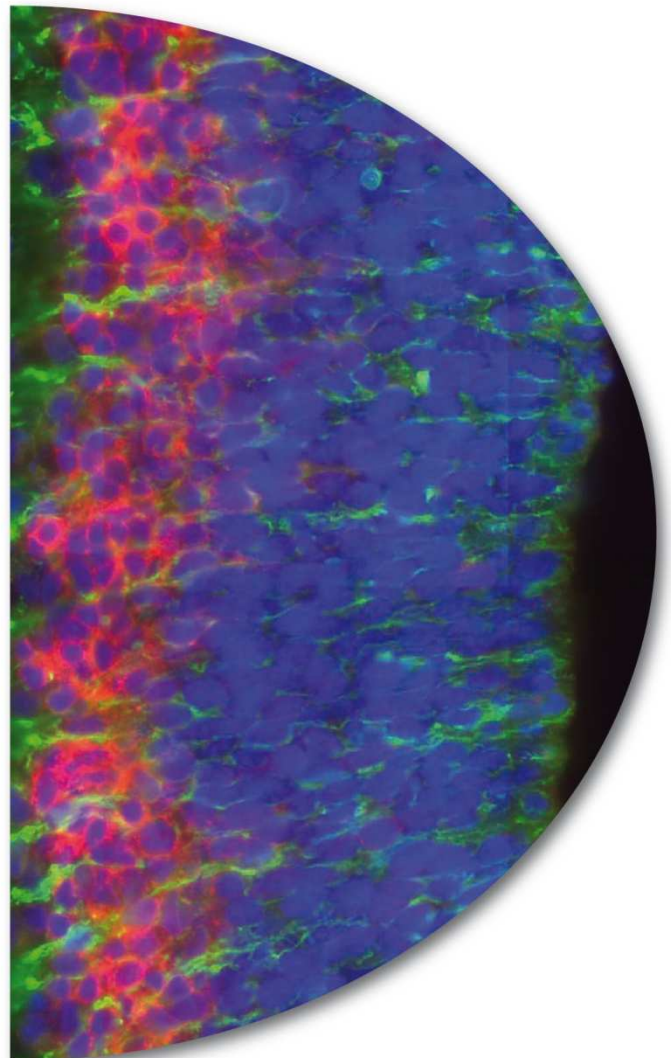


# aviesan

alliance nationale  
pour les sciences de la vie et de la santé






Contribution d'Aviesan à la  
**stratégie nationale de recherche**  
Mai 2013





# SOMMAIRE

## Contribution d'Aviesan à la Stratégie nationale de recherche

 <b>Synthèse</b>	page 5
– Dix priorités	page 7
– Enjeux	page 8
I. Un premier défi : l'avancée du front des connaissances et l'excellence scientifique	page 9
II. Défi sociétal santé	page 12
III. Etre acteur de l'essor économique et accompagner le développement des industries de santé	page 21
IV. Des défis sociétaux transverses	page 25
V. Propositions organisationnelles	page 26
– Annexe	page 30
 <b>Contributions des Instituts Thématiques Multi-Organismes (ITMO)</b>	
– ITMO Bases moléculaires et structurales du vivant	page 33
– ITMO Biologie cellulaire, développement et évolution	page 63
– ITMO Cancer	page 85
– ITMO Circulation, métabolisme, nutrition	page 105
– ITMO Génétique, génomique et bioinformatique	page 131
– ITMO Immunologie, hématologie, pneumologie	page 147
– ITMO Microbiologie et maladies infectieuses	page 165
– ITMO Neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychiatrie	page 183
– ITMO Santé publique	page 231
– ITMO Technologies pour la santé	page 267
 <b>Réflexions sur des problématiques transversales</b>	
– Valorisation de la recherche et partenariats public-privé	page 287
– Recherche clinique	page 293
– Initiative Française pour la Recherche en Environnement-Santé (projet)	page 311





# **Synthèse**

Aviesan fédère depuis plus de quatre ans **l'ensemble des acteurs de la recherche en sciences de la vie et de la santé**<sup>1</sup>. Le principe est simple : pas de structure juridique supplémentaire mais **une coordination étroite et permanente** entre les différentes institutions afin de gagner en visibilité et en efficacité, s'efforcer de **simplifier la vie quotidienne des laboratoires** dans un contexte international de plus en plus concurrentiel et de plus en plus complexe.

Ses objectifs sont principalement de **renforcer la visibilité et la réactivité de la recherche française en sciences de la vie et de la santé**, coordonner les politiques de site et renforcer les synergies entre universités et organismes, et plus généralement entre opérateurs locaux et nationaux, ainsi que d'animer et coordonner les communautés scientifiques.

L'organisation d'Aviesan répond à une logique strictement scientifique avec 10 **Itmos**<sup>2</sup> (instituts thématiques multi-organismes) qui regroupent, autour d'un leader, des experts dont la compétence est reconnue sur la scène internationale, indépendamment de leur appartenance institutionnelle.

Ce document présente la **contribution d'Aviesan à la Stratégie nationale de recherche**. Il sera complété par un document rappelant les axes de travail d'Aviesan, sa gouvernance, et proposera, en réponse à la demande de la Ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche, des indicateurs de suivi de ses activités.

La contribution d'Aviesan à la Stratégie nationale de recherche sera déclinée d'ici mi-juin en une **programmation 2014 pour l'ANR**.

---

<sup>1</sup> Membres fondateurs : CEA, CNRS, Conférence des directeurs généraux de CHU, Conférence des présidents d'université, Inserm, Institut Pasteur, Inra, Inria, IRD. Membres associés : ARIIS, Cirad, EFS, Fondation Mérieux, Institut Curie, Institut Mines Telecom, Ineris, Institut de recherche biomédicale des armées, IRSN, Unicancer.

<sup>2</sup> Bases moléculaires et structurales du vivant ; Biologie cellulaire, développement et évolution ; Génétique, génomique et bioinformatique ; Neurosciences, sciences cognitives, neurologie et psychiatrie ; Microbiologie et maladies infectieuses ; Cancer ; Circulation, métabolisme, nutrition ; Immunologie, hématologie, pneumologie ; Santé publique ; Technologies pour la santé.

## Dix priorités

1. **Maintenir et développer une recherche fondamentale d'excellence au front des connaissances**
2. **Promouvoir la multidisciplinarité intégrant notamment biologie, physique, chimie, mathématiques et bioinformatique, sciences humaines et sociales, indispensables à la compréhension de la complexité du vivant**
3. **Organiser et accélérer à partir de plateformes la production de données massives (Big Data) issues du vivant (séquençage des génomes, imagerie, modèles animaux, cohortes, centres de ressources biologiques), leur stockage, leur accès, et leur exploitation**
4. **Rattraper le retard de la France en recherche technologique dans les sciences du vivant, soutenir et développer des plates-formes nationales de pointe, promouvoir le développement de nouvelles technologies de diagnostic et de thérapeutiques innovantes et leur exploitation économique**
5. **Stimuler la recherche translationnelle et les collaborations chercheurs - cliniciens - partenaires industriels**
6. **Promouvoir la médecine personnalisée permettant de codifier la détection des maladies et leur prise en charge thérapeutique en fonction de biomarqueurs**
7. **Répondre au défi sociétal du vieillissement, promouvoir la recherche sur les maladies neurodégénératives et les troubles psychiatriques, les maladies rares et les cancers**
8. **Appréhender les impacts de l'environnement et des modes de vie sur la santé**
9. **Comprendre, prévenir et combattre l'émergence des maladies infectieuses**
10. **Renforcer le positionnement de la France dans les projets européens d'envergure et dans la compétition internationale**

## Enjeux

La santé soulève des questions de société majeures : la naturelle aspiration des citoyens à leur bien-être est mise au regard des **coûts extrêmement importants pour la sphère publique qu'induisent les politiques de santé**, ainsi que des coûts indirects que toute altération de la santé individuelle fait peser sur la société (ex : coûts liés à une réduction de la force de travail, coût social, etc).

Par ailleurs, le champ de la santé est un **vecteur de développement économique et social stratégique**, par l'activité économique qu'il génère, par le potentiel d'innovations qu'il recèle, par les améliorations du bien-être de la population qu'il permet, et par la perception que le citoyen a du lien entre santé, qualité de vie et développement du pays.

Au plan scientifique, le domaine de la santé ne peut progresser qu'au prix de **l'avancée du front des connaissances**, soulignant l'impérieuse nécessité de développer les recherches les plus fondamentales et de les coupler avec les activités directement liées à la santé humaine. Les sciences de la vie et de la santé constituent un champ en permanente évolution, tant sur le plan des concepts, des approches multidisciplinaires, que des enjeux scientifiques, technologiques, sanitaires et socio-économiques. La recherche française y joue un rôle majeur : les indicateurs bibliométriques la placent en **4<sup>ème</sup> ou 5<sup>ème</sup> position au plan mondial**. Elle a la capacité de jouer un rôle leader dans plusieurs domaines, dans un contexte international de plus en plus concurrentiel.

Depuis 2009, l'alliance Aviesan a pu rapprocher l'ensemble des acteurs du secteur, parfois cloisonnés, et mettre en place **une réflexion stratégique coordonnée** sur les domaines scientifiques émergents ou en structuration, formuler des propositions et mobiliser rapidement les équipes de recherche (notamment en cas de crise sanitaire), faciliter le transfert des connaissances, et enfin accroître la visibilité française en Europe et à l'international. La participation des universités et des hôpitaux à Aviesan, aux côtés des organismes de recherche, permet d'assurer une étroite coordination en matière de politique de site et de renforcer les liens entre recherche amont, recherche clinique, et recherche en santé des populations. Parallèlement, l'alliance Aviesan, en collaboration avec l'ARIIS (alliance pour la recherche et l'innovation des industries de santé) œuvre pour simplifier la mise en place des partenariats public-privé dans le but d'assurer un transfert plus efficace de la recherche vers l'industrie.

Les priorités identifiées rencontrent des synergies importantes en **Europe** : les pays européens partagent les mêmes préoccupations de santé publique, l'échelle européenne permet d'élargir le champ des essais cliniques ou de l'étude de cohortes grâce à l'accès à un nombre accru de patients. Sur un plan **international**, un certain nombre de préoccupations nationales rejoignent celles des puissances scientifiques établies ou émergentes, et pour certaines se doivent d'être conduites dans un

partenariat étroit avec les **pays du Sud**. C'est notamment le cas de nombreuses recherches concernant les maladies infectieuses, ou les inégalités sociales de santé.

Forte d'une activité de recherche fondamentale créative et productive, la recherche française, en synergie avec ses partenaires européens et internationaux, a la **capacité d'aborder les grands défis sociétaux qui se posent aujourd'hui**. Le premier de ces défis est celui de l'accroissement des connaissances, qui fera l'objet de la première partie du document. La seconde partie du document traitera du défi sociétal pour lequel Aviesan est un acteur central : l'axe santé et bien-être.

Seront ensuite abordés les défis sécurité alimentaire, énergie et gestion des ressources, pour lesquels Aviesan intervient également.

En dépit de l'importance des sujets ciblés par la politique européenne et du nécessaire phasage entre les actions de la France et de l'Europe, certains thèmes non privilégiés à l'Europe **doivent demeurer des priorités françaises**. Après un volet sur les développements technologiques, et le rôle de la recherche dans le développement des industries de santé et biotechnologies, le document se conclura sur une série de propositions stratégiques et organisationnelles.

## **I. Un premier défi : l'avancée du front des connaissances et l'excellence scientifique**

Les enjeux de la recherche en sciences de la vie et de la santé sont étroitement liés aux grands défis de société. Relever ces défis dépend en premier lieu des **avancées du front des connaissances, ce qui représente un premier défi sociétal en soi**. En effet, dans le domaine de la santé, la plupart des grandes avancées n'ont pas été prévues et ne résultent pas de recherches finement programmées, il est donc essentiel **qu'une place importante soit accordée à la recherche fondamentale**.

Trois raisons imposent à la France de soutenir des recherches destinées à faire avancer le front des connaissances en biologie, science de l'observation visant à inventorier et décrire l'ensemble du vivant, et science du décryptage des mécanismes d'organisation et de fonctionnement du vivant : le besoin d'**accroître les connaissances**, la nécessité de **connaître l'état physiologique pour appréhender l'état pathologique**, et réciproquement, et enfin la nécessité de **maintenir un terreau fertile qui favorise l'émergence de chercheurs et d'équipes créatives**.

De fait, les activités françaises de recherche fondamentale en biologie occupent **une excellente position sur la scène internationale**, attestée par différents indicateurs (publications, prix internationaux, succès aux appels d'offres européens type ERC...).

Depuis 2007, les **167 lauréats français de l'ERC (63 Advanced grants, 104 Starting grants) en sciences de la vie et de la santé**<sup>3</sup> placent la France dans le trio de tête avec le Royaume-Uni et l'Allemagne. Néanmoins ce niveau d'excellence est mis en péril par l'alourdissement constant des contraintes administratives et réglementaires, et le déséquilibre grandissant entre coûts et financement de la recherche.

La recherche fondamentale française a contribué directement à l'émergence de plusieurs domaines aux frontières de la connaissance qui représentent les enjeux scientifiques de demain :

- connaissance des génomes,
- épigénétique et ARN non-codants,
- structure des macromolécules,
- plasticité et robustesse du vivant,
- évolution et exploration des branches méconnues du vivant,
- étude des microbiomes.
- bases neurales de la cognition et des comportements,

Ces questions se déclinent toutes dans des échelles de temps, de dimensions et d'espace, et **font appel à des approches qui vont de la molécule à l'organisme, voire les populations**. Elles touchent au défi conceptuel et technique de la reconstruction de phénomènes biologiques complexes multi-échelles. Le succès de ces recherches dépend **d'approches spécifiques, très souvent multidisciplinaires, et d'évolutions technologiques constantes et exigeantes**, en particulier :

- le développement des **capacités d'observation physique en temps réel** et multimodales pour explorer sans rupture les différentes échelles d'organisation du vivant,
- la conception de **cribles à haut débit pertinents** générant des données "*-omiques*", et l'intégration des données quantitatives ("*-omiques*" ou numériques de type imagerie) avec le fonctionnement des systèmes, à différentes échelles, ainsi que les moyens de stockage et les méthodologies mathématiques et informatiques permettant le traitement de ces données,
- le développement du **séquençage de nouvelle génération** (Next Generation Sequencing ou NGS), révolution technologique sans précédent dont les impacts cognitifs médicaux et sociétaux sont considérables,

---

<sup>3</sup> Sur un total de 454 lauréats français sur la période 2007-2012, on en compte 167 en sciences de la vie et de la santé, dont 149 lauréats des panels LS, et 18 des panels SH4 et PE1 et 3 de l'ERC, tous relevant du périmètre d'Aviesan

- la **modélisation du vivant** :
  - o par la recherche soutenue de **nouveaux modèles** (animaux, végétaux et microorganismes), pour explorer les branches méconnues de l'arbre évolutif et faire émerger de nouveaux modèles d'étude du fonctionnement du vivant,
  - o par la **recherche non invasive chez l'homme**, pour explorer les aspects non-modélisables ou non-étudiés chez l'animal,
  - o par **le développement de la biologie synthétique**, comme outil de recherche fondamentale pour aborder de nouvelles questions,
  - o par l'émergence d'une **biologie théorique** et le traitement de grandes masses par des algorithmes dédiés, de manière à réaliser la modélisation *in silico* du vivant.
- l'appariement des **grandes bases de données individuelles** générées par les avancées des techniques biologiques avec celles contenant des données cliniques ou/et médico-administratives,
- en parallèle aux approches à grande échelle, la promotion **d'approches expérimentales sur cellules uniques ou molécules uniques**.

Toutes ces approches induisent une **production massive de données**, qui suppose des réflexions, dont la plupart restent à conduire, sur **l'accélération de la production de ces données** (séquençage du génome, imagerie, modèles animaux, cohortes, centres de ressources biologiques), sur **leur acquisition, leur stockage, leur accès décentralisé, et leur exploitation**. Ces questions, répandues depuis plusieurs décennies dans d'autres domaines scientifiques, sont relativement récentes dans le secteur de la biologie et de la santé, et révolutionnent tant les concepts que les modes de travail. Leur approche bénéficiera de l'expertise des équipes de recherche relevant d'Allistène.

Cet ensemble de constats et d'enjeux met en lumière deux paramètres essentiels aux activités de recherche en biologie. Le premier est **l'existence de plates-formes distribuées**, mettant à disposition des instruments d'analyse du vivant dont les coûts d'investissement et d'exploitation sont hors de portée des équipes ou des laboratoires pris isolément. Le second est **l'interdisciplinarité**, tant les approches et les concepts biologiques non seulement font appel aux domaines de l'ingénierie, de la physique, de la chimie, des mathématiques, des mathématiques appliquées et de l'informatique, des sciences humaines, économiques et sociales, et nourrissent en retour ces mêmes domaines.

Les plates-formes distribuées et les infrastructures, comme les centres de recherche multidisciplinaires existants en France, ou encore la capacité à apparier de très grandes bases de données, constituent par ailleurs un atout sur le plan international pour attirer les meilleurs chercheurs ou nouer des collaborations d'excellence avec les meilleurs centres mondiaux.

## II. Défi sociétal santé

Les exemples pour lesquels les approches conduites à l'échelle moléculaire ont permis de comprendre des pathologies, d'identifier des cibles de médicaments, ou des marqueurs essentiels au diagnostic, sont nombreux. La santé humaine bénéficie aujourd'hui d'une **extraordinaire accélération de la production de données (séquençage et accès au génome individuel)**, particulièrement essentielles aux avancées concernant les maladies génétiques et les maladies rares, mais également **d'approches permettant d'observer le fonctionnement des organismes vivants à toutes les échelles** : modélisation, imagerie, approches pluridisciplinaires. L'accès aux **plateformes** (post génomique modèles animaux, imagerie à toutes les échelles...) et aux **grandes infrastructures** (dont les grandes cohortes, les grandes enquêtes en population, et les centres de ressources biologiques) permet cette multiplicité d'approches.

### - Comprendre le vieillissement normal et pathologique

L'allongement significatif de la durée de la vie accroît l'incidence d'un certain nombre de pathologies liées à l'âge, avec des conséquences en termes de coûts pour la sphère publique. Plusieurs domaines de recherche sont particulièrement à renforcer dans ce contexte :

#### 1. - Longévité : génome et organisme

Un premier enjeu est d'accroître les **connaissances fondamentales sur les mécanismes moléculaires, cellulaires et physiologiques qui gouvernent la longévité**, d'identifier les causes de la fragilité liée à l'allongement de la vie, et les mécanismes qui sont à la base des capacités d'adaptation de l'organisme. Il s'agira de décrypter les mécanismes génétiques intégrés et épigénétiques qui sont en jeu dans la longévité, la survie cellulaire et la réponse au stress et à l'environnement, les mécanismes impliqués dans la diminution ou la compensation des dommages oxydatifs. Il s'agira également de résoudre les problèmes d'homéostasie, de comprendre l'origine de l'altération des fonctions endocriniennes, des mécanismes de défense de l'organisme et du contrôle de l'état pro-inflammatoire (susceptibilité accrue aux infections et au cancer).

#### 2. - Les neurosciences, les fonctions cognitives et le vieillissement

Un deuxième défi concerne le problème fondamental de **l'évolution des fonctions cérébrales et cognitives** avec l'âge, et celui du vieillissement pathologique : **maladies neurodégénératives** et démences séniles associées, perte de mémoire, **déficits des fonctions sensorielles** (systèmes olfactif, visuel, auditif et vestibulaire) et motrices.



A titre d'exemple la maladie d'Alzheimer touche près d'un million de personnes en France, est à la fois très préoccupante en raison de son incidence, et de ses conséquences en termes de dépendance des personnes atteintes, mais aussi de son impact plus profond sur l'organisation de la société (besoins d'aide formelle et informelle notamment).

Les relations entre vieillissement comportemental et modifications biochimiques, anatomiques et physiologiques sont encore mal connues. Les études neuropsychologiques devront aborder des fonctions particulièrement affectées (mémoire, humeur, attention, fonctions exécutives, anxiété, réponse au stress) et chercher à en identifier l'origine physiologique. Les altérations de la motricité et de la « cognition motrice », les déficits d'intégration multisensorielle, les altérations chronobiologiques sont autant d'aspects qui nécessiteront des investigations nouvelles. Les effets du vieillissement normal sur les conduites émotionnelles représentent par ailleurs un champ émergent des neurosciences et de la psychologie cognitive.

Sur l'ensemble de ce défi de la connaissance du cerveau, des équipes françaises sont impliquées dans de nombreux projets européens parmi lesquels l'un des plus ambitieux relève de l'initiative FET (Future Emerging Technologies) Flagship « **Human Brain Project** », projet européen de 1 Milliard d'Euros sur 10 ans, réunissant 87 partenaires, et qui sera très structurant à l'échelle européenne. La France est aussi à la tête de la Programmation Conjointe sur Maladies Neurodégénératives.

