

B) La CULTURE de MOËLLE OSSEUSE

Elle s'effectue dans deux buts :

- l'un concerne le diagnostic de certaines pathologies de la moëlle ;
- le deuxième concerne les greffes de moëlle osseuse.

Le laboratoire vérifie si la moëlle est de bonne qualité pour une bonne prise de la greffe. Parallèlement à ce volet, il effectue des travaux sur la moëlle osseuse in vitro dans deux cas :

- dans le cas des autogreffes, où l'on greffe sa moëlle au malade. Cette méthode est employée lorsqu'on sait qu'un malade va subir un traitement qui détruit la moëlle, on prélève celle-ci avant le début du traitement, on la congèle, et une fois le traitement effectué, on lui regreffe sa moëlle ;

- le deuxième cas concerne les tumeurs solides, et s'effectue en liaison avec le Centre François BACLESSE.

Le laboratoire travaille aussi avec le Centre François BACLESSE et le service d'hématologie du C.H.R.U. sur les hémopathies malignes. Pour s'assurer que la moëlle après traitement est devenue normale, on la traite in vitro, soit par chimiothérapie, soit à l'aide d'anticorps monoclonaux dirigés contre les cellules malignes.

C) Le CAS des ALLOGREFFES

C'est au laboratoire que sont effectués les tests de compatibilité entre le donneur et le malade. Si les deux personnes sont incompatibles au niveau transfusionnel, on débarasse la moëlle des globules rouges. A chaque étape du processus, on effectue une culture de moëlle.

Mme BERTIN s'occupe des cultures mixtes lymphocytaires qui sont les dernières étapes dans le choix du donneur. Lorsqu'un certain nombre de tests a montré que le malade et le donneur étaient compatibles dans le système H.L.A. (système qui régit l'identité de chaque individu au niveau de ces cellules), une culture mixte des lymphocytes du donneur et du receveur est effectuée, cette méthode permettant d'évaluer les chances de succès de l'opération. En observant l'état de la culture, on peut établir les risques de rejet de la greffe.

/...

3°/ LE LABORATOIRE DU SYSTEME H.L.A.(3)

Sous la responsabilité de Mme LE RIVEAU (licenciée ès sciences), ce laboratoire composé de quatre laborantines effectue des examens de routine pour les 3/4 de son activité, et consacre le reste de son temps à la recherche.

Son activité est partagée en deux parties :

- l'ensemble des activités concernant le système H.L.A. ;
- le typage lymphocytaire.

A) Le TYPAGE du SYSTEME H.L.A.(3)

On peut considérer le système H.L.A. comme une carte d'identité détenant les codes d'identification de chacun des tissus qui composent un être humain. L'étude du système H.L.A. s'est implantée naturellement dans les Centres de Transfusion Sanguine, eux seuls disposant du matériel nécessaire et des sérums de femmes multipares. Ces femmes ayant développé au cours de leur grossesse de nombreux anticorps, cette étude permet de mieux connaître l'identité cellulaire. C'est dans leurs sérums qu'on trouvait en quantité suffisante les anticorps indispensables aux batteries de tests. Aucun de ces produits n'étant commercialisé, chaque Centre a dû effectuer ce long travail préalable pour pouvoir être opérationnel.

La connaissance du système H.L.A. évolue très rapidement, ce qui oblige le laboratoire à progresser sans arrêt, à rechercher et à mettre au point constamment de nouvelles méthodes, notamment l'utilisation dans un très proche avenir des sondes nucléotidiques. Cette activité est très liée au laboratoire de culture cellulaire. De nombreuses applications découlent d'une bonne connaissance de ce système et un certain nombre est effectué au Centre.

a) Détermination du facteur de risque pour certaines maladies

On s'est aperçu que pour un certain nombre de maladies comme la spondylarthrite, le diabète, on pouvait déterminer une probabilité de suspicion de cette maladie chez certains patients, en fonction de

/...

la présence ou non d'antigène favorisant l'apparition de la maladie. L'intérêt de cette méthode dérivant de l'étude du système H.L.A. est de détecter la maladie avant même sa déclaration. On peut ainsi déterminer, avec plus ou moins de précisions, les personnes à risques. Ainsi, pour le diabète, le terrain génétique est important et la présence de ce marqueur génétique chez un patient signifie qu'il a environ une chance sur 4 de devenir diabétique. Le pourcentage détecté par cette technique n'est pas encore suffisant pour en faire un examen de routine de référence. Mais l'évolution de la connaissance dans ce domaine peut l'amener à être une bonne technique de détection, dont l'efficacité serait remarquable dans la prévention.

Il faut signaler que la connaissance et la compétence acquise dans ce domaine ont permis au laboratoire d'être sélectionné pour une étude épidémiologique en liaison avec une équipe de recherche de Paris, sur le rôle de l'hérédité dans le déclenchement du diabète.

b) La recherche de paternité

C'est plus un examen qu'une recherche. Il dérive aussi de la connaissance du système H.L.A., et occupe une place grandissante dans l'activité du laboratoire. Cet examen est pratiqué en cas de doute sur la paternité d'un enfant. Ce n'est en aucun cas une technique fiable de confirmation, par contre ses résultats sont excellents pour exclure la paternité dans certains cas. L'étude du système de groupes sanguins de l'enfant et des parents permet une exclusion de paternité dans 40 % des cas, l'étude du système H.L.A. permet d'augmenter la fiabilité du résultat à 95 % des cas.

c) Les transfusions de plaquettes

Lors d'un traitement par chimiothérapie, on constate une destruction importante des plaquettes qui sont indispensables à la coagulation sanguine. Pour lutter contre la thrombopénie de ces malades, on est conduit à leur injecter des concentrés plaquettaires. Le problème est que, si on ne veille pas à la compatibilité dans le système H.L.A., le malade va sécréter des anticorps contre les plaquettes injectées et les détruire, le bénéfice attendu sera nul. Le laboratoire dans ce cas précis détecte si les malades sont immunisés contre certaines plaquettes et détermine la meilleure compatibilité dans le système H.L.A..

C'est une technique très complexe. On estime à $1/10^5$, à $1/10^9$ le pourcentage de chance d'avoir deux personnes compatibles. Cet examen est primordial pour obtenir, grâce au don du sang la quantité

nécessaire de plaquettes pour répondre à cette demande. Heureusement la cytophérèse (extraction des cellules du sang total) permet d'obtenir un concentré plaquettaire 10 à 12 fois plus important que par le don classique, sans inconvénient pour le donneur puisque seul les plaquettes sont prélevées.

d) Les greffes

C'est la partie la plus exceptionnelle de l'activité. Le laboratoire est sollicité lors des greffes de moëlle de rein et depuis quelque temps de coeur. Il étudie la compatibilité entre le donneur et le receveur afin de déterminer les meilleures chances de succès de l'opération. Pour le laboratoire, les greffes de coeur sont le stade le moins compliqué puisqu'il suffit d'une compatibilité dans le système des groupes sanguins (A, B, O) pour une personne non immunisée dans le système H.L.A.. Les greffes de rein sont plus complexes, elles nécessitent le maximum de compatibilité entre le sérum du malade et du donneur. Sur les six identités du système H.L.A., il faut au moins trois identités communes. Plus l'identité est bonne, moins la greffe présentera de problème sur le long terme.

Les greffes de moëlle étant le stade ultime, elles nécessitent une identité parfaite. Il faut préciser que, contrairement aux cas précédents, le don de moëlle s'apparente au don du sang, toute personne en parfaite santé peut donner une partie de sa moëlle et sauver une vie sans aucun préjudice pour sa santé. En priorité, on recherche des donneurs dans la famille du malade où on peut s'abstenir d'une compatibilité dans le système A, B, O. Dans 80 % des cas la démarche échoue, on recherche alors un donneur non apparenté dans le fichier de France Transplant(1), parmi les donneurs éventuels on choisit le plus compatible. L'étape suivante consiste, en liaison avec le laboratoire de culture cellulaire, à faire une culture mixte cellulaire (on mélange les cellules du receveur et du donneur). A ce stade on constate souvent 80 % d'échec alors on se retourne vers les fichiers étrangers, avant en désespoir de cause, de consulter le fichier payant Antony NOLAN.

Le fichier bas-normand comporte 740 donneurs, ce qui le situe dans une bonne moyenne nationale, alors qu'aucune campagne régionale n'a été entreprise. Tous les donneurs sont très motivés car ils ont compris l'importance de leur geste et les contraintes qui en découlent (le donneur doit être prêt à partir si nécessaire).

Le laboratoire à ce titre fait partie d'Ouest Transplant qui est une régionalisation de France Transplant comprenant, la Basse-Normandie, les Pays de la Loire, la Bretagne et la Région Centre. Chaque Centre d'Ouest Transplant possède les sérums des malades hyperimmu-

nisés pour lequel une greffe est difficile à trouver. Le Centre où se trouve le donneur peut appeler ainsi très rapidement le Centre où la greffe a le plus de chance de succès. Cette politique a permis de pouvoir greffer des gens qui attendaient depuis trois ou quatre ans.

L'activité greffe est appelée à se développer fortement dans les années qui viennent (33 greffes de moëlle osseuse en 1987, 42 en 1988). Le laboratoire possède une expérience précieuse permettant un développement de cette activité dans notre région.

B) Le TYPAGE LYMPHOCYTAIRE

Le laboratoire possède un cytofluorimètre, appareil unique dans la région qui lui permet d'effectuer un certain nombre d'examens de routine, mais en plus lui a permis de développer d'autres études plus proches de la recherche. Cet appareil est équipé d'un faisceau laser de mesure de la fluorescence due au marquage de certains anticorps, pour en donner un dosage très précis.

Deux applications sont développées :

- la détermination du statut immunologique des malades ;
- le phénotypage des leucémies.

a) La détermination du statut immunologique des malades

En routine, on examine le taux en lymphocyte T4 des malades ; cet examen s'est avéré un des marqueurs les plus fiables pour suivre les malades atteints du S.I.D.A., une aggravation de la maladie se traduisant par un effondrement de ce taux.

On étudie également un certain nombre de déficits immunitaires chez l'enfant, cet examen permettant de classer ces maladies et de mieux les soigner.

b) Le phénotypage des leucémies

C'est une activité plus proche de la recherche dont l'intérêt diagnostique et thérapeutique est important, mais qu'on ne peut en aucun cas considérer comme de la routine.

L'examen au cytofluorimètre permet de confirmer le diagnostic des leucémies et de les classer. Il faut en effet bien connaître le type de la maladie pour bien la traiter. Le typage lymphocytaire, en raison de son intérêt diagnostique s'est fortement développé puisque désormais il occupe deux techniciens pratiquement à plein temps.

4°/ LES ATOUTS DU CENTRE REGIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE DANS LE DEVELOPPEMENT DE L'AXE BIO-MEDICAL EN BASSE-NORMANDIE

En investissant dans la formation des hommes et le matériel de pointe, le Centre Régional de Transfusion Sanguine (C.R.T.S.) s'est considérablement développé. Ces dernières années, il a automatisé au maximum ses tâches de routine, permettant à son personnel de se tourner vers des activités plus proches de la recherche. Cette automatisation de son travail de routine n'a pu se faire qu'en augmentant le niveau scientifique du Centre, le personnel effectuant une étude préalable de toutes les options techniques dès leur apparition au stade expérimental. Ce gros travail de recherche et de formation a permis de développer des examens de routine qui correspondaient au mieux aux besoins, tout en améliorant la qualité des résultats et la rentabilité. L'étude préalable des techniques expérimentales pouvant faire progresser le C.R.T.S. a permis de les utiliser très rapidement, dès leur application en routine. Il faut signaler que le C.R.T.S. est un laboratoire d'accueil pour la vérification de la qualité des réactifs et de nouvelles techniques.

A) La TECHNIQUE d'AMPLIFICATION GENIQUE

Soucieux de suivre l'évolution technique et scientifique pouvant améliorer ses performances, le C.R.T.S. s'est intéressé aux techniques de biologie moléculaire et notamment à la technique d'amplification génique (Polymerase Chain Réaction = P.C.R.).

Cette méthode augmente la sûreté des transfusions, en permettant de déceler une infection virale dans les cinq jours qui suivent

celle-ci, voire peut-être dès le lendemain. La P.C.R. est une voie de recherche très intéressante aux multiples applications pour de nombreux scientifiques comme les généticiens, les biologistes, les anthropologues mais aussi les pédiatres car elle améliore le diagnostic pré-natal.

Cette technique est très séduisante, mais aucune méthode d'application n'est standardisable à grande échelle. Toutefois, le Centre a acquis le matériel nécessaire, et le Docteur LE BRUN et Mme GEHAN ont suivi la formation pour l'utiliser, cette voie restant pour l'instant à un stade expérimental en attendant l'apparition de méthodes standardisables.

B) Le HOLDING TRANSFUSION SANGUINE

Le C.R.T.S. s'est associé au Holding Transfusion Sanguine, créé sous l'égide du Centre National de Transfusion Sanguine, sous forme d'une contribution financière (188 000 F en 1988, 210 000 F en 1989). Cette société a pour but de fabriquer industriellement par génie génétique des produits qui sont actuellement obtenus à partir du sang. Cette adhésion a permis une collaboration scientifique et technique au fur et à mesure de la croissance du Holding. On peut d'ailleurs penser qu'une partie de ses activités industrielles et scientifiques au cours de son développement sera ensuite délocalisée vers les Centres de province les plus actifs dans ce domaine.

C) Les ATOUTS du C.R.T.S.

Le C.R.T.S. entretient déjà un certain nombre de liens avec des équipes caennaises. On peut citer à ce titre la collaboration du laboratoire d'hématologie du C.H.R.U., le Centre François BACLESSE, le laboratoire de biochimie du tissu conjonctif et la Faculté de pharmacie.

Tout en renforçant les liens existant, le C.R.T.S. a la volonté et les moyens d'élargir cette collaboration à des équipes scientifiques extérieures. Le Centre dispose de matériels et de compétences précieuses pour aider certaines équipes à développer leurs programmes. Ses points forts s'articulent sur l'expérience acquise dans les domaines suivants, les anticorps monoclonaux, la culture cellulaire, le système H.L.A., le typage lymphocytaire, les tests de contrôle (en particulier en virologie) et tous les examens du sang. La technique de fabrication des anticorps monoclonaux et la culture cellulaire par exemple, peuvent être facilement transposés à d'autres études que celles déve-

loppées au Centre. Son expérience pourra être précieuse pour toute équipe désirant développer ces techniques, le C.R.T.S. étant prêt à collaborer dans ce domaine avec toute équipe désirant utiliser ses compétences et pouvant fabriquer, par exemple, les anticorps monoclonaux nécessaires à leur recherche.

Il faut signaler que le C.R.T.S. souhaite avoir une collaboration importante avec le Groupement de Recherche Pharmacologique sur le système nerveux central (G.R.P.). Le Centre possède une expérience importante et le matériel pour effectuer tous les contrôles et les dosages nécessaires aux travaux du Groupement. De surcroit, avec les associations de donneurs de sang, il dispose d'un potentiel énorme de sujets parfaitement connus et sensibilisés à l'utilité des recherches nécessitant leur concours et qui pourraient être entreprises au Groupement. Cette collaboration, si elle est engagée, pourra faire l'objet d'une convention fixant le cadre de la coopération.

Le C.R.T.S. peut désormais envisager un développement commun avec des équipes extérieures en cohérence avec les axes développés régionalement. Il peut être un atout considérable pour les équipes désirant améliorer ou développer leurs compétences dans les axes privilégiés du C.R.T.S.. Elles doivent savoir qu'elles peuvent y trouver un interlocuteur attentif, voire un partenaire privilégié pour l'exécution de leurs programmes.

III - CONCLUSION

L'ensemble des activités du Centre l'oblige à avoir des relations intenses avec différents services du C.H.R.U. et le Centre François BACLESSE. Il est aussi l'intermédiaire privilégié entre France Transplant et les services concernés lors des différentes greffes. Son activité l'oblige à être en permanence à la pointe de l'évolution technique, à mettre à jour ses connaissances, à suivre pas à pas les progrès de la recherche. Il étudie ainsi toutes les voies qui peuvent améliorer la qualité de ses résultats, ainsi des recherches sont effectuées pour déterminer les possibilités d'étude du système H.L.A. par de nouvelles techniques.

Le problème est que ces études lui demandent du matériel, du temps et du personnel sans aucune rentabilité à court terme. Le laboratoire est obligé de respecter l'équilibre entre ses activités de recherche et les examens de routine dont dépend sa rentabilité, les deux aspects étant intimement liés.

Centre Régional de Transfusion Sanguine

Note

- (1) - France Transplant a été constitué il y a quelques années grâce en partie à une subvention de la C.N.A.M. et la participation des Centres de Transfusion Sanguine. Son but étant de centraliser au mieux les demandes et les dons d'organes pour assurer le plus grand succès des différents types de greffes. Il dispose ainsi d'un fichier de donneurs pour répondre aux greffes de moëlle.

Les organisateurs de France Transplant ont pu ainsi en quelques années dépasser tous les autres pays européens avec un fichier de 42 000 donneurs contre :

- 2 000 en Allemagne ;
- 10 000 avec le fichier "U.K. Transplant" en Grande Bretagne ;
- 5 000 en Belgique ;
- 3 500 en Hollande.

Il faut toutefois savoir qu'en Grande Bretagne il existe un deuxième fichier privé d'accès payant constitué de 60 000 donneurs nommé Antony NOLAN.

Le fichier de France Transplant lui, repose sur la gratuité du don et dispose d'accords avec les autres gouvernements pour consulter leurs fichiers.

- (2) - Les immunoglobulines (Ig)

Nom sous lequel on désigne diverses globulines appartenant pratiquement toutes au groupe des gamma-globulines, existant dans le sérum sanguin et dans diverses humeurs, douées d'une activité anticorps et possédant des structures biochimiques analogues. Elles jouent un rôle primordial dans la défense de l'organisme contre les agressions.

- (3) - Le Système H.L.A. (Human Leukocyte Antigen)

Système principal de groupe tissulaire chez l'homme, établi selon des critères sérologiques et génétiques. Il est d'une extrême complexité et comprend de nombreux antigènes leucoplaquettaires (antigènes H.L.A.) dont il existe au moins 150 millions de combinaisons. Ils siègent sur la membrane des cellules et dépendent des gènes (gènes H.L.A.) situés sur des régions symétriques (locus) du petit bras des deux chromosomes de la sixième paire. Ces régions forment le complexe H.L.A. ou Complexe Majeur d'Histocompatibilité (C.M.H.). Le complexe H.L.A. marque la personnalité de l'individu, la surveille et la défend contre toute modification due à une agression extérieure ou à une mutation. Il déclenche la réponse immunitaire cellulaire et humorale et provoque l'élimination des propres cellules de son organisme ayant subi des modifications ou des cellules étrangères.

6) RESEAU VIKMAN
Conseil Régional
Abbaye-aux-Dames
Place Reine-Mathilde

14000 CAEN

Président : M. SAINT-ELLIER

6°/ VIKMAN

M.A.N. signifie Metropolitan Area Network que l'on peut traduire par réseau regroupant les ordinateurs de la métropole. Ce réseau unique au monde va jouer un rôle capital dans le développement de la recherche régionale, en particulier au niveau biomédical. Ses différentes utilisations ne sont pas encore toutes connues, mais il est essentiel pour créer dans la Région une importante valeur d'appel internationale et une croissance des équipes de recherche locales. Ces différentes raisons ont conduit à le présenter ici comme un des outils de développement du pôle biomédical.

A) HISTORIQUE

L'origine du projet date du deuxième Contrat de Plan Etat-Région dans lequel, parmi les priorités, étaient retenues les communications et la recherche. Dans l'esprit des initiateurs du projet est née la notion de communication entre les divers organismes de recherche de l'agglomération caennaise.

Dès octobre 1987, un comité technique se mettait en place avec un représentant des organismes concernés : Centre François BACLESSE, C.H.U., CYCERON, G.A.N.I.L., I.S.M.R.A., Université, S.E.P.T..

Le projet était complexe car il fallait imaginer les besoins futurs et mettre en oeuvre des technologies nouvelles non encore stabilisées. La première démarche a consisté à recenser les besoins des différents organismes participants. Une enquête a été effectuée, mais il s'est avéré que beaucoup de personnes ne voyaient pas la nécessité de communiquer et n'entrevoient pas dans la communication une source d'amélioration du fonctionnement de leurs équipes.

Parallèlement les techniques susceptibles d'être utilisées étaient passées en revue. Elles étaient souvent trop nouvelles pour avoir une expérience suffisante ou n'étaient pas d'un niveau technique assez important pour un tel projet. Face à cette situation, il a été fait appel à une société de service pour étudier la faisabilité du projet et rédiger un cahier des charges. Entre 1987 et avril 1989, plus de 20 réunions du comité technique se sont succédées.

En plus de ces réunions techniques, les personnes responsables du projet ont été amenées à résoudre de nombreux problèmes admi-

nistratifs concernant la législation un peu particulière des problèmes de communication (déréglementation du monopole de France-Télécom, etc..).

Le 13 février 1989, le Ministre de la Recherche, M. Hubert CURIEN, annonçait la réalisation du réseau VIKMAN en attribuant deux millions de francs hors Contrat de Plan pour ce projet. Le 12 avril 1989, une réunion avec tous les chefs d'établissements concernés faisait le point. L'accord de principe était obtenu à l'unanimité et la constitution d'un groupe juridique complémentaire du groupe technique était décidée.

B) Le PROJET

Sur le plan administratif, le Conseil Régional a assuré la mise en place d'une association et a mené les négociations juridiques et financières avec France-Télécom. VIKMAN est un projet pilote de France-Télécom ; au niveau national il existerait trois projets : un projet d'autoroute de la communication dans la région Provence-Côte d'Azur-Roussillon, un projet à Toulouse, et VIKMAN, le plus avancé au niveau national.

Sur le plan technique : il s'agit de mettre en place sur l'agglomération caennaise un réseau haut débit (100 mégabits/seconde). D'une façon très schématique, entre chaque établissement serait mise en place une liaison par fibre optique constituant un réseau Fiber Distributed Data Interface (F.D.D.I.). Ce réseau étant créé, chaque établissement s'y raccorderait par un point d'entrée (mise en place d'une interface) et la liaison avec les différents réseaux locaux (L.A.N.) serait ainsi faite.

Il faut noter que cela implique une certaine homogénéité des réseaux locaux à relier et cela doit être pris en compte dans la politique de chaque établissement.

Une fois les dernières retouches administratives mises au point, une convention a été signée par M. GARREC, Président du Conseil Régional de Basse-Normandie le 14 décembre 1990 avec France-Télécom, maître d'oeuvre du projet. Interviendra ensuite la mise en place technique qui se déroulera en plusieurs étapes :

- début 1991 : CYCERON, G.A.N.I.L., I.S.M.R.A., Université campus I ;
- mi 1991 : S.E.P.T. ;
- 1992 : Centre François BACLESSE, C.H.R.U..

C) Les PERSPECTIVES

Ce réseau VIKMAN est un projet pilote, il se veut novateur au niveau des technologies employées mais il se veut surtout un élément fédérateur entre les différents organismes de recherche de l'agglomération. Si par rapport au projet de départ il a déjà évolué, il évoluera encore jusqu'à sa phase finale ; d'ores et déjà un point d'accès vers le réseau R.N.I.S. est envisagé, sa connexion vers les réseaux nationaux et bien entendu internationaux sera également étudiée en fonction des besoins et des évolutions technologiques. M. Gérard JEAN-FRANCOIS, Directeur du Centre de calcul de l'Université de Caen estime que la "mise en place d'un tel outil ouvre aux chercheurs de l'agglomération des possibilités insoupçonnées qu'ils auront tout loisir d'utiliser dans les mois qui viennent". Les physiciens et les informaticiens ont un rôle prédominant dans le développement du projet ce qui s'explique par le fait que la majorité des premières applications les concernent. Toutefois, nous n'aborderons dans le chapitre suivant que le côté biomédical estimant que les autres applications étudiées ne concernent pas le contenu de ce rapport.

D) Les ATOUTS de VIKMAN pour le DEVELOPPEMENT de l'AXE BIOMEDICAL en BASSE-NORMANDIE

L'idée du réseau est de mettre en relation des équipes différentes. Le but est d'obtenir la mise en commun du savoir-faire de plusieurs intervenants, afin de résoudre les problèmes respectifs, et de favoriser la création de collaborations sur des programmes précis. Par exemple les connaissances des informaticiens peuvent élucider les problèmes rencontrés par les médecins en imagerie. Le succès de la démarche dépend de plusieurs facteurs mais surtout des programmes et des hommes. Les grands organismes et les industriels ont tendance à favoriser les programmes pluridisciplinaires dans le domaine biologique.

VIKMAN est en cours de réalisation et il est beaucoup trop tôt pour déterminer de façon précise tous les atouts qu'il représente pour l'axe biomédical régional. Des relations au sein de la recherche bas-normande visant à utiliser le réseau pour certains programmes existent déjà, par exemple entre le Centre François BACLESSE et l'I.S.M.R.A. sur les applications en cytologie automatique. Nous n'évoquerons pas ces programmes et nous nous contenterons dans ce chapitre de faire quelques réflexions sur les atouts de VIKMAN pour le pôle biomédical.

a) VIKMAN : les atouts pour l'ensemble des équipes biomédicales

Ils se résument en deux points, le réseau permet :

- l'accès au matériel des autres équipes ;
- l'accès à une bibliothèque scientifique.

*** L'accès au matériel des autres équipes**

La création du réseau autorise :

- les possibilités d'utilisation du matériel très performant existant sur le site de Caen directement à partir du site de recherche de chaque équipe ;
- l'achat de matériel en commun, en particulier matériel informatique qui pourrait être implanté sur un site indépendant et à la disposition de tous.

L'avantage du réseau est de rendre possible des investissements auparavant impossibles à envisager ou peu rentables. VIKMAN crée une coopération qui augmente le potentiel scientifique de la région et une meilleure rentabilité du matériel de recherche de la technopole Caen-Normandie.

*** L'accès à une bibliothèque scientifique**

Dans la recherche, une des sources de la connaissance est constituée par les publications dans les périodiques. Elles permettent d'être au courant constamment de l'état d'avancement de programmes de recherche dans le monde entier.

La bibliothèque scientifique de Caen, pour des raisons de taille et de coût n'a pas toujours un accès facile à l'ensemble des sources existantes. VIKMAN peut permettre un accès rapide aux bases de données. Une connexion avec des réseaux nationaux ou internationaux permettrait à nos équipes d'avoir rapidement les informations les plus récentes nécessaires à leur développement.

b) Le dossier médical

La Région développe différents travaux sur le dossier

médical informatisé (dossier médical centralisé du Centre François BACLESSE, hyppocarte...). Son utilité est d'accélérer la transmission, de diminuer l'encombrement, les pertes de dossiers et de réaliser une approche complète et facile du profil du patient. L'expérience régionale est renforcée par VIKMAN. Le réseau permet de tester les différentes possibilités de diffusion de ce dossier entre les médecins du site. La création de cette nouvelle technique peut être très utile au développement actuel des Centres qui ont besoin d'une bonne connaissance du malade. Elle a l'avantage d'être en cohérence avec les priorités et le savoir-faire de la Basse-Normandie. Les possibilités d'application d'un tel dossier sont multiples. A long terme, il est possible d'envisager une consultation des dossiers rassemblés sur le site par l'intermédiaire du réseau directement par le médecin généraliste. La création d'un dossier informatique sur le profil médical de chaque bas-normand constituerait un progrès considérable pour la santé.

c) La création d'un pôle imagerie médicale

C'est dans ce secteur que les premières demandes d'utilisation de VIKMAN sont apparues, en particulier au niveau de la modélisation de l'image qui intéresse de nombreux intervenants régionaux. La Région dispose d'atouts importants dans ce domaine : une connaissance approfondie due à CYCERON et au Centre François BACLESSE. L'un des problèmes de l'imagerie médicale est la transmission des radios et des images des différents appareils biomédicaux. La création du réseau ouvre une nouvelle voie de recherche sur la transmission de ses images par réseau informatique. Elle permettrait de supprimer le coût du papier, des radios et d'accélérer la transmission des dossiers. VIKMAN permet de réaliser cette transmission expérimentale entre les différents intervenants locaux, C.H.R.U., CYCERON, Centre François BACLESSE et d'augmenter la productivité de ces Centres. Elle aurait l'avantage de permettre la participation aux programmes EUREKA et d'assurer des développements au niveau de la C.E.E..

Une collaboration avec "l'Institut Européen d'imagerie en biologie et médecine" de Rennes qui travaille aussi sur ce sujet pourrait être envisagée. Ces relations aboutiraient à la création d'un pôle d'envergure européenne dans un domaine où les retombées industrielles peuvent être très importantes

d) VIKMAN, un atout pour CYCERON

Ce réseau devrait permettre une utilisation plus rationnelle de CYCERON en agissant à plusieurs niveaux :

- une augmentation de la capacité d'utilisation. La

/...

liaison de VIKMAN avec le C.H.R.U. et le Centre François BACLESSE permettra d'effectuer dans ces Centres le traitement des données obtenues à CYCERON. Il augmentera ainsi la capacité d'utilisation de la T.E.P. ;

- l'accès à de nouveaux outils : pour CYCERON, c'est peut être un atout majeur pour résoudre les problèmes rencontrés et développer le Centre en lui permettant d'acquérir de nouveaux moyens ;

- l'accès au savoir-faire des équipes de la technopole reliées au réseau ou à des équipements informatiques plus puissants situés sur d'autres sites.

