

# Sommaire

**Éditorial** p. 2

**Histoire des Neurosciences** p. 3

- Fragments de médecine médiévale en langues arabe et persane : le système nerveux et sa continuité historique

**Dossier - seconde partie** p. 7

- Recherche biomédicale : quelle procédure ? Petit précis (non exhaustif) à l'usage du chercheur

**À la rencontre des Neurosciences Françaises** p.16

**Nouveautés en neurosciences** p.17

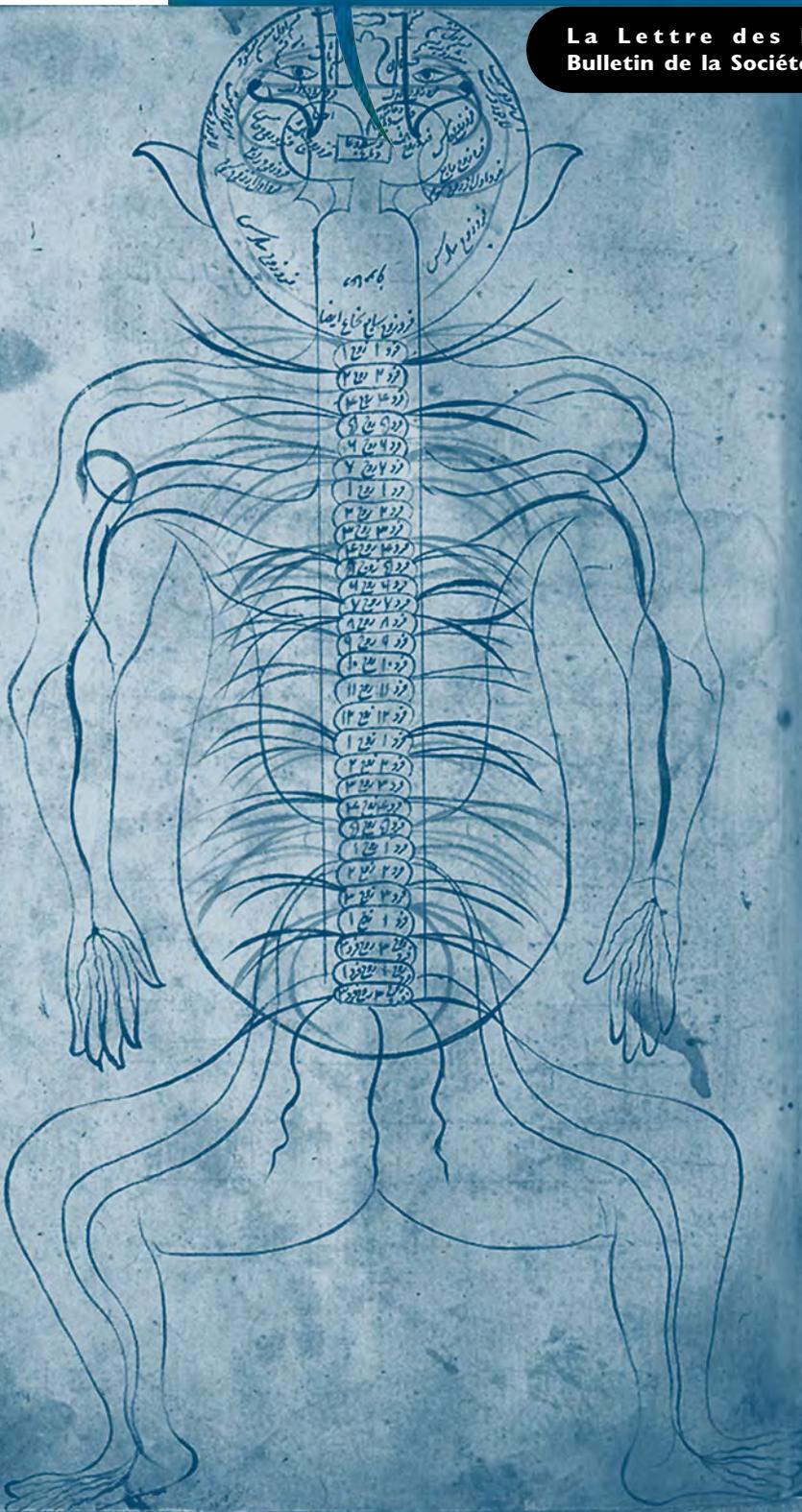
- La révolution optogénétique dans la biologie moderne

**Tribune libre**

- Pour une éthique de la communication en Neurosciences p.20

**Comptes rendus réunions de clubs** p.23

- Club Aromagri
- Club de Neuroprotection



# Éditorial

par Yves Tillet

20 printemps



40 numéros

Avec ce numéro de printemps, la *Lettre* arrive à son quarantième numéro et dans quelques semaines, du 24 au 26 mai, nous nous retrouvons à Marseille au 10<sup>e</sup> Colloque de la *Société des Neurosciences*. Deux points qui marquent la vitalité de notre *Société*. Les 20 ans de la *Lettre* soulignent en premier lieu sa maturité et son entrée dans l'âge adulte, sans apparente crise d'adolescence, tout ceci bien sûr grâce à mes talentueux prédécesseurs, tout d'abord Jacques Epelbaum en 1991 puis les nombreux autres collègues qui lui ont succédé. Le 10<sup>e</sup> Colloque biennal de Marseille ensuite, dont nous ne doutons pas qu'il sera dans la continuité de ceux de Montpellier et de Bordeaux, confirmant ainsi l'attractivité de notre *Société*.

Avec le Comité de rédaction, nous avons essayé de préparer un numéro des plus attrayants avec pour commencer un voyage dans le Proche et Moyen Orient au Moyen Age. Vous découvrirez que, dans les civilisations arabo-persanes, le cerveau et ses pathologies étaient déjà un sujet de préoccupation important pour les médecins et savants de cette époque. Ils soulignaient déjà l'importance de garder un contact avec le sujet d'étude et l'observation des malades qui devaient compléter les discours théoriques. Vous découvrirez également que la chirurgie était déjà pratiquée pour traiter certaines pathologies. C'était un début... Maintenant, les études et recherches cliniques réalisées sur des patients ou des volontaires sains sont rigoureusement encadrées et réglementées, et vous trouverez dans ce numéro le second volet du dossier coordonné par Serge Pinto avec l'aide efficace de Carine Cleren, David Blum et Anne Didier. Je tiens à les remercier et à souligner la qualité de ce *Dossier* extrêmement fouillé qui aborde toutes les facettes de la recherche clinique, notamment dans ses détails réglementaires qui laissent perplexes et décourageraient plus d'un expérimentateur rompu à l'utilisation de nos classiques modèles de laboratoires.

Dans ce numéro, nous avons aussi inséré une nouvelle rubrique : "nouveauautés en neurosciences", au sein de laquelle nous souhaitons mettre l'accent sur des résultats et approches originales. Cette fois-ci c'est d'optogénétique dont il sera question, une nouvelle technologie issue des progrès de la génétique et de l'optique, très prometteuse pour l'étude du fonctionnement neuronal *in situ*. Aussi chers amis lecteurs, n'hésitez à nous faire des propositions pour alimenter cette rubrique.

J'écris ces lignes en pleine préparation de la *Semaine du Cerveau*, entre deux conférences pour le grand public. Au cours de cette semaine, un certain nombre d'entre nous va se plier au difficile exercice de la vulgarisation des connaissances en neurosciences. Comme je l'ai déjà écrit dans ces colonnes, c'est un rendez-vous important pour faire connaître notre discipline et les avancées de nos travaux. Nous avons cette chance de pouvoir diffuser nos connaissances dont nous souhaitons tous bien sûr qu'elles puissent aider à comprendre puis à soigner, mais dans notre enthousiasme, gardons-nous de ne pas faire naître de faux espoirs au public qui nous écoute. À cet égard, je recommande vivement la lecture de la *Tribune libre* de François Gonon et Jan-Pieter Konsman "Pour une éthique de la communication en Neurosciences". La *Semaine du Cerveau* sera terminée lorsque vous lirez ces lignes, nous en serons au bilan, mais ce texte restera d'actualité pour les prochaines éditions.

Avant de conclure, je vous donne rendez-vous à Marseille pour un moment important de la *Société des Neurosciences* avec le 10<sup>e</sup> Colloque biennal. Nous pouvons faire confiance à nos amis marseillais emmenés sous la houlette d'André Nieoullon et Bruno Poucet pour faire de ce colloque un grand succès.

Je vous souhaite une bonne lecture de ce quarantième numéro, en attendant le plaisir de vous retrouver à Marseille ! ■

yves.tillet@tours.inra.fr

# Fragments de médecine médiévale en langues arabe et persane : le système nerveux et sa continuité historique

par Mehrnaz Katouzian-Safadi

Les textes de médecine médiévale de langue arabe sont le fruit de la rencontre des civilisations grecque, persane, indienne et de nombreuses autres de la région du Proche-Orient, de l'Afrique et de l'Andalousie. Au VII<sup>e</sup> siècle, les circonstances géopolitiques au Proche-Orient – l'affaiblissement des deux empires perse et byzantin – ont facilité l'émergence d'une religion, l'Islam, et l'épanouissement de la nouvelle civilisation arabo-musulmane qui va s'étendre en peu de temps de l'Indus à l'Andalousie. Les savants participant à ce riche milieu intellectuel n'étaient pas tous arabes ou musulmans, mais ils venaient de régions aux traditions, aux langues diverses (arabe, persan, syriaque...), et aux religions elles-mêmes diverses (musulmans, chrétiens, juifs, mazdéens, et autres), pour travailler ensemble dans les grands centres urbains. L'instrument linguistique des conquêtes au VII<sup>e</sup> siècle et de l'expansion culturelle était la langue arabe qui, en peu de temps, a permis le syncrétisme des sciences de l'époque et a ouvert de nouvelles voies de recherche. La langue arabe a donc permis la diffusion et les échanges entre divers peuples d'ethnies, de religions et de langues différentes.

Entre le VIII<sup>e</sup> et le IX<sup>e</sup> siècles au Proche-Orient, les traductions en arabe de textes scientifiques grec, persan ou sanskrit sont élaborées dans un milieu de savants, chercheurs et intellectuels. Très tôt, grâce à une figure comme Hunayn Ibn Ishâq (XI<sup>e</sup> siècle) traduisant des textes médicaux du grec vers l'arabe (et parfois vers le syriaque), le vocabulaire scientifique médical arabe est forgé. À partir de cette terminologie, devenue un outil indispensable, les savants réfléchissent, échangent, inventent des concepts théoriques et pratiques<sup>(1)</sup>.

Au cours de cette période, la théorie des humeurs, systématisée par Galien, reste le fond théorique de la médecine. Pour la formation théorique des médecins et des savants, la lecture des philosophes et des médecins grecs était le socle incontesté, quelle que soit la zone géographique, zone de pouvoir ou de croyance. La lecture d'auteurs grecs pouvait conduire à des positions philosophiques différentes et parfois opposées. Mais les médecins comme Râzî (ou Rhazès des latins, mort en 925 après JC) et Ibn Sînâ (ou Avicenne des latins, mort en 1037 après JC) défendaient dans leurs écrits une formation médicale théorique associée à la pratique. Ainsi Râzî écrit dans ses aphorismes adressés aux jeunes médecins : "La lecture des livres de la médecine est nécessaire, mais insuffisante à la maîtrise de l'art médical. Il faut soutenir ses lectures par des visites aux malades"<sup>(2)</sup>.

Le *Canon de la médecine* (en arabe "al-Qânûn fî al-tibb") d'Avicenne a été rédigé pendant les douze années de voyage de l'auteur pour être achevé presque dix ans avant sa mort. Dans l'introduction, l'auteur précise qu'il consacre son ouvrage aux deux branches de la médecine, la théorie et la pratique<sup>(3)</sup>.

Cependant, ces savants insistent sur le fait que les préoccupations philosophiques ne doivent pas détourner

le médecin de la recherche des causes de la maladie. Au livre premier, il insiste sur le fait que le médecin doit tenir compte de ses observations et ne pas se perdre dans une recherche métaphysique et philosophique.

À l'époque médiévale, les débats entre les médecins-philosophes se nourrissent de la compréhension des textes et du rapprochement des théories et des observations personnelles.

Deux traditions, chacune ayant son corpus et ses autorités savantes cohabitent : Aristote pour la philosophie et Hippocrate et Galien pour la médecine. Ces auteurs constituaient les bases de la formation des savants après le VIII<sup>e</sup> siècle. Les nouveautés étaient débattues par rapport à ces textes anciens et à leurs propres observations. Ainsi, certains débats anciens comme le centre vital du corps<sup>(4)</sup>, l'existence et la primauté des semences mâles ou femelles se poursuivaient et trouvaient des réponses variables.

Nous aborderons quelques grandes lignes théoriques de cette médecine médiévale et certains aspects pratiques comme la thérapie de certaines maladies, l'ophtalmologie, la chirurgie et les hôpitaux. Pour les théories nous évoquerons principalement *Le Canon de la médecine* d'Avicenne ; ce choix ne doit pas faire croire que cette œuvre est un aboutissement, mais l'une des étapes importantes dans l'organisation de la pensée médicale. Avant et après Avicenne, au sein des cités appartenant à la civilisation arabo-musulmane, les médecins-philosophes ont entrepris des recherches théoriques, mis en place des diagnostics et ont inventé des thérapies au gré de leurs propres lectures et de leurs propres observations.

Le *Canon de la médecine* d'Avicenne<sup>(5)</sup> a été traduit en latin par le traducteur tolédan Gérard de Crémone (mort en 1187 après JC). Cet ouvrage a été très étudié dans le

## Fragments de médecine médiévale en langues arabe... (suite)

monde latin et a eu une très grande influence dans le développement de la pensée médicale en Europe<sup>(6)</sup>.

**La Physiologie et le cerveau.** Ce que nous appelons aujourd'hui la Biologie couvrait la philosophie naturelle et la médecine. Aristote, qui étend sa philosophie à la médecine, relie les causes de la santé et de la maladie à la physique ; il crée ainsi une dépendance de la médecine vis-à-vis de la philosophie. La médecine hippocratique possédait déjà un tel lien mais avec Galien (II<sup>e</sup> siècle après J.C.), la médecine accédera à un certain niveau d'autonomie tout en se fondant sur la philosophie.

Chez Avicenne, nous trouvons une synthèse des présupposés antérieurs intégrant ses idées originales. La vie est maintenue dans le corps par une physiologie générale dont les fonctions importantes sont réalisées par trois facultés ; chacune est elle-même animée et nourrie par un pneuma de nature différente<sup>(7)</sup>. Avicenne atténue à la fois les divergences entre Aristote et Galien, et ses propres contradictions avec eux. Il place ses innovations dans une continuité de pensée. Il tente ainsi d'éviter certains débats théoriques qu'il considère inutiles et crée un cadre conceptuel pour les activités physiologiques en donnant des définitions et des schémas précis. La physiologie d'Avicenne, aux origines grecques évidentes, devient un outil original, très organisé, à forte capacité heuristique et didactique pour bâtir sa conception théorique et présenter sa pratique médicale.

Avicenne affirme cependant certains choix et comme Galien, il privilégie le rôle essentiel du cerveau, plutôt que celui du cœur comme Aristote. Avicenne s'intéresse particulièrement à l'anatomie du cerveau. Il s'appuie sur les traductions en arabe des œuvres de Galien et en particulier *De l'utilité des parties du corps*<sup>(8)</sup> mais il affine fortement cette anatomie ; car il souhaite mettre en rapport l'activité lésée et la partie affectée bien plus que Galien ne l'a fait. Il innove en localisant dans le cerveau les sens internes, une localisation qui lui sert pour expliquer les maladies mentales.

