

SOCIÉTÉ DES NEUROSCIENCES

La lettre.

LE DOSSIER

Le financement
des neurosciences
par les régions

Photographie :

*Diencéphale de raton de 5 jours. : Coupe horizontale, marquage tyrosine hydroxylase
(Cliché E. Arnauld, INSERM U. 394, Bordeaux).*

Extrait de
La Lettre des Neurosciences

Automne - Hiver 2000

N°19

Le financement des neurosciences par les régions

par le Comité de rédaction

Les contrats

D'une façon générale, il existe deux grandes formules (ou contrats) pour obtenir des subventions de la Région :

1. Le Contrat de Plan Etat-Région (CPER),
2. Les Contrats d'Objectifs.

Le *Contrat de Plan Etat-Région* est un contrat de six ans entre l'État et la Région qui prévoit un volet Recherche. Dans le cadre de ce contrat, la Région fournit en moyenne 40 % du financement, les 60 % restants étant à la charge des ministères (Éducation-Recherche, Santé, Agriculture,...), le CNRS, l'INSERM ou d'autres organismes publics. Les projets de recherche pouvant s'inscrire dans le CPER sont d'envergure au niveau régional (ils regroupent, par exemple, les chercheurs de plusieurs établissements).

Les *Contrats d'Objectifs* prennent en compte les chercheurs et les équipes émergentes ou non, qui n'ont pas été inclus dans le CPER. En général, ces contrats débutent un ou deux ans après le CPER pour une durée de deux ou trois ans. Ils sont organisés de préférence autour d'un seul établissement mais peuvent être également multi-établissements. Ils sont financés à 50 % par la Région, les 50 % restants devant être obtenus par le laboratoire (financement de l'établissement, ministères ou autres).

Les opérations financées dans ces deux types de contrats sont l'achat d'équipement ou le fonctionnement avec trois cas particuliers :

- animation et promotion de groupements régionaux de recherche ;
- invitation de chercheurs étrangers de haut niveau (la Région prend en charge le salaire du chercheur pour une période de 6 à 11 mois) ;
- cofinancement de bourses de thèses avec le CNRS, l'INSERM, les entreprises...

L'ensemble de ces opérations peut bénéficier de fonds européens (FEDER).

Nous présentons ci-après quelques exemples de financement par les Régions et la répartition de ce financement lorsque celle-ci nous a été communiquée. Nous n'avons pu, ni voulu, faire un recensement exhaustif Région par Région, notre but étant surtout d'expliquer comment fonctionne ce mode de financement de la recherche.

La sélection des projets

Dans certaines régions, l'équipe proposant un projet doit être présélectionnée par son organisme de tutelle pour concourir car un seul projet peut être présenté chaque année par chaque organisme (CNRS, INSERM, CEA, INRA), Université ou École. C'est le cas, par exemple, en Ile-de-France (SESAME).

En Provence-Alpes-Côte d'Azur, le Conseil régional a conclu des conventions d'objectifs pluriannuelles avec les organismes de recherche et les universités.

Les demandes de subvention doivent être transmises à la Région par le Président de l'université ou le délégué régional de l'organisme de rattachement du laboratoire demandeur, accompagnées de l'avis argumenté des instances scientifiques de l'université ou de l'organisme.

Les projets sont alors étudiés par les comités de pilotage mis en place dans le cadre des conventions et associant des représentants des deux parties, puis soumis aux assemblées délibérantes du Conseil régional.

La participation de la Région est plafonnée à 50 % du coût total du projet.

Le financement des neurosciences par les régions (suite)

ALSACE

Contrat de Plan Etat-Région 1993-1999	Montant en MF	Destinataires
Équipement	4	Pôle du médicament, Facultés de Médecine et de Pharmacie
Équipement	8	Forenap : Centre de recherche appliquée en pharmacologie humaine dans le domaine des neurosciences, de la psychiatrie et de la psychopharmacologie (World Health Organization Collaborating Research Center)
Contrats d'objectifs		
Équipement (96)	0,55	Plate-forme technique
Fonctionnement (96 et 97)	2	Forenap
Équipement (97-99)	10,7	Forenap
Équipement (98)	0,8	Plate-forme technique L3-P3 et transgénèse
Équipement (99)	0,287	Ensemble de microscopie photonique
Bourse Doctorales et post-doctorale (96-99)	5 + 1 bourses	dont 3 associées à une entreprise (1 à Servier et 2 à Neurofit)