Grâce à ce réseau CYCERON peut devenir une banque de données et de services "images" ouvertes aux équipes de la Région. CYCERON, grâce à VIKMAN peut se doter d'un instrument dont aucun autre Centre T.E.P. ne dispose actuellement.

e) VIKMAN, un atout pour le G.R.P.

Le G.R.P. aura besoin pour se développer, d'avoir de bonnes relations avec les autres équipes de recherche locale. Le réseau permet d'envisager des relations de travail rapides avec l'ensemble des équipes de recherche de la technopole. Le G.R.P., avec l'aide des physiciens et d'autres équipes de recherche (les équipes de pharmacie) peut, grâce à VIKMAN, développer des logiciels de modélisation moléculaire qui l'intéressent pour ses études.

Le Centre François BACLESSE est l'un des quatre Centres nationaux à développer des P.M.S.I. (Point Médical Système Informatique) et il est le seul au monde à disposer d'un dossier médical informatisé de ses patients. Il s'agit d'outils informatiques qui peuvent très bien circuler par le réseau et être très utiles au G.R.P. dans l'élaboration de ses protocoles de recherche.

E) CONCLUSION

La liste des activités évoquées n'est pas exhaustive et au fur et à mesure du développement du réseau VIKMAN, des utilisations nouvelles devraient apparaître, les potentialités étant très importantes. L'inté-

rêt de VIKMAN dépendra essentiellement des outils qui lui seront connectés et de l'utilisation qu'en feront les équipes pour leur recherche. Il est important que celles-ci l'utilisent pour se créer une spécificité nationale et pour entreprendre de nouvelles collaborations. Il faut que la Région favorise la connexion du maximum d'instruments régionaux au réseau. L'investissement le plus utile pour développer le réseau est constitué par un mini-calculateur scientifique hautes performances. Il serait sur un site indépendant, VIKMAN permettant son utilisation par l'ensemble des équipes reliées. Cet investissement augmenterait le potentiel régional. Une des priorités est d'envisager la connexion aux réseaux européens et internationaux du même type. Cette relation permettrait aux équipes locales d'avoir un accès à des bases de données dont elles ne disposent pas actuellement. Le développement de la recherche régionale en serait accéléré. Il est important que les utilisations de VIKMAN puissent s'inscrire dans les thématiques des projets EUREKA. L'ensemble des décideurs régionaux doivent mener des actions dans ce sens pour obtenir une reconnaissance européenne des voies de recherche développées par le réseau. Par ailleurs, l'utilisation et les programmes menés autour de VIKMAN peuvent avoir des retombées industrielles, en particulier au niveau des entreprises de logiciels.

7) C.N.R.S. - S.D.I. 6129
Boulevard Henri Bequerel
B.P. 5027

14021 CAEN CEDEX

Responsable : E. MAC KENZIE, Directeur C.N.R.S.

I - GENERALITES

La S.D.I. 6129 qui dépend du département des sciences de la vie du C.N.R.S. est récente puisqu'elle a été créée au moment du détachement de M. E. MAC KENZIE, Directeur de recherche C.N.R.S., à Caen, le 1er octobre 1989.

Cette structure qui a été renforcée en octobre 1990 par la mutation à Caen de M. D. DUVAL, Directeur de recherche C.N.R.S., fonctionne maintenant avec la composition suivante :

| | |
|---------------|-----------------------------|
| E. MAC KENZIE | Directeurs C.N.R.S. |
| D. DUVAL | |
| A. YOUNG | Post-Doctorants |
| F. DAUPHIN | |
| C. SUAUDEAU | Ingénieur d'Etudes C.N.R.S. |
| G. BOVENTO | |
| L. BOMONT | Etudiants en thèse |
| F. DEGEORGE | |
| B. BRUN | Secrétaire (1/2 temps). |

Le terme de S.D.I. désigne une structure transitoire qui vient d'être transformée en une Unité associée au C.N.R.S. (U.R.A.). Cette demande a été effectuée en association avec le Professeur A. NOUVELOT (Université de Caen, laboratoire de biochimie), ainsi qu'avec un biochimiste en cours de recrutement par le C.E.A.. Déposée auprès du département des sciences de la vie au printemps 1991 et examinée par la section compétente du comité national, cette Unité sera créée au 1er janvier 1992.

II - PROGRAMMES DE RECHERCHE

A) INTRODUCTION

Le but de ce projet est de mieux utiliser et d'élargir les capacités de la tomographie à positons dans le domaine des neurosciences grâce à une approche multidisciplinaire.

Pour déterminer in vivo les principales caractéristiques du fonctionnement normal ou anormal du cortex cérébral, il est envisagé d'utiliser d'autres méthodes déjà établies pour l'analyse de la circulation et du métabolisme cérébral ainsi que les techniques classiques de pharmacologie.

L'un des axes majeurs de ce programme sera le développement de marqueurs pharmacologiques (presynaptiques, spécifiques de certains types cellulaires ou de la capture des neuro-transmetteurs) qui seraient en premier lieu testés sur des modèles cellulaires in vitro, ou sur des animaux de laboratoire avant d'être utilisés chez des primates non-humains. Les résultats obtenus permettraient une meilleure interprétation des données chez l'homme et devraient aboutir à l'introduction de sondes neuro-chimiques nouvelles améliorant la connaissance des fonctions normales ou de la pathologie cérébrale.

Un autre thème de ce projet coopératif est le développement de modèles cellulaires ou animaux, représentatifs des maladies neurologiques humaines, de façon à permettre en parallèle avec les études cliniques, une approche expérimentale de ces désordres.

B) AXES de RECHERCHE

Trois principaux axes de recherche ont été définis :

- le rôle des acides aminés excitateurs et en particulier des sites NMDA (liant le N-Méthyl-D-Aspartate) dans la mort neuronale provoquée par l'ischémie cérébrale.

- L'implication des mécanismes excitotoxiques dans les maladies dégénératives du système nerveux central (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson) ou le vieillissement ;

- l'implication de la 5-Hydroxytryptamine (serotonine) dans l'étiologie de la migraine ;

- l'étude d'une modèle animal proche de la maladie d'Alzheimer : dépression métabolique et dégénérescence cellulaire provoquée par une dénervation cholinergique.

C) MODELES EXPERIMENTAUX et TECHNIQUES UTILISEES

* Cultures de cellules

L'utilisation de lignées cellulaires dérivées de neurones (neuroblastome, hybridome de cellules embryonnaires de rétine et de neuro-

/...

blastomes, lignée PC₁₂) et sensibles aux effets excitotoxiques de l'acide glutamique permettra :

- d'étudier les différentes étapes biochimiques conduisant à la mort cellulaire sous l'action des acides aminés excitateurs et/ou de la privation d'oxygène ;
- d'évaluer *in vitro* l'action protectrice d'antagonistes des récepteurs NMDA ou d'autres substances à visées neuroprotectrices (stéroïdes, anticalciques, antioxydants) ;
- de mettre en oeuvre un modèle expérimental permettant un screening pharmacologique rapide en comparant l'affinité de molécules pour les récepteurs NMDA sur les membranes cellulaires et leur effet sur la viabilité cellulaire.

* Etudes chez le rongeur

L'occlusion de l'artère cérébrale moyenne chez le rat permet d'obtenir un modèle animal d'ischémie cérébrale dans lequel il est possible :

- d'étudier les principaux paramètres physiologiques susceptibles d'influer sur l'étendue et l'importance des nécroses ischémiques. Il est en particulier possible en pratiquant des occlusions réversibles de suivre les phénomènes associés à la reperfusion des zones ischémisées ;
- de tester sur un animal entier les différents agents protecteurs putatifs et en particulier les antagonistes des récepteurs NMDA.
- d'étudier par des techniques d'autoradiographie quantitative et à l'aide de marqueurs spécifiques la réaction de différentes populations de neurones ou de cellules gliales au choc ischémique (utilisation en particulier de ligands marquant les récepteurs des benzodiazépines caractéristiques des cellules gliales).

* Etude chez le primate (babouin)

La mise en oeuvre d'occlusions des artères cérébrales (par voies rétroorbitale et endoluminale) permet là aussi l'étude d'un modèle physiologique d'ischémie cérébrale.

Ce modèle constitue la base non seulement d'études réalisées avec les méthodes décrites ci-dessus (étude cytologique des zones nécrosées, autoradiographie quantitative...) mais également permet l'usage des techniques d'examen généralement appliquées à l'homme : résonance magnétique et caméra à positon. Il s'agit donc d'une phase préliminaire obligatoire permettant une validation de certaines techniques ou de certaines molécules avant leur utilisation chez l'homme.

Une des originalités du laboratoire, grâce à ses contacts organiques avec le Centre CYCERON, est de mettre en oeuvre une chaîne pharmacologique complète depuis l'étude in vitro (récepteurs) et la cellule en culture jusqu'à l'application à l'homme (volontaire sain ou accident vasculaire cérébral) en passant par des modèles animaux (rongeurs mais aussi primates non humains). On voit donc l'intérêt réciproque que peuvent tirer de leur collaboration l'Unité I.N.S.E.R.M. U 320 et le laboratoire C.N.R.S. ainsi que les diverses structures associées à CYCERON, notamment le C.E.A..

III - EQUIPEMENTS des LABORATOIRES

Compte tenu de son démarrage récent, l'organisation et l'équipement du laboratoire ne sont pas encore terminés. Si, par exemple, les techniques appliquées aux primates sont déjà au point et fonctionnent puisque de nombreux examens ont déjà été réalisés chez le babouin, le modèle du rongeur et notamment les techniques d'autoradiographie quantitative sont en cours de mise au point tandis que le laboratoire de culture de cellules et les techniques biochimiques associées sont principalement à l'état de projet. L'année 1991 est donc consacrée essentiellement à la mise en route complète de l'ensemble des activités.

IV - LIENS avec d'AUTRES EQUIPES de RECHERCHE

*** Sur le plan local**

En plus des contacts étroits déjà établis avec l'Unité I.N.S.E.R.M. U 320 et le service de neurologie du C.H.R.U. de Caen, une partie du travail envisagé sera réalisée en collaboration avec le laboratoire de biochimie de la faculté de sciences de la vie de Caen (Professeur A. NOUVELLOT). Ce groupe est en effet intéressé par le rôle des peroxydations lipidiques au cours des réactions ischémiques et un travail commun sur l'un des modèles

cellulaires (culture) évoqués ci-dessus sera entrepris. Une partie du travail de culture cellulaire sera également réalisée en collaboration avec M. A. ERMINE (chercheur détaché de l'institut Pasteur, C.H.R.U. de Caen). D'autre part, une collaboration étroite s'est déjà engagée avec Mme M-C. LASNE (Professeur à la faculté des sciences de Caen, directeur d'un laboratoire de l'I.S.M.R.A.) et Mme L. BARRE, chimiste C.E.A., travaillant au Centre CYCERON, pour la synthèse et le marquage positif de nouveaux ligands ou molécules.

* En France

→ U.R.A. C.N.R.S. 1170 - J. COSTENTIN, Professeur à l'Université de Rouen (transmission dopaminergique) ;

→ U.R.A. C.N.R.S. 650 - H. VAUDRY, Université de Rouen (N.B. : c'est en association avec l'Université de Rouen qu'a été déposée une demande de D.E.A. double sceau Rouen-Caen auquel participent les chercheurs de l'U. 320 I.N.S.E.R.M. et du groupe C.N.R.S.) ;

→ U.R.A. C.N.R.S. 641 - Université Paris VII - Laboratoire de physiologie et de physiopathologie cérébro-vasculaires - Professeur J. SEYLAZ.
J. BONVENTO, étudiant en thèse, travaille à mi-temps chez J. SEYLAZ et à mi-temps à Caen ;

→ U.P.R. 2212 - C.N.R.S. Gif-sur-Yvette. Laboratoire de physiologie nerveuse - R. NAQUET, directeur C.N.R.S..

* A l'étranger

→ Neuroscience group, University of Glasgow - Docteur Mc CULLOCH ;

→ Montreal Neurological Institute (Canada) - Docteur E. HAMEL.
François DAUPHIN actuellement en position post-doctorale à Caen vient de passer deux ans à Montréal ;

→ Docteur L. EDVINSSON, University of Lund (Suède) spécialiste de la réactivité des muscles lisses vasculaires ;

→ Professeur HARTMANN, Neurologische Universität Klinik - Bonn (R.F.A.)

Une collaboration régulière est en cours dans le cadre du projet d'ischémie cérébrale chez le babouin.

V - RELATIONS avec l'INDUSTRIE et RETOMBEES

La pharmacologie de l'ischémie cérébrale, qui représente dans le monde développé une importante cause de mortalité, suscite donc de la part des laboratoires pharmaceutiques un énorme intérêt. La S.D.I. 6129 a d'ores et déjà pris des contacts avec certains de ces laboratoires :

-LERS - Synthelabo : B. SCATTON, J. BENAVIDES ;

-Demande de contrat auprès de la Société BIONEURON pour un projet concernant la mort neuronale ;

-E. MAC KENZIE est bénéficiaire d'un contrat MRT portant sur l'ischémie cérébrale.

Par ailleurs des contacts étroits ont été établis entre le groupe C.N.R.S. et le Groupement de Recherche Pharmacologique sur le système nerveux central pour la réalisation d'études communes.

VI - CONCLUSION et PERSPECTIVES

La S.D.I. C.N.R.S. 6129, bien que de fondation récente, a fait la preuve au cours de l'année 1990 de ses capacités en contribuant à plusieurs travaux réalisés chez le babouin et chez l'homme. Son environnement et ses potentialités devraient lui permettre un développement rapide qui compléterait l'activité du GIP CYCERON et celle de l'Unité de recherche I.N.S.E.R.M. U 320 et pourrait même lui donner une dimension supplémentaire. Il est clair que ce développement, dont toutes les conditions intellectuelles, humaines et matérielles sont maintenant réunies, passe également par le maintien de la reconnaissance et du soutien de la Région Basse-Normandie. Il a été transformé en Unité Associée au C.N.R.S. en 1991 en coopération avec l'Unité Associée n° 1170, Unité de neuropsychopharmacologie expérimentale dirigée par le Professeur J. COSTENTIN de la Faculté de Pharmacie de Rouen.

II - LES EQUIPES DE RECHERCHE UNIVERSITAIRES ET HOSPITALIERES
BAS-NORMANDES

LE LABORATOIRE DE CHIMIE THERAPEUTIQUE
EQUIPE RECHERCHE ET ETUDE DE MODELES THERAPEUTIQUES
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
1, rue Vaubenard

14032 CAEN

Directeur : Pr. Max ROBBA

I - GENERALITES

L'activité de recherche de l'équipe "Recherche et Etude de Modèles Thérapeutiques" qui a le statut d'équipe B1, recommandée par la Direction de la Recherche du Ministère de l'Education Nationale depuis 1981, est focalisée sur la synthèse, l'étude physico-chimique et biologique de substances nouvelles à visée thérapeutique. En dehors des travaux de recherche fondamentaux qui incombent à tout laboratoire universitaire et qui impliquent une formation à la recherche sous la forme, entre autres, de la préparation de D.E.A. et thèses (le laboratoire est habilité comme laboratoire d'accueil pour le D.E.A. de Chimie Organique des Universités de Caen et de Rouen), l'équipe mène des travaux de recherche finalisée dont l'objectif final est le développement de médicaments nouveaux.

Les domaines d'intervention de l'équipe qui sont avalsés par les plans quadriennaux de l'Université relèvent des secteurs de la cancérologie, de la virologie, des neurosciences et du système cardiovasculaire.

1°/ CANCEROLOGIE

Une partie importante des programmes porte sur la synthèse et sur l'étude physicochimique d'hétérocycles tri- tetra- ou pentacycliques intercalables dans l'A.D.N. et à visée anticancéreuse. Des synthèses pratiques de 6H-pyrido [3,2-b] carbazoles analogue des ellipticines ayant été mises au point, certains dérivés ont fait l'objet d'analyses aux rayons X. Les études de cytotoxicité menées in vitro (leucémie L 1210) ont permis de mettre en évidence l'activité importante de nitro et d'amino 9H-carbazoles.

D'autres modèles d'intercalants naturels sont offerts par des pyrrolo [2,1-c] benzodiazépines -1,4 telles que les néothramycines et des recherches sont effectuées sur des pyrrolo [1,2-a] et sur des pyrrolo [2,1-c] benzodiazépines -1,4.

Un autre antibiotique, la mitomycine est retenu aussi comme modèle pour l'élaboration de structures hétérocycliques originales : thiényl- et furyl-bis-hydroxyméthyl-1H-pyrrolizines, pyridopyrrolizines, thiéno-clopenta-aziridines.

2°/ VIROLOGIE

A dater de 1987 de nouveaux programmes de recherche afférents à des substances originales actives sur le SIDA ont été entrepris en collaboration avec le laboratoire de recherche I.N.S.E.R.M. sur les rétrovirus et maladies associées du Pr CHERMANN (Marseille). Les thèmes retenus ont trait à la synthèse de nouveaux nucléosides à potentiel antiviral dans le domaine des antiviruses (thiénopyrimidines et furopyrimidines). D'autres thèmes portent sur des analogues de la castanospérmine (amino- et hydroxy- cyclopenta-thiophénones).

3°/ NEUROSCIENCES

Compte tenu de l'implantation à Caen de CYCERON, l'équipe développe depuis 1985 un pôle de recherche en sciences neurologiques dont les thèmes dominants portant sur la synthèse, l'étude physicochimique et biologique de nouvelles structures hétérocycliques a visée psychotrope et antihypoxique : imidazolyl-4 pipéridines à activité antihistaminique H3, pyrrolothiéndiazépines à visée antianoxique ou antihypoxique, pipérazines inhibitrices de la recapture de la dopamine, aminotétralines sérotoninergiques, thiénylacétates d'aminoalkyles et N-aminoalkylthiénylacétamides inhibiteurs de la libération d'acétylcholine.

II - COMPOSITION DE L'EQUIPE

L'équipe comporte :

| | |
|------------------------|-----|
| Professeurs | : 7 |
| Maîtres de Conférences | : 6 |
| Assistants | : 2 |
| Chercheurs | : 4 |
| I.T.A. | : 2 |

III - INTERET EVENTUEL POUR CYCERON ET LE GROUPEMENT DE RE- CHERCHE PHARMACOLOGIQUE SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

En ce qui concerne CYCERON le laboratoire de chimie théra-

/...

péutique est particulièrement intéressé par les synthèses de substances marquées par des radioéléments à durée de vie rapide ; en général la synthèse déjà connue d'une substance quelconque (il peut s'agir d'un dérivé mis au point par le laboratoire et présentant un intérêt pharmacologique et biologique ou d'un dérivé d'origine quelconque) n'est pas applicable telle que à une synthèse avec marquage. Il est indispensable de mettre au point une nouvelle synthèse "à froid" qui peut être complètement différente de la première synthèse. Des marquages au carbone 11 et au fluor 18 de pipérazines inhibitrices de la recapture de la dopamine et à activité antidépressive sont en cours d'exécution. Plusieurs projets de l'équipe utiliseront les techniques nouvelles offertes par CYCERON.

Le Groupement de Recherche Pharmacologique sur le Système Nerveux Central sera amené à offrir des techniques et des prestations de très haut niveau dans le domaine de l'évaluation des psychotropes. L'équipe procède actuellement à des développements de dérivés à visée psychotrope et elle compte mettre à profit les techniques nouvelles offertes par le Centre.

IV - RELATIONS AVEC L'INDUSTRIE ET LEURS RETOMBÉES

L'équipe réalise des travaux de recherche finalisée dont l'objectif et l'ambition sont le développement de médicaments nouveaux. Le laboratoire de chimie thérapeutique a d'ailleurs déjà une réalisation concrète à son actif sous la forme d'un médicament du traitement de l'artérite des membres inférieurs, le cétidil (laboratoire Innothéra).

Comme le développement d'un médicament exige en général, 5 à 10 ans d'efforts de recherche-développement ainsi que 10 millions de budget, il s'avère indispensable que les recherches finalisées soient menées dans un cadre pluridisciplinaire et en liaison avec une firme pharmaceutique. Les collaborations sont assurées sous forme de contrats.

Les firmes pharmaceutiques suivantes ont des relations suivies avec l'équipe : laboratoire Bioprojet, laboratoire Delagrangé, laboratoire Hoechst, laboratoire Innothéra, laboratoire Rhône-Poulenc Santé, laboratoire Servier et groupe de recherche de Lacq Elf-Aquitaine.

V - LES RETOMBÉES

En ce qui concerne l'Université et le laboratoire, l'intérêt des

/...

contrats et des relations avec l'industrie est évident. Le laboratoire bénéficie ainsi de crédits de fonctionnement, de crédits d'équipement (qui viennent abonder les crédits de l'Etat ou de la Région et permettent l'acquisition de matériels lourds) et surtout de bourses qui servent à subventionner les étudiants au cours de la préparation de leurs thèses, le nombre de bourses M.R.T. étant notoirement insuffisant. Les bourses et Conventions Industrielles de Formation par la Recherche (C.I.F.R.E.) qui ont été créées en 1981, sont un des meilleurs exemples en la matière.

L'Université de son côté trouve tout intérêt à ce que les laboratoires de recherche aient un volume satisfaisant de contrats dans l'optique où elle perçoit un prélèvement sur chacun d'entre eux ; les crédits ainsi dégagés lui permettent de subventionner des recherches. D'autre part, en cas d'exploitation d'un produit, l'établissement est autorisé à percevoir des royalties. Enfin, au cas où la prise de brevets s'avère indispensable, un cofinancement est possible avec l'entreprise.

En ce qui concerne l'industrie, elle va également trouver de son côté des retombées intéressantes. D'une part, des systèmes comme les bourses C.I.F.R.E. autorisent la formation de jeunes chercheurs dans l'Université. Le succès de cette formule très souple pour attirer de jeunes talents vers la recherche industrielle est indéniable et les conventions C.I.F.R.E. contribuent aussi à renforcer la prise en compte de la technologie dans les stratégies de développement des entreprises. D'autre part, les entreprises peuvent bénéficier de l'utilisation de matériels lourds et sophistiqués (spectromètre de masse, spectromètre de R.M.N. par exemple) dont elle n'a pas besoin de faire l'investissement.

VI - LES LIENS AVEC D'AUTRES EQUIPES DE RECHERCHE

Les collaborations avec d'autres équipes ou groupes de recherche qui sont indispensables compte-tenu de la nature pluridisciplinaire des programmes sont multiples.

A Caen :

-Centre François BACLESSE - 14000 CAEN CEDEX
Pr. J-Y LE TALAER
Evaluation des activités mutagènes et cancérostatiques.

-Laboratoire de Biochimie des Fonctions Gonadiques chez les mammifères - UA C.N.R.S. N° 609 - C.H.U. Côte de Nacre - 14032 CAEN CEDEX

/...

Pr M. DROSDOWSKY

Etude de la toxicité testiculaire chez le rat et l'homme de nouveaux pyridocarbazoles analogues des ellipticines.

-Cyclotron Biomédical de Caen (CYCERON) - Boulevard Henri Becquerel - B.P. 5027 - 14021 CAEN CEDEX

Pr M. DERLON

Marquage de ligands au carbone 11 et au fluor 18.

-Laboratoire de Pharmacodynamie - Faculté de Pharmacie de Caen - 1, rue Vaubénard - 14000 CAEN

Pr M-A. QUERMONNE

Evaluation d'activités pharmacologiques dans le domaine des psychotropes.

En France :

-Laboratoire de Chimie Minérale et Structurale - UA C.N.R.S. N° 200 - Faculté de Pharmacie - 4, avenue de l'Observatoire - 75270 PARIS CEDEX

Pr Nguyen Huy Dung

Détermination de structures par cristallographie aux rayons X.

-Laboratoire de Chimie Minérale - Faculté de Médecine et de Pharmacie - 34, rue du Jardin des Plantes - 86034 POITIERS CEDEX

Pr B. VIOSSAT.

-Institut de Cancérologie et d'Immunogénétique - Hopital Paul Brousse - 14-16, avenue Paul-Vaillant-Couturier - 94800 VIL-LEJUIF

Evaluation des activités antinéoplasiques

Pr. G. MATHE.

-Unité de Neurobiologie et de Pharmacologie - Centre Paul Broca de l'I.N.S.E.R.M. - 2 ter, rue d'Alésia - PARIS - Unité I.N.S.E.R.M. N° 109

Evaluation des activités antihistaminique H3

Pr J-C. SCHWARTZ.

-Laboratoire de Pharmacodynamie - Faculté de Pharmacie de Rouen - UA C.N.R.S. N° 1170 - Avenue de l'Université - BP 97 - 76800 SAINT-ETIENNE-DU-ROUVRAY

Pr J. COSTENTIN.

-Laboratoire de Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire - Département de Neurochimie - C.N.R.S. 6 - 91190 GIF-SUR-YVETTE

Etude du récepteur cholinergique et des inhibiteurs de la libération d'acétylcholine
Pr M. ISRAEL.

-Unité de Neurobiologie Cellulaire et Fonctionnelle - Unité I.N. S.E.R.M. N° 288 - Faculté de Médecine Pitié Salpêtrière - 91, boulevard de l'Hôpital - 75635 PARIS CECEX 13
Pr M. HAMON
Etude des récepteurs et des ligands sérotoninergiques.

-Laboratoire de Recherche I.N.S.E.R.M. sur les Retrovirus et Maladies Associées - Equipe I.N.S.E.R.M. - BP 13 - 13273 MARSEILLE CEDEX
Pr J-C. CHERMANN
Evaluation de l'activité sur l'enzyme revers transcriptase du virus du SIDA.

-Institut de Pharmacologie et de Médecine Expérimentale - Faculté de Médecine - Université Louis Pasteur - 11, rue Humann 6 - 67000 STRASBOURG
Pr J-L. IMLBS
Etude de l'activité diurétique et vasodilatatrice rénale.

A l'étranger :

-U.S.A. National Cancer Institute - BETHESDA - MARYLAND
Evaluation des activités antinéoplasiques et antivirales.

-Grande-Bretagne - Faculté de Pharmacie - Département de Chimie Organique - Institut Polytechnique de PORTHMOUTH
Pr THURSTON
Synthèse d'antineoplasiques et études de relations structure-activité.

-Espagne - Département de Chimie Organique - Faculté de Pharmacie - Université de SALAMANQUE - SALAMANQUE
Pr A. SAN FELICIANO
Synthèse de dérivés à activité antivirale.

-Egypte - Département de Chimie Organique - Faculté des Sciences - Université d'ASSIUT - ASSIUT
Pr H. EL KASHEF
Synthèse de dérivés à activité antinéoplasique.

VII - LES EQUIPEMENTS DU LABORATOIRE

Les équipements du laboratoire dont la valeur globale s'élève à

/...

4 millions comprend notamment :

-un spectromètre de masse Jéol JMS D 300 avec un système de calcul JMA 2000 comprenant un ordinateur Texas-Instruments, un système de commandes Display à clavier Tektronik 4006 et une extension mémoire (5.56 MW) à disque Jeol ;

-un spectromètre de R.M.N. Jéol JMS FX 200 à 200 MHz avec sonde multinoyaux ;

-un spectromètre de R.M.N. à 90 MHz Varian EM 90 avec système de découplage spin/spin ;

-deux spectromètres de R.M.N. UV Unicam SP 800 ;

-deux spectromètres IR Perkin Elmer 1327 G ;

-une chromatographie liquide préparative HPLC ;

-quatre chromatographes en phase gazeuse : Varian 1400, Gir-
del, Hewlett Packard 5610 A, Carlo Erba 4200 couplé au spectromètre de
masse.

Par ailleurs l'acquisition d'un système de modélisation moléculaire est prévue pour le dernier trimestre 1990.

VIII- CONCLUSION

Le développement prévu à court terme implique du matériel et du personnel. Le laboratoire doit faire prochainement l'acquisition d'un système de modélisation moléculaire qui permettra une amélioration des études de relation structure-activité. En ce qui concerne le personnel la création d'un emploi de Maître de Conférences est escompté ainsi qu'un accroissement du nombre des bourses à partir des contrats.

Dans le cadre de la nouvelle campagne d'habilitation des D.E.A. en 1991 le laboratoire redemandera à être habilité comme laboratoire d'accueil dans le cadre du D.E.A. de chimie organique multisceaux Caen-Rouen. Il continuera de la sorte à bénéficier d'un recrutement régulier de jeunes chercheurs et il pourra revendiquer le statut de groupe de formation doctorale à l'heure où des incertitudes pèsent sur l'avenir des équipes BI recommandées.

En tout état de cause, le laboratoire attend avec intérêt le développement de CYCERON et du Groupement de Recherche Pharmacologique sur le Système Nerveux Central, pièces essentielles du pôle de recherche sur le médicament de Caen.

