



Dans le domaine des sciences du vivant, trois grands axes de recherche émergent assez nettement. Ils relèvent de la cancérologie, de l'infectiologie et des neurosciences (neurosciences, sciences cognitives). Leur est associée une des forces lyonnaises : l'imagerie biomédicale. Voyons-les tour à tour.

pour autre mission l'élaboration des stratégies scientifiques de lutte contre la maladie et d'identification des cancérrogènes. Dès 1975, le CIRC met en garde contre les effets de l'amiante ; les chercheurs du CIRC démontrent le rôle du virus d'Epstein-Barr dans des lymphomes et participent à l'identification du virus de l'hépatite B dans le cancer du foie et des virus des papillomavirus dans celui du col de l'utérus. Au niveau national, Lyon a aussi été pionnière dans les études de prédisposition héréditaire au cancer, notamment *via* des recherches portant sur les polyendocrinopathies et les cancers du sein et de l'ovaire, activité qui a abouti à l'ouverture de plusieurs centres de conseil génétique des tumeurs familiales.

Actuellement, une nouvelle dynamique consiste à regrouper sur un même site les acteurs clés de la recherche sur le cancer. Elle bénéficie de la double mobilisation des organismes publics de recherche, dont le CNRS et l'Inserm, mais aussi des collectivités territoriales. La création, dès 2002, d'un réseau de recherche sur le cancer a été souhaitée par les collectivités locales ainsi qu'un groupe d'industriels et de cliniciens. Cette volonté s'est concrétisée par la création du

Cancéropôle Lyon Rhône-Alpes Auvergne (Clara), structure visant à mutualiser les moyens et les compétences régionales, à renforcer les réseaux et les interactions dans les différents secteurs de la cancérologie. La force du Clara repose sur les synergies entre les pôles de Lyon, Grenoble, Saint-Étienne et Clermont-Ferrand, et sur un réseau dense d'acteurs académiques et industriels, qui font de cette région un terreau privilégié pour l'émergence de projets de recherche de taille européenne dans le domaine du cancer. L'impact de ce regroupement des forces a bénéficié d'une nouvelle impulsion via la création de la fondation Synergie Lyon Cancer. Cette fondation témoigne de l'excellence lyonnaise en cancérologie, puisque Synergie Lyon Cancer a été le seul projet français relatif au cancer sélectionné par le Ministère de la recherche dans le cadre des appels d'offres CTRS/RTRS (Centres thématiques de recherche et de soins, réseaux thématiques de recherche et de soins). Cette fondation a pour ambition de fédérer les meilleures équipes de recherche et équipes de soin, publiques et privées, en cancérologie. Son objectif est de favoriser les interactions afin d'accélérer l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et le

Le CNRS et la cancérologie lyonnaise

Historique et contexte

La prévention, le traitement ainsi que la recherche sur le cancer font partie des grandes priorités de la région lyonnaise depuis plusieurs décennies. Un centre de lutte contre le cancer avait déjà été créé en 1923 à Lyon par le chirurgien Léon Bérard (1870-1955). Le Centre Léon Bérard (CLB) de Lyon fait aujourd'hui partie des Centres régionaux de lutte contre le cancer (CRLCC). En 1965, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) qui dépend de l'OMS s'implante à Lyon pour coordonner et mener des recherches sur l'épidémiologie des cancers et sur les mécanismes de l'oncogenèse. Il a

développement de traitements innovants. Les chercheurs du CNRS sont fortement investis dans ce réseau.

Le CNRS : un acteur central de la cancérologie lyonnaise

La recherche en cancérologie à laquelle le CNRS est activement associée a aujourd'hui une place prépondérante au niveau de l'agglomération lyonnaise et elle dispose d'un contexte extrêmement favorable à son essor, à travers :

- un réseau dense d'unités de recherche d'excellence se consacrant au cancer, situées au cœur des centres de soins et rattachées au CNRS ainsi qu'aux universités, à l'Inserm, au CEA, à l'ENS et regroupées suivant deux Instituts fédératifs : l'IFR Pôle Est de Lyon et l'IFR Biosciences Lyon Gerland (Voir encadré page 46) ;
- des champs d'expertise dans les domaines de l'épidémiologie, de la recherche clinique, de la biologie moléculaire et de la recherche de transfert, champs reconnus et soutenus au niveau national ou international,
- un réseau dense d'établissements de soins, à vocation hospitalo-universitaire : les Hospices civils de Lyon (HCL), le Centre Léon Bérard (CLB),
- de grands équipements et des plates-formes technologiques de pointe : réseau intégré des plates-formes technologiques dans le domaine des sciences de la vie, plate-forme académique de criblage pharmacologique et modélisation de l'effet des traitements anticancéreux, plate-forme d'aide

à la recherche clinique en cancérologie, banques de tumeurs organisées ou centres de ressources biologiques,

- la création d'un centre de traitement anticancéreux par hadronthérapie, le Centre national Etoile, inscrit dans le Plan Cancer et qui accueillera ses premiers patients en 2012,
- un enseignement de haut niveau dans le domaine de la médecine et des sciences de la vie avec les universités et l'École normale supérieure (ENS) à Lyon,
- un réseau de collaborations au niveau national et international. Les équipes de recherche coordonnent ou participent à de grands projets européens dans le domaine du cancer,
- un réseau de partenariat industriel dynamique allant des *start-up* aux grandes entreprises à l'échelle mondiale, a permis de créer des partenariats avec les équipes régionales dans le domaine du cancer.

Des structures aux services de la recherche en cancérologie

L'ensemble de ces recherches peut s'appuyer sur des structures et équipements en matière de :

- Génomique fonctionnelle et structurale - Les équipes disposent des instruments nécessaires pour le séquençage des gènes, l'identification de leurs mutations aussi bien que les approches nouvelles de génomique fonctionnelle,
- Protéomique - La recherche bénéficie de l'ensemble des dernières technologies en matière de microanalyse des

protéines,

- Modèles animaux - Les différentes équipes ont développé des modèles animaux pour tester et valider la pertinence de concepts nouveaux, tester ou identifier des marqueurs diagnostiques ou de nouveaux agents thérapeutiques,
- Imagerie et exploration fonctionnelle - Des plateformes issues du Génopole, et nommées Anipath et Animage, permettent l'analyse de modèles animaux via différentes techniques d'imagerie,
- Ingénierie et imagerie tissulaires et cellulaires - Des modèles tissulaires à façon sont proposés par la société Transat, qui utilise l'interférence ARN pour inhiber l'expression de protéines spécifiques dans des cellules. Les chercheurs disposent de plates-formes d'imagerie spécialisée dans l'exploration cellulaire,
- Criblage de molécules bioactives - Le LYDD (*Lyon Drug Discovery*), à Lyon, se situe dans le domaine de la protéomique à l'interface entre recherche publique et industrie pharmaceutique : il allie la plate-forme technologique de l'université Claude Bernard et la société Idealp Pharma, spécialisée dans la chimie de synthèse et le criblage de molécules bioactives. Le développement des produits présentant un intérêt diagnostique ou thérapeutique est assuré par le partenaire industriel.

Lutter contre le cancer : des appuis forts

Lyon bénéficie de la présence du pôle d'excellence d'Infectiologie,

Un axe majeur: la notion d'échappement tumoral

L'effort de recherche principal de Lyon, base du projet RTRS-Lyon-Synergie porté par Patrick Mehlen¹, directeur de recherche au CNRS, et par Gilles Salles, médecin, relève du concept d'échappement tumoral.