AQUITAINE

Contrat de Plan Etat-Région 1993-1999	Montant en MF	Destinataires
Équipement	9,18	Institut de Recherche des Neurosciences
Équipement	0,71	Institut de Recherche Cœur-Vaisseaux

AUVERGNE

Contrat de Plan Etat-Région 1995-2000	Montant en MF	Destinataires
Équipement	0,27	INSERM U.384
Équipement	2	Pharmacologie médicale Université Auvergne
Équipement	0,3	Station viande INRA
Équipement	0,05	INSERM U.384
Équipement	0,06	UFR Odontologie Université Auvergne
Équipement	0,3	Station viande INRA
Équipement	0,06	Fédération neurologie CHU
Équipement	0,05	Biochimie appliquée Université Blaise Pascal
Équipement	0,2	Unité herbivores INRA
Équipement	0,1	UFR Odontologie Université Auvergne
Équipement	0,15	Unité INSERM 384

ILE-DE-FRANCE

Contrat de Plan Etat-Région SESAME* 1994-1999	Montant en MF	Destinataires
Équipement (94)	3,97	Centre de magnéto-encéphalographie Hôpital Pitié-Salpêtrière
Équipement (95)	3,3	IRM, CEA Orsay, Hôpital Joliot
Équipement (95)	2,4	Thérapie génique et système nerveux, CNRS Hôpital Pitié-Salpêtrière
Équipement (99)	2,0	Cyclotron, CEA Orsay, Hôpital Joliot
	0,7	Imagerie, institut du glaucome, Hôpital Saint Joseph
	0,8	Imagerie, ESPCI, Laboratoire de Neurobiologie
	1,45	Physiologie, CNRS, Cordeliers
Constructions		Elles sont exclues du programme SESAME et dépendent de la Direction de l'Enseignement Supérieur chargé des constructions universitaires.
Bourses post-doctorales (94-99)	6 postes verts	Cofinancement avec l'INSERM
Doctoriales	2	
15 Chaires Blaise Pascal (95-99) durée 1 à 2 ans	1,35 x 15	Cofinancement avec l'État pour l'accueil de chercheurs étrangers de haut niveau.

LANGUEDOC-ROUSSILON

Contrat de Plan Etat-Région 1993-1999	Montant en MF	Destinataires
Construction/Aménagement	16,9	IFR Saint Éloi
Appui à la recherche	2	
Bourses (98-2000)	1	

NORD-PAS DE CALAIS

Contrat de Plan Etat-Région 1993-1999	Montant en MF	Destinataires
Fonctionnement	0,45	Neuroendocrinologie réseau Lille-Amiens-Rouen-Caen (LARC)
Contrat d'objectifs 1996-1998		
Fonctionnement	2,4	Motricité et Sciences cognitives
Fonctionnement	0,6	Maladies Neurodégénératives

PROVENCE-ALPES-CÔTE D'AZUR (PACA)

Contrat de Plan Etat-Région 1994-1999	Montant en MF	Destinataires
Équipements	3,6	Institut Fédératif Jean Roche - Marseille
Équipements	1,0	Centre d'exploration métabolique par résonance magnétique - Marseille
Contrat d'objectifs		
Aménagements et équipements	5,5	Institut Fédératif Jean Roche (Marseille)
Aménagement d'un laboratoire destiné aux études in vivo de l'évolution des tumeurs	0,4	Institut Fédératif Jean Roche (Marseille)
Équipements pour l'installation de l'équipe spécialisée sur les pathologies de l'oreille interne	0,5	Institut Fédératif Jean Roche (Marseille)
Équipement d'imagerie cérébrale fonctionnelle par RMN	4,5	Institut Fédératif de Recherche <i>Sciences du cerveau</i> (Marseille)
Microscope multiphotons par laser pulsé	1,0	Institut Fédératif de Recherche <i>Sciences du cerveau</i> (Marseille)
Construction et aménagement de locaux	9,0	Institut de Neurobiologie de la Méditerranée (INMED - Marseille)

RHÔNE-ALPES

Contrat de Plan Etat-Région 1994-1998	Montant en MF	Destinataires
Équipement	12	Institut des Neurosciences (Lyon)
Construction	9	Institut des Sciences Cognitives (Lyon)
Contrat d'objectifs		
	94-96	97-99
Équipement	2,8	4,5
Fonctionnement	9,5	10,5
Bourses doctorales de recherche		
Bourses internationales de recherche et bourses d'accueil	2,8	4,3

* SESAME :

Le programme de financement des laboratoires publics s'intitule SESAME (*Soutien aux Équipes Scientifiques pour l'Acquisition de Moyens Expérimentaux*) et dépend du CPER.

