliniques. A titre d'exemples, citons l'analyse de la dynamique des réseaux génétiques au cours de la morphogénèse du système nerveux (intégration de la dynamique des interactions géniques, de la signalisation intercellulaire et des contraintes biomécaniques), ou l'analyse des fluctuations et du bruit dans les réseaux neuronaux *in vivo*, enregistrés simultanément à l'échelon unitaire et des populations de neurones, et son rôle dans la genèse de la perception sensorielle (mesure de la robustesse des signaux, contraintes sur les variations et les fluctuations), ou encore le couplage entre l'activité cellulaire (neuronale ou gliale), les changements structuraux (tailles et mouvements des compartiments sub-cellulaires, dynamique moléculaire) et leurs conséquences dans l'émergence des propriétés du réseau.

- **Propositions :**

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

- **Fédérer un réseau de chercheurs :** il doit associer d'une part des neuroscientifiques et/ou des médecins, des épidémiologistes travaillant à différentes échelles de l'organisation du système nerveux normal et pathologique, et d'autre part des chercheurs maîtrisant la variété des outils mathématiques et informatiques, nécessaires au traitement des données pour bâtir des projets précis dans tous les domaines des neurosciences. Le Réseau National des Systèmes Complexes qui pourrait aider à fédérer ces approches, à condition de lui en donner la mission et les moyens. De façon parallèle, un appel d'offre spécialement financé sur ce thème (ANR ?) permettrait de mieux structurer une communauté de chercheurs dans ce domaine.

- **Développer des structures de recherches dédiées :** Il faut favoriser le développement de laboratoires ou d'instituts interdisciplinaires, où travaillent côte à côte neurobiologistes, médecins, chimistes, physiciens théoriciens, sur des projets communs. La mise en place de plateformes expérimentales disposant d'un large éventail de méthodologies multi-échelles est une priorité. Ces "Grands Instruments" pour les biologistes doivent servir de centres de références et permettre de conduire un nombre substantiel de projets, avec l'expertise nécessaire. Ces structures doivent permettre l'étude de différents modèles animaux avec les outils et modèles génétiques appropriés (structuration des animaleries) et être dotées de personnel en nombre suffisant. Le maillage européen de telles structures est également souhaitable.

- **Mettre en place des moyens de stockage et de calculs :** Il est indispensable de développer des méthodes mathématiques et informatiques nouvelles, les moyens de calculs appropriés aux questions des (neuro)biologistes: théories des systèmes dynamiques multi-échelles, logiciel et grille de calcul pour le recueil/traitement de grandes masses de données hétérogènes, aide au screening large des publications (litterature-mining automatisé). Les interactions avec les autres groupes de disciplines également confrontés à ces problèmes (informatique, physique etc...) doivent guider les choix et les investissements qui devront être fait.

- **Former des étudiants, des chercheurs, des ingénieurs :** La formation d'un nombre suffisant de jeunes chercheurs aux approches multi-échelles et à l'analyse des Systèmes Complexes est une autre priorité. Les formations universitaires aux interfaces Physique-Chimie-Biologie-Informatique doivent être renforcées (il en existe déjà dans plusieurs universités et Grandes Ecoles) et mieux intégrer les médecins et les biologistes avec les étudiants des sciences dures. Des formations spécifiques pour les

ingénieurs et les chercheurs doivent aussi être organisées (Ecoles d'été, stages de formation) pour les sensibiliser à ces approches, mal connues dans l'ensemble.

- **Attentes :**

Les enjeux des neurosciences fondamentales, de la neurologie et de la psychiatrie rencontrent la science des Systèmes Complexes. Favoriser la mise en place et le développement des opérations proposées ci-dessus donnerait accès à des dimensions encore inexplorées de la constitution et du fonctionnement du système nerveux. Il est prévisible que ces approches conduiront à des évolutions majeures de nos connaissances sur le développement, la plasticité et la physiologie du système nerveux.

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

Annexe 4 : Priorités en Neurologie, Psychiatrie et Organes des Sens, biomarqueurs et maladies du cerveau.