### 3. - *Vieillesse et qualité de vie*

Pour remédier aux problèmes liés à l'âge, un troisième défi est **d'utiliser les nouvelles technologies** dans leurs développements les plus récents pour **pallier l'isolement, les risques et le handicap**. Tout doit être fait pour que l'allongement de la durée de vie ne soit pas une source de mise en situation de handicap ou de perte d'autonomie. Trois grandes familles de technologies devront être développées visant respectivement (i) le corps vieillissant, (ii) la surveillance/monitoring de l'état de santé et de la sécurité de personnes âgées dans un contexte individuel ou collectif, et (iii) l'assistance aux personnes âgées pour les tâches de la vie quotidienne, en soutien ou en suppléance. Certains de ces aspects sont développés plus bas (section III).

Il convient également de développer la recherche sur les **aspects épidémiologiques, économiques et sociétaux du vieillissement**, avec une focalisation particulière sur les points suivants : l'intégration des seniors et l'accroissement de leur potentiel contributif économique et social ; l'analyse et le soutien de l'innovation sociale ; le développement de nouveaux concepts et techniques de soin et d'assistance à domicile.

Sur cette thématique du vieillissement, Aviesan recherchera à encourager les réflexions permettant de construire une contribution française forte à un projet de **KIC Vieillissement actif et en bonne santé**, dont le lancement dans le cadre de l'IET (Institut Européen de Technologie) est prévu en 2014.

#### 4. - *Perte d'autonomie*

Au-delà du vieillissement, une attention importante doit ainsi être portée aux handicaps<sup>4</sup>, et aux **maladies induisant une perte d'autonomie**, quelle que soit son origine : **troubles mentaux, problèmes cardiométaboliques**, ostéoporose, sarcopénie,...) et aux possibles solutions pour ralentir ou pallier cette perte d'autonomie (par exemple prévenir la dénutrition des personnes âgées, développer des solutions alimentaires spécifiques, etc).

#### 5. - *Autres pathologies notamment liées au vieillissement*

Plus généralement, et au-delà du système nerveux et des organes des sens, il sera nécessaire, en rassemblant les capacités de recherche dans des domaines multiples (biologie fondamentale, clinique, physiopathologique, pharmacologique, épidémiologique, ingénierie), de développer des recherches sur le **dysfonctionnement des systèmes immunologique et hématopoïétique**.

#### - **Appréhender les impacts de l'environnement et du mode de vie sur la santé**

L'incidence croissante de certains troubles de la santé peut trouver son origine dans l'interaction avec l'environnement au sens large. L'étude **des interactions gènes-fonctions-environnement** est un enjeu capital qui passe par la compréhension de processus biologiques fondamentaux.

Les maladies communes surviennent sur un terrain multigénique portant différentes prédispositions confrontées à des facteurs d'environnement variables. La **connaissance des génomes, de leur diversité, l'étude des modifications post-transcriptionnelles et post-traductionnelles, la dimension épigénétique des contrôles physiologiques, la biologie des ARN, l'impact des rétrotransposons, l'impact du métabolisme cellulaire sur l'expression des gènes**, apportent autant d'éléments de compréhension de ces interactions complexes. De même une investigation poussée des molécules et des phénomènes physiques (ex : les rayonnements) perturbateurs et/ou réparateurs d'origine environnementale est

---

<sup>4</sup> 2,5 millions de personnes souffrent d'un handicap moteur en France, 2 millions de **déficiences visuelles et 4 millions de déficiences auditives**

nécessaire, qu'elles soient d'origine anthropique ou d'origine naturelle (contaminants, nutriments, études fonctionnelles, détection, marqueurs d'exposition, études toxicologiques et nutritionnelles).

La question de **l'évaluation bénéfico-risques des facteurs liés à l'environnement** (nutrition, toxicologie, épidémiologie, surveillance, allergologie, effets sur la reproduction, comportements individuels et collectifs face à ces risques) est posée avec de plus en plus d'acuité, avec le besoin d'éléments d'aide à la décision qui soient scientifiquement établis. L'ensemble de ces questions peut aujourd'hui bénéficier d'approches inédites (exposome, microbiome, métabolome,...).

La compréhension des impacts de l'environnement sur la santé humaine repose également sur une meilleure connaissance de la biodiversité, sur l'exploration des branches méconnues du vivant qui révélera des **mécanismes** insoupçonnés **d'adaptation du vivant à des milieux extrêmes**, et sur l'étude de la **dynamique des populations microbiennes face à leurs environnements** : étude des métagénomomes et des microbiomes.

Du point de vue des pathologies, l'augmentation de **l'incidence des maladies métaboliques** (diabète, obésité chez les jeunes), et de celle des **pathologies cardio-vasculaires** (hypertension artérielle) font de la recherche sur ces maladies et sur leur prévention une priorité. Ainsi, outre les travaux sur les **mécanismes physiopathologiques** de ces maladies, et sur leurs traitements, l'étude des modes de vie, et les **enquêtes réalisées sur un large panel de population**, en conjonction avec les **approches des sciences humaines et sociales**, permettent d'appréhender leurs conséquences sur la santé et de modifier les comportements (ex : identifier des facteurs environnementaux délétères à éviter, mesurer l'impact des interactions sociales, de l'organisation du travail...). A titre d'illustration sur ce point, le plan cancer II a ainsi mis en évidence que 25 % de cancers sont évitables par des efforts de prévention, notamment de prévention primaire.

Nombre de ces pathologies sont **chroniques** et nécessitent des approches thérapeutiques particulières ou de prévention.

Il sera également important de mener des recherches concernant les **conséquences de l'inflammation**, au carrefour de nombreuses pathologies, et prenant en compte les interactions multiples et complexes entre organes.

La prise en compte du rôle que l'environnement joue sur la santé est également à considérer sous un angle positif, avec la recherche des conditions environnementales les plus favorables par exemple pour prévenir certaines pathologies. Dans cette optique, les relations nutrition – alimentation / santé, à titre d'exemple, seront essentielles à considérer.

Une partie de ces thématiques se situe par ailleurs à l'interface du défi « sécurité alimentaire et nutritionnelle », et pose la question de développer une alimentation adaptée à la diversité des citoyens et de leurs attentes, en particulier pour la prévention des pathologies les plus fréquentes, et d'améliorer la maîtrise du risque sanitaire.

- **Comprendre et combattre les maladies infectieuses émergentes et ré-émergentes**

Dans le domaine infectieux, les équipes et les organismes de recherche français se sont particulièrement bien positionnées, en coordonnant de nombreux projets européens, en contribuant à l'organisation de la programmation conjointe « Résistance aux antimicrobiens » et en soutenant des initiatives d'envergure, notamment dans le domaine de la coopération Europe-Afrique au travers de l'EDCTP (Instrument européen de soutien au développement d'essais cliniques pour la malaria, la tuberculose et le SIDA en Afrique Sub-Saharienne).

L'ère des maladies infectieuses n'est pas derrière nous, même si de véritables résultats ont été obtenus ces dernières années, notamment concernant l'épidémie du VIH, avec une visibilité internationale des équipes françaises de recherche. D'autres infections, ou l'évolution d'infections connues, posent aujourd'hui de nouvelles questions de santé publique induisant d'importants besoins de recherche :

- les maladies non éradiquées, ou identifiées ces dernières années, (HIV, HCV..) dont certaines sont désormais **prises en charge à la phase chronique**, comme le HIV, ce qui pose de nouveaux enjeux de santé publique et d'alourdissement des dépenses de santé ;
- les **infections émergentes**, très souvent d'origine zoonotique : risque de pandémie liée au virus H5N1, au nouveau coronavirus hCoV-EMC ou au virus H7N9 très récemment mis en évidence en Chine ;
- les **infections ré-émergentes** liées à l'apparition de nouveaux vecteurs, à leur résistance aux insecticides, à l'extension de maladies sur de nouveaux terrains géographiques (comme l'épidémie de Chikungunya dans l'océan indien) ;

- les **infections nosocomiales et les résistances aux anti-infectieux** : résistance bactérienne, souches tuberculeuses multirésistantes etc. Il s'agit également des maladies qui évoluent, comme les tuberculoses résistantes et multi-résistantes, qui posent à la fois des questions scientifiques et médicales sur les mécanismes de résistance et la manière de les traiter, et des questions sociales relatives au lien de ces pathologies avec la précarité ou avec les modalités d'organisation du système de soins.

Dans les pays du Sud en particulier, ces infections sont dans leur ensemble très associées aux problèmes de développement économique et humain, et de préservation de l'environnement naturel et constituent de grands enjeux mondiaux à relever.

Se posent également de nouveaux problèmes dont celui des **maladies chroniques non infectieuses liées à des agents infectieux** : cancers, obésité, inflammation, diabète, certaines pathologies cardio-vasculaires et neuropsychiatriques.

Face à ces problématiques, plusieurs domaines de recherche sont à renforcer qui devraient permettre de **mieux comprendre les relations hôtes-pathogènes-environnement-milieu animal**, et de mieux combattre les infections émergentes pouvant conduire à des crises sanitaires mais également sociales et économiques. Il s'agit de recherches sur :

- **les mécanismes fondamentaux de l'infection**, en favorisant notamment le développement des approches à haut débit et des nouveaux outils de la physique, notamment de l'imagerie ; et le **développement d'approches globales d'étude du processus d'infection dans le contexte de tissus ou d'organes**, de l'analyse des interactions de la flore microbienne et des métagénomés ;
- **les conditions, les mécanismes, les bases cellulaires, moléculaires et génétiques fondamentales de la transmission** de l'infection entre vertébrés, prenant en compte les dimensions sociales et environnementales, afin de renouveler les bases fondamentales et les concepts sur lesquels pourraient reposer de nouveaux outils de prévention et de lutte ;
- **les mécanismes et la gestion des résistances** et de ses **conséquences sur la santé publique** par le développement de réseaux de surveillance avec en particulier une coopération étroite entre les différents acteurs de la santé animale, de la santé humaine, des sciences humaines et sociales et des sciences de l'environnement (« one health »),
- **la mise au point d'outils de détection rapide et de diagnostic des résistances**, la recherche de **nouvelles cibles et de nouvelles molécules** ainsi que l'élaboration de **nouvelles stratégies thérapeutiques** ;

- **la modélisation de la diffusion des risques épidémiques et des réactions sociales** tant face à ces risques qu'aux mesures de prévention et de contrôle à la disposition des autorités de santé publique ;
- **le contrôle ou l'éradication des maladies virales chroniques** telles que le VIH/Sida et les Hépatites B et C, domaine d'excellence pour les équipes françaises, mais également recherche en prévention y compris dans le cadre des cancers viro-induits ;
- **les vaccins** (à travers le réseau COREVAC), depuis les aspects très fondamentaux (immunogénicité des vaccins aux périodes extrêmes de la vie, échappements vaccinaux, nouveaux vaccins) jusqu'à la recherche clinique et de santé publique (évaluation a priori des stratégies vaccinales, déterminants sociaux et psychosociaux de la résistance à la vaccination) ;
- **La réponse au risque pandémique** par la mise en place d'un nouveau concept de **coordination de la recherche au niveau national et international** incluant les pays du Sud, capable de s'adapter rapidement à toute nouvelle situation et disposant d'infrastructures pérennes utiles durant la période inter-épidémique, et de financements rapidement mobilisables en situation de crise.
- **La visibilité, l'efficacité de la recherche française en partenariat avec les pays du Sud**, par l'intégration et l'optimisation des moyens disponibles dans ces pays et notamment des réseaux existants; l'obtention de financements dédiés; la valorisation et le développement des opportunités offertes par les sites français ultra-marins et le renforcement du leadership scientifique autour de la Méditerranée.

Plusieurs de ces axes rejoignent les préoccupations de la **recherche biomédicale de défense**, tant sur le plan de l'amélioration de la protection et prise en charge des personnes en opération, que sur celui de la capacité à mobiliser dans des délais très brefs des équipes de recherche dans des situations d'urgence opérationnelle ou de déclenchement de plans gouvernementaux (Biotox, Piratox).

- **Consolider les recherches françaises sur des pathologies à fort enjeu sociétal, et renforcer la recherche translationnelle et clinique**

Au-delà des pathologies évoquées, les domaines de la recherche sur le cancer, sur les maladies rares d'autre part, sont des domaines qui allient enjeu sociétal majeur et excellence internationale des équipes françaises.

L'incidence des **cancers** augmente avec le vieillissement sans s'y réduire, et peut être par ailleurs être corrélée avec des facteurs environnementaux.

Ces pathologies nécessitent une attention spécifique : leur incidence s'accroît en effet, avec 200.000 nouveaux cas diagnostiqués en 2011. Ils doivent faire également l'objet de recherches tournées vers un **renforcement de la recherche clinique, la recherche en prévention notamment à visée interventionnelle l'épidémiologie, l'analyse des facteurs de risque, la prévention et le dépistage, l'identification des signatures biologiques, la chimie du médicament**. Un tournant important se trouve dans la **personnalisation des approches thérapeutiques**. L'évolution thérapeutique dans ce domaine va en effet dans le sens de thérapies ciblant des anomalies spécifiques de la cellule tumorale ou son environnement. Des efforts accrus devront être faits vers la médecine personnalisée (appelée aussi médecine de précision), tant sur le point de vue thérapeutique proprement dit, que pour ce qui concerne les réflexions sur ses aspects sociétaux.

Le domaine des **maladies rares** et un autre domaine d'excellence français, dont les apports tant au niveau médical qu'en recherche fondamentale sont essentiels. La recherche sur les maladies rares, qu'elles soient ou non d'origine exclusivement génétique, est à la fois essentielle sur le plan sociétal et médical, en termes d'équité d'accès aux soins, et sur le plan scientifique car l'étude d'un nombre limité de patients présentant des phénotypes rares mais bien caractérisés peut être particulièrement informative pour la **compréhension de la physiopathologie non seulement de maladies rares mais aussi de maladies fréquentes**. En France, l'expertise clinique, la structuration en réseaux nationaux unissant centres de référence et de compétence, la proximité des unités de recherches et des CHU favorisant la recherche translationnelle, et l'implantation territoriale des centres d'investigation clinique, cadres particulièrement adaptés à l'innovation diagnostique et thérapeutique, représentent des atouts importants.

Par ailleurs, les **maladies du cerveau et du système nerveux** représentent en Europe le premier poste de dépense de santé toutes pathologies confondues, avec un coût de 800 Milliards d'€/an. Les enjeux médicaux sont immenses et concernent les maladies neurologiques, maladies neurodégénératives, épilepsie, sclérose en plaques, accidents vasculaires cérébraux mais aussi, les **maladies psychiatriques, anxiété, dépression, addiction, schizophrénie, autisme** et les déficits des organes des sens, déficiences visuelles ou auditives.

Sur l'ensemble de ces pathologies, un continuum d'approches, depuis des approches très fondamentales, jusqu'à une **recherche translationnelle et à visée thérapeutique**, doit être mis en œuvre. Sur certains domaines en particulier (ex neurologie et psychiatrie) les interactions entre disciplines devront être suscitées. Les questions posées nécessiteront le **développement de nouvelles approches méthodologiques et thérapeutiques**, en collaboration avec chimistes (marqueurs, spectrométrie de masse...) et physiciens (imagerie multi-échelles, instrumentation, utilisation des rayonnements...).

## - Santé publique

Des questions de santé publique sont liées à l'ensemble des pathologies citées ci-dessus. Au-delà, et de manière à mettre le pays en capacité de **développer des politiques en matière de santé qui soient fondées sur la preuve**, il est nécessaire de développer des recherches sur les **déterminants des inégalités sociales de santé, la prévention, les services de santé**, et sur **l'évaluation des politiques publiques**. Les politiques de santé publique demeurent au plan international, et également en France, insuffisamment fondées sur l'évidence scientifique. Il est important d'accroître les contributions de la recherche en matière de définition et d'évaluation des politiques de sécurité sanitaire et environnementale (question des risques individuels, collectifs ou sociaux), d'apporter des éléments aux débats sur l'amélioration de l'efficacité et de l'efficience du système de santé et des politiques de santé publique et de prévention, et de promouvoir la recherche en santé des populations dans toute sa dimension inter- et pluridisciplinaire (incluant les sciences humaines, économiques et sociales). La prise en compte des aspects économiques (maîtrise de la croissance des dépenses de santé, conséquences du poids croissant des intérêts économiques dans les enjeux de santé), et des questions d'équité, est d'importance croissante.

L'analyse des déterminants sociaux de la santé, la prise en compte des inégalités socio-économiques dans la survenue des pathologies, est à conduire de façon prioritaire. Les questions de **multi-morbidité** et les affections **poly-pathologiques** apportent par ailleurs de nouvelles problématiques à traiter. L'ensemble de ces recherches prend appui sur des **cohortes** qu'il faut mettre en place et être capable de suivre sur des durées longues, sur de grandes enquêtes en populations qui doivent pouvoir être répétées à intervalles réguliers et sur l'appariement des données biologiques, cliniques et épidémiologiques générées par la recherche avec les données médico-administratives générées par la gestion du système de soins et de protection sociale.



### **III. Etre acteur de l'essor économique et accompagner le développement des industries de santé**

Les industries de santé au sens large constituent un secteur stratégique dont le poids économique et le potentiel de croissance sont considérables. Le 5ème Conseil Stratégique des Industries de Santé a rappelé que **la recherche partenariale demeure le fondement de la compétitivité des industries et repose notamment sur la valorisation des activités menées avec le secteur académique**, source naturelle d'innovation et terreau fertile pour la création d'entreprises et de nouvelles filières industrielles. Par ailleurs, la « santé et l'économie du vivant » a été identifiée comme l'une des trois priorités techniques et industrielles du rapport « pacte pour la compétitivité de l'industrie française » de Louis Gallois en novembre 2012.

Les industries de santé, qui couvrent l'industrie du médicament, du diagnostic, mais également du dispositif médical et d'une partie des biotechnologies, représentent un secteur important en Europe et en particulier en France, qui **recèle encore un important potentiel de développement**. Des domaines comme les nanotechnologies et la nanomédecine, le développement potentiel de la médecine dite personnalisée, les interfaces entre les **technologies de l'information et la santé**, notamment la e-santé, et les dispositifs associés, illustrent le potentiel d'innovations qui pourraient être mis à la disposition du citoyen. Ainsi, la **dynamisation des secteurs innovants comme les dispositifs médicaux, l'imagerie, la « e-santé », la chirurgie ou encore la robotique** sont devenus une nécessité, voire même une urgence, d'autant plus que ces secteurs reposent sur une recherche fondamentale française de très haut niveau.

Parallèlement, les **industries de santé évoluent, allant dans le sens d'une plus grande externalisation de leur recherche, de plus en plus pratiquée dans le cadre de partenariats ouverts avec la recherche académique**. Il s'agit d'un mouvement très important, en particulier de grandes firmes pharmaceutiques, et qui se développe dans une dimension internationale. Il est important que la recherche française en biologie-santé, de très bon niveau international, y trouve sa place. La recherche partenariale constitue un axe important du Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) et du Comité stratégique de filière « industries et technologies de santé » et les actions développées en partenariat entre Aviesan, Ariis et les pôles de compétitivité s'inscriront dans le cadre des mesures retenues lors du prochain CSIS et dans le contrat de filière.

Bien que « l'innovation ne se décrète pas », le travail prospectif mené par les différents acteurs réunis au sein d'Aviesan permet d'identifier certains domaines prioritaires à forts enjeux scientifiques et économiques pour les années à venir, dont il est indispensable d'accompagner le développement et le transfert, dans le cadre d'une stratégie concertée :

- **L'imagerie (biologique et médicale)**, qui joue un rôle croissant dans les pratiques cliniques et s'impose déjà comme une technologie clé de la médecine personnalisée de demain. Les développements actuels de l'imagerie couvrent à la fois le domaine du **diagnostic** (pour les maladies neurodégénératives par exemple ce qui nécessite le développement de biomarqueurs plus nombreux et mieux ciblés), de la **caractérisation des stades pathologiques** permettant une classification plus précise, et de **l'orientation thérapeutique** ;
- Les **dispositifs et nouvelles méthodes de diagnostic** : outre l'imagerie, les tests biologiques sur cellules souches iPS par exemple, la recherche de biomarqueurs spécifiques, la génétique, permettent des approches inédites ;
- **les thérapies innovantes** : immunothérapies, médecine régénératrice, hémostase... Des progrès récents dans l'identification des mécanismes moléculaires et génétiques responsables de maladies tumorales mais aussi métaboliques ou dites « rares » ont été obtenus,
- les **thérapeutiques dites « ciblées »** (sur un circuit pathologique) : nombre de thérapies émergentes sont concernées grâce aux progrès réalisés dans les domaines de **l'ingénierie cellulaire et tissulaire** (thérapie génique, réparation tissulaire, cellules souches, prothèse, biomatériaux : os, cartilage, peau, vaisseaux...) et la **conception de nouveaux médicaments**, prenant en compte les changements d'absorption et de biodisponibilité spécifiques (ex liés à l'âge). Il faut noter que très peu d'essais cliniques incluent des personnes âgées ce qui rend ces questions difficiles à traiter.
- Les **biotechnologies**, ainsi que les **dispositifs innovants pour la santé**, dont l'essor est continu. Les enjeux scientifiques et technologiques sont de taille comme le remplacement de fonctions biologiques altérées ou insuffisantes : bio-ingénierie, bio-matériaux, micro/nanotechnologie et électronique avec le développement possible de simulateurs, implants ... Dans ces secteurs les perspectives économiques et industrielles sont majeures.
- Les **applications des technologies de l'information et de la communication au service de la personne**, qui représentent un enjeu scientifique, médical et social considérable. Les retombées économiques sont attendues en termes de réduction des coûts liés à la santé, mais également en termes de créations d'entreprises et d'emplois. A titre d'exemple, dans le domaine de la chirurgie mini-invasive guidée par l'image, les premiers succès sont apparus il y a une dizaine d'années, et l'extension à d'autres pratiques chirurgicales et médicales, rendue possible grâce à une imagerie sophistiquée, l'informatique, la robotique et des technologies de télécommunication avancées, reste prometteur. L'**e-santé** est également au cœur des stratégies actuelles, tant au niveau national qu'europpéen.