Il n'existe pas de Contrats d'objectifs. Il y a un appel d'offre SESAME par an. Le budget attribué par la région Ile-de-France est en constante augmentation depuis 1992. Il est passé de

10 MF en 1992 à 120 MF en 2000. En 1999, SESAME a représenté 35 MF, les Sciences de la Vie 17,5 MF (soit 50 % de SESAME) et les neurosciences 3MF (soit 17 % des Sciences de la Vie et 8 % de SESAME).

Actuellement, le génopôle absorbe 50 MF par an, en plus de SESAME. Ce budget est utilisé essentiellement pour les dépenses d'équipement et bourses mais exclut les salaires.

<http://www.cr-ile-de-france.fr/entreprises/sesame.asp>

Le financement des neurosciences par les régions (suite)

L'avenir

En Alsace, le CPER 2000-2006 a réservé 3 MF pour le projet *Animalerie Chronobiotron* sur un total de 8 MF, le reste étant financé par l'État. La construction d'un "Institut de recherche en Biologie normale, clinique et appliquée" est financée pour 30 MF et le *Pôle du médicament* sera financé pour 4 MF pour la construction et à hauteur de 6 MF pour l'équipement.

En Ile-de-France, la biologie sera une priorité du CPER 2000-2006, notamment en ce qui concerne la vieillissement, la génomique et la post-génomique. De plus, la Région va fournir 25 MF pour cofinancer 35 chaires Blaise Pascal dans les sept ans à venir et elle participera à la rénovation de logements des chercheurs étrangers sur les sites de la rue Rollin et de la Cité Universitaire.

Dans la région Nord, Lille est depuis peu une des villes françaises *Génopole* ce qui sera sans doute un atout supplémentaire au développement des neurosciences dans cette Région.

En Provence-Alpes-Côte d'Azur, la région a réservé 6 MF en 2001 pour la construction à Marseille-Luminy de l'Institut de Neurobiologie de la Méditerranée .

En résumé :

Régions	Financement hors bourses
Alsace	26,3
Aquitaine	9,2
Auvergne	1,9
Ile-de-France	14,6
Languedoc-Roussillon	18,9
Nord-Pas de Calais	3,5
PACA	25,6
Rhône-Alpes	48,3

Fonds spécial Biotechnologies

Bien qu'il s'agisse d'un budget de l'État, l'attribution des subventions et des aides est régionalisée. Ainsi, les financements des entreprises de biotechnologie dépendent pour l'essentiel du Centre Régional d'Innovation et Transfert de Technologies (CRITT), bioCRITT et CRITTchimie, qui fonctionnent en étroite collaboration avec l'ANVAR. ■

Nominations

Rédacteur en chef de la *Lettre des Neurosciences* mène à tout...

Après avoir assuré avec brio les tâches ingrates de Rédacteur en chef et Directeur de la rédaction de la *Lettre des Neurosciences* (dis donc coco, ton article, tu me l'avais promis pour la semaine dernière, etc.), les qualités de **Hervé Chneiweiss** ont été distinguées au plus haut niveau puisqu'il a été nommé, depuis juin 2000, Conseiller du Ministre de la recherche pour la biologie toute entière. Le Comité de rédaction et la Société des Neurosciences toute entière lui souhaitent bonne chance pour ces nouvelles fonctions.

Dominique Aunis, Directeur de l'unité Inserm U.338, remplace Henri Korn comme membre de la Mission Scientifique de l'INSERM chargée des neurosciences.

Syndrome d'apnées du sommeil : actualités et perspectives

par Patrick Lévy et Jean-Louis Pépin

Définitions, physiopathologie, épidémiologie

Depuis le syndrome de Pickwick, le Syndrome d'Apnées du Sommeil (SAS) a beaucoup évolué. Il s'est affirmé comme un problème fréquent ayant des conséquences importantes pour la santé et la qualité de vie en général. Il est devenu, dans les dix dernières années, un défi majeur en terme de santé publique (1)*. La survenue de plus de 5 apnées ou 10 apnées/hypopnées par heure de sommeil et l'existence de symptômes nocturnes (essentiellement le ronflement) et diurnes (la somnolence diurne excessive) définissent le Syndrome d'Apnées du Sommeil.