Les éléments constitutifs de sa physiologie peuvent être ainsi résumés :

- Les *facultés naturelles* ou *al-quwwa al-tabī'iyya*, ont pour siège le foie et assurent la conception, la croissance et la nutrition ; elles sont animées par le *pneuma naturel végétatif* (*al-ruh al-tabī'i*).
- Les *facultés animales* ou *al-quwwa al-haywāniyya*, ont pour siège le cœur et assurent la vie des organes et leur motricité (par exemple celles du cœur) ; elles sont animées par le *pneuma vital* ou *animal* (*al-ruh al-haywānī*).
- Les *facultés psychiques* ou *al-quwwa al-nafsāniyya* ont pour siège le cerveau et assurent la raison, l'intellect, l'émotion et le mouvement volontaire ; elles sont animées par le *pneuma psychique* (*al-ruh al-nafsānī*). Ce pneuma est

présent dans les ventricules cérébraux, la moelle épinière et les nerfs périphériques.

**Le schéma des nerfs.** Le siège central du système nerveux est le cerveau, le bulbe et la moelle épinière. Certains nerfs se dirigent vers le cerveau. Ceux qui partent de la moelle épinière vont vers la périphérie du corps. Les nerfs assurent les fonctions suivantes : la sensibilité (*al-hiss*), le mouvement (*al-haraka*), la fonction gouvernante (*al-'adimat al-hiss*), c'est-à-dire une fonction qui livre au cerveau l'état des parties du corps assurant des fonctions involontaires comme par exemple celles de l'estomac. Avicenne s'appuie principalement sur les traités de Galien traduits en arabe, *Des différences entre les accidents* et *Des causes des accidents*<sup>(9)</sup>.

Les nerfs sensitifs partent de la zone antérieure et les nerfs moteurs de la zone postérieure du cerveau. Pour leur répartition dans le corps, Avicenne les classe ainsi : nerfs crâniens, cervicaux, dorsaux, lombaires et sacrés. Ces catégories subissent des subdivisions. Ce schéma offre une architecture théorique solide, basée à la fois sur la lecture et sur l'observation, sans que l'auteur ne précise la part de chacune. Mais cette architecture permettra de riches avancées spéculatives et heuristiques. La figure 1 illustre une représentation du système nerveux réalisée par Mansūr Ibn Ilyās, savant du XIV<sup>e</sup> siècle dans son ouvrage en persan, *Tashrīh al-badan* (figure 2, la page d'introduction de cet ouvrage, voir site : [http://www.nlm.nih.gov/exhibition/historicalanatomies/mansur\\_home.html](http://www.nlm.nih.gov/exhibition/historicalanatomies/mansur_home.html))

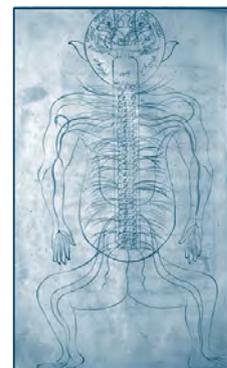


Fig. 1 : représentation du système nerveux réalisée par Mansūr Ibn Ilyās, savant du XIV<sup>e</sup> siècle, tirée de son ouvrage intitulé "Tashrīh al-badan".

**La psychopathologie, l'observation et le diagnostic.** Avicenne constitue les bases de sa neurologie sur les troubles fonctionnels et les troubles sensoriels. Selon F. Sanagustin<sup>(7)</sup>, la détermination des troubles sensoriels (de la vision, du goût, du toucher, de l'ouïe et de l'odorat) est essentielle pour le diagnostic. Pour la vue, les hallucinations, la perception de mouches ou d'auréoles autour des objets sont les signes d'une anomalie. Pour le toucher, le médecin cherche la présence d'engourdissements ou des fourmillements.



Fig. 2 : ouvrage en persan de Mansūr Ibn Ilyās "Tashrīh al-badan".

L'examen des troubles liés à la fonction de la mémoire est essentiel pour Avicenne, car la mémoire (visuelle, auditive, gustative, tactile...) participe au maintien du bon fonctionnement physiologique. Au tome 2 du *Canon de la médecine*, Avicenne écrit qu'un ensemble de gestes et de mémorisations est nécessaire pour exercer un métier. Il donne l'exemple d'un géomètre, d'un musicien et d'un médecin lors de la mesure du pouls. Cet ensemble de mémorisations est un indicateur du fonctionnement normal ou pathologique de la mémoire<sup>(10)</sup>.

Les céphalées, les tumeurs, les troubles psychiatriques et les névropathies constituent des troubles importants du cerveau. Les céphalées se manifestent sous deux formes : la migraine localisée dans la moitié du cerveau et le "casque" qui est une douleur englobante, constante. Le patient fuit la lumière. Avicenne invoque comme cause l'inflammation de la pie-mère ou de la dure-mère.

Les tumeurs et les inflammations se manifestent par la méningite. La léthargie et l'hydrocéphalie (coma) forment une autre catégorie de maladies cérébrales. Selon Avicenne, la diphtérie ou la pleurésie engendrent des prédispositions à ces atteintes. Ci-dessous nous examinerons quelques aspects liés aux problèmes neurologiques ou sensoriels.

**L'épilepsie.** L'histoire de cette maladie par ses manifestations et ses symptômes a été pendant longtemps associée à une causalité surnaturelle. Hippocrate, et par la suite Galien, écartent cette pensée et donnent une étiologie liée au phlegme. Cette proposition est reprise par de nombreux auteurs médiévaux dont Avicenne qui propose des thérapies intéressantes. Un traitement adapté au cas de chaque malade est prescrit en associant la pharmacopée, le régime et l'hygiène.

**La mélancolie et la manie.** Pour Galien et les médecins médiévaux, l'étiologie de la maladie est attribuée à une dyscrasie de la bile noire. Au IX<sup>e</sup> siècle, Ishâq Ibn Imrân, médecin au service d'une dynastie régnant sur la Tunisie actuelle, rédige un traité novateur qui approfondit l'œuvre du médecin Rufus d'Ephèse vivant à l'époque de Trajan (1<sup>er</sup> – 2<sup>e</sup> siècle). Ishâq Ibn Imrân se démarque de Galien, définit la maladie, ses formes cliniques, la pathogénie et les formes associées. Selon Omrani, Ishâq Ibn Imrân<sup>(11)</sup> propose des causes anténatales, des causes physiques et psychiques. Sa classification est beaucoup plus affinée que celle de Galien ; elle conserve les formes décrites par Rufus avec plus de détails et donne sept formes cliniques. L'auteur décrit les formes qui affectent le comportement et le relationnel (formes appelées aujourd'hui parfois névrose ou psychose de caractère). Ishâq Ibn Imrân insiste sur certaines particularités sociales observées parmi ses malades : une envie d'études et d'apprentissages

exagérée, le mal d'amour inguérissable provoquant des insomnies. La typologie d'Ishâq Ibn Imrân favorise une thérapie plus adaptée. Sur le plan thérapeutique, l'auteur remarque que certaines associations de médicaments et changements de mode de vie améliorent l'état du malade. Le traitement global comporte souvent des bains selon des prescriptions très précises pour le malade qui doit parfois être assisté totalement par le médecin.

Ce traité sera diffusé rapidement en Occident et en Orient. Quelques années après Ishâq Ibn Imrân, Râzî, vivant entre Ray (près de Téhéran d'aujourd'hui) et Bagdad, fera l'éloge de cet ouvrage et appliquera ces traitements. Avicenne, dans le cas de la manie souligne fortement l'agressivité du malade et l'apaisement que le médecin doit apporter. Ishâq Ibn Imrân insiste beaucoup sur la nécessité de connaître le comportement et les habitudes du malade avant l'aggravation de la maladie et souligne l'individualité de chaque malade. L'aspect extérieur du cerveau et du corps de la personne représente des signes à suivre par le médecin pour révéler le tempérament de la personne avant la maladie. Ce domaine est appelé la *physiognomonie*, tradition ancienne qui intervient peu chez Ishâq Ibn Imrân, mais qui occupe une place plus grande chez Râzî et dans *Le Canon de la médecine d'Avicenne*, pour qui elle peut indiquer le tempérament du patient avant l'atteinte de la maladie.

**La chirurgie de l'œil.** Les textes destinés à la chirurgie (*al-djibra ou al'amal bi al-yad*) peuvent former un chapitre des encyclopédies médicales, ou être rassemblés dans un ouvrage spécifique. Al-Zahrawî, latinisé sous la forme d'Albucacis ou Abulcasis (X<sup>e</sup>-XI<sup>e</sup> siècles), est un auteur andalou et l'un des grands praticiens de cette spécialité. Il réserve le dernier chapitre de son encyclopédie à la chirurgie. Il présente les détails de deux cents instruments dont une trentaine est inventée par lui-même (Figure 3, *Kitâb al-tasrîf*). L'opération de la cataracte se faisait par l'abaissement du cristallin en introduisant dans l'œil un stylet pour basculer le cristallin opaque dans le corps vitré. En Egypte, Al-Mawsilî (XI<sup>e</sup> siècle) invente une nouvelle méthode en introduisant une aiguille creuse pour aspirer par succion les parties du cristallin opacifié.

La vision, au carrefour de diverses branches scientifiques, associe les approches théoriques et expérimentales. Comme Aristote et Galien, Hunayn Ibn Ishâq (IX<sup>e</sup> siècle) à Bagdad adoptait



Fig. 3 : instruments de chirurgie inventés par Al-Zahrawî, (Albucacis ou Abulcasis en latin) un auteur andalou du X<sup>e</sup>-XI<sup>e</sup> siècle, spécialiste de la chirurgie.

## Fragments de médecine médiévale en langues arabe... (suite)

la théorie de rencontre des rayons lumineux. Pour eux, le rayon est issu de l'œil et sort de la pupille pour rencontrer l'objet visible. Peu après Hunayn Ibn Ishâq, le médecin et savant Râzî, s'est opposé à cette théorie. Il a exposé cette thèse dans *Les doutes sur Galien*, œuvre essentielle sur le plan épistémologique, où il explicite ses différences avec Galien et présente ses arguments<sup>(12)</sup>. Le savant Ibn al-Haytham (Alhazen en latin, X<sup>e</sup>- XI<sup>e</sup> siècle), né à Bassorah, établit par la théorie et par l'expérience le sens du rayon lumineux. Après lui, l'optique n'a plus le sens d'une géométrie de la perception<sup>(13)</sup>. Elle comprend désormais deux parties : a) une théorie de la vision à laquelle sont également associées une physiologie de l'œil et une psychologie de la perception ; b) une théorie de la lumière liée à une optique géométrique. L'histoire de l'expansion de cette nouvelle conception dans le milieu médical en Orient et en Occident latin est fort intéressante et doit être poursuivie.

**Hôpitaux - Bibliothèque - Cénacles.** La biographie d'Avicenne nous révèle le rôle fondamental des bibliothèques richement fournies en manuscrits dans la formation du jeune savant. Un des lieux importants pour la confrontation des observations médicales et des résultats thérapeutiques est l'hôpital. Comme en témoigne le bibliographe Ibn al-Nadîm (X<sup>e</sup> siècle) avant la conquête de l'empire Perse, cette tradition existait dans la ville de Djundîshâpûr (au sud-ouest de l'Iran d'aujourd'hui) où la famille des Bakhtîshu' exerçait à l'hôpital depuis plusieurs générations. Avec l'avènement de l'Islam, la fondation et l'expansion des grandes villes, la création des hôpitaux s'est accélérée. Pour la thérapie, les médecins se fondaient sur les expériences de leurs réussites et de leurs échecs cumulés dans ces centres de soins. Ces hôpitaux et les cénacles des mécènes (*madjlis*) formaient des espaces de débats sur les conceptions théoriques et pratiques. Ces espaces ont été déterminants dans l'enrichissement intellectuel et les commandes par les mécènes d'ouvrages nouveaux<sup>(14)</sup>.

Dans la zone géographique et temporelle qui nous préoccupe, les théories philosophiques et médicales étaient diverses et parfois opposées, aucune n'ayant une hégémonie totale dans la société. Quant à la pratique, les savants s'influençaient, mais aucune forme de pratique n'avait le monopole de l'action, de la thérapie médicamenteuse ou de la chirurgie. Des théories philosophiques divergentes entre Râzî et Avicenne n'empêchaient pas l'admiration de ce dernier pour l'œuvre médicale de Râzî. Les thèses d'Avicenne ont pris des directions fort différentes et des interprétations variées. Les innovations en médecine, ici comme ailleurs, suivent une histoire non linéaire, à ramifications multiples et surprenantes<sup>(15)</sup>. Ultérieurement, cette connaissance influencera la science médicale vers l'est (l'Inde et la Chine) et vers le monde latin à partir du XI<sup>e</sup> siècle. Elle poursuivra son existence à travers d'autres langues telles que le persan, l'hébreu, le

turc et le latin, après sa transmission en Europe. Comme le souligne D. Jacquart<sup>(9)</sup>, les influences théoriques et pratiques arabes sont nombreuses et décisives, et elles se mêlent à l'héritage gréco-latin. L'établissement précis de ces influences exige des recherches historiques et géographiques minutieuses. ■

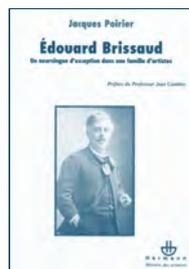
Katouzian.safadi@orange.fr

(CNRS - UMR 7219 / Université Paris 7, Lab. SPHERE - CHSPAM)

## Bibliographie

- (1) Katouzian-Safadi, M., "La pharmacie arabe" dans Dictionnaire de la pensée médicale, Presse Universitaire de France, Paris, 2004, p.870-874.
- (2) Râzî, M., Guide du médecin nomade, traduit par El-Arbi Moubachir, Actes sud, Paris, 1980, aphorisme n° 364.
- (3) Ibn-Sînâ, al-Qânûn fi al-tibb, Edition Bûlâq, Egypte, 1877, tome 4, p. 3.
- (4) Debru, A. Le corps respirant, Leiden, New York, Cologne, 1996, p. 70-71.
- (5) Ibn-Sînâ, al-Qânûn fi al-tibb, édition Bûlâq, Egypte, 1877.
- (6) Weisser, U., "Avicenna xiii. The Influence of Avicenna on Medical Studies in the West" dans Encyclopaedia Iranica, éd. Université de Columbia, 1984. En ligne : <http://www.iranica.com/articles/avicenna-xiii>
- (7) Sanagustin, F., Avicenne. Théoricien de la médecine et philosophe, Presses de l'Ifpo, Beyrouth, 2010.
- (8) Galien, De l'utilité des parties du corps humain (livres I à XI), traduit par Ch. Daremberg ; J. B. Baillièrre, Paris, 1854. Bibliothèque numérique : <http://web2.bium.univ-paris5.fr/livanc/?cote=34857x01&do=chapitre>
- (9) Jacquart, D., "Lectures universitaires du Canon d'Avicenne" in Avicenna and his heritage. Edit. Jules Janssens et Daniel De Smet, Leuven University Press, Louvain, 2000, p. 313-324
- (10) Ibn-Sînâ, al-Qânûn fi al-tibb, édition Bûlâq, Egypte, 1877 tome 2, p. 8.
- (11) Ishâq Ibn Imrân, Traité de la mélancolie. Présentation, traduction française et commentaire par Omrani, A., Académie tunisienne des Sciences, des Lettres et des Arts, Beit al-Hikma, Carthage, 2009.
- (12) Katouzian-Safadi, M., "La cornue et l'alambic, instrument d'analyse et de preuve dans Les doutes sur Galien de Râzî". Dans De Zénon Elée à Poincaré, Recueil d'études en hommage à Roshdi Rashed, éd. R. Morelon et A. Hasnawi, Peeters, Louvain, Paris 2004, p. 377 - 390.
- (13) Rashed R., "L'optique géométrique", dans Histoire des sciences arabes, vol. II, sous la direction de Roshdi Rashed, éd. Seuil, 1997, p. 310-313.
- (14) Katouzian-Safadi, M., "Salon ou madjlis, lieu d'échanges scientifiques et point de départ pour l'élaboration d'un traité". Dans Les éléments paradigmatiques thématiques et stylistiques dans la pensée scientifique, Publication de la Faculté des Lettres et des Sciences Humaines, Rabat, série : Colloques et séminaires n° 116, 2004, p.157 - 165.
- (15) Grmek, M., "A plea for freeing the history of scientific discoveries from myth", dans On Scientific Discover. Edit. M.D. Grmek, R.S. Cohen, G. Cimino, Boston, Reidel, 1980, p. 9-42.