A travers les dossiers médicaux électroniques, auxquels pourront être reliées l'ensemble des analyses biologiques mais également d'imagerie c'est une autre façon d'appréhender le diagnostic et la décision des soins à délivrer qui va se développer. La télésurveillance facilitera l'accès aux soins et au diagnostic aux patients en perte d'autonomie, ou souffrant de maladies chroniques et à ceux vivant dans des zones moins urbanisées. Les enjeux globaux de l'e-santé sont donc de réussir une adaptation majeure de l'offre de soin « bousculée » par la transition épidémiologique, l'évolution démographique et l'évolution des pratiques médicales, tout en prenant en compte l'acceptabilité pour le patient et sa confiance.

- Enfin, les besoins en matière de **modélisation et de simulation** sont importants, le recours à ces méthodologies pour l'innovation en matière de santé est encore faible, mais représente un fort potentiel pour des projets dans le domaine pharmaceutique notamment.

Par ailleurs, l'innovation issue des laboratoires de recherche académique en biologie a des domaines d'applications très larges qui vont bien au-delà du seul secteur de la santé, parmi lesquels on peut citer **l'éducation, l'informatique, la robotique**. La nature des questions abordées par exemple dans le domaine des neurosciences peut avoir de fortes implications dans le développement des sciences de l'ingénieur (**interface homme-machine, réalité augmentée...**), mais aussi dans le domaine de l'éducation avec le développement de logiciels adaptés à la mémorisation, de nouveaux modes d'apprentissage, etc. Il est ainsi nécessaire, dans une stratégie globale sur le transfert de la recherche académique en science du vivant vers des applications utiles à la société, de préserver une vision large des innovations possibles.

Plus généralement, c'est en grande partie sur les **innovations de rupture et les avancées au front de science** que se feront les grandes avancées de demain. Au-delà des progrès propres à chaque discipline, les innovations potentielles sont issues des **rencontres, des confrontations, de la remise à plat d'un certain nombre de paradigmes propres à chaque discipline**. En effet, **la recherche technologique et l'innovation ne se réduisent pas à la recherche conduite en partenariat avec l'industrie**.

L'encouragement de ces différents domaines prometteurs passe par un certain nombre d'actions transverses :

- o Le **soutien aux plateformes nationales**, notamment soutenues dans le cadre des investissements d'avenir, aux cohortes, de l'accès aux grandes bases de données médico-administratives, mais aussi aux centres de ressources biologiques.

- La nécessité de **renforcer l'inter-disciplinarité** : c'est à l'interface des disciplines que se placent les grandes avancées de demain. La **biologie des systèmes**, associant biologie, imagerie, modélisation mathématique, biochimie, est un bon exemple permettant d'ouvrir de nouvelles perspectives. Cette interdisciplinarité se pense tant en termes de disciplines scientifiques que de technologies et méthodes d'exploration du vivant.
- La création de **zones de dialogue indispensables à la coordination entre partenaires multiples** (universités, organismes de recherche, établissements de santé, usagers, industriels, partenaires économiques). Dans ce domaine, les 6 Instituts Hospitalo-Universitaires et plus particulièrement l'Institut de recherche Technologique BioAster dans lequel les industriels et PME sont fortement impliqués, sélectionnés par le programme Investissement d'Avenir, doivent être considérés comme des structures pilotes.
- Le **renforcement de la recherche translationnelle** par des actions communes de formation, d'animation et de coordination des centres et réseaux de médecine translationnelle en s'appuyant sur les structures existantes (IHU, réseaux des CIC, des CRNH, FCRIN, biobanques, cohortes...) et les pôles de compétitivité .
- Le **travail en amont avec les usagers (patients et médecins) et industriels** : il est essentiel de mettre en place une validation précoce des développements par l'usage, essentielle au succès des projets innovants. Les domaines de valorisation stratégiques récemment mis en place dans le cadre de Covalliance contribuent à renforcer cette vision.
- La **poursuite des actions en termes de simplification des circuits de valorisation**, engagée et soutenue dans le cadre de Covalliance. Les différentes politiques en faveur de l'innovation ont en effet abouti à une diversité de dispositifs et de structures, aux objectifs complémentaires, mais qui dans les faits sont parfois peu lisibles, et répondent à des réseaux de contraintes parfois incompatibles.
- La mise en place d'une réflexion sur la manière de **mieux exploiter l'énorme quantité de données médicales** recueillies lors de la prise en charge des patients
- L'utilisation, avec une prise de risque plus importante, des fonds et financements mis en place : InnoBio (CSIS 2009), maturation (SATT), etc afin de favoriser le transfert à partir de la recherche publique.

- Le développement de **centres d'innovation et laboratoires communs entre recherche publique et recherche privée**, ainsi que le soutien à toute action favorisant le développement d'une culture partagée entre le privé et les cliniciens, et une meilleure visibilité réciproque
- Une meilleure prise en compte de l'interdisciplinarité, de la valorisation de la recherche et l'esprit d'entrepreneuriat dans **l'évaluation de la carrière des chercheurs du secteur académique**.

#### IV. Des défis sociétaux transverses

La portée inédite des changements planétaires (changements climatiques, dégradation des ressources naturelles et de l'environnement, demandes croissantes en énergie, explosion démographique) pose de graves problèmes relevant de différents défis sociétaux : sécurité alimentaire à la fois quantitative et qualitative, innovation en matière de rationalisation de la production et utilisation des richesses naturelles, nécessité d'une transition énergétique, gestion des ressources pratiquée dans le respect de l'environnement.

Les recherches menées dans le périmètre d'Aviesan sont essentielles pour contribuer à aborder ces défis, en complémentarité avec celles menées dans d'autres Alliances, notamment AllEnvi, Athéna et Ancre, et au CNRS. Elles s'inscrivent dans les domaines suivants, les angles d'étude propres aux équipes d'Aviesan étant explicités :

- La compréhension des voies métaboliques et biochimiques impliquées dans la production et transformation de la biomasse, abordée principalement sous l'angle de la physiologie et de la biologie structurale ; lien aux défis de sécurité alimentaire et de gestion des ressources.
- L'étude de la reproduction et du développement embryonnaire et post-embryonnaire ; lien au défi de rationalisation des productions animales et végétales.
- La connaissance de la biodiversité, abordée sous les angles de la biologie intégrative, de la génomique et de l'évolution et du développement : exploration des branches méconnues de l'arbre du vivant, études des modes et milieux de vie, en privilégiant les formes marines, quasi-inexplorées ; liens aux défis de sécurité alimentaire et de gestion des ressources.
- L'étude de l'adaptation des organismes aux contraintes biotiques et abiotiques ; lien au défi de gestion des ressources.

- L'étude des microbiomes, pour leurs liens aux défis de nutrition (microbiote intestinal), de sécurité alimentaire, mais aussi de la transition énergétique (biomasse, utilisation des micro-organismes pour la production d'éléments à vocation énergétique) et de la gestion des ressources (connaissance de la biodiversité).
- L'écotoxicologie ; liens aux défis de sécurité alimentaire et de rationalisation des productions animales et végétales.
- Les questions de société relatives aux nouvelles technologies, et plus généralement, les réflexions suscitées par les sciences humaines et sociales sur des thématiques liées à la santé, sont à approfondir.

## V. Propositions organisationnelles

L'ensemble des enjeux décrits plus hauts, qu'ils soient liés aux besoins et attentes sociétales, à la nécessité de soutenir la dynamique d'excellence des équipes françaises pour tenir la compétition mondiale, ou encore qu'ils soient prometteurs en termes de retombées économiques, appellent des mesures et actions exigeantes et efficaces, qui sont listées ci-dessous.

### *→ Créer et entretenir un environnement de recherche favorable à la conduite de recherches risquées et innovantes, au plus haut niveau international*

- La créativité des individus et des équipes passe par une limitation **des contraintes administratives et réglementaires, tant au niveau national, européen qu'international**. Au sein d'Aviesan les membres s'attacheront, en relation avec le Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, à contribuer à la **simplification et à la réactivité des procédures administratives**, dans différents domaines (harmonisation des pratiques, attractivité des meilleurs chercheurs et procédures de recrutement, évaluation, gestion opérationnelle des laboratoires, systèmes d'information, limitation de la complexité des structures...).
- Disposer d'un environnement de recherche favorable et optimisé commence au niveau des sites, par une bonne coordination des politiques de recherche, vers l'élaboration d'**une vision scientifique coordonnée sur les sites** et un **renforcement des synergies entre universités, CHU et organismes**, et plus généralement entre opérateurs locaux et nationaux.
- Une meilleure connexion avec les hôpitaux à la recherche fondamentale, la facilitation de la mise en œuvre d'**une recherche clinique de pointe dans les CHU**, et plus généralement l'existence de passerelles entre médecine et

recherche, sont à développer. L'ensemble favorisera une allocation optimisée des moyens sur des priorités identifiées en commun, tout en servant l'objectif d'attractivité de la France pour les communautés scientifiques internationales.

- Il sera par ailleurs indispensable d'assurer le **suivi scientifique et stratégique des projets structurants** tels que les infrastructures nationales en biologie santé, les IHU, les IRT, les grandes cohortes, en lien avec les plateformes Ibisa. Les **plateformes distribuées** sont tout particulièrement importantes pour l'ensemble des priorités scientifiques identifiées plus haut, et deviennent indispensables au secteur de la biologie et de la santé, avec le développement exponentiel des approches à haut débit, du besoin de stockage et traitement de données, les approches massives in silico, et le développement de technologies ouvrant de nouveaux horizons, comme le séquençage de nouvelle génération, et plus généralement le recours à des équipements mutualisés dont les financements ne peuvent être assurés par une seule institution et pour un site unique.

**→ Insérer des recherches françaises résolument dans le cadre exigeant des coopérations européennes et de la compétition internationale**

- Au niveau européen, Aviesan a vocation à jouer pleinement son rôle dans la construction de **l'espace européen de la recherche** et à y promouvoir les sciences de la vie et de la santé. Ainsi l'Alliance accompagnera la **mise en place de projets européens d'envergure dans le cadre d'Horizon 2020**, notamment en accentuant les synergies avec des projets conduits à l'échelle nationale. Aviesan sera ainsi l'interlocuteur clé pour la mise en œuvre des initiatives de **programmation conjointe (Maladies Neurodégénératives, Résistance antimicrobienne, Alimentation saine pour une vie saine)**, des initiatives technologiques conjointes (IMI) favorisant les partenariats public-privé ainsi que pour le développement des **infrastructures de recherche paneuropéennes de la feuille de route ESFRI**. L'Alliance s'assurera de l'efficacité du Point de Contact national Santé, Evolution démographique et Bien-être en termes d'information, de conseils et de suivi et accompagnera la mise en œuvre d'actions pilotes innovantes, comme la réalisation à l'échelle européenne **d'appels à projets thématiques synchronisés entre plusieurs agences nationales de financement**. Au-delà, Aviesan contribuera à définir les orientations stratégiques et scientifiques des politiques européennes, par la participation active de représentants français de haut niveau dans les instances européennes clés (ERAC, HIROs, ESFRI, Board ou Direction des Initiatives de programmation conjointe, SRG de IMI, AG de EDCTP, Chairs de panels ERC, Science Europe...).

- Une réflexion sur les **partenariats internationaux** sera à susciter, suivant les principes d'excellence scientifique, de complémentarité et de réciprocité. Il est en effet important de parvenir à une cohérence entre la capacité de soutenir la dimension internationale des projets, avec leur degré de priorité nationale, en s'appuyant sur des outils opérationnels de coopération internationale communs aux membres d'Aviesan (ex : développer une capacité de soutenir des projets entrant dans les feuilles de route de coopérations bilatérales, prévoir une démarche propre aux pays du Sud et aux pays du Maghreb...).
- Une des clés du maintien au plus haut niveau de la recherche nationale en sciences de la vie et de la santé réside dans la **capacité à attirer et intégrer de jeunes chercheurs et de jeunes équipes prometteuses**, dans un environnement favorable à leur développement. Sans occulter la spécificité de chaque appel d'offres, et en tenant compte de la gestion prévisionnelle des emplois, une **meilleure articulation et complémentarité des programmes visant à soutenir les jeunes chercheurs** et le développement de leur autonomie sera recherché et les actions de **soutien aux candidats ERC** seront à renforcer. Les synergies entre l'ERC et les dispositifs nationaux sont essentielles : il faut noter qu'environ la moitié des lauréats Starting grants ont également été lauréats du programme ATIP-Avenir.
- L'attractivité envers de jeunes chercheurs prometteurs n'a de sens qu'à la condition de **simplifier les modalités d'accueils de jeunes doctorants et jeunes chercheurs post-doctorants étrangers prometteurs**, pour créer les conditions favorables au développement de collaborations scientifiques d'excellence et à consolider ainsi la place de la recherche française en sciences de la vie et de la santé sur la scène internationale.

**→ Se donner tous les moyens de dépasser les frontières entre disciplines et sur le plan du positionnement des recherches, pour rendre naturel le passage de la recherche au soin et réciproquement**

- Sur l'ensemble des domaines cités plus haut, Aviesan a pour objectif de **renforcer la recherche translationnelle**, et de contribuer à une **recherche clinique compétitive aux plans européen et mondial**, promue par des acteurs académiques ou industriels. Cela implique notamment des procédures simplifiées. A ce titre, **l'indispensable coordination entre les Ministères chargés de la santé et de la recherche**, et les différents dispositifs disponibles, sera à poursuivre pour assurer la **cohérence et la complémentarité des dispositifs de financement de la recherche clinique et translationnelle**. Plus généralement une réflexion devra être conduite sur la manière d'augmenter la proportion d'enseignants-chercheurs hospitalo-universitaires s'engageant dans la recherche.



- De la même façon, un **Programme national de recherche en santé publique et en sciences humaines, économiques et sociales de la santé** mutualisant, ou coordonnant, dans une perspective pluriannuelle, l'ensemble des financements publics (et ceux émanant des organismes de protection sociale) est une absolue nécessité pour maintenir et accroître la compétitivité de ces domaines de recherche et leur rôle d'aide à la décision des politiques publiques de santé.
- Pour accompagner l'ensemble de ces évolutions, et les décliner au travers de programmes de recherche **ambitieux scientifiquement et pertinents socialement**, il conviendra d'impliquer aux différents niveaux d'élaboration de ces programmes, les associations de patients particulièrement concernées par leurs thématiques, en favorisant la création d'instances de dialogue dédiées.
- Par ailleurs, des réflexions spécifiques en matière de **formation** devront être conduites, en particulier sur la manière d'accompagner les évolutions conceptuelles et technologiques, qui sont de plus en plus rapides, et d'intégrer la nécessaire pluridisciplinarité dans la formation (médecine/sciences, biologie/chimie, physique, ingénierie et robotique, mathématiques, bioinformatique,...), notamment aux niveaux pré-doctoral et doctoral. Une réflexion sur la définition et la promotion de **parcours de formation innovants pour les jeunes médecins** (ex MD-PhD) est tout particulièrement à conduire, ainsi que le soutien à des écoles de **l'Innovation Biologique et Biomédicale** pour sensibiliser les jeunes doctorants aux enjeux et métiers du secteur des biotechnologies et de la santé.

## ANNEXE

---

### Objectifs et méthode

Le présent document stratégique a été élaboré par les étapes et grâce aux travaux suivants :

**-chaque Itmo a produit un document stratégique** permettant de mettre en avant forces, faiblesses et propositions relatives à son domaine de recherche. Ces documents sont publiés depuis la première quinzaine de mai sur le site [www.aviesan.fr](http://www.aviesan.fr), et présentent de façon détaillée l'état des recherches et les orientations à privilégier.

**-le 24 avril, à l'Institut Pasteur, les experts des Itmos ont été réunis**, en présence des membres et membres associés d'Aviesan, les principaux enjeux (front de sciences, défi santé, évolutions technologiques, défis organisationnels) ont pu être discutés à cette occasion

**-le 13 mai, les partenaires du monde économique** concernés par les sciences de la vie et de la santé (pôles de compétitivité impliqués en santé, IRT, ARIIS, ...) ont été réunis pour participer à l'élaboration du volet innovation / industries de santé de la contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche

**-les groupes Aviesan Europe, Aviesan International et Aviesan Sud** apporteront leurs éclairages

-un échange avec les **autres Alliances et le CNRS** a permis d'identifier les domaines d'interface ou communs, un groupe de travail concernant numérique et santé est notamment en place avec Allistene.

# **Contributions des Instituts Thématiques Multi-Organismes (ITMO)**



## **Institut thématique multi-organismes**

# **Bases moléculaires et structurales du vivant**

## INTRODUCTION- CONTEXTE

Le développement des connaissances sur les systèmes biologiques passe nécessairement par la compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents. Caractériser mais aussi déconstruire les processus biologiques et les machineries moléculaires à l'œuvre dans le fonctionnement et les dysfonctionnements des systèmes vivants, qu'il s'agisse de l'homme (santé, pathologies systémiques et infectieuses, vieillissement, bien-être) ou des autres espèces de l'environnement (équilibres environnementaux, alimentation, éco-services) reste une nécessité et un préalable, pour des objectifs plus généraux tels que :

- modéliser le fonctionnement des systèmes biologiques en vue d'une véritable capacité de prédiction
- identifier de nouveaux marqueurs diagnostiques, de nouvelles cibles thérapeutiques,
- améliorer les méthodes de "biosensing" environnemental
- enrichir l'arsenal des outils de la bioéconomie et améliorer les processus biologiques utilisés dans ce secteur (chimie verte et bioremédiation)

Dans une démarche de biologie des systèmes, un des défis majeur est de décrypter, à l'échelle d'une cellule, d'un tissu, d'un organe, voire d'un organisme vivant, le fonctionnement dynamique d'un ensemble d'acteurs moléculaires dont des complexes constitués de protéines et/ou acides nucléiques et/ou lipides et/ou glycannes. Comprendre un système dynamique, coordonné au niveau cellulaire n'est rendu possible que par l'intégration d'un ensemble d'approches et d'échelles. C'est un des enjeux de la biologie structurale intégrative (BSI), de caractériser des systèmes moléculaires de complexité croissante dans des environnements au plus près du vivant. Cette intégration se fait à deux niveaux. D'une part, l'intégration au niveau de l'utilisation et du développement des différentes technologies expérimentales et computationnelles, doit rendre possible des synergies multi-résolutives dans l'espace et dans le temps. D'autre part, l'intégration multi-échelle de données hétérogènes, structurales mais aussi fonctionnelles, a pour but d'intégrer les aspects atomiques et cellulaires, voire tissulaires.

Dans ce contexte la thématique "Bases moléculaires et structurales du vivant" recouvre l'étude des systèmes biologiques, de leur dynamique, des interactions et inter-conversions, du niveau moléculaire au niveau cellulaire, ainsi que la compréhension de l'organisation de la cellule. Elle concerne aussi l'identification de composés naturels ou synthétiques permettant d'interférer avec le fonctionnement de la cellule. L'ITMO BMSV se propose de promouvoir et dynamiser les recherches visant à :

- Comprendre, visualiser et quantifier des mécanismes permettant aux composants moléculaires d'œuvrer ensemble dans leur environnement cellulaire, dans le cadre d'un processus biologique donné
- Mettre en place des approches interdisciplinaires et manipuler des systèmes biologiques avec une précision moléculaire pour atteindre cet objectif.

(voir détails dans le document d'orientation stratégique de l'ITMO BMSV -

[http://www.aviesan.fr/fr/content/download/4221/37618/file/BMSV\\_PlanStrategique\\_Janv2011.pdf](http://www.aviesan.fr/fr/content/download/4221/37618/file/BMSV_PlanStrategique_Janv2011.pdf))

## Les grands enjeux scientifiques et technologiques dans le domaine BMSV pour les années à venir viseront à :

- Rechercher et caractériser de nouvelles fonctions biologiques
- Développer l'étude des constituants biochimiques des cellules, protéines et aussi acides nucléiques, sucres complexes, lipides
- Intégrer les données moléculaires pour la compréhension des systèmes complexes multi-échelles
- Poursuivre l'acquisition des données de type "omique" en vue de la modélisation du vivant, promouvoir la métabolomique
- Développer et appliquer de nouveaux outils de modélisation des systèmes biologiques
- Promouvoir la Biologie Synthétique
- Favoriser la conception rationnelle de nouvelles molécules thérapeutiques
- Développer une politique rationnelle d'équipement pour la biologie sur le long terme
- Soutenir et favoriser la pratique de l'interdisciplinarité dans le domaine BMSV

Ces enjeux se déclinent ci-après en recommandations ou propositions, intégrant nos atouts et faiblesses.