**GROUPE d'ETUDE et de RECHERCHE
en PATHOLOGIE INFECTIEUSE
(G.E.R.I.)**

(siège : C.H.R.U.)
Avenue de la Côte de Nacre

14032 CAEN CEDEX

Directeur : Pr. C. BAZIN

ACTIVITES de RECHERCHE - CRENEAUX OCCUPES

Dirigé par le Professeur C. BAZIN, ce laboratoire du C.H.R.U. de Caen exerce son activité au sein du service de réanimation médicale, des maladies infectieuses, parasitaires et tropicales. Il se préoccupe de tout ce qui concerne la microbiologie, la pathologie infectieuse et l'épidémiologie. Reconnu équipe B2 par l'université, il collabore avec des unités I.N.S.E.R.M. parisiennes et en particulier avec l'Unité 275. L'une des principales orientations de recherche est l'étude de l'efficacité, de la tolérance et de la pharmacocinétique des agents anti-infectieux chez l'animal et chez l'homme sain et notamment l'étude de la diffusion des médicaments dans les tissus pulmonaire, cérébral et cardiaque.

Son intérêt pour le suivi de la pénétration de molécules anti-infectieuses marquées dans le tissu cérébral ou cardiaque grâce à la tomographie par émission de positons en fait son originalité. Bénéficiant de l'expérience acquise pendant six ans par le Professeur CHARBONNEAU dans le domaine des explorations cardiaques au C.E.A. (service Joliot Curie à Orsay), cette équipe est particulièrement concernée par le projet CYCERON et ses applications possibles aux maladies infectieuses en général. Les thèmes de recherche portent en général sur la diffusion tissulaire et l'activité des agents anti-infectieux.

* La diffusion de certains antibiotiques au sein de parenchymes peu accessibles (tissu cérébral, poumons, reins) sera étudiée par la T.E.P. :

- . étude de la roxytromycine marquée au Carbone 11 dans le parenchyme pulmonaire et le tissu cérébral chez des patients atteints de toxoplasmose cérébrale ;

- . diffusion d'une quinolone marquée au Carbone 11 (la pémafloxacin) dans le tissu pulmonaire et cérébral et répartition extra et intravasculaire. Les quinolones se fixent sur le récepteur GABA, essentiel à la transmission neurologique ;

- . marquage d'un antibiotique (la tobramycine) diffusé sous forme d'aérosol dans les poumons pour éviter la mauvaise pénétration de cet aminoglycoside par voie intraveineuse.

Ces études font partie d'un projet visant à établir chez l'homme et chez l'animal, les relations existant entre la concentration intratissulaire des antibiotiques (mesurée in vitro) et leur activité antibactérienne au niveau du site d'intervention.

* En relation avec le service de virologie du Professeur FREYMUTH, le groupe se préoccupe du rôle joué par certains virus (Coxsackie β) dans les myocardites aiguës et les cardiomyopathies chroniques.

La recherche est effectuée sous trois angles :

- . virologique pour la mise en évidence sur des biopsies endomyocardiques du génome viral ;

/...

- . physiologique par la T.E.P. ;
- . métabolique par l'étude des conséquences sur les métabolismes du glucose et des acides gras des infections virales au moyen du ^{14}C palmitate et du ^{18}F du glucose, les récepteurs myocardiques étant explorés au moyen d'antagonistes marqués (récepteurs muscariniques de l'acétyl choline, récepteurs périphériques de benzodiazepines...).

COMPOSITION de l'EQUIPE

Elle est composée de 10 personnes : 4 professeurs et 6 chefs de clinique et assistants.

INTERET EVENTUEL pour CYCERON et le GROUPEMENT de RECHERCHE PHARMACOLOGIQUE sur le SYSTEME NERVEUX CENTRAL (G.R.P.)

Comme nous l'avons vu, les recherches menées par le laboratoire s'appuient sur le centre CYCERON pour mieux déterminer les sites d'intervention et l'action bactérienne des médicaments anti-infectieux au niveau des tissus atteints. CYCERON permet, en effet, de suivre une molécule marquée (ou ses métabolites) après le passage hépatique. Le marquage des agents est particulièrement intéressant dans le domaine de la réanimation médicale.

La T.E.P. permet aussi de connaître la concentration du médicament au lieu du foyer d'infection et de pallier à la difficulté d'établir un lien rigoureux entre la concentration sérique circulante et la réalité thérapeutique au niveau du foyer infectieux.

RELATIONS avec l'INDUSTRIE

De nombreux contrats de recherches clinique et pharmacocinétique ont été signés avec des partenaires industriels pour l'évaluation chez l'homme sain et malade des agents anti-infectieux connus ou en phase de développement, stades 2 et 3 (*).

(*) - Stade 2 : relation entre la dose et son efficacité ;
 Stade 3 : la posologie étant connue, étude de l'efficacité et de la tolérance sur un plus grand nombre de malades.

Les LIENS avec d'AUTRES EQUIPES de RECHERCHE

Le laboratoire entretient des relations et des collaborations avec le laboratoire de virologie du Professeur FREYMUTH et le laboratoire de chimie isotopique.

CONCLUSION : PERSPECTIVES de DEVELOPPEMENT de l'EQUIPE - MOYENS NECESSAIRES à METTRE en OEUVRE

Pour son développement, le laboratoire est intéressé par l'utilisation d'une RMN spectroscopique de cinq tesla au minimum. Cet instrument lui permettrait d'entreprendre des études biochimiques des organes et donc de suivre le métabolisme de molécules marquées.

LABORATOIRE d'HEMATOLOGIE CLINIQUE
(siège : C.H.R.U. Clémenceau)
Avenue Georges Clémenceau

14032 CAEN CEDEX

Directeur : Pr. M. LEPORRIER

ACTIVITES de RECHERCHE - CRENEAUX OCCUPES

Les activités de recherche de ce laboratoire, dirigé par le Professeur M. LEPORRIER, concernent les travaux d'hématologie clinique et thérapeutique.

Ceux-ci s'articulent sur les grands thèmes nationaux et internationaux de recherche, sur les maladies hématologiques, l'expression des produits oncogènes dans les leucémies et les lymphomes, les problèmes d'histocompatibilité.

* Thèmes nationaux de recherche

Greffe de moelle osseuse allogénique, leucémies aiguës myéloïdes et lymphoblastiques, leucémie lymphoïde chronique, lymphome folliculaire.

* Thèmes internationaux de recherche

Traitement des leucémies à tricholeucocytes par Interferon, traitement des aplasies médullaires graves par la Cyclosporine.

* Thèmes de recherche propres au service

Mise au point d'une thérapeutique nouvelle dans le myélome multiple des os. Rôle et fonction des polynucléaires neutrophiles dans les structures de transplantations médullaires.

COMPOSITION de l'EQUIPE

Dirigée par le Professeur LEPORRIER, elle est composée de deux enseignants-chercheurs médecins non statutaires dans le cadre de leur service clinique hospitalier. Elle consacre la totalité de son temps à la recherche clinique, scientifique et technique.

INTERET pour CYCERON

En collaboration avec les pharmacologues du C.H.R.U., les biochimistes et le centre CYCERON, est mise sur pied une étude de pharmacocinétique tissulaire de méthotrexate marqué, médicament antinéoplasique non utilisé sous cet aspect.

Un deuxième projet d'étude avec CYCERON porte sur la localisation des sécrétions pathologiques d'érythropoïétines au niveau du rein.

LIENS avec d'AUTRES EQUIPES de RECHERCHE

Bien que de création récente, ce groupe de recherche a des échanges permanents avec les laboratoires de pharmacologie, d'histologie, d'immunologie, de biochimie cellulaire, de biochimie du tissu conjonctif du Professeur LOYAU, et naturellement avec le Centre François BACLESSE. L'implantation de CYCERON a créé une dynamique de groupe au sein de cette équipe en permettant de mieux cibler la cinétique des médicaments. Une coopération active sur le plan de la recherche en hématologie clinique s'établit en permanence avec les Unités I.N.S.E.R.M. 152 de l'hôpital Cochin (immunologie et oncologie des maladies rétrovirales, Directeur : J-P. LEVY), les équipes de Saint-Louis et de la Salpêtrière. L'apport de la tomographie par émission de positons donne au groupe caennais un intérêt personnalisé pour ce type de recherche.

TECHNIQUES et MATERIELS UTILISES

Ils sont ceux des cultures cellulaires et de mise en évidence des cellules phagocytaires neutrophiles par bioluminescence. Le laboratoire possède tout le matériel et les réactifs nécessaires au fonctionnement d'un laboratoire d'hématologie et d'histologie. Pour développer sa recherche, une contractualisation doit s'effectuer avec certains laboratoires de recherche industriels pour permettre à ce jeune laboratoire d'acquérir un matériel en rapport avec son ambition, notamment :

- un congélateur à - 80°,
- une hotte à flux pour manipulations stériles,
- un microscope inversé,
- deux incubateurs de cultures cellulaires à CO².

CONCLUSION

Malgré l'insuffisance du personnel, l'absence de chercheur statutaire, le manque de matériel, ce groupe de recherche en hématologie, par l'intérêt national et international des créneaux étudiés, est à même, grâce au Centre CYCERON et de ses nombreuses collaborations avec les laboratoires hospitaliers et le Centre François BACLESSE, de se situer en bon rang dans la recherche contre le cancer, les lymphomes et les leucémies.

**LABORATOIRE de NEUROPATHOLOGIE
et de SCIENCES NEUROLOGIQUES**

(siège : C.H.R.U.)
Avenue de la Côte de Nacre

14032 CAEN CEDEX

Directeur : Pr. P. LECHEVALLIER

ACTIVITES de RECHERCHE - CRENEAUX OCCUPES

Les activités de recherche de ce laboratoire, dirigé par le Professeur P. LECHEVALIER, portent sur la psychopharmacologie du système nerveux central selon trois axes principaux.

* Clinique

Neuropsychologie des démences, du vieillissement et des fonctions auditives. Neurotransmetteurs et troubles du comportement. Analyse pharmacochimique des démences séniles. Approche clinique et épidémiologique des capacités psychophysiologiques du sujet normal, aphasique et dément.

* Neurosensoriel

Relations nerf muscle. Transmissions nerveuses et perceptions sensibles. Etude des fonctions différenciées des hémisphères cérébraux chez l'homme en particulier dans le domaine auditif, mnésique du langage. Rôle des structures profondes du cerveau dans l'activation corticale.

* Vasculaire et métabolique

Mécanismes de récupération fonctionnelle après accident vasculaire cérébral, cortical ou sous cortical. Etude chez l'homme par la tomographie à positons des corrélations chimico-physiologiques. Etude du métabolisme énergétique cérébral et des systèmes de neurotransmission chez l'homme par tomographie à positons. Synthèse protéique, pathologie et physiologie vasculaire du cerveau. Etude de certaines protéines anormales dans les tumeurs cérébrales et les nerfs périphériques pathologiques chez l'homme.

Ce schéma directeur des recherches n'est pas exhaustif. Trois thèmes majeurs font actuellement l'objet d'études approfondies :

- étude du débit sanguin cérébral,
- étude cognitive de la maladie d'Alzheimer,
- étude des perceptions auditives.

COMPOSITION de l'EQUIPE

Elle est intégrée au groupement d'intérêt public CYCERON et placée sous la responsabilité du Professeur LECHEVALIER. L'unité 320 de l'I.N.S.E.R.M., à laquelle est associée cette équipe, est dirigée par le Professeur BARON et les thèmes évoqués plus haut sont sous la responsabilité du Professeur LECHEVALIER.

Elle comprend 4 chercheurs-statutaires de l'I.N.S.E.R.M. et 14 hospitalo-universitaires. Elle consacre la totalité de son temps à la recherche scientifique et technique.

LIENS avec CYCERON et le GROUPEMENT de RECHERCHE PHARMACOLOGIQUE sur le SYSTEME NERVEUX CENTRAL (G.R.P.)

Cette équipe en est l'élément fonctionnel principal.

* Avec CYCERON

Par l'étude pharmacocinétique des médicaments marqués, le suivi des métabolites cérébraux et des récepteurs par tomographie à positons.

* Avec le G.R.P.

Pour les essais cliniques des médicaments, pour l'étude des mécanismes physiopathologiques des maladies mentales.

LIENS avec d'AUTRES LABORATOIRES

Laboratoire de biochimie chaude pour la réalisation des radiomolécules marquées à vie courte.

Avec le Centre ESQUIROL et le service VASTEL pour les essais cliniques.

Avec le laboratoire de pharmacologie du Professeur MOULIN.

Le laboratoire du Professeur BLOYET pour la méthodologie informatique de localisation tridimensionnelle des structures et des lésions cérébrales en imagerie par résonance magnétique et en tomographie à positons.

Hors région, avec le laboratoire de neuropsychologie du Professeur MICHEL à Lyon. Les services de neurologie du Professeur PÉTIT à Lille et de neurologie du Professeur PERRET à Grenoble.

RETOMBEES INDUSTRIELLES

Les liens sont fréquents avec l'industrie pharmaceutique, pour la

/...

réalisation d'essais cliniques, pour tester la valeur de nouvelles molécules thérapeutiques et leurs sites d'intervention grâce à la tomographie à positons. Le caractère performant de cette technologie accroîtra les rapports de collaboration avec les industriels, dans la mesure où elle sera intégrée dans les critères normaux d'obtention d'A.M.M..

TECHNIQUES et MATERIELS UTILISES

- 1 - Matériel de laboratoire de neuropathologie.
- 2 - Appareil à mesurer le débit sanguin cérébral par Xénon 133.
L'acquisition d'un appareil plus moderne de type tomomatic, permettra d'accroître le caractère performant des analyses.
- 3 - Techniques de radioimmunologie.
- 4 - Caméra à positons.
- 5 - Résonance magnétique nucléaire.
- 6 - Etude de certaines tumeurs chez l'homme par analyseurs semi-automatiques et moyens neuroradiologiques.

**LABORATOIRE de PHARMACOLOGIE et D'EXPLORATIONS
FONCTIONNELLES**

(siège : C.H.R.U.)
Avenue de la Côte de Nacre

14032 CAEN CEDEX

Directeur : Pr. Maurice MOULIN

ACTIVITES de RECHERCHE - CRENEAUX OCCUPES

Dirigée par le Professeur M. MOULIN, cette équipe B2 bénéficiant d'un programme C participe à la mise au point de méthodes de détection et de dosage de médicaments et de leurs métabolites, à la réalisation d'études pharmacocinétiques et au contrôle de l'optimisation expérimentale et thérapeutique de molécules nouvelles. Elle étudie en particulier, dans ces champs de recherches, l'action des médicaments agissant sur le système nerveux central, par exemple une molécule encore actuellement en développement comme la buspirone.

La pharmacovigilance qui consiste à connaître les effets latéraux indésirables éventuels des médicaments, décelés postérieurement à l'autorisation de mise sur le marché, constitue un autre volet de ses activités, à la fois sur le plan régional et national.

COMPOSITION de l'EQUIPE

Cette équipe dont l'ensemble des activités concerne le domaine biomédical est constituée de 20 personnes appartenant au secteur hospitalo-universitaire et est composée de :

- 5 enseignants chercheurs et 3 cadres pharmaciens ou médecin hospitalier ;
- 9 techniciens dont 3 universitaires et 6 hospitaliers ;
- 2 administratifs. ;
- 1 chercheur "libre".

INTERET EVENTUEL pour CYCERON et le GROUPEMENT de RECHERCHE PHARMACOLOGIQUE sur le SYSTEME NERVEUX CENTRAL (G.R.P.)

Elle est particulièrement intéressée par l'implantation du Centre CYCERON qui permettra, grâce à la caméra à positons, aux techniques les plus récentes dans le domaine de l'imagerie et de l'informatique médicale (ex. : R.M.N., scanner...) de suivre les zones de fixation des molécules médicamenteuses ou de leurs métabolites dans l'organisme chez l'homme sain et chez le malade ainsi que les conséquences biologiques et thérapeutiques de cette fixation. Il s'agit là d'une part essentielle du volet clinique de la recherche qui se mettra en place au Groupement de Recherche Pharmacologique sur le Système Nerveux Central (G.R.P.).

Parallèlement à cette activité sur l'homme sain ou malade, elle souhaite, à ce propos, qu'un volet de recherche fondamentale mettant en oeuvre les techniques les plus pointues d'études de la biologie moléculaire sur des molécules susceptibles de devenir des médicaments soit mis en place en relation permanente avec les différents laboratoires de recherche de l'U.F.R. de Pharmacie.

RELATIONS avec l'INDUSTRIE

Le savoir-faire et la maîtrise de nombreuses techniques d'analyses lui permettent d'avoir des relations privilégiées avec des firmes pharmaceutiques nationales et internationales, lesquelles la sollicitent pour des études cliniques pharmacologiques et toxicologiques, soit préalables à l'autorisation de mise sur le marché de nouveaux médicaments, soit postérieures à celle-ci pour la surveillance et le développement des contre-indications.

RETOMBÉES

Ces relations avec le secteur industriel participent à l'amélioration des performances technologiques des instruments de recherche utilisés. C'est ainsi qu'a été acquis dans un passé récent un détecteur électrochimique pour chromatographie en phase liquide, venant compléter un équipement déjà performant acquis avec des moyens universitaires et hospitaliers.

LIENS avec les AUTRES EQUIPES de RECHERCHE

Les recherches dans le domaine de la toxicologie, qu'elles soient afférentes au médicament ou à l'agro-alimentaire, font de ce laboratoire un partenaire privilégié (notamment en matière d'enseignement) de l'I.R.B.A..

EQUIPEMENTS DU LABORATOIRE

1 - Le laboratoire a été initialement créé pour assurer le suivi thérapeutique des malades, c'est-à-dire la détermination des concentrations

/...

sanguines de médicaments chez des malades soumis à des traitements par des médicaments pour lesquels la marge entre les effets thérapeutiques et toxiques est limitée. Ces concentrations sanguines vont de 10^{-3} g/litre (microgramme par ml) à 10^{-9} g/litre (picogramme par ml). A ces très faibles concentrations, en sachant que le coefficient de variation ne doit pas dépasser 10 %, il est nécessaire d'utiliser des appareils très performants, de mettre en oeuvre des technologies rigoureuses avec un personnel spécialement formé et entraîné.

L'appareillage utilisé comporte :

- des chromatographes en phase gazeuse (C.P.G.) avec les différents détecteurs usuels, y compris la capture d'électrons ;
- des chromatographes en phase liquide (H.P.L.C.) avec les détecteurs à U.V. variables, électrochimique, à fluorescence ;
- un compteur à scintillation bêta, conduit par ordinateur, pour les dosages radio-immunologiques (R.I.A.).

2 - Ces équipements et cette technologie sont parfaitement adaptés à la recherche pharmaceutique :

- pour des molécules nouvelles ;
- pour des molécules déjà commercialisées, mais dont on souhaite connaître le cheminement à la suite de voies d'introduction particulières (transcutanée, intra-articulaire, intra-pleurale, par exemple) ou chez des malades particuliers (insuffisants rénaux, hépatiques ou cardiaques) ;
- pour des situations physiologiques particulières : traitement de l'enfant in utero, nourrices, particularité métabolique de nature génétique, etc... ;
- pour l'étude des transformations du médicament dans l'organisme, c'est-à-dire l'identification et le dosage des métabolites.

Dans ce domaine, l'équipe travaille en relation très étroite avec le Centre CYCERON. Il est en effet, essentiel de connaître la nature et la vitesse des transformations biologiques des médicaments dont on étudie la fixation cérébrale. Pour cela, toutes les méthodes chromatographiques sont utilisées (y compris sur plaques, avec lecteurs de radioactivité). Mais, il est absolument indispensable que le laboratoire dispose d'un spectromètre de masse, seul outil capable de permettre d'identifier et de doser des métabolites à l'état de traces infinitésimales dans des prélèvements sanguins répétés et de volume très restreint.

3 - Cet outil est encore plus nécessaire si l'on se place dans la perspective d'un laboratoire amené à participer à des études de phase I, c'est-à-dire sur des volontaires sains, pour l'étude de molécules chimiques au stade initial des essais, donc administrées à de très faibles doses.

4 - Les liens avec CYCERON sont encore renforcés par des études fondamentales réalisées chez l'animal, en autohistoradiographies quantifiées (ARQ) qui préfigurent en quelque sorte ce qui sera fait chez l'homme et permettent une pré-sélection des molécules à étudier. Les méthodes d'injection stéréotaxiques directement dans le cerveau permettent de ce point de vue d'avoir déjà une idée des "sites d'actions" et de travailler sur des molécules qui ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique, mais pour lesquelles on pourra intensifier les recherches si on met en évidence qu'elles ont des effets intéressants en thérapeutique.

CONCLUSION

Le Centre de Recherche illustre l'intérêt qu'il y a à privilégier les liens entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée dans la mesure où les caractéristiques biochimiques et thérapeutiques d'un médicament ne peuvent être déterminées de façon rigoureuse que par la connaissance d'un certain nombre de paramètres expérimentaux que ce laboratoire est à même de réaliser.

LABORATOIRE d'HISTOLOGIE

(siège : C.H.R.U.)

Avenue de la Côte de Nacre

14032 CAEN CEDEX

Directeur : Pr. Jacques IZARD

ACTIVITES de RECHERCHE - CRENEAUX OCCUPES

Les activités du laboratoire concernent principalement la biologie du développement cellulaire, la culture des tissus et la détermination des cariotypes et du patrimoine génétique et portent plus précisément sur :

- l'étude de la carcinorésistance du cobaye,
- l'étude de la cellule de Kurloff,
- l'analyse des spermatozoïdes humains pathologiques,
- les problèmes de cytogénétique sur liquide amniotique.

COMPOSITION de l'EQUIPE

Dirigée par le Professeur J. IZARD, elle comprend sept enseignants-chercheurs et deux techniciens et consacre la totalité de son temps à la recherche scientifique et technique.

RELATION avec d'AUTRES EQUIPES de RECHERCHE

Elles sont fréquentes avec les laboratoires du C.H.R.U. qui se préoccupent de génétique et d'orthogénèse, le laboratoire des Professeurs DROSDOWSKY et LEYMARIE, les laboratoires du Centre François BACLESSE, les laboratoires des Professeurs LOYAU et PUJOL. Des échanges se font également avec des équipes de recherche des universités de Paris et de Montpellier.

APPAREILLAGES et TECHNIQUES UTILISES

Les techniques utilisées sont celles des cultures cellulaires d'analyse électrophorétique et de détermination des cariotypes. Le laboratoire dispose d'un microscope optique et électronique et du matériel courant d'histologie et de biochimie cellulaire.

CONCLUSION

Pour accroître sa spécificité et entreprendre d'autres créneaux de recherche, le laboratoire souhaiterait que soient développées dans la Région l'analyse d'images pour le dépistage du cancer et la cytométrie de flux pour l'isolement des cellules.

GROUPE de RECHERCHE en PEDIATRIE
(siège : C.H.R.U. Clémenceau)

14000 CAEN

Directeur : Pr. J-F. DUHAMEL

ACTIVITES de RECHERCHE - CRENEAUX OCCUPES

Les préoccupations de ce laboratoire s'orientent à la fois vers les domaines nutritionnels, pharmacologiques et thérapeutiques et vers le domaine de la génétique par le diagnostic et la prise en charge des maladies causées par une anomalie chromosomique.

1 - Dans le domaine nutritionnel

- . par la mise au point de nouveaux laits infantiles ;
- . par l'utilisation des vitamines et des oligo-éléments en pédiatrie chez la femme gestante ou allaitante ;
- . à travers l'étude des acides gras essentiels (lignée n- 3), les acides aminés, la nutrition artificielle parentérale et entérale adaptée aux pathologies des nourrissons et des prématurés ;
- . par la constitution de régimes adaptés aux sportifs de haut niveau.

2 - En pharmacologie et thérapeutique

- . étude, expertise et mise au point de médicaments utilisés chez l'enfant ;
- . effet tératogène de certaines molécules.

3 - En biogénétique

- . diagnostic et prise en charge des anomalies chromosomiques et maladies génétiques (mucoviscidose, myopathie...).

COMPOSITION de l'EQUIPE

Recommandée par la Direction de la Recherche, cette équipe est dirigée par le Professeur J-F. DUHAMEL. Elle comprend huit enseignants-chercheurs, cinq chercheurs et consacre la totalité de son temps à la recherche clinique, scientifique et technique.

INTERET pour CYCERON

Il résulte de ses recherches en pharmacocinétique. Une meilleure connaissance de la cinétique des médicaments et des différents métabolismes

explorés par la tomographie à positons conduit ce laboratoire à être un interlocuteur privilégié de CYCERON.

LIENS avec d'AUTRES EQUIPES de RECHERCHE

Ils résultent de ses différentes activités :

- . dans le domaine de la génétique avec le laboratoire d'exploration des fonctions gonadiques des Professeurs DROSDOWSKY et LEYMARIE ;

- . avec le laboratoire du Professeur MOULIN, en ce qui concerne la pharmacologie et la toxicité des molécules.

Des échanges permanents concernant la pédiatrie et la pathologie infantile se font avec le C.H.U. NECKER, les enfants malades à Paris et l'hôpital E. HERRIOT à Lyon.

RELATIONS avec l'INDUSTRIE

Une collaboration s'est instaurée avec les groupes industriels nationaux et internationaux pour la création, la mise au point et le contrôle d'activité, de laits spéciaux ou d'aliments diététiques. Ces contrats ont permis l'achat de nouveaux équipements et la mise au point de nouveaux produits.

APPAREILLAGES et TECHNIQUES UTILISES

Spectrophotomètre d'absorption atomique PERKIN ELMER 3 030 HPLC. Matériel de radio-immunologie. Capacité d'analyses et de dosages des différents produits nutritionnels.

CONCLUSION

La création d'un institut regroupant tous les intervenants dans le domaine nutritionnel (pédiatres, physiologistes, biochimistes, généticiens...) permettrait de promouvoir sur le plan régional une filière d'activité diététique en relation avec les problèmes d'adaptation ou de reconversion de l'industrie laitière locale.

LABORATOIRE de PHARMACIE GALENIQUE
(siège : U.F.R. de pharmacie de Caen)
1, rue Vaubénard

14032 CAEN CEDEX

Directeur : Dr. Pierre DEPRAETERE

ACTIVITES de RECHERCHE - CRENEAUX OCCUPES

Actuellement animé par M. P. DEPRAETERE, Maître de Conférences, ce laboratoire s'est spécialisé depuis 1973 dans le domaine de la physico-chimie des colloïdes et plus particulièrement dans l'étude du potentiel zéta qui régit leur stabilité. Le potentiel zéta qui permet d'évaluer la charge électrostatique des interfaces et des matériaux est en effet un paramètre indispensable pour formuler des dispersions injectables et sélectionner des excipients et matériaux biocompatibles. Le potentiel zéta est par exemple indispensable pour formuler et contrôler les émulsions lipidiques injectables ; il conditionne leur stabilité et leur innocuité.

De ce fait, les travaux effectués comportent :

- un aspect fondamental des mécanismes électrostatiques et électrocinétiques dans les systèmes dispersés en phase liquide ;
- un développement instrumental aboutissant à la création de nouveaux appareils de mesure : ELECTROPHOREMETRE, ZETAPHOREMETRE, cellule antiélectroosmotique, appareil de mesure du potentiel d'écoulement ;
- des applications en formulation et contrôle de différents types de dispersions : émulsions, suspensions, vecteurs colloïdaux de médicaments, latex supports de produits de diagnostic.

COMPOSITION de l'EQUIPE

Cette équipe est constituée de :

- 3 enseignants chercheurs

Professeur M. SEILLER : spécialiste des émulsions simples et multiples ;

Professeur P. TOURE : spécialiste formes sèches : gélules, comprimés, opérations pharmaceutiques et biomatériaux ;

P. DEPRAETERE : spécialiste physico-chimie des colloïdes : potentiel zéta, électrostatique et électrocinétique des systèmes dispersés ;

- 1 technicienne : Mme M. GOUESLARD.

INTERET EVENTUEL pour CYCERON et le GROUPEMENT de RECHERCHE
PHARMACOLOGIQUE sur le SYSTEME NERVEUX CENTRAL (G.R.P.)

Compte tenu de son statut universitaire et de ses moyens qui l'ont contraint à adopter une spécialisation très étroite pour demeurer compétitif, le laboratoire ne présente à priori, qu'un intérêt fort lointain pour CYCERON et le Groupement de Recherche Pharmacologique sur le Système Nerveux Central (G.R.P.). Cependant, certaines nouvelles formes galéniques qui sont mises au point avec d'autres équipes seraient susceptibles d'améliorer la biodisponibilité de certaines molécules.