## Ouvrages récents en histoire des neurosciences



Édouard Brissaud  
Hermann, 2010, J. Poirier



Le paradigme neuronal  
Hermann, 2010, J.-G. Barbara



La naissance du neurone  
Vrin, 2010, J.-G. Barbara

# Recherche biomédicale : quelle procédure ? Petit précis (non exhaustif) à l'usage du chercheur

coordonné par Serge Pinto, Carine Cleren, David Blum, Anne Didier

## SECONDE PARTIE

### INTRODUCTION par Serge Pinto

La première partie de ce dossier a mis l'accent, dans la lettre précédente, sur le cadre législatif auquel doit se confronter le neuroscientifique. Les procédures existent, elles sont nombreuses, variées et font appel à de multiples intermédiaires. Ce parcours administratif oblige les expérimentateurs à perfectionner et mûrir leur protocole grâce aux diverses évaluations menant finalement à l'autorisation de mise en place du protocole. Que l'on soit médecin ou chercheur, la recherche biomédicale soulève de nombreux questionnements au quotidien.

La seconde partie de ce dossier se propose de présenter de manière pratique deux exemples d'investissements, deux points de vue : l'un très "clinique" et l'autre plus "fondamental". La recherche biomédicale, portant sur l'être humain mais pas forcément sur des malades, est l'affaire de tous. Dans le contexte national actuel, de plus en plus de responsabilités sont délocalisées au niveau des universités. Les universités américaines ont depuis longtemps intégré cet aspect de la recherche dans leurs enseignements, leurs pratiques au quotidien et ce, dans le cadre même du laboratoire. Pour ce qui relève des recherches non-interventionnelles, la tendance est à l'uniformisation des procédures (d'après la mise en place imminente de la loi Jardé, 2009)... L'Université pourrait avoir son mot à dire : et si un comité d'éthique universitaire validait les protocoles et expérimentations non-interventionnelles ?

Dans le cadre des expérimentations interventionnelles, peut-on distinguer la recherche clinique de la recherche biomédicale ? La distinguer, peut-être pas, mais certainement lui accorder certaines spécificités. Elle concerne l'être humain, certes, et a pour objectif de mieux connaître une pathologie ou les effets d'un traitement. Dans ce dernier cas, les études pharmacologiques portant sur les médicaments y ont un rôle prédominant. La recherche clinique nécessite des financements importants pouvant être sollicités lors d'appel d'offres relevant de Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC), et peut être réalisée dans un environnement médicalisé ; les centres d'investigation clinique (CIC) en sont un exemple adéquat.

Nous avons essayé d'aborder à travers ce dossier divers points de vue, cadres de recherche, diverses expériences... Nous espérons que l'intégralité de ce dossier vous apportera les informations fondamentales qui vous permettront de progresser rapidement dans vos démarches expérimentales.

Très bonne fin de lecture ! ■

serge.pinto@lpl-aix.fr

### LA RECHERCHE CLINIQUE AUJOURD'HUI : DÉFINITION, LIMITES, IMPLICATIONS ÉTHIQUES ET PRATIQUES

Philippe Ryvlin (Service de Neurologie Fonctionnelle et d'Epileptologie, Hôpital Neurologique, Lyon)

La recherche clinique se définit comme une activité médicale visant à améliorer la connaissance soit d'une maladie soit d'une thérapeutique. Elle rentre donc dans le cadre plus large de la recherche médicale qui englobe par ailleurs une composante fondamentale, et se base sur les résultats de cette dernière pour inventer et prouver l'efficacité de nouveaux traitements ou de nouvelles techniques.

Si la recherche clinique concerne par définition l'être humain, elle n'englobe pas nécessairement tous les travaux de recherche effectués chez l'Homme, et notamment ceux sans liens directs avec la Santé. Certaines études occupent cependant une place particulière, telles celles effectuées chez des patients dans le but, non pas de mieux connaître ou traiter la maladie, mais de progresser dans le domaine des sciences fondamentales. Citons l'exemple des enregistrements EEG intra-cérébraux effectués chez des patients souffrant d'épilepsie en vue de déterminer la région du cerveau à opérer pour les guérir de leur maladie. Ces enregistrements fournissent aux chercheurs en Neurosciences Cognitives, un moyen tout à fait unique d'explorer certains aspects du fonctionnement cérébral normal, inaccessibles chez le sujet normal. Il s'agit donc d'une recherche *a priori* "non clinique", mais réalisée chez des patients. Pour autant, ce type d'étude est soumis aux mêmes procédures réglementaires et dispositions éthiques que celles encadrant la recherche clinique proprement dite, notamment la consultation du Comité de Protection des Personnes (CPP).

Un aspect particulièrement important de la recherche clinique concerne la démonstration de l'efficacité d'un traitement, ou parfois d'une procédure diagnostique. On parle alors d'études ou d'essais cliniques, qui comportent typiquement plusieurs phases : Phase I, réalisée le plus souvent chez le sujet normal (typiquement 20 à 80 sujets) en vue de tester la sécurité d'emploi ainsi que la pharmacocinétique du produit ; Phase II, réalisée chez les patients (environ 100 à 300) en vue de déterminer la dose optimale du médicament dont l'efficacité réelle sera testée dans des essais de plus grandes ampleurs (phase III) ; Phase III, correspondant à l'étude d'efficacité proprement dite, en comparaison soit d'un placebo, soit d'un traitement de référence, selon une méthodologie incluant une randomisation et un double insu (des patients et des investigateurs). Les populations étudiées sont de grande taille, impliquant des coûts estimés

## Recherche biomédicale... (suite)

entre 20 et 100 millions de dollars par étude ; enfin, les études de Phase IV dites également post-marketing, visent à poursuivre la surveillance des effets secondaires du produit une fois commercialisé.

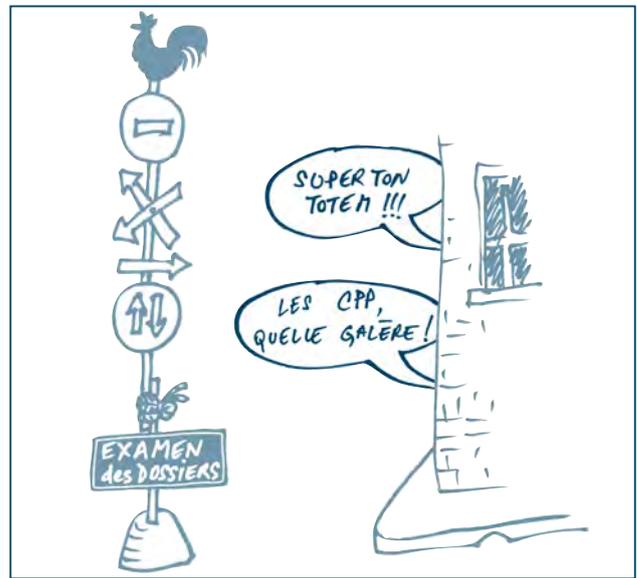
L'éthique occupe bien évidemment une place fondamentale dans le cadre de la recherche clinique. Son application se décline sous diverses formes qu'il convient de préciser.

**Le consentement éclairé** : il consiste à recueillir l'accord signé de la personne soumise à l'étude, après que cette dernière ait reçue une information claire, précise et objective du protocole. Cette information doit être présentée sous la forme d'un document écrit préalablement validé par le comité de protection des personnes. Deux écueils particuliers sont à éviter : d'une part, l'utilisation d'un langage trop technique, ne permettant pas aux sujets auxquels l'étude est proposée d'en comprendre réellement la nature, d'autre part, un document trop long ou trop détaillé amenant le sujet à renoncer à une lecture intégrale et attentive de ce document. En la matière, le mieux est souvent l'ennemi du bien, et l'excès d'information tue l'information. Ce problème est malheureusement de plus en plus souvent constaté dans les protocoles thérapeutiques proposés par l'industrie pharmaceutique, dont la lourdeur amène certains patients à s'en remettre à l'avis du médecin investigateur sans se forger de point de vue personnel sur le protocole.

En l'occurrence, la nécessaire subjectivité dont fait preuve tout investigateur lorsqu'il propose à un sujet, sain ou malade, de participer à une de ses études, doit être soulignée. Son impact peut être majeur dans le cadre d'une relation de confiance établie entre un médecin investigateur et ses patients, et anéantir le sens même du consentement éclairé. D'où l'importance d'un document écrit de qualité, permettant au sujet une évaluation personnelle pertinente du protocole qui lui est proposé.

**La balance bénéfique/risque** : cette notion fondamentale à l'appréciation de l'intérêt pour les sujets de participer ou non à une étude, peut être difficile à définir. Elle met aussi en jeu des degrés divers de subjectivité, tant dans l'évaluation du bénéfice, que dans celle des risques éventuels.

Dans ce cadre, la qualité méthodologique de l'étude et sa capacité à pouvoir répondre à la question posée (puissance statistique et taille de l'échantillon adaptées) représentent des éléments factuels de premier plan, qui occupent de fait une place prépondérante dans l'évaluation des projets de recherche clinique. La méthodologie doit reposer sur un **objectif principal**, en général unique, se traduisant par une hypothèse formulable en termes statistiques. Il s'agit le plus souvent de comparer deux ou plusieurs groupes de sujets, ou les mêmes sujets dans deux ou plusieurs conditions, avec l'objectif de mettre en évidence une différence significative entre groupes ou conditions, pour un critère d'évaluation principal (ou parfois l'absence de différence dans le cadre d'études d'équivalence).



Les valeurs moyennes ainsi que les variances attendues pour ce critère, dans chacun des groupes ou pour chacune des conditions étudiées, doivent être définies à partir des informations déjà disponibles dans la littérature, et/ou sur la base d'hypothèses de travail pertinentes. Par exemple, la comparaison d'un nouveau traitement, non encore testé mais espéré plus efficace que le traitement de référence d'une pathologie donnée, nécessitera d'une part de réaliser la synthèse des informations connues pour ce traitement de référence, et d'autre part de formuler une hypothèse de supériorité du nouveau traitement. Cette hypothèse devra se fonder sur la différence minimum d'efficacité jugée cliniquement pertinente, tout en restant réaliste. Si ces conditions sont remplies, il devient alors possible de définir avec une grande précision la taille de la population à étudier pour tester l'hypothèse de travail avec une puissance statistique adaptée (en général de 95 %, soit 5 % de risque d'aboutir à un résultat faussement négatif).

Il existe cependant des champs de recherche clinique où cette approche est mise en défaut, du fait de critères d'évaluation nécessairement multiples. C'est le cas des études en neuroimagerie où la recherche d'une différence entre groupes ou conditions porte souvent sur l'intégralité du cerveau, soit souvent plus de 100.000 voxels. La dépendance importante de l'activité de chaque voxel par rapport à celle de ses voisins, permet de réduire cette problématique des comparaisons multiples à grossièrement celle de 500 structures indépendantes. Pour autant, il reste impossible d'y appliquer les règles rigoureuses de calcul d'échantillons pour l'évaluation d'un critère principal unique. De fait, le calcul du nombre de sujets nécessaires à la réalisation d'études en neuroimagerie reste à ce jour essentiellement empirique, fondé sur l'énorme expérience acquise dans ce domaine. Il en est de même aujourd'hui du domaine de la génétique moléculaire, et notamment des études pan-génomiques réalisées dans des pathologies multifactorielles telles la schizophrénie, qui amènent à revoir constamment à la hausse le nombre de sujets nécessaires à l'obtention de résultats robustes.

En conclusion, la recherche clinique représente un champ d'investigation d'importance croissante dans notre société, caractérisé par des contraintes méthodologiques et éthiques en constante progression. Ces dernières, initialement développées dans le cadre particulier des essais

thérapeutiques, s'étendent actuellement au domaine plus hétérogène de l'exploration physiopathologique, et notamment celui de la génétique moléculaire et des neurosciences cliniques. Un point commun à l'ensemble de ces approches est l'impact fondamental de la qualité du phénotypage des patients. Il est de fait fréquent d'observer que l'excellence en recherche clinique s'appuie sur des équipes reconnues pour l'excellence de leur pratique médicale. ■

ryvlin@cermep.fr

### L'EXPÉRIENCE DU NEUROLOGUE : LE PROTOCOLE PHARMACOLOGIQUE

*David Devos, Dominique Deplanque (Service de Pharmacologie Médicale, Univ. de Lille 2), Caroline Moreau (Service de Neurologie et Pathologie du Mouvement, Univ. de Lille 2)*

La recherche en santé a pour but d'améliorer la connaissance des mécanismes physiologiques ou physiopathologiques, le développement d'outils diagnostic ou encore le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. La recherche en santé est divisée en recherche non interventionnelle (étude observationnelle, collections (ou collecte) de données ou collections biologiques) et interventionnelle. Cette dernière comprend surtout la recherche biomédicale à côté de la recherche en soins courants. La recherche biomédicale s'effectue sans ou avec des produits de santé. Les produits de santé comprenant des médicaments ou des dispositifs médicaux.

La recherche pharmacologique consiste donc à l'étude des mécanismes d'actions et de leurs conséquences lors d'administration de produits de santé, comprenant les médicaments déjà commercialisés ou en cours de développement mais aussi tout autre produit de santé, comme par exemple, l'administration d'un radiotracer isotopique ou des produits de contraste au cours d'examens radiologiques. L'emploi d'une substance ou d'un médicament comme outil d'étude d'une hypothèse physiopathologique revêt également tous les aspects d'un protocole pharmacologique. Par exemple, l'administration au cours de la phase de sommeil paradoxal d'une substance anticholinestérasique peut être utilisée pour augmenter la transmission cholinergique et donc son influence sur le sommeil et des tâches de mémorisation. Enfin, le protocole pharmacologique peut consister en un essai thérapeutique qui peut alors se dérouler selon différentes phases d'évaluation :

- La phase 1 correspond à la phase d'évaluation du risque. Il s'agit de la première administration chez l'homme. Cette phase définit, chez des volontaires sains, des courbes de dose-réponse (doses maximales tolérées, cinétiques,...
- La phase 2 correspond à la phase de mesure du bénéfice. Elle s'appuie sur des études pharmacocinétiques (études quantitatives et qualitatives du devenir du médicament) et des études pharmacodynamiques (études de la nature de

l'action et de ces cibles et de l'intensité de la réponse thérapeutique). Elle se base sur des populations de volontaires sains puis des petits groupes de malades homogènes.

- La phase 3 est l'évaluation du rapport risque/bénéfice au cours d'études contrôlées randomisées en double aveugle sur des grandes populations de patients. Elle peut déboucher sur une autorisation de mise sur le marché avec une indication précise.
- La phase 4 est la phase observationnelle de la tolérance du médicament sur une très large population de patients souvent après l'autorisation de mise sur le marché. Elle permet de détecter des effets indésirables très rares ou à long terme.