Les maladies du cerveau font porter à nos sociétés un immense fardeau. Des analyses épidémiologiques et médico-économiques récentes (European Neuropsychopharmacology 2011, 21, 718-779), montrent que les coûts liés à ces affections atteignent en Europe, en 2010, 798 milliards d'euros, soit 1500 euros par citoyen européen. Ce montant représente à lui seul près de deux fois la somme des coûts engendrés par les affections cardio-vasculaires et cancéreuses. La même étude démontre que les investissements dans la recherche sur ces maladies sont paradoxalement bas, disproportionnés à l'importance de l'enjeu sociétal qu'elles soulèvent. Lésant l'organe le plus différencié du corps humain, l'approche de ces maladies est complexe. En effet, les études au niveau cellulaire ne suffisent pas, car l'organisation en systèmes d'ordre de grandeur différent qu'ils forment par leurs multiples connexions doit être prise en compte, certaines d'entre elles étant des maladies de réseaux.

D'où la nécessité d'identifier à plusieurs échelles des marqueurs biologiques qui en facilitent l'analyse à des moments successifs de leur évolution.

Un marqueur biologique ou biomarqueur est un paramètre qui, mesurable objectivement, constitue l'indicateur d'un processus biologique, d'un processus pathogénique ou d'une réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique.

Nombre de ces maladies, particulièrement les maladies neurodégénératives et psychiatriques, sont caractérisées par une hétérogénéité phénotypique qui s'exprime chez des sujets à prédisposition génétique après une période parfois longue de phase pré-morbide. Dans ce contexte, disposer de biomarqueurs doit permettre un diagnostic présymptomatique, une stratification cohérente des patients symptomatiques, un monitoring de l'évolution, une évaluation du pronostic et de la réponse thérapeutique. Disposer de tels outils devient également précieux dans la recherche thérapeutique puisque les traitements actuellement disponibles sont insuffisants en nombre et qualitativement. Un biomarqueur de substitution validé permet une évaluation objective et rapide d'un nouveau traitement sans avoir recours à un essai thérapeutique de grande envergure incluant un grand nombre de patients, long et d'un coût élevé.

Les domaines dans lesquels les biomarqueurs peuvent être identifiés se sont multipliés avec la prolifération récente des outils technologiques: méthodes « omiques » dans le domaine de la biologie (génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique), imagerie, du neurone à l'activité fonctionnelle du cerveau, neurophysiologie, ouvrant l'accès aux réseaux neuronaux (connectomique).

L'identification d'un biomarqueur est une procédure difficile. Les modèles expérimentaux des maladies sont utiles pour sélectionner des marqueurs biologiques impliqués dans la pathogénie de l'affection considérée. La sélection du marqueur provient également d'études effectuées dans des cohortes de patients rigoureusement sélectionnés et stratifiés, cohortes qui serviront également à la validation définitive en sensibilité et spécificité du biomarqueur considéré. Le marqueur biologique peut être recherché sur le tissu nerveux post mortem, ce qui souligne l'importance du développement des « banques de cerveau », sur les cellules sanguines et le plasma, sur le liquide cébrospinal. Cette réalisation de cohortes et de banques de tissus ou d'échantillons sanguins, d'images ou de signaux neurophysiologiques impose de mettre en place d'immenses bases de données dont la gestion et l'analyse requièrent des compétences en bioinformatique et biostatistiques de haut niveau.