RELATIONS avec l'INDUSTRIE

Le laboratoire est consulté par la plupart des entreprises concernées par la formulation et le contrôle des dispersions et des processus de floculation : pharmacie, cosmétique, peintures, cataphorèse, traitements des eaux, papeterie, céramiques, engrais, liants hydrauliques... Parmi les consultants du laboratoire, il est possible de citer : LABORATOIRES CASSENNE, SUBSTANTIA, FABRE, POS, ROCHE, INNOTHERA, UNICET, SYNTHELABO, IPSEN, ESSILOR, MERCK SHARP DOHME CHIBRET, JOUVEINAL, COMPAGNIE GENERALE DE DIETETIQUE, GUERBET, DU PONT DE NEMOURS, PCUK, CIBA-GEIGY, COMPAGNIE DES EAUX ET DE L'OZONE, LYONNAISE DES EAUX, ISOVER SAINT GOBAIN, THANN ET MULHOUSE, RHONE POULENC, BIOMERIEUX, LAFARGE COPPEE RECHERCHE, CIMENTS FRANCAIS, KODACK, NALCO, ELF, TOTAL, PARAMINS, ESSO CHIMIE, DOWELL SCHLUMBERGER, CITROEN, COLAS, MICHELIN, GOOD YEAR EUROPEAN CHEMICAL CENTER, TALC DE LUZENAC, SOCIETE FRANCAISE DE CERAMIQUE.

RETOMBEES

- Création de nouveaux appareils de mesure du potentiel zéta :
Electrophorémètre et zétaphorémètre commercialisés par
ASSA (GRENOBLE) et SEFAM (NANCY)
Développement de l'acoustophorémètre PEN KEM 7000
avec PEN KEM USA
- Mise au point d'une cellule d'électrophorèse préparative en
flux continu traitée contre l'électroosmose (CNES - PROJET HERMES - sépara-
tions en microgravité) ;
- Optimisation des processus de séchage électrophorétique et
électroosmotique (E.D.F.).

/...

LIENS AVEC d'AUTRES EQUIPES de RECHERCHE

A Caen :

- collaboration avec l'équipe du Professeur G. LEVESQUE du laboratoire de composés thioorganiques de l'I.S.M.R.A. : développement des mesures physico-chimiques colloïdales et macromoléculaires, synthèse de revêtements électroosmotiques.

A Paris :

- laboratoire de pharmacie galénique de Paris XIème : nouveaux vecteurs de médicaments - Professeur F. PUISIEUX, émulsions multiples Professeur M. SEILLER.

A Lyon :

- association avec le LMO-CNRS et Unité mixte CNRS-BIOMERIEUX de Solaise : étude de latex supports produits en phase émulsion et évaluation de nouveaux tensio-actifs - C. PICHOT.

A Nice :

- laboratoire de chimie moléculaire URA CNRS 426 : émulsions de fluorocarbures pour applications médicales J.G. RIESS.

EQUIPEMENTS du LABORATOIRE

- 1 - appareils de microélectrophorèse en veine liquide ;
- 2 - analyseur de transfert de masse électrophorétique ;
- 3 - titrateur analyseur acoustophorétique PEN KEM ;
- 4 - analyse chromamétrique ;
- 5 - rhéoviscosimètre bohlin rotovisco ;
- 6 - appareils de fabrication de suspensions et émulsions ;
- 7 - pilotage informatique des process d'analyse.

CONCLUSION

Notre laboratoire suivra avec beaucoup d'attention le développement d'un pôle de recherche sur le médicament à Caen en souhaitant s'y intégrer et s'y développer. En effet, le médicament se définit selon l'article 511 du Code de la Santé Publique par sa présentation. Peut-on dès lors parler de recherche sur le médicament sans prévoir une recherche sur le véhicule le plus approprié, la mise en forme et le conditionnement du médicament qui relèvent de notre discipline ?

LABORATOIRE de BIOINFORMATIQUE
(siège : Université de Caen)
Esplanade de la Paix

14032 CAEN CEDEX

Directeur : Pr. Paul D'ALCHE

ACTIVITES de RECHERCHE - CRENEAUX OCCUPES

Elles concernent la biotechnologie médicale appliquée à l'étude de l'activité électrique et mécanique du coeur, la modélisation des résultats sur micro-ordinateur, la réalisation de systèmes d'acquisition et de traitement de données en cardiologie. Grâce à l'aide de l'ANVAR, trois systèmes ont été réalisés permettant d'effectuer la cartographie automatique, en couleur de l'activation ou des potentiels cardiaques.

1 - SATAPEC : système d'acquisition et de traitement automatique des potentiels électriques cardiaques permettant la mise en évidence, par exemple, de l'action cardioprotectrice d'une molécule au cours d'une ischémie expérimentale chez le chien, l'électrogenèse des arythmies cardiaques, la détection péropératoire du faisceau de HIS ou des foyers ectopiques.

2 - SAMEC : système d'acquisition simultanée sur huit voies adapté au diagnostic électrocardiologique au cours d'une épreuve d'effort.

3 - SIPEC : système informatisé de perfusion pour coeur isolé avec postcharge artificielle et contrôle des principaux paramètres hémodynamiques.

COMPOSITION de l'EQUIPE

Cette équipe, recommandée par la Direction de la Recherche, est dirigée par le Professeur P. D'ALCHE. Elle est composée de quatre enseignants-chercheurs, de deux chercheurs, d'un ingénieur et de deux techniciens. Elle consacre 70 % de son temps à la recherche scientifique et technique et à la formation à la recherche et 30 % au développement industriel de la recherche.

INTERET pour CYCERON et le GROUPEMENT de RECHERCHE PHARMACOLOGIQUE sur le SYSTEME NERVEUX CENTRAL (G.R.P.)

L'implantation de CYCERON devrait permettre à l'équipe du Professeur D'ALCHE de confirmer les résultats obtenus par la mise en évidence des effets cardioprotecteurs d'une molécule en détectant les récepteurs spécifiques de cette molécule par tomographie à émission de positons.

Il est souhaitable que les connaissances et les moyens mis en jeu au G.R.P. puissent être utilisés dans le domaine cardiovasculaire.

LIENS avec les AUTRES EQUIPES de RECHERCHE

Des relations existent avec le service de cardiologie du Professeur SCANO et le service de chirurgie cardiovasculaire du Professeur KHAYAT. Le Professeur D'ALCHE, Membre de l'International Committee of cardiology, a de nombreux contacts avec des équipes de recherche en Europe, aux U.S.A., au Japon.

RELATIONS avec l'INDUSTRIE

Les systèmes SATAPEC, SAMEC et SIPEC sont en cours d'homologation mais n'ont pas donné lieu à ce jour à des contrats avec l'industrie. Le groupe de recherche a la volonté de créer une société pour la construction et la commercialisation des systèmes d'acquisition des données mis au point par le laboratoire et de créer un groupe de recherche en pharmacologie cardiovasculaire.

APPAREILLAGES et TECHNIQUES UTILISES

Les équipements principaux de ce laboratoire sont ceux de la micro-informatique et de l'électrophysiologie. Le centre est équipé de mini et micro-ordinateurs avec de nombreux périphériques. Il dispose d'une table traçante et de terminaux graphiques-couleur, de disques durs et d'une imprimante rapide. Les études effectuées en physiocardiologie ont été réalisées grâce à un oscilloscope, un enregistreur graphique 8 pistes et un enregistreur magnétique 8 pistes.

CONCLUSION

Cette équipe, qui a obtenu le soutien de l'ANVAR, a fait la preuve de sa technicité par la mise au point des systèmes automatisés de mesures des potentiels cardiaques. La capacité de valoriser sa recherche est malheureusement limitée par un manque de moyens en locaux, en personnel et l'impossibilité d'accueillir des stagiaires français et étrangers.

LABORATOIRE de BIOCHIMIE du TISSU CONJONCTIF
(siège : C.H.R.U.)
Avenue de la Côte de Nacre
14033 CAEN CEDEX)

Directeurs : Prs. G. LOYAU et J-P. PUJOL

ACTIVITES de RECHERCHE - CRENEAUX OCCUPES

Le laboratoire de biochimie du tissu conjonctif, constitué depuis une dizaine d'années, a pour thème de recherche fondamentale l'étude des mécanismes d'interactions cellulaires régulant le métabolisme de la matrice extracellulaire. Ces interactions impliquent des messagers peptidiques : les cytokines et les facteurs de croissance.

Ce programme fondamental, réalisé sur des cultures de cellules conjonctives, s'accompagne d'une recherche plus appliquée concernant les maladies ostéo-articulaires (arthrose - polyarthrite rhumatoïde) et les substances thérapeutiques s'y rapportant. Les principaux axes actuels sont les suivants :

- 1 - étude des effets de l'interleukine-1, du "tumor necrosis factor- α " et du transforming growth factor- β " sur la production de collagène et de protéoglycannes par des cellules synoviales et des chondrocytes articulaires en culture ;
- 2 - expression de l'interleukine-1 par les fibroblastes dermiques ;
- 3 - effets de l'interleukine-1 et des neuropeptides sur la prolifération des cellules synoviales rhumatoïdes (programme MRT-laboratoires Cassenne) ;
- 4 - mécanisme d'action de substances anti-inflammatoires ou chondroprotectrices : contrats avec les laboratoires Servier, Negma, Merrel Dow, Wyeth France.

COMPOSITION de l'EQUIPE

Cette équipe de niveau B1 est placée sous la responsabilité du Professeur G. LOYAU et du Professeur J-P. PUJOL. Elle consacre 85 % à la recherche scientifique et technique et à la formation à la recherche et 10 % au contrôle des thérapeutiques et des expérimentations.

L'équipe comprend :

- 3 enseignants-chercheurs (1 Pr, 2 MC) ;
- 1 chargé de recherche I.N.S.E.R.M. (CR 2) ;
- 1 chargé de recherche C.N.R.S. (CR 2) ;
- 3 chercheurs en cours de thèse.

/...

INTERET EVENTUEL pour CYCERON et le GROUPEMENT de RECHERCHE PHARMACOLOGIQUE sur le SYSTEME NERVEUX CENTRAL (G.R.P.)

Compte tenu de sa spécificité de recherche, le LBTC est très éloigné de la thématique de CYCERON et l'utilisation de cette technique semble pour le moment peu applicable aux problèmes que nous abordons. Cependant notre équipe, de par son expérience des cultures cellulaires, peut offrir aux chercheurs de CYCERON la possibilité d'un complément "in vitro" à leurs études neuropharmacologiques menées "in vivo".

RELATIONS avec l'INDUSTRIE

Le laboratoire est sollicité d'une manière croissante par l'industrie pharmaceutique car il est le seul en France à offrir la possibilité de tester des substances anti-inflammatoires ou chondroprotectrices sur des cellules de l'articulation (cellules synoviales - chondrocytes) et de mesurer leur effet à la fois sur la production des macromolécules du tissu conjonctif (collagène - protéoglycannes) et sur leur dégradation.

Parmi les laboratoires avec lesquels l'équipe a réalisé des programmes on peut citer : Ciba-Geigy, Substantia, Pharmascience, Wyeth France, Negma, Merrel Dow, Servier.

RETOMBÉES

- Mise au point de substances chondroprotectrices susceptibles d'être utilisées dans le traitement de l'arthrose.

- Application des facteurs de croissance dans la restauration du cartilage articulaire.

LIENS avec d'AUTRES EQUIPES de RECHERCHE

A Paris :

- collaboration avec l'équipe du Professeur MAROTEAUX à l'hôpital Necker (Docteur J. BONAVENTURE).

/...

A Reims :

- collaboration avec l'équipe du Professeur BOREL (laboratoire de biochimie médicale).

A Lyon :

- collaboration avec le Professeur MICHEL VAN DER REST (laboratoire de cytologie moléculaire, école normale supérieure).

A Londres :

- collaboration avec le Docteur Tim HARDINGHAM (Kennedy Institute of Rheumatology).

A Zurich :

- collaboration avec le Docteur BRUCKNER (laboratoire de biochimie).

A Bialystok (Pologne) :

- collaboration avec le Professeur BANKOWSKI.

A Philadelphie USA :

- collaboration avec le Professeur UITTO (biologie moléculaire du collagène).

EQUIPEMENT du LABORATOIRE

Chambre de culture cellulaire ;
Compteur à scintillation ;
Centrifugeuses ;
Appareillage d'électrophorèse et de chromatographie (basse et haute pression) ;
Équipement pour le marquage radioactif des sondes cDNA et les hybridations (Dot blot, Northern blot).

CONCLUSION - PERSPECTIVES de DEVELOPPEMENT de L'EQUIPE - MOYENS NECESSAIRES à METTRE en OEUVRE

Le laboratoire est particulièrement attaché au développement de l'axe de recherche bio-médicale en Basse-Normandie. Ses efforts lui ont permis

/...

d'obtenir récemment la nomination d'un CR 2 I.N.S.E.R.M. et d'un CR 2 C.N.R.S. et de se porter candidat à la création d'une unité I.N.S.E.R.M.. Ses activités pourraient être encore développées dans le domaine des tests de compatibilité des biomatériaux utilisés dans les prothèses articulaires. Cependant, des moyens supplémentaires sont devenus indispensables. En priorité, le laboratoire aurait besoin d'un poste de secrétariat. De nouveaux locaux devraient également lui être attribués au C.H.R.U.. Ce n'est qu'à ce prix que l'équipe pourra enfin réaliser son projet de création d'unité I.N.S.E.R.M..

LABORATOIRE d'IMMUNOLOGIE et IMMUNOPATHOLOGIE
(siège : C.H.R.U. Clémenceau)

Directeur : Pr. J-J. BALLET

ACTIVITES de RECHERCHE - CRENEAUX OCCUPES

Le groupe est de formation récente (l'ouverture du laboratoire hospitalier date du 1er février 1990). Le développement d'activités de recherche est prévu dans les domaines de l'immunologie et l'immunopathologie humaines et comporte plus particulièrement :

- * mises au point méthodologiques : détection d'anticorps dirigés contre des antigènes étrangers ou des auto-antigènes, dosages de médiateurs ;

- * participation à des protocoles diagnostiques et thérapeutiques ;

- * projets de recherche dans le domaine des interactions entre le système immunitaire et certains micro-organismes (plasmodies, Babesia), qui ont précédemment fait l'objet de contrat de recherche (JJB) ;

- * participation aux programmes de recherche menés par d'autres équipes du C.H.R.U.

COMPOSITION de l'EQUIPE

L'équipe constituée depuis le 1er janvier 1990 comporte :

- un enseignant-chercheur ;
- 3 techniciens ;
- 1 personnel administratif.

Il est prévu à court terme de la renforcer d'un cadre hospitalier.

A moyen terme, ce programme de recrutement concerne un enseignant-chercheur, des étudiants de troisième cycle, avant d'envisager la venue de chercheurs statutaires.

INTERET EVENTUEL pour CYCERON et le GROUPEMENT de RECHERCHE PHARMACOLOGIQUE sur le SYSTEME NERVEUX CENTRAL (G.R.P.)

Dans le domaine concerné, l'utilisation potentielle des moyens du CYCERON concerne l'étude de petites molécules, compte-tenu du fait que les

organes lymphoïdes sont généralement peu volumineux et qu'une fraction importante des cellules lymphoïdes est circulante. Ces restrictions étant prises en compte, ces méthodes peuvent permettre des études de cinétique des populations cellulaires, et des études métaboliques (thymus ?). Dans un cadre physiologique ou pharmacologique, elles permettent de suivre le devenir de molécules produites par le système immunitaire (ou recombinantes/synthétiques).

RELATIONS avec l'INDUSTRIE

1 - Le laboratoire poursuit une participation à des projets de recherche impliquant des partenaires industriels (dans le cadre de contrats EUREKA et A.N.R.S.).

2 - La nature de l'activité peut particulièrement intéresser des partenaires industriels dans le domaine de la nutrition et de l'élevage.

3 - Le développement prévu du laboratoire doit l'amener à participer à des travaux sur des méthodes diagnostiques et thérapeutiques dans le domaine de l'immunopathologie.

LIENS avec d'AUTRES EQUIPES de RECHERCHE

1 - Il est prévu de collaborer avec certaines équipes locales, à terme sous la forme de demande commune de contrats de recherche.

2 - Des travaux sont menés en association avec des équipes nationales et européennes (Institut PASTEUR, Institut BEHRING, C.H.R.U. de Rouen).

La collaboration avec d'autres équipes de recherche est un pré-requis au développement des projets.

EQUIPEMENTS du LABORATOIRE

L'équipement du laboratoire comporte :

. matériel de conservation/congélation (-85°C, azote liquide) ;

/...

- matériel performant pour ELISA ;
- matériel polyvalent d'électrophorèse en gel verticale et horizontale ;
- spectrophotomètres ;
- matériel pour cultures cellulaires (hotte, incubateur) ;
- microscope à fluorescence.

CONCLUSION : PERSPECTIVES de DEVELOPPEMENT de l'EQUIPE - MOYENS NECESSAIRES à METTRE en OEUVRE

Le développement prévu implique à moyen terme l'acquisition progressive des moyens suivants :

1 - Personnel (un poste d'enseignant-chercheur ; un ou deux cadres hospitaliers médecin/pharmacien ; un technicien hospitalier ; un ou deux étudiants de troisième cycle).

Lorsque les conditions optimales seront remplies, un chercheur statutaire et un technicien d'organisme de recherche.

2 - Matériel d'équipement nécessaire à court terme :

- cytofluoromètre ;
- compteur de radioactivité β (à scintillation).

3 - Crédits de fonctionnement à évaluer en fonction de chaque programme de recherche.

LABORATOIRE de BIOPHYSIQUE

MEDECINE NUCLEAIRE

(Siège : C.H.U.)

Avenue de la Côte de Nacre

14033 CAEN CEDEX

Directeur : Pr. Y. FERNANDEZ

ACTIVITÉS de RECHERCHE - CRENEAUX OCCUPES

Réalisées en relation avec l'axe biomédical, les activités portent essentiellement sur les trois thèmes dominants suivants :

- Imagerie nucléaire et explorations fonctionnelles ;
- Radio-immunologie et explorations fonctionnelles ;
- Médecine nucléaire et prévention médicale.

Les secteurs de recherche concernés sont :

- le génie biologique et médical ;
- la prévention des maladies et handicaps de l'enfant (mucoviscidose qui est la plus fréquente des maladies génétiques de l'enfance avec 1 cas sur 2 000 naissances) ;
- la prévention de l'ostéoporose (déminéralisation squelettique généralisée par raréfaction de la trame protéique de l'os).

COMPOSITION de l'EQUIPE

Dirigée par le Professeur Y. FERNANDEZ, l'équipe comprend huit enseignants chercheurs et cinq techniciens. La place de la recherche dans l'Unité est la suivante :

| | |
|----------------------------|------|
| - Recherche et technologie | 50 % |
| - Recherche fondamentale | 30 % |
| - Recherche appliquée | 20 % |

L'Unité a le statut d'équipe B1 recommandée.

RELATIONS avec d'AUTRES EQUIPES de RECHERCHE

L'équipe est en relation avec :

1 - L'institut de pathologie du cheval (Directeur : Mme COLLOBERT) pour lequel elle effectue des études par absorptiométrie biphotonique de l'état osseux du cheval ;

/...

2 - L'équipe instrumentation scientifique et médicale (Directeur : Professeur D. BLOYET) avec laquelle elle effectue la mise au point de la spécification d'un capteur matriciel au germanium ultra-pur pour la détection de rayons γ .

METHODES UTILISEES

- Techniques scintigraphiques et tomographiques ;
- Techniques radioimmunologiques et de biophysique moléculaire.

PERSPECTIVES de DEVELOPPEMENT

- Résonance magnétique nucléaire ;
- Génie génétique.

LABORATOIRE de VIROLOGIE

(Siège : C.H.U.)

Avenue Clémenceau

14033 CAEN CEDEX

Directeur : Pr. D. FREYMUTH

ACTIVITES de RECHERCHE - CRENEAUX OCCUPES

Les activités de recherche qui sont réalisées en relation avec l'axe biomédical portent plus particulièrement sur les programmes suivants :

- Développement de techniques immunologiques pour la détection de protéines virales ;
- Techniques d'hybridation moléculaire pour l'étude des acides nucléiques viraux ;
- Etude de l'épidémiologie des agents des maladies sexuellement transmissibles (MST) : chlamydia trachomatis, mycoplasmes, herpes simplex virus (HSV1 et 2).

COMPOSITION de l'EQUIPE

Dirigée par le Professeur F. FREYMUTH, l'équipe qui a le statut d'équipe B1 recommandée comprend deux enseignants chercheurs et un chercheur.

La place de la recherche dans l'Unité se situe comme suit :

- | | |
|---------------------------------------|------|
| - Recherche scientifique et technique | 80 % |
| - Formation à la recherche | 10 % |
| - Contrôle et essais | 10 % |

RELATIONS avec d'AUTRES EQUIPES de RECHERCHE

L'équipe est en relation avec :

- 1 - Le Groupe d'Etude et de Recherche en Pathologie Infectieuse (Directeur : Professeur C. BAZIN) ;
- 2 - L'équipe Recherche et Etude de Modèles Thérapeutiques (Directeur : Professeur M. ROBBA).

TECHNIQUES UTILISEES

- Cultures cellulaires ;

/...

- Méthodes d'immunofluorescence et immunoenzymatiques ;
- Sondes moléculaires.

INTERET EVENTUEL pour CYCERON et pour le GROUPEMENT de RECHERCHE PHARMACOLOGIQUE sur le SYSTEME NERVEUX CENTRAL (G.R.P.)

L'équipe qui réalise déjà des travaux en commun avec le Groupe d'Etude et de Recherche en Pathologie Infectieuse sur le rôle joué par certains virus dans les myocardites aiguës et les cardiomyopathies chroniques est intéressée par l'utilisation de la caméra à positons pour des études des infections cellulaires virales.

LABORATOIRE de PHYSIOLOGIE

(Siège : C.H.U.)

Avenue de la Côte de Nacre

14032 CAEN CEDEX

Directeurs : Prs. J. FABRE et M. POTIER

ACTIVITES de RECHERCHE - CRENEAUX OCCUPES

Les activités de recherche qui sont réalisées en relation avec l'axe biomédical portent principalement sur les programmes suivants :

- Mesure de la masse maigre chez le sujet sain, le sportif et l'obèse. Etude du dysfonctionnement lombo-sacré en médecine du travail par une technique rachimétrique originale. Le rachis et le sport. Etude de la vitesse circulatoire périphérique et physiologie sportive ;
- Activités électro-corticales et nociception. Etude du sommeil normal et pathologique. Physiologie et biomécanique du mouvement sportif ;
- Physiologie vestibulaire et oculomotrice ;
- Ergonomie du travail hospitalier ;
- Biologie de l'altitude chez l'homme ;
- Effets biologiques des radiations lumineuses.

COMPOSITION de l'EQUIPE

Dirigée par les Professeurs J. FABRE et M. POTIER, l'équipe qui a le statut d'équipe B2 comporte 7 enseignants-chercheurs, 1 technicien et 1 administratif.

La place de la recherche dans l'Unité se situe comme suit :

- | | |
|---------------------------------------|------|
| - Recherche scientifique et technique | 70 % |
| - Formation à la recherche | 20 % |
| - Gestion et administration | 10 % |

EQUIPEMENTS et TECHNIQUES UTILISES

Les appareillages sont adaptés aux secteurs de recherche de l'équipe qui vont de la physiologie, de la médecine du sport, de la physiologie humaine en altitude et de la neurophysiologie à l'ergonomie, à l'informatique et au traitement du signal.

- Cuves volumétriques. Impédancemètre. Système informatique Hewlett-Packard. Rachimétrie. Chaîne de mesure des échanges respiratoires.

/...

Tapis roulant avec chaîne de mesure pour l'enregistrement de paramètres cardio-respiratoires chez l'homme à l'effort ;

- Enregistreurs polygraphiques. Télémétrie. Système d'enregistrement des potentiels évoqués. Neurostimulateurs ;

- Mesure directe et indirecte des échanges gazeux. Volumétrie et densitométrie corporelle. Rachimétrie (méthode originale). Traitement informatique direct des données. Vélocimétrie ultrasonore à effet DOPPLER ;

- Guide d'implantation de thermistances intra-musculaires.

2 - LA RECHERCHE EN BIOLOGIE APPLIQUEE

**LABORATOIRE de PHYSIOLOGIE et
BIOCHIMIE VEGETALES
ASSOCIE à l'I.N.R.A.
I.R.B.A.
Université de CAEN**

Directeur : Pr. Jean BOUCAUD

ACTIVITES de RECHERCHE - CRENEAUX OCCUPES

L'essentiel de l'activité du laboratoire est centré sur des recherches fondamentales à finalité agronomique développées en association avec l'I.N.R.A..

* Thèmes de recherche :

1 - Nutrition et métabolisme azotés, relations avec le métabolisme carboné chez les espèces prairiales (recherches dans le cadre de l'association avec l'I.N.R.A. : participation à différentes ATP I.N.R.A. depuis 1985, au GIS INRA-Université de Caen, 1990-1996) :

- . Modélisation des flux d'azote par marquage ^{15}N chez le Ray-grass, absorption du NH_4 et du NO_3 , rôle osmotique du nitrate, mobilisation et renouvellement des pools de réserves protéiques, transfert et interconversion des acides aminés ;

- . Etude des voies enzymatiques impliquées dans ces processus : Nitrate-réductase, glutamine-synthétase, glutamate-synthase, glutamate-déshydrogénase, aminotransférases et peptidases ;

- . Effets de la nutrition azotée et de la thermopériode sur le métabolisme des fructanes (type lévane) chez les graminées prairiales et sur deux enzymes clés de la synthèse et de l'hydrolyse des fructanes : la sucrose-sucrose 1 fructosyltransférase (SST) et la fructose-exohydrolase (FEH) ;

- . Réponses aux signaux externes (contraintes thermiques osmotique et hydrique) et régulations cellulaires et moléculaires des activités enzymatiques liées au métabolisme de l'azote et des fructanes.

2 - Aspects physiologiques et biochimiques de la réponse aux contraintes osmotiques :

- . Définition et évolution de marqueurs de stress (ribonucléases, protéases, activités catalases et SOD, éthylène, polyamines et lignification) ;

- . Etude comparée sur plantes entières, organes isolés (*Suaeda maritima*, *Vicia faba*, *Phaseolus vulgaris*) et sur cultures in vitro (*Beta vulgaris*) ; recherches en collaboration avec le Pr. ESNAULT, Institut de Physiologie végétale, Gif-sur-Yvette et avec le Pr. Th. GASPARD, Laboratoire d'hormonologie, Liège ;

- . Effets du NaCl sur le métabolisme lipidique membranaire chez *Suaeda* et *Cochlearia* ; recherches en collaboration avec les Pr. MAZLIAK et TREMOLIERES.

3 - Recherches finalisées sur contrats en agro-alimentaire et agro-industrie

- Voir "Relations avec l'Industrie".

COMPOSITION de l'EQUIPE

- L'équipe est l'une des trois composantes de l'I.R.B.A. et regroupe 24 personnes : 3 Professeurs, 7 Maîtres de Conférences, 2 Personnels C.N.R.S., 1 Chercheur I.N.R., 3 ITA, 8 Chercheurs en préparation de Thèse dont : boursier CIFRE (2), MRT (1), INRA (1), Coréen (1), Région-Entreprise (2).

L'équipe devrait être renforcée en 1992 par l'arrivée de 2 personnels I.N.R.A. (1 IR et 1 DR).

Elle consacre 70 % de son temps à la recherche et à la formation par la recherche ; 30 % sont consacrés au développement de recherches finalisées avec des entreprises.

LIEN avec d'AUTRES EQUIPES de RECHERCHE

- Dans le cadre de l'association avec l'I.N.R.A., des collaborations étroites sont établies depuis 5 ans avec les laboratoires suivants : département d'Agronomie (I.N.R.A., ANGERS), Laboratoire d'Ecophysiologie des Plantes Fourragères (I.N.R.A., LUSIGNAN), Laboratoire de Radio-Agronomie (C.E.A. de CADARACHE), Département de Pathologie végétale (I.N.R.A., Centre de RENNES-LE-RHEU), Hurley Research Station (G.B.), Agriculture Research Institute of Northern (Ireland), Institut for Grassland and Environmental Research, ABERYSTWYTH (G.B.).

- Les recherches centrées sur les aspects cellulaires et moléculaires de la résistance aux contraintes de l'environnement sont conduites en collaboration avec les équipes suivantes :

- . Laboratoire de Biologie végétale (Université d'AMIENS, Pr. A. DAVID) ;

- . Institut de Physiologie végétale (CNRS, GIF-SUR-YVETTE, Pr. ESNAULT et A. TREMOLIERES) ;

- . Laboratoire de Physiologie cellulaire (PARIS VII, Pr. MAZLIAK ;

/...

- . Department of Plant Physiology (University College, LONDRES, Pr. G. STEWART) ;
- . Department of Plant Physiology (OHIO University, Pr. I.A. UNGAR) ;
- . Laboratoire d'Hormonologie fondamentale et appliquée (Université de LIEGE, Pr. Th. GASPARD).

RELATIONS avec l'INDUSTRIE

L'activité de l'équipe est consacrée pour 30 % de son temps à des programmes de recherches finalisées en relation avec des entreprises privées dans les domaines de l'agro-alimentaire et de l'agro-industrie.