## Atouts et faiblesses dans le domaine BMSV

- La France compte un grand nombre de groupes très performants, reconnus au plus haut niveau international dans le domaine BMSV ; elle se situe au 4<sup>ème</sup> rang mondial si on tient compte à la fois du nombre et de la visibilité relative des publications (voir Annexe Etat des lieux). On peut citer comme exemple les domaines des substances naturelles à propriétés pharmacologiques, la biologie structurale et biophysique, la biologie des acides nucléiques et les mécanismes de régulation de l'expression génique.

Néanmoins, le domaine BMSV est traditionnellement moins doté que certains autres domaines, la génétique par exemple. La mise en place en 2011 d'un sous-domaine spécifique dans le programme blanc avec un contour précis BMSV (SVSE8) est une avancée importante qui permet à la communauté de s'identifier clairement. Les investissements d'avenir ont aussi donné l'opportunité à la communauté BMSV de présenter ses questionnements dans le cadre des évolutions les plus récentes de la biologie intégrative. Ces programmes nationaux ainsi que les programmes européens de type ESFRI sont des atouts indéniables pour la communauté même si les moyens associés restent insuffisants.

- Le domaine BMSV est par essence inter(multi)-disciplinaire dans la mesure où il oblige à un décloisonnement des disciplines scientifiques ou des spécialisations, ce qui est souvent difficile. L'effort doit être mis sur le dialogue entre communautés scientifiques d'horizons différents, sans oublier la formation de nouvelles générations de doctorants qui est absolument nécessaire.

L'organisation et la structuration de la recherche en France, autour des équipes regroupées en centres/laboratoires, augmente les possibilités d'interaction et de collaboration. En principe, un tel environnement est plus adapté que l'organisation anglo-saxonne pour favoriser la recherche interdisciplinaire.

Toutefois, le cloisonnement entre disciplines qui existe chez les opérateurs de recherche, couplé au mode de décision et de recrutement, entravent le

développement et l'essor de domaines d'interface. Ainsi est-il très difficile de mettre des ressources conséquentes (en personnels, en formation, en immobilier, en instrumentation) dans un domaine en émergence.

- Les progrès en BMSV sont hautement dépendants, du développement d'approches expérimentales et d'instruments nouveaux, et de très grandes infrastructures (TGIR). L'existence d'IBiSA, programme national de plateforme et de gros instruments, est un atout précieux pour un domaine qui s'appuie fortement sur des développements méthodologiques. Par ailleurs, les investissements d'avenir ont conduit à la création d'infrastructures nationales distribuées qui sont des atouts indiscutables pour les domaines concernés et qui positionnent idéalement la France pour les futures créations d'infrastructures européennes.

L'existence des postes permanents d'ingénieurs de recherche est d'une importance capitale pour ces domaines très techniques. En effet, cette catégorie de personnels confère un avantage compétitif très significatif par rapport au système anglo-saxon. Néanmoins, il demeure encore des difficultés pour assurer la maintenance et la jouvence de parcs instrumentaux coûteux sur le moyen/long terme ainsi que pour disposer d'ingénieurs statutaires en nombre suffisant pour accompagner les efforts très significatifs qui ont été réalisés en termes d'équipements.

- La faiblesse globale de la recherche industrielle, en particulier en biotechnologie et en bio-pharma, diminue l'attractivité de la filière en France, alors que, ailleurs dans le monde, de telles formations sont très recherchées par les laboratoires privés. Cette faiblesse freine aussi le transfert de technologie et le développement de nouveaux produits et procédés en biotechnologie et en bio-pharma.

Concernant l'interface chimie-biologie, il existe un intérêt fort de l'industrie pharmaceutique qui se traduit par la mise en place de passerelles public-privé comme l'ARIIS et d'initiatives pour la création de structures mixtes. Cependant, les interactions entre recherche académique et industrie pharmaceutique sont souvent limitées à la prestation de service et les structures d'accompagnement permettant d'apporter la preuve du concept et le transfert de candidats-médicaments ou d'outils de criblage vers l'industrie est insuffisant.



## GRANDS ENJEUX & PROPOSITIONS

### RECHERCHER ET CARACTERISER DE NOUVELLES FONCTIONS BIOLOGIQUES

Les programmes de génomique et post-génomique ont débouché sur l'identification d'un nombre considérable, de gènes codants pour des protéines de fonction inconnues et d'ARN non codants. L'effort de recherche des fonctions associées à ces espèces moléculaires doit être poursuivi. Même si les approches à grande échelle sont en mesure de fournir des indices concernant ces fonctions inconnues, le(s) rôle(s) précis au sein des systèmes biologiques ne peut(peuvent) souvent être établi(s) que par des expérimentations *ad hoc*.

Si la caractérisation des génomes, transcriptomes et protéomes a connu des avancées importantes, l'analyse des modifications post-traductionnelle (PTMs) ainsi que le répertoire des glucides (glycome) et des lipides (lipidome) sont insuffisamment connus et exploités. Leur étude nécessite encore des développements technologiques dédiés qui permettront la découverte de classes pharmacologiques originales, qui souffre d'un retard alarmant.

#### Recommandations / Propositions

- Poursuivre l'effort de recherche fondamentale en biologie cellulaire, biologie moléculaire, biochimie, biophysique, les dernières étant des disciplines parfois « délaissées » au profit d'autres plus nouvelles. Les approches expérimentales sur des cellules uniques ou des molécules uniques, et plus généralement la biologie structurale intégrative, sont susceptibles d'apporter des éclairages originaux sur la fonction des acteurs nouveaux, sur les rôles additionnels de macromolécules connues grâce à une caractérisation de plus en plus précise des interactions moléculaires et de leur dynamique. Des approches telles que la spectrométrie de masse, la microscopie à force atomique, la microscopie corrélative photons/électrons, pour ne citer que quelques exemples, sont essentielles à une biologie structurale vraiment intégrative et doivent être développées.
- Renforcer les thématiques autour de l'ARN et des complexes ribonucléoprotéiques, RNP, sur les mécanismes de reconnaissance ARN-ARN, ARN-protéine, thématiques qui sont au premier rang des préoccupations actuelles de la recherche fondamentale au niveau international (i.e., programmes prioritaires aux USA, en Allemagne...)
- Créer les conditions pour mener de manière conjointe et en concertation, recherche amont et recherche appliquée et/ou médicale, puisque les dérégulations de l'expression des gènes conduisent à des pathologies. Des développements biotechnologiques pourraient aussi émerger de l'étude mécanistique de la régulation.

### POURSUIVRE L'ACQUISITION DES DONNEES DE TYPE "OMIQUE" EN VUE DE LA MODELISATION DU VIVANT

Aujourd'hui un des enjeux réside dans le fait d'améliorer l'intégration des données de type omique avec le fonctionnement des systèmes, d'établir les corrélations entre les phénotypes omiques et les phénotypes "opérationnels" (états physiologiques et physiopathologiques des cellules, des organismes), et de parvenir à établir les liens

de causalité entre génotype et phénotype. La comparaison et l'intégration des données transcriptomique et protéomique devraient aussi permettre une meilleure annotation des génomes.

### Recommandations / Propositions

- Poursuivre les développements en protéomique, pour analyser finement la dynamique de systèmes biologiques

Exemple : Analyse de la dynamique de complexes protéiques liés à des maladies rares ou impliqués dans des voies de signalisation (par exemple des voies passant par des récepteurs qui sont des cibles pharmacologiques).

- Promouvoir la métabolomique et la développer pour analyser fonctionnellement les réseaux métaboliques

Exemple : Analyse du remodelage (topologie, distribution des flux métaboliques) des réseaux métaboliques en réponse à des perturbations (normales ou pathologiques) des systèmes de régulations : analyse mécanistique du lien entre génotype et phénotype fonctionnel.

- Soutenir la RNP-omique, pour analyser finement la dynamique des interactions entre biomolécules (ARN-ARN, ARN-protéine...)

Exemple : Analyse de la structure et de la dynamique des complexes RNP et de leurs réseaux en réponse à des stress abiotiques et biotiques.

- Soutenir les approches de criblage (siARN et petites molécules chimiques) mises en œuvre pour identifier les acteurs moléculaires responsables d'un phénotype particulier

- Lancer des projets « multi-omique »

Exemple : Mobiliser plusieurs infrastructures nationales dans le but de réaliser l'analyse couplée

des génome, métabolome et protéome d'un organisme (unicellulaire ou pluricellulaire) d'intérêt.

### **DEVELOPPER ET APPLIQUER DE NOUVEAUX OUTILS DE PREDICTION ET DE MODELISATION**

Les données quantitatives accumulées massivement sur des systèmes biologiques plus ou moins complexes permettent d'aborder la modélisation du vivant. Il s'agit d'utiliser ces données pour réaliser des prédictions du fonctionnement du vivant à partir de l'élaboration et l'application d'une ou plusieurs théories. Pour mettre au point des modèles qui font sens sur le plan biologique, les développements de méthodes d'intégration des données multi-échelles (données temporelles et données spatiales) et de nouvelles approches de modélisation doivent être poursuivis.

Les spécificités du périmètre BMSV concernent les champs d'application où, même si la molécule joue un rôle central, les échelles sont multiples (de l'atome à la cellule), les données hétérogènes (structurales, fonctionnelles). On peut citer les champs d'application suivants :

- Chimie/Biochimie computationnelle
- Biologie moléculaire computationnelle

- Réseaux de régulation moléculaires et leur dynamique
- Organisation spatio-temporelle de la molécule
- Organisation spatio-temporelle des molécules dans la cellule
- Structuration des données « omiques », analyse statistique et recherche d'information pertinente

De manière générale, les outils de modélisation connaîtront une importance croissante en santé (physiologie et physiopathologie, conception rationnelle de principes actifs, ...) et en biotechnologie (réseaux métaboliques).

### Recommandations / Propositions

- Attirer de manière urgente des mathématiciens et physiciens pour appliquer leurs compétences dans les domaines des sciences du vivant et de la bio-santé afin de combler la carence actuelle de telles expertises dans ces domaines
- Attirer également en amont, des étudiants et post-doctorants. Les encadrements doctoraux sont globalement établis dans ce domaine mais ils resteront toutefois limités si les débouchés industriels ne se développent pas (voir plus bas Soutenir l'interdisciplinarité)
- Favoriser l'émergence de structures d'échanges interdisciplinaires, permettant de développer des programmes de recherche entre chercheurs issus de différentes disciplines, alliant la modélisation physique et mathématique à la biologie expérimentale. On peut donner de nombreux exemples à l'étranger où des centres interdisciplinaires ont été conçus (BioQuant à Heidelberg, OCCAM à Oxford, MathBiosciences Institute à Ohio State University...).

## **PROMOUVOIR LA BIOLOGIE SYNTHETIQUE**

La biologie synthétique (BS) devrait progressivement s'imposer comme une des approches majeures pour le développement de la bio-économie. En dépit de l'intérêt qu'elle suscite et de l'existence de quelques projets, soutenus récemment dans le cadre des Investissements d'avenir (TWB, SYNTHACS), sa montée en puissance reste lente en France. Il est vrai qu'à ce jour, elle concerne plus un ensemble de technologies qu'un nouveau champ scientifique. La BS permet cependant d'aborder des questions fondamentales, aussi bien nouvelles que formulées de longue date.

*Pousser les limites technologiques.* La BS repose sur un ensemble de connaissances et de techniques dont les limites sont parfois loin d'être connues et/ou comprises. Certaines techniques demeurent des tours de force expérimentaux. Il importe que des équipes françaises se familiarisent avec ces techniques de pointe. Parmi les plus importantes de ces techniques, on peut mentionner les outils de manipulations de gènes et de génomes, l'ingénierie métabolique, les systèmes hôtes / châssis.

*Développer la BS comme outil de recherche fondamentale.* Très peu de phénomènes biologiques fondamentaux ont été abordés par des approches de BS à ce jour. Mais comme ce fut le cas pour le génie génétique, la BS pourra contribuer à aborder de nouvelles questions fondamentales, par exemple en tentant de

comprendre la mise en place des solutions retenues par l'évolution dans l'élaboration de structures et de processus biologiques majeurs (métabolisme central, aérobiose, organites cellulaires, machineries moléculaires).

*Encourager les industriels et favoriser les réalisations avec le secteur académique.* Un des freins majeurs demeure le frein économique. Sur le plan strictement économique il est possible que les solutions de la bio-économie ne soient pas compétitives. Dans un tel contexte les industriels ne feront pas ce choix. Seule une incitation réglementaire les y poussera. Les pays en émergence et nouvellement industrialisés auront à faire face aux mêmes problèmes environnementaux et viendront à la bio-économie. Il s'agit d'une question stratégique, l'Europe doit investir sur le long terme pour ne pas se laisser distancer.

*Mieux connaître et maîtriser les questions sur les disséminations de systèmes biologiques.* La question des dangers avérés ou potentiels de disséminations accidentelles ou intentionnelles (bioremédiation, bioaugmentation, bioterrorisme) d'OGM n'a été abordée que de manière très limitée dans le passé. Elle se posera de manière primordiale dans le futur et nécessitera la mise en place de démarches expérimentales rigoureuses et robustes.

*Démontrer l'utilité économique et sociale.* Emporter l'adhésion du public pour la BS dans le contexte actuel de rejet des OGM est un objectif difficile et pourtant indispensable. Il semble important de pratiquer un maximum de transparence, ne pas occulter les problèmes et les incertitudes, admettre les erreurs, encourager généralement les scientifiques à s'expliquer et à participer au débat public à tous les niveaux, former des scientifiques spécifiquement au débat public, fournir des exemples positifs, mettre dans la balance les avantages et les inconvénients (cf plus haut Disséminations).

### Recommandations / Propositions

Le développement de la BS nécessite de :

- Progresser dans les technologies clés de la BS
- Rapprocher les acteurs impliqués dans la Biologie des systèmes avec ceux qui souhaitent développer la BS
- Donner des moyens significatifs à quelques projets de BS pouvant déboucher sur des réalisations à haute utilité économique ou sociale
- Attirer les industriels et disposer d'une incitation législative au recours à des procédés durables
- Mettre en place des formations en chimie-physique-biologie-ingénierie (voir plus bas)

### **DEVELOPPER SUR LA DUREE UNE POLITIQUE RATIONNELLE D'EQUIPEMENT POUR LA BIOLOGIE**

Le domaine BMSV est très fortement dépendant d'outils technologiques onéreux : imagerie dont l'imagerie super-résolutive, biophysique (Fluorescence, Raman, AFM...), cristallisation/robotisation, RMN à haut champ, microscopes électroniques pour l'étude d'échantillons vitrifiés (cryo), RPE, spectrométrie de masse de type FT-

ICR et technologie hybride, plateforme de criblage à haut débit, les nouvelles générations de séquençage haut débit ...

Les programmes RIO-Génopoles et plus récemment IBiSA ont contribué largement au développement efficace de ces plateformes. Ces instruments d'analyse du vivant représentent non seulement des coûts d'investissement qu'il faut régulièrement renouveler (3-5 ans) mais aussi des coûts d'exploitation importants. Il est indispensable de stabiliser ces outils. Une évolution naturelle est de les placer dans des plateformes mutualisées pour plusieurs utilisateurs, sur un site donné et d'y affecter une assistance technique constante (ingénieurs d'études et de recherche).

Dans le cadre des investissements d'avenir, des infrastructures nationales distribuées ont été mise en place. Dans le périmètre BMSV sont concernées :

- Biologie structurale intégrative, avec FRISBI, French Integrated Structural Biology Infrastructure et l'Equipex CACSICE à Paris
- Imagerie cellulaire, y compris au niveau de la molécule unique avec FBI, France BioImaging
- Protéomique et métabolomique, avec ProFI, Proteomics French Infrastructure, et MetaboHUB.

Ces infrastructures impliquent des plateformes et des unités de recherche positionnées à la pointe des développements et applications dans leurs domaines respectifs. Elles sont organisées sur quelques nœuds sur le territoire national. Leur vocation est triple : (i) Pousser les développements et applications dans leurs domaines respectifs ; (ii) Offrir un service de très haute technicité aux communautés scientifiques académiques et industrielles ; (iii) Mettre en place des actions de formation qui permettront d'irriguer les plateformes qui ne font pas partie de ces infrastructures.

Cette structuration a permis la mise en place d'une politique scientifique rationalisée et claire de la France, en ce qui concerne les infrastructures européennes en biologie dans le cadre de l'ESFRI (EUuroBioImaging et INSTRUCT).

Le développement de ces infrastructures dépend aussi très largement du développement de la bioinformatique et de l'accès aux facilités de calcul intensif. La mise en place de l'Infrastructure européenne Bioinformatique en sciences de la vie ELIXIR (*European Life Sciences infrastructure for Biological Information*) ([www.elixir-europe.org](http://www.elixir-europe.org)), le développement du réseau de grille de calcul pour la biologie RENABI GRISBI (Grille, Support pour la Bioinformatique, [www.grisbio.fr](http://www.grisbio.fr)) entre neuf centres de Bioinformatique, collaborant dans le cadre du réseau RENABI ([www.renabi.fr](http://www.renabi.fr)) ainsi que la mise en place de l'Infrastructure nationale en Bioinformatique (IFB), contribuent à bâtir une infrastructure bioinformatique distribuée au service de la communauté scientifique nationale. Cette infrastructure doit notamment permettre l'essor de la biologie structurale computationnelle, qui est cruciale dans le développement de la BS intégrative.

Enfin, les grandes infrastructures de recherche que sont les synchrotrons, les sources de neutrons ou bien les RMN à haut champ, sont aujourd'hui des outils indispensables à la détermination structurale des molécules biologiques et à l'analyse multi-échelle aussi bien temporelle que spatiale des systèmes biologiques. Elles sont utilisées par de très nombreuses équipes de ce domaine.

### Recommandations / Propositions

Soutenir les Infrastructures et les Grands instruments pour la biologie sur le long terme, en synergie avec les actions structurantes du programme « Horizon 2020 », implique :

- Poursuivre et renforcer le programme IBiSA, en le coordonnant avec les investissements en équipements des universités et des régions et en le couplant à un soutien en personnel technique des opérateurs de recherche
- Maintenir, sur la base d'évaluations scientifiques, un soutien permettant de poursuivre les investissements en équipements sur les infrastructures nationales distribuées, et pérenniser les postes de personnels techniques qui sont indispensables pour mener à bien leurs missions. Le programme IBiSA avec son CS, présente la légitimité incontestable pour le suivi de ces réseaux
- Accélérer la mise en place d'une infrastructure nationale dans le domaine de la Bioinformatique, qui devra interagir de façon étroite avec d'autres infrastructures
- Faciliter et renforcer l'accès et les liens scientifiques aux grands instruments pour la biologie (TGIR)
- Maintenir l'accès de la chimiothèque nationale aux laboratoires académiques, ainsi que l'accès aux plateformes de criblage.

### **SOUTENIR ET FAVORISER LA PRATIQUE DE L'INTERDISCIPLINARITE EN BMSV**

Alors que les défis qui se présentent à notre société sont de plus en plus complexes et que, pour y faire face, il est fait appel à des connaissances dans de multiples domaines, les structures de recherche et de formation restent relativement conservatrices, « protégeant » les disciplines établies.

Le domaine BMSV est par essence multidisciplinaire, alliant chimie, physique, mathématique, informatique et biologie.

Un des points critiques en France pour le domaine BMSV est la *faiblesse des formations et filières universitaires*. Le repli général vers les disciplines principales (physique, chimie, biologie) qui a accompagné la restructuration en LMD des cursus universitaires a été dévastateur pour les disciplines d'interface, et en particulier la biochimie, la biophysique et la biologie structurale. Couplée à la tendance générale des étudiants à délaisser les filières scientifiques, cette évolution a fortement diminué le nombre de jeunes entrant dans les laboratoires pour y accomplir leurs thèses dans le domaine BMSV.

De plus, la *faiblesse globale de la recherche industrielle* s'appuyant sur ces approches rend le choix d'une formation dans ce domaine assez aléatoire pour le devenir des jeunes. Ceci a pour effet de diminuer encore plus l'attractivité de ces filières en France, contrairement à d'autres pays.

La capacité limitée des opérateurs de recherche à pratiquer une réelle interdisciplinarité, notamment dans le cadre du recrutement et de l'évaluation des chercheurs, reste un contrepond négatif important qui tend à annuler les atouts pour l'interdisciplinarité que constitue notre organisation en équipes et en centres.

L'interdisciplinarité du champ BMSV nécessite donc de mettre en œuvre des formations adaptées, aujourd'hui très rares et de réfléchir aux procédures et critères d'évaluation qui doivent être nécessairement différents des autres champs de la biologie.