D'un point de vue méthodologique, les protocoles doivent être très complets en raison du caractère interventionnel de l'étude. La recherche pharmacologique reprend tous les aspects essentiels des essais cliniques, à savoir la définition précise d'un objectif, de la méthodologie de l'essai (idéalement, pour être pertinent, l'essai thérapeutique doit être randomisé en "double aveugle" avec comme plan expérimental une méthode en groupes parallèles, en "cross over" ou en plan factoriel 2 x 2), de critères de sélection des patients (les critères "inclusions" et "non inclusions" permettent d'obtenir des groupes homogènes ; cependant des critères trop rigoureux peuvent limiter considérablement les capacités d'inclusion de patients dans l'étude, rendant l'étude irréalisable), du choix d'un comparateur (idéalement, un groupe recevant un placebo ou un traitement de référence), de critères d'évaluation primaires (un seul) et secondaires et d'un plan d'analyse statistique (permettant le calcul *a priori* du nombre de patients nécessaires, le risque alpha de conclure à tort qu'un traitement est efficace, le risque beta de conclure à tort qu'il ne l'est pas et la puissance statistique des tests statistiques qui seront réalisés). Enfin, les aspects éthiques et réglementaires et les effets indésirables devront être également particulièrement détaillés pour les essais thérapeutiques. S'agissant des aspects éthiques, si le médicament est déjà connu et développé dans d'autres indications, la bonne connaissance du médicament permettra de préciser les critères d'inclusion et d'exclusion des patients, les risques d'effets indésirables pour appréhender l'intérêt pour le patient de participer à l'étude en vue de développer une nouvelle indication. En revanche, s'il s'agit d'une molécule non connue en développement, on procédera prudemment par les différentes phases d'évaluation (1, 2, 3, 4) précédemment décrites. Les aspects éthiques et réglementaires prennent aussi en considération s'il s'agit d'une étude avec un bénéfice direct ou sans bénéfice (comme des études mécanistiques physiopathologiques). Dans la grande majorité des études pharmacologiques de type essais thérapeutiques, on considère que le patient peut tirer un bénéfice d'une telle étude, car il reçoit en plus de sa prise en charge diagnostique et thérapeutique habituelle, un traitement pour tenter

de soulager un symptôme dans le cadre des essais thérapeutiques symptomatiques ou pour tenter de ralentir l'évolution naturelle de la maladie dans les essais thérapeutiques dits "disease modifier".

L'ensemble de ces aspects méthodologiques, réglementaires et éthiques doit être dûment rédigé par l'investigateur principal avec l'aide des investigateurs conjoints. Un projet d'étude est idéalement mené avec l'aide de structures telles que la Fédération de la Recherche dans les CHRU ou l'INSERM. Un promoteur est désigné comme le CHRU qui contracte une assurance pour cette étude. La demande d'autorisation s'effectue par le promoteur aux autorités sanitaires, l'AFSSAPS qui, depuis le 01/06/08, est un interlocuteur unique. Celle-ci répondra si l'étude est conforme dans un délai de 60 jours au promoteur qui transmettra à l'investigateur principal. La protection des personnes s'exposant à la recherche biomédicale est assurée par le Comité de Protection des Personnes (CPP) de la zone géographique du promoteur. Le CPP s'attachera notamment à s'assurer que la lettre d'information et tous les documents transmis aux patients sont suffisamment clairs pour que le patient puisse donner un avis éclairé sur sa participation ou non à l'étude. On s'assure notamment que le patient a bien compris qu'il est entièrement libre de participer et d'arrêter quand il le souhaite et que cela ne changera pas sa prise en charge. Le CPP émet un avis dans les 35 jours qui peut-être favorable ou demander des compléments d'information ou être suspensif. Les relations entre les investigateurs et les sujets de l'étude sont régies par les lois Huriet de 1988, des directives européennes de 2001, des lois de bioéthiques de 2004 et des derniers décrets d'application de 2006.

Un aspect très important de la recherche pharmacologique et surtout des essais thérapeutiques est représenté par les coûts souvent très élevés de ces études. En effet, l'établissement d'un placebo comparable au produit actif pour assurer le "double aveugle" est très onéreux. De même, la sécurité sociale ne prend pas en charge les coûts des consultations, hospitalisations et transports qui viennent en supplément de la prise en charge habituelle de la maladie. Deux types d'essais thérapeutiques peuvent alors se rencontrer : soit une étude purement industrielle en vue notamment d'un dépôt d'autorisation de mise sur le marché, soit une étude académique avec un partenariat industriel. En effet, l'industrie pharmaceutique peut alors être un partenaire privilégié en plus des organismes de financement de la recherche (gouvernementaux ou privés). Ils peuvent ainsi aider le développement d'une nouvelle indication d'une de leur molécule, sous la responsabilité de l'investigateur principal. Cette collaboration est alors spécifiée dans un contrat passé entre l'industriel, le promoteur et l'investigateur principal qui définit les modalités d'information et d'utilisation des données scientifiques.

Cette collaboration peut s'avérer très intéressante pour les deux parties : d'une part, l'investigateur qui reçoit une aide financière, d'autre part, le laboratoire pour développer une nouvelle indication qu'il n'aurait pas réalisée seul. Cela peut donc être très profitable pour les patients, les investigateurs et l'industriel dont les coûts de l'étude sont souvent beaucoup moins importants que s'il l'avait réalisée seul.

Lorsque l'ensemble des autorisations et des financements est obtenu, l'étude peut débiter avec la nécessité d'inclure un nombre prédéfini de patients selon des critères stricts et dans un temps souvent imparti par le délai de péremption du médicament souvent très court, de l'ordre d'un an. Les difficultés potentielles d'inclusion peuvent être liées notamment au caractère parfois trop strict des critères de sélection et de non-sélection. Par ailleurs, le risque d'effets indésirables parfois graves peut ou non conduire à des sorties d'étude. Le nombre de sorties d'étude a été également calculé *a priori* dans le nombre de patients nécessaires, cependant, si ce nombre devenait trop important, il pourrait mettre en péril la puissance statistique de l'étude.

En conclusion, il existe de nombreux écueils dans la mise en place et la réalisation d'un essai thérapeutique. Pourtant, il s'agit d'un élément essentiel car décisif de la recherche biomédicale qui permet de vérifier chez les patients la pertinence d'un ou plusieurs mécanismes physiopathologiques suspectés et surtout de permettre d'améliorer la santé des patients au travers de la prise en charge thérapeutique. À titre d'exemple, en neurosciences, il existe de très nombreuses études expérimentales pertinentes sur les mécanismes de la mort neuronale avec des pistes concrètes de traitements "disease modifier". Pourtant, peu d'essais thérapeutiques permettent de valider de nouvelles stratégies thérapeutiques. L'association des études expérimentales et cliniques devrait être plus précoce et plus importante et la facilité de mise en place d'études thérapeutiques pilotes sur un faible nombre de patients devrait permettre de relever ce très grand déficit à venir pour les neurosciences. ■

David.devos@chru-lille.fr  
dominique.deplanque@univ-lille2.fr  
caroline.moreau@chru-lille.fr

### LE RÔLE DES FINANCEMENTS PHRC (PROGRAMME HOSPITALIER DE RECHERCHE CLINIQUE)

Jean-Pierre Duffet (DGOS-SDPF-PF4, Chargé des AAP PHRC, PRT), Marie Lang (DGOS-SDPF-PF4, Chargée DRCI, DIRC, CIC)

Le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) est piloté par le bureau de l'innovation et de la recherche clinique (bureau PF4, sous la direction du Pilotage de la performance des acteurs de l'offre de soins), de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS). Il a vocation à financer, en crédits d'assurance-maladie, des études obéissant à la définition générale de la recherche clinique, c'est-à-dire

une recherche effectuée chez l'homme et dont la finalité est l'amélioration de sa santé dans le respect de la personnalité et de l'intégrité de chaque individu. Elle est située en aval de la recherche fondamentale qui lui est indispensable et sur laquelle elle s'appuie mais dont elle est distincte, et de la recherche translationnelle qui assure le continuum entre recherche fondamentale et recherche clinique. Le développement de l'activité de recherche clinique dans les établissements de santé conditionne à terme la qualité et le progrès des soins et constitue un axe stratégique majeur de la politique de santé.

Depuis 1993, le PHRC fait l'objet d'un appel à projet (AAP) national annuel sur des axes thématiques définis par le Ministre de la santé en accompagnement des plans de santé publique définis dans le cadre de la stratégie de sa politique de santé. Il est accompagné d'un "programme blanc" (impact des stratégies, essais cliniques, réseaux thématiques). Depuis 2005, l'axe cancérologie de l'AAP national est géré en partenariat avec l'Institut National du Cancer. En 2001, un AAP régional devenu interrégional en 2006, est venu compléter l'AAP national. L'AAP interrégional, géré par les Délégations Interrégionales à la Recherche Clinique (DIRC) dans une logique de réseau, est circonscrit à des problématiques inscrites dans un cadre géographique plus restreint avec des niveaux de financement moins élevés. Les thématiques de l'AAP national sont exclues du champ de l'AAP interrégional.

La sélection (évaluation *ex ante*, au préalable) des projets déposés à l'AAP national est assurée par un comité national de la recherche clinique (CNRC) et un comité international de la recherche clinique cancer (CIR2C) distincts. En 2010, 75 % des rapporteurs de projets, membres du CNRC (37), étaient des PU-PH avec une valence Inserm ; 24 % de ceux du CIR2C (33) étaient Européens. Les membres des comités sont nommés par le Ministre de la santé sur une liste de candidats, internationalement reconnus pour l'excellence de leurs travaux de recherche clinique dans leur discipline, pour une durée de 3 ans non renouvelable. Chaque rapporteur désigne trois experts français ou étrangers (CNRC 2010 : 1500 experts dont 52 % liés à l'Inserm et 4-5 % d'étrangers) par projet déposé qui ont préalablement signé une déclaration de non-conflit d'intérêt. En ce qui concerne l'AAP interrégional, ce sont les comités scientifiques des DIRC qui assurent la sélection (évaluation *ex ante*) des projets avec des experts issus des interrégions voisines. Les grilles d'expertises de chaque projet sont transmises aux rapporteurs qui en assurent la synthèse selon un format de rapport standardisé.

Les grilles d'évaluation des experts et des rapporteurs comportent 4 rubriques à renseigner : une évaluation scientifique (originalité, méthodologie, faisabilité et utilité notées chacune de 1 à 4), une évaluation de la demande financière du projet, une évaluation éthique au regard de l'article

L.1121-1 et suivants du CSP et un avis final argumenté de l'expertise. Les rapporteurs et les experts sont préalablement prévenus que leurs évaluations, anonymes, seront transmises aux porteurs des projets.

Une ou plusieurs journées de réunion sont nécessaires pour permettre aux rapporteurs des CNRC et CIR2C de proposer par un avis collégial la liste des projets et leurs financements à retenir au Ministre de la santé. Un avis motivé des comités scientifiques des DRCl est transmis à la DGOS sur chacun des projets déposés et complète celui des rapporteurs en séance plénière. Les résultats (ou leur absence) du suivi du déroulement des projets des programmes des années antérieures sont pris en compte et peuvent influencer sur l'avis final. À l'issue de cette présélection, le Ministre de la santé décide des projets qui seront définitivement retenus en fonction du budget disponible. La modulation des avis des rapporteurs est organisée de manière à permettre à des projets mal finalisés lors de la première sélection, d'être représentés l'année suivante.

Schématiquement, les études interventionnelles randomisées correspondantes au champ de la recherche clinique tel que défini en préambule doivent être déposées dans un PHRC. Depuis 2007, ont été lancés des AAP de recherche translationnelle (transmission de la connaissance entre chercheurs et médecins, soutenus par les centres d'investigation clinique (CIC), à l'interface des programmes de recherche fondamentale (concept, modèle animal ou mathématique) et de recherche clinique. Ce programme de recherche translationnelle a été institué en partenariat avec l'Inserm, financé à 50 % par des crédits assurance-maladie ou INCA et 50 % des crédits Inserm. Si le projet implique un dispositif médical (DM) qui ne dispose pas du marquage européen CE et/ou un médicament sans autorisation de mise sur le marché (AMM) ou autorisation temporaire d'utilisation (ATU) le passage par un PHRC devient obligatoire. À cette phase de son développement, le DM et/ou le médicament sont à la charge de l'industriel.

Le financement des PHRC par les crédits d'assurance-maladie est fixé pour une durée de 3 ans (50 % la première année et 25 % les deux suivantes). Ces crédits d'assurance-maladie ne peuvent être délégués qu'à l'établissement de santé promoteur dans lequel est affecté le chercheur investigateur. Le délai moyen pour l'obtention du résultat final d'un projet du PHRC est de 7 à 10 ans en fonction de sa nature. Le "contrat" établi entre les investigateurs et la DGOS doit être finalisé par la publication des résultats du projet dans une revue internationale d'excellence à comité de lecture. Sur la publication, doit apparaître la mention "The study received a grant from the Programme Hospitalier de Recherche Clinique XXXX (année de sélection)". À terme, il conviendra de développer un indicateur d'impact de la recherche sur la prise en charge des patients.

L'ambition de la structure de concertation "alliance pour

## Recherche biomédicale... (suite)

les sciences de la vie et de la santé" (AVIESAN) réunissant le CEA, le CNRS, la Conférence des directeurs généraux de CHRU, la Conférence des présidents d'universités, l'Inra, l'INRIA, l'Inserm, l'Institut Pasteur, l'IRD et l'ANR en membre associé, est d'assurer la coordination entre les différents programmes d'AAP pour couvrir tout le champ de la recherche en biomédecine, sciences de la vie et santé publique.

Depuis 2007, un programme annuel de recherche sur la qualité hospitalière a été développé en partenariat avec la Haute Autorité de Santé (HAS), sur crédits assurance-maladie.

Depuis 2010, un programme annuel de recherche infirmière a été mis en place, sur crédits assurance-maladie. Il sera étendu en 2011 à l'ensemble des 12 professions paramédicales (infirmiers, masseur-kinésithérapeutes, pédicure-podologues, ergothérapeutes, psychomotriciens, orthophonistes, orthoptistes, manipulateurs d'électroradiologie médicale, techniciens de laboratoire médical, audioprothésistes, opticiens-lunettiers, prothésistes et orthésistes pour l'appareillage des personnes handicapées et diététiciens). ■

jean-pierre.duffet@sante.gouv.fr  
marie.lang@sante.gouv.fr

### LE CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (CIC)

Stéphanie Dornier (Unité de Recherche Clinique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris)

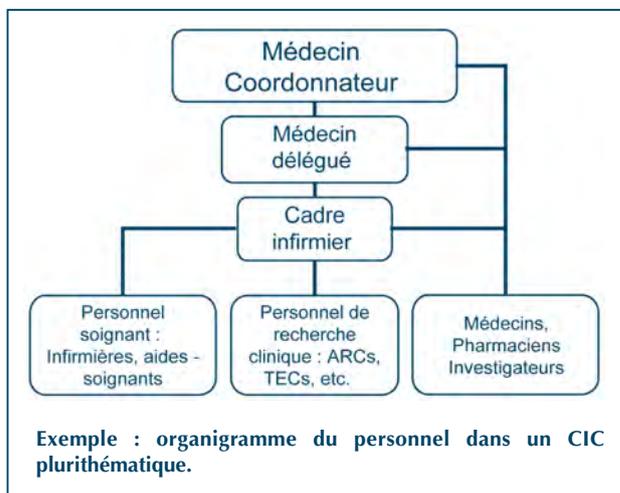
Implanté dans un centre hospitalier universitaire (CHU), le centre d'investigation clinique (CIC) est une infrastructure de recherche clinique mise à la disposition des investigateurs pour y réaliser leurs projets de recherche clinique.

Les investigateurs peuvent donc réaliser leurs projets de recherche institutionnelle ou industrielle portant sur l'Homme sain ou malade.

Il peut s'agir de projets visant à mieux comprendre une maladie et dont l'idée est née des résultats des travaux dans les laboratoires de recherche, de l'Inserm par exemple. Il peut également s'agir de projets testant de nouveaux traitements.

Cette structure comprend des lits d'hospitalisation, du matériel technique d'investigation avec des personnels soignants spécialement formés et qualifiés aux bonnes pratiques de recherche clinique. Cette structure garantit donc la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche et la qualité de la recherche.