L'avenir en terme de traitement ne semble plus résider dans les thérapies dites «conventionnelles» actuelles que sont les radiothérapies ou chimiothérapies. La limite principale de ces traitements est qu'ils ne sont pas suffisamment sélectifs de la cellule tumorale ; l'efficacité thérapeutique repose donc sur le différentiel de toxicité du traitement entre cellules normales et cellules cancéreuses. Le futur appartient probablement aux thérapies dites ciblées. Ce type d'approche présuppose l'identification de marqueurs ou de caractéristiques cellulaires différenciant cellules tumorales et cellules saines, et la focalisation de l'activité thérapeutique sur les cellules tumorales pour ralentir leur prolifération, enclencher leur mort programmée (apoptose) ou les «affamer» en interférant avec leur approvisionnement en nutriments par voie sanguine (approche anti-angiogénique). Ce type de thérapies repose alors sur une recherche fondamentale de qualité qui doit permettre de mieux comprendre les différentes étapes de transformation d'une cellule normale vers une cellule tumorale capable d'essaimer dans l'organisme. Les principaux exemples actuels de thérapies ciblées et la majorité des thérapies encore en développement cherchent à cibler la prolifération incontrôlée des cellules tumorales. Lyon-Synergie-Cancer et le CNRS en particulier ont fait le pari de se concentrer sur les événements permettant à une cellule tumorale d'échapper aux différents points de contrôle mis en place par la cellule pour limiter son développement tumoral.

Le cancer : échappement à la mort cellulaire et sénescence

La transformation maligne est un processus multi-étapes lié à l'accumulation consécutive d'altérations génétiques et épigénétiques, chacune conférant un avantage prolifératif et conduisant à la conversion progressive de cellules normales en cellules cancéreuses. Pour devenir cancéreuses, les cellules doivent s'affranchir des différents systèmes de régulation et en particulier des deux mécanismes que sont l'apoptose et la sénescence. En effet, chaque cellule normale est programmée pour se diviser un certain nombre de fois, puis s'engage soit dans un processus de suicide cellulaire appelé apoptose, soit dans un processus de «végétation» définitif appelé sénescence. Les mécanismes de la mort cellulaire et plus récemment ceux de la sénescence sont largement étudiés dans le monde ; ils représentent une forte activité de recherche à Lyon. A. Patrick Arrigo² et Germain Gillet³ s'intéressent en particulier à la compréhension des mécanismes (protéines de la famille Bcl2, *Small Heat Shock Proteins*) qui s'opposent naturellement à la mort cellulaire et qui sont inactivés pendant la cancérisation. De son côté, Patrick Mehlen a mis en évidence la notion de récepteur à dépendance, des protéines membranaires qui contrôlent l'engagement des cellules vers l'apoptose en fonction de l'absence de molécules informatives dans le milieu environnant, ce signal de mort émis par ces récepteurs étant lui aussi altéré dans les cancers. Enfin, Eric. Gilson⁴ tente de comprendre les mécanismes de sénescence liés au raccourcissement de l'extrémité distale (que l'on nomme télomère). Ces équipes utilisent des modèles cellulaires *in vitro*, mais aussi tout un ensemble de modèles animaux comme la levure, le poisson-zèbre ou la souris, pour étudier ces mécanismes et montrer que leur dérégulation est associée à la formation et à la progression des cancers. L'équipe de Marc Billaud⁵ développe une recherche portant sur les mécanismes moléculaires liant une perte de polarité, des transitions épithélio-mésenchymateuses (EMT) et les étapes précoces et tardives du développement tumoral. Ce groupe vient de développer un modèle cellulaire original qui permet de réaliser des criblages à haut débit afin d'identifier des molécules capables d'inhiber l'EMT. Dans la même unité, l'équipe de Serge Manié vient de montrer que la protéine CD44, une molécule d'adhérence à la matrice extra-cellulaire exprimée de façon aberrante dans plusieurs types de cancers, subit un clivage protéolytique par des protéases de la famille des gamma-sécrétases et contribue directement à la transformation cellulaire. Les gamma-sécrétases sont la cible de médicaments en test clinique dans différentes pathologies humaines, dont la maladie d'Alzheimer, et l'étude de leurs effets anti-tumoraux est en cours d'investigation dans ce laboratoire.

immunologie, vaccinologie Lyon-Biopôle, labellisé centre d'excellence en vaccins et diagnostic, et qui regroupe un fort potentiel de chercheurs en infectiologie. Les collaborations dans le domaine du cancer s'articulent autour des cancers viro-induits (HPV, HBV, HCV, HTLV), de la biologie de la réponse immunitaire et des mécanismes d'échappement des tumeurs à la surveillance immunitaire.

L'étude des tumeurs cérébrales s'appuie sur le potentiel de niveau international de l'Institut fédératif des neurosciences de Lyon (Voir article Neurosciences ci-après). Dans le domaine de la neuro-oncologie, cet institut associe recherches fondamentales, précliniques et cliniques.

Le transfert de la recherche fondamentale à une recherche clinique performante

La recherche clinique à Lyon bénéficie d'un recrutement important de patients dans diverses pathologies tumorales. La recherche clinique et appliquée s'appuie également sur les banques et collections biologiques constituées par les établissements de soins, et dont l'excellence est reconnue par le ministère de la santé. En retour, les patients peuvent bénéficier des plus récentes innovations thérapeutiques en cancérologie.

Les équipes médicales de Lyon ont acquis une renommée internationale dans la conduite d'essais ayant permis de mettre au point et/ou de valider de nouvelles méthodes diagnostiques ou de nouvelles approches thérapeutiques. Elles poursuivent les recherches visant à

une optimisation des traitements. Cependant une bonne recherche clinique nécessite en amont une excellente recherche fondamentale qui permet de proposer de nouvelles approches thérapeutiques ou de nouveaux candidats médicaments qui pourront alors être testés en recherche clinique dans le futur. A ce jour, plusieurs idées issues de la recherche fondamentale réalisée au sein d'équipes ou d'unités associées au CNRS sont porteuses d'espoir thérapeutique mais aussi économique.

Ainsi, l'unité de P. Mehlen a montré qu'une molécule interférant avec l'un des récepteurs à dépendance est capable d'induire la mort de cellules cancéreuses *in vitro* et la régression des tumeurs chez la souris. Une société en création, issue de cette observation, aura donc pour mission de développer des médicaments candidats dont l'activité biologique sera d'induire la mort spécifique des cellules tumorales en ciblant ces récepteurs à dépendance. De même, la société Transat, qui est spécialisée dans la conception de nouvelles stratégies basées sur l'ARN interférence et qui est implantée à Saint-Priest, à proximité de Lyon, a été incubée au cours des trois premières années après sa création dans le laboratoire dirigé par Marc Billaud.

Marc BILLAUD⁶
billaud@univ-lyon1.fr
et Patrick MEHLEN⁷
mehlen@lyon.fnclcc.fr

1. Directeur du laboratoire Apoptose, cancer et développement, UMR5238, CNRS/UCBL/CLB

2. Professeur des universités, UMR5534, CGMC, CNRS/UCBL

3. Professeur des universités, UMR5086, IBCP, CNRS/UCBL

4. Professeur des universités, UMR5239, LBMC, CNRS/ENS Lyon/UCBL

5. Directeur du Laboratoire de génétique moléculaire, signalisation et cancer, UMR5201, CNRS/UCBL

6. Directeur du Laboratoire de génétique moléculaire, signalisation et cancer

7. Directeur du Laboratoire apoptose, cancer et développement



Les maladies infectieuses d'origine virale, bactérienne, parasitaire ou fongique sont responsables de plus de 17 millions de décès par an dans le monde, et, selon l'Organisation Mondiale de la Santé, un nouvel agent infectieux a été recensé tous les 8 mois au cours des trente dernières années.