### Recommandations / Propositions

- Promouvoir les formations et les filières universitaires dans les domaines interdisciplinaires et lancer un appel d'offre « Programmes doctoraux Interdisciplinaires », par exemple *via* l'ANR.

Il s'agirait de soutenir des initiatives locales, émanant d'une ou plusieurs universités/PRES/Idex, de mise en place de programmes dont l'objectif principal serait de former des (pré)doctorants dans des domaines d'interface (financement de CDD-doctoraux, workshops, environnement pour équipes d'accueil des étudiants). La majorité du financement total nécessaire pour ce type de programme de formation proviendrait de(s) université(s).

Cette proposition est élaborée sur les bases des programmes de soutien aux formations (pré)doctorales interdisciplinaires qui ont été mis en place avec succès ailleurs ; par exemple, aux USA, par la NSF (IGERT, *Integrative Graduate Education and Research Traineeship*) ou les NIH (NRSA, *National Research Service Awards - Training Grant programs*).

- Faire évoluer les critères et structures d'évaluation des organismes et agences de financement
- Faire évoluer les cloisonnements (budgétaires et « comptables ») qui peuvent exister entre disciplines, chez les opérateurs de recherche (UFR, Instituts CNRS, sections-CSS, ...), ceux-ci entravent le développement et l'essor de l'interdisciplinarité et de domaines en émergence.

**- ANNEXE -**  
**ETAT DES LIEUX**

Pour l'état des lieux plus complet du domaine BMSV et les méthodes utilisées, voir le document **stratégique** de l'ITMO ([http://www.aviesan.fr/fr/content/download/4221/37618/file/BMSV\\_PlanStrategique\\_Janv2011.pdf](http://www.aviesan.fr/fr/content/download/4221/37618/file/BMSV_PlanStrategique_Janv2011.pdf))

**LISTE DES EXPERTS ITMO BMSV**

- *Jean-Claude Michalski (INSB CNRS, directeur ITMO BMSV)*
- *Carine Giovannangeli (Inserm, directrice adjointe ITMO BMSV)*
- *Christiane Branlant (Strasbourg, ANR)*
- *Jean-Daniel Brion (Orsay, CNRS-INC)*
- *Sylvie Fournel-Gigleux (Nancy, Inserm)*
- *Jérôme Garin (Grenoble, CEA)*
- *Anne Imberty (Grenoble, CNRS)*
- *Thierry Meinne (CNRS, Gif-sur-Yvette / directeur ITMO BMSV de 2009 à juin 2012)*
- *Jean-François Mouscadet (Biorad-Marnes-la-Coquette, représentant ARIIS)*
- *Benoit Perthame, Marie Doumic-Jauffret (Rocquencourt, INRIA)*
- *Jean-Charles Portais (INRA)*
- *Felix Rey (Paris, Institut Pasteur)*
- *Pascale Romby (Strasbourg, CNRS)*
- *Catherine Royer (Montpellier, Inserm)*
- *Amina Taleb (Gif-sur-Yvette, CNRS-INP)*
- *Jean Weissenbach (Evry, CEA)*
  
- *Corinne Brachet-Ducos (Paris, CNRS, chargée de mission ITMO BMSV)*

**PERIMETRE THEMATIQUE DE L'ITMO BMSV**

4 thèmes et 6 sous-thèmes BMSV ont été identifiés.

- 1. Molécules et chimie du et pour le vivant**
- 2. Aspects biophysiques du fonctionnement sub-cellulaire et des macromolécules biologiques :**
  - 1- Méthodologies, biophysique
  - 2- Représentation structurale des macromolécules et intégration biologique
- 3. Contrôle et modélisation du vivant :**
  - 1- Mécanismes de régulation, interactions entre biomolécules (réparation, transport, transcription, traduction....)
  - 2- Approches globales (spectrométrie de masse, protéomique, génomique, réseaux d'interactions) et métabolisme-métabolomique
- 4. Biologie synthétique, génie biologique et biomimétique**

**NOMBRE ET CARACTERISTIQUES DES EQUIPES - INSTITUTIONS CONCERNEES**

**NOMBRE D'EQUIPES ET UNITES PAR THEME**

<b>Thème</b>	<b>Nombres d'équipes</b>	<b>Nombre d'unités de recherche</b>
<b>1. Chimie</b>	79	42
<b>2.1 Biophysique</b>	97	62
<b>2.2 Structure</b>	76	34

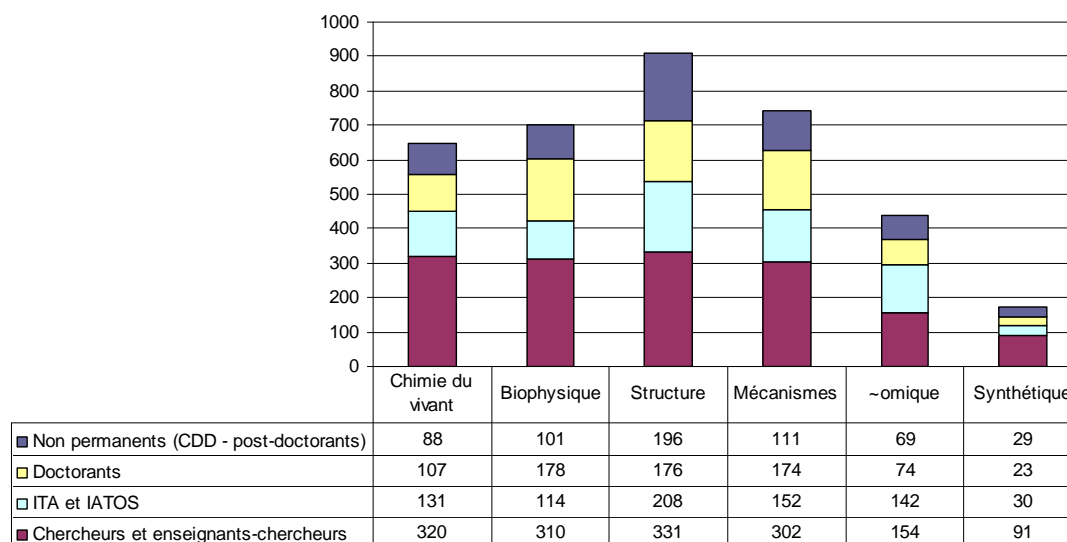


<b>3.1 Mécanismes</b>	101	44
<b>3.2 ~omique</b>	71	50
<b>4. Synthétique</b>	31	20
<b>Totaux</b>	<b>455</b>	<b>154*</b>

\* ne correspond pas à la somme des lignes car une même unité peut abriter plusieurs équipes de thèmes différents

Le domaine BMSV se répartit de façon assez homogène entre les différents thèmes/sous-thèmes, le thème 4 étant le moins important en taille. Des équipes de différents thèmes/sous-thèmes se retrouvent souvent dans la même unité, avec une forte interpénétration des thèmes 2 et 3 qui coexistent souvent au sein de la même unité de recherche. Il existe quelques unités de recherche très spécialisées dans ce domaine (IBS/UVHCI-Grenoble, AFMB-Marseille, ARA-Strasbourg, LEBS/VMS-Gif, ...).

### EFFECTIFS ET STATUTS DES PERSONNELS DES EQUIPES RELEVANT DE BMSV



Le domaine BMSV comprend donc **2300 permanents et 3600 personnes au total**. Le chiffre de 3600 est à comparer avec les 12225 (dont 56% de chercheurs des organismes soit 6846) du domaine biologie fondamentale ou 26000 biologie-santé (voir rapport OST2008); la communauté BMSV représente donc **20 % des personnels en biologie fondamentale**.

**IMPLICATION DES ETABLISSEMENTS EN BMSV**

Etablissement	Ch /EC BMSV	Nombre total	Indice de spécialisation
CNRS	628	3171	20%
Universités	547	5379	10%
CEA	124	700	18%
Inserm	88	2295	4%
Institut Pasteur	24	146	16%
Autres	96	674	14%
Sommes	1411	11691	12%

Mode de calcul : CNRS = personnels de sections 16, 21-28, 30, CEA = DSV + chimie, Universités = uniquement biologie fondamentale non médicale ; Autres : EMBL, Ecoles, MNHN...

Le CNRS et les universités sont très impliqués et omniprésents en BMSV. Les Universités sont plus spécialisées dans le thème 1, le CNRS dans les thèmes 2.2 et 3.1. Proportionnellement à ses effectifs en biologie-chimie, l'implication du CEA en BMSV est forte, surtout dans les thèmes 2.1 Biophysique et 4. Synthétique (Grenoble, Saclay). Comparativement, l'Inserm a une implication moindre. Il faut noter les cas particuliers des deux unités de Pasteur (Paris) et d'une de l'EMBL (UVHCI, Grenoble), l'implication de l'INRA et l'Inserm en 3.2 (~omique).

**REPARTITION DES PERSONNELS BMSV EN FRANCE**

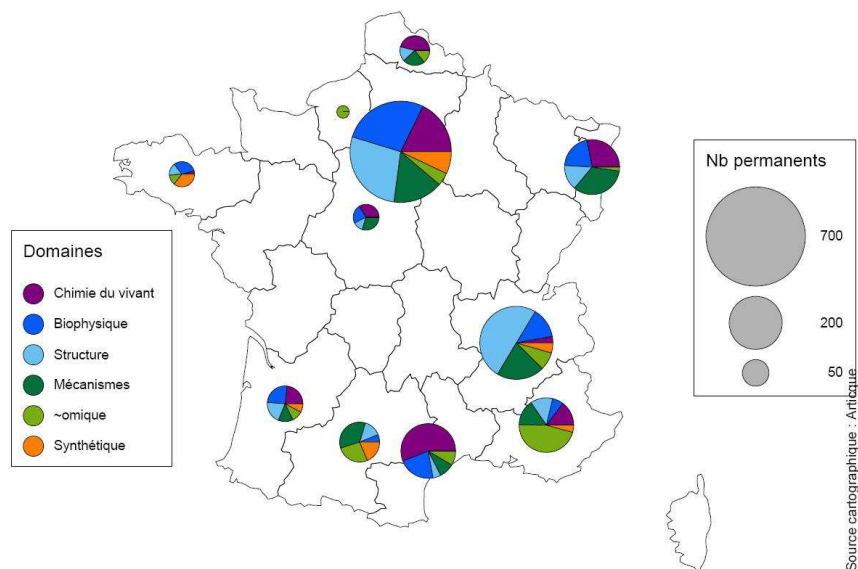
Cinq sites majeurs se distinguent dans le domaine BMSV, avec quelques lignes de force :

- 1) Paris-Ile de France sud (33% des permanents)
  - ✓ Le plus gros site est Paris-Centre, fort en « biophysique » et « structure »
  - ✓ Le sud de l'Ile de France (Saclay) est le second site, très équilibré sur chaque thème, biophysique et mécanismes en tête
- 2) Grenoble (15% des permanents)
  - ✓ La partie « Structures » est très dominante et très localisée sur le polygone scientifique
- 3) Montpellier (11% des permanents)
  - ✓ La partie « Chimie » est dominante en BMSV
- 4) Marseille-Cadarache (10% des permanents)
  - ✓ En région PACA, le thème « -omique » est fort présent sur le centre CNRS de Joseph-Aiguier et au CEA à Cadarache (64 permanents sur 108)
- 5) Strasbourg (9% des permanents)
  - ✓ Les thèmes « mécanismes » et « structure » prédominent

Et aussi :

- 6) Lille-Rouen, il y a une forte inclination sur les thèmes « mécanismes » et « ~omique »
- 7) Bordeaux et Lyon, deux grandes régions en biologie-chimie, les thèmes sont équilibrés mais la pénétration en BMSV est encore relativement faible.

Il faut noter que le thème « ~omique » est très visible sur Saclay, Toulouse, Grenoble, mais aussi en Bretagne et Région Centre.



## FINANCEMENTS ET STRUCTURATIONS DU DOMAINE BMSV

Seront résumés ici les principales sources de financement publics suite à des appels d'offre nationaux ou européens du domaine BMSV et quelques structurations existantes (IA, GDR).

### PROGRAMMES ANR

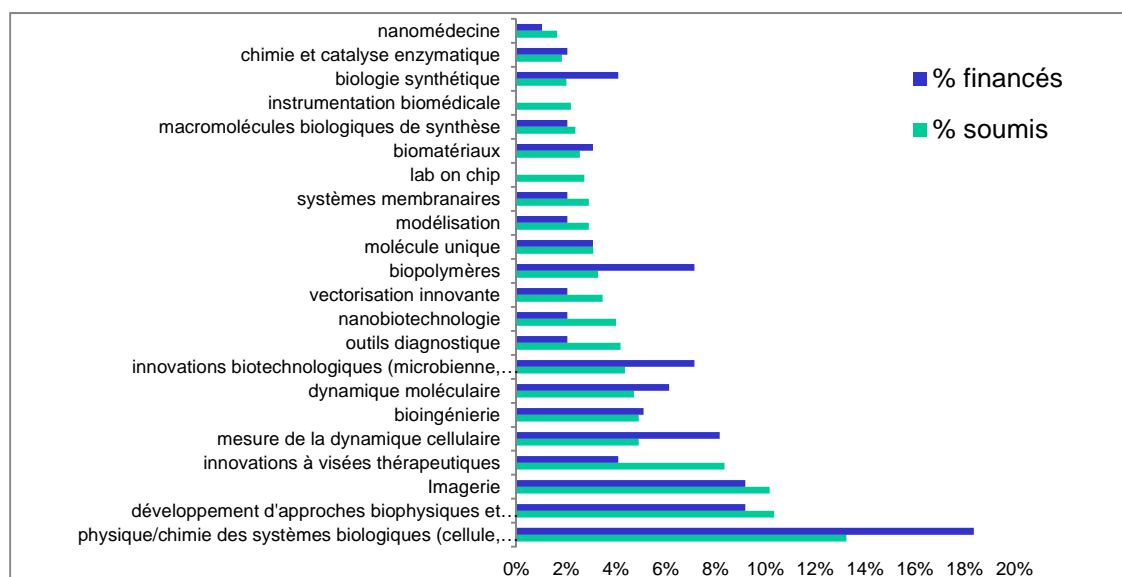
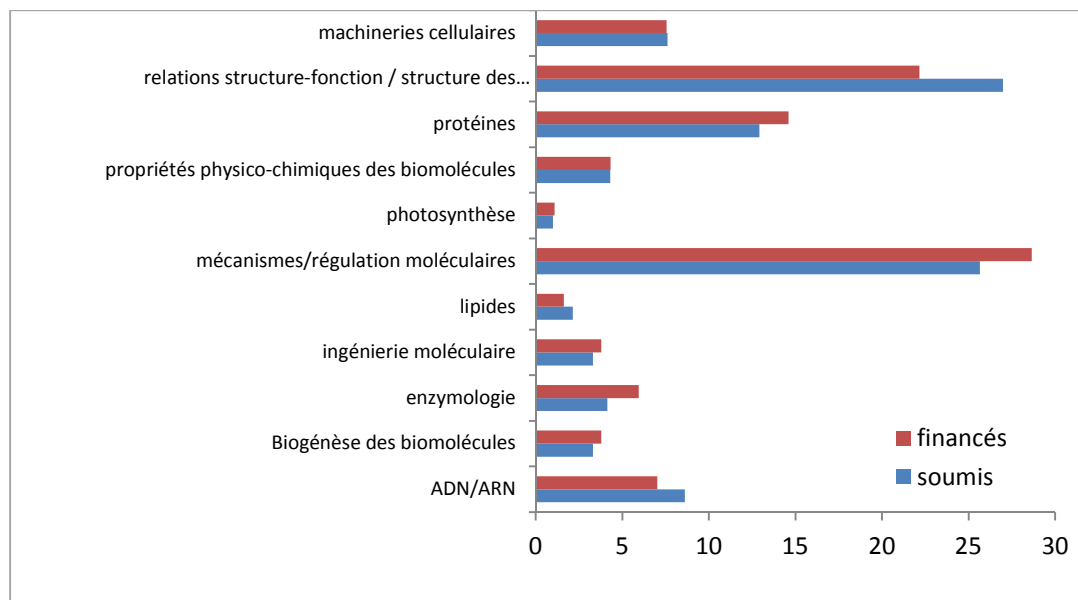
Le secteur Biologie-Santé représente 28 % du budget total de l'ANR soit un peu plus de 160 M€ (données 2013), même si on peut retrouver de la biologie ponctuellement dans d'autres secteurs. La répartition du budget entre les différents types d'appels d'offre, Programme blanc versus Programmes (Thématique+Valorisation) a évolué ces dernières années, avec en 2010 un passage à plus de 60 % du budget consacré au programme blanc. Le domaine BMSV est présent principalement dans le programme blanc, dans le comité SVSE8 qui existe depuis 2011 et correspond parfaitement au périmètre BMSV et aussi, dans le comité SVSE5, pour des aspects un peu plus appliqués (voir analyse par mots clés plus bas). Nous présentons donc l'analyse des projets pour ces 2 comités.

**Répartition thématique (en récurrence des mots clés %) – SVSE 8 (en haut) – SVSE 5 (en bas)**

**Secteur SVSE (Science de la vie, de la santé et des écosystèmes) - Blanc**

SVSE 5 – Physique, chimie du vivant et innovations biotechnologiques

SVSE 8 – Biochimie, biologie moléculaire et structurale



Les projets retenus dans le cadre du comité SVSE8 sont tous dans le périmètre BMSV, et couvrent bien le domaine, avec quelques thèmes très représentés (structure-fonction / mécanismes-régulations), correspondant à des communautés très visibles en France. On remarque que les domaines BMSV présents en SVSE 5, tels que Molécule unique et Physique/chimie des systèmes, témoignent de communautés fortes, avec un taux de succès élevé.

Comité	soumis		retenus		% succès		Budget total (M€)	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012	2011	2012
<b>SVSE5</b>	150	145	28	25	18,7	17,2	13	10,9
<b>SVSE8</b>	129	136	<b>26</b>	<b>25</b>	20,2	18,4	<b>10</b>	<b>9,9</b>
<b>Total SVSE</b>	1140	1155	<b>221</b>	<b>209</b>	19,4	18,1	<b>95,7</b>	<b>86,5</b>
<b>JC/JC SVSE</b>		349		64		18,3		16,1
<b>Total</b>								<b>102,6</b>

*Format des projets soutenus.* Depuis 2011 en SVSE8  
 25 projets/an pour environ 10 M€, soit environ **400 k€/projet en moyenne sur 3 ans**, avec en SVSE8, 2,6 partenaires par projet et en SVSE5, 3 partenaires par projet soit en moyenne, 45-50 k€/an/partenaires  
 + 3 à 5 projets JCJC, avec environ 200 k€ / projet

**En conclusion** sur les financements BMSV à l'ANR, sur la base de l'analyse des 2 comités SVSE5 et SVSE8 du programme blanc, on peut grossièrement estimer que les projets du périmètre BMSV sont financés à hauteur d'environ 15 M€ par an, soit moins de 10 % du budget du secteur Biologie-Santé de l'ANR, alors que la communauté BMSV représente 20% des forces. La faiblesse apparente de 10% peut s'expliquer sans doute en partie par un biais de l'analyse avec une sous-estimation des projets du champ BMSV, due à la présence de thèmes du domaine BMSV dans d'autres comités ou AAP non considérés ici, en particulier pour des projets plus intégrés. Elle pourrait aussi être liée au caractère multidisciplinaire de certains projets et à la difficulté de les évaluer comparativement à d'autres, et donc au final à un moindre taux de sélection pour ceux-ci.

#### PROGRAMME ATIPE-AVENIR

	2010	2011	2012
	<b>Candidats</b>		
LS1 : Biologie structurale	13	8	18
TOTAL	105	112	146
<b>% candidats en LS1</b>	13,70%	7,10%	12,30%
	<b>Sélectionnés</b>		
LS1 : Biologie structurale	2	2	4
TOTAL	29	27	26
<b>% lauréats en LS1</b>	6,90%	7%	15,40%

Après une perte de vitesse du domaine BMSV de 2007 à 2010 (décroissance de 20 à 5 % pour les projets BMSV retenus), on constate une nouvelle tendance depuis

2010, avec la reprise des candidatures et des lauréats en BMSV, plus en rapport avec ce que représente ce domaine au niveau national (environ 20 % des forces au total), mais encore un peu en retrait.

### PROJETS EUROPEENS FP7 COORDONNES PAR LA FRANCE (2007-2012)

L'analyse a été faite pour les projets coordonnés par des français. Les équipes BMSV sont surtout présentes dans 3 domaines.

		<b>Nbre BMSV/ Nbre France</b>
<b>Area 1.1</b>	High-throughput research	3/3
<b>Area 1.2</b>	Detection, diagnosis and Monitoring	4/7
<b>Area 2.4.1</b>	Cancer	2/4
<b>TOTAL</b>		<b>16/93</b>

Elles sont globalement peu impliquées dans les projets analysés ici. Une explication pourrait résider dans le fait que les axes du FP7 correspondaient principalement à des thèmes très appliqués, qui ne sont pas le cœur des activités en BMSV.