La diversité des besoins des CHU et des chercheurs a conduit à mettre en place plusieurs modules de CIC ; en effet, depuis la création du premier CIC en 1992, il existe aujourd'hui un réseau national de 24 CIC plurithématiques, 11 CIC dans le domaine de l'épidémiologie clinique, 7 CIC dans le domaine des biothérapies et 8 dans le domaine des innovations thérapeutiques :



Exemple : organigramme du personnel dans un CIC plurithématique.

- **CIC plurithématiques (CIC-P)** : ils ont pour mission de développer la recherche clinique en collaboration avec les structures de recherche fondamentale (INSERM, université). La très grande majorité des CIC plurithématiques ont une activité scientifique ciblée sur un petit nombre d'axes thématiques correspondant aux axes prioritaires du site. Il peut s'agir d'axes thérapeutiques tels que le système nerveux central, cardiovasculaire, oncologie etc.
- **CIC d'épidémiologie clinique (CIC-EC)** : ils conduisent principalement des études de grandes cohortes ;
- **CIC innovations technologiques (CIC-IT)** : ils sont dédiés à l'évaluation des biomatériaux, des dispositifs médicaux utilisés pour le diagnostic ou le traitement de certaines maladies ;
- **CIC intégrés en biothérapies (CIC-BT)** : ils ont pour mission de réaliser des projets de recherche en thérapie cellulaire et génique, immunothérapie et vaccination.

Chaque CIC est soumis tous les quatre ans à une évaluation scientifique sur le modèle de l'évaluation des unités de recherche. Le comité d'évaluation est composé d'hospitalo-universitaires et de chercheurs nommés par l'Inserm et la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS).

Aujourd'hui, les CIC occupent une place importante au sein de l'hôpital car ils contribuent à l'essor, à la dynamique et à l'animation de la recherche clinique. ■

stephanie.dornier@psl.aphp.fr

### PETITES QUESTIONS D'ÉTHIQUE À SE POSER LORSQU'ON EST CHERCHEUR EN NEUROSCIENCES ET QUE L'ON EXPÉRIMENTE CHEZ L'HOMME...

Christine Assaïante (Pôle 3C, Marseille)

Lorsque la loi Huriet a été rédigée, son objectif principal n'était vraisemblablement pas de réglementer spécifiquement les "bonnes pratiques" de la recherche scientifique en Neurosciences Cognitives ou en Psychologie Expérimentale. Néanmoins, au fil des adaptations successives de la loi et de sa mise en conformité avec la législation européenne, son périmètre d'application s'est considérablement élargi, laissant actuellement peu d'études expérimentales au bord du chemin des comités de protection des personnes, les "fameux" CPP.

L'expérimentation chez l'homme, même réduite au domaine des Neurosciences Cognitives, comprend un large éventail de méthodologies depuis les simples questionnaires, jusqu'aux investigations cérébrales. Se pose donc

légitimement la question de savoir si cette recherche est reconnue comme "invasive" pour le sujet. Si l'on travaille chez le sujet sain adulte sur la base de questionnaires et de recherches comportementales, le doute est encore admis. En revanche, quelle que soit sa méthodologie, si l'on travaille chez le sujet pathologique, chez l'enfant ou chez la personne âgée, leur qualité de "vulnérabilité" reconnue par la loi doit nous conduire à envisager, dès à présent, une demande d'autorisation auprès des CPP.

Autre façon de se poser la question, lorsque vous rédigez vos papiers ou encore une demande de financement à la rubrique "sujets", avez-vous déjà pris l'habitude de rajouter une phrase évasive mais néanmoins informative sur le fait que votre étude a été approuvée par un comité d'éthique local ! Si tel est le cas, vous avez déjà fait un pas significatif sur la route sinueuse de la nécessité de monter un dossier éthique.

Si le doute subsiste encore dans votre esprit de chercheur, parce que votre expérimentation chez l'enfant n'est absolument pas invasive et que vos sujets sont de véritables petits rois que vous entourez de toutes les attentions possibles, n'hésitez pas à contacter un CPP proche de votre lieu de travail ou mieux, prenez rendez-vous pour en discuter de vive voix. Le président du CPP et/ou la secrétaire sont aussi là pour vous aider dans vos questionnements et dans vos démarches. Ils sont disponibles en dehors des séances plénières qui réunissent mensuellement l'ensemble des membres du CPP pour débattre des protocoles proposés. Au besoin, ils vous fourniront une précieuse attestation précisant que votre étude ne relève pas de l'autorité du comité de protection des personnes. Dans les autres cas, il faut envisager de monter le dossier en vue d'obtenir l'indispensable "sésame" pour expérimenter, publier et demander des financements en toute légalité et... tranquillité !

Vous voilà maintenant convaincu de l'utilité de la démarche et vous vous posez la question de savoir comment faire un dossier éthique et obtenir les avis favorables dans les meilleurs délais. Un préalable est absolument indispensable : savoir où aura lieu l'expérimentation envisagée. Dans un hôpital ? Bonne réponse ! Dans ce cas, vous venez de franchir brillamment la première difficulté car il n'y a pas de nécessité d'être en possession d'un indispensable agrément des locaux. En revanche, si l'expérimentation a lieu dans le laboratoire, il est important de savoir s'il existe un agrément des locaux dans la pièce où se dérouleront les expériences. Si tel est le cas, ouf ! Un premier cap décisif en terme de temps est franchi. Petite précision : il est important de connaître la date à laquelle a été obtenu l'agrément des locaux. En effet, les agréments des locaux qui sont délivrés actuellement par la DDASS (Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales), au prix d'une démarche assez longue, sont d'une durée de 5 ans et nécessitent d'être activement renouvelés pour conserver leur validité. Les autorisations plus anciennes, par exemple

antérieures aux années 2000 ont une validité permanente, à condition, bien évidemment, de ne pas détruire ou transformer les précieux locaux en question !

La recherche d'un promoteur constitue actuellement la difficulté la plus tenace à surmonter. Qui peut être promoteur ? En théorie, toute personne ou organisme public ou privé qui se chargera d'acquitter les frais d'assurance inhérents à l'étude envisagée. En pratique, les promoteurs sont, le plus souvent, des organismes publics comme les Universités, l'INSERM, le CNRS, l'Assistance Publique des Hôpitaux de diverses grandes villes... La durée, souvent longue pour obtenir l'accord des promoteurs, est fonction des dits organismes et elle peut varier considérablement de l'un à l'autre, tout comme peut varier la qualité des conseils d'aide au montage des dossiers que l'on reçoit... ou pas ! Néanmoins, cette étape est absolument indispensable afin de pouvoir déposer votre étude à l'un des CPP de votre choix qui se trouvent dans votre région.

Avec un promoteur, une attestation d'assurance et un investigateur principal de l'étude, qui est obligatoirement un médecin, votre programme de recherche peut maintenant être présenté à un CPP. Dans le cadre de l'application de la loi actuelle et de la suivante (loi Jardé qui vient d'être discutée devant le sénat), il est important de rappeler qu'en qualité de chercheur, vous n'occuperez pas la fonction d'investigateur principal, mais de co-investigateur scientifique. Cette lacune bien légitime de la part de nombreux collègues chercheurs sera de toute façon systématiquement corrigée par les CPP. À ce propos, la plupart des CPP possède des sites internet sur lesquels sont détaillées les présentations optimales des dossiers. Je ne saurais trop vous conseiller de vous en inspirer largement afin de faciliter la lecture de votre étude par les membres du CPP. Sur ces sites figurent également les calendriers des réunions du comité ainsi que les dates limites de soumission des dossiers.

L'examen de votre programme de recherche par le CPP se fait en session plénière devant l'ensemble des membres après avoir été présenté par deux ou trois rapporteurs, certains plus focalisés sur les objectifs scientifiques et les moyens de les explorer et d'autres plus focalisés sur la pertinence et la clarté des informations adressées aux sujets. Aussi clair et incontestable que soit un projet scientifique, il est rare qu'il n'existe pas quelques compléments à apporter dans la compréhension du protocole, afin, notamment, de faciliter la communication entre l'expérimentateur et le sujet. Généralement, à l'issue du premier examen, il est demandé un certain nombre de compléments par le comité. S'ils sont minimes, ces compléments peuvent aboutir, dès réception, à l'avis favorable du CPP pour le démarrage de votre étude. Si les compléments sont plus importants, leur réponse sera à nouveau examinée par les rapporteurs et discutée en séance plénière, lors de la prochaine session qui suit la réception du courrier. Actuellement, les CPP ne disposent que d'un seul aller-retour avec les responsables

du projet. À l'issue de ces échanges une décision sera prise, qui aboutit dans le plus grand nombre de cas à un avis favorable de la part du CPP.

Reste alors à communiquer votre autorisation à votre promoteur afin qu'il puisse procéder à la déclaration de mise en œuvre d'une recherche biomédicale auprès des autorités compétentes et vous communiquer en retour un numéro d'enregistrement. Gardez-vous bien de perdre ce précieux numéro, que vous pourriez avoir à fournir à des revues scientifiques lorsque l'heure sera venue de soumettre le fruit de votre travail à la sagacité de la communauté scientifique internationale. Enfin, il est important de savoir qu'il est également possible d'apporter des "modifications substantielles" à un protocole qui a initialement reçu un avis favorable du CPP. Cela peut concerner une augmentation du nombre de sujets, un allongement de la durée de l'étude, un changement de lieu d'expérimentation ou encore des co-investigateurs. Si les changements sont plus massifs, avant toute nouvelle soumission, il est recommandé de consulter directement le CPP pour adopter la meilleure solution. Les conseils recueillis sont précieux et le gain de temps toujours appréciable.

Au début difficile et caillouteux, le parcours sur le chemin de l'éthique peut se révéler au final un excellent exercice "obligé" d'argumentation et de clarté scientifique ! ■

christine.assaiante@univ-provence.fr

### ÉTHIQUE ET UNIVERSITÉ : UNE EXPÉRIENCE AMÉRICAINE

*Pauline Welby* (Laboratoire Parole et Langage, UMR 6057, CNRS/Université de Provence/Université de la Méditerranée)

Les universités américaines recevant des financements du gouvernement fédéral doivent avoir leur propre comité d'éthique local, ou Institutional Review Board (IRB). Ces institutions sont chargées de veiller à la protection des participants humains dans le cadre des recherches comportementales et biomédicales. La grande majorité des universités est concernée par cette obligation.

Ces comités d'éthique universitaires ont été établis en grande partie afin d'éviter des dérives scientifiques, notamment les abus faits au nom de la science, dans la recherche médicale ou en sciences sociales. Les atrocités des expériences médicales en Allemagne nazie, l'expérience sur l'évolution naturelle de la syphilis dans la population noire à Tuskegee en Alabama, siège d'un drame qui dura quarante ans ou encore l'expérience monstrueuse réalisée sur des enfants bègues à qui l'on donnait des feedback négatifs, pour ne citer que celles-ci, sont autant de dérives de la science qui ont participé à la prise de conscience des chercheurs en matière d'éthique et de respect d'autrui. Ces institutions et la procédure éthique en général jouent un rôle essentiel, non seulement en protégeant les participants mais aussi en sensibilisant les chercheurs à la pratique d'une recherche

responsable et à l'amélioration des pratiques scientifiques.

Ces comités (IRB), composés de professeurs et de divers membres de l'université, se réunissent régulièrement durant l'année académique pour évaluer les dossiers scientifiques soumis à l'approbation éthique, dans le cadre d'études impliquant des participants humains. Le dossier scientifique comprend un questionnaire clair rapportant les informations les plus exhaustives possibles sur le design expérimental, le recrutement des participants, leur rémunération (indemnisation) et la collecte, l'analyse et le stockage des données les concernant. L'élaboration de ce questionnaire nécessite de la part des expérimentateurs d'identifier les problèmes éthiques réels ou potentiels qui pourraient survenir au cours de l'étude et de trouver des solutions pour y remédier. Par exemple, certaines catégories de personnes sont considérées comme "vulnérables" : les enfants, les personnes handicapées ou malades, les étudiants. Les chercheurs doivent faire particulièrement attention à ne pas sombrer dans l'abus de participation et rester raisonnables quant à la sollicitation des participants. Dans le cas des étudiants, confrontés à des relations hiérarchiques avec leurs enseignants-chercheurs, il est primordial de développer des procédures de recrutement des participants qui ne mettent pas de pression, directe ou indirecte, sur ces individus pour qu'ils participent aux expériences de manière volontaire et sans ambiguïté. Cette participation ne doit pas être liée à leur réussite (crédits obtenus après passation d'une expérience) ou simplement parce qu'il est difficile de dire "non" à des personnes en position de force.

Les universités américaines encouragent, voire même exigent des chercheurs (étudiants ou professeurs) qui conduisent des recherches sur des participants humains, de suivre des sessions de formation, diffusées soit sur le campus, soit en ligne. Ces formations présentent un historique du développement des IRBs, incluent les principes de base du concept de responsabilité, de la recherche éthique, du respect et de la protection des participants aux recherches, la préservation de l'anonymat des personnes et le consentement libre et éclairé. Ainsi, le consentement est bien plus qu'une simple obligation technique pour collecter des signatures sur un formulaire. Il implique que le participant potentiel doit être informé des buts généraux de l'étude, de la tâche à accomplir, des risques et des bénéfices mais aussi du droit de se retirer de l'étude sans aucune sanction.

L'IRB rend sa décision par écrit après avoir débattu d'un dossier. La décision commence par l'approbation ou pas du projet de recherche et le détail des changements nécessaires qui doivent être réalisés avant qu'un protocole ne soit utilisé et que l'étude ne commence. Certains départements et laboratoires utilisent des "protocoles blancs" permettant aux chercheurs de réaliser des expériences similaires à celles dont le consentement a déjà été approuvé, sans avoir à soumettre à nouveau une demande au comité avant chaque nouvelle étude. Ceci s'applique, par

exemple, pour des expériences standards de psycholinguistique pour lesquelles des temps de réaction sont collectés après la présentation de stimuli à l'écrit ou à l'oral. Lorsqu'un protocole ne remplit pas les conditions nécessaires d'éthique et que la version approuvée n'est pas respectée, des sanctions sévères sont appliquées. Ces sanctions peuvent aller jusqu'au retrait des financements fédéraux pour la recherche ou même le rejet d'une thèse doctorale au moment de la soutenance.

La plupart des recherches en phonétique et psycholinguistique, par exemple, sont non invasives et ne portent aucune atteinte à l'intégrité physique des participants. Cependant, dans une université américaine, les recherches de ce type requièrent l'approbation préalable de l'IRB. Des informations d'ordres personnel et médical (niveau d'éducation, déficits neurologiques, dysfonctionnements langagiers, troubles développementaux, etc.) sont nécessaires avant le début de la passation. Ces informations peuvent déstabiliser la personne qui préférerait conserver ces informations privées. De plus, lorsque des enregistrements audio et vidéo sont réalisés, le stockage et l'utilisation de ce type de données posent un défi éthique lié au devoir de rendre anonyme tous ces recueils d'informations, l'identification des individus par les traits du visage ou par leur voix étant tout à fait possible. Toutefois, la mouvance actuelle tend à s'orienter vers un cadre unique concernant les recherches interventionnelles et non interventionnelles.

Des comités similaires à ceux décrits jusque-là pourraient être systématisés en France, un dynamisme naissant... D'un point de vue pratique, et de manière croissante, des recherches en collaboration avec des partenaires américains requièrent que tous les principaux investigateurs, incluant ceux rattachés à des laboratoires de recherche hors États-Unis, doivent suivre les sessions de formation en ligne sur les principes éthiques de la recherche. Actuellement, de nombreux journaux scientifiques exigent l'approbation du protocole par un comité d'éthique avant l'acceptation de publication.