Outre l'émergence d'agents pathogènes nouveaux, les maladies infectieuses se caractérisent depuis plusieurs années par la résurgence de pathologies que l'on pensait éradiquées et par l'apparition de plus en plus fréquente de résistances multiples aux traitements thérapeutiques traditionnels.

Ainsi, parmi les décès enregistrés, 90% sont dus essentiellement à six maladies majeures : les maladies respiratoires, le Sida, les maladies diarrhéiques, le paludisme, mais aussi la tuberculose et la rougeole.

En France, les maladies infectieuses sont la troisième cause de mortalité avec une moyenne de 30 000 décès par an.

D'une manière générale, l'infectiologie se définit comme la discipline qui étudie les maladies infectieuses au sens large, aussi bien sur le plan fondamental que sur le plan médical, et s'étend aux applications préventives et curatives qui en découlent.

Dans ce domaine, les laboratoires et les entreprises de Lyon et sa région sont particulièrement actifs et bien placés au niveau national et international.

Les enjeux

Les enjeux liés à l'infectiologie sont à la fois scientifiques et socio-économiques.

Au niveau des connaissances fondamentales, il s'agit tout d'abord de comprendre les mécanismes moléculaires mis en jeu lors de l'infection d'une cellule ou d'un organisme, animal ou végétal, par un agent pathogène qui va générer des modifications de structure et de fonction.

Il est nécessaire de connaître, d'une part, la nature et le mode d'action de l'agent infectieux, d'autre part, la composition et le comportement de l'hôte (immunologie) et, enfin, le détail des interactions qui se créent entre les deux partenaires.

Ensuite, la connaissance de ces mécanismes et de ces interactions représente un enjeu de santé publique. En effet, à partir de là, il est possible d'envisager

des stratégies de recherche innovantes conduisant à des applications médicales et vétérinaires aussi bien au niveau du diagnostic et de la prévention (prophylaxie, vaccinologie) qu'à celui du traitement (thérapie).

La démarche concerne non seulement les menaces biologiques naturelles qui peuvent aller jusqu'à des pandémies ou des épidémies, mais aussi les menaces provoquées, notamment dans le cadre du bio-terrorisme.

Par ailleurs, il faut souligner la création récente d'un Réseau thématique de recherche avancée (RTRA) «Innovations en infectiologie», devenu Fondation Finovi, qui vient en appui de ces différents centres et pôles de recherche.

Enfin, les recherches en infectiologie induisent un développement économique évident qui concerne, en premier lieu, l'activité des grandes entreprises pharmaceutiques. Ce développement se décline aussi à travers des collaborations et partenariats entre industriels et laboratoires de recherche publique. De même, il sous-tend la création de jeunes sociétés de biotechnologies ainsi que de PME/PMI dont le nombre dépasse la centaine sur la région lyonnaise.

Les structures

Le site de Lyon et ses environs représentent un potentiel exceptionnel en termes d'infectiologie, aussi bien au niveau académique qu'au niveau industriel.

Les recherches de ces laboratoires

s'articulent autour de 4 axes principaux :

- Interactions hôte-pathogène : virus émergents, mécanismes d'attachement et d'entrée des pathogènes, réplication, facteurs contrôlant la susceptibilité à l'infection, effets de l'infection sur la physiologie de la cellule-hôte, relations virus/bactéries et cancers, systèmes complexes et infection virale,
- Vaccinologie : base immunitaire et développement technologique, voies d'immunisation et recrutement des effecteurs immunitaires au site d'infection, utilisation des ligands des récepteurs comme adjuvants de vaccination,
- Bases moléculaires et structurales des protéines d'intérêt biomédical : entrée, réplication et assemblage des agents infectieux (ex : hépatites B et C), réponses immunitaires et physiologiques à l'infection, mécanismes moléculaires de la pathogénie virale et bactérienne, résistance aux antiviraux et aux antibiotiques, inhibiteurs spécifiques,
- Epidémiologie : analyse des déterminants impliqués dans l'apparition et la dynamique des pathologies infectieuses, évolution moléculaire des pathogènes, microorganismes endosymbiotiques.

La coordination de ces laboratoires est assurée plus particulièrement par un Cluster de recherche initié par la Région Rhône-Alpes et intitulé (naturellement) «Infectiologie».

La vocation du Cluster «Infectiologie» est d'encourager et soutenir des recherches de type fonda-

mental présentant des applications industrielles potentielles.

A cet égard, il est totalement complémentaire du Pôle mondial de compétitivité Lyon-Biopôle.

Ce pôle est porté par quatre groupes industriels majeurs : Sanofi-Pasteur, Merial, Bio-Mérieux, Becton Dickinson.

Son objectif est double : côté épidémiologie, mettre en place un réseau mondial de veille et de collaboration autour du laboratoire international de haute sécurité P4 pour développer des moyens de lutte contre les pathogènes émergents du type SRAS, grippe aviaire, chikungunya et autres infections graves ; côté industrie, renforcer le pôle lyonnais autour du diagnostic et des vaccins des pathogènes. Le but est de faire de Lyon un véritable bouclier sanitaire, à l'image du Centre de contrôle des maladies d'Atlanta, aux USA, et de tendre vers le développement d'une médecine personnalisée.

Dans le même contexte, il est prévu de créer un Centre d'infectiologie Lyon-Biopôle doté d'outils technologiques qui seront mis à la disposition des firmes pharmaceutiques, des centres hospitalo-universitaires et d'experts nationaux et internationaux de haut niveau dans le cadre d'une démarche partenariale portant sur des projets de recherche et développement.

Ce Centre complètera l'éventail des 8 Centres nationaux de référence (CNR) localisés à Lyon :

- Staphylocoques,
- Légionelles,

- Entérovirus,
- Grippe,
- Rougeole,
- Arbovirus,
- Fièvres hémorragiques et virales,
- Encéphalopathies spongiformes.

S'y ajoutent les 4 CNR gérés par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) :

- Fièvre aphteuse,
- Leucose bovine enzootique,
- Péripleumonnie contagieuse bovine,
- Rhino-trachéite infectieuse bovine.

Enfin, il est important de mentionner l'organisation du Forum mondial des sciences du vivant, intitulé Biovision, qui se tient à Lyon tous les deux ans, et de sa convention d'affaires, Biosquare, ainsi que le *World Vaccine Congress*, congrès mondial qui a lieu tous les ans.

La longue tradition de Lyon et sa région en matière d'infectiologie, impulsée il y a deux siècles par Marcel Mérieux et reprise par ses descendants, se perpétue et s'élargit avec dynamisme et détermination. Dans ce domaine, le potentiel actuel, public et privé, en termes de laboratoires de recherche et d'entreprises, est exceptionnel à plusieurs égards et fait de ce site l'un des plus importants au niveau mondial.

*Alain J. Cozzone*⁸

8. Professeur, Directeur de l'IBCP jusqu'en 2006



Un pôle important de recherche en infectiologie : l'Institut de biologie et chimie des protéines

L'IBCP¹⁰ a été créé au 1^{er} Janvier 1990 à la suite d'une réflexion commune du CNRS, de l'université Claude Bernard-Lyon 1 et des collectivités locales et régionales.

Dans sa forme actuelle, l'Institut comprend près de 200 personnes, dont environ la moitié de personnels permanents, répartis en 13 équipes de recherche. Il abrite, de plus, deux plates-formes technologiques : le Centre commun de microanalyse des protéines et l'Unité de production et d'analyse des protéines, et il constitue l'antenne «protéines» du Pôle Rhône-Alpin de Bioinformatique.