### ERC STARTING OU ADVANCED GRANT (2008-2013)

		<b>Nbre BMSV/ Nbre France</b>
<b>Advanced Grant</b>	10 en LS1 + 1 en LS2	11/72 = 15,3 %
<b>Starting Grant</b>	15 en LS1 + 2 en LS2 +1 en LS3 +1 en LS6 + 1 en PE	20/105 = 19 %

Il s'agit là aussi d'une proportion un peu en retrait de la communauté nationale concernée (20%), en particulier pour les plus seniors.

**PROGRAMME INVESTISSEMENTS D'AVENIR**

			Coordination
<b>Infrastructures</b>	FRANCE-BIOIMAGING	Développement d'une infrastructure française distribuée coordonnée pour la bio Imagerie cellulaire photonique et électronique dédiée à l'innovation, à la formation et au transfert de technologie	CNRS
	FRISBI	Infrastructure Française pour la Biologie Structurale Intégrée	CNRS
	MetaboHUB	Infrastructure nationale en métabolomique	INRA
	PROFI	Infrastructure Française de Protéomique	CNRS
<b>Equipex</b>	PARIS EN RESONANCE	Résonance Magnétique: de la Polarisation Nucléaire Dynamique à l'Imagerie à 800 MHz à Paris	CNRS
	MORPHOSCOPE2	Imagerie et reconstitution multi-échelles de la morphogénèse	Ecole Polytechnique
	CASCICE	Centre d'analyse de systèmes complexes dans les environnements complexes	INSTITUT PASTEUR
	I2MC	Insectarium pour l'infectiologie moléculaire et cellulaire	IBMC Strasbourg
	IMAGINEX BIOMED	Plateau de microscopie de criblage à haut débit et d'analyse à très haute résolution	PRES UNLF
<b>Bio ressources</b>	SYNTHACS	Biologie synthétique pour la synthèse de molécules chimiques à haute valeur ajoutée à partir de ressources carbonées renouvelables.	INRA
<b>Bio-informatique</b>	MAPPING	Vers une cartographie haute résolution des interactions protéiques à l'échelle du génome.	CNRS
	ANCESTROME	Integrative phylogenetic approaches for reconstructing ancestral "-omes"	UNIVERSITE DE LYON 1
	BACNET	Vers une nouvelle définition des réseaux de régulation bactériens, de leur composition et de leur dynamique	INSTITUT PASTEUR
	BIP:BIP	Paradigme d'Inférence Bayésienne pour la Biologie Structurale in silico	INSTITUT PASTEUR
	RESET	Eteindre et rallumer la machinerie d'expression génique chez les bactéries: de modèles mathématiques aux applications biotechnologiques	INRIA
<b>Démonstrateur</b>	TWB	Toulouse White Biotechnologies	INRA
<b>Labex</b>	CELTISPHYBIO	Des cellules aux tissus: au croisement de la Physique et de la Biologie	INSTITUT CURIE
	EPIGENMED	Du Génome et l'Epigénome à la médecine moléculaire : des nouveaux paradigmes en biologie aux nouvelles stratégies thérapeutiques de demain	PRES-UMSF
	GRAL	Alliance Grenobloise pour la Biologie Structurale et Cellulaire Intégrées	UNIVERSITE GRENOBLE 1
	ICST	Canaux ioniques d'intérêt thérapeutique	UNIVERSITE DE NICE
	INFORM	Flux d'information et organisation de la membrane	UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE
	INRT	Biologie intégrative : Dynamique nucléaire, Médecines régénérative et translationnelle	UNIVERSITE DE STRASBOURG
	LERMIT	Laboratoire de Recherche sur le Médicament et l'Innovation Thérapeutique	INSERM
	MEDALIS	Centre de Recherche du Médicament Medalis	CNRS
	MITOCROSS	Genomes expression and cross-talk in mitochondrial function and dysfunction	UNIVERSITE DE STRASBOURG
	NETRNA	Réseaux d'ARN régulateurs en réponse aux stress biotiques et abiotiques: aspects évolutifs et dynamiques.	CNRS
	SYNORG	Synthèse Organique : des molécules au vivant	PRES NORMANDIE UNIVERSITÉ
	CSC	Centre de Chimie des Systèmes Complexes	UNIVERSITE DE STRASBOURG

Les investissements d'avenir ont permis une très bonne structuration et visibilité de certains domaines. Concernant les labex, les projets soutenus correspondent à des domaines de très bonne visibilité internationale (par ex, biologie des ARN, interface chimie-biologie). En outre, la mise en place d'infrastructures distribuées permet d'afficher une politique nationale claire, notamment au niveau européen dans le cadre d'ESFRI.

## GDR

Instituts	Domaines scientifiques	Section pilote	code unité	Intitulé unité
INSB	SDV	28	GDR3260	Anticorps et ciblage thérapeutique
INSB	INSB	22	GDR2588	Microscopie fonctionnelle du vivant
INSB	INSB	28	GDR3056	Criblage biologique de petites molécules
INSB	INSB	28	GDR3545	Les récepteurs couplés aux protéines G - de la physiologie au médicament
INSB	INSB	20	GDR2977	Biotechnologie et chimie bioinspirée pour l'énergie
INSB	INSB	20	GDR3171	Pseudomonas
INP	INP	2	GDR3536	Architecture et Dynamique Nucléaires
INC	CHIMIE	12	GDR3049	Médicaments Photoactivables - Photochimiothérapie
INC	CHIMIE	16	GDR3269	Biodiversité et chimiodiversité marines
INC	INC	16	GDR3334	Assemblages supramoléculaires et membranes biologiques : Concepts, modèles et fonctions
INC	INC	12	GDR3431	Structures et Rôles Biologiques des Quadruplexes d'Acides Nucléiques
INC	INC	13	GDR3418	Chémoinformatique
INSB	INSB	23	GDR3422	Photosynthèse
INC	INC	13	GDR3540	Biopiles enzymatiques et microbiennes
INP	MP	11	GDR3070	Physique de la cellule aux tissus
INSMI	INSMI	41	GDR3471	Mathématiques appliquées aux espèces, tissus et cellules
INS2I	INS2I	6	GDR3003	Bioinformatique moléculaire
INSB			En cours	Biologie synthétique

Les GDR permettent une structuration en réseau au niveau national, souvent dans des domaines d'interface, par exemple, biotechnologie ou imagerie, et sont des outils qui se sont avérés efficaces.



**BIBLIOMETRIE DES EQUIPES RECENSEES ET PERIMETRE BMSV**  
(étude effectuée par l'INIST-CNRS)

**METHODE D'ANALYSE**

Trois corpus sont constitués, à différentes échelles géographiques et thématiques :

- corpus de publications mondiales et françaises autour de la thématique « Bases Moléculaires et Structurales du Vivant » :
  - « Monde-BMSV »
  - « France-BMSV »
- corpus de publications des chercheurs des 455 équipes de l'ITMO-BMSV : corpus « ITMO-BMSV ».

Les corpus « Monde BMSV » et « France BMSV » ont été élaborés à partir des équations de recherche mises au point pour l'étude citée dans le document stratégique<sup>5</sup>, à partir d'une liste de concepts établie par les experts. Ces équations ont été corrigées et complétées afin de réduire le bruit. Cette stratégie est exposée à la fin du document cité en référence.

**Le corpus « ITMO-BMSV » est constitué à partir des noms des responsables et des chercheurs des équipes identifiés par l'ITMO dans son périmètre thématique.**

**PRODUCTION SCIENTIFIQUE TOTALE DES LABORATOIRES DE L'ITMO-BMSV DE 2008 A 2011**

	<b>Total</b>
<b>Publications-Monde-BMSV</b>	<b>307 412</b>
<b>Publications- France-BMSV</b>	<b>17 231</b>
Répartition normalisée au corpus Monde-BMSV <sup>6</sup>	5,6%
<b>Publications-ITMO-BMSV</b>	<b>7 632</b>
Répartition normalisée au corpus « Monde-BMSV » <sup>7</sup>	2,5%
<b>Répartition normalisée au corpus « France-BMSV »<sup>8</sup></b>	<b>44%</b>

Des difficultés méthodologiques importantes sont rencontrées pour l'analyse bibliométrique du périmètre BMSV. Il s'avère en effet que les mots clés utilisés pour le corpus France-BMSV, doivent être progressivement incrémentés pour mieux définir le domaine (voir document stratégique de l'ITMO BMSV pour la stratégie de

<sup>5</sup> <http://www.aviesan.fr/fr/aviesan/accueil/menu-header/instituts-thematiques-multi-organismes/bases-moleculaires-et-structuralesdu-vivant>

<sup>6</sup> Part du corpus « France-BMSV » dans la production scientifique internationale consacrée à la thématique « Bases Moléculaires et Structurales du Vivant » (Corpus « Monde-BMSV »)

<sup>7</sup> Part du corpus « ITMO-BMSV » dans la production scientifique internationale consacrée à la thématique « Bases Moléculaires et Structurales du Vivant » (Corpus « Monde-BMSV »)

<sup>8</sup> Part du corpus « ITMO-BMSV » dans la production scientifique française consacrée à la thématique « Bases Moléculaires et Structurales du Vivant » (Corpus « France-BMSV »)

constitution du corpus) puisque les publications émanant des 1565 chercheurs et enseignants-chercheurs des 455 équipes identifiées ci-avant ne représentent qu'à peine la moitié du corpus France-BMSV (44%). Ceci indique la difficulté à cerner cette communauté traditionnellement amenée à publier dans des journaux généralistes et d'autres considérés comme plus spécialisés (anti-infectieux, cancer, génétique etc...). L'analyse Publications-ITMO-BMSV reposant sur les équipes identifiées est plus exacte et c'est donc avec les réserves précédentes, que nous utiliserons les publications France et Monde, pour décrire le domaine.

## **DOMAINES DE PUBLICATIONS, REVUES DE REFERENCE ET IMPACT DES PUBLICATIONS DU DOMAINE BMSV**

L'analyse des domaines de publications reflète le périmètre BMSV avec 3 disciplines ESI (Essential Science Indicators<sup>SM</sup>) couvrant la majeure partie des publications. Il s'agit de : 1) Biology & Biochemistry, discipline ESI qui inclut Biophysics, Microscopy, Biochemistry, 2) Molecular Biology ; Molecular Biology and Genetics ; noter que ces 2 domaines ESI concernent pour BMSV les mêmes journaux principaux, JBC, Nucleic Acid Res, JMB ; 3) Chemistry qui inclut Medicinal Chemistry, avec comme journaux phare JACS ou Angewandte Chemie. On voit aussi figurer en bonne place Microbiology, ce qui témoigne de l'activité importante de la communauté BMSV dans ce domaine. A noter que les disciplines ESI telles que définies dans ce tableau inclut différents domaines, et par exemple Clinical Medicine correspond pour BMSV principalement à Pharmacology. De plus chaque sous-domaine définis dans le périmètre BMSV produit un nombre de publications globalement en relation directe avec ses effectifs.

L'analyse des journaux du domaine BMSV montre que, comparativement à d'autres domaines comme la génétique, la biologie cellulaire, les neurosciences, le développement ou l'immunologie, une faible valeur relative de tous les facteurs d'impact (IF), généralement situés entre 3 et 8 (moyenne 4,5). On note aussi l'existence de quelques revues phares comme Journal of Biological Chemistry (plus grand nombre de publications BMSV, 275/7632, IF = 4,8) et plus récemment PLoS One (163/7632 publications, juste après JBC pour le nombre de publications BMSV, IF = 4,1). PLoS One est devenu un des journaux publiant le plus d'articles et se retrouve aussi pour BMSV dans les top 1% mais il est encore difficile d'en juger l'impact exact en BMSV. Les publications dans des journaux d'impact apparent plus faible (journal de type J. Biol. Chem., J. Mol. Biol., Biochemistry) doivent être aussi considérées dans le domaine BMSV ; ils se situent dans le top 10%.

Concernant les publications les plus visibles du domaine (pour le top 1%), elles se trouvent dans les journaux souvent généralistes (Nature, Science, PNAS) mais aussi dans des journaux très spécifiques du domaine. Il apparaît en effet que, Nucleic Acid Research et Angewandte Chemie ou JACS, sont des journaux de référence en France en BMSV. Ceci correspond à une communauté forte dans le domaine des acides nucléiques et à l'interface chimie-biologie. La microbiologie (virologie-bactériologie) ou la protéomique sont aussi des domaines de forte implication de la communauté. On observe des « trous » dans des domaines d'émergence, comme la biologie synthétique.

**Domaines de publications de l'ITMO BMSV (Disciplines ESI) - Ce tableau donne pour l'ensemble des équipes de l'ITMO-BMSV la répartition des publications (nombre) par discipline ESI et par domaine BMSV pour 2008-2011. Données classées par ordre décroissant des nombres de publications. Ne sont indiqués que les domaines avec plus de 300 publications pour BMSV. Les journaux sont rattachés ici aux disciplines ESI par la correspondance avec les Subject Categories du JCR (Journal Citation Reports®).**

	BMSV Thème 1	BMSV Thème 21	BMSV Thème 22	BMSV Thème 31	BMSV Thème 32	BMSV Thème 4	ITMO-BMSV 2008-2011		
	Nbre et taux de publis	Nbre et taux de publis	Nbre et taux de publis	Nbre et taux de publis	Nbre et taux de publis	Nbre et taux de publis	Nombre et taux de publications ITMO BMSV	Nbre journaux discipline ESI	Taux Citation ITMO BMSV
<b>Total ITMO BMSV</b>	1719 (22.5%)	2 138 (28%)	1 496 (19.5%)	1 347 (17.5%)	1 262 (16.5%)	582 (7.5%)	<b>7632 (*)</b>		
<b>Biology &amp; Biochemistry</b>	671 (39%)	<b>973 (46%)</b>	<b>835 (56%)</b>	<b>635 (47%)</b>	<b>651 (52%)</b>	<b>275 (47%)</b>	<b>3491 (46%)</b>	245	11,25
<b>Molecular Biology &amp; Genetics</b>	564 (33%)	786 (37%)	<b>714 (48%)</b>	<b>646 (48%)</b>	500 (40%)	200 (34%)	<b>2924 (38%)</b>	162	11,73
<b>Chemistry</b>	<b>854 (50%)</b>	742 (35%)	425 (28%)	171 (13%)	294 (23%)	<b>216 (37%)</b>	<b>2458 (32%)</b>	306	10,28
<b>Clinical Medicine</b>	378 (22%)	356 (17%)	122 (8%)	311 (23%)	197 (16%)	42 (7%)	<b>1342 (18%)</b>	1 108	8,18
<b>Microbiology</b>	111 (6%)	68 (3,2%)	162 (11%)	242 (18%)	153 (12%)	78 (13%)	<b>745 (10%)</b>	79	10,27
<b>Pharmacology &amp; Toxicology</b>	281 (16%)	138 (6%)	63 (4,2%)	117 (9%)	45 (3,6%)	9 (1,5%)	<b>603 (8%)</b>	128	8,86
<b>Engineering</b>	101 (6%)	192 (9%)	96 (6%)	52 (3,9%)	57 (4,5%)	48 (8%)	<b>505 (7%)</b>	518	10,51
<b>Physics</b>	53 (3,1%)	198 (9%)	106 (9%)	35 (7%)	15 (2,5%)	20 (1,2%)	<b>405 (5%)</b>	188	8,99
<b>Multidisciplinar y</b>	31 (1,8%)	104 (4,9%)	114 (8%)	72 (5%)	86 (7%)	37 (6%)	<b>374 (4,9%)</b>	25	29,5
<b>Plant &amp; Animal Science</b>	72 (4%)	44 (2%)	24 (1,6%)	43 (3,2%)	174 (13,8%)	27 (4,6%)	<b>362 (4,7%)</b>	443	11,55
<b>Materials Science</b>	103 (5,9%)	151 (7%)	33 (2,2%)	25 (1,8%)	20 (1,6%)	47 (8%)	<b>362 (4,7%)</b>	194	12,11
<b>Immunology</b>	40 (2,3%)	48 (2,2%)	33 (2,2%)	129 (9,6%)	49 (3,9%)	11 (1,9%)	<b>303 (4%)</b>	62	7,64
<b>Total ITMO BMSV</b>	1719 (22%)	2 138 (28%)	1 496 (20%)	1 347 (17.5%)	1 262 (16.5%)	582 (7.5%)	<b>7632 (*)</b>		
<b>Nombre d'équipes</b>	<b>79 (17.5%)</b>	<b>97 (21.5%)</b>	<b>76 (17%)</b>	<b>101 (22%)</b>	<b>71 (15.5%)</b>	<b>31 (7%)</b>	<b>455</b>		<b>11,69 (moyen ne)</b>

(\*) La somme est supérieure à 100% car plusieurs domaines BMSV peuvent être attribués à une publication.

Nous ne pouvons pas évaluer le nombre exact de laboratoires car cela nécessite un travail d'homogénéisation des affiliations. Néanmoins, nous pouvons indiquer que :

- le corpus « ITMO-BMSV » comporte 23 889 affiliations françaises avec une répartition dans les publications de 36 affiliations à 1 affiliation, soit en moyenne 3,1 affiliations françaises/publication

- le corpus « France-BMSV » comporte 46 061 affiliations françaises avec une répartition dans les publications de 26 affiliations à 1 affiliation, soit en moyenne 2,7 affiliations françaises/publication

**Journaux de l'ITMO BMSV** - Ce tableau donne par source des publications (journaux), sur la période 2008-2011, la répartition des publications (nombre et taux) ainsi que la répartition par citation (nombre et taux). Données classées par ordre décroissant du nombre de publication (sources avec plus de 30 publications, soit 38% du corpus « ITMO-BMSV » ou TC > 24 et nb publi>10).

	Facteur d'Impact 2011	Publications			Citations	
		Nombre de publications	Taux de publication ITMO-BMSV	Source	Nombre de citations	Taux de citation
<b>ITMO-BMSV</b>		<b>7 632</b>	<b>100%</b>	<b>0,11%</b>	<b>89 215</b>	<b>11,69</b>
JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY	4,773	275	3,60%	1,71%	3 202	11,64
PLOS ONE	4,092	163	2,14%	0,59%	1 680	10,31
PNAS	9,681	140	1,83%	0,96%	3 367	24,05
JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY	9,907	132	1,73%	1,02%	2 342	17,74
NUCLEIC ACIDS RESEARCH	8,026	128	1,68%	2,84%	3 187	24,9
JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY	4,001	115	1,51%	3,32%	1 138	9,9
BIOCHEMISTRY	3,422	102	1,34%	2,05%	828	8,12
BIOPHYSICAL JOURNAL	3,653	99	1,30%	2,92%	1 096	11,07
FEBS JOURNAL	3,79	84	1,10%	4,37%	196	2,33
JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY B	3,696	75	0,98%	0,95%	720	9,6
LANGMUIR	4,186	73	0,96%	0,85%	610	8,36
JOURNAL OF BACTERIOLOGY	3,825	68	0,89%	1,93%	613	9,01
MOLECULAR MICROBIOLOGY	5,01	67	0,88%	3,90%	815	12,16
ANGEWANDTE CHEMIE-INTERNATIONAL EDITION	13,455	62	0,81%	0,87%	1 499	24,18
PROTEINS-STRUCTURE FUNCTION AND BIOINFORMATICS	3,392	55	0,72%	3,49%	581	10,56
PROTEOMICS	4,505	52	0,68%	3,03%	616	11,85
FEBS LETTERS	3,538	47	0,62%	1,77%	502	10,68
EMBO JOURNAL	9,205	46	0,60%	3,48%	1 034	22,48
CHEMISTRY-A EUROPEAN JOURNAL	5,925	46	0,60%	0,78%	513	11,15
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY	5,248	45	0,59%	1,42%	529	11,76
JOURNAL OF VIROLOGY	5,402	44	0,58%	0,85%	556	12,64
APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY	3,829	44	0,58%	1,04%	524	11,91
CHEMICAL COMMUNICATIONS	6,169	44	0,58%	0,47%	521	11,84
ANALYTICAL CHEMISTRY	5,856	39	0,51%	0,76%	448	11,49
PLOS PATHOGENS	9,127	37	0,48%	2,11%	727	19,65
PLANT PHYSIOLOGY	6,535	36	0,47%	1,77%	719	19,97
PHYSICAL REVIEW LETTERS	7,37	35	0,46%	0,26%	475	13,57
BIOCHEMICAL JOURNAL	4,897	34	0,45%	1,92%	481	14,15
STRUCTURE	6,347	31	0,41%	4,83%	401	12,94
ANALYTICAL AND BIOANALYTICAL CHEMISTRY	3,778	31	0,41%	0,97%	346	11,16
CHEMBIOCHEM	3,944	31	0,41%	2,32%	344	11,1
SCIENCE	31,201	30	0,39%	0,86%	1 465	48,83
NATURE	36,28	29	0,38%	0,84%	2 954	101,86
LAB ON CHIP	5,67	28	0,37%	1,64%	680	24,29
PLOS GENETICS	8,694	27	0,35%	1,51%	661	24,48
MOLECULAR CELL	14,178	26	0,34%	2,19%	824	31,69
GENOME BIOLOGY	9,036	18	0,24%	2,44%	493	27,39
NATURE STRUCTURAL & MOLECULAR BIOLOGY	12,712	17	0,22%	2,22%	461	27,12
CELL	32,403	14	0,18%	1,03%	482	34,43
NATURE CELL BIOLOGY	19,488	13	0,17%	2,16%	671	51,62
NATURE METHODS	19,276	12	0,16%	2,43%	572	47,67
NATURE CHEMICAL BIOLOGY	14,69	12	0,16%	2,68%	429	35,75
SMALL	8,349	10	0,13%	0,66%	406	40,6

**Journaux identifiés dans le top 1%.** Ce tableau donne pour l'ensemble des équipes de l'ITMO BMSV la répartition totale (2008-2011) par source des publications (journaux) parmi les Top 1%. Les journaux de revue de synthèse sont indiqués en italique.