Au-delà de ces considérations pratiques, en tant que chercheurs, de nombreuses responsabilités nous incombent, non seulement de respecter les principes éthiques de la recherche mais aussi de transmettre ces valeurs aux étudiants et à la communauté au sens large. Le participant à qui on reconnaît des droits, qui est traité avec respect, qui donne un consentement libre et éclairé et est ensuite informé des hypothèses et buts dans la session de débriefing, repart avec ce sentiment juste qu'il est un membre à part entière du processus scientifique et de la création de nouvelles connaissances. ■

pauline.welby@lpl-aix.fr

## ÉTHIQUE ET UNIVERSITÉ FRANÇAISE : UN DYNAMISME NAISSANT

*Pauline Peri* (Laboratoire Parole et Langage, UMR 6057, CNRS/Université de Provence/Université de la Méditerranée)

“La civilisation a pour but, non pas le progrès de la science et des machines, mais celui de l'homme”. Citation d'Alexis Carrel<sup>(1)</sup> dans *L'Homme*, cet inconnu.

Il est admis que si une recherche et les découvertes qui en découlent nuisent au bien être de l'homme, alors, il ne peut être considéré comme un progrès. Néanmoins, comment évaluer objectivement les risques que peuvent comporter les recherches scientifiques, en jugeant équitablement ces risques et leurs applications ? Précisément, ces applications qui amènent à rejeter certaines recherches dont les développements ultérieurs à la découverte, sont jugées dangereuses. Quand et comment doit-on réagir et départager les motivations scientifiques qui mènent à des innovations ou à des ambitions mal contrôlées ? En effet, les limites entre science et science-fiction sont parfois ténues. C'est peut-être le cas des nanotechnologies, des recherches sur les cellules souches ou sur le clonage, pour ne citer que celles-ci.

Les considérations éthiques sont au centre de ces réflexions sur les évolutions “possibles ou permises” de la recherche scientifique. Une grande attention est portée aux recherches scientifiques portant sur des populations humaines notamment dans le domaine biomédical ou des sciences humaines et sociales. L'éthique vise à protéger l'intégrité physique et psychologique des participants, et tente d'assurer ces personnes contre les préjudices potentiels. Aux États-Unis, les universités sont dotées d'IRB (Institutional Review Boards) (voir l'article de Pauline Welby dans ce Dossier). Ces comités indépendants d'éthique ont pour mission de surveiller et d'approuver le bien fondé des recherches biomédicales et comportementales portant sur des êtres humains. Leur mission consiste à protéger les droits et les intérêts des personnes, ce qui les autorise à demander des modifications de protocoles avant que l'accord ne soit donné. En France, les instituts de recherche se sont dotés de comités d'éthique telle que le COMité d'Ethique du CNRS (COMETS). De plus, de nombreux journaux scientifiques exigent l'approbation du protocole par un comité d'éthique avant l'acceptation de publication.

Ainsi, les universités françaises se dotent elles-aussi de comités d'éthique qui donnent un avis consultatif concernant les recherches impliquant des participants humains. C'est le cas du comité d'éthique de l'université de Provence, créée depuis plus d'un an. À l'instar d'un CPP, le conseil se compose de quatorze membres : juristes, psychologues, sociologues, biologistes, philosophes et médecins. La variété des disciplines scientifiques représentées permet de donner des points de vue riches et variés sur les questions éthiques sur lesquelles le comité

doit plancher. Il se propose de fournir des avis sur des dossiers scientifiques pouvant être invasifs, interventionnels ou simplement observationnels. L'avis du comité n'est pas obligatoire mais représente souvent une étape préparatoire à la constitution des dossiers susceptibles d'être présentés devant un Comité de Protection des Personnes (CPP). L'avis consultatif permet de sensibiliser les chercheurs en évaluant en quoi la procédure de recherche implique une conduite éthique et déontologique. Au-delà des modifications du protocole, le comité s'enquiert également des questions de responsabilités (assurances, promoteurs) ainsi qu'aux formulaires de consentement éclairé permettant de garantir l'autonomie et l'intégrité personnelle des participants. Ce comité se réunit également pour débattre de questions éthiques qui ébranlent le monde scientifique et dont même la société s'est saisie.

La question des nanotechnologies par exemple a fait l'objet de débats au sein du comité de l'Université de Provence.

Comme il a été dit plus avant, les universités gagneraient à généraliser ce type de comité en leur sein, à le rendre plus visibles et à en faire de véritables institutions, lieux de réflexion et d'échange vers une seule et même voie : celle de la recherche responsable. Car, comme le disait Claude Lévi-Strauss<sup>(2)</sup> dans *Le Cru et le Cuit* : "Le savant n'est pas l'homme qui fournit les vraies réponses, c'est celui qui pose les vraies questions". ■

pauline.peri@lpl-aix.fr

### Références

<sup>(1)</sup> Carrel, A. (1935). *L'Homme, cet inconnu*. Paris : Plon

<sup>(2)</sup> Lévi-Strauss, C. (1964). *Mythologiques. Le Cru et le cuit*. Paris : Plon

## À la rencontre des Neurosciences Françaises

par Alain Chédotal et Stéphane Oliet

**Le 15 novembre 2010, s'est tenue à San Diego à l'occasion du congrès de la SFN, une soirée conviviale destinée principalement à présenter, à des post-doctorants français actuellement à l'étranger, les principaux centres de Neurosciences français et les programmes de retour.**

Cette rencontre a été un réel succès puisque plus de 200 personnes y ont participé, dont une centaine de jeunes chercheurs.

A. Brice (*Directeur de l'ITMO Neurosciences*) a exposé la nouvelle organisation des structures de la recherche française, notamment autour de l'alliance nationale pour les sciences de la Vie et de la Santé, (*Aviesan*) ainsi que les programmes de retour (*ANR, ATIP-AVENIRS*). J.-A. Girault (*Institut du Fer à Moulin*) a présenté les réseaux Franciliens : École de Neurosciences de Paris (ENP) et Neuropôle.

S. Oliet (*Neurocentre Magendie, Neurocampus Bordeaux*) et C. Feurstein (*Institut des Neurosciences de Grenoble*) ont présenté leurs instituts de recherches, les programmes d'accueil de jeunes équipes et les futurs développements locaux.

Enfin, A. Nieoullon (*IBDML, Président de la Société des Neurosciences*) a commenté les actions de la *Société des Neurosciences* envers les jeunes chercheurs. Les discussions se sont prolongées tard dans la soirée autour d'un buffet.



L'organisation de cette soirée a été possible grâce au soutien financier et logistique de l'Ambassade de France à Los Angeles (et plus particulièrement Mme M. Guyader), de l'ENP, la fondation Voir et Entendre, l'institut de la Vision, l'Institut des Neurosciences de Grenoble, le Neurocentre Magendie, l'Institut des maladies neurodégénératives (*Bordeaux*), l'Institut Interdisciplinaire des neurosciences (*Bordeaux*), le Centre des Neurosciences de Lyon et la *Société des Neurosciences*.

Cette initiative sera renouvelée à l'occasion du prochain congrès de la SFN qui se tiendra à Washington cet automne (contact : V. Castellani : [valerie.castellani@univ-lyon1.fr](mailto:valerie.castellani@univ-lyon1.fr)). ■

alain.chedotal@inserm.fr  
stephane.oliet@inserm.fr

# La révolution optogénétique dans la biologie moderne

par Philippe Isope et Matilde Cordero-Erausquin

**Les systèmes optogénétiques combinent les avancées du génie génétique avec les nouvelles technologies d'illumination optique et ont permis d'atteindre l'un des "Graal" des sciences biologiques modernes : la capacité de visualiser ou contrôler un événement dans un type cellulaire ciblé génétiquement, à un temps défini et dans un système intact. Loin d'intéresser seulement les électrophysiologistes, cette approche ouvre également des perspectives nouvelles aux biologistes cellulaires et aux comportementalistes.**

## Bref historique

Au début des années 2000, le groupe de Miesenböck a réussi à faire co-exprimer trois éléments de la cascade de transduction de la rhodopsine d'invertébrés (arrestin-2, rhodopsine et sous-unité  $\alpha$  de la protéine G) dans des neurones de mammifères, tout en complétant les neurones avec du rétinol, le chromophore sensible à la lumière<sup>(1)</sup>. Les neurones transfectés répondent à la lumière par une dépolarisation entraînant une décharge de potentiels d'action, cependant la triple transfection rend la technique peu reproductible. L'optogénétique a pris son envol et son nom avec l'utilisation des opsines microbiennes (en particulier la channelrhodopsine-2, ou ChR2) par le groupe de Karl Deisseroth<sup>(2,3)</sup>. L'intérêt de ce canal cationique transmembranaire activable par la lumière est qu'il accepte comme chromophore le rétinol produit de façon endogène par les cellules de mammifères, et que le rétinol peut se régénérer sans l'aide d'une autre molécule. On peut ainsi induire l'expression stable de la ChR2 dans des neurones de mammifères et les dépolariser par de brefs pulses de lumière bleue. La résolution temporelle de l'activation de la ChR2 est de l'ordre de la milliseconde, rendant cette approche compatible avec l'échelle de temps des événements synaptiques. La ChR2 n'est cependant pas le seul outil optogénétique disponible ; d'autres protéines membranaires entraînant des courants, excitateurs ou inhibiteurs, ont été employées, ainsi qu'une large palette d'effecteurs intracellulaires activables par la lumière (figure 1). Nous ne parlerons pas dans cet article des "senseurs" optogénétiques, molécules rendant compte d'une activité intracellulaire (potentiel de membrane, variations de concentration en calcium ou événements de libération synaptiques), les rendant visibles à l'expérimentateur<sup>(4)</sup>.

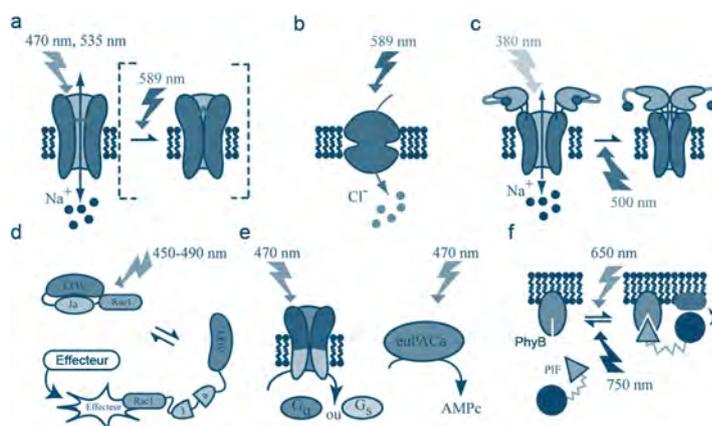


Figure 1. Les molécules photoactivables

**(1) Ionotropiques.** (a) En plus de la famille des ChR2, activables à 470 nm, la VChR1 a une activation à 535-589 nm<sup>(5)</sup>. Dans certains variants, le canal est fermé par une longueur d'onde différente. (b) L'halorhodopsin (NpHR) est une pompe Cl<sup>-</sup> photoactivable par de la lumière jaune. Elle permet d'hyperpolariser le neurone et donc de supprimer rapidement les potentiels d'action<sup>(6)</sup>. (c) Dans la famille des "photo-interrupteurs", un analogue du glutamate est associé à une chaîne photoisomérisable et lié de façon covalente à une cystéine introduite dans la séquence d'un récepteur glutamatergique. Lorsqu'elle est illuminée à 380 nm, la chaîne change de géométrie et positionne l'analogue du glutamate dans le site de liaison du récepteur, activant ainsi le canal. Avec une lumière à 500 nm, la géométrie est réversée et le canal désactivé<sup>(7)</sup>. Le HyLighter est un récepteur photoactivable inhibiteur, puisque son pore provient d'un récepteur glutamatergique bactérien ayant un canal K<sup>+</sup> alors que son site de liaison provient d'un récepteur kainate de mammifère, rendu sensible à la lumière<sup>(8)</sup>.

**(2) Entraînant une cascade biochimique.** (d) On peut créer une forme photoactivable de la GTPase Rac1 en la fusionnant au domaine photo-sensible LOV (light oxygen voltage) de la phototropine-1 (*Avena sativa*) par l'intermédiaire d'une hélice J $\alpha$ . L'illumination entraîne la dissociation de LOV et J $\alpha$  et libère Rac1 qui peut alors se lier à son effecteur<sup>(9)</sup>. (e) Les opto-XRs (opto-1AR, opto-2AR) sont issus de la rhodopsine bovine (protéine à 7 segments transmembranaires couplée à la protéine Gt). Ces protéines chimiques ont les boucles intracellulaires du récepteur adrénérurgique  $\alpha 1$  humain ou du récepteur adrénérurgique  $\alpha 2$  de hamster ; l'activation de ces récepteurs par la lumière conduit donc respectivement à l'activation de la protéine Gq et de la protéine Gs<sup>(10)</sup>. Il est également possible de contrôler la production d'AMPc et l'activation de voies intracellulaires en quelques dizaines de millisecondes en utilisant l'adenylyl cyclase photoactivable d'*Euglena gracilis* : l'euPAC $\alpha$ . Elle est composée de deux unités photoréceptrices et de deux unités catalytiques dont l'activité est 80 fois plus forte à la lumière qu'à l'obscurité<sup>(11)</sup>. (f) Le système PIF/PhyB (voir exemple 2) permet de recruter des facteurs à la membrane<sup>(12)</sup>.

## La révolution optogénétique... (suite)

### Optimisation des outils optogénétiques

Les canaux ChR1,2 ont une faible conductance et une cinétique lente et inactivante. Ils permettent aux microalgues d'avoir une réponse graduelle et de pouvoir faire face à une lumière intense. Des mutations ont été introduites pour augmenter la conductance du canal et provoquer des potentiels d'action dans les neurones de mammifères. Une autre mutation (nommée ChETA) accélère la cinétique du cycle du canal, rendant possible des stimulations répétées à des fréquences de 200 Hz. Certaines modifications rallongent la durée de l'état ouvert et modifient la sensibilité à la lumière générant de véritables interrupteurs cellulaires. Ces versions "SFOs" (pour Step Function Opsins) s'ouvrent par une illumination à 470 nm et se ferment par une illumination au-dessus de 550 nm. Certaines constructions ouvrent ainsi la voie au contrôle de la cellule par photo-courant imposé<sup>(13)</sup>. Outre l'optimisation des photo-courants, la génération d'un répertoire de constructions photo-activables à des longueurs d'ondes différentes laisse entrevoir le couplage entre des effets activateurs et inhibiteurs, en particulier grâce à aux modifications apportées à l'halorhodopsine (désormais eNpHR3.0 avec une bonne expression membranaire chez les mammifères), dont le pic d'excitation est à 589 nm<sup>(14)</sup>. Les limites des outils ionotropiques déjà caractérisés sont ainsi surmontées les uns après les autres, et de nouveaux outils, en particulier déclenchant une cascade biochimique, apparaissent régulièrement ; l'éventail d'événements cellulaires désormais contrôlables *in vitro* ou chez l'animal entier s'élargit.

### Les méthodes d'expression des outils optogénétiques

Plusieurs techniques d'expression cellulaire peuvent être envisagées pour introduire les constructions dans les cellules cibles. La génération de souris transgéniques, via l'utilisation de BAC (Bacterial Artificial Chromosomes), permet d'insérer dans le génome hôte le gène de la molécule photoactivable sous le contrôle d'un promoteur spécifique d'un type cellulaire. Toutefois, le promoteur d'intérêt est rarement assez fort pour permettre l'expression d'une quantité suffisante de protéine dans les prolongements fins, rendant impossible la génération de potentiels d'action lors de l'illumination des axones. Alternativement, la molécule photoactivable peut être encodée sous le contrôle d'un promoteur fort et ubiquitaire dans un vecteur viral (adeno-associated virus - AAV - ou lentivirus dont la production est maintenant commerciale). Ces vecteurs s'intègrent dans le génome hôte (rongeurs ou primates) et permettent l'expression robuste de la construction optogénétique, générant une quantité de protéine suffisante y compris dans les

prolongements les plus fins des cellules. Ces constructions sont flanquées d'une ou deux paires de séquences loxP afin de les rendre Cre-inductibles : elles nécessitent la recombinaison Cre pour s'exprimer. La spécificité de l'expression dans un type cellulaire donné est garantie par l'utilisation de souris exprimant la Cre dans le type cellulaire d'intérêt (via un promoteur spécifique, figure 2).