Des contrats sont ainsi en cours avec :

- . Société LYVEN (générale sucrière) pour la production d'hydro-lases d'intérêt industriel par fermentation solide ;
- . COOP-CAN pour la mise au point d'un processus agro-industriel de rouissage enzymatique du lin ;
- . Société E.S.T. pour la préparation d'aliments probiotiques à partir de graines en germination ;
- . SILEBAN (Station Expérimentale du Nord Cotentin) pour la micropropagation et la sélection d'espèces légumières ;

EQUIPEMENT et TECHNIQUES UTILISES

- Le laboratoire est équipé de matériels classiques de biochimie : centrifugeuses, HPLC, spectrométrie UV et d'absorption atomique, spectrométrie d'émission optique, électrophorèse (Fast System), etc...

- L'équipe dispose également de matériel spécifique destiné au domaine végétal : série et salles de cultures en conditions contrôlées, salles stériles pour culture in vitro.

- Les techniques utilisées relèvent de la biochimie classique, de la purification d'enzymes, de l'analyse de polymères végétaux par des méthodes physico-chimiques.

/...

Plus spécifiquement l'équipe est spécialisée dans les techniques d'emploi et d'analyse d'isotopes stables ^{15}N et ^{13}C et dans les techniques de micropropagation in vitro et d'embryogenèse somatique.

CONCLUSION (INTERET pour CYCERON)

- L'équipe compte renforcer encore sa maîtrise et sa spécificité dans l'application des isotopes stables ^{15}N et ^{13}C à la quantification et à la modélisation des flux de carbone et d'azote inter et intra cellulaires.

- L'utilisation de l'isotope ^{13}N est une voie complémentaire qu'il serait intéressant de développer en analyse d'image et en analyse de flux inter et intracellulaires.

LABORATOIRE de GENETIQUE MICROBIENNE

(Siège : Université de Caen)

Esplanade de la Paix

14036 CAEN CEDEX

Directeur : Pr. Georges NOVEL

ACTIVITES de RECHERCHE - CRENEAUX OCCUPES

De façon générale les travaux de ce laboratoire portent sur la biologie et la biochimie cellulaires et font appel aux connaissances les plus récentes de la génétique microbienne et de la biologie moléculaire.

Ils s'articulent selon trois axes de recherche effectués par trois équipes :

- génétique des bactéries lactiques,
- toxicologie génétique et alimentaire,
- microbiologie et biotechnologie alimentaire.

1 - Equipe de la génétique des bactéries lactiques

Caractérisation des ferments industriels et optimisation des conditions de développement et d'identification taxinomique des bactéries lactiques (carte d'identification génétique). Physiologie et génétique des bactéries lactiques. Inventaire des phages tempérés et des plasmides. Amélioration des souches par conjugaison, transduction, transformation protoplasmique et fusion des protoplastes.

Etude des plasmides porteurs de l'activité lactose. Clonage des gènes responsables chez *Escherichia Coli* et *Bactilus Subtilis*.

Mutations naturelles et provoquées par recombinaison de l'ADN in vitro et transfert de l'ADN recombiné sur un des vecteurs appropriés (*E. Coli* et *B. Subtilis*).

2 - Equipe de toxicologie génétique et industrielle

Elle se préoccupe des caractères toxico-analytiques des souches de streptocoques lactiques, avec mise en évidence de produits antibactériens et bactériens de ces souches.

Etude des processus de réparation des ADN et de l'induction mutagénétique des souches de bactéries lactiques par ultraviolets ou agents chimiques.

3 - Equipe de microbiologie et de biotechnologie alimentaire

Le troisième volet de ce laboratoire de recherche a une activité plus finalisée. Il se préoccupe de la caractérisation et de l'amélioration des conditions d'utilisation des souches thermophiles et mésophiles utilisées dans l'industrie, éventuellement de la réalisation d'une banque régionale de bactéries lactiques utilisables dans l'industrie laitière et fromagère.

Les activités de ce laboratoire, par leur composante de biologie moléculaire et de génétique microbienne avec le clonage des gènes et la réalisation de banques de vecteurs de mutants d'ADN, peuvent ouvrir des perspectives de développement non seulement vers l'agro-alimentaire mais également vers le biomédical et l'industrie pharmaceutique (médicaments obtenus par mutation génétique).

Actuellement la génétique du bifidobactérium et les effets sur la flore intestinale de l'homme constituent un lien avec la recherche biomédicale.

COMPOSITION de l'EQUIPE

Dirigée par le Professeur G. NOVEL, cette équipe a été associée au C.N.R.S. GS 79. Elle est composée de huit enseignants-chercheurs, d'un chercheur du C.N.R.S., de cinq chercheurs-thésards et de deux techniciens.

La présence d'un professeur de l'I.U.T., expert de l'A.D.R.I.A., renforce son potentiel technologique et facilite les rapports avec l'industrie agro-alimentaire.

Les activités de recherche scientifique et technique et de formation à la recherche occupent 85 % du temps de l'équipe, 10 % sont consacrés au développement finalisé de cette recherche.

LIENS avec d'AUTRES EQUIPES de RECHERCHE

Ils se font de façon naturelle avec les différents laboratoires de l'I.R.B.A., dont le dénominateur commun est une meilleure connaissance de la génétique microbienne et cellulaire, la biologie moléculaire ainsi que les mutations transgéniques. Que ces connaissances se fassent par une meilleure approche des cellules animales ou végétales, elles conduiront à une meilleure maîtrise des phénomènes physio-pathologiques cellulaires et à une amélioration des productions biologiques de l'agro-alimentaire.

L'introduction de marqueurs radiologiques et la scintigraphie, s'ils ne changent pas l'identité de recherche de ce laboratoire, le conduira inévitablement dans le domaine biomédical à des échanges avec les laboratoires qui font appel à ces technologies pour mieux comprendre le sens des mutations chromosomiques et des maladies génétiques.

Hors région, ce laboratoire a des contacts avec :

- l'Institut Pasteur de Paris,

/...

- le Centre de transfert de biotechnologie de Toulouse,
- le laboratoire de technologies laitières,
- Transgène de Strasbourg.

RELATIONS avec l'INDUSTRIE

L'amélioration des souches de bactéries lactiques utilisables dans les industries de transformation des produits du lait est une des préoccupations de l'industrie agro-alimentaire bas-normande. La recherche fondamentale effectuée par ce laboratoire, ayant pour but de conduire à une meilleure identification des souches de bactéries lactiques, à l'amélioration de leurs performances par mutation génétique ou transfert d'ADN est un créneau porteur qui se traduit par de nombreux contrats signés avec l'industrie.

La prise de brevets pour de nouvelles souches ou les contrats réalisés représentent 30 % du budget de fonctionnement du laboratoire et 40 % du financement des thèses. Ces contrats ont abouti à la formation par le laboratoire d'un certain nombre de chercheurs de Euro-enzyme d'Air liquide, de Sodima ou du groupe Yoplait, du C.N.R.S. de Toulouse. Un projet ayant trait à l'amélioration de souches de ferments lactiques est mené et financé par U.L.N., patronné par le Ministère de l'Agriculture et de la Recherche. Il a donné naissance à des contrats passés avec Transgène de Strasbourg, des laboratoires irlandais et espagnols par l'intermédiaire de BSN. Un projet de contrat sur la résistance des bactéries lactiques est mené avec le centre de recherche de Gervais Danone. Des contrats sont prévus avec les laboratoires d'Alexandrie, d'Irlande, de Suisse et du Vénézuéla.

EQUIPEMENTS et TECHNIQUES UTILISES

Ils sont ceux de la microbiologie et de la biologie moléculaire. En microbiologie, technique de la génétique microbienne avec mutagenèse et transfert d'ADN.

En biochimie, la microscopie électronique des macromolécules et les photographies en fluorescence permettent une approche fine dans ce domaine.

Le laboratoire dispose :

- d'un microscope électronique à transmission et à balayage,
- de moyens de spectrométrie visible et UV avec enregistreur de spectrophotomètre et densitomètre,
- d'appareils d'électrophorèses verticale et horizontale avec photographies instantanées en fluorescence,
- de désintégrateurs soniques,
- de microscopes en contraste de phase nomarski,
- d'une chambre froide, d'un congélateur à - 80°C,
- d'une capacité de traitement de texte et de données bibliographiques sur micro-ordinateur.

CONCLUSION

Compte tenu de l'exiguïté de ses structures mais conscient de la nécessité d'explorer de nouvelles voies de recherche fondamentale et de poursuivre une recherche contractualisée, le laboratoire doit maintenir un équilibre de développement en liaison avec une finalité promotionnelle pour la région. L'expérience du laboratoire de génétique moléculaire, en lui permettant l'identification des micro-organismes par leur carte d'identité génétique, a suscité un projet de création avec l'A.D.R.I.A. d'une collection nationale de souches de bactéries lactiques. Ces souches étudiées et identifiées seraient conservées et commercialisées par l'A.D.R.I.A. selon une structure de collaboration qui reste à définir. L'acquisition d'un compteur à scintillation pour mesurer la radio-activité et d'une chaîne HPLC donnerait au laboratoire des moyens performants complémentaires pour affirmer sa compétence non seulement régionale mais internationale.

**LABORATOIRE de BIOCHIMIE des FONCTIONS
GONADIQUES des MAMMIFERES**

(siège : C.H.U.)
Avenue de la Côte de Nacre

14033 CAEN CEDEX

Directeur : Pr. Michel DROSDOWSKY

I.R.B.A.
LABORATOIRE de BIOCHIMIE
Esplanade de la Paix

14032 CAEN CEDEX

ACTIVITES de RECHERCHE - CRENEAUX OCCUPES

Effectuées par quatre équipes selon de grands axes de recherche, elles ont trait à la biochimie de la reproduction chez les mammifères (humains et animaux), à l'étude histologique des cellules gonadiques et à la pharmacologie expérimentale et thérapeutique.

1er axe - Biochimie de la fonction endocrinienne du testicule (Professeur M. DROSDOWSKY)

Stéroïdogénèse testiculaire humaine. Etude des spermatozoïdes. Profils hormonaux sériques et morphométrie du testicule normal et pathologique chez l'homme. Incidences de l'âge. Bioactivité des gonadotrophines chez l'homme. Incidences de la chimiothérapie anticancéreuse : sur les fonctions testiculaires du rat et de l'homme et sur les fonctions de reproduction en général.

2ème axe - Biochimie de la fonction endocrinienne de l'ovaire (Professeur P. LEYMARIE)

Régulations endocrine et exocrine de la stéroïdogénèse dans la cellule lutéale. Synthèse de prorénine dans le follicule. Rôle des récepteurs de LH présents dans l'endomètre. Mise en évidence de 19-nortestostérone dans le plasma humain. Amélioration des méthodes de superovulation chez la vache. Diagnostic anténatal des maladies génétiques par biologie moléculaire.

3ème axe - Biosynthèse et métabolisme des hormones sexuelles équidées (Professeur P. SILBERZAHN)

Aromatase testiculaire et placentaire : caractéristiques physico-chimiques. Comparaison de l'aromatation des C 19 et des 19-norandrogènes par les microsomes de testicules d'étalons. Etude des populations de cellules de Leydig pendant la maturation testiculaire de l'étalon. CBG sanguine au cours de la gestation de la jument.

4ème axe - Structure et métabolisme des constituants matriciels et membranaires des cellules gonadiques (Professeur BOCQUET et Professeur G. NOUVELOT)

Lipoprotéine et activité lipoprotéine lipase chez les bovins et les équins. Caractéristiques chimiques et immunologiques des apolipoprotéines chez le cheval. Mise en évidence des récepteurs spécifiques de lipoprotéines dans la membrane des cellules de Leydig chez l'homme et chez le porc. Lipides membranaires (spermatozoïdes et cellules de Sertoli) et lipopéroxydation. Etude des protéoglycannes et des phospholipides membranaires de la cellule de Sertoli.

COMPOSITION de l'EQUIPE

L'équipe de recherche URA 609 qui est une des composantes de l'I.R.B.A., est formée de 3 chercheurs C.N.R.S., 15 enseignants-chercheurs de l'université, de 14 étudiants-chercheurs et de 12 techniciens dont 9 du C.N.R.S.. Elle consacre 60 % de son temps à la recherche scientifique et technique, 20 % à la formation de la recherche, 10 % aux essais et développement de cette recherche.

INTERETS pour CYCERON

Le groupe a commencé une réflexion quant à une utilisation dans le domaine de la neuro-endocrinologie. La T.E.P. peut être importante pour une meilleure connaissance de la genèse et du métabolisme des neurostéroïdes synthétisés dans certaines régions du cerveau et qui ont une action sur le comportement du rat. D'autres stéroïdes subissent des transformations métaboliques en particulier au niveau de l'hypothalamus. La caméra à positons permettrait de mieux localiser les métabolites stéroïdiques radiomarqués en particulier chez le singe.

INTERETS pour le GROUPEMENT de RECHERCHE PHARMACOLOGIQUE sur le SYSTEME NERVEUX CENTRAL (G.R.P.)

Les Professeurs DROSDOWSKY et LEYMARIE font partie du comité scientifique du centre et sont concernés au premier plan par le développement du G.R.P..

LIENS avec d'AUTRES LABORATOIRES de RECHERCHE

Ils sont nombreux avec les laboratoires de biochimie, de pharmacie, de biologie moléculaire et de génétique du Professeur NOVEL. Avec le Centre François BACLESSE. Avec le service de médecine de la reproduction. Avec les services de médecine vétérinaire. Avec le laboratoire des Professeurs ROBBA et RAULT, l'équipe étudie l'influence des drogues anticancéreuses

sur les fonctions de la reproduction humaine, soit déjà connues, comme l'adriamycine, la bléomycine et la cisplatine, soit en cours de développement, comme les dérivés des pyridocarbazoles. Avec le laboratoire de pharmacologie du Professeur MOULIN.

RETOMBEES

Bien que la majeure partie de l'activité du laboratoire soit consacrée à la recherche fondamentale, on peut en attendre des retombées importantes dans le domaine biomédical et en médecine vétérinaire, par exemple :

- . la stéroïdogénèse testiculaire humaine et sa régulation qui débouchent sur une meilleure compréhension des fonctions endocrines et exocrines du testicule et qui peuvent avoir des implications dans le traitement des hypofertilités masculines ;
- . étude de la bioactivité des gonadotropines chez l'homme (subventionnée par la C.N.A.M.) ;
- . adaptation de la chimiothérapie anticancéreuse ;
- . dépistage précoce des malades génétiques ;

TECHNIQUES et MATERIELS UTILISES

Ils sont ceux des laboratoires d'analyses biochimiques et endocrinologiques :

- ultracentrifugeuse,
- électrophorèse unie et bidimensionnelle,
- chromatographie HPLC - GLC,
- compteur de radioactivité β et α en milieu liquide,
- cultures cellulaires,
- mesures radioimmunologiques d'hormones stéroïdiques et peptidiques,
- mesures des récepteurs hormonaux,
- spectrométrie d'absorption atomique.

CONCLUSION

Ce laboratoire, qui est un secteur de convergence de la recherche chez l'homme et chez l'animal, serait très intéressé par la création d'une animalerie d'expérimentation sur le plan régional. Le regroupement de plusieurs équipes travaillant dans le même domaine mais sur des axes différents, au sein de l'I.R.B.A. a été très bénéfique. Cette initiative de la Région démontre qu'on a une potentialisation des moyens régionaux grâce au regroupement.

**LABORATOIRE de BIOLOGIE ANIMALE -
BIOLOGIE du DEVELOPPEMENT**
(siège : Université de Caen)
Esplanade de la Paix

14032 CAEN CEDEX

Directeur : Pr. Jacques SIGNORET

ACTIVITES de RECHERCHE - CRENEAUX OCCUPES

En relation avec l'axe biomédical, elles portent essentiellement sur la génétique du développement et la biologie moléculaire des amphibiens, souris et oursins. Par des études expérimentales de contrôle de l'activité des gènes sur le modèle DNA-ligases I et II, elles peuvent conduire à la connaissance de l'origine des tératocarcinomes et du développement des cellules leucémiques en culture (HL 60). Une autre étude porte sur l'expression de l'oncogène *myc* dans l'oeuf d'amphibien et par les noyaux de cellules leucémiques en culture. De façon générale, il s'agit pour les chercheurs de connaître l'action de substances suspectes et cancérigènes sur la génétique des cellules.

COMPOSITION de l'EQUIPE

Dirigée par le Professeur J. SIGNORET, cette équipe comprend huit enseignants-chercheurs, un ingénieur, un technicien C.N.R.S. et un technicien d'université. Elle consacre la totalité de son temps à la recherche scientifique et technique.

RELATIONS avec d'AUTRES EQUIPES de RECHERCHE

Le laboratoire est en relation constante avec :

- l'unité URA 256 du C.N.R.S. - Biologie cellulaire et reproduction - Responsable : Pr. J. JOLY,
- l'Institut Pasteur et l'équipe de recherche génétique sur les mammifères du Professeur JACOB,
- l'équipe d'embryologie de l'université de Paris VII.

Un contrat de réseau I.N.S.E.R.M. associe l'équipe du Professeur SIGNORET avec d'autres équipes de Nantes et de Rennes.

* Avec l'unité U 211, du Professeur JOTEREAU de Nantes (Recherches sur les effecteurs lymphocytaires T), dont les thèmes de recherche sont : immunothérapie spécifique des tumeurs solides ; caractérisation fonctionnelle des lymphocytes d'épanchements tumoraux humains ; thérapie d'un carcinome colique de rat par anticorps monoclonaux cytotoxiques.

* Avec l'unité U 49, du Professeur GUILLOUZO de Rennes (Recherches hépatologiques), dont les thèmes de recherche sont biologie cellulaire et moléculaire de l'hépatocyte ; hépatocarcinogénèse ; hépato et pharma-

/...

cotoxicité cellulaire et moléculaire ; métabolisme et cytotoxicité des médicaments.

Le contrat qui lie ces trois équipes de recherche a pour thème : "expression des oncogènes dans les cellules leucémiques humaines - relation avec la réplication et la réparation du DNA".

EQUIPEMENTS du LABORATOIRE

Microspectrophotomètre MPV2 Leitz. Microscope électronique. Appareillage de micromanipulation.

MOYENS à METTRE en OEUVRE

Animalerie et matériel spécifique pour la mise en oeuvre des protocoles de recherche en biologie moléculaire.

INSTITUT de PATHOLOGIE du CHEVAL
La Fromagerie

14430 GOUSTRANVILLE

Directeur : Mme le Docteur Claire COLLOBERT

ACTIVITES de RECHERCHE - CRENEAUX OCCUPES

Cet institut, créé en 1985 à l'initiative du Conseil Régional et du Ministère de l'Agriculture, est spécialisé dans l'étude de la pathologie générale des équidés, la pathologie infectieuse du poulain, les ulcères gastro-duodénaux et l'évaluation de la minéralisation osseuse chez les chevaux.

COMPOSITION de l'EQUIPE

Cette équipe, dirigée par Mme C. COLLOBERT, est composée de cinq chercheurs dont un vétérinaire épidémiologiste.

VOCATION de ce CENTRE

En liaison avec l'importance de l'économie chevaline dans la région, ce centre a pour vocation de mieux aider à connaître les causes de mortalité des populations équinés et d'être un centre d'autopsie mis à la disposition des éleveurs bas-normands.

LIENS avec d'AUTRES EQUIPES de RECHERCHE

Essentiellement avec le laboratoire des radio-isotopes du Professeur FERNANDEZ du C.H.U. de Caen, pour l'étude par absorptiométrie biphotonique de l'état osseux du cheval (Docteur Jean-Paul SABATIER).

EQUIPEMENTS du LABORATOIRE

Appareillage de dissection nécessaire à la réalisation des autopsies et utilisation de l'ostéodensimètre par absorption gamma dichromatique OCD 200 du laboratoire des radio-isotopes du C.H.R.U. de Caen.

PERSPECTIVES de DEVELOPPEMENT

L'acquisition d'un prototype d'ostéodensimètre permettrait d'accroître son autonomie. La création d'un laboratoire de bactériologie et d'histologie permettrait au centre de développer d'autres créneaux d'investigation et de donner des réponses aux différentes hypothèses émises sur la mortalité équine. La création de ces deux disciplines de laboratoire s'avère particulièrement nécessaire car elles sont utilisées régulièrement en complément des examens nécropsiques et jouent un rôle majeur dans la réalisation des programmes de recherche. La mise à disposition d'un outil informatique facilitera le stockage et le traitement des multiples données enregistrées pour chaque cas.

A plus long terme, l'Institut de Pathologie du Cheval doit devenir un véritable centre de recherches sur la pathologie générale du cheval, tel qu'il existe en Angleterre, en Irlande et aux U.S.A.. Pour atteindre ce but, il ne convient pas de créer un vaste laboratoire multidisciplinaire, ce qui reviendrait à copier des établissements préexistants comme le laboratoire central de recherches vétérinaires de Maisons-Alfort. Les phases ultérieures d'investissements devront être consacrées à la mise en place de structures d'investigations cliniques de haute technicité qui établiront la spécificité de l'Institut. Seule l'association de telles structures aux unités de laboratoire nécessaires permettra, en suivant les exemples des Instituts étrangers, de rivaliser avec eux.

3 - LA RECHERCHE LITTORALE ET MARINE

**LABORATOIRE d'ALGOLOGIE FONDAMENTALE
et APPLIQUEE**

(siège : Université de Caen)
39, rue Desmoueux

14000 CAEN CEDEX

Directeur : Pr. J. COSSON

ACTIVITES de RECHERCHE - CRENEAUX OCCUPES

Les activités de recherche de ce laboratoire, dirigé par le Professeur COSSON, concernent la biologie et la physiologie végétales avec :

* Un volet de recherche fondamentale portant sur les cultures de tissus et de protoplastes, la biologie et la biochimie cellulaires, la génétique, la biosystématique des algues microplanctoniques et microbenthiques (Chrysophycées et prymnésiofycées).

* Un volet de recherche appliquée portant sur la cartographie et la dynamique des populations exploitables (laminaires et sargasses).

. La sélection et l'hybridation des Laminariales, la culture de tissus et de protoplastes d'algues brunes en vue de l'obtention de souches riches en acide alginique ;

. la recherche de substances naturelles extraites des algues pouvant présenter un intérêt pharmaceutique, diététique ou phytosanitaire ;

. la recherche sur les carragénanes extraits d'algues rouges et sur les lipides et acides gras polyinsaturés présents dans les algues ou le plancton côtier ;

. l'écophysiologie et la morphogenèse des Gélidiales productrices d'Agar.

COMPOSITION de l'EQUIPE

Elle est composée de quatre enseignants-chercheurs, de cinq étudiants-chercheurs et de deux techniciens. Cette équipe de l'université de Caen consacre 70 % de son temps à la recherche scientifique et technique, 20 % à la formation et à l'application de la recherche.

L'équipe appartient au Centre Régional d'Etudes Côtières (C.R.E.C.) et partage son activité entre l'université et la station de Luc-sur-Mer.

LIENS avec le BIOMEDICAL

La recherche de nouveaux produits dans les espèces connues pouvant intéresser en particulier la pharmacie et la parapharmacie (diététique,

cosmétologie, etc...), l'hybridation et les cultures de nouvelles espèces susceptibles d'apporter des produits nouveaux utilisables en thérapeutique, une meilleure connaissance de l'écosystème marin, sont les liens avec le domaine biomédical.

LIENS avec d'AUTRES EQUIPES de RECHERCHE

A Caen, les échanges sont fréquents avec l'U.F.R. de pharmacie en particulier avec le laboratoire de pharmacognosie et avec l'équipe "modèles thérapeutiques" du Professeur ROBBÀ. Dans le domaine de la génétique avec l'équipe du Professeur NOVEL de l'I.R.B.A..

Hors région, des contrats privilégiés se sont noués avec CEVA de Pleubian en Côtes-d'Armor, IFREMER, le Collège de France de Concarneau, les laboratoires français ou étrangers effectuant des recherches dans ce domaine.

RETOMBEES INDUSTRIELLES

Compte tenu de l'importance du littoral bas-normand, des capacités d'exploitation et de cultures dans le domaine végétal maritime et en particulier dans celui de l'algologie, ce type de recherche ne saurait a priori être exclu des perspectives de rentabilité économiques bas-normandes. Des relations fréquentes avec l'industrie, qui malgré les priorités de recherche fondamentale du laboratoire, existent depuis longtemps. Ces contacts qui représentent 20 % du budget et de l'activité du centre concernent les industries de récolte et de traitement des alginophytes qui travaillent dans la cosmétique et la diététique.

Dans la région, avec Littoral S.A. dans la cosmétique, Isimer (Isigny-sur-Mer) dans la diététique. Technoeurope à Sourdeval pour le domaine phytosanitaire. Sanofi bioindustrie à Baupté (Manche) pour la fabrique de gélifiants, épaississants et stabilisants à partir des carragénanes extraits des algues rouges. Un programme de culture est à l'étude avec l'écloserie du vivier de Bréville-sur-Mer (Manche).

Hors région, avec le centre de cultures d'algues de la Société Almar à Saint-Malo. L'entreprise Goemar (Saint-Malo) pour une étude sur les propriétés des extraits d'algues. La Société Sobalg pour l'étude des alginates.

APPAREILLAGES et TECHNIQUES UTILISES

Ultramicrotome et ultracryomicrotome. Microscopes électroniques à transmission et à balayage. Microscope à contraste de phase.

/...

Microscopes interférentiel et à fluorescence. Enceintes de cultures programmables. Chaînes d'extraction des carragénanes, lipides et acides gras. Fluorimètre. Evaporateur sous vide. Hotte à flux laminaire. Cultures unispécifiques sous paramètres contrôlables. Analyse infrastructurale et cytochimique.

MATERIEL SOUHAITE

Pour améliorer sa recherche, le laboratoire souhaiterait acquérir :

- de nouvelles enceintes de cultures programmables,
- une centrifugeuse réfrigérée, un lyophilisateur,
- un équipement automatisé de mesure des paramètres physico-chimiques du milieu, dans les enceintes de cultures.

CONCLUSION

A la convergence de l'aquaculture et de l'agro-alimentaire, avec des ouvertures dans le domaine pharmaceutique et parapharmaceutique, partie prenante dans l'aménagement concerté du littoral, ce laboratoire ouvre pour l'économie bas-normande des perspectives de développement dignes d'intérêt.

Pour accroître sa capacité de recherche, une augmentation des moyens en personnel (accueil d'étudiants du 3ème cycle) et en matériel, et l'ouverture vers d'autres laboratoires de recherche possédant des moyens lourds d'analyse, comme la spectrofluorimétrie, la résonance magnétique nucléaire, ou ceux utilisant des radio-isotopes sont actuellement les préoccupations majeures du laboratoire.

**LABORATOIRE de PHYSIOLOGIE, BIOCHIMIE
et BIOLOGIE APPLIQUEE des MOLLUSQUES MARINS**
(siège : Université de Caen)
Esplanade de la Paix

14032 CAEN CEDEX

Directeur : Pr. P. LUBET

ACTIVITES de RECHERCHE - CRENEAUX OCCUPES

Ils portent essentiellement sur l'endocrinologie des mollusques marins, bivalves et céphalopodes, les régulations endocriniennes de la nutrition, de la croissance et de la reproduction, ce qui implique une étude histologique et biochimique des ganglions nerveux et l'analyse informatique des images numérisées. Des études en biologie moléculaire conduisent à l'isolement d'ARN messager et à la préparation d'anticorps monoclonaux. Sur un plan plus pragmatique et finalisé, le laboratoire explore toutes les techniques de biologie animale, de biochimie, de parasitologie et de physiologie en vue d'améliorer les techniques de cultures conchylicoles et aquacoles et de réaliser une meilleure adéquation de gestion et de reproduction des mollusques marins.

COMPOSITION de l'EQUIPE

Au sein des laboratoires du C.R.E.C., cette équipe dirigée par le Professeur LUBET est composée de 10 enseignants-chercheurs, de 9 étudiants-chercheurs et de 6 techniciens. Elle consacre 60 % de son temps à la recherche scientifique et technique. Elle est également partie prenante de l'I.B.B.A. et de l'I.R.B.A. (biologie de la reproduction).

LIENS avec d'AUTRES EQUIPES de RECHERCHE

Avec les différents laboratoires de l'I.R.B.A. et du C.R.E.C.. Avec le laboratoire de biochimie I du Professeur NOUVELOT. Avec l'UA 602 du C.N.R.S.. Avec IFREMER Oustreham, La Tremblade, le Collège de France à Concarneau, le laboratoire de Bangor en Nouvelle-Galles, le laboratoire de Puschino en U.R.S.S..

EQUIPEMENTS du LABORATOIRE et TECHNIQUES UTILISEES

Ultramicrotome, chambre de culture cellulaire, hotte à flux lumineuse, analyseur d'images MPV2 Leitz et ordinateur, microspectrofluorimètre, lyophilisateur HPLC, chromatographie en phase gazeuse.

CONCLUSION

Les études en biologie moléculaire, la préparation d'anticorps monoclonaux sont autant de domaines qui ont des applications en médecine humaine. Le savoir-faire de ce laboratoire et son rôle au sein du C.R.E.C. et de l'I.R.B.A. en font un partenaire actif du développement de la Région.