L'amplification de la recherche dans le domaine des biomarqueurs des maladies du cerveau est un enjeu majeur des prochaines années. Il doit s'appuyer :

- sur une étroite coopération neurosciences fondamentales / neurosciences cliniques, la recherche translationnelle étant la démarche de choix pour permettre l'identification et la validation de ces marqueurs
- sur la création de réseaux d'excellence d'experts regroupés par thèmes de pathologies aptes à mettre en place les cohortes correspondantes et à collecter les informations requises (cliniques, imagerie, neurophysiologie, échantillons biologiques)
- sur la création ou le développement de centres de gestion des bases de données multimodales
- sur le développement de centres d'analyse de grandes masses de données avec les compétences nécessaires en bioinformatique et biostatistique

- sur une collaboration public/privé réactive qui permette une approche translationnelle efficace en particulier dans le domaine thérapeutique
- Les maladies du cerveau sont un immense champ d'investigation. Investir dans le domaine des biomarqueurs selon les modalités développées précédemment, domaine dans lequel la compétition internationale est vive, impliquera la sélection de thèmes prioritaires parmi ceux où les neurosciences françaises sont les plus performantes.

Annexe 5 : Les partenariats de l'ITMO Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie

L'ITMO a déjà développé 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

Notre stratégie est de 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.

De plus, nous souhaitons aussi 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 :

1. Promotion des intérêts des Neurosciences dans leur ensemble;
2. Diffusion de l'information;
3. Transmission des connaissances;
4. Formation ;
5. Financement par d'autres sources.

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.

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 Région en Ile de France et Eurobiomed en région PACA pourraient remédier en partie à cette situation.

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

Quelques pistes d'action :

- Organiser des rencontres entre les laboratoires des secteurs public et privé pour mieux cerner les intérêts communs et examiner les occasions de partenariat avec les petites, moyennes et grandes entreprises (industrie pharmaceutique et biotechnologique); L'institut a organisé une première rencontre en juin 2009 entre les laboratoires internationaux de la recherche et des équipes d'excellence en Neurosciences dans le but de créer des partenariats attractifs.
- Poursuivre les discussions avec les partenaires LEEM, LIR, les pôles de compétitivité (en particulier MEDICEN Paris Région). Dans ce but, l'institut participe à l'élaboration du plan stratégique du pôle de compétitivité MEDICEN Paris Région dans le domaine des neurosciences;
- Alléger les contraintes administratives, de manière à rendre plus attractifs les partenariats avec les laboratoires académiques et assurer une réactivité accélérée;
- Promouvoir la création de laboratoires mixtes (public-privé) ou de laboratoires publics et de plateformes technologiques capables d'accueillir des industriels à l'image de MIRCen,

NeuroSpin, Imagif ou encore l'ICM.

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

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

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

Quelques pistes d'action :

- Promouvoir et participer aux actions des sociétés savantes qui sont en adéquation avec celles de l'institut;
- Collaborer et soutenir les fondations caritatives telles que la fondation de l'Institut de France etc. ...;
- Etablir des relations de confiance avec les associations de patients dans le but de définir les actions d'information, d'animation et de communication destinées aux professionnels et au grand public. Associer les associations à la réflexion sur les orientations stratégiques en matière de recherche de l'institut en organisant des débats-rencontres sur des thèmes ciblés et les intégrant dans un comité de réflexion;
- Développer la communication entre les chercheurs et le grand public, les associations de malades et les politiques par des opérations de communications nationales et des actions incitatives (partenariats interministériels; promotion).

Annexe 6 : Présence de la recherche en Neurosciences, Neurologie et Psychiatrie sur la scène internationale

Aux vus des horizons que peuvent ouvrir les collaborations internationales, la présence de l'institut sur la scène internationale est essentielle pour que la 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 du « Joint Programming » sur les maladies neurodégénératives. 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. Il conviendra aussi de proposer la candidature de la France au réseau des centres d'excellences sur les maladies neurodégénératives (COEN) afin de renforcer les liens avec les meilleurs centres européens du domaine et augmenter nos chances de succès dans les appels d'offre européens. 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 programme H2020, 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.

Annexe 7 : 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 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 plates-formes 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 :

1) 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

établit 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).

2) 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.

3) 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.

4) 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.

5) 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.

Annexe 8 : liste des Plans Santé et/ou recherche en cours ou en préparation

Plan national sur les accidents vasculaires cérébraux

La Recherche en Psychiatrie en France : Etat des lieux et orientations

Plan national Parkinson, la recherche

Plan autisme

Plan de « La Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie »

Plan maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson)