

SOCIÉTÉ DES NEUROSCIENCES

La Lettre.

Le Dossier

*Neurosciences et clinique
Je t'aime, moi non plus*

*Internes en médecine
ou pharmacie :
les années-recherche*

*MD-PhD :
l'expérience américaine*

Photographie : neurone à convergence, couche V de la moelle épinière de rat
(V. Morisset, INSERM U. 378, Bordeaux).

Extrait de
La Lettre des Neurosciences

Automne - Hiver 1998

N° 15

Neurosciences et clinique Je t'aime, moi non plus ?

par Jacques Demotes-Mainard

La médecine entre l'art et la science

Progressivement et insidieusement, ils se sont infiltrés dans presque tous les laboratoires. Familiers mais proférant parfois d'étranges vocables, leur participation à la vie du laboratoire semble relever de motivations un soupçon décalées.

Dans la mesure où les organismes publics de recherche ont pris des dispositions incitatives vis-à-vis de cette interpénétration et que les universités favorisent, elles aussi, ces contacts, les choses vont probablement aller en s'accroissant.

La fréquentation des "médecins", ou plutôt d'un petit sous-ensemble de médecins hospitaliers, souvent neurologues ou psychiatres, chargés de former leurs pairs et de participer à la recherche médicale, constitue donc une perspective difficilement contournable pour la grande majorité des neuroscientifiques.

Puisqu'ils doivent en prendre leur parti, autant glaner quelques renseignements sur ces proches cousins.

Dr. Sapiens et mister Medicus : méthode expérimentale ou démarche empirique

Qu'est-ce qui distingue de prime abord médecins et neuroscientifiques ?

Dans les grandes lignes, ce n'est ni l'objet d'étude - le cerveau normal ou pathologique - ni les moyens dans la mesure où nombre d'outils sont désormais communs.

Il ne s'agit pourtant pas du même métier, les premiers étant - entre autres - utilisateurs du savoir produit par les seconds. Les enjeux socio-économiques ne sont pas du même ordre, les responsabilités différentes, l'exigence de fiabilité, de reproductibilité, de sécurité et surtout d'efficacité s'imposent en premier lieu au médecin là où le scientifique est évalué selon des critères qui privilégient l'innovation.

En conséquence, les formations, les carrières, les cultures et les traditions diffèrent dans les deux communautés.

Mais ce qui sépare surtout médecins et scientifiques tient à l'opposition, non seulement historique mais encore bien actuelle, entre démarche empirique et méthode expérimentale : la médecine est avant tout une praxis, soucieuse d'efficacité plus que d'explications dans le recueil des symptômes, la classification des maladies et les outils thérapeutiques. Une grande partie de la médecine et de l'arsenal pharmacologique actuels repose ainsi sur des observations empiriques.

Cependant, cette démarche empirique a nourri, en fournissant des hypothèses de travail et des observations, les neurosciences expérimentales.

Combien de médicaments découverts empiriquement ont permis de remonter au mécanisme de leur action thérapeutique, puis à la physiopathologie de l'affection ainsi traitée. En contrepartie, la démarche expérimentale n'est pas absente du champ médical, même si l'on peut considérer que dans les domaines qui jouxtent les neurosciences (la neurologie et la psychiatrie), elle n'est probablement pas encore majoritaire. Sans doute le deviendra-t-elle, et c'est pour cela qu'il convient dès à présent de conforter les bases d'une compréhension mutuelle.

Les médecins à l'école buissonnière des neurosciences

Certains scientifiques parmi les plus illustres sont aussi médecins sans doute parce que, funeste méconnaissance de la démarche empirique, ils s'étaient engagés dans le cursus médical en pensant que si la médecine soignait, c'est que le corps n'avait pas de secret pour elle.

À l'inverse, quelques médecins - entendons par là ceux qui ont une fonction de soins - sont aussi des scientifiques et il existe de fait, entre ces deux pôles, tout un dégradé qui estompé l'opposition entre médecins et scientifiques.

Il n'en reste pas moins qu'une telle culture scientifique ne concerne qu'un petit nombre de cliniciens, et que médecins et scientifiques ne possèdent ni la même structure de connaissances - nécessairement élargie et robuste pour les premiers, et volontiers plus restreinte et pointue pour les seconds - ni les mêmes habitudes de raisonnement.

La compréhension mutuelle suppose l'adoption d'un langage commun et impose un effort de formation des médecins. À quels médecins devrait s'adresser une formation en neurosciences ? À tous les étudiants en premier ou second cycles ? Aux seuls futurs spécialistes des disciplines centrées sur le système nerveux ? Aux seuls médecins hospitaliers ou hospitalo-universitaires ?

Peut-être faut-il apporter à ces questions une réponse graduée tout en remarquant que, contrairement aux Facultés des Sciences, les UFR de Médecine ne disposent pas d'enseignants de neurosciences. La formation en neurosciences y est aussi segmentée qu'une drosophile et dispensée sous forme de chapitres inclus dans les cours d'anatomie, d'histologie et embryologie, de biochimie et biologie moléculaire, de biologie cellulaire, de physiologie

Neurosciences et clinique. Je t'aime, moi non plus ? (suite)

ou de psychologie. Ainsi éclaté entre différentes disciplines, l'enseignement des neurosciences perd de son impact et s'avère probablement très variable d'une faculté à l'autre, certaines UFR ayant la chance de disposer, dans certaines de ces disciplines, d'enseignants-chercheurs actifs dans le domaine des neurosciences, et d'autres pas.

Le MD PhD à la française

Certains médecins ont accès, au cours ou au décours de leur internat, à une formation scientifique faisant l'objet d'un DEA, parfois suivi d'une thèse.

Là encore l'inégalité est la règle, certaines universités ne possédant pas de DEA ou pas de laboratoire d'accueil dans le domaine des neurosciences. Cependant les postes d'accueil INSERM, les statuts de praticien hospitalier associé CNRS et la possibilité d'obtenir des bourses auprès de divers organismes ont assuré la promotion des aller-retours entre hôpital et laboratoire, même si ceux-ci restent beaucoup moins ancrés dans les mœurs médicales qu'ils ne le sont outre-atlantique.

Ce va-et-vient est aiguillonné par la nécessité, pour qui prétend désormais à un poste universitaire en médecine, de disposer d'un DEA et de soutenir une Habilitation à Diriger les Recherches accordée dans des conditions de plus en plus stringentes. Ces mesures incitatives menées depuis une dizaine d'années auront sans doute permis de former, dans cette génération de médecins hospitaliers, un groupe assez homogène de praticiens bilingues, capables de converser dans la langue de Charcot et Freud comme dans celle de Watson et Crick.

Existe-t-il en retour des tentatives de formation des scientifiques aux problématiques médicales, non pas bien entendu dans la perspective d'en faire des praticiens, mais pour les initier aux mécanismes physiopathologiques des affections neurologiques ou psychiatriques ?

Quelques initiatives en ce sens ont été proposées dans le programme des DEA, mais elles semblent pour l'heure demeurer assez ponctuelles.

Recherche médicale, recherche clinique

Il existe une relative incompréhension entre médecins et scientifiques quant à la définition du travail de recherche.

Un médecin admet volontiers qu'il effectue un travail de recherche dès lors qu'il publie, qu'il s'agisse d'un travail expérimental, d'une observation isolée (case report) ou d'un travail descriptif portant sur une série de patients, d'un travail de synthèse (méta-analyse), ou encore d'un essai thérapeutique.

Pour sa part, le scientifique restreint la définition de l'activité de recherche aux seules publications de travaux expérimentaux.

La distinction entre recherche médicale et recherche clinique paraît plus pertinente.

Dans les grandes lignes, la recherche médicale - travail expérimental sur une maladie, effectuée *ex vivo* ou sur un modèle - se fait au laboratoire (l'INSERM n'est-il pas un institut de recherche médicale), tandis que la recherche clinique, effectuée sur des patients, ne se conçoit que dans un cadre hospitalier doté si nécessaire d'un plateau technique adéquat. À cette fin sont adossées, dans les centres hospitaliers, des structures adaptées (les Centres d'Investigation Clinique ou CIC), gérées dans le cadre de structures telles que les Instituts Fédératifs de Recherche qui permettent d'associer équipes cliniques et laboratoires de recherche.

De fait, le paysage de la recherche en neurosciences cliniques se modifie d'année en année pour des raisons qui tiennent non seulement à la formation, mais encore à la mise en place de structures telles que les CIC et les IFR qui assurent le regroupement d'équipes synergiques.

Cependant l'ensemble de ces mesures incitatives, des IFR aux CIC en passant par le DEA quasi-obligatoire et les postes d'accueil, n'aurait sans doute pas abouti s'il n'y avait eu convergence, dans le domaine des neurosciences, entre les problématiques médicales et les techniques développées dans les laboratoires.

Longtemps le système nerveux humain est demeuré inaccessible aux outils des scientifiques, et pour cette raison le fossé entre clinique et sciences fondamentales y est apparu plus profond que dans les autres disciplines.

Les progrès de la médecine scientifique ont été plus précoces dans d'autres domaines de la pathologie où l'on dispose depuis longtemps de fragments biopsiques prélevés dans diverses situations pathologiques, sur des tissus qui présentent un caractère homogène sur le plan fonctionnel.

Mais, par divers stratagèmes, la médecine moléculaire envahit à son tour le système nerveux, tandis que de nouvelles techniques d'imagerie traquent sa spécialisation régionale. Ces avancées, qui ne pourront être exploitées que par des collaborations entre cliniciens et scientifiques, concernent de nombreux aspects de la neurologie qui, après avoir constitué l'emblème de la méthode anatomo-clinique au siècle précédent, puis avoir évolué longtemps à l'écart des neurosciences expérimentales, est probablement en passe de profiter de l'apport de ces dernières. Les bouleversements seront peut-être plus spectaculaires encore pour la psychiatrie (ou du moins pour l'un de ses courants) qui, laissée pour compte de la révolution anatomo-clinique faute de lésions décelables, s'engouffre avec avidité dans la médecine moléculaire jusqu'à le proclamer sur le titre de son dernier périodique "Molecular Psychiatry". ■

Internes en médecine ou pharmacie : les années-recherche

par Frédéric Nagy

Parmi les passerelles offertes aux jeunes des professions médicales, entre la clinique et la recherche fondamentale, vient en premier lieu le système de l'année-recherche. Il offre la possibilité aux étudiants les mieux classés aux concours de l'internat de médecine ou de pharmacie, d'interrompre pour un an leur cursus médical afin de préparer un DEA. Ce système permet donc à ces futurs médecins et pharmaciens une immersion totale dans le monde de la recherche. La possibilité leur est cependant laissée de réaliser ce DEA en deux ans en gardant à mi-temps une activité clinique. Les règlements régissant ce système des années-recherche sont définis dans quatre arrêtés ministériels (27 septembre

comportement (Paris XIII-Paris X), Pharmacologie moléculaire, Pharmacologie expérimentale et métabolisme (Paris V)) alors qu'un autre (Psychopathologie et neurobiologie du développement et des comportements (Paris VI, Paris XI) en recrute au contraire une forte majorité (60 à 80 % selon les années).

Il semble donc que cette passerelle temporaire entre le domaine clinique et la recherche fondamentale satisfasse relativement bien les différents protagonistes : i) les étudiants médecins ou pharmaciens qui bénéficient d'un galop d'essai rémunéré et seront peut-être amenés à poursuivre ultérieurement une activité de recherche ou à faire une

1995 - 1996			1996 - 1997			1997 - 1998			1998 - 1999			TOTAL		
Étudiants			Étudiants			Étudiants			Étudiants			Étudiants		
Méd.	Total	%	Méd.	Total	%									
57	296	19	70	277	25	75	298	25	75	335	22	277	1206	23

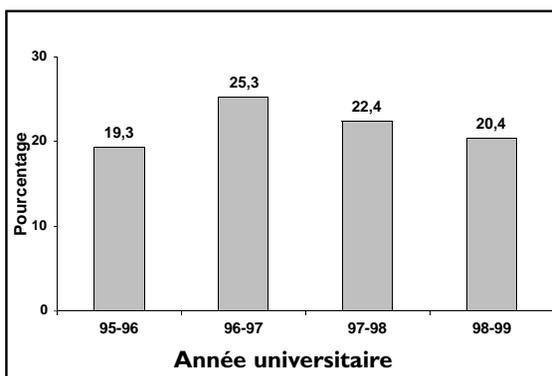
1985, 17 août 1989, 10 juin 1992, 13 octobre 1993). Il y est précisé entre autres choses que l'année-recherche doit s'effectuer au cours d'une année universitaire comprise entre le début de la deuxième et la fin de la dernière année d'internat, et que pour en bénéficier, l'étudiant doit bien sûr être autorisé à s'inscrire à un DEA. Le pourcentage d'internes susceptibles de bénéficier d'une année-recherche est fixé chaque année par arrêté ministériel, mais tourne en général autour de 10 %. Il s'agit donc là d'une attribution extrêmement sélective si l'on admet que le concours d'internat représente déjà une sévère sélection.

Les DEA préparés dans le cadre de l'année-recherche doivent relever des sciences de la vie et de la santé. Qu'en est-il du recrutement en neurosciences ? Nous présentons ici un bref pointage couvrant les quatre dernières années universitaires, y compris l'année en cours. Il concerne un peu plus de la moitié des DEA de neurosciences, onze responsables de formation doctorale sur dix neuf ayant bien voulu répondre à notre enquête. Comme il apparaît dans le tableau I, la proportion des étudiants médecins est assez conséquente (23,3 %). Cette proportion a peu varié, en particulier au cours des trois dernières années (fig. 1). Il faut cependant noter une assez grande disparité selon les disciplines puisque 3 DEA n'ont aucun étudiant médecin (Sciences cognitives (Grenoble), Biologie du

thèse de sciences dans le cadre d'une chefferie de clinique (médecins) ou d'une fonction d'assistant hospitalier universitaire (pharmaciens) ; ii) les directeurs de laboratoire qui peuvent recruter des étudiants de très bon niveau étant donné les critères de sélection ; iii) les étudiants de sciences qui n'entrent pas en compétition pour l'attribution d'une allocation de recherche du Ministère avec les DEA d'année-recherche.

Pour plus de renseignements, contacter la *Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales*.

Fig. 1



MD-PhD : l'expérience américaine

par Dominique Di Scala

Il y a plusieurs façons par lesquelles les médecins aux États-Unis ont accès à la recherche au cours de leurs études.

MD-PhD : La voie royale

Au départ, l'étudiant sait que la recherche l'intéresse au même titre que la médecine. Dans ces conditions, il s'inscrit dans un programme MD-PhD en école de médecine. De tels programmes ne sont pas offerts par toutes les universités américaines. Une sélection est réalisée pour suivre ces programmes, et tous les demandeurs ne sont pas acceptés. Dans cette filière, les étudiants suivent les cours de médecine, font leur thèse de sciences puis les rotations cliniques pour finir leur MD.

La recherche est effectuée pendant deux étés (périodes de 9 semaines), puis ensuite la thèse pendant 2,3, ou 4 ans.