Plusieurs équipes travaillent dans le domaine de l'infectiologie et, pour cette raison, l'IBCP est l'une des composantes importantes du RTRA «Innovations en infectiologie», ainsi que du Cluster de recherche «Infectiologie» de la Région Rhône-Alpes. Il est également rattaché au Pôle mondial de compétitivité Lyon-Biopôle.

Les principaux axes de recherche en infectiologie concernent la structure et la fonction du virus de l'hépatite C, les mécanismes moléculaires responsables de la virulence des bactéries pathogènes (infections nosocomiales), l'analyse des protéines de résistance aux agents chimiothérapeutiques, et l'utilisa-

tion des nanobiotechnologies pour la détection précoce des infections. En particulier, l'IBCP pilote le réseau européen Virgil (*Vigilance against viral resistance : HCV, HBV and influenza*).

S'il est vrai que l'objectif initial de l'Institut était essentiellement de réaliser des travaux de recherche fondamentale, très vite est apparue la préoccupation de valoriser ces travaux, comme en témoignent les nombreux brevets déposés et les multiples contrats obtenus. Dans le même ordre d'idée, une unité de valorisation a été récemment implantée dans le bâtiment, qui permet à de jeunes chercheurs, publics ou privés, de tester la faisabilité d'un projet de recherche à finalité industrielle avant de se lancer éventuellement dans la création d'une start-up.

L'originalité de l'IBCP provient de son caractère interdisciplinaire fortement ancré, de la diversité des systèmes biologiques étudiés, de la multiplicité des concepts et des approches expérimentales mis en œuvre, et de la complémentarité exemplaire entre recherche et formation. L'IBCP se présente aujourd'hui comme un Centre international de protéinologie de première importance, quasi unique en France.

Site du laboratoire :
<http://www.ibcp.fr>

Alain J. COZZONE¹¹

10. UMR 5086, CNRS/UCBL

11. Professeur, Directeur de l'IBCP jusqu'en 2006



Les sciences cognitives à Lyon

Depuis 1988, la communauté lyonnaise et rhônalpine a été mobilisée dans le cadre du Programme interdisciplinaire de recherches national «Cognosciences», que dirigeait le neuroscientifique André Holley, spécialiste de la mémoire olfactive, et qui avait son siège à Lyon. Puis, en 1997, autour de Pierre Jacob et de Marc Jeannerod, un intense travail d'échanges scientifiques et épistémologiques a été mené à Lyon, qui a culminé en mars 1998 avec le colloque inaugural de l'Institut des sciences cognitives (ISC).

La création de l'ISC supposait que soit fait un choix dans le vaste champ des thématiques possibles : l'étude des processus cognitifs en relation avec le support biologique paraissait correspondre à une demande dans plusieurs domaines critiques dont l'état d'avancement justifiait une approche concertée par des spécialistes de disciplines différentes mais travaillant en synergie et sous le même toit. Les mécanismes du langage, ceux de la représentation de l'intention et de l'action, les mécanismes de la reconnaissance et de la mémorisation, les émotions, figurent parmi ces problèmes.

L'organisation du laboratoire en petites équipes de disciplines différentes devait permettre la définition d'objets de recherche et de méthodes nouveaux et véritable-

ment intégrés entre disciplines, comme en témoignent les publications de l'ISC.

Quelques exemples en donneront une illustration. Citons les recherches communes :

- aux psychologues, aux psychiatres et aux neuroscientifiques utilisant les méthodes de neuro-imagerie sur la reconnaissance et la mémorisation des visages, avec des comparaisons entre des sujets schizophrènes et des sujets témoins ;
- aux psychiatres, aux pragmaticiens et aux philosophes utilisant les concepts de la théorie de l'esprit et les méthodes de neuro-imagerie avec de jeunes autistes ;
- aux syntacticiens et aux neuroscientifiques portant sur la lecture, l'écriture, la motricité ;
- aux psychologues spécialistes de la mémoire et aux mathématiciens spécialistes du traitement automatique du langage sur le lexique mental ;
- aux neuroscientifiques et aux économistes, sur des thématiques comme celles des prises de décision, du regret ou de la récompense ;
- aux neuroscientifiques et aux pragmaticiens sur des thématiques comme celles du raisonnement ou de la causalité ;
- réflexion épistémologique commune aux neuroscientifiques, aux linguistes, aux modélisateurs et aux philosophes sur la portée des modèles animaux en neurosciences mais aussi sur la portée des concepts et des méthodes évolutionnistes en sciences cognitives.

L'ouvrage publié en 2003 par le philosophe Pierre Jacob et par le neurophysiologiste Marc Jeannerod, *Ways of Seeing the Scope and Limits of visual Cognition*, témoigne de la portée d'une démarche pluridisciplinaire réellement intégrative.

Aujourd'hui, les «sciences cognitives en relation avec le support biologique» ont progressé dans la région lyonnaise, comme le montrent la richesse des travaux en neurosciences cognitives des laboratoires réunis dans le cadre de l'Institut fédératif des neurosciences de Lyon, la progression des recherches en sciences cognitives observée dans le cadre de l'université Lyon 2 et du CNRS en psychologie et en linguistique, le développement de recherches en modélisation cognitive au Laboratoire d'informatique en images et systèmes d'information (Liris)¹², l'évolution des enseignements en sciences cognitives et en neurosciences dans les universités Lyon 1 et Lyon 2, l'inscription des sciences cognitives dans les programmes de la nouvelle Ecole normale supérieure Lettres et sciences humaines (ENSLSH).

L'Institut des sciences cognitives abrite aujourd'hui le Centre des neurosciences cognitives de Lyon¹³ et le Laboratoire sur le langage, le cerveau et la cognition¹⁴. Ces laboratoires, aux programmes de recherches plus resserrés mais qui restent pluridisciplinaires, sont tous les deux rattachés au département des sciences de la vie du CNRS et à l'université Claude Bernard-Lyon 1. Ils disposent des grands atouts de l'ISC et sont porteurs de l'approfondissement des thématiques et de l'intégration des problématiques

réalisées dans l'environnement de l'ISC depuis dix ans. Le travail permis par la présence à Lyon d'une communauté de cliniciens chercheurs aussi bien en psychiatrie qu'en neurologie s'est développé au cours des ans. Il a ouvert des champs de recherche prometteurs pour une meilleure compréhension de pathologies telles que la schizophrénie, l'autisme, les pathologies du langage, les retards mentaux. Il a permis aux chercheurs en neurosciences de confronter leurs méthodes et leurs concepts à ceux des cliniciens mais aussi à ceux des psychologues expérimentaux, des linguistes et des philosophes. Tous ont bénéficié des progrès réalisés en neuro-imagerie, aussi bien dans la mise au point des appareils d'observation que dans la maîtrise de l'ingénierie informatique nécessaire à la mise en place de protocoles de qualité et que dans la maturation des protocoles expérimentaux. Dans les toutes dernières années, s'est renforcée la part de la pédopsychiatrie et de la neuropédiatrie, dans leurs relations avec le monde de la clinique. Dans le contexte de l'ouverture prochaine tout près de l'hôpital neurologique d'un nouvel hôpital des Hospices civils de Lyon, l'Hôpital mère-enfant, cela permettra de consolider ces thématiques si importantes que sont les neurosciences du développement, la neurogénéétique, l'étude des relations entre le développement du langage et les troubles du comportement.

Sites : <http://www.isc.cnrs.fr> et <http://l2c2.isc.cnrs.fr>

Marc JEANNEROD¹⁵
et Patrice BERGER¹⁶

12. UMR5205, CNRS/Insa Lyon/UCBL/

Université Lyon 2/Ecole centrale de Lyon
13. CNC, UMR5229, CNRS/UCBL
14. L2C2, UMR5230, CNRS/UCBL
15. Professeur des universités, Directeur de l'ISC de 1997 à 2002
16. Ingénieur d'études CNRS, UMR5230, CNRS/UCBL



Le cycle veille-sommeil rythme la vie de l'ensemble des animaux. Il devient plus complexe chez les homéothermes avec l'apparition du sommeil paradoxal. S'additionnant au sommeil conventionnel à ondes lentes, ce deuxième état de sommeil doit son nom au Pr. Michel Jouvet (Médaille d'Or du CNRS)¹⁷ qui, en 1959, a découvert «un peu par hasard» chez le chat un nouvel état de fonctionnement du cerveau. Le sommeil paradoxal, qui n'est pas un stade de sommeil lent léger comme le pensaient à l'époque les chercheurs américains, se caractérise par une atonie musculaire paradoxalement accompagnée d'une activité cérébrale identique à celle de l'éveil. La découverte que le sommeil paradoxal est le support des rêves a provoqué à l'époque un engouement considérable. Michel Jouvet a créé à Lyon un laboratoire mixte Inserm/CNRS, avec comme objectif le décryptage du réseau neuronal responsable du cycle veille-sommeil et de sa régulation physiologique. Ce laboratoire a ouvert un domaine entièrement nouveau des neurosciences fondamentales et est resté un centre de classe mondiale pendant près de quarante ans, accueillant et formant quelques-

uns des meilleurs spécialistes mondiaux du domaine comme Barbara Jones ou Allan Hobson. Le laboratoire a atteint sa taille maximale (90 personnes) au début des années 1980. L'incontestable renommée du Pr. M. Jouvet en Europe, aux USA mais aussi au Japon, propulsa alors la France en tête de la compétition internationale. Très rapidement, l'équipe de Michel Jouvet mit en évidence les comportements oniriques qui surviennent lorsque le système responsable de l'atonie musculaire est détruit, prouvant ainsi l'existence de comportements moteurs stéréotypés au cours du rêve.

Michel Jouvet est également le père de la théorie monoaminergique de la régulation des états de vigilance rapportée en 1972, dans un article célèbre auquel se réfèrent encore très fréquemment les travaux actuels. Cette théorie, affinée depuis, place les monoamines au cœur des mécanismes de régulation de l'éveil, du sommeil lent et du sommeil paradoxal. Parallèlement à l'approche expérimentale chez l'animal, des approches cliniques fructueuses ont été développées. Le laboratoire a en particulier découvert les propriétés éveillantes d'une molécule (le Modafinil) qui reste aujourd'hui la plus efficace pour traiter efficacement l'hypersomnie et la narcolepsie, deux pathologies du sommeil très invalidantes.

Cependant, dès les années 1990, un certain déclin de cette thématique de recherche a été constaté, plusieurs facteurs y contribuant. Tout d'abord, contrairement aux USA, la médecine du sommeil n'a pas été reconnue

«Machine à peser les rêves»

André Dittmar (INL - CNRS/Insa/ECL/UCBL, Génie biologique et médical) a conçu et réalisé cette machine à peser les rêves à la demande de M. Jouvet :

- Le sujet, volontaire, est fixé fermement sur un lit oscillant.
- Le réglage de zéro est effectué pendant la phase de sommeil lent.
- Pendant la phase de «sommeil paradoxal» il se produit une vasodilatation des mains et des pieds et une érection chez les hommes.
- En conséquence, le centre de gravité se déplace vers les pieds.
- Le lit s'incline donc du côté des pieds.
- Ce mouvement est transmis par une entretoise à une buse mobile.
- Le sable (fluide) coule à travers la buse et est dirigé dans un réservoir rotatif à double paroi avec une case pour 5 minutes.
- Ainsi, pour chaque phase de rêve, il y a un petit tas de sable... en le pesant on a le «poids du rêve».

La technologie est celle du XVIII^e siècle utilisant bois, laiton, acier, verre.

Cette machine est décrite en partie dans le livre de Michel Jouvet «Le château des songes» édité en 1992 chez Odile Jacob. Elle a été exposée sur le stand «historique des sciences et technologies» lors du congrès mondial «29th Annual Conference of the IEEE Engineering and Biomedical Society» Lyon 23-26 Août 2007, conférences dont André Dittmar était l'un des principaux organisateurs.



comme une spécialité à part entière et les autorités ont de fait diminué leurs investissements dans la recherche fondamentale. Le train du post-génomique a été également manqué, faute de recrutement de jeunes chercheurs formés à ces nouvelles approches. A ces deux problèmes majeurs est venue s'ajouter une trop faible interaction entre la clinique et la recherche fondamentale chez l'homme et l'animal. Finalement, la retraite de M. Jouvét, le leader charismatique du domaine, a déstabilisé ce champ de recherche.

Mais deux nouveaux laboratoires, dirigés respectivement par J.S. Lin et P.-H. Luppi, deux élèves de Michel Jouvét, ont récemment été créés. Ils ont repris le flambeau de l'étude du sommeil et connaissent un développement constant depuis leur création, avec comme thèmes de recherche les mécanismes responsables de la genèse du sommeil paradoxal, la relation entre sommeil paradoxal et apprentissage, mais aussi la régulation de l'éveil et l'étude de pathologies du sommeil telles que la narcolepsie. Ces deux laboratoires regroupent à Lyon la grande majo-

rité des chercheurs français sur le sommeil.

Pierre-Hervé LUPPI¹⁸
vcharlon@sommeil.univ-lyon1.fr

17. La découverte du sommeil paradoxal est décrite par Michel Jouvét dans son article «La naissance du sommeil paradoxal comme troisième état du cerveau», in : *La lettre des neurosciences, Bulletin de la société des neurosciences*, n°20- printemps été 2001.

18. Directeur de recherche, directeur du laboratoire de Physiopathologie des réseaux neuronaux du cycle veille-sommeil, UMR5167, CNRS/UCBL.

Témoignage : Merci au CNRS

par Michel Jouvét, médaille d'or

Voici quelques souvenirs du CNRS qui surnagent en désordre dans la mémoire de mon cerveau de «*Living fossil*».

1955. La statue du commandeur : droit et grand, cheveux longs, yeux bleus ou gris selon son humeur - c'est le doyen Hermann, Président de la commission de physiologie du CNRS. Il avait compris que le «préparateur non rétribué de l'Ecole des hautes études» que j'étais devenu après mon internat était vraiment passionné par la recherche. Il me faisait souvent venir dans son bureau quand il signait son énorme courrier de doyen et me racontait sa guerre de 14-18. «Jouvét ! me disait-il, vous me croirez si vous voulez, en 1914, j'étais médecin auxiliaire et j'ai fait la retraite d'août 1914. Pendant 8 jours, j'ai marché en dormant, ou je dormais en marchant. Comment vous expliquez cela, vous le spécialiste du sommeil des chats ?» Bien sûr, je n'avais pas d'explication, car «les chats n'ont jamais fait la guerre».