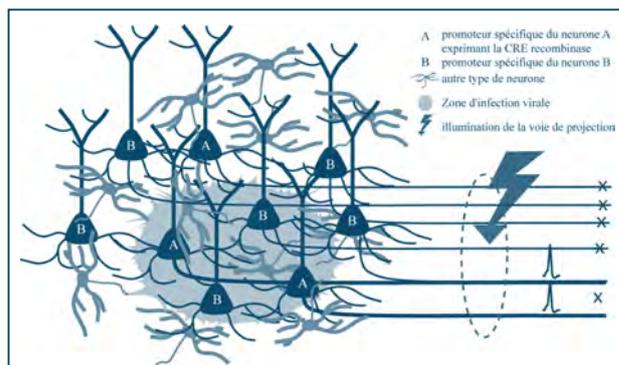


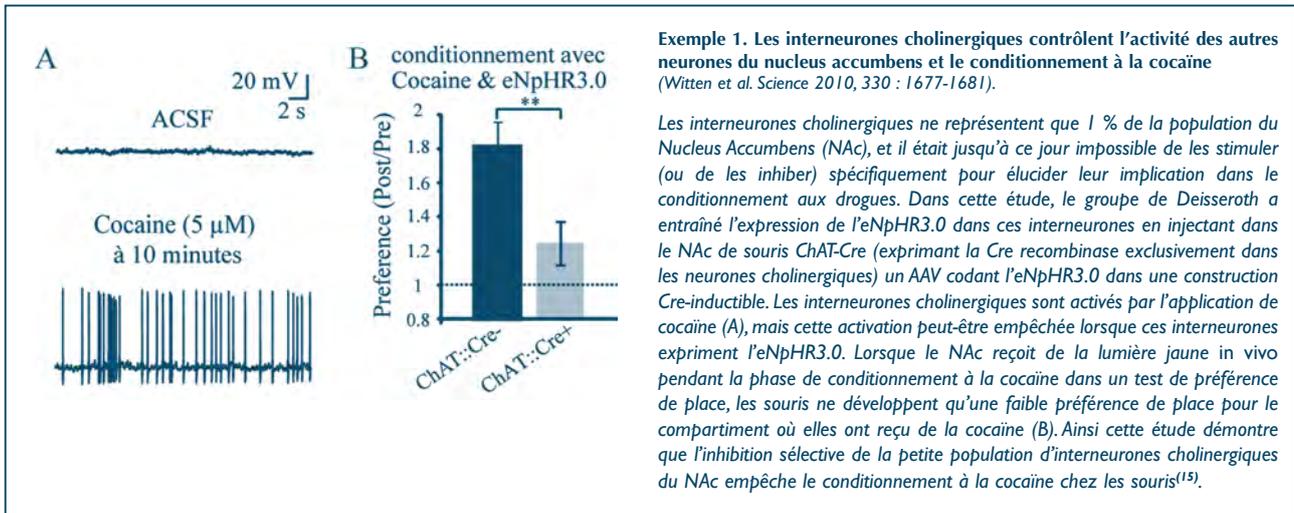
Figure 2. Stimuler sélectivement une voie de projection

Des virus (AAV2 ou 5) porteurs d'une construction optogénétique sont injectés dans la structure d'origine de la voie de projection d'intérêt (zone d'infection virale). La construction ne s'exprime qu'après excision d'un codon stop ou retournement de la cassette. Seuls les neurones A qui possèdent la recombinaison Cre dans leur génome peuvent réaliser cette étape. Ainsi, parmi tous les neurones infectés, seuls les axones des neurones porteurs du promoteur spécifique A seront excitables par la lumière.

### En guise de conclusion... un encouragement

En permettant l'activation spécifique et contrôlée, en particulier *in vivo* chez l'animal en mouvement, d'une population (parfois minoritaire au sein d'un noyau, cf. exemple 1), l'optogénétique permet d'identifier l'implication de cette population dans un comportement. *In vitro*, elle se révèle un outil unique pour déchiffrer des réseaux encore mal connus. Or, la majorité des constructions génétiques est gracieusement rendue disponible (par exemple, <http://www.optogenetics.org> ou Addgene), et la production de virus ou de souris transgéniques est couramment externalisée. Si des lasers dispendieux étaient indispensables pour délivrer une lumière cohérente suffisamment puissante pour illuminer via une fibre optique des tissus profonds, aujourd'hui de simples LEDs de nouvelle génération sont suffisantes. Ainsi les techniques d'optogénétique, révolutionnant la plupart des domaines de recherche, comptent parmi les plus accessibles et les moins onéreuses ! ■

Philippe.Isope@inci-cnrs.unistra.fr  
Matilde.Cordero-Erausquin@inci-cnrs.unistra.fr



Source : Cholinergic Interneurons Control Local Circuit Activity and Cocaine Conditioning. Liana B. Witten, Shih-Chun Lin, Matthew Brodsky, Rohit Prakash, Ilka Diester, Polina Anikeeva, Viviana Gradinaru, Charu Ramakrishnan, Karl Deisseroth. Science 330, 6011 (2010). Image reproduite avec l'autorisation de AAAS.

**Exemple 2. Contrôle spatio-temporel de la signalisation intracellulaire par l'activation lumineuse d'interactions protéiques**  
(Levkaya et al., Nature 2009, 461 : 997-1001).

Les auteurs tirent partie de la propriété du phytochromeB (Phy) de changer de conformation après activation de son chromophore (la phycocyanobiline) par la lumière rouge et de se lier à un facteur protéique (PIF). Les domaines d'échange du GTP de Rac1 ont été fusionnés avec le module PIF. Lors d'une illumination à 650 nm, cette protéine de fusion est recrutée à la membrane par le phytochrome lui-même fusionné à un rapporteur et accroché à la membrane. Ce mouvement peut être déclenché spécifiquement dans un compartiment de la cellule (voir time-lapse ci-dessous) et ainsi conduire à la translocation précise de Rac1 activé à la membrane plasmique. Cette étape conduit à la polymérisation locale d'actine et la protrusion d'un lamellipode<sup>(12)</sup>.

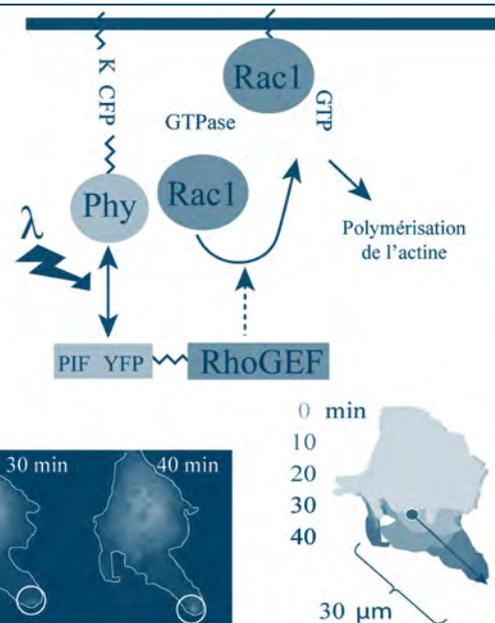


Image reproduite avec l'autorisation de Macmillan Publishers Ltd: Nature (Levkaya A, Weiner OD, Lim WA, Voigt CA. Spatiotemporal control of cell signalling using a light-switchable protein interaction. Nature. 2009 Oct 15, copyright 2009.

**Références**

- (1) Zemelman, B.V., et al., Selective photostimulation of genetically chARGed neurons. Neuron, 2002. 33(1): p. 15-22.
- (2) Boyden, E.S., et al., Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. Nat Neurosci, 2005. 8(9): p. 1263-8.
- (3) Deisseroth, K., et al., Next-generation optical technologies for illuminating genetically targeted brain circuits. J Neurosci, 2006. 26(41): p. 10380-6.
- (4) Miesenböck, G., The optogenetic catechism. Science, 2009. 326(5951): p. 395-9.
- (5) Zhang, F., et al., Red-shifted optogenetic excitation: a tool for fast neural control derived from *Volvox carterii*. Nat Neurosci, 2008. 11(6): p. 631-3.
- (6) Zhang, F., et al., Multimodal fast optical interrogation of neural circuitry. Nature, 2007. 446(7136): p. 633-9.
- (7) Szobota, S., et al., Remote control of neuronal activity with a light-gated glutamate receptor. Neuron, 2007. 54(4): p. 535-45.
- (8) Janovjak, H., et al., A light-gated, potassium-selective glutamate receptor for the optical inhibition of neuronal firing. Nat Neurosci. 13(8): p. 1027-32.
- (9) Wu, Y.I., et al., A genetically encoded photoactivatable Rac controls the motility of living cells. Nature, 2009. 461(7260): p. 104-8.
- (10) Airan, R.D., et al., Temporally precise in vivo control of intracellular signalling. Nature, 2009. 458(7241): p. 1025-9.
- (11) Schroder-Lang, S., et al., Fast manipulation of cellular cAMP level by light in vivo. Nat Methods, 2007. 4(1): p. 39-42.
- (12) Levkaya, A., et al., Spatiotemporal control of cell signalling using a light-switchable protein interaction. Nature, 2009. 461(7266): p. 997-1001.
- (13) Wen, L., et al., Opto-current-clamp actuation of cortical neurons using a strategically designed channelrhodopsin. PLoS One. 5(9): p. e12893.
- (14) Gradinaru, V., et al., Molecular and cellular approaches for diversifying and extending optogenetics. Cell. 141(1): p. 154-65.
- (15) Witten, I.B., et al., Cholinergic interneurons control local circuit activity and cocaine conditioning. Science, 2010. 330(6011): p. 1677-81.

# Pour une éthique de la communication en Neurosciences

par François Gonon et Jan Pieter Kopsman

**N**ous avons tous eu l'occasion de constater qu'il existe souvent une distance considérable entre les résultats obtenus en neurobiologie et les conclusions abusives tirées de ces mêmes résultats par les médias. Nous nous sommes alors probablement indignés du manque de professionnalisme des journalistes. Le but du présent article est de montrer que nous, les neurobiologistes, sommes largement responsables de cette dérive du discours. En effet, au-delà des articles d'opinion<sup>(1)</sup>, quelques études récentes ont mis en évidence trois formes de déformation des données dans la littérature scientifique. Nous les présenterons d'abord, avant d'en évoquer les conséquences sociales.

## Les biais de publication

Dans le domaine des essais cliniques, il est notoire que les essais négatifs sont moins souvent publiés que ne le sont les résultats positifs. Mais ce biais est aussi observé dans bien d'autres domaines de la biologie<sup>(2)</sup>. En effet, lorsque plusieurs équipes concurrentes s'intéressent à la même question, la première qui trouve une relation statistiquement significative entre deux événements s'efforcera de publier rapidement alors que celles qui n'ont pas observé de relation significative ne publieront qu'en réponse à la première publication<sup>(3)</sup>. Par exemple, la première étude portant sur la relation entre le taux d'expression du transporteur de la dopamine et le trouble de l'attention avec hyperactivité (TDAH) a été publiée en 1999 dans *The Lancet* et a montré une augmentation de 70 % de ce taux chez les patients. Les études ultérieures ont rapporté des effets plus faibles ou nuls. Une étude longitudinale de plusieurs dizaines de méta-analyses a mis en évidence la généralité du phénomène : la première étude publiée rapporte très souvent un effet plus spectaculaire que les études ultérieures<sup>(3)</sup>. Ces études initiales sont plus souvent publiées dans des revues prestigieuses<sup>(4)</sup> et sont donc plus médiatisées que les études ultérieures.

## La distorsion des citations

Nous avons tous tendance dans nos articles à citer de préférence les études qui sont en accord avec nos hypothèses. L'étendue de ce biais a été récemment étudiée dans un cas particulier: la relation entre la protéine  $\beta$  amyloïde musculaire et la maladie d'Alzheimer.

Greenberg a analysé le réseau des citations concernant cette question<sup>(5)</sup>. Selon cette analyse, la distorsion des citations est si considérable qu'elle génère des dogmes non fondés.

## La déformation des conclusions

La déformation des conclusions apparaît souvent au sein même d'un article scientifique. Nous en avons distingué 3 types que nous avons étudiés dans le cadre d'une analyse de la littérature concernant la neurobiologie du TDAH<sup>(6)</sup>. Le premier type, heureusement rare, consiste en incohérences flagrantes entre résultats et conclusions exprimées dans le résumé et la discussion. Dans le deuxième type, une conclusion forte est affirmée, par exemple dans le résumé, en omettant de mentionner aussi les données qui relativisent la portée de la conclusion. Pour illustrer cette déformation, nous avons analysé l'ensemble des résumés mentionnant une association significative entre les allèles du gène codant pour le récepteur dopaminergique D4 (DRD4) et le TDAH. Selon les méta-analyses les plus récentes cette association est statistiquement significative, mais confère un risque faible : 23 % des enfants souffrant du TDAH sont porteurs de l'allèle 7-R mais également 17 % des enfants en bonne santé. Parmi les résumés qui affirment une association forte, 80 % omettent de mentionner qu'elle confère un risque faible. Il ne faut alors pas s'étonner que, dans certains textes écrits pour le grand public, le gène du DRD4 soit présenté comme un marqueur biologique du TDAH<sup>(6)</sup>.

Le troisième type de déformation consiste à affirmer que les résultats d'études pré-cliniques ouvrent de nouvelles pistes thérapeutiques. Pour illustrer ce biais, nous avons analysé l'ensemble des études réalisées chez la souris en relation avec le TDAH. Nous avons considéré que les perspectives thérapeutiques étaient abusivement affirmées lorsque le lien entre ces souris et le TDAH était uniquement basé sur des similitudes de comportements. En effet, le TDAH est un trouble complexe, très souvent associée à d'autres problèmes (e.g. anxiété, dépression) et le comportement observé chez la souris ne peut pas en saisir la complexité. Notre analyse montre que des perspectives thérapeutiques étaient abusivement affirmées dans 23 % des articles. De plus, la fréquence de ce type d'affirmation abusive est positivement corrélée avec le facteur d'impact du journal<sup>(6)</sup>. Comme les articles publiés dans les revues à fort facteur d'impact sont ceux-là

mêmes qui sont repris par les médias, ces perspectives thérapeutiques abusives nourrissent des espoirs illusoire dans le grand public.

### Les conséquences d'un vocabulaire imprécis sur le grand public

Le vocabulaire que nous utilisons à longueur d'article génère en lui-même des interprétations erronées. Par exemple, on pouvait lire dans *Le Monde* du 2 octobre 2010 un article intitulé "La génétique impliquée dans l'hyperactivité". Cet article se faisait l'écho d'une étude publiée le 30 septembre 2010 dans *The Lancet* et observant une plus grande fréquence de délétions et duplications (CNV) chez les enfants souffrant du TDAH. Les auteurs avaient observé des CNV de grande taille chez 12 % des enfants affectés et chez 7 % des enfants en bonne santé. Il s'agissait d'une pure corrélation et rien ne prouve que ces CNV ont été la cause du TDAH chez les enfants qui en étaient porteurs. Le terme "impliqué" utilisé par le journal *Le Monde* est la traduction de l'un de ces nombreux mots imprécis que nous utilisons si souvent dans nos articles tels "involved", "play a role" ou "take part". Toutes ces expressions n'affirment pas ouvertement un lien causal, mais en suggèrent la possibilité alors que les faits observés ne sont le plus souvent que des corrélations. Ces imprécisions de vocabulaire affectent la compréhension du grand public mal préparé à distinguer une possibilité d'une preuve scientifique. Au sein même de notre communauté, les fréquentes imprécisions entre cause et corrélations ne sont peut-être pas sans conséquences et mériteraient une étude épistémologique.