Une apnée correspond à une interruption de la respiration de plus de 10 secondes. Celle-ci peut être *obstructive* avec poursuite des mouvements respiratoires (collapsus pharyngé, voir encart), *centrale* avec une interruption complète des mouvements thoraciques et abdominaux ou *mixte* (centrale puis obstructive). L'interruption de la respiration peut être incomplète, une diminution de la ventilation supérieure ou égale à 50 % définissant une hypopnée. Les apnées ou hypopnées centrales correspondent à une diminution ou disparition de la commande ventilatoire sans fermeture du pharynx. Dans l'immense majorité des cas, les apnées ou hypopnées obstructives sont prédominantes, correspondant à un collapsus complet ou incomplet du pharynx survenant au cours du sommeil.

Physiopathologie du collapsus pharyngé

Le collapsus du pharynx survient en regard du voile du palais et/ou en arrière de la base de la langue. Au cours de l'inspiration, la perméabilité du pharynx est normalement maintenue par la contraction des muscles dilatateurs du pharynx dont l'activité phasique précède l'activation inspiratoire du diaphragme. Le collapsus va survenir lors d'un déséquilibre entre la force générée par la contraction de ces muscles dilatateurs et la pression négative inspiratoire qui tend à collaber le pharynx.

Plusieurs facteurs interviennent pour favoriser le collapsus :

- le rétrécissement permanent du calibre du pharynx (2) ;
- les modifications des propriétés de la paroi pharyngée (augmentation de compliance) rendant le pharynx plus facilement collabable chez les patients apnéiques ;

- la perte d'efficacité des muscles dilatateurs du pharynx qui pourrait être liée à la réduction de la force de contraction (3) ou à un retard de contraction par rapport au diaphragme.

D'autre part, l'activité électrique du génio-glosse, en réponse à la réduction de calibre et à l'augmentation de résistance des voies aériennes supérieures, est plus élevée **à l'éveil** chez les patients apnéiques que chez les sujets contrôles (4).

Au cours du sommeil, il existe une diminution nette de l'activité du génio-glosse chez les patients apnéiques concourant de ce fait au collapsus des voies aériennes supérieures. Cette baisse du tonus musculaire peut s'expliquer par une réduction de l'activité de certains neurones médullaires à destinée pharyngée et a pour effet une augmentation des résistances inspiratoires et parfois expiratoires.

Dans certains cas, beaucoup plus exceptionnels, les apnées centrales sont prédominantes (plus de 85 %) et s'accompagnent d'une respiration périodique de type Cheynes-Stoke. Deux étiologies sont à évoquer en priorité dans ce cas (ce qui constitue un diagnostic de centre très spécialisé) : l'insuffisance cardiaque gauche même méconnue et les atteintes tumorales, vasculaires ou dégénératives du système nerveux central.

Épidémiologie

La prévalence du syndrome d'apnées du sommeil chez les sujets d'âge moyen peut être estimée à au moins 2 % chez les femmes et 4 % chez les hommes, ces pourcentages correspondant au nombre de sujets présentant à la fois des apnées et des symptômes diurnes et pouvant de ce fait justifier d'une prise en charge thérapeutique spécifique (5).

Morbidité, mortalité

Le Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil (SAOS) est considéré aujourd'hui comme un problème de Santé Publique (1) du fait de sa fréquence et des morbidités neuropsychiques et cardio-vasculaires qui lui sont attribuées. La morbidité neuropsychique (troubles cognitifs...) lui est facilement imputable, essentiellement du fait des modifications drastiques observées sous l'effet du traite-

Références à consulter sur le site de la Société : www.neurosciences.asso.fr

Syndrome d'apnées du sommeil : actualités et perspectives (suite)

ment de référence que constitue la Pression Positive Continue (6). Cette relation "causale" est beaucoup plus difficile à établir concernant la pathologie cardio-vasculaire. Certes, il est clairement établi qu'une stimulation adrénergique nocturne (7) et une augmentation de l'activité adrénergique diurne sont provoquées par la répétition des apnées. Il existe, probablement associée à celle-ci, une dysrégulation du système nerveux autonome. Cependant, les preuves formelles d'une relation causale entre syndrome d'apnée obstructive du sommeil et hypertension artérielle manquent. Aucune des études établissant le SAOS comme un facteur de risque indépendant n'a pris en compte la totalité des autres facteurs de risque, notamment la distribution des graisses (obésité viscérale). C'est ce qui amène le groupe d'Oxford, en réexaminant l'ensemble des données disponibles, à considérer qu'il existe probablement chez l'homme une relation indépendante entre SAOS et pression artérielle diurne, mais que son ampleur et sa signification clinique restent à établir.