**LABORATOIRE de PHYSIOLOGIE du COMPORTEMENT
des CEPHALOPODES**
(siège : Université de Caen)
Esplanade de la Paix

14032 CAEN CEDEX

Directeur : Pr. Raymond CHICHERY

STATION MARINE

14530 LUC-SUR-MER

ACTIVITES de RECHERCHE - CRENEAUX OCCUPES

Les activités de recherche de ce laboratoire, dirigé par le Professeur CHICHERY, sont dominées par l'étude neuroéthologique du comportement prédateur de la seiche et par le vieillissement neuronal et comportemental chez les céphalopodes.

Elles font appel aux techniques de neurophysiologie pour une approche des comportements de la seiche, à travers des connaissances biochimiques, neuroscientifiques et éthologiques conduisant à des modifications sensorielles et motrices, l'apprentissage de la mémoire et de la réactivité chez les céphalopodes.

Depuis le 1er octobre 1988, un contrat de trois ans a été signé avec le Ministère de la Recherche et de la Technologie "vieillissement neuronal et comportemental chez les céphalopodes". Ce domaine est en rapport avec le biomédical dans la mesure où les céphalopodes peuvent être un bon modèle animal pour étudier ces différents aspects du vieillissement neuronal chez l'homme.

COMPOSITION de l'EQUIPE

Cette équipe comprend trois enseignants-chercheurs, un chercheur et un technicien. Elle consacre 80 % de son temps à la recherche et 20 % à la formation. Le laboratoire partage ses activités entre l'université et la station marine de Luc-sur-Mer. Il est rattaché au Centre Régional d'Etudes Côtières (C.R.E.C.).

INTERET pour le GROUPEMENT de RECHERCHE PHARMACOLOGIQUE sur le SYSTEME NERVEUX CENTRAL (G.R.P.)

La seiche s'avère être un bon animal de laboratoire pour étudier les mécanismes biologiques du vieillissement cérébral, les études biochimiques, neurologiques qui en résultent peuvent permettre d'établir des relations privilégiées avec le Groupement de Recherche Pharmacologique sur le Système Nerveux Central. Leur intérêt commun pour les mécanismes biologiques liés au vieillissement cérébral, l'apprentissage et la mémoire devrait les amener à collaborer, en particulier si le modèle "seiche" est utile pour tester des substances médicamenteuses.

LIENS avec d'AUTRES EQUIPES de RECHERCHE

Les principaux liens s'établissent avec :

- . l'équipe de neuropathologie du Professeur LECHEVALIER et pour la réalisation des analyses biochimiques avec le laboratoire du Professeur NOUVELOT ;
- . le laboratoire d'accueil du D.E.A. "biologie du comportement" de l'université de Paris XIII ;
- . les laboratoires de psychophysiologie de Rennes, Paris, Mulhouse, Strasbourg, Marseille, Lyon. Des échanges fréquents sont également effectués avec les spécialistes internationaux du système nerveux des céphalopodes.

RELATIONS avec l'INDUSTRIE

Avec l'appui de l'ADER, un contrat signé le 1er janvier 1989 avec la société I.P.S.E.N. de Paris permet d'assurer 30 % du budget de fonctionnement de l'équipe ainsi que le salaire d'un thésard.

EQUIPEMENTS et TECHNIQUES UTILISES

Les techniques utilisées sont celles de la pharmacologie, de l'histologie, de l'électrophysiologie et de la biochimie. A ces techniques, s'ajoute celle de l'analyse comportementale des céphalopodes par méthode vidéo. L'acquisition de trois équipements majeurs semble nécessaire au développement de cette équipe :

- microscope Lutz Diaplan et accessoires de photographie,
- une chaîne d'enregistrement et de lecture vidéo,
- une chaîne d'amplification et d'enregistrement d'activités électromyographiques.

CONCLUSION

Par son appartenance au C.R.E.C. et du fait de ses recherches

dans le domaine biomaritime, ce laboratoire a nécessairement des retombées biomédicales :

- dans l'analyse des analogies comportementales liées au vieillissement neuronal,
- dans la recherche de substances neurotoxiques extraites d'organismes marins.

Il est nécessaire pour son développement, d'augmenter l'alimentation en eau de mer courante des bassins d'élevage et de remédier à l'exiguïté des laboratoires de Luc-sur-Mer.

4 - LA RECHERCHE DE L'I.S.M.R.A. DANS LE DOMAINE BIOMEDICAL

LABORATOIRE de CHIMIE des COMPOSES THIOORGANIQUES

UA C.N.R.S. 480

(siège : I.S.M.R.A.)
Avenue d'Edimbourg

14032 CAEN CEDEX

Directeur : Docteur Jean-Louis RIPOLL
Directeur de Recherche C.N.R.S.

ACTIVITES de RECHERCHE - CRENEAUX OCCUPES

Ce laboratoire de chimie organique de l'I.S.M.R.A. est dirigé par M. RIPOLL, Directeur de Recherche C.N.R.S.. Les thèmes de recherche focalisés sur les axes prioritaires de l'U.R.A. C.N.R.S. 0480 portent sur les conducteurs organiques et sur la thermolyse éclair qui permet d'accéder à des molécules très réactives étudiées en phase gazeuse ou à très basse température, sur les polymères substitués (thiophènes, sélénophènes, tellurophènes) et sur l'étude des composés thiocarbonylés orientée vers la formation de liaisons carbone-carbone chimio et stéréosélectives phosphosulfurées dans l'optique de mieux connaître les stratégies de synthèses.

Dans le domaine plus spécifiquement biomédical, la compétence de ce laboratoire est particulièrement marquée dans tout ce qui a trait à la chimie thio-organique (mercaptans, sulfures, hétérocycles) conduisant à la découverte ou à la mise au point de molécules antivirales ou antibactériennes, susceptibles d'être testées par des laboratoires industriels (Servier, Rhône-Poulenc, Sanofi...).

COMPOSITION de l'EQUIPE

Le laboratoire est composé de 50 enseignants-chercheurs dont 5 du C.N.R.S. et de 10 ingénieurs technico-administratifs. Dix enseignants sont impliqués dans des axes de recherche biomédicale. Ils consacrent tous 70 % de leur temps à la recherche scientifique et technique et 20 % à la formation.

INTERET EVENTUEL pour CYCERON et le GROUPEMENT de RECHERCHE PHARMACOLOGIQUE sur le SYSTEME NERVEUX CENTRAL (G.R.P.)

Il est directement impliqué, avec le laboratoire de chimie thérapeutique du Professeur ROBBA dans le projet CYCERON -en amont de la caméra à positons- dans la synthèse rapide et le marquage de molécules organiques, émettrices de positons, susceptibles d'entrer dans le métabolisme cellulaire ou de jouer le rôle de cibles indicatrices de la biologie moléculaire, opérations pouvant conduire à une meilleure connaissance de leur action pharmacologique.

* Dans le domaine de la synthèse et de la réactivité des phosphonates thio substitués (type Foscarnet) et dans la réalisation de tests d'activité antivirale en collaboration avec la branche industrielle Rhône-Poulenc Santé.

* Dans le traitement de surface et dans la fixation et la modification chimique d'enzymes pour cellules d'électrophorèse en collaboration avec la S.N.E.A. (de Lacq) et le laboratoire de pharmacie galénique.

* Enfin dans l'étude d'analogues sulfurés d'acides aminés et de peptides susceptibles de s'impliquer dans le métabolisme cellulaire.

Tous ces domaines de recherche et les technologies utilisées font de ce laboratoire un partenaire privilégié du centre CYCERON et du Groupement de Recherche Pharmacologique sur le Système Nerveux Central (G.R.P.).

RELATIONS avec l'INDUSTRIE

La haute technicité de ce laboratoire lui permet d'être un collaborateur privilégié de nombreuses entreprises industrielles ; ainsi s'est concrétisée par de nombreux contrats une collaboration avec Rhône-Poulenc, Servier, Sanofi S.N.E.A. et de 1985 à 1988 la prise de quatre brevets.

Et leurs RETOMBÉES

Ces relations avec l'industrie permettent le cofinancement de deux étudiants en thèse et financent également 10 % du budget de fonctionnement de l'équipe. Parmi les retombées sur l'industrie à l'origine des recherches du laboratoire, il convient de citer l'utilisation d'enzymes modifiées en milieu organique pour la synthèse de médicaments (Sanofi).

Les LIENS avec d'AUTRES EQUIPES de RECHERCHE

Comme évoqué précédemment, ce laboratoire entretient des relations avec celui de chimie thérapeutique du Professeur ROBBA dans le domaine de la réalisation de synthèses organiques rapides.

Les EQUIPEMENTS du LABORATOIRE

Son appartenance à la recherche de l'I.S.M.R.A. lui permet de bénéficier de la complémentaire interface physico-chimique et du savoir-faire du département mesures physiques et ce dans de nombreux domaines :

- l'analyse des structures cristallines et de leurs propriétés spatiales,
- la détermination des spectres d'absorption en U.V. et I.R.,
- l'instrumentation laser (laboratoire C.N.R.S. U A 19 du Professeur MARGERIE),
- les scintillateurs en plastique,
- les détecteurs,
- les dispositifs supraconducteurs à haute température (RMN...).

De plus les nouvelles méthodologies informatiques, de modélisation moléculaire et de synthèse assistée par ordinateur lui permettent de mieux définir la relation structure-activité au sein des molécules. De façon générale, les techniques d'analyses et de synthèse de ce laboratoire ont recours à une technologie diversifiée faisant appel :

- . à la spectrométrie par RMN de masse, en U.V. et I.R. et plus particulièrement à un spectrophotomètre BECKMAN 5240, équipé d'une sphère d'intégration pour des mesures de réflectance diffuse sur des échantillons solides ;
- . à un appareil de thermolyse éclair permettant une étude en cryostat des spectres I.R. et U.V. de molécules réactives ;
- . à un spectrophotogoniomètre facilitant la mesure des conductivités électriques de conducteurs organiques ;
- . à un système expert et à un viscosimètre.

Pour ces recherches, le laboratoire souhaite en accord avec le centre CYCERON l'acquisition d'un spectromètre de RMN à haut champ (tel le BRUKER AM 400 opérant à 400 mégahertz) afin de résoudre les problèmes structuraux concernant les molécules souvent complexes et disponibles en faible quantité relevant du domaine biomédical.

CONCLUSION : PERSPECTIVES de DEVELOPPEMENT de l'EQUIPE - MOYENS NECESSAIRES à METTRE en OEUVRE

Le laboratoire indique que la création (maîtrise de chimie) à la Faculté des Sciences et à l'I.S.M.R.A. d'une option "chimie médicale", de même que d'une maîtrise de biochimie seraient des plus souhaitables pour la formation des futurs chercheurs chimistes dans ce domaine.

L'EQUIPE "INSTRUMENTATION SCIENTIFIQUE et MEDICALE"
GROUPE d'ETUDES et de RECHERCHES en
SCIENCES PHYSIQUES de l'INGENIEUR (G.E.R.S.I.C.)
(siège : I.S.M.R.A.)

Boulevard du Maréchal Juin

14032 CAEN CEDEX

Directeur : Pr. Daniel BLOYET

ACTIVITES de RECHERCHE - CRENEAUX OCCUPES

Placé sous la direction du Professeur D. BLOYET, ce laboratoire de recherche se situe à la convergence du savoir-faire de l'ingénieur et des préoccupations diagnostiques du médecin. Il compose, avec deux autres équipes de recherche, le Groupe d'Etude et de Recherche en Sciences Physiques de l'Ingénieur de Caen (G.E.R.S.I.C.)*, structure qui couvre au sein de l'I.S.M.R.A. les domaines de l'électronique, de l'automatique et de l'informatique industrielle, c'est-à-dire, le domaine de l'intelligence artificielle.

Cette équipe est axée sur la conception et la mise au point d'une part des techniques d'appréhension des données issues de l'imagerie médicale (volet instrumentation) et d'autre part de la mesure informatique de ces données (volet imagerie). Sa préoccupation est donc de transformer le caractère qualitatif de l'image en éléments quantitatifs.

L'aspect instrumentation constitue le volet de recherche vers la mise en oeuvre, avec l'aide du LETI (CENG Grenoble) de capteurs ultra-sensibles de flux magnétiques, détecteurs de rayons γ , appelés SQUID et vers les dispositifs supraconducteurs à haute température critique (> 77 K). De plus, en association avec le service de médecine nucléaire du C.H.R.U. du Professeur FERNANDEZ et la société Schlumberger Enertec (Strasbourg), l'équipe s'attache à la mise au point et à la spécification d'un capteur matriciel au germanium ultra pur pour la détection de rayons γ , capteurs susceptibles de remplacer les scintillateurs actuels au NaI dans les caméras d'Anger.

L'aspect "imagerie" consiste en l'analyse quantitative d'images médicales issues de scanners (rayons X ou γ , caméras à positons, RMN) en collaboration avec certains services du C.H.R.U. de Caen et du Centre François BACLESSE, travail permettant notamment la mise à formation de coupes morphométriques, la reconnaissance et la reconstitution de formes tridimensionnelles et la modélisation des métabolismes locaux. La quantification de la muqueuse oesophagienne normale ou pathologique qui s'effectue en collaboration avec le Centre François BACLESSE est un exemple des travaux actuellement menés par l'équipe.

* - Le G.E.R.S.I.C. est lui-même une composante du Centre de Recherche en Algorithmique, Traitement du Signal et de la Connaissance (C.E.R.A.S.I.C.) de l'université de Caen.

COMPOSITION de l'EQUIPE

Les activités biomédicales constituent 50 % de la recherche de l'équipe composée actuellement, outre le Professeur BLOYET, de quatre maîtres de conférences, un assistant, deux enseignants contractuels et trois chercheurs en préparation de thèses.

INTERET EVENTUEL pour CYCERON et le GROUPEMENT de RECHERCHE PHARMACOLOGIQUE sur le SYSTEME NERVEUX CENTRAL (G.R.P.)

L'équipe est très impliquée dans le programme CYCERON. Les chercheurs en imagerie font également partie de l'unité I.N.S.E.R.M. 320 qui a été créée en 1989 à Caen. Ils y animent le groupe III qui a pour thème de recherche "localisation morphologique".

RELATIONS avec l'INDUSTRIE

Comme nous l'avons indiqué précédemment, l'équipe participe à un contrat C.H.R.U.-Enertec sur l'évaluation du capteur de rayons γ pour Gamma caméras.

Les LIENS avec d'AUTRES EQUIPES de RECHERCHE

En dehors des liens permanents entretenus en Basse-Normandie avec CYCERON et le Centre François BACLESSE, l'équipe a des contacts avec le S.H.F.J. (C.E.A. Orsay) et le C.H.R.U. de Bordeaux. Elle dispose, en matière d'équipement, pour ses recherches, d'un système informatique adapté au calcul numérique rapide à l'acquisition et à la visualisation d'images.

Les EQUIPEMENTS du LABORATOIRE

Elle a obtenu dans le cadre du plan quadriennal recherche de l'I.S.M.R.A. :

- des opérations instrumentation :
caractérisation de jonctions en couches
minces, matériaux supraconducteurs

240 KF,

/...

- un processus spécialisé d'imagerie numérique 150 KF.

Elle obtiendra dans le cadre du plan 1989-1991 :

- un analyseur d'images 1 500 KF,
- un matériel dans le domaine de l'intelligence artificielle 1 200 KF.

Elle souhaiterait acquérir à terme une station de travail performante en traitement numérique du signal. Elle attend avec impatience la création du réseau VIKMAN pour les échanges d'informations avec le C.H.R.U., le Centre François BACLESSE et CYCERON.

CONCLUSION : PERSPECTIVES de DEVELOPPEMENT de L'EQUIPE - MOYENS NECESSAIRES à METTRE en OEUVRE

Le thème de recherche "capteurs supraconducteurs" peut déboucher sur les applications en "neuromagnétisme". Des structures d'interface avec les industriels pour faciliter la "sortie" des laboratoires de produits sont nécessaires pour le développement de la recherche.

PARTIE VI

Le BILAN et les PERSPECTIVES

La Basse-Normandie n'a commencé à figurer sur la carte française de la recherche qu'en 1975 avec l'implantation du G.A.N.I.L.. L'année 1988 a marqué une nouvelle étape avec le Centre CYCERON qui est devenu opérationnel. Rappeler que G.A.N.I.L. n'a réalisé sa première expérience de divergence de faisceau qu'en 1983, que le S.E.P.T. ne fonctionne que depuis 1987 et que le G.R.P. ne disposera de ses équipements complets qu'en 1992, c'est souligner combien le caractère de jeunesse de cette recherche est marqué. Cette remarque est encore plus vraie pour la recherche biomédicale.

Malgré cela, et comme le fait ressortir ce bilan, les résultats scientifiques de CYCERON et du G.R.P. analysés en 1991 sont déjà impressionnants. Le mettre en exergue c'est rendre hommage à l'efficacité et au dynamisme de responsables des deux organismes.

I - Le BILAN

1/ CYCERON

a) L'activité scientifique

Dans le cadre du Centre CYCERON, des équipes scientifiques des grands organismes (I.N.S.E.R.M., C.N.R.S.) se sont développées en entamant des programmes de recherche dans le domaine des neurosciences et centrés sur quatre thèmes dominants : vieillissement cérébral, pathologie vasculaire et récupération fonctionnelle, neuropsychopharmacologie et neuro-oncologie. L'outil scientifique est constitué par le plateau technique CYCERON offrant l'ensemble des instruments afférents à la tomographie d'émission de positons à savoir cyclotron, laboratoires de radiochimie, caméra à positons et équipement informatique pour imagerie tridimensionnelle. Complétés par une animalerie pour primates non humains et des laboratoires d'expérimentation animale et d'autoradiographie, ils offrent des possibilités exceptionnelles dans le domaine des neurosciences.

Les recherches sont poursuivies sur le babouin et sur l'homme en tomographie d'émission à positons et sur le rat en autoradiographie. Les paramètres fonctionnels mesurés in vivo concernent la circulation et le métabolisme énergétique du système nerveux central ainsi que les systèmes de neurotransmission, en corrélation avec les aspects comportementaux et les lésions repérées par imagerie morphologique (R.M.N., Scanner X) ou en histologie. Les déroulements de ces programmes nécessitent des recherches interactives dans les secteurs de la radiochimie

/...

(nouveaux ligands, nouvelles méthodes de synthèse rapide) qui sont menées par des équipes de l'I.S.M.Ra. ou de la Faculté de Pharmacie ainsi que du traitement du signal (imagerie 3 D, modélisation, instrumentation) mené par le GERSIC (I.S.M.Ra.).

Il faut souligner les très bonnes performances réalisées par le centre dans le domaine de l'autoradiographie.

Les techniques d'autoradiographie quantitative constituent un instrument indispensable pour l'étude de la biologie cérébrale. Elles sont désormais disponibles à CYCERON.

En fonction des ligands utilisés il est ainsi possible d'évaluer :

- le métabolisme cérébral et cérébrovasculaire (débit sanguin, consommation de glucose, extraction d'oxygène, incorporation de méthionine...);

- le nombre, la localisation et les altérations des récepteurs cérébraux. Ces récepteurs peuvent être non seulement ceux des neurotransmetteurs mais également des récepteurs hormonaux ou des récepteurs pour des facteurs de croissance ou des signaux immunologiques.

Ces techniques couplées aux analyses neurochimiques : mise en évidence et dosage de seconds messagers (inositol phosphate, médiateurs lipidiques...) permettent maintenant une approche fonctionnelle de la physiopathologie cérébrale.

La maîtrise de l'autoradiographie quantitative exige une bonne connaissance des techniques d'analyse d'image et de leur interprétation qui recoupe étroitement l'un des axes majeurs de CYCERON.

Depuis 1985, la production scientifique se révèle remarquable avec : 470 publications, 295 communications et conférences, 6 contrats publics, 6 contrats privés, 1 thèse soutenue et 8 en cours, 6 D.E.A. soutenus et 3 en préparation.

Les relations et collaborations sont déjà développées : 6 avec l'I.N.S.E.R.M., 6 avec le C.N.R.S., 1 avec le C.E.A., 3 avec des Instituts de recherche, 5 collaborations sont assurées avec des laboratoires étrangers et 6 colloques ont été organisés.

b) Les relations avec le milieu socio-économique

Des contrats industriels concernant des études T.E.P. ont été passés avec 5 sociétés françaises et étrangères au cours de la période allant d'avril 1989, date de démarrage des installations, à fin 1990. Ces études se situent dans le domaine de la pharmacologie clinique ou expérimentale de médicaments s'adressant à diverses pathologies cérébrales (maladies dégénératives, tumeurs, accidents vasculaires...).

Les différents partenaires scientifiques du G.I.P. CYCERON (équipes hospitalo-universitaires du C.H.R.U. de Caen ; unité I.N.S.E.R.M. 320 ; équipe C.N.R.S. SID 6129) sont associés à ces études ainsi que le Groupement de Recherche Pharmacologique qui, depuis mi-1990, se

voit confié la gestion des contrats dans leurs aspects administratifs et pharmacologiques.

Dans ces contrats, la part des partenaires est fonction de la nature de leurs prestations ; celle du G.I.P. CYCERON concerne l'exécution et l'analyse des examens T.E.P., facturés sur la base de 25 000 francs par examen. Le total cumulé, sur la période concernée, de ces contrats s'élève à 2 350 KF pour les seules prestations T.E.P..

c) Les effectifs

Les effectifs collaborant au Centre sont en août 1991 de 49 et incluent 6 chercheurs statutaires (dont 3 ingénieurs C.E.A.), 3 enseignants-chercheurs, 20 stagiaires (post-docteurs, thésards, D.E.A.) et 20 I.T.A. rattachés statutairement aux grands organismes de recherche (C.E.A, I.N.S.E.R.M. U 320, C.N.R.S.-S.D.I. G129, C.N.R.S. U.R.A. 480), à l'université, à l'I.S.M.Ra., au C.H.U. et au C.A.C. François Baclesse.

Ces ressources humaines sont insuffisantes compte tenu des programmes scientifiques projetés pour la prochaine décennie.

2/ **Le Groupement de Recherche Pharmacologique sur le Système Nerveux Central**

a) Les activités scientifiques

Créé en 1989, le G.R.P. a pour mission de développer la recherche pharmacologique sur les médicaments du système nerveux central en relation avec les industriels de la pharmacie et la réalisation de prestations de services. La construction du centre de recherche, financée par la Région (12 MF) et l'Etat (4,5 MF) sur le Contrat de Plan Etat-Région a démarré en mai 1991, la fin du gros oeuvre étant prévue pour octobre 1991, l'installation des équipements intérieurs pour avril 1992. Le centre disposera de plateaux techniques pour la pharmacologie expérimentale et la pharmacologie clinique avec les équipements scientifiques médicaux et bureautique nécessaires. Quatre enseignants-chercheurs sont employés à temps plein et quatre autres à temps partiel.

Depuis sa création, le G.R.P. a développé ses activités scientifiques dans deux directions, la pharmacologie clinique chez le sujet volontaire sain et les essais thérapeutiques chez le malade. Les études chez le volontaire sain (études de phase I) ont donné lieu à 53 observations. Elles ont été réalisées en collaboration avec des équipes régionales au centre CYCERON et au Centre Esquirol. En ce qui concerne les essais thérapeutiques, le G.R.P. a contribué à la réalisation de plus de 1 000 dossiers d'observations, soit à partir d'essais pilotes destinés à définir les posologies et les indications de nouveaux médicaments, soit à partir d'études

multicentriques nationales en vue de comparer les nouveaux médicaments aux substances de référence.

b) Les relations avec les centres de recherche régionaux

Ces travaux scientifiques ont été réalisés en collaboration avec des équipes régionales universitaires, le Centre de Calcul de l'université et l'Unité I.N.S.E.R.M. 320 du Centre CYCERON, conformément à sa mission d'aide au développement de la recherche biomédicale, en faisant appel en priorité aux équipes caennaises lors de la réalisation de ses prestations de services. C'est ainsi que sur les 7 MF de chiffre d'affaires réalisés depuis la création du G.R.P., plus de 3 MF ont été injectés dans la recherche régionale sous forme de crédits d'équipement et de fonctionnement.

c) Les collaborations industrielles

Au plan des collaborations industrielles, le G.R.P. a un partenariat avec plus de 20 firmes pharmaceutiques et établit des liaisons avec les maisons mères de groupes étrangers pour se rapprocher des centres de décision. Des contacts étroits ont ainsi été établis avec Glaxo (U.K.), Hoechst et Bayer (Allemagne), Duphar (Hollande) et Bristol Myers-Squibb (U.S.A.).

A ce stade, il faut souligner l'un des éléments positifs ressortant de ce bilan qui est l'établissement de relations scientifiques privilégiées avec le Centre CYCERON et avec une dizaine d'équipes et de centres de recherche régionaux.

II - Les PROSPECTIVES

1/ CYCERON

Les propositions de projets scientifiques au cours des cinq à dix prochaines années sont dans le prolongement des programmes actuels. Très importantes, elles ont été examinées et avalisées par la Commission Biologie-Chimie-Santé mise en place dans le cadre de la préparation du Livre Blanc de la recherche et de la technologie de Basse-Normandie présidée par Mme le Professeur M.C. LASNE (I.S.M.Ra.).

a) Les grandes thématiques de recherche

Les projets scientifiques qui se développeront au cours des cinq à dix prochaines années dans le cadre général du G.I.P. CYCERON continueront à intéresser les grands thèmes suivants des neurosciences :

- vieillissement du Système Nerveux Central et démences de type Alzheimer, en portant l'accent sur le déficit cognitif ;

- pathologie vasculaire cérébrale, mort neuronale ischémique et mécanismes physiopathologiques de la récupération fonctionnelle ;

- neuro et psychopharmacologie : implication des grands systèmes de neurotransmission dans le fonctionnement cérébrovasculaire, les maladies mentales et les déficits cognitifs, mécanismes d'action des psychotropes ;

- neuro-oncologie : caractérisation biochimique des tumeurs cérébrales, valeur diagnostique et implications thérapeutiques.

Pour chacun de ces thèmes, les outils d'investigations seront, dans le cadre d'une approche intégrée, la tomographie à positons, les méthodes d'imagerie morphologique (imagerie par résonance magnétique) et fonctionnelle *in vivo* (R.M.N. spectroscopique, magnéto-encéphalographie et autoradiographie), l'histologie, la neurochimie et la culture de cellules. Les organismes vivants étudiés seront l'homme sain ou malade, le primate non-humain sain ou lésé, tant à l'état de base qu'après stimulation neurophysiologique, comportementale ou pharmacologique et le rongeur. Le développement des thèmes évoqués ci-dessus requiert dans la plupart des cas la mise en oeuvre de nouvelles méthodes de marquage ou la synthèse de nouveaux ligands qui seront effectuées dans le laboratoire de chimie-synthèse rapide du Centre CYCERON.

b) Les nouvelles méthodes à développer

Par référence à l'état actuel des programmes, le développement de ces thèmes de recherche impliquera la mise au point de nouvelles techniques et méthodes à CYCERON, tout spécialement :

- ° Méthodologie dite des activations cognitives en tomographie par émission de positons (T.E.P.) : qui requiert la mise en oeuvre d'injecteurs de $H_2^{15}O$, d'un système de prélèvement et de comptage radioactif artériel automatisé, d'une imagerie tridimensionnelle I.R.M. et T.E.P., d'un reformatage des images en coordonnées stéréotaxiques et enfin, d'un traitement statistique complexe des images.

- ° Techniques de mesure et d'archivage automatisées des données comportementales chez le primate non-humain, impliquant l'installation d'un laboratoire comportemental équipé de systèmes informatisés d'enregistrement des réponses sur écran tactile.

- Techniques histologiques et neurochimiques sur prélèvement de cerveau (primate non-humain, rat) nécessitant la mise sur pied de laboratoires et d'équipements adéquats.

- Techniques nouvelles d'imagerie fonctionnelle cérébrale fournissant des informations physiologiques et biochimiques complémentaires à celles de la T.E.P. : magnéto-encéphalographie multi-canaux, R.M.N. spectroscopie du proton et du phosphore en particulier.

- Etude de la perfusion du métabolisme et des récepteurs myocardiques au cours des affections cardiaques ischémiques et dégénératives.

c) Les collaborations interdisciplinaires et réseaux relationnels

La mise en oeuvre de ces projets impliquera de nombreux partenaires locaux ainsi que des collaborations avec des équipes extérieures. Par exemple, le développement de nouveaux radioligands en T.E.P. s'établit selon une interface chimie-biologie regroupant les équipes chimie CYCERON (C.E.A., C.N.R.S. U.R.A. 480) et les équipes biologiques I.N.S.E.R.M. (U 320), C.N.R.S. (SDI 6129) et C.H.U. (neurosciences, pharmacologie), en collaboration avec des équipes extérieures I.N.S.E.R.M. (U 288, Paris), C.N.R.S. (U.R.A., Rouen) et universitaire (Faculté de Pharmacie de Caen), ainsi qu'avec des industriels du médicament (Merrell-Dow, Servier, Synthelabo, etc...).