**Légende :** **IF 2011** : Facteur d'Impact 2011 ; **NbP** : Nombre de publications ; **NbC** : Nombre de citations ; **TC** : Taux de citation (Nombre de citations/Nombre de publications) ; **TP%** : Taux de publication par rapport à l'ensemble des publications représentées dans les Top 1% ; **TPI%** : Taux de publication par rapport au corpus « ITMO-BMSV » (Top 1% des citations) ; **TPI** : Taux de publication par rapport au corpus « ITMO-BMSV » ; **TPS** : Taux de publication par rapport à la source

	IF 2011	ITMO-BMSV – Top 1%					ITMO-BMSV - Total				
		NbP	TP%	TPI%	NbC	TC	NbP	TPI	TPS	NbC	TC
<b>ITMO-BMSV</b>		<b>222</b>	<b>100%</b>	<b>2,91%</b>	<b>20 928</b>	<b>94,27</b>	<b>7 632</b>	<b>100%</b>	<b>0,11%</b>	<b>89 215</b>	<b>11,69</b>
PNAS	9,681	20	9,01%	14%	1 103	55,15	140	1,83%	0,96%	3 367	24,05
SCIENCE	31,201	15	6,76%	50%	1 170	78,00	30	0,39%	0,86%	1 465	48,83
NATURE	36,28	14	6,31%	48%	2 523	180,21	29	0,38%	0,84%	2 954	101,86
PLOS ONE	4,092	6	2,70%	3,68%	544	90,67	163	2,14%	0,59%	1 680	10,31
ANGEWANDTE CHEMIE-INTERNATIONAL EDITION	13,455	6	2,70%	9,68%	451	75,17	62	0,81%	0,87%	1 499	24,18
JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY	9,907	5	2,25%	3,79%	183	36,60	132	1,73%	1,02%	2 342	17,74
NUCLEIC ACIDS RESEARCH	8,026	5	2,25%	3,91%	1 642	328,40	128	1,68%	2,84%	3 187	24,90
NATURE CELL BIOLOGY	19,488	5	2,25%	38%	428	85,60	13	0,17%	2,16%	671	51,62
LAB ON A CHIP	5,67	4	1,80%	14%	278	69,50	28	0,37%	1,64%	680	24,29
MOLECULAR & CELLULAR PROTEOMICS	7,398	4	1,80%	14%	301	75,25	28	0,37%	3,16%	542	19,36
CELL	32,403	4	1,80%	29%	248	62,00	14	0,18%	1,03%	482	34,43
NATURE METHODS	19,276	4	1,80%	33%	425	106,25	12	0,16%	2,43%	572	47,67
PLOS PATHOGENS	9,127	3	1,35%	8,11%	131	43,67	37	0,48%	2,11%	727	19,65
GENOME BIOLOGY	9,036	3	1,35%	17%	195	65,00	18	0,24%	2,44%	493	27,39
NATURE STRUCTURAL & MOLECULAR BIOLOGY	12,712	3	1,35%	18%	205	68,33	17	0,22%	2,22%	461	27,12
NATURE CHEMICAL BIOLOGY	14,69	3	1,35%	25%	192	64,00	12	0,16%	2,68%	429	35,75
DEVELOPMENTAL CELL	14,03	3	1,35%	50%	156	52,00	6	0,08%	0,99%	231	38,50
CELL METABOLISM	13,668	3	1,35%	60%	105	35,00	5	0,07%	1,17%	133	26,60
<i>ANNUAL REVIEW OF BIOCHEMISTRY</i>	34,317	3	1,35%	100%	316	105,33	3	0,04%	2,22%	316	105,33

NATURE GENETICS	35,532	3	1,35%	100%	156	52,00	3	0,04%	0,38%	156	52,00
EMBO JOURNAL	9,205	2	0,90%	4,35%	161	80,50	46	0,60%	3,48%	1 034	22,48
CHEMICAL COMMUNICATIONS	6,169	2	0,90%	4,55%	147	73,50	44	0,58%	0,47%	521	11,84
BIOCHEMICAL JOURNAL	4,897	2	0,90%	5,88%	207	103,50	34	0,45%	1,92%	481	14,15
PLOS GENETICS	8,694	2	0,90%	7,41%	234	117,00	27	0,35%	1,51%	661	24,48
MOLECULAR CELL	14,178	2	0,90%	7,69%	325	162,50	26	0,34%	2,19%	824	31,69
PLANT CELL	8,987	2	0,90%	9,09%	62	31,00	22	0,29%	2,09%	320	14,55
PROTEIN SCIENCE	2,798	2	0,90%	9,52%	160	80,00	21	0,28%	2,30%	308	14,67
ACS NANO	10,774	2	0,90%	10%	67	33,50	20	0,26%	0,68%	412	20,60
SMALL	8,349	2	0,90%	20%	281	140,50	10	0,13%	0,66%	406	40,60
DRUG DISCOVERY TODAY	6,828	2	0,90%	22%	125	62,50	9	0,12%	1,79%	157	17,44
JOURNAL OF PROTEOMICS	4,878	2	0,90%	22%	130	65,00	9	0,12%	1,93%	163	18,11
CELL HOST & MICROBE	13,5	2	0,90%	29%	132	66,00	7	0,09%	1,90%	249	35,57
AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS	10,603	2	0,90%	33%	142	71,00	6	0,08%	0,83%	274	45,67
BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY	4,409	2	0,90%	40%	226	113,00	5	0,07%	0,27%	295	59,00
CHEMICAL REVIEWS	40,197	2	0,90%	40%	515	257,50	5	0,07%	0,69%	561	112,20
NATURE BIOTECHNOLOGY	23,268	2	0,90%	40%	377	188,50	5	0,07%	1,24%	453	90,60
NATURE MEDICINE	22,462	2	0,90%	50%	111	55,50	4	0,05%	0,63%	139	34,75
ACCOUNTS OF CHEMICAL RESEARCH	21,64	2	0,90%	67%	481	240,50	3	0,04%	0,47%	481	160,33
ANNUAL REVIEW OF PLANT BIOLOGY	25,962	2	0,90%	67%	202	101,00	3	0,04%	2,86%	210	70,00
IMMUNITY	21,637	2	0,90%	100%	127	63,50	2	0,03%	0,34%	127	63,50

### COMPARAISON INTERNATIONALE DES PUBLICATIONS ET COLLABORATIONS DANS LE DOMAINE BMSV

L'analyse repose ici sur la mesure du h-index qui permet de tenir compte à la fois du nombre et de la visibilité relative de chaque communauté. **La France se situe au 4ème rang mondial**, devant le Japon. Si l'on tient compte de l'impact par rapport à la taille de populations, la France est 10<sup>ème</sup>, loin derrière les pays du Nord de l'Europe (Suède, Pays-Bas) et la Suisse, le Canada et l'Australie mais au même niveau que l'Allemagne et le Royaume-Uni. Dans le domaine BMSV, la France est donc une nation très performante.

**Nombre de publication du domaine BMSV comparé aux principaux pays (2008-2011).** Les données concernent les pays ayant publié plus de 5 000 publications pour le corpus « Monde-BMSV ». Ces informations sont issues du « Citation Report » du WoS. Les analyses ne pouvant être faites que sur des corpus comportant moins de 10 000 publications, nous ne pouvons pas vous fournir les informations pour le h-index, pour la période 2008-2011, pour les USA. Les données sont classées par ordre décroissant du h-index<sup>7</sup>

Pays	Nb pub	Total citations <sup>9</sup>	Indice de citations moyen	h-index <sup>10</sup> (moyenne sur 2008-2011)	Population <sup>11</sup>	Nbr/pop	Budget biologie-santé (milliards d'€) <sup>12</sup>	Rang/pop
<b>Monde-BMSV</b>	307 412	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
USA	115 190	nc	nc	nc	311 700 000	0,37	47	6
Royaume-Uni	24 593	375 553	15,27	<b>87</b>	62 700 000	0,39	7,6	9
Allemagne	27 680	376 489	13,6	<b>85</b>	81 800 000	0,34	6,3	8
France	17 231	215 900	12,53	<b>67</b>	63 300 000	0,27	4,55 <sup>13</sup>	10
Japon	23 536	231 430	9,83	<b>66</b>	128 000 000	0,18		13
Canada	14 229	181 560	12,76	<b>64</b>	34 500 000	0,41		5
Suisse	6 569	113 805	17,32	<b>63</b>	7 900 000	0,83		1
Italie	14 221	160 288	11,27	<b>62</b>	60 800 000	0,23		11
Chine	30 248	235 289	7,78	<b>62</b>	1 345 900 000	0,02		15
Pays-Bas	7 441	114 762	15,42	<b>60</b>	16 700 000	0,45		4
Australie	7 953	108 312	13,62	<b>54</b>	22 700 000	0,3		7
Espagne	10 279	113 786	11,07	<b>51</b>	46 200 000	0,22		12
Suède	5 861	78 884	13,46	<b>48</b>	9 000 000	0,65		2
Corée du Sud	8 659	70 046	8,09	<b>40</b>	49 000 000	0,17		14

<sup>9</sup> Années 2008 – 2009 – 2010 - 2011

<sup>10</sup> h-index : mesure du nombre « n » d'articles étant cité au moins n fois. Traduit à la fois le nombre et l'impact des articles. Cet indicateur est très pertinent pour des grandes masses.

<sup>11</sup> Données 2011 fournies par l'Institut national d'études démographiques (INED)

<sup>12</sup> Les Echos, 26 Mai 2010 ; aucun lien avec données OST 2008 (confirmé par G. Filliatreau, directrice)

<sup>13</sup> Le rapport FutuRIS -ANRT (2005) indique 2,7 M€

**Coopérations scientifiques avec les pays étrangers (Pays - Répartition annuelle)**

Répartition annuelle par pays. Ce tableau (données classées par ordre décroissant des nombres de co-publications) donne pour le corpus « ITMO-BMSV » la répartition des co-publications (nombre et taux) avec tous les pays étrangers (ligne « Monde ») et par pays étranger (plus de 10 publications pour 2008-2011).

<b>ITMO-BMSV</b>	<b>7 632</b>
<b>Monde</b>	<b>3 466</b>
Etats-Unis	<b>865</b>
Allemagne	<b>600</b>
Royaume-Uni	<b>484</b>
Italie	<b>325</b>
Suisse	<b>306</b>
Belgique	<b>259</b>
Pays-Bas	<b>212</b>
Espagne	<b>190</b>
Canada	<b>185</b>
Japon	<b>128</b>
Chine	<b>109</b>
Suède	<b>108</b>
Australie	<b>100</b>
Danemark	<b>93</b>

Russie, Fédération de	<b>86</b>
Israël	<b>79</b>
Pologne	<b>65</b>
Autriche	<b>64</b>
Inde	<b>59</b>
Tunisie	<b>56</b>
Brésil	<b>46</b>
Tchèque, République	<b>46</b>
Hongrie	<b>41</b>
Portugal	<b>41</b>
Finlande	<b>33</b>
Grèce	<b>33</b>
Singapour	<b>31</b>
Irlande	<b>30</b>
Mexique	<b>25</b>
Argentine	<b>22</b>

Roumanie	<b>21</b>
Ukraine	<b>21</b>
Viêt Nam	<b>19</b>
Corée, République de	<b>17</b>
Nouvelle-Zélande	<b>16</b>
Slovénie	<b>16</b>
Afrique du Sud	<b>15</b>
Algérie	<b>14</b>
Norvège	<b>14</b>
Slovaquie	<b>14</b>
Cameroun	<b>12</b>
Taiwan, Province de Chine	<b>12</b>
Uruguay	<b>12</b>
Maroc	<b>11</b>
Turquie	<b>11</b>
Thaïlande	<b>10</b>

*Cartographie de la répartition des publications par pays étranger collaborant avec les laboratoires de l'ITMO-BMSV*







**Institut thématique multi-organismes**

**Biologie cellulaire,  
développement  
et évolution**



**L'ITMO BCDE** (Biologie Cellulaire, Développement, Évolution) a pour vocation de coordonner les recherches dans les champs thématiques suivants:

**La Biologie Cellulaire :**

- Prolifération cellulaire, croissance et division (mitose et méiose) et mort cellulaire
- Cytosquelette, adhésion et migration
- Compartimentation sub-cellulaire et trafic des composants cellulaires
- Signalisation
- Polarité, morphogenèse cellulaire
- Cellules souches, division asymétrique et lignages cellulaires

**La Biologie du Développement :**

- Mise en place des axes précoces
- Champs et gradients, inductions et patrons d'organisation de l'embryon
- Différenciation et organogenèse
- Reproduction
- Vieillesse

**La Biologie de l'Évolution :**

- Concepts Evolution-Développement (Evo-Dévo)
- Les mécanismes moléculaires et cellulaires de l'Évolution

## I. Les grands enjeux

### Enjeux scientifiques

La cellule est l'unité fondamentale de la vie. Les équipes du domaine BCDE tentent de comprendre comment les cellules sont constituées à partir d'assemblages moléculaires, comment elles croissent, se multiplient, se différencient et se déplacent en réponse aux stimuli de l'environnement, comment elles coopèrent pour former un organisme multicellulaire et enfin comment tous ces phénomènes évoluent. Les équipes françaises de ce champ de recherche forment un ensemble d'excellente qualité (classé 3 à 5<sup>ème</sup> au niveau mondial sur les 10 dernières années), fourni sans être pléthorique et réparti dans différentes régions du territoire (cf Annexes).

L'enjeu majeur du domaine BCDE est cognitif: il vise à comprendre les mécanismes fondamentaux du vivant à la base de la formation, de l'organisation, de la physiologie, de la reproduction et de l'évolution des organismes complexes. L'élucidation de ces mécanismes est incontournable pour comprendre et combattre les dérèglements pathologiques et pour connaître le fonctionnement normal des individus. Il s'agira par exemple de comprendre comment la multitude de signaux reçus à tout instant par la cellule est perçue, intégrée et transmise jusqu'au lieu d'exécution de la réponse, et ceci à l'échelle d'une cellule isolée, d'un groupe de cellules ou de l'organisme entier.

Un autre enjeu majeur est d'analyser les événements cellulaires et développementaux sous différentes dimensions: temps, espace, échelles caractéristiques des processus mis en jeu, ce qui nécessite des méthodes et des outils d'observation et d'analyse spécifiques. L'intégration des réseaux d'interactions

multi-échelles, caractéristiques des systèmes complexes, fait appel aux domaines de l'ingénierie, de la physique, des mathématiques, des mathématiques appliquées, de l'informatique et de la modélisation.

La biologie cellulaire et le développement permettent d'aborder l'enjeu scientifique et sociétal majeur du vieillissement. En premier lieu, le vieillissement est celui de nos cellules et tissus. La démonstration qu'il est possible de reprogrammer des cellules différenciées en cellules souches totipotentes avec seulement trois protéines (cellules iPS) est une avancée récente essentielle d'un point de vue fondamental et pour son impact thérapeutique potentiel. Plus que jamais, les cellules nous apparaissent douées d'une incroyable plasticité fonctionnelle au cours de leur vie, dont on espère pouvoir tirer parti pour reconstruire des tissus lésés dans des contextes pathologiques ou accidentels. Pour cela, il faut identifier les mécanismes permettant l'équilibre entre maintien de l'identité et plasticité de la naissance à la mort de la cellule. Soulignons que les iPS sont pourvoyeuses de modèles alternatifs précieux pour la recherche sur les cellules souches dans un contexte éthique et sociétal défavorable. L'étude du comportement des cellules souches résidant dans l'organisme reste indispensable en complément des études *in vitro*, car elle pourrait offrir la possibilité de réparer des tissus lésés en mobilisant des cellules du soi non manipulées génétiquement.

La biologie cellulaire et le développement sont également essentiels dans l'exploration des mécanismes qui contrôlent la reproduction des individus. Depuis les processus méiotiques intra-gonadiques jusqu'au contrôle des comportements sexuels par le système nerveux central, en passant par la fécondation et le développement embryonnaire et placentaire, ils font appel à des processus de différenciation cellulaire, à des dialogues permanents entre cellules et entre organes qui sont réglés pour assurer le renouvellement des générations presque à l'identique. L'identification des étapes clés de ce mécanisme complexe tout aussi bien que son organisation multi-échelle repose sur des approches cellulaires, mais aussi de physiologie intégrée faisant appel à la modélisation mathématique, à l'imagerie, etc, à différents niveaux.

Enfin, la biologie de la cellule et du développement a des liens évidents avec l'évolution, la cellule étant à la fois la forme unitaire de vie organisée et autonome et le constituant de base adaptable des organismes multicellulaires complexes. Le domaine de l'évolution, bénéficie actuellement des nouvelles technologies de séquençage à haut débit qui sont centrales en génétique. Ainsi, le séquençage de génomes entiers, les analyses transcriptomiques ou de type ChIP/Seq deviennent-ils accessibles chez un spectre très large d'organismes. Il est dès lors possible d'utiliser des espèces chez lesquelles les approches de génétique classique sont inenvisageables mais qui présentent un intérêt du fait de leur position phylogénétique (ex. méduse, amphioxus, annélide, algue brune), de leur pertinence comme modèles de pathologies humaines (ex. chien), de particularités morphologiques ou physiologiques d'intérêt, telles que la capacité à régénérer (ex. ascidies coloniales, corde spinale de lamproie), la zonation d'organes (ex. testicules de roussette), l'adaptation à des milieux particuliers associées à des phénotypes d'intérêt (ex. longévité, espèces cavernicoles), ou de leur potentiel économique (ex. algues et production de biofioul, bio-décontamination, pharmacologie verte et bleue, nouvelle ressources aquacoles). Par ailleurs, la possibilité de re-séquencer le génome d'individus dans la même espèce permet d'aborder la base génétique de variations phénotypiques au sein de populations naturelles, notamment soumises à la pression

anthropique. En retour, l'analyse à l'échelle de la cellule, de tissus et d'organismes-modèles permet de comprendre les adaptations physiologiques entraînées par les modifications génétiques évolutives et pathologiques.

### **Enjeux économiques, médicaux et de santé publique**

Au-delà de leur apport dans notre compréhension du vivant, les études aux échelles cellulaire, tissulaire et dans les organismes modèles sont à la base de la découverte de bio-marqueurs et de la mise au point de nombreux tests biologiques. En effet, la mise au point de tests utilisant des cellules, des tissus et des organismes modèles et leur caractérisation ont un impact translationnel majeur pour la découverte de nouveaux principes actifs et leur valorisation en thérapeutique et cosmétologie, ainsi que pour la détection de composés toxiques dans l'environnement (ex : <http://www.watchfrog.fr/>). En développant les nouvelles méthodes d'investigation quantitatives, les études moléculaires à l'échelle de la cellule, des tissus et des organismes-modèles produisent des programmes d'acquisition de données numériques (notamment d'images de microscopie), de leur traitement par des algorithmes dédiés, de modélisation mathématique et de simulation permettant d'envisager un modèle de cellule virtuelle à très fort potentiel de valorisation.

La compréhension des mécanismes qui sous-tendent la morphogenèse et la fonction des tissus et des organismes doit permettre de prédire la forme et la taille de l'organisme et de ses organes, leur maintien ou leur transformation pathologique, mais aussi leur fonctionnement physiologique normal pour l'élaboration de produits alimentaires (glucides et protéines végétales et animales). Cette connaissance associée à l'analyse génétique représente le fondement d'une médecine personnalisée qui serait capable de prédire les différences individuelles en termes de développements pathologiques et de réponses thérapeutiques. Ce postulat concerne aussi les besoins d'une agriculture et d'un élevage qui répondent aux besoins de la société en maîtrisant les processus biologiques garantissant quantité et qualité des productions végétale et animale.