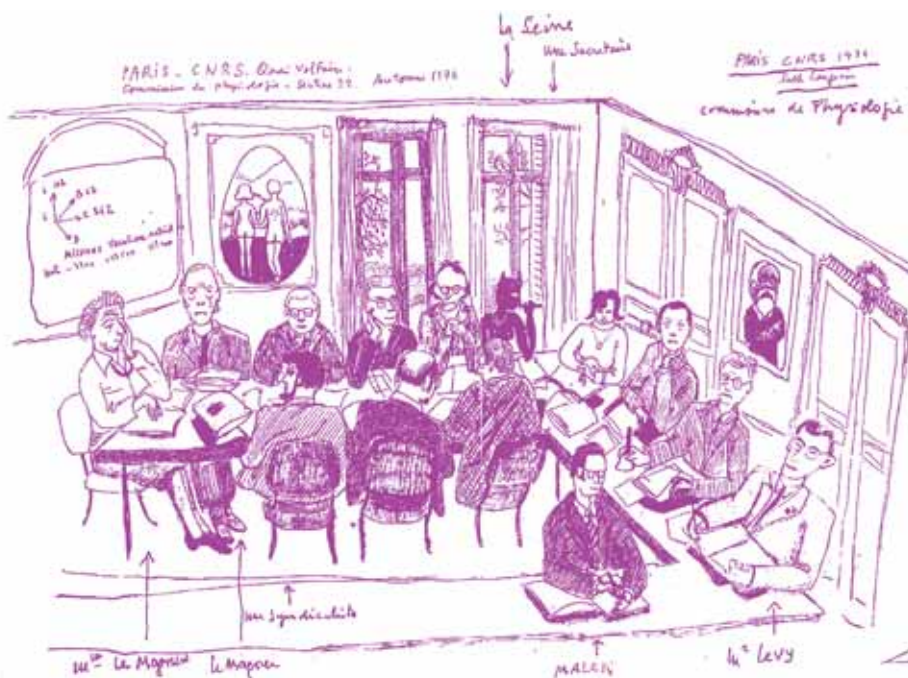
Un soir, le doyen Hermann entra dans mon laboratoire, il jeta un coup d'œil sceptique sur les enregistrements EEG (électroencéphalogramme) qui se déroulaient... «C'est bien d'enregistrer le cerveau, me dit-il ; mais cela ne vous renseigne pas sur l'organisme. Vous devriez enregistrer en même temps la tension artérielle, le cœur et pourquoi pas l'activité des muscles... sinon vous ne comprendrez rien à ces rythmes». (Il avait raison : il me fallut presque six mois pour suivre son conseil en enregistrant l'activité des muscles de la nuque chez des chats, ce qui me permit de découvrir, avec François Michel, le sommeil paradoxal) «Mais, Jouvét, continua le Doyen, comment vivez-vous maintenant, puisque vous êtes «préparateur non rétribué ?» Je lui répondis que j'avais obtenu en 1953 un diplôme de médecin du travail et que j'exerçais une vacation par semaine aux «Saucissons Olida». «Alors, il vous faut vite rentrer au CNRS», me répondit-il. C'est ainsi que j'entrai dans cette grande maison en 1956 comme attaché de recherche, et en 1957 comme chargé de recherche.

1961. Le Doyen Hermann était président du Jury d'agrégation de médecine expérimentale - c'est ainsi que je devins maître de conférence agrégé et quittai le département de physiologie pour occuper la moitié du département de médecine expérimentale. C'est avec regret que j'ai quitté mes deux pièces de physiologie car j'abandonnais mon contact quasi quotidien avec le grand physiologiste.

1969-1979. Nommé à la commission 22 de physiologie du CNRS (en même temps qu'à la commission 8 de l'Inserm) je commençai à mieux connaître les mécanismes du CNRS. En même temps commencèrent les innombrables voyages à Paris (jusqu'à 20 en un mois). C'était avant le TGV. Il fallait prendre le matin un petit avion à l'aéroport de Bron pour atterrir à Orly sud. Au retour on perdait un temps considérable les jours de brouillard car l'avion atterrissait à l'aéroport de Grenoble. A cette époque le CNRS était situé quai Anatole France. Il y avait une belle entrée en marbre où stationnaient des chercheurs en quête de renseignements. La commission 22 siégeait au premier étage dans la salle Langevin où trônait la photographie de Langevin avec sa belle barbe blanche. Je me souviens surtout du Professeur Le Magnen assis en face de moi. Il était aveugle. Accompagné de sa femme, il pouvait, sans hésiter, raconter pendant une demi-heure les recherches d'un laboratoire ou la vie d'un chercheur. Les séances étaient interrompues vers 10 h par l'entrée du chariot apportant le café, le thé et les petits gâteaux. Souvent le Directeur des sciences de la vie, M. Lévy, venait assister, silencieux à nos discussions. Il fut plus tard remplacé par mon grand Ami, le regretté Robert Naquet avec qui je communiquais par grimace ou clin d'œil. Je sortais toujours des commissions de recrutement du CNRS (ou de l'Inserm) avec un fort sentiment de culpabilité, car il n'était pas toujours possible de recruter les meilleurs chercheurs (que l'on avait pu rencontrer). Le hasard de certains votes, souvent arrangés secrètement à l'avance, aboutissait au recrutement de chercheurs moins brillants et moins motivés...

1980. Il me fut difficile de donner une réponse négative au coup de téléphone de Mme Saunier-Séité qui était Secrétaire d'état de la recherche et il me fallut accepter de faire partie du Conseil d'administration du CNRS (en même temps que j'étais nommé au Conseil scientifique de l'Inserm). J'étais assis dans le bureau du conseil

d'administration à gauche du Directeur du CNRS, M. Ducuing et de Charles Thibault, le Président. Il y avait du beau monde autour de la table : Louis Néel, robuste et carré, qui défendait avec passion le magnétisme à Grenoble ; le Président du Patronat Français, Yvon Gattaz ; M. Lagardère, toujours très bien habillé en noir, et muet ; Jacques Lions et G. Dagron, du Collège de France, et d'autres que j'ai oubliés. L'un des rôles du Conseil d'administration était de partager le fromage du budget entre la physique (qui obtenait



presque la moitié), les sciences de la vie et les sciences humaines ; Or il m'apparaissait que le directeur du CNRS était inquiet de sa santé. Je ne manquais jamais de m'enquérir de son sommeil, de remarquer sa pâleur, la rapidité de son pouls. Peu à peu j'arrivai à le convaincre d'augmenter le budget des sciences de la vie au dépend des physiciens - car il fallait bien trouver un vrai remède contre l'hypertension !

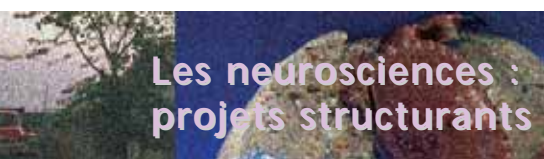
1981. J.-P. Chevènement, nommé Ministre de l'Industrie et de la recherche, décide d'imposer au CNRS le changement du Directeur des sciences humaines en faisant nommer M. Godelier, un très remarquable ethnologue à la place de C. Morisson – c'était un vrai coup d'état pour le microcosme des universitaires et il commença à régner un vent de révolte au CNRS. Un jour de décembre 1981, vers 11 h, la porte s'ouvrit brusquement pendant une séance du Conseil d'administration et toute une bousculade de chercheurs et de techniciens envahit la salle du Conseil en insistant pour participer à nos travaux. Le Directeur devint tout pâle, le Président se leva et nous quittâmes la salle aussi dignement que nous le pouvions. J'en profitai pour envoyer ma démission à J.-P. Chevènement avec tous les membres scientifiques (sauf M. Néel) (je me vengeai épistolairement de Chevènement dans un roman *Le château des songes*, – 1992, en faisant dire à un pêcheur de la Dombes : «La carpe est franche, mais le chevesne ment...»).