En ce qui concerne le développement des méthodes dites d'activation en T.E.P., les équipes concernées sont les suivantes : groupe cyclotron (C.E.A.), informatique-caméra (C.E.A.), I.N.S.E.R.M. (U 320), I.S.M.Ra. de Caen (traitement d'images), C.H.U. (neurosciences), Université de Caen (psychologie, informatique, mathématique), en collaboration avec l'équipe T.E.P. du Hammersmith Hospital (Londres). L'axe concernant les études comportementales chez le primate non-humain impliquera l'U 320 I.N.S.E.R.M. (un chercheur spécialisé dans ce domaine de recherche venant d'être recruté), la SDI 6129 du C.N.R.S. et l'U.F.R. des Sciences de la Vie et du Comportement (psychophysiologie) de l'université de Caen en collaboration avec le laboratoire de Neuropsychologie Expérimentale du NIMH à Bethesda (U.S.A.). Les développements en neurochimie et en neuropharmacologie nécessiteront la collaboration des équipes C.N.R.S. (SDI 6129), C.E.A. (CYCERON) et I.N.S.E.R.M. (U 320).

En neuro-oncologie, l'importance des études in vivo, sur cultures de cellules tumorales et expérimentales, sur tumeurs transplantées ou induites notamment chez le rongeur, justifie le développement des méthodes correspondantes en collaboration avec les équipes nationales (Salpêtrière, Paris - D.P.T.E./C.E.A., Fontenay) qui en ont la maîtrise. Ces

études sont le ferment d'hypothèses physiopathologiques dont les investigations par T.E.P. évalueront la validité en pathologie humaine.

Par ailleurs, dans le cadre d'une politique générale de mise en réseau de l'ensemble des universités du nord-ouest, des équipes scientifiques des universités de Lille, Amiens, Rouen et Caen ont créé une structure, le Réseau d'Enseignement et de Recherche en neurosciences du nord-ouest (réseau LARC), destinée à faciliter les collaborations sur les trois premières thématiques évoquées. A Caen, le pilotage en est assuré par J.C. BARON, Directeur de l'Equipe I.N.S.E.R.M. U 320 (cf. Annexe).

d) La valorisation et le transfert de technologie

Les responsables du Centre CYCERON estiment que des transferts technologiques sont concevables dans les domaines techniques d'accompagnement de la recherche biomédicale et, plus particulièrement, dans le domaine très innovant de l'imagerie. Dès l'origine, le G.I.P. CYCERON s'est préoccupé des retombées éventuelles du projet, en appuyant, auprès des deux autres Centres T.E.P. français (SHFJ/CEA d'Orsay ; GIE-CERMEP de Lyon) la proposition du constructeur français de tomographe (LETI/CEA), prenant en compte la qualité du produit proposé et aussi sa possible promotion ultérieure sur le marché international. L'exiguïté du marché des tomographes et les concentrations industrielles intervenues de ce fait ont cependant conduit le constructeur à abandonner la commercialisation de l'équipement réalisé et, ainsi, fait échouer cette tentative d'industrialisation d'un produit défini en commun.

Une autre tentative de valorisation technologique va être prochainement faite sur un autre produit, relevant aussi du domaine de l'imagerie. Pour ses propres besoins, le G.I.P. CYCERON a étudié et réalisé un équipement original d'analyse des images T.E.P. associant une "station de travail" choisie sur le marché comme la mieux adaptée au projet (station 4D/25 G. de la société U.S. Silicon Graphics) et un logiciel, développé localement, permettant une gestion très efficace des données et des images ainsi qu'une exploitation très aisée par l'utilisateur. Ce produit devrait intéresser d'autres domaines de l'imagerie que la T.E.P. et, dès que sa mise au point sera achevée, dans les tous prochains mois, une recherche de mise sur le marché par un industriel sera entreprise.

2/ Le Groupement de Recherche Pharmacologique

a) Les grandes thématiques de recherche

Dans le cadre de la thématique de recherche clinique et pharmacologique concernant le domaine du système nerveux central, le G.R.P. développera les études de tolérance de biodisponibilité,

d'interactions, les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ainsi que les essais thérapeutiques des phases II, III et IV.

Un projet important d'appel d'offres définit les modalités d'accueil des équipes scientifiques au sein du G.R.P.. Il a pour objectif de recenser les programmes scientifiques suscitant un accueil de chercheurs du secteur public lors de la mise en exploitation du Centre. La procédure facilitera le démarrage des activités de recherche pharmacologique du Centre dont les retombées pourront ensuite être valorisées auprès de l'industrie pharmaceutique. Par exemple, de nouvelles approches des mécanismes physiologiques pourront conduire à des stratégies thérapeutiques originales.

Le projet doit contribuer au développement de la recherche biomédicale régionale compte-tenu des moyens nouveaux mis à la disposition des chercheurs régionaux et à l'arrivée en Basse-Normandie de nouveaux chercheurs. S'adressant également aux grands organismes de recherche (I.N.S.E.R.M., C.N.R.S.), le projet a une vocation nationale et internationale par son caractère pluridisciplinaire et fédérateur dans les différentes disciplines concernées par la recherche et le développement de nouvelles molécules.

b) La valorisation et le transfert de technologie

Par ailleurs, les travaux menés par le G.I.P. CYCERON dans le domaine des neurosciences peuvent, au terme d'une étude relative à une pathologie spécifique et au prix d'un effort de développement modéré, déboucher sur l'élaboration de protocoles exploitables au bénéfice de l'industrie pharmaceutique pour apprécier l'efficacité de médicaments s'adressant à la pathologie concernée.

Jusqu'ici, cette possibilité n'a pas été explorée. En effet, si le G.I.P. CYCERON possède les connaissances et les méthodes nécessaires pour préparer de tels protocoles, il n'a ni la vocation, ni les moyens humains pour se porter preneur en vue de prestations exploitant ces protocoles. Ces prestations paraissent, au contraire, se situer tout à fait dans le domaine d'activité du Groupement de Recherche Pharmacologique sur le Système Nerveux Central et une réflexion commune devrait être engagée pour concrétiser, sur un cas type, une collaboration où l'un (CYCERON) apporterait les résultats de ses recherches et la mise en forme d'un protocole s'appuyant sur celles-ci et l'autre (G.R.P.) les moyens nécessaires à l'exécution ainsi que sa connaissance du milieu industriel pharmaceutique.

III - Les MOYENS à METTRE en OEUVRE

Dans la continuité des efforts déjà consentis par la Région qui a désormais une politique de recherche ambitieuse à long terme et après analyse du bilan scientifique du Centre CYCERON et du Groupement de Recherche de Pharmacologie sur le Système Nerveux Central ainsi que de leurs perspectives de développement décennal, il est proposé aux instances régionales de tout mettre en oeuvre afin que les demandes d'équipement des deux organismes destinées à améliorer leur niveau de compétitivité soient satisfaites.

1/ CYCERON

A - Les EQUIPEMENTS

a) La tomographie à positons et l'imagerie fonctionnelle

Ces perspectives de développement scientifique dans le cadre de CYCERON rendent indispensables l'acquisition de nouveaux équipements, en plus de ceux déjà existants et dont il faudra assurer la pérennité. Principalement, l'acquisition d'une deuxième caméra à positons s'impose dans un délai le plus bref possible et ce pour trois raisons principales :

1) le taux d'occupation actuel (mars 1991) de la caméra TTV03 et des systèmes de gestion des données a largement dépassé la saturation, ce qui constitue un frein au développement futur des programmes en neurosciences et en cardiologie ;

2) la caméra TTV03, bien que donnant entière satisfaction actuellement, subit une usure d'autant plus rapide que son utilisation est intensive et sa durée de vie efficace est limitée à environ 8 à 10 ans (soit 1996-1998) ;

3) TTV03 est d'une conception ancienne du fait de son mode d'acquisition (4 couronnes de détecteurs impliquant des zones tissulaires non détectées) et ne permet pas de réaliser des études à la fois de haute résolution et volumiques (3-D réel) qui constituent dès à présent la pointe de la technique, en particulier pour l'application aux "activations cognitives" et aux études réalisées sur des cerveaux de petite taille (primate non-humain).

Outre l'acquisition d'une deuxième caméra à positons, il est souhaitable d'acquérir un mini-cyclotron exclusivement destiné à la production séparée d'oxygène ^{15}O ; en effet, tant pour les études classiques d'inhalation successive de CO_2 ^{15}O , O_2 - ^{15}O et CO - ^{15}O , que pour les méthodes d'activation utilisant H_2O - ^{15}O (à mettre en oeuvre), les besoins en ^{15}O sont continus et s'étalent sur plusieurs heures voire sur une journée entière,

/...

empêchant tout développement de nouvelles molécules marquées en radiochimie. Ce problème est dès à présent très sérieux au laboratoire CYCERON et constitue un frein à la recherche en radiochimie. L'acquisition de cet outil nécessiterait l'aménagement de locaux et de conduites appropriés.

Dans les domaines de la visualisation scientifique et de l'informatique avancée, les développements en imagerie 2D ou 3D multimodale (T.E.P., I.R.M., Scanner X, voire magnéto-encéphalographie, R.M.N. spectroscopique) nécessiteront l'acquisition de stations de travail de hautes performances au cours des cinq ans 1993-1998. Les stations de travail actuellement disponibles seront dédiées à l'analyse de données (analyse d'images, statistiques, modélisation, simulation), les nouveaux systèmes à acquérir étant destinés au groupe informatique pour assurer la recherche et le développement de nouvelles méthodes d'analyse. Ces stations multimodales intégreront des capacités graphiques importantes permettant d'allier représentations 3D géométriques et 3D volumétriques ainsi qu'une modification interactive de ces représentations à l'écran. Des outils évolués seront aussi à acquérir dans les domaines du calcul mathématique symbolique (calcul formel, réalisation de systèmes) et de l'analyse statistique.

L'utilisation d'une nouvelle caméra à positons induira le développement de nouvelles méthodologies de reconstruction d'images 2D et 3D visant à améliorer la quantification des données T.E.P.. Ces recherches nécessiteront des moyens de calcul intensif importants pouvant être mis en oeuvre dans le cadre du réseau scientifique régional VIKMAN (premier réseau de ce type en France réalisé par France Télécom avec le soutien du Conseil Régional de Basse-Normandie et du M.R.T.). L'existence d'un "noeud de calcul intensif" (dans la gamme des mini-supers calculateurs : puissance supérieure ou égale à 300 Mflops, 1Go de mémoire vive, processeurs 64 bits) devrait aussi permettre de mener à bien le développement des nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale.

En ce qui concerne les développements en recherche expérimentale sur le primate (modèles lésionnels, neuropsychologie expérimentale), l'augmentation des colonies nécessitera d'accroître les capacités d'accueil au niveau des animaleries. L'installation de locaux destinés à effectuer les mesures comportementales sera aussi nécessaire, ainsi que l'équipement informatique d'enregistrement des réponses.

Dans les domaines de l'histologie et de la neurochimie, il sera nécessaire d'installer et d'équiper un laboratoire (paillasse, hottes, climatisation, matériel d'imagerie). Par ailleurs, se développent actuellement aux U.S.A., en Angleterre et au Japon des mini-caméras à positons pour rongeurs (caméras qui pourraient aussi être utilisées pour obtenir une courbe de radioactivité artérielle radiale chez l'homme évitant le recours au cathétérisme) ; bien qu'on soit encore loin de pouvoir prédire

l'utilité réelle de ce type d'équipement, le potentiel en recherche en est considérable (par exemple dans les études de pharmacocinétique tissulaire) et la provision financière pour l'acquisition éventuelle d'un tel outil devrait être assurée.

b) L'extension du laboratoire de chimie

Une des conditions du développement du Centre CYCERON, en particulier dans l'hypothèse de l'installation d'une seconde caméra, est l'extension des capacités du laboratoire de chimie - synthèse rapide dans trois directions :

- l'amélioration de la capacité à produire les molécules marquées et passant par l'installation de nouvelles cellules blindées permettant plusieurs synthèses simultanées ou successives ;
- le développement de dispositifs de traitement automatique en chimie sous contrôle d'automates programmables ;
- l'amélioration du dialogue inter-automates pour faciliter le contrôle à distance ;
- l'amélioration de la fiabilité des synthèses grâce à des automatismes garantissant la bonne reproductibilité des résultats ;
- l'amélioration des techniques de purification, de contrôle de qualité des molécules marquées (normes peut-être bientôt européennes) et de caractérisation des nouveaux produits synthétisés.

c) Les équipements lourds (R.M.N., spectromètre de masse, scanners)

La "nanochimie" de CYCERON nécessite en particulier un équipement lourd (demande conjointe à celle des laboratoires de chimie de l'I.S.M.Ra. et de l'Université) : R.M.N. à haut champ, spectrographe de masse haute résolution, chromatographie liquide couplée à un polarimètre et chromatographie super critique.

Le marquage et la synthèse de nouveaux ligands doit permettre dans un avenir proche d'élargir le champ d'activité des investigations pratiquées à CYCERON (ligands 5HT₂, ligands muscariniques spécifiques, antagoniste des récepteurs de la progestérone...). Ces étapes de développement réclament, avant passage chez le primate ou l'homme, des études pharmacocinétiques et de métabolisme (passage de la barrière hémato-encéphalique, demi-vie plasmatique, volume de distribution...) réalisées en premier lieu chez le rongeur. Ces études requièrent la mise en place de moyens d'étude adaptés : scanner de chromatographie sur couche mince par UV et fluorescence (Merck-Camag).

Enfin, il est souhaitable de développer, à Caen, une approche multimodale de la physiologie et de la biochimie cérébrales in vivo éventuellement sous forme d'images bi ou tri-dimensionnelles, de façon à compléter les informations biologiques fournies chez le même sujet par la T.E.P., tout en permettant à Caen de devenir un pôle d'excellence

européen en imagerie fonctionnelle. L'acquisition de logiciels nécessaires à la spectroscopie R.M.N. (proton et phosphore) qui pourraient être installés au C.H.U. sur le site de l'I.R.M., ainsi que d'un appareil magnéto-encéphalographique multi-canaux paraissent adéquats pour réaliser cet objectif à l'horizon 1998.

d) Les cultures de cellules

La culture de cellules permet l'analyse sur des populations connues et dans des conditions biologiques contrôlées de mécanismes physiopathologiques dont l'étude in vivo par T.E.P. ou par des techniques de neurochimie est infiniment plus complexe.

La mise en route d'un laboratoire de culture de cellules pourrait être à l'origine de développements dans plusieurs directions :

- *Mécanismes de la mort neuronale.* L'utilisation de lignées cellulaires dérivées de neurones (neuroblastomes, hybrides de cellules embryonnaires de rétine et de neuroblastome, lignée PC₁₂ transformée par le Nerve Growth Factor) et sensibles aux effets excitotoxiques de l'acide glutamique permettrait :

- 1) d'étudier les différentes étapes biochimiques conduisant à la mort cellulaire sous l'action des acides aminés excitateurs et de comparer ces mécanismes à ceux provoqués par l'hypoxie ou l'ischémie.

- 2) d'évaluer in vitro l'action protectrice d'antagonistes des récepteurs glutamatergiques ou d'autres substances à visées neuroprotectrices (anticalciques, stéroïdes, antioxydants et pièges à radicaux libres...).

- 3) de mettre en oeuvre un modèle expérimental permettant un "screening" pharmacologique rapide en comparant l'affinité de molécules pour les récepteurs NMDA de la membrane cellulaire et leur effet sur la viabilité cellulaire.

- *Neuro-oncologie.* Dans ce domaine, l'analyse de la prolifération en culture de cellules tumorales prélevées chez l'homme permettrait d'une part de mieux comprendre les caractéristiques biologiques de ces cellules et en particulier leur faible sensibilité aux agents antitumoraux généralement utilisés et d'autre part d'établir chez un patient donné une relation entre les caractéristiques cellulaires analysées in vitro (temps de doublement, résistance aux effets antitumoraux de divers agents), les paramètres fonctionnels in vivo des tumeurs (estimés par analyse T.E.P.) et l'évolution clinique ainsi que la réponse au traitement.

- *Autres.* Il est par ailleurs probable que le développement de ce laboratoire de culture pourrait susciter des collaborations dans d'autres domaines biologiques (hématologie, inflammation).

D'autre part, dans le cadre d'une coopération entre ce laboratoire et le groupe de neurochimie consacrée à l'étude des mécanismes de transduction et des seconds messagers impliqués aussi bien dans les réactions excitotoxiques que dans celles d'autres neurotransmetteurs (sérotonine, acétylcholine), il serait indispensable de développer à CYCERON les techniques de microfluorescence. Ces techniques permettent grâce à des ligands spécifiques de mesurer au niveau d'une seule cellule ou même des compartiments subcellulaires les changements physiologiques provoqués par diverses stimulations et en particulier l'augmentation du calcium intracellulaire, le changement de pH cytoplasmique ou de potentiel de membrane. Avec les techniques électrophysiologiques d'interprétation souvent délicate, ces techniques de microfluorescence sont les seules permettant de suivre en temps réel le fonctionnement des canaux ioniques dont l'importance est primordiale dans les processus de neurotransmission. Cette méthodologie fait par ailleurs appel à des techniques d'analyse d'image et de microcinématographie complémentaires de celles utilisées par le reste du centre. Notons également que l'implantation à Caen de cette technique nouvelle constituerait un pôle d'attraction pour des chercheurs d'autres disciplines.

B - Les RESSOURCES HUMAINES

De tels développements méthodologiques et scientifiques impliqueront naturellement un accroissement des personnels statutaires travaillant à plein temps dans l'établissement CYCERON et ce jusqu'en 1995 environ. La création d'une Unité associée C.N.R.S., sous la direction de E.T. MacKenzie est acquise dès 1991. Au niveau radiochimie, le recrutement d'un chercheur C.N.R.S. est souhaité ainsi que la titularisation de l'un des deux techniciens actuellement contractuel dans l'équipe. En informatique, le recrutement d'un Ingénieur d'Etudes I.N.S.E.R.M. est en cours ; il faudra ici aussi titulariser un technicien actuellement contractuel ; la mise sur pied des méthodes dites d'activation nécessitera vraisemblablement le recrutement d'un ingénieur supplémentaire. Au niveau de la biologie, le recrutement d'un chercheur I.N.S.E.R.M. (grade CR) en neuropsychologie expérimentale appliquée à la T.E.P. est acquis ; celui d'un neurochimiste/neuropharmacologue niveau DR₂ par le C.E.A. est en cours de négociation ; un neurobiologiste et un neurochimiste sont actuellement candidats au recrutement au niveau CR₂/CR₁ au C.N.R.S. ; enfin, le recrutement de deux médecins neurologues et/ou psychiatres au niveau CR₁ est souhaitable et prévisible d'ici 1995. Sur le plan des techniciens et administratifs I.N.S.E.R.M. et C.N.R.S., on peut espérer le recrutement de trois personnes d'ici à 1995. De façon à assurer le fonctionnement administratif de CYCERON, un agent administratif est en cours de recrutement (C.H.U. de Caen). Enfin, sur le plan hospitalier, des démarches

/...

ont été entreprises auprès du Ministère de la Santé afin que soit créé un poste de praticien hospitalier à temps complet, en médecine nucléaire (actuellement cette activité essentielle au fonctionnement du laboratoire est assurée par un médecin sur contrat à durée limitée, recruté par le Centre François Baclesse et dont la rémunération est refacturée à CYCERON). Un jeune médecin cardiologue et isotopiste de Caen effectuera en 1991 un stage au centre de tomographie à positons d'Akita (Japon) et prendra en charge le programme "coeur" de CYCERON à son retour. Enfin, la demande a été faite au Ministère de la Santé que les salaires du futur praticien hospitalier de médecine nucléaire ainsi que celui d'une secrétaire et d'un manipulateur de radiologie, ne soient pas refacturés à CYCERON afin d'alléger la charge budgétaire du G.I.P..

2/ Le G.R.P.

Les prévisions du G.R.P. en matière de projets scientifiques justifient les demandes d'investissements suivantes :

- création d'un laboratoire de psychométrie et d'électro-encéphalographie appliquée à la psychopharmacologie clinique (installation d'une cabine d'électro-encéphalographie - E.E.G.) avec cage de Faraday, local informatique et centrale d'acquisition d'électro-encéphalographie 2 voies ;
- création d'un laboratoire de psychopharmacologie comportementale (avec entre autres microscope opératoire, matériels de stéréotaxie, pompes d'infusion...);
- création d'un laboratoire de pharmacologie cellulaire et moléculaire (compteur beta, centrifugeuse, ultra-centrifugeuse...);
- création d'un laboratoire de pharmacocinétique (matériel de chromatographie liquide et gazeuse) ;
- création d'un laboratoire de physiologie et d'électrophysiologie cellulaire (poste d'électrophysiologie).

Il est proposé aux instances régionales de tout mettre en oeuvre pour que les deux organismes bénéficient d'un renforcement de leurs ressources humaines par des recrutements de chercheurs, d'ingénieurs et de personnels I.T.A.. L'accroissement significatif du nombre des scientifiques reste un corollaire absolument indispensable du renforcement des équipements. En effet, l'insuffisance des chercheurs statutaires des deux organismes comme celle des effectifs des équipes de recherche complémentaires de la biologie (chimie, médecine, pharmacie, imagerie) reste un handicap préoccupant et un frein au développement scientifique et technique.

IV - La PROSPECTIVE en MATIERE de FORMATION par la RECHERCHE

1/ La direction de recherche

De par son caractère multidisciplinaire et l'étendue de son plateau technique, le Centre CYCERON a vocation à accueillir des stagiaires et étudiants. Les chercheurs et enseignants-chercheurs de rang A qui y travaillent sont habilités à l'encadrement de stages (D.E.A., stages d'I.U.T. ou d'école d'ingénieurs) et de thèses dans différentes disciplines.

Dans le paragraphe suivant sont mentionnés les D.E.A. pour lesquels le centre est laboratoire d'accueil, le nombre actuel d'étudiants (n) actuellement en stage (1990-1991) et le responsable du stage.

| D.E.A. | n | Responsable |
|---|---|--------------|
| - Neurosciences (Pr. Buser, Paris VI) | 2 | J.C. Baron |
| - Pharmacologie cellulaire et moléculaire | - | J.C. Baron |
| - Psychopathologie et neurobiologie des comportements (Pr. Widlocher, Paris VI) | - | J.C. Baron |
| - Toxicologie (Pr. Beaume, D.E.A. National) | - | D. Duval |
| - Instrumentation et commande (Pr. Bloyet, Caen) | 1 | J.M. Travère |
| - Imagerie médicale (Pr. Desgrez, Paris) | 1 | J.C. Baron |
| - Chimie | 1 | M.C. Lasne |

| Thèse | n | Responsable |
|---|---|----------------------------|
| - Neurosciences (Paris VI) | 2 | J.C. Baron, E.T. MacKenzie |
| - Neurosciences (Nancy I) | 1 | E.T. MacKenzie |
| - Métabolisme, régulation endocrinienne, nutrition et développement (Clermont-Ferrand II) | 1 | E.T. MacKenzie |
| - Chimie (Caen) | 1 | M.C. Lasne |
| - Instrumentation (Caen) | 1 | J.M. Travère, D. Bloyet |
| - Pharmacologie cellulaire et moléculaire (Paris VII) | 1 | J.C. Baron |
| - Psychopathologie et neurobiologie des comportements (Paris VI) | 1 | J.C. Baron |

/...

| Elèves-Ingénieurs | n | Responsable |
|---------------------------|---|--------------|
| - I.S.M.Ra. (Caen) | 2 | M.C. Lasne |
| - Ecole des Mines (Nancy) | 1 | J.M. Travère |
| - I.N.A. (Paris-Grignon) | - | D. Duval |

S'ajoutent à ces stages de longue durée des stages de courtes durées effectués par des étudiants de l'I.U.T. (Mesures Physiques, Caen) ou des étudiants de diverses provenances.

Post-Doctorats

Actuellement CYCERON accueille 7 post-doctorats dont 5 étrangers.

2/ La participation à l'enseignement

a) L'Université de Rouen et celle de Caen ont déposé à l'automne 1990 un projet de D.E.A. (double sceau) de biologie cellulaire

Ce D.E.A. comporte une option neurosciences à laquelle participent plusieurs chercheurs de CYCERON (J.C. Baron, E.T. MacKenzie, D. Duval, J. Benavides, F. Dauphin...). Le module "Neuropsychologie, psychopharmacologie et comportement" a été coordonné par J.C. Baron et le module "Développement, dégénérescence et mort neuronale" par E.T. MacKenzie.

Notons aussi que ce D.E.A. qui vient d'être habilité participera au projet de création d'une Ecole Doctorale (interface chimie-biologie) animée par M.C. Lasne et M. Robba (cf. documents annexes présentant le projet d'école doctorale et la thématique prioritaire neurosciences-chimie et médicaments proposée par le contrat quadriennal de développement de la recherche 1992-1995).

b) Les autres enseignements

| Certificats universitaires | Responsable |
|---|-------------|
| - Pathologie vasculaire cérébrale (Salpêtrière) | J.C. Baron |
| - Pharmacologie cardio-vasculaire (Paris ouest) | D. Duval |
| - Neuropsychologie (Caen) | J.C. Baron |

/...

D.E.S.

- Neurochirurgie (Région Nord)
- Psychiatrie (Paris)
- Neurologie (Rennes)
- Médecine nucléaire (Saclay)

D.E.A.

- Odontologie (Paris VII)

Responsable

J.C. Baron, E.T. MacKenzie,
J.M. Derlon
J.C. Baron
J.C. Baron
J.C. Baron

D. Duval

CONCLUSION

De cette analyse des bilans et des perspectives du Centre CYCERON et du Groupement de Recherche Pharmacologique, il ressort que deux facteurs ont favorisé leur émergence : le soutien de la Région aux sciences de la vie et la politique cohérente de participation des équipes scientifiques universitaires caennaises. Afin d'éviter que cette progression soit freinée, il est recommandé aux responsables de veiller au respect des cinq conditions suivantes :

- *amélioration des structures fédératrices et multidisciplinaires ;*
- *reconnaissance du domaine de recherche biomédical comme porteur et prioritaire ;*
- *coordination du D.E.A. de biologie cellulaire double sceau Caen-Rouen, option neurosciences ;*
- *participation à l'Ecole Doctorale "interface chimie-biologie" dont la demande de création est en cours d'examen dans le cadre du plan quadriennal recherche 1992-1995 (cf. annexe) ;*
- *maintien de la qualité des équipements et utilisation au maximum de leurs capacités.*

Les impacts et les retombées attendus sont de conforter les deux organismes comme acteurs de dimension européenne et internationale et d'améliorer leur compétitivité avec trois conséquences bénéfiques :

° Un enrichissement conceptuel et méthodologique dans toutes les disciplines concernées par le domaine biomédical (médecine, pharmacie, chimie, pharmacologie, pharmacocinétique, informatique).

° Un développement des neurosciences autour de l'Unité I.N.S.E.R.M. 320 et de l'équipe C.N.R.S. récemment créée en liaison avec Rouen de façon à donner une spécificité au site caennais.

° Un développement des réseaux régionaux ainsi que des collaborations interrégionales et internationales. A cette fin, ont déjà été mises en place deux structures, un pôle européen régional (fédération des universités d'Amiens, Rouen, Le Havre et Caen) et le Groupement Européen d'Intérêt Economique (G.E.I.E.) "Unicité" où sont fédérés avec l'Université de Caen, l'I.S.M.Ra., l'Université de Southampton et le Polytechnic de Portsmouth. L'ensemble doit déboucher sur une collaboration accrue entre les entreprises et les centres de recherche au niveau européen.

Il est donc possible d'affirmer que le pari scientifique engagé par la Région de Basse-Normandie sur le G.R.P. et sur CYCERON a été gagné. Malgré la jeunesse des deux centres et comme le fait ressortir ce bilan un volume très remarquable de publications de niveau national et

/...

international a été réalisé. Un nombre significatif de D.E.A. et de thèses a été préparé. Des colloques scientifiques ont été organisés. Les problèmes de la recherche ayant été bien dominés, les responsables proposent déjà des prospectives en matière de formation par la recherche sous la forme de la participation au D.E.A. de biologie cellulaire ainsi qu'à l'Ecole Doctorale "Interface chimie-biologie". Des relations avec le monde socio-économique ont été établies et demandent à être confortées de même que des relations avec les centres de recherche d'autres régions (réseau LARC) et des relations européennes et internationales. La valorisation des recherches a été abordée et des transferts de technologie sont proposés dans les prospectives.

Il faut affirmer également avec force que ces résultats ont été acquis dans des délais très courts et que la croissance a été très rapide. Plusieurs facteurs favorables ont contribué à ce succès :

- un soutien efficace des collectivités territoriales ;
- la présence du G.A.N.I.L. et l'aide qu'il a consentie ;
- le choix de programmes clairement définis dans le domaine de recherche biomédicale porteur et prioritaire ;
- un environnement scientifique déjà bien structuré avec l'Université, l'I.S.M.Ra., le C.H.U. et le Centre Anticancéreux François Baclesse ;
- une bonne coordination avec des équipes de recherche de l'Université et de l'I.S.M.Ra.

A ce propos, il est important de remarquer que plusieurs groupes de recherche de l'Université manifestent une intention de collaborer avec l'un et l'autre centre. Il faudra veiller à ce que leurs souhaits soient réalisés.

Cependant, on ne peut cacher que le pôle biomédical reste fragile et qu'il n'a pas encore atteint une masse critique correspondant à l'ambition des programmes. Une de ses faiblesses constitutionnelle majeure reste le manque de chercheurs statutaires. L'aide de la Région doit permettre d'y remédier.

Un autre point négatif qui n'a pas été évoqué jusqu'ici et qui concerne d'ailleurs l'ensemble du site universitaire caennais reste l'insuffisance des expertises extérieures d'évaluation.

Il est simple d'y remédier en faisant appel à un organisme tel que le Comité Consultatif Régional de la Recherche prévu par le décret n° 83-1174 du 27 décembre 1983. Dans l'exposé introductif du chapitre sur la recherche appelé "les transferts et l'enseignement supérieur" du 2ème Plan Régional, il a été stipulé : "le Conseil Régional se dotera d'un Comité d'évaluation et d'orientation de la recherche régionale composé de

/...

personnalités scientifiques nationales de grande expérience dans les domaines de la recherche scientifique technologique et industrielle. Ce Comité donnera ses avis sur les orientations régionales et procédera aux évaluations sur les résultats de notre recherche".

Le Comité Economique et Social a déjà en deux occasions, le 1er juin 1988 et le 19 avril 1991, exprimé des avis dans ce sens.

Il est donc exprimé la recommandation suivante : compte-tenu des enjeux et de l'ampleur des projets scientifiques ainsi que de l'importance croissante du soutien régional aux sciences de la vie et au pôle biomédical, un Comité Consultatif Régional de la Recherche et du Développement Technologique doit être mis en place rapidement en Basse-Normandie.

En ce qui concerne l'exigence de la masse critique scientifique à atteindre sur le site caennais, une perspective intéressante s'ouvre avec le projet EULIMA (European Light Ion Medical Accelerator) intéressant le G.A.N.I.L. et présenté par M. DETRAZ dans son rapport sur les développements scientifiques autour du G.A.N.I.L. : bilan et perspectives (pages 42 à 47). L'expérience de CYCERON en matière de tomographie par émission de positons et en imagerie médicale liée à celle du Centre François Baclesse en matière de cancérologie et de radiothérapie sont des arguments très forts en faveur de l'accueil de cet équipement à Caen.

Il est recommandé aux instances régionales de tout mettre en oeuvre dans le cadre de la préparation du Contrat de Plan 1994-1998 pour favoriser ce dossier et aider les responsables du G.A.N.I.L. dans leurs études et dans la candidature du site caennais.

L'analyse du bilan et des perspectives du centre de tomographie par émission de positons CYCERON et du Groupement de Recherche Pharmacologique sur le Système Nerveux Central permet de dégager un certain nombre de recommandations dont les lignes de force s'imposent à l'évidence. Elles tendent toutes à une amplification du développement scientifique des deux centres et des groupes qui gravitent autour de façon à conforter leur compétitivité et à leur permettre de jouer pleinement leur rôle régional, national et international.

Les aides conjointes de l'Etat, de la Région et des autres collectivités territoriales en faveur de la recherche biomédicale permettront de situer la Basse-Normandie parmi les Régions les plus avancées dans ce domaine.

L'objectif ambitieux qui reste à atteindre est que tous ces efforts coordonnés génèrent un environnement scientifique favorable à l'implantation de firmes pharmaceutiques en Basse-Normandie.

La nouvelle politique du gouvernement définie par l'ordonnance du 28 août 1991 ainsi que le projet de loi portant création d'une agence du médicament devraient nourrir les espoirs de cette ambition.

ANNEXE

Le LIVRE BLANC de la RECHERCHE et de la TECHNOLOGIE

REGION BASSE-NORMANDIE

Biologie, Chimie, Médecine, Santé

ANNEXE

La rédaction du Livre Blanc de la Recherche et de la Technologie serait incomplète sans les quelques remarques suivantes que plusieurs membres des commissions et co-rapporteurs souhaitent souligner :

La Recherche en Basse Normandie, en particulier en Biologie, Chimie, Médecine, Santé , ne pourra se développer qu'en créant un environnement scientifique susceptible d'attirer des chercheurs statutaires, postdoctoraux ou des professeurs associés. Ceci nécessite en particulier :

- une politique de regroupements autour de thèmes fédérateurs voire pluridisciplinaires ;
- des appareils performants et pour les biologistes une animalerie ;
- afin d'accueillir les nouveaux chercheurs dès leur nomination
 - une politique claire de locaux
 - une aide immédiate aux installations suivie pendant deux ou trois ans d'aides préférentielles y compris pour le fonctionnement
 - une insertion des nouveaux chercheurs dans le cadre des DEA;
- au niveau régional :
 - une structure de documentation permettant l'accès aux banques de données
 - et un centre de publication de documents (préparation de publications, posters, diapositives ...)

Avec une telle infrastructure, la Région Basse Normandie peut envisager un certain nombre de projets d'intérêt national et européen.

ANNEXE

Le PROJET "ECOLE DOCTORALE : INTERFACE CHIMIE-BIOLOGIE"

**Université de Caen et Institut des Sciences de la Matière
et du Rayonnement (I.S.M.Ra.)**

SITUATION DU PROJET :

Depuis de nombreuses années et en particulier depuis l'installation à Caen en 1987 du cyclotron biomédical Cycéron et de la caméra à positons les laboratoires de Chimie (INSTITUT DES SCIENCES DE LA MATIERE ET DU RAYONNEMENT, UNIVERSITE) travaillent en étroite collaboration avec les différents laboratoires de Biologie (CHU, CYCERON, UNIVERSITE DE CAEN).

La création d'une Ecole Doctorale " Interface Chimie-Biologie " localisée sur le plateau Nord de CAEN (UNIVERSITE, ISMRA, CHU, CYCERON) permettrait de concrétiser et de développer cet interface Chimie-Biologie déjà existant .Sans négliger les collaborations extérieures (étrangères ou industrielles et , à ce sujet, voir le contenu des différents DEA) elle permettrait aux étudiants et aux chercheurs d'acquérir , à CAEN, la formation pluridisciplinaire indispensable à leurs travaux .

THEMES GENERAUX ET COLLABORATIONS DEJA EXISTANTES AU SEIN DE L'ECOLE DOCTORALE

Les thématiques des laboratoires constitutifs de l'Ecole Doctorale sont résumées de la façon suivante : Chimie Organique, Chimie des Polymères et Biopolymères (qui en raison de son importance actuelle demande la création d'un DEA) Biologie Cellulaire (comportant entre autres une option Neurosciences, liée au développement du centre Cycéron) Microbiologie (dont les applications sont d'intérêt régional) et Physiologie de la Reproduction. Malgré leur caractère très spécifique, ces différentes thématiques sont, dans la pratique, très interdépendantes. On peut en effet signaler à titre d'exemples quelques collaborations suivies :

- le groupe de chimie des *Polymères et Interfaces* développe la synthèse de matériaux macromoléculaires à l'aide de réactifs thiocarboxyliques développés dans l'URA 480 . Ainsi la modification chimique des protéines grâce à une nouvelle méthode de greffage a pu être réalisée et a déjà fait l'objet d'une collaboration (MRT) avec le *Laboratoire de Biochimie et Physiologie Végétales (INRA)*. L'étude des polymères d'origine naturelle (*Laboratoire de Biochimie et Physiologie Végétales, - URA 480*) comme source de matériaux de grande diffusion facilement dégradables et celle des structures et propriétés physiques des polymères (*URA 480*) est indispensable à la *Microbiologie* pour son application en à l'*Agroalimentaire (Laboratoire de Génétique Microbienne)* .

- par ailleurs, l' URA 480 et *Laboratoire de Chimie Thérapeutique* participent, depuis 1987, de façon très étroite aux programmes de recherche (dans le domaine des *Neurosciences* en particulier) du centre *Cycéron* (cyclotron biomédical et caméra à positons). Cette collaboration s'est déjà traduite par une Thèse préparée conjointement dans les laboratoires de l'URA 480 et de Cycéron .

ORGANISATION DE L'ECOLE DOCTORALE.

Dans un premier temps , la création d'une Ecole Doctorale " Interfaces Chimie-Biologie " permettrait grâce à des réunions d'informations et visites des laboratoires d'étendre les interactions entre les divers groupes de recherche grâce à une meilleure connaissance des différentes thématiques , des technologies et des capacités d'accueil de stagiaires ou doctorants.

Parmi les nombreuses conférences organisées au sein de chaque groupe, certaines d'entre elles, en raison de leur caractère pluridisciplinaire, pourront être qualifiées du label " Ecole Doctorale " (situation existant déjà de fait entre l'URA 480 et le centre Cycéron) et un aménagement horaire des modules intéressant plusieurs DEA sera effectué afin de permettre aux étudiants et plus particulièrement aux doctorants, d'acquérir l'enseignement pluridisciplinaire qu'ils souhaitent De même la formation en anglais scientifique et aux différentes techniques d'expression et de documentation déjà dispensée dans chaque DEA pourra être envisagée au sein même de l'Ecole Doctorale. L'orientation des étudiants vers les stages et sujets de thèses restera par contre, effectuée au sein de chaque DEA.

| DEA | CHIMIE ORGANIQUE Correspondant à Caen : Pr. M.C. Lasne | POLYMERES- BIOPOLYMERES Correspondant à Caen : Pr. G. Levesque | BIOLOGIE CELLULAIRE (Options : Signaux et Régulations et Neurosciences) | PHYSIOLOGIE DE LA REPRODUCTION | MICROBIOLOGIE APPLIQUEE A L'AGRO- ALIMENTAIRE |
|---------------------------|--|--|---|--|--|
| Laboratoires d'accueil | URA CNRS 480 ISMRA-Cycéron (Dr J.L. RIPOLL, Pr M.C. LASNE) URA CNRS 414 ISMRA (Dr J.C. LAVALLEY) Lab. Chimie Thérapeutique B1* (Pr. M. ROBBA) | UA CNRS 480 ISMRA (JL RIPOLL, G. LEVESQUE) Lab. de Biochimie et Physiologie végétales LA INRA (Pr. J. BOUCAUD) Lab. d'Algologie Fondamentale et Appliquée (Pr. J. COSSON) IUT (Pr. J.F. LEQUERLER) | Lab. de Biochimie et Physiologie végétales LA INRA (Pr. J. BOUCAUD) URA 609, Pr. DROSDOWSKY, (Pr. LEYMARIE) U 320 INSERM (Cycéron) (Dr J.C. BARON) SDI 6129 CNRS (Cycéron) (Dr E. MacKENZIE) Equipes B1* : Pr. IZARD, DALCHE, PUJOL, LECHEYALLIER | Biochimie des fonctions gonadiques chez les mammifères URA CNRS 609 (Pr. LEYMARIE) | Laboratoire de Génétique Microbienne (L.G.M.) IBBA Pr. NOVEL Physiocoimie et Microbiologie Alimentaire Laboratoire de Virologie |
| Thèmes de recherche | URA 480 : - composés thiocarbonylés et phosphosulfurés (dont antiviraux) - thermolyse éclair et synthèse rapide avec des atomes émetteurs de positons - conducteurs organiques et électrochimie - polymères et interfaces - méthodologies synthétiques et utilisation de l'informatique en synthèse URA 414 : - catalyse - spectrochimie Lab. Chimie Thérapeutique : - Cancérologie - Virologie - neurosciences | - synthèse de matériaux macromoléculaires - fibres optiques - étude des interactions protéines- ligands, - complexes organométalliques supportés. - bioconjugaison de molécules et macromolécules d'origine biologique (entre elles ou avec des substances artificielles et/ou synthétiques), - tensioactifs et colloïdes, notamment dérivés des biopolymères- ; phyco colloïdes - membranes et techniques de séparation; - polymères d'origine végétale | Neurosciences fondamentales et cliniques Matrices extracellulaires Modèles : végétal, animal, et bactéries. Processus dynamiques et organisations dans les systèmes biologiques. | Biochimie des fonctions gonadiques chez les mammifères | Génétique microbienne. Microbiologie et physicochimie alimentaires. Virologie |

ANNEXE

PREVISIONS d'INVESTISSEMENT (1993-1998)

GIP CYCERON

- 1 Equipement Caméra**
- Achat d'une deuxième caméra à positions permettant de réaliser des images 3D à haute résolution et d'aborder des domaines de recherche nouveaux : activations cognitives, cerveaux de petite taille (primates non humains), cardiologie, imagerie multimodales. **15 MF**
 - Achat d'une "mini" caméra à positions destinée d'une part à évaluer chez l'homme la radioactivité artérielle (artère radiale) sans avoir recours au cathétérisme et d'autre part à effectuer des études de pharmacocinétique tissulaire des radiotraceurs chez le rongeur. **4 MF**
- 2 Extension du bâtiment** **5 MF**
- Cette extension se révèle nécessaire de façon à :
- dégager l'espace nécessaire à l'implantation de la deuxième caméra et des locaux associés (locaux informatiques, salle de traitement des données, salle de prélèvements et réanimation).
 - implanter un deuxième "mini" cyclotron (dédié exclusivement à la préparation des gaz)
 - aménager l'animalerie destinée à accueillir les primates non-humains, y compris pour les études comportementales
 - installer des laboratoires de neuropathologie et neurochimie
- 3 Achat d'un mini cyclotron** **3.5 MF**
- Préparation $^{15}\text{O}_2$, C^{15}O_2 , C^{15}O uniquement
- 4 Cyclotron/cibles** **1 MF**
- Développement de nouvelles cibles et leur contrôle commande
- 5 Synthèses chimiques** **9.6 MF**
- Développement des capacités de synthèse de ligands radioactifs : ouverture de nouvelles cellules blindées, acquisition de moyens de purification, acquisition et développements d'automates programmables
 - Développement de nouveaux moyens d'analyse et d'identification des nouvelles molécules synthétisées et de leurs métabolites plasmatiques ou tissulaires. (RMN à haut champ, spectrographe de masse...)

| | | |
|---------------------|--|----------------|
| 6 | <u>Neurochimie</u> | 2.5 MF |
| | <ul style="list-style-type: none"> - Développement de techniques permettant l'analyse de l'effet des neurotransmetteurs au niveau cellulaire: <ul style="list-style-type: none"> - culture de cellules neuronales - analyse par fluorescence des flux ioniques (Ca⁺⁺, Cl⁻, pH....) - électrophysiologie (patch clamp) - développement des méthodes biochimiques d'étude du métabolisme cellulaire | |
| 7 | <u>Biologie animale</u> | 3 MF |
| | <p>Ces équipements sont destinés à renforcer notre potentiel de recherche sur le système nerveux central chez le rongeur et le primate non-humain.</p> <ul style="list-style-type: none"> - aménagement des laboratoires (≈ 200 m²) - cages et équipements pour étudier le comportement animal - équipements chirurgicaux, microscope opératoire - laser doppler, enregistreur, stimulateur électrique et oscilloscope, micro-injection et étrières de pipettes, cadres stéréotaxiques, ventilateurs rongeurs - équipements histologiques | |
| 8 | <u>Développement des structures biomédicales</u> | 1.5 MF |
| | <ul style="list-style-type: none"> - équipement d'une salle de réanimation - appareillage de radiologie nécessaire au positionnement caméra - matériel d'analyse biologique (gaz du sang, ionogramme, dosage CO....) | |
| 9 | <u>Moyens informatiques</u> | 6 MF |
| | <p>Le développement des moyens informatiques est directement lié à l'équipement d'une deuxième caméra à positions donnant accès à une information fonctionnelle volumétrique (3D) impliquant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - développement des moyens d'analyse de données images intégrant TEP (3D), IRM (3D) : acquisition de stations de travail de hautes performances et des logiciels associés; extension des services réseau informatique du centre. - développement des moyens d'archivage de données internes (cartouches numériques, disques optiques...) et de calcul (nouvelles techniques de reconstruction d'images 3D, amélioration de la quantification). | |
| <u>TOTAL</u> | | 51.1 MF |

ANNEXE

RESEAU de LARC

Procès-verbal de la réunion du 2 septembre 1991

Membres présents : J.C. BARON, J. COSTENTIN, M. FONTAINE, E. MACKENZIE, M. PORCHET et H. VAUDRY

Absents excusés : B. DURON et M. MAZZUCA

1) Election d'un Directeur du Réseau

H. VAUDRY rappelle que Mr ROUSSEAU, Conseiller de Monsieur VIGIER, a demandé que les membres du Réseau désignent un Directeur qui sera l'interlocuteur auprès de la DRED.

J.C. BARON demande à ce que des élections soient organisées périodiquement pour renouveler le mandat de Directeur.

H. VAUDRY est élu Directeur à l'unanimité.

2) Intégration dans le Réseau de certaines Equipes non associées

Monsieur ROUSSEAU souhaite que certains laboratoires performants, mais ne bénéficiant pas du label INSERM ou CNRS, puissent intégrer le Réseau de LARC. Les membres présents décident à l'unanimité de proposer l'intégration des laboratoires travaillant dans le domaine des Neurosciences, qui auront été classés Jeunes Equipes par la DRED dans le cadre du prochain Contrat Quadriennal. Le laboratoire de Monsieur J.P. DUPOUY (Lille) devrait ainsi pouvoir rejoindre le Réseau de LARC.

3) Organisation de la documentation au sein du Réseau

Un bilan des périodiques auxquels sont abonnés les laboratoires du Réseau a été établi dans le fascicule de présentation du Réseau de LARC (p 97-99). L'ensemble des laboratoires du Réseau est actuellement abonné à 80 revues qui représentent l'essentiel des journaux scientifiques dans le domaine des Neurosciences. J. COSTENTIN propose un accord visant à ce que chaque laboratoire puisse obtenir auprès des autres laboratoires du Réseau les photocopies d'articles dans les meilleurs délais, au prix coûtant de la photocopie. Il est également recommandé de prendre contact avec les responsables des Bibliothèques Universitaires pour préconiser des titres d'abonnements complémentaires. A l'Université de Rouen, J. COSTENTIN est

chargé de cette mission.

4) Collaborations en cours

a) Au titre de l'Enseignement

- DEA double-sceau Rouen-Caen : "Biologie Cellulaire, option Neurosciences"
- Demande d'une Ecole Doctorale "Interface Chimie-Biologie" Rouen-Caen
- Participation effective de nombreux chercheurs du Réseau aux enseignements de 3e Cycle : exemple, J.C. BEAUVILLAIN et J.P. DUPOUY (Lille) participent à l'enseignement du DEA Rouen-Caen.

b) Au titre de la Recherche

De nombreuses collaborations sont actuellement en cours.

- Demande de création d'une URA unique regroupant le laboratoire de Neuropsychopharmacologie dirigé par J. COSTENTIN à Rouen et le laboratoire de Circulation et Métabolisme du Cerveau dirigé par E. MACKENZIE à Caen.

- Nomination de C. DELBENDE (chercheur post-doc de l'URA 650 de Rouen) en tant que Maître de Conférences de l'Université de Lille, rattaché au laboratoire de M. PORCHET.

- Plusieurs collaborations ont déjà donné lieu à publications en commun (U156 à Lille et URA CNRS 650 à Rouen; URA 1170 à Rouen et Cyceron à Caen...).

De nouvelles collaborations sont envisagées à court terme :

- Synthèse d'antagonistes non peptidiques des neuropeptides à réaliser dans l'Institut Européen de Recherches Multidisciplinaires sur les Peptides (IERMP) à Rouen pour être utilisés dans le Centre Cyceron à Caen.

- Clonage des cDNA codant pour les neuropeptides des invertébrés (URA 148 à Lille et URA 650 à Rouen).

- Localisation des récepteurs des neuropeptides par autoradiographie en microscopie électronique (INSERM U156 à Lille et URA 650 à Rouen)

- Mesure du calcium intracellulaire par microfluorimétrie dans les cellules nerveuses en culture (URA 650 et SDI 6129)

- Culture de cellules en grain du cervelet (URA 650 et SDI 6129)

/...

5) Jumelages européens

Les collaborations internationales dans lesquelles sont impliqués les laboratoires du Réseau sont répertoriées dans le fascicule de présentation du Réseau de LARC (p 34 et 35).

Un jumelage du Réseau de LARC avec certaines Universités du Nord-Ouest de l'Europe (BENELUX et Grande Bretagne) est envisagé. Des contacts ont été pris dans ce sens avec l'Université de Nimègue (Pays-Bas). Il existe en effet une importante collaboration entre l'Université de Rouen et celle de Nimègue soutenue par i) un Réseau ERASMUS, ii) une convention inter-universitaire, iii) un contrat de la Communauté Economique Européenne (programme SCIENCE), iiiii) un accord d'échange INSERM-NWO. Le laboratoire de Physiologie Animale de Nimègue (Directeur, E. ROUBOS) et l'URA CNRS 650 de Rouen préparent actuellement un programme de jumelage couvrant à la fois les champs de l'enseignement et de la recherche.

6) Demande de moyens auprès de la DRED

a) Postes d'enseignants-chercheurs

Il est demandé à la DRED d'émettre un avis favorable sur les demandes de création (ou S.V.) des postes d'enseignants-chercheurs suivants pour la rentrée 1992 (tous ces emplois sont destinés à renforcer les laboratoires du Réseau de LARC) :

M.C. 37-01 (Le Havre) Biochimie Endocrinologie Moléculaire (création)

M.C. 37-00 (Rouen) Neurochimie-Biochimie (création)

★ M.C. 37-05 (Rouen) Neuroimmunologie (création)

PR 38-01 (Lille) Neuroendocrinologie (création)

M.C. 38-01 (Rouen) Neuroendocrinologie Cellulaire & Moléculaire (S.V.)

P.C. 38-02 (Lille) Neurobiologie (vacant)

M.C. 40-03 (Rouen) Neuropsychopharmacologie (vacant)

★ M.C. 40-03 (Rouen) Neuropsychopharmacologie (création)

★ *Nous souhaitons que la DRED porte une attention particulière à ces deux postes dont la création a été recommandée à l'unanimité par le Conseil Scientifique de l'Université de Rouen, mais qui n'ont pu être classés par le Conseil d'Administration faute d'avoir été demandés par les Conseils de Gestion de l'UFR de Médecine et de Sciences.*

b) Postes d'ITAOS

Pour le renforcement des activités du Réseau (gros équipements communs), les postes suivants seraient nécessaires :

- Ingénieur d'Etudes (Cytologie) pour renforcer le domaine Microscopie Electronique à Lille
- Ingénieur de Recherche (synthèse peptidique) pour rejoindre l'IERMP à Rouen (1994)
- Ingénieur d'Etudes (séquence peptidique) pour rejoindre l'IERMP à Rouen (1993)
- Ingénieur de Recherche (expérimentation physiologique sur le primate non humain) pour le centre Cyceron à Caen (SDI CNRS 6129)
- Assistant-Ingénieur(s) pour la synthèse radiochimique et/ou l'informatique au Centre Cyceron de Caen (ces postes pourraient être demandés en 1992)

c) Bourses post-doctorales

Il est demandé à la DRED d'examiner avec attention toute demande de bourse post-doctorales qui sera présentée par l'un des laboratoires du Réseau de LARC.

d) Equipements mi-lourds et lourds

Dans le cadre de la contractualisation en cours (plan quadriennal 1992-1995), il est demandé à la DRED d'accorder un co-financement pour les équipements suivants :

- Analyseur d'image SAMBA (Lille). Coût 600 kF. Participation demandée à la DRED 300 kF
- Séquenceur automatique de peptides Applied Biosystem (Rouen). Coût 1000 kF. Participation demandée à la DRED 400 kF HT
- Synthétiseur automatique de peptides Applied Biosystem (Rouen). Coût 800 kF. Participation demandée à la DRED 300 kF HT
- Caméra à positon + minicyclotron + équipements annexes (Caen). Opération prévue dans le cadre du prochain Contrat de Plan Etat-Région 1994-1998. Coût global 51,1 MF. Cofinancement envisagé par la Région de Basse-Normandie, le FRT, le CEA, l'INSERM et le CNRS. Participation demandée à la DRED 1 MF HT.

ANNEXE

**ESTIMATION des BESOINS en EQUIPEMENTS SCIENTIFIQUES
du GROUPEMENT de RECHERCHE PHARMACOLOGIQUE
pour la PERIODE 1993-1997**

Cette estimation n'est qu'une première approche des besoins du G.R.P., destinée à situer le niveau minimal d'investissements à réaliser pour atteindre les objectifs du G.R.P.. En effet, compte-tenu du développement actuel du pôle "Neurosciences" à Caen grâce aux efforts conjugués des autorités régionales et scientifiques en vue d'implanter de nouvelles équipes, il sera indispensable de revoir ces estimations en fonction des thématiques de recherche qui seront progressivement mises en place.

Principaux postes de dépenses pour l'équipement de l'unité de pharmacologie clinique :

| | |
|---|--------|
| - installation d'un caisson isophonique avec cage de Faraday (études de sommeil, enregistrements EEG et stimulations sensorielles) | 500 KF |
| - centrale d'acquisition EEG 32 voies | 500 KF |
| - équipement de 4 chambres d'investigation (études de phases 1) | 200 KF |
| - équipement de 2 salles de tests pour examens psychométriques, écrans X-Windows | 100 KF |
| - équipement en matériel de réanimation et surveillance des fonctions vitales | 150 KF |
| - stations de travail, logiciels d'applications multitâches (analyse d'images, réseaux neuronaux) | 600 KF |
| - équipement du laboratoire (prélèvement, préparation, stockage des échantillons biologiques) | 100 KF |

/...

Principaux postes de dépenses pour l'équipement du plateau laboratoires :

| | |
|---|----------|
| - matériels de pharmacologie comportementale: tables stéréotaxiques, matériel d'anesthésie gazeuse, matériel de chirurgie vétérinaire, systèmes de monitoring | 550 KF |
| - équipements analytiques : systèmes de chromatographie liquide HPLC, ensembles de chromatographie gazeuse | 500 KF |
| - équipements de cytologie : microscopes optiques, microscope électronique, systèmes de mesures de fluorescence, etc... | 1 200 KF |
| - équipements de neuropharmacologie moléculaire analyseur d'images, cryomicrotome, automate pour études ligands-récepteurs, appareils de filtration, etc... | 1 500 KF |
| - équipements généraux : | |
| équipement de l'animalerie "rongeurs" : racks, cages, systèmes d'alimentations, etc... armoires pour études spéciales (cycles inversés, etc...) | 500 KF |
| équipement des salles de culture de cellules : hottes à flux laminaires, incubateurs CO ₂ | 400 KF |
| équipement en gros appareillage : centrifugeuses grandes capacités, ultracentrifugeuses stérilisateurs, armoires séchantes, armoires congélation - 80°C machine à laver spécialisées, compteurs de radioactivité, etc... | 600 KF |
| petit matériel commun de laboratoire | 600 KF |

/...

Au total et en première approximation, l'investissement matériel du Groupement de Recherche Pharmacologique nécessaire à la réalisation d'études pharmacologiques préclinique et clinique dans les axes de recherche actuellement développés par les équipes régionales se monte à 8 MF hors taxes sur la période 1993-1997.

COLLABORATIONS AVEC L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

(situation au 1er septembre 1991)

PARTENAIRES ET CONTACTS INDUSTRIELS :

| | |
|-----------------------------------|---------|
| LABORATOIRES BOUCHARA, | FRANCE |
| BRISTOL MYERS-SQUIBB, | FRANCE |
| LABORATOIRES GLAXO, | FRANCE |
| GLAXO GROUP RESEARCH, | UK |
| LABORATOIRES ICI-PHARMA, | FRANCE |
| PARKE DAVIS, | FRANCE |
| LABORATOIRES RETI-RIOM | FRANCE |
| DUPHAR | FRANCE |
| DUPHAR | HOLLAND |
| GROUPE RHONE POULENC SANTE-RORER, | FRANCE |
| LABORATOIRES IRIS-SERVIER, | FRANCE |
| SCHERING PLOUGH | FRANCE |
| SCHERING AG | FRANCE |
| CIBA GEIGY | FRANCE |
| FARMITALIA CARLO ERBA | FRANCE |
| JOUVEINAL | FRANCE |
| PRODUITS ROCHE | FRANCE |
| SANOFI (LABAZ) | FRANCE |
| SYNTHELABO | FRANCE |
| UPSA | FRANCE |
| DELAGRANGE | FRANCE |
| LABORATOIRES HOECHST | FRANCE |
| HOECHST | GERMANY |
| BAYER AG | GERMANY |
| BAYER PHARMA | FRANCE |

COLLABORATIONS SCIENTIFIQUES

(bilan au 1er septembre 1991)

Unité INSERM 320 - Dr. Baron - Cycéron - Caen

Centre CYCERON - Pr. Derlon - Caen

Laboratoire de Biochimie - Pr. Drosdowsky - CHU - Caen

Laboratoire de cartographie EEG - Dr. Etevenon - Esquirol - Caen

Centre de Calcul de l'Université - Mr. Jean François - Université - Caen

Laboratoire de Pharmacologie - Pr. Moulin - CHU - Caen

Service de Neurologie - Prs. Lechevalier et Eustache - CHU - Caen

Laboratoire de Toxicologie - Mr. Leroyer - CHU - Caen

Laboratoire d'Hématologie - Pr. Thomas - CTS - Caen

Service de Psychiatrie - Pr. Zarifian - CHU - Caen