Dans certaines universités, des cours de médecine sont remplacés par les cours de sciences (avec les étudiants PhD) qui ont une approche différente, allant de l'expérience scientifique à l'application clinique, et non l'inverse. Dans ces cours de PhD, l'enseignement est très semblable à celui des cours de MD car l'examen final a lieu avec tous les autres étudiants MD à la fin de la deuxième année.

Une voie moins directe

Pour les étudiants MD (mais non pas MD-PhD) : les cours reçus à la fac de médecine sont donnés dans l'esprit "d'imbiber" les étudiants avec les éléments utiles à la pratique de la médecine et non pas dans l'esprit de leur montrer comment on est arrivé aux concepts par expérimentation scientifique.

Si un étudiant MD s'intéresse à la recherche, il prend les étés pour travailler dans un labo. Normalement, ils vont dans un labo différent chaque été, tout en gardant l'option de travailler dans le même labo si on le souhaite (e.g. si on

peut continuer un bon projet que l'on a commencé l'année précédente). À l'obtention du MD, l'étudiant peut chercher une "Residency" (période de spécialisation) qui va permettre de faire de la recherche tout en travaillant en clinique. Enfin, il existe une option "Fellowship" (un peu comme un Postdoc) qui va permettre de faire beaucoup de recherche, mais orientée vers la clinique.

Après l'école de médecine, tout le monde a l'option de faire plus de recherche pendant les résidences.

La sélection : le MCAT

C'est un examen national qui s'appelle Medical College Admission Test. Il est destiné à examiner la capacité des applicants à lire, comprendre rapidement, penser sur un sujet, écrire un essai, et utiliser les connaissances de biologie, chimie, et physique pour remplir les QCM. On reçoit une note sur 45 points. L'admission à un programme MD-PhD repose sur les résultats au MCAT et d'entretiens où sont évalués : l'expérience clinique, l'expérience Recherche, les notes des cours de l'université, le désir de faire de la médecine.

Pour les programmes MD, il faut avoir (normalement) 1) au moins 26 sur 45 sur le MCAT - 2) expérience clinique/désir de faire la médecine - 3) de bonnes notes dans les cours.

Pour les programmes MD-PhD, il faut avoir (normalement) : 1) expérience recherche (beaucoup)/expérience clinique (un peu) - 2) au moins 33 sur 45 sur le MCA - 3) des notes respectables dans les cours - 4) désir de faire de la médecine (être assez convaincants pour être admis dans un programme MD-PhD plutôt que juste PhD). ■

Les centres d'investigation clinique : interface entre clinique et recherche

<http://www.inserm.fr/cic>

Créés il y a quatre ans à l'initiative de l'INSERM et des hôpitaux, les centres d'investigation clinique (CIC) sont des instruments de développement de la recherche clinique en France. Structure de site, ils offrent aux hôpitaux dans lesquels ils ont été implantés un plateau technique matériel (structure hospitalière, laboratoire, informatique) et humain (infirmières formées à la recherche clinique, techniciens et méthodologistes) pour effectuer une recherche de qualité et en toute sécurité pour les patients.

Dans les CIC coexistent des recherches proposées par des industriels pour valider chez l'homme l'efficacité et la tolérance de nouvelles molécules, en général à des phases précoces de leur développement, et des recherches plus "cognitives" à l'initiative de chercheurs cliniciens, voire de chercheurs "purs" dans des projets de recherche physiopathologique ou pathogénique. Cette coexistence permet un enrichissement réciproque : les recherches des industriels ont souvent un intérêt "cognitif" dans les phases cliniques précoces de développement, certaines molécules étant de véritables outils pharmacologiques d'investigation physiopathologique (agonistes ou antagonistes spécifiques d'amines cérébrales ou de neuropeptides par exemple) ; les recherches "cognitives" bénéficient de l'expérience et de la rigueur de recueil des données mises en place depuis de nombreuses années en recherche pharmacologique.

Ce sont donc des lieux privilégiés pour que des relations scientifiques (et plus si affinité) se créent entre chercheurs et cliniciens.