1989. Un matin de novembre 1989, je reçus un coup de téléphone de M. Kourilsky, Directeur du CNRS : «J'ai le plaisir de vous annoncer que le CNRS vous a attribué la médaille d'or pour 1989». Je lui fis part de ma surprise, de ma reconnaissance et de la fierté d'avoir reçu une si belle récompense. Il m'est agréable encore aujourd'hui de remercier les amis qui ont soutenu ma nomination. Certains ont disparu comme Robert Naquet. D'autres sont encore là comme Madame Bonnifet qui, en diplomate souriante et efficace, a toujours su nous aider à résoudre les nombreux problèmes qui surviennent toujours entre Lyon et Paris. Cette médaille d'or me conduisit à prononcer le discours d'usage devant l'amphithéâtre de l'ancien CNRS (quai A. France). P. Curien, que je considère comme le meilleur Ministre de la Recherche que j'eusse connu, me remit la médaille qui demeure la récompense la plus prestigieuse que j'ai reçue.

Depuis 1989, le CNRS a subi beaucoup de crises – on parle encore de le dissoudre dans un plus grand organisme qui lui «suggérerait» certains axes de recherche qui apparaissent plus productifs à courte échéance. A mon avis, ce serait la mort du CNRS : car la liberté de choisir et de continuer un axe de recherche pendant longtemps, même si les résultats initiaux ne sont pas satisfaisants, est une condition nécessaire à la Découverte. Merci au CNRS de m'avoir laissé une telle liberté lorsque je dirigeais le LA 162 entre 1967 et 1997.

Michel Juvet¹⁹

19. Professeur émérite à l'université Claude Bernard Lyon 1, Médaille d'or du CNRS (1989).



Les neurosciences : projets structurants

La communauté neuroscientifique lyonnaise

Les neurosciences sont, avec l'infectiologie et le cancer, l'un des

3 domaines de santé publique où Lyon est reconnu comme pôle d'excellence, en termes de recherche fondamentale, de recherche clinique et de valorisation. Les atouts des neurosciences lyonnaises reposent tout particulièrement sur :

- une masse critique d'unités de recherche du meilleur

niveau international, regroupées au sein de l'Institut fédératif des neurosciences de Lyon (IFNL) ;

- une très forte synergie entre recherches fondamentales et cliniques, incluant une implication forte de nombreux cliniciens dans les activités de recherche.

- de nombreuses plates-formes technologiques, dédiées à l'analyse de prélèvements neurobiologiques, à l'exploration fonctionnelle du cerveau, à l'évaluation du handicap et à la rééducation.

Au total, plus de 500 chercheurs, ingénieurs, techniciens, doctorants développent à Lyon des activités de recherche au niveau international dans les domaines suivants :

- Handicaps sensoriels, moteurs et cognitifs, rééducation comportementale et neuro-feedback ;
- Physiopathologie des maladies neurologiques, mécanismes et thérapeutiques de l'épilepsie, de la douleur, de la démyélinisation et de la neurodégénérescence,
- Mécanismes de la neuro-inflammation et de la neuro-oncogenèse,
- Mécanismes neurobiologiques des états de veille et de sommeil ; thérapeutiques des troubles du sommeil,
- Bases neuronales de la perception, de la mémoire et de l'attention ; neurophysiologie de l'action,
- Bases neurobiologiques des troubles mentaux (schizophrénie, dépression),
- Bases neurobiologiques des fonctions cognitives : langage, émotion et décision, cognition sociale,

Les méthodologies nécessaires à la conduite de ces recherches sont disponibles au sein des laboratoires, mais également sur des plates-formes méthodologiques mutualisées, rattachées ou associées :

- Plate-forme «NeuroBiotec Services Profil-Expert »

Plate-forme de Biologie moléculaire et cellulaire pour la valorisation scientifique et médicale de prélèvements biologiques : RT-PCR en temps réel, cytométrie de flux, analyse du transcriptome.

- Plate-forme «Mouvement et handicap»

Analyse du mouvement, de la fonction sensori-motrice, de l'organisation de l'action chez le sujet sain et le patient cérébro-lésé.

- Plate-forme «NeuroChem»

Dosages *in vivo* et *ex vivo* de métabolites énergétiques, d'acides aminés, de neuromodulateurs, de radicaux libres, par des capteurs *in vivo* et des méthodes de micro-analyse séparative *ex vivo*.

- GIE Cermep-Imagerie du vivant
Le Cermep (voir texte ci-après) est une plate-forme d'imagerie fonctionnelle dont plus de 80% de l'activité est dédiée aux neurosciences.

Le dynamisme des neurosciences lyonnaises est également confirmé par des évolutions fortes renforçant la structuration initiale, avec :

- L'Ecole doctorale neurosciences et cognition

L'université Claude Bernard - Lyon 1 assurait depuis de nombreuses années une formation doctorale en neurosciences (environ 100 doctorants). Plus récemment, l'université Lumière Lyon 2 a créé une Ecole docto-

rale dans le domaine des sciences cognitives (environ 60 doctorants).

A l'occasion du contrat quadriennal 2007-2010 des universités, a été créée une nouvelle Ecole doctorale «Neurosciences et cognition » (Dir : F. Jourdan - Lyon 1 ; Dir-adj : O. Koenig - Lyon2) qui regroupe les deux équipes d'accueil doctoral. Elle contribuera à la visibilité internationale de la recherche lyonnaise dans ce domaine.

- le Centre «Développement cognitif dans l'épilepsie »

Ce Centre thématique de recherche et de soin (CTRS) a été créé à Lyon en 2006 sous l'égide de l'Inserm. Il s'inscrit dans le cadre de la construction par les Hospices civils de Lyon, sur le pôle hospitalier Est, de l'Institut des épilepsies de l'enfant et de l'adolescent (IDEE). Cet ensemble constituera un pôle unique en Europe, regroupant des équipes de recherche fondamentale, de recherche clinique et des services de soins dédiés à l'épilepsie chez le jeune (mécanismes, évaluation pré-chirurgicale, traitements...).

- le Centre « Handicap neurologique »

Le CTRS-RTRS «Neurodis», initié par les neurosciences lyonnaises et piloté par le Pr. F. Mauguière (UCBL-HCL), a pour objectif de mobiliser les structures régionales (Lyon, Grenoble, Saint-Etienne, Clermont-Ferrand) de recherche et de soin dans le domaine des neurosciences, en faveur d'une recherche bio-médicale centrée sur le patient atteint d'un han-

dicap sensoriel, moteur, cognitif ou psychique consécutif à une pathologie neurologique ou psychiatrique.

Cette création constitue une reconnaissance du potentiel de recherche et de soin des neurosciences régionales dont Lyon (IFNL, Hôpital neurologique, Centre hospitalier spécialisé du Vinatier) représente l'épicentre. En relation étroite avec les structures de recherche déjà en place, il va donner une impulsion majeure aux recherches pré-cliniques et cliniques en neurosciences, et à leur valorisation en neurologie et psychiatrie.

- Le Projet de Neuro-Campus de Lyon

Une partie significative des forces de recherche en neurosciences est déjà localisée sur le pôle hospitalier Est lyonnais (Groupement hospitalier Est des HCL / Centre hospitalier le Vinatier), dans une situation idéale pour optimiser les interactions entre recherches fondamentales, pré-cliniques et cliniques. La cohérence de ce regroupement est renforcée par le fait que la majorité des équipes de recherche concernées développent des recherches en neurobiologie et neurophysiologie expérimentales utilisant des modèles animaux (rat, souris) qui permettront la mutualisation de moyens et de modèles. Les bâtiments accueilleront le Centre commun de l'IFNL incluant une surface dédiée à la médiation culturelle et à l'information du grand public.