### Le double discours des scientifiques

En tant qu'auteurs scientifiques, nous participons tous peu ou prou à la distorsion des conclusions. Quand nous envisageons de soumettre notre manuscrit à une revue prestigieuse, nous nous ingéions à le rendre "sexy" en en faisant miroiter toutes les promesses, raisonnables ou irréalistes. De fait, les éditeurs de revues prestigieuses sont attirés par ces promesses potentiellement intéressantes pour la société car la médiatisation d'un article scientifique stimule en retour son taux de citations scientifiques<sup>(7)</sup> et, par conséquent, le facteur d'impact de la revue. On peut donc dire qu'un article scientifique présente deux parties. Un discours de la preuve scientifique développé dans les figures et les sections Résultats et Méthodes et un discours de la promesse qui apparaît à la fin du résumé et de la discussion. Le premier est destiné aux chercheurs et le deuxième au grand public par l'intermédiaire des médias et des éditeurs. Les "reviewers" jugent la qualité scientifique du discours

de la preuve, mais posent rarement des limites au discours de la promesse. Ce système fonctionne pour le plus grand profit, à court terme, des chercheurs et des éditeurs, mais au détriment du grand public qui n'a accès qu'à une information biaisée. Lorsque ce grand public inclut des médecins, des politiques et des administrateurs de la fonction publique, la déformation du discours peut avoir des conséquences très négatives.

### Les conséquences sociales de la distorsion du discours

Dans le domaine de la neurobiologie, les informations qui intéressent le grand public concernent en premier lieu la santé mentale. Les déformations du discours renforcent le point de vue selon lequel les neurosciences sont à même de rendre compte de toutes les affections neurologiques et psychiatriques. Cette prétention hégémonique des neurosciences devrait être évaluée à l'aune des résultats attendus du grand public. Or, force est de constater que le traitement des causes des principales maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson) n'a pas fait de progrès majeur depuis cinquante ans. L'apport effectif des neurosciences à la psychiatrie est également mince : aucun marqueur biologique d'un trouble psychiatrique n'a encore été validé et les neurosciences n'ont pour l'instant pas permis de découvrir de nouvelles classes de médicaments.

Les facteurs environnementaux ont une influence majeure sur les troubles mentaux les plus fréquents (anxiété, dépression) mais aussi sur les maladies psychiatriques et neurodégénératives sévères comme la schizophrénie et les maladies de Parkinson ou d'Alzheimer. Même si les recherches en neurosciences les plus récentes permettent d'entrevoir comment les facteurs environnementaux modifient la neurobiologie<sup>(8)</sup>, le grand public semble interpréter "une base neurobiologique" d'un trouble mental comme excluant des causes environnementales. La mise en avant des causes neurobiologiques supposées de ces maladies pousse donc à minimiser leurs déterminants environnementaux et à ignorer les mesures de prévention correspondantes. Par exemple, si le TDAH est considéré comme une maladie due à un déficit en dopamine d'origine principalement génétique, il n'y a donc pas d'action préventive possible. Or de nombreuses conditions environnementales sont des facteurs de risque pour le TDAH : naissance prématurée, mère adolescente, pauvreté, faible niveau d'éducation des parents. À niveau de vie comparable, plus une société est inégalitaire plus ces facteurs de risque augmentent. La prévalence du TDAH résulte donc, au moins en partie, de choix politiques.

## Pour une éthique de la communication... (suite)

### Les conséquences vis-à-vis des politiques de recherche

Les distorsions du discours altèrent le courant d'information qui est circulairement mis en avant pour justifier les projets de recherche. "Dès lors qu'un projet de recherche vient alimenter ce courant, il devient une force incitative supplémentaire pour interpréter les nouveaux résultats conformément aux prévisions afin de faire apparaître la réalisation du projet comme un succès, condition nécessaire pour répondre à un appel à projet ultérieur"<sup>(5)</sup>. Autrement dit nos systèmes actuels de publication et de financement de la recherche tendent à renforcer les dogmes et les effets de mode au détriment de la créativité<sup>(9)</sup>. Par conséquent il est tout aussi essentiel de lutter contre la dégradation du discours du point de vue de nos responsabilités vis-à-vis de la société (exigence éthique), que pour l'intérêt à long terme de notre discipline.

Conscients de ces enjeux, les auteurs de ce texte ont constitué un groupe pluridisciplinaire (neurobiologie, philosophie et sociologie des sciences) afin d'analyser le discours des neurosciences, d'en apprécier les conséquences et d'en dégager les enjeux sociaux et politiques. Ce groupe a reçu le soutien de la Région Aquitaine et de l'Institut des Sciences de la Communication du CNRS (ISCC). Les lecteurs intéressés sont encouragés à prendre contact avec les auteurs. ■

francois.gonon@u-bordeaux2.fr  
jan-pieter.konsman@u-bordeaux2.fr

### Références

- (1) Robillard, J. M. & Illes, J. (2011) Lost in translation: neuroscience and the public. *Nat Rev Neurosci* 12, 118.
- (2) Ioannidis, J. P. (2005) Why most published research findings are false. *PLoS Med* 2, e124.
- (3) Ioannidis, J. P. & Trikalinos, T. A. (2005) Early extreme contradictory estimates may appear in published research: the Proteus phenomenon in molecular genetics research and randomized trials. *J Clin Epidemiol* 58, 543-9.
- (4) Ioannidis, J. P. (2005) Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA* 294, 218-28.
- (5) Greenberg, S. A. (2009) How citation distortions create unfounded authority: analysis of a citation network. *BMJ* 339:b2680.
- (6) Gonon, F., Bézard, E. & Boraud, T. (2011) Misrepresentation of neuroscience data might give rise to misleading conclusions in the media: the case of attention deficit hyperactivity disorder. *PLoS ONE* 6(1): e14618.
- (7) Phillips, D. P., Kanter, E. J., Bednarczyk, B. & Tastad, P. L. (1991) Importance of the lay press in the transmission of medical knowledge to the scientific community. *N Engl J Med* 325, 1180-3.
- (8) Hackman, D.A., Farah, M. J. & Meaney, M. J. (2010) Socioeconomic status and the brain: mechanistic insights from human and animal research. *Nat Rev Neurosci* 11, 651-9.
- (9) Young, N. S., Ioannidis, J. P. & Al-Ubaydli, O. (2008) Why current publication practices may distort science. *PLoS Med* 5, 1-5.

### Remerciements

Nous remercions Thomas Boraud, Erwan Bézard et Maurice Garret pour leurs commentaires critiques.

### Hommage par Chantal François et Jérôme Yelnik



Gérard Percheron

*C'est avec une immense tristesse que nous avons accueilli la nouvelle de la disparition de Gérard Percheron.*

Neurologue de formation, ancien interne des Hôpitaux de Paris, il s'est très tôt tourné vers la recherche, passionné par l'étude morphologique des ganglions de la base. Il a été l'un des fondateurs de l'IBAGS en Australie en 1983 et a organisé le congrès de 1992 à Giens. Ceux qui l'ont connu se souviennent de son esprit indépendant, de sa générosité et de son enthousiasme, particulièrement débordant lorsqu'il parlait du thalamus, son sujet de prédilection.

Sa culture scientifique était incroyablement vaste. L'ayant côtoyé durant de longues années, nous pouvons témoigner qu'il a réussi à transmettre sa passion, et à ce titre, nous avons une reconnaissance toute particulière à son égard. Tous les collègues qui l'ont connu garderont en mémoire un chercheur qui ne laissait personne indifférent. ■

chantal.francois@upmc.fr  
jerome.yelnik@upmc.fr

### Viennent de paraître...



### PARAPLÉGIE Espoirs et réalités de la recherche fondamentale et clinique

Jean-Claude Horvat

Médecine Sciences  
Publications - Lavoisiers



### PSYCHOPHARMACOLOGIE ESSENTIELLE

Bases neuroscientifiques  
et applications pratiques

2<sup>e</sup> édition

Stephen M. Stahl

Médecine Sciences  
Publications - Lavoisiers

# Réunions de clubs soutenues par la *Société des Neurosciences*

## 7<sup>e</sup> Journée d'animation scientifique du Club Aromagri : les sens chimiques : des récepteurs au comporte- ment alimentaire, Dijon, 14/10/2010

par Patrice Congar et Loïc Briand

La 7<sup>e</sup> journée annuelle d'animation scientifique du Club Aromagri s'est déroulée le 14/10/2010 à Dijon au Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation (CSGA) sur le thème *Les sens chimiques : des récepteurs au comportement alimentaire*. Cette rencontre organisée par L. Briand avait pour but, comme toutes les précédentes, de faire le point sur différents sujets de recherche qui intéressent les membres d'Aromagri, autour de présentations de certains d'entre-eux. Le programme multidisciplinaire de cette journée était divisé en quatre thèmes qui ont permis d'aborder de nombreux aspects des sens chimiques, de la réception des odeurs aux préférences et comportements alimentaires, via l'intégration centrale des signaux olfactifs et les apprentissages olfacto-gustatifs, des insectes à l'homme. Nous avons pu assister à de brillants exposés qui ont permis d'initier de nombreuses discussions.

Cette journée a connu un beau succès. En effet, plus de 60 chercheurs et étudiants du Club y ont participé. Cette rencontre a été comme chaque année, le lieu privilégié d'échanges et de discussions scientifiques qui animent depuis bientôt 10 ans notre communauté française de recherche dans le domaine des sens chimiques. Une dizaine de conférenciers et une vingtaine de posters ont servi de substrats à ces échanges.

Cette réunion a également été l'occasion de la signature d'un accord de partenariat entre les deux pôles de compétitivité PASS (*Parfums, Arômes, Senteurs, Saveurs*) et VITAGORA (*Goût, Nutrition, Santé*) qui participaient à l'organisation de cette journée.

Le succès de cette journée tient également aux soutiens financiers que nous avons obtenus de nos partenaires. Les organisateurs remercient la *Société des Neurosciences*, les départements CEPIA et AlimH de l'INRA ainsi que les pôles de compétitivité PASS et VITAGORA. La subvention octroyée par la *Société des Neurosciences* a permis de couvrir les frais de transport et d'hébergement des conférenciers.

La réunion du bureau du Club s'est tenue pendant le déjeuner, et il a été décidé d'organiser la prochaine journée d'animation d'Aromagri, en coordination avec le pôle PASS, autour des thématiques *Parfums, Senteurs, Saveurs* et dans leurs structures, en région Provence-Alpes-Côte d'Azur. ■

patrice.congar@jouy.inra.fr  
loic.briand@dijon.inra.fr

## 5<sup>e</sup> Rencontre annuelle du Club de Neuroprotection

par Michel Dib

La 5<sup>e</sup> rencontre annuelle du Club de neuroprotection a eu lieu, avec le soutien de la *Société des Neurosciences*, le vendredi 22 octobre 2010, à la Maison de l'Amérique latine, avec la participation de 70 personnes.

Anselme L. Perrier (*Institut de Thérapie cellulaire, INSERM UMR 861, Evry*) a parlé de la thérapie cellulaire dans la maladie de Huntington : ses techniques *in vitro*, *in vivo* et chez l'homme, ses premiers résultats et perspectives.

Le deuxième intervenant, Michel Dib (*Fédération de neurologie, Pitié Salpêtrière, Paris*) a développé l'évaluation clinique de la neuroprotection et notamment, les particularités de la neurodégénérescence et la définition d'un neuroprotecteur.

Marie-Christine Galas (*INSERM U837, Alzheimer & Tauopathies, Lille*) a parlé de "la protéine Tau neuronale, bien plus qu'une protéine associée aux microtubules", les relations entre le stress oxydatif, l'ADN et la protéine Tau.

Sylvie Claeysen (*Institut de génomique fonctionnelle, INSERM U661, Montpellier*) a présenté les résultats de la Protection des neurones dopaminergiques par le RASSL 5-HT4 dans un modèle de stress excitotoxique. Ces travaux s'inscrivent dans les perspectives de neuroprotection dans la maladie de Parkinson et sa thérapie génique.

Christiane Charriaut-Marlangue (*INSERM U676, Paris*) a parlé de "Impact of intracranial blood flow redistribution on stroke size during ischemia reperfusion in 7-day-old-rats".

Claire Delattre (*Lab. de Pharmacologie, Lille*) a exposé les travaux sur un nouveau modèle expérimental (rat MCAO model) prédictive de l'évolution long terme après un accident ischémique cérébral.

Mehrnaz Jafarian-Tehrani (*Lab. de Pharmacologie, Université Paris Descartes, UFR Pharmacie, Paris*) a parlé de la Minocycline et neuroprotection dans le traumatisme crânien : un rôle potentiel du neuroprotecteur endogène sAPP $\alpha$ .

Enfin, dans son intervention, Philippe De Deurwaerdère, (*Université de Bordeaux 2, CNRS UMR 5227, Institut des Maladies Neuro-dégénératives*) a évoqué "De la sérotonine dans les ganglions de la base au mécanisme d'action de la L-DOPA", notamment dans la maladie de Parkinson.

La réunion a été clôturée par une revue des réunions du Club en 2011. ■

dib.michel@wanadoo.fr

Mai 2011

**La Lettre des Neurosciences est éditée  
par la Société des Neurosciences**

Université Segalen Bordeaux 2 • case 67  
146, rue Léo-Saignat • 33076 Bordeaux Cedex • France

► Téléphone: +(0)557 5737 40

► Télécopie: +(0)557 5737 40

► Messagerie: [info@societe-neurosciences.fr](mailto:info@societe-neurosciences.fr)

► Internet: [www.neurosciences.asso.fr](http://www.neurosciences.asso.fr)

**Directeur de la publication** Yves Tillet  
INRA - PRC - CNRS UMR 6175  
**Rédacteur en Chef** Univ. de Tours - IFCE  
Centre de Recherche de Tours  
37380 Nouzilly  
► Télécopie : 02 47 42 77 43  
► Mèl : [yves.tillet@societe-neurosciences.fr](mailto:yves.tillet@societe-neurosciences.fr)

**Fabrication** I. Conjat, J.-M. Israel, J.-F. Renaudon

**Concept maquette** Mazarine communication

**Impression** Techniques et Impressions

**Comité de rédaction** J.-G. Barbara (Paris),  
D. Blum (Lille), A. Didier (Lyon),  
J.-L. Gonzalez De Aguilar  
(Strasbourg), F. Eustache (Caen),  
S. Gaillard (Strasbourg), M. Garret  
(Bordeaux), C. Cleren (Nice),  
S. Pinto (Aix-en-Provence),  
A. Réaux-Le Goazigo (Paris).

**Ont participé à ce numéro** C. Assaiante, L. Briand,  
A. Chédotal, M. Cordero-Erausquin,  
P. Congar, D. Deplanque,  
D. Devos, M. Dib, S. Dornier,  
J.-P. Duffet, C. François,  
F. Gonon, P. Isope,  
M. Katouzian-Safadi,  
J. P. Konsman, M. Lang, P. Ryvlin,  
C. Moreau, S. Oliet,  
P. Peri, J. Yelnik, P. Welbi

**Dessins** P. Ciofi ([philippe.ciofi@inserm.fr](mailto:philippe.ciofi@inserm.fr))

**Rappel** *Dates limites pour nous adresser  
vos textes et annonces :*  
le **31 janvier** pour le numéro  
de printemps, et le **1<sup>er</sup> septembre**  
pour le numéro d'hiver.

**Photographie de couverture :**

Représentation du système nerveux réalisée par Mansûr Ibn Ilyas.  
© U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health,  
Islamic Medical Manuscripts, History of Medicine Division of the  
National Library of Medicine