Les risques relatifs s'établissent en résumé de la façon suivante :

- 2 pour l'Hypertension Artérielle
- 3 pour l'Insuffisance Coronarienne.
- 4 pour les Accidents Vasculaires Cérébraux

Le taux d'accidents de voiture est significativement augmenté chez les patients apnéiques par rapport à la population générale (9). De même, lorsque ces patients sont placés *in situation* en utilisant des simulateurs de conduite, leur nombre d'erreurs est augmenté par rapport à une population contrôle. Le traitement par la Pression Positive Continue semble efficace pour diminuer ce risque. Des dispositions juridiques ont été mises en place en France et dans les autres pays européens, qui restreignent l'accès au permis de conduire, sauf mise en place d'un traitement efficace (J.O. République Française, mai 1997). Le problème se pose de la même manière pour les accidents du travail mais les données sont beaucoup plus limitées pour ce qui concerne l'augmentation du risque.

Les éléments conduisant à la suspicion diagnostique

Le diagnostic de syndrome d'apnée obstructive du sommeil repose sur une présomption clinique. Il peut utiliser une première étape de détection par des moyens simplifiés (oxymétrie, estimation du débit par la pression nasale (10), sons trachéaux, etc.). Il doit habituellement reposer sur une polygraphie complète. Les éléments les plus importants pour le diagnostic sont l'existence

d'efforts respiratoires anormaux reflétant la nature obstructive des événements respiratoires et la fragmentation du sommeil d'origine respiratoire (11).

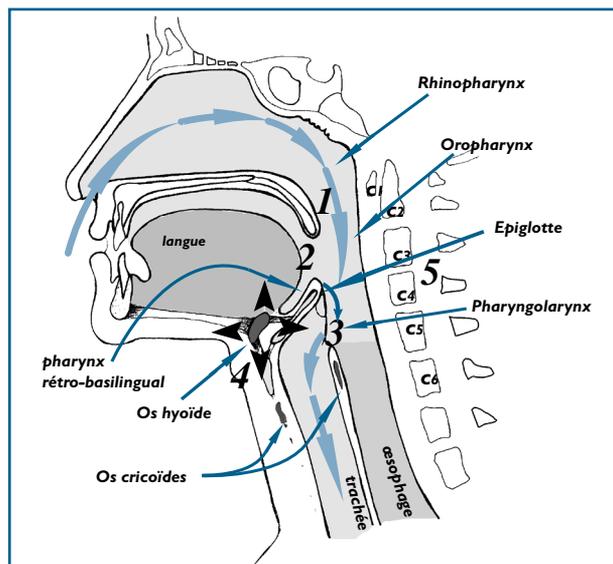
Les critères diagnostiques ont été récemment réévalués par un groupe d'experts auquel nous avons participé (12). Le diagnostic doit être porté lorsqu'il existe A ou B plus C :

A. Somnolence diurne excessive, non expliquée par d'autres facteurs.

B. Deux au moins des critères suivants :

- ronflement sévère ;
- arrêts respiratoires, étouffements nocturnes ;
- éveils nocturnes répétés ;
- sommeil non réparateur ;
- fatigue diurne ;
- altération de la concentration.

C. Au moins cinq apnées, plus hypopnées, plus épisodes de haute résistance par heure de sommeil.



- a. Le collapsus survient au niveau du pharynx rétro-vélaire (oropharynx). Il existe en général un crochet antérieur ou postérieur du voile du palais qui, en augmentant brutalement les résistances, précipite la survenue du collapsus pharyngé (1).
- b. Le collapsus s'étend vers le bas, au niveau du pharynx rétro-basilingual dans la plupart des cas (2), voire, plus rarement, au niveau du pharyngolarynx (3)
- c. Il existe une persistance des efforts respiratoires malgré l'obstacle pharyngé avec des efforts de lutte dont témoignent les mouvements de l'os hyoïde (4, têtes de flèches noires) cranio-céphaliques et de la colonne cervicale (5) antéro-postérieurs.
- d. La fin du collapsus survient lors d'un micro-éveil qui permet la réouverture du pharynx en augmentant brusquement l'activité tonique et phasique des muscles dilatateurs du pharynx.

Figure 1 : Représentation schématique du collapsus pharyngé. D'après les résultats de l'étude de Pépin et coll., *Thorax*, 1992;47 :150-6.