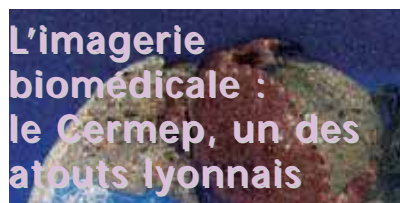
- Vers un Centre de recherche inter-organismes

En cohérence avec le projet de Neuro-Campus, l'Institut fédératif des neurosciences de Lyon a inscrit en priorité dans sa politique stratégique son évolution vers une structure de type «Centre de recherche». Il s'agit de rassembler les unités lyonnaises dans une même structure associant CNRS, Inserm et université Claude Bernard - Lyon 1, avec l'objectif de créer un Centre de recherche bio-médicale en neurosciences à forte visibilité et attractivité internationales.

François JOURDAN²⁰

ifnl.univ-lyon1.fr

20. Professeur, directeur de l'Institut fédératif des neurosciences de Lyon - IFR19



L'aventure du Centre d'études et de recherche médicale par émetteurs de positons (Cermep) a débuté en 1978, lorsque la décision fut prise d'implanter sur le territoire national des cyclotrons de petite taille, destinés à développer l'application médicale de l'imagerie par positons. Pour le choix de Lyon, l'argument principal fut la proximité de deux hôpitaux, neurologique et cardiologique, ainsi que d'un hôpital psychiatrique sur le site envisagé.

C'est la présence de cet équipement d'exploration du système nerveux central qui convainquit le CNRS de l'utilité de l'implantation, à proximité de l'Institut des Sciences Cognitives qui réunissait l'approche des sciences humaines et les avancées des sciences physiques.

Le parc d'imageur RMN à visée fonctionnelle s'est harmonieusement développé en nombre de machines et en puissance. Un imageur IRM de 1,5 Tesla est implanté dans le bâtiment initial qui avait été conçu pour cette extension. L'acquisition d'une deuxième machine de 3 Tesla est en bonne route.

L'IRM fonctionnelle a la précision anatomique, la tomographie par positons apporte la spécificité fonctionnelle des récepteurs. Restait la rigueur temporelle de l'étude des événements neurologiques : elle fut approchée grâce à une installation de magnéto-encéphalographie dans un bâtiment voisin.

Dans ces quinze dernières années, la coordination des équipes Inserm/CNRS/Université du pôle Est de Lyon s'est renforcée, dans le cadre de l'Institut fédératif des neurosciences de Lyon (IFNL).

Surtout, les activités scientifiques se sont multipliées avec l'arrivée de nouveaux chercheurs et l'appui très significatif en ingénieurs, sous forme de soutien récurrent par chacun des quatre grands piliers du Cermep (CNRS, Inserm, HCL, université Lyon 1).


Au total, sur le site du pôle Est de Lyon, s'est constituée une constellation rayonnante autour du bâti-

ment du Cermep, Imagerie du vivant, avec des développements techniques et de la créativité intellectuelle. Elle intégrera le Centre du neuro-Campus.

René MORNEX²¹

Cermep tel : 04 72 68 86 36

21. Professeur, vice-président du Conseil d'administration du Cermep



Une interface entre les sciences de l'ingénieur et du vivant : Creatis-LRMN

Le Centre de recherche et d'applications en traitement de l'image et du signal (Creatis-LRMN) résulte de la fusion du Laboratoire de traitement du signal et ultrasons de l'Insa de Lyon, dirigé par le professeur Robert Goutte, du service de radiologie expérimentale de l'hôpital cardiologique de Lyon (université Lyon 1, HCL) dirigé par le professeur Michel Amiel et du laboratoire de RMN dirigé par le professeur André Briguet. Il regroupe 180 personnes. L'unité reconnue par le CNRS et par l'Inserm a également pour tutelles l'université Lyon 1 et l'Insa de Lyon. Actuellement elle est dirigée par Isabelle Magnin, directeur de recherche Inserm, avec Didier Revel, professeur universitaire-praticien hospitalier et Danielle Graveron, ingénieur de recherche. Par sa double spécificité académique et hospitalière, Creatis-LRMN contribue fortement au rayonnement de la recherche conduite en partena-

riats avec les Hospices civils de Lyon dans le domaine de l'imagerie médicale. Le laboratoire a été porteur au CPER 2000-2006, du projet ingénierie pour la santé. Creatis-LRMN possède une antenne au synchrotron (ESRF) à Grenoble. La visibilité internationale de Creatis-LRMN est acquise : l'unité est l'unique représentant français des laboratoires de son domaine dans le réseau Européen EIBIR créé en 2006. Il est aujourd'hui impliqué dans plus de 10 projets européens (dont 2 en coordination) en IRM, en grilles de calcul en santé, en *Virtual Physiological Human*, etc....

Historiquement, la complémentarité scientifique des deux communautés de chercheurs qui sont à l'origine du laboratoire a donné naissance à une recherche très originale, à l'interface des sciences du traitement du signal (TS), du traitement de l'image (TI), de la radiologie et de la médecine. Les radiologistes, associés aux cliniciens, ont progressivement formalisé les besoins de recherche en imagerie vasculaire, cardiaque, cérébrale, osseuse... par rayons X et par résonance magnétique (IRM) : acquisitions multimodales conjointes en rayons X, résonance magnétique, ultrasons, imagerie tridimensionnelle... Pour répondre à ces demandes, les chercheurs en TS et TI ont su développer des concepts originaux, des algorithmes et des modèles spécifiques adaptés au vivant. Ils ont su développer une compétence de très haut niveau dans un domaine émergent particulièrement difficile à l'interface des sciences du traitement de l'information et du vivant. Les travaux théoriques en science prennent ancrage

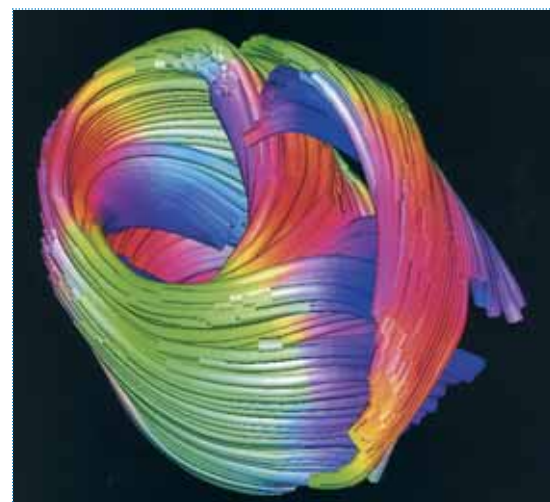
dans les domaines du traitement de l'information, de la modélisation, de la physique et de l'informatique. Les travaux amont en médecine conduisent à repousser les frontières de l'imagerie expérimentale chez le petit animal et du transfert clinique chez l'homme.

Les grands enjeux de Creatis-LRMN aujourd'hui sont l'imagerie des nouveaux traceurs, l'imagerie moléculaire, la spectrométrie, l'imagerie virtuelle en RX, IRM, US, TEP, optique, l'imagerie clinique 3D dynamique sur grilles de calcul. L'unité conduit une recherche académique de pointe en imagerie biologique et médicale des systèmes complexes, dans l'objectif de développer une médecine adaptée à chaque patient.

Isabelle MAGNIN²²

isabelle.magnin@creatis.insa-lyon.fr

22. Directeur de recherche, directrice du Creatis-LRMN - CNRS, UMR 5220 Inserm U 630, univ. Lyon1, Insa-Lyon



Fibres musculaires du cœur de porc, observées par IRM de diffusion. © Creatis