Traitement du syndrome d'apnées du sommeil

Le traitement du SAS a pour objectif de supprimer les événements respiratoires anormaux mais également de restaurer une structure de sommeil normale. Le traitement de référence reste la Pression Positive Continue, c'est-à-dire l'application d'une attelle pneumatique par un masque nasal qui permet de prévenir la survenue du collapsus pharyngé et induit une augmentation de la surface de section pharyngée. Le traitement doit être poursuivi au long cours et tout arrêt, même de courte durée, se solde par une récurrence du SAS. Malgré le caractère contraignant de cette thérapeutique et l'existence de fréquents effets secondaires (irritation nasale, en particulier), le bénéfice clinique est tel que l'observance du traitement est élevée.

La réduction du poids corporel est un objectif primordial quel que soit le plan de traitements. Si l'amaigrissement peut éventuellement suffire pour un SAOS modéré, dans les autres cas, il demeure un traitement d'appoint en complément d'une autre thérapeutique. La plupart des substances anesthésiques, anxiolytiques, neuroleptiques ou myorelaxantes peuvent entraîner une dépression sélective des muscles dilatateurs du pharynx. Il en est de même pour l'alcool. Des précautions sont donc impératives de ce point de vue.

Quelles sont les alternatives actuelles à la Pression Positive Continue ?

Au cours du SAOS sévère, l'alternative logique, chez des sujets jeunes en particulier, est une solution chirurgicale. L'uvulo-palato-pharyngoplastie ne constitue pas un traitement du SAOS sévère (14). Seule une chirurgie maxillo-faciale peut être envisagée, la chirurgie bi-maxillaire étant associée à des taux de succès de près de 80 % (15). Il s'agit cependant d'une chirurgie lourde en terme de morbidité associée. La stimulation du nerf hypoglosse reste une technique très expérimentale dont la faisabilité reste à établir. Enfin, même s'il ne s'agit pas d'un traitement de première intention dans le SAOS sévère, la mise en place d'une prothèse de propulsion mandibulaire (appareillage dentaire permettant d'accroître les dimensions du pharynx) peut être tentée en cas d'impossibilité ou d'échec des traitements habituels.

Au cours du SAOS modéré ou du syndrome de haute résistance, la Pression Positive Continue, même si elle est le traitement de recours, n'est pas le traitement de

première intention. L'alternative la plus intéressante est, dans ce cas, la mise en place d'une prothèse de propulsion ou d'avancée mandibulaire. Les études comparant l'efficacité de la Pression Positive Continue et des prothèses tendent à montrer une efficacité moindre à la fois sur l'Index Apnées et Hypopnées et sur la fragmentation du sommeil, mais une préférence des patients pour les prothèses. L'observance à moyen et long terme reste à établir. Surtout, il existe des contre-indications à la mise en place d'une prothèse au niveau de l'articulation temporo-mandibulaire, en particulier aux niveaux dentaires et parodontaux. La chirurgie peut également être envisagée. La chirurgie maxillo-faciale peut paraître lourde dans le contexte. La chirurgie des parties molles, dont l'efficacité au long cours reste discutée, nécessite une absence d'implication du pharynx rétro-basilingual, une absence de surcharge pondérale et des précautions péri et postopératoires.

Enfin, alors que jusqu'à présent le traitement pharmacologique était assez décevant, des médicaments modifiant la structure du sommeil et l'activité des muscles des voies aériennes supérieures sont en cours d'évaluation.

Conclusions

La pathologie au cours du sommeil est une maladie fréquente qui reste encore largement sous-diagnostiquée. Les nouvelles techniques diagnostiques vont permettre d'envisager le diagnostic à une échelle beaucoup plus large. Les mécanismes qui conduisent au collapsus pharyngé restent largement méconnus. L'hypothèse d'une atteinte neurogène à ce niveau, telle que nous l'avons identifiée au niveau des nerfs périphériques, a été formulée mais devra être confirmée.

Enfin, des perspectives existent quant à l'utilisation de cibles pharmacologiques au niveau du tronc cérébral pour éventuellement modifier la structure du sommeil et augmenter l'activité des muscles dilatateurs du pharynx. ■

Laboratoire du Sommeil et Preta TimC
UMR CNRS 5525, CHU Grenoble 38043
PLévy@chu-grenoble.fr

Références à consulter sur le site de la Société :
www.neurosciences.asso.fr