Un enjeu majeur est de valoriser les acquis de la recherche dans le domaine BCDE pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques. En effet, la plupart des pathologies humaines résultent d'un dysfonctionnement cellulaire dont le cancer est l'exemple le plus frappant (problèmes de prolifération, de différenciation et de morphogénèse). Le développement de nouvelles thérapies s'appuie depuis la fin du XXème siècle sur les données permettant d'identifier des cibles moléculaires d'intervention thérapeutiques notamment via des anticorps monoclonaux. Néanmoins, des analyses plus fines seront essentielles au développement de la pharmacologie prédictive et de nouvelles classes de médicaments présentant moins d'effets indésirables. Les outils générés pour manipuler expérimentalement des cellules, notamment les si- et mi-ARNs, et les vecteurs qui les portent tels que les lentivirus, adénovirus, et AAVs, pourraient se révéler aussi à la base de la pharmacologie et des agents thérapeutiques du futur. L'élucidation des mécanismes du fonctionnement de base de la cellule sera indispensable pour développer une nouvelle ingénierie cellulaire dans le secteur végétal, animal ou microbiologique. Cela sera crucial en particulier pour garantir l'utilisation des cellules souches pour la reconstruction tissulaire (dynamique d'élaboration, de fonctionnement et de réparation des tissus) en interaction avec des biomatériaux, mais également le développement de systèmes biotechnologiques artificiels (systèmes de détecteurs),

les biotechnologies *in vivo*, la mise au point d'organismes réacteurs (bactéries, levures, plantes, etc...) à phénotype d'intérêt industriel, ou toxicologique, la zootechnie.

Dans le domaine de la reproduction humaine ou animale, un enjeu fort est en train d'émerger. Il ne s'agit plus désormais non seulement d'améliorer la fertilité des couples et/ou des troupeaux, mais bel et bien d'éviter sa dégradation sous l'effet de l'environnement (perturbateurs endocriniens), ou du changement des modes de vie, notamment alimentaire (conséquences du surpoids et de l'obésité), ou des modes de conduite des animaux (sélection sur la production laitière et transformation des modes de conduite). Ces questions relèvent à la fois d'une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires et physiologiques responsables des dégradations observées, mais également de la mise au point d'outils biotechnologiques d'amélioration (PMA chez l'Homme et l'animal).

## II. Etat des lieux et forces en France

### Inventaire des forces et faiblesses

#### Les Forces

La recherche française possède de nombreux atouts dans les domaines de l'ITMO BCDE. Certains sont historiques et issus de l'existence d'écoles de pensée anciennes ou de programmes incitatifs plus récents (ATIP, Avenir), tandis que d'autres sont les résultats du **PIA** qui a eu un impact très significatif, notamment en termes de structuration des communautés, d'offres technologiques et d'émergence d'infrastructures nationales. Les forces essentielles sont listées ci-dessous:

- Une forte communauté et une longue tradition au plus haut niveau en **biologie cellulaire et du développement** (cf bibliométrie en Annexes), organisée en centres publics et privés peu nombreux mais de grande qualité (cf. répartition sur le territoire en Annexes).
- Une école et des centres reconnus en **biologie de l'évolution** et une des plus grandes collections de spécimens biologiques au monde, au MNHN.
- Des équipes engagées dans la **biologie de la reproduction humaine et animale**, qui s'appuient sur des centres de PMA et sur des réseaux professionnels de biotechnologie de la reproduction.
- L'émergence de **nouveaux modèles animaux et végétaux** pour l'étude du développement et de l'évolution.
- La constitution d'un des meilleurs réseaux de **stations de biologie marine** (modèles marins animaux et végétaux) en Europe grâce au programme EMBRC.
- Une structuration performante des **plateformes technologiques** (microscopie, génomique, protéique) et des animaleries de nombreuses espèces, au niveau régional et national, notamment sous l'impulsion du programme IBiSA et du PIA. Plusieurs infrastructures nationales sont ou seront intégrés dans des initiatives équivalentes à l'échelle européenne (EFOR, EMBRC, Infrafrontiers, Euro-Biolmaging)
- Un **potentiel interdisciplinaire** reconnu dans les approches biophysiques.
- Une capacité nationale de séquençage avec le **Génoscope** et des équipes impliquées dans la plupart des programmes internationaux de séquençage et d'annotation dans les principales branches du vivant.



- Des **réseaux thématiques** organisés au niveau national en Groupements De Recherche tendent à se multiplier, car ils favorisent l'échange de connaissance, la formation des plus jeunes et l'essor d'approches interdisciplinaires.

### Les Faiblesses

Des points faibles ont été identifiés et imposent une réflexion stratégique importante à court terme

- Un **manque récurrent de moyens financiers et humains** pour établir, maintenir et développer des plateformes de service dotées d'un potentiel en recherche et développement (animaleries et serres, imagerie, séquençage...).
- Un **manque de formation à l'interdisciplinarité** des biologistes et des problèmes dans le recrutement et l'évaluation des chercheurs aux interfaces.
- Le **faible nombre de structures de recherches interdisciplinaires** allant jusqu'au développement de nouveaux dispositifs expérimentaux ou d'analyse pour l'étude du vivant ou de produits pour les thérapies.
- Un **besoin accru de bio-informaticiens et de mathématiques appliquées au cœur des équipes de recherche pour l'analyse, la quantification et la modélisation des données expérimentales**, avec un déficit de candidats disponibles pour la recherche publique.
- La difficulté institutionnelle à accompagner les projets multidisciplinaires pour le développement de **nouvelles stratégies de recherches ambitieuses** ('à risques'), se traduisant par un faible nombre de structures de recherches interdisciplinaires.

### Sujets au front de science

#### La biologie cellulaire et intégrative quantitative

Différentes approches – en génétique, biochimie, biologie cellulaire et moléculaire – ont permis l'analyse des fonctions biologiques à l'oeuvre dans les êtres vivants. Les développements récents en imageries multimodales aux différentes échelles d'organisation du vivant et en analyse moléculaire à haut-débit ouvrent de nouvelles perspectives. L'extraordinaire développement des techniques d'imagerie (microscopie multiphotonique, FRET, FRAP, FLIM, détection de particule unique, super résolution etc...), combiné à l'utilisation de protéines chimères (GFP, DsRed, Dendra, etc...) et/ou de nanoparticules (nanocristaux ou quantum dots), mais aussi le couplage avec la microscopie électronique ou de champ proche, donnent maintenant accès aux études quantitatives de la dynamique cellulaire. De plus, cet arsenal est renforcé par la mise au point toute récente des nouvelles techniques de photomanipulation moléculaire à l'échelle cellulaire ou d'organismes entiers (optogénétique, photoinduction, etc...). Par ailleurs, les données –omiques issues de cribles à haut débit ont produit des quantités considérables de données, catalogues de composants et corrélations fonctionnelles qui devront être intégrées aux échelles de la nanomachine, de l'organelle, de la cellule, du tissu entier, de l'organisme et de sa physiologie. L'accession aux échelles supérieures d'organisation des cellules dans les tissus et dans l'organisme entier (ex: 'observer les interactions entre protéines dans les cellules d'un organisme vivant dans des conditions physiologiques'), nécessaire pour comprendre la physiologie des êtres vivants, représente un énorme défi technique et conceptuel. De nombreuses contraintes méthodologiques conditionnent le choix des modèles expérimentaux, les niveaux

d'organisation à étudier (molécule individuelle et assemblage moléculaire ; gène, génome et réseau génétique ; cellule, tissu, organe et organisme), les stratégies d'observation et d'acquisition des données, les stratégies d'analyse des données et l'intégration des données obtenues à ces différents niveaux en mettant en œuvre les formalismes et les stratégies théoriques pertinentes. Depuis une dizaine d'années, la Biologie a suscité un intérêt croissant chez les physiciens et mathématiciens qui lui ont apporté un éclairage nouveau, permettant de formuler des modèles rendant compte de la stabilité et de la dynamique des compartiments cellulaires ainsi que des comportements cellulaires pendant la morphogenèse des organismes. Les approches en Biologie progressent du stade des observations qualitatives aux approches quantitatives et aux modèles génériques pouvant s'appliquer à plusieurs phénomènes cellulaires ou plusieurs organismes.

### **Exploration des branches méconnues du vivant**

Une fraction réduite de l'arbre du vivant a été explorée, nous privant tout à la fois de données clés pour comprendre l'évolution de la vie et d'une source de richesses dont on ne sait même pas apprécier la dimension. La France doit se positionner fortement dans ce domaine, en particulier dans le domaine marin où elle détient des atouts incontestables patrimoniaux et culturels. En terme cognitif, l'enjeu majeur concerne l'étude des relations génotype-phénotype. Il s'agit d'une part de recenser les innovations principales, génomiques et mécanistiques (réseaux, modes de régulations, interactions moléculaires et cellulaires), acquises au niveau des grands nœuds de l'arbre des métazoaires et des plantes, et pointer les corrélations avec l'évolution morphologique ou physiologique. Il s'agit d'autre part de décrypter les mécanismes moléculaires de la diversification, morphologique ou physiologique. Dans les deux cas, les questions très fondamentales sous-jacentes sont : i. l'identification des contraintes génétiques intrinsèques aux systèmes biologiques dans leur milieu naturel. Il s'agit là de décrypter la logique des réseaux de régulation, qui fonde leur conservation. ii. la caractérisation de leur mode d'évolution, en interaction avec l'environnement. Il s'agit là d'évaluer plutôt la plasticité des mécanismes. L'impact potentiel de ces questions dépasse le domaine de l'évolution, y-compris dans le domaine biomédical (dérégulations liées aux processus pathologiques, prédispositions à des pathologies, vieillissement) ou environnemental (mécanismes d'adaptation aux changements environnementaux notamment climatiques et chimiques, adaptation aux stress), ou lié à la production agricole (phénotypage à haut débit pour l'exploration du lien génotype-phénotype chez le végétal et l'animal).

### **La biologie des cellules souches**

Préalablement à toute utilisation thérapeutique, les propriétés fondamentales des cellules souches doivent être comprises en profondeur, tant qu'elles sont en culture et après introduction dans l'organisme. Des progrès spectaculaires sont réalisés sur la reconstruction d'organes en culture (ex: formation de rétine à partir de cellules souches embryonnaires murines). Ces prouesses sont rendues possibles par la connaissance des mécanismes développementaux à l'oeuvre dans les organismes modèles et sont maintenant envisageables avec des cellules souches humaines. Toutefois, on manque encore de données fondamentales sur les propriétés réelles des cellules souches alors même que des tentatives d'utilisation thérapeutique sont largement entreprises. Par exemple, une cellule souche différenciée *in vitro* en 'neurone' en a-t-elle toutes les caractéristiques ? Correspond-

elle à un sous-type ? Son état de différenciation est-il stable au cours du temps après introduction dans un tissu ? La mobilisation des pools de cellules souches résidant dans les tissus adultes représente une autre voie à explorer pour la reconstruction tissulaire. Pour cela, il sera indispensable de comprendre quels signaux produits dans les niches des cellules souches contrôlent la balance entre maintien de la pluripotence et différenciation. Les équipes de BCDE sont armées pour poser toutes ces questions *in vivo* et *ex vivo*, et un soutien fort des agences de financement sera crucial pour maintenir la compétitivité de la France dans ce domaine de fort impact sociétal.

## **Ruptures technologiques ou méthodologiques et levée des verrous technologiques, conceptuels, sociologiques**

### **+ faire un point de l'état des lieux et forces en Europe**

Dans le paysage européen, les champs couverts par BCDE disposent d'atouts majeurs :

- des équipes très performantes plaçant la France entre la **3ème et la 5ème place à l'échelle mondiale**, et derrière le Royaume-Uni et l'Allemagne en Europe, avec une reconnaissance attestée notamment par le taux d'équipes labélisées par l'ERC.
- des **réseaux de plateformes technologiques** notamment en imagerie cellulaire avec France-Biolmaging qui joue un rôle central dans l'émergence d'Euro-Biolmaging, et les plateformes de reproduction et phénotypage d'animaux autour notamment des IA Phenomin et TEFOR.
- des formations en Biologie Cellulaire et Développement dans la plupart des Universités, générant un **vivier conséquent d'étudiants**.

Avec ces atouts, la communauté française de BCDE est idéalement positionnée pour contribuer aux ruptures conceptuelles et technologiques nécessaires pour répondre à plusieurs enjeux sociétaux majeurs :

- identifier les **possibilités et limites de la médecine personnalisée** en se basant sur les études des animaux-modèles sélectionnés ou génétiquement modifiés pour comprendre les relations génotype-phénotype,
- mettre au point les **modèles cellulaires alternatifs** aux études animales pour la recherche pharmaceutique et cosmétologique,
- identifier les noeuds où sont intégrés les signaux à l'échelle de la cellule et de l'organisme par des **études multi-modales et multi-disciplinaires**,
- faire progresser les recherches intégrant les mathématiques, la physique et la chimie pour aller vers des **modèles mathématiques des processus moléculaires et cellulaires** rendant compte de la complexité, la plasticité et l'évolution du vivant.
- faire émerger de nouvelles approches permettant de disposer de plantes et d'animaux productifs et adaptés aux variations du milieu.

### III. Propositions

#### Priorités organisationnelles

- Faire émerger des centres regroupant sur un même site des **unités de recherche fondamentale et les services cliniques** afin de favoriser les échanges intellectuels, technologiques et de matériel biologique (sur le modèle IMAGINE à Necker).
- Favoriser **l'émergence d'équipes et de campus interdisciplinaires** en soutenant les initiatives locales d'auto-organisation qui ont fait leurs preuves. Pour cela, les freins à la mobilité des personnels relevant de différents opérateurs de recherche devraient être levés. Dans ces centres, favoriser l'accueil et la création d'entreprises innovantes valorisant les travaux issus des laboratoires (ex : [www.repropharm.com](http://www.repropharm.com)). Des évaluations interdisciplinaires devraient être réalisées.
- Mettre en place des programmes de **financement multidisciplinaire inter équipe** pour des projets de recherche de 5 à 10 ans à l'instar de programme en science de l'univers, avec un suivi d'évaluation par projet et une priorité de la gestion projet sur la gestion par unité pour ces programmes.
- Ouvrir un appel d'offres de l'ANR dédié à la Biologie Cellulaire, Développement et Evolution pour des projets '**frontières de la science**' sur des questions fondamentales essentielles avec une évaluation sur l'excellence scientifique pour maintenir voire augmenter la haute compétitivité de la France dans le domaine.
- Ouvrir un appel d'offres de l'ANR dédié aux approches multidisciplinaires de la **biologie des cellules souches** pour stimuler la combinaison d'approches génétiques, cellulaires et intégratives permettant de caractériser les propriétés fondamentales des cellules souches.
- Renforcer le financement des **réseaux nationaux de plateformes technologiques d'exploration fonctionnelle, d'imagerie et de traitement du signal et des données** avec une structuration nationale déclinée en grands centres nationaux de recherche et développement et en nœuds régionaux de services et diffusion, dans le prolongement des IA FBI, TEFOR, Phenomin et IFB.
- Renforcer le développement et la capacité des **animaleries centralisées dédiées à la souris** avec la mise en place d'une stratégie nationale de rationalisation des coûts par un financement du réseau CDTA-SEAT-Clinique de la Souris permettant d'abaisser le coût pour les équipes utilisatrices. Favoriser l'articulation de ces animaleries avec les installations identiques dans d'autres espèces.
- Concevoir un plan de **recrutement d'ingénieurs de haut niveau** dans les équipes et sur les plateformes, en particulier de dimension nationale, sans amputer les campagnes de recrutements de chercheurs.
- Mieux concevoir, appréhender et promouvoir les métiers de l'ingénierie biologique afin de répondre aux besoins d'innovation issus des programmes de recherche (screening, R et D) et aux démarches qualité qui y sont associées

#### Priorités scientifiques, technologiques, médicales

- Promouvoir à travers des programmes de soutien pluriannuel les **approches multi-échelles et multi-modales** pour l'étude du vivant.

- Soutenir l'émergence de **nouveaux modèles animaux et végétaux** pour explorer les branches méconnues de l'arbre du vivant et augmenter notre **potentiel d'innovation à long terme**.
- Promouvoir la recherche amont sur les **cellules souches** induites *in vitro* et celles résidant dans les tissus pour un jour permettre leur utilisation en clinique. La mise en réseau des laboratoires du domaine sera une première étape.

#### **Axes transversaux/interdisciplinarité**

- Soutenir rapidement des **programmes de formation interdisciplinaires** pré-doctoraux (par les universités) et doctoraux (bourses d'organismes) pour faciliter les interactions de chercheurs formés dans des domaines traditionnellement cloisonnés (biologie, physique, chimie, informatique, mathématiques). L'exemple peut-être celui du *Master AIV* de Paris Descartes-Paris Diderot (A. Lindner et P. Hersen) ou celui de l'Ecole doctorale 474 Interdisciplinaire Européenne « Frontières du Vivant » du PRES Paris Sorbonne- Paris Descartes (F. Taddéi). Cet objectif nécessite une réflexion nationale et probablement de réserver les postes de professeurs/chaires d'excellence à cet objet. Les objectifs sont multiples : susciter des vocations par le renouveau des approches scientifiques, créer un vivier de jeunes chercheurs aux interfaces pour faire face à la compétition mondiale, améliorer l'employabilité des doctorants à travers un cursus de formation multidisciplinaire.
- Promouvoir des **Ecoles de l'Innovation Biologique et Biomédicale en partenariat avec ARIIS** pour sensibiliser les jeunes thésards aux enjeux et métiers du secteur des biotechnologies et de la santé.
- Faciliter les **partenariats public/privé** dans le domaine de la santé humaine et des productions végétale et animale et promouvoir les échanges de personnel entre ces deux secteurs.

## Annexes

- Liste des experts de l'ITMO BCDE
- Equipes de recherche
- Analyse bibliométrique
- Investissements d'Avenir
- Etat des lieux et forces en Europe : ERC

### Liste des experts de l'ITMO BCDE

Directeur	KODJABACHIAN	Laurent	CNRS	<a href="mailto:laurent.kodjabachian@cnrs-dir.fr">laurent.kodjabachian@cnrs-dir.fr</a>
Directeur adjoint	GALLI	Thierry	Inserm	<a href="mailto:thierry.galli@inserm.fr">thierry.galli@inserm.fr</a>
	AMSELEM	Serge	UMRS933 Inserm / UPMC Hôpital Armand- Trousseau	<a href="mailto:serge.amselem@trs.aphp.fr">serge.amselem@trs.aphp.fr</a>
	BELLAICHE	Yohanns	CNRS	<a href="mailto:yohanns.bellaiche@curie.fr">yohanns.bellaiche@curie.fr</a>
Expert/ représentant officiel INRA	CHEMINEAU	Philippe	INRA	<a href="mailto:Philippe.Chemineau@tours.inra.fr">Philippe.Chemineau@tours.inra.fr</a>
Expert / représentant INRIA	CLEMENT	Frédérique	INRIA Rocquencourt	<a href="mailto:frederique.clement@inria.fr">frederique.clement@inria.fr</a>
	COMBETTES	Laurent	Inserm	<a href="mailto:laurent.combettes@u-psud.fr">laurent.combettes@u-psud.fr</a>
	DARGEMONT	Catherine	CNRS	<a href="mailto:dargemont.catherine@ijm.univ-paris-diderot.fr">dargemont.catherine@ijm.univ-paris-diderot.fr</a>
	HELIOT	Laurent	CNRS	<a href="mailto:laurent.heliot@iri.univ-lille1.fr">laurent.heliot@iri.univ-lille1.fr</a>
	HERAULT	Yann	IGBMC	<a href="mailto:herault@igbmc.fr">herault@igbmc.fr</a>
Expert / représentant ARIIS	KIRILOVSKY	Jorge	ARIIS	<a href="mailto:jorge.e.kirilovsky@gsk.com">jorge.e.kirilovsky@gsk.com</a>
	LAUDET	Vincent	ENS	<a href="mailto:Vincent.Laudet@ens-lyon.fr">Vincent.Laudet@ens-lyon.fr</a>
	LE BIVIC	André	CNRS	<a href="mailto:andre.le-bivic@cnrs-dir.fr">andre.le-bivic@cnrs-dir.fr</a>
Expert/ représentant officiel CEA	MANN	Carl	CEA	<a href="mailto:carl.mann@cea.fr">carl.mann@cea.fr</a>
	MEGE	René-Marc	Inserm	<a href="mailto:rene-marc.mege@inserm.fr">rene-marc.mege@inserm.fr</a>
Expert/ représentant officiel Institut Pasteur	MUCHARDT	Christian	Institut Pasteur	<a href="mailto:christian.muchardt@pasteur.fr">christian.muchardt@pasteur.fr</a>

	PEYRIERAS	Nadine	CNRS	<a href="mailto:nadine.peyrieras@inaf.cnrs-gif.fr">nadine.peyrieras@inaf.cnrs-gif.fr</a>
	SAULE	Simon	Université Paris-Sud 11	<a href="mailto:simon.saule@curie.fr">simon.saule@curie.fr</a>
	SCHNEIDER-MAUNOURY	Sylvie	Inserm	<a href="mailto:sylvie.schneider-maunoury@snv.jussieu.fr">sylvie.schneider-maunoury@snv.jussieu.fr</a>
Expert / représentant CPU	VERVOORT	Michel	Institut Jacques Monod, UMR7592, CNRS & Univ. Denis Diderot/ Paris 7	<a href="mailto:vervoort.michel@ijm.univ-paris-diderot.fr">vervoort.michel@ijm.univ-paris-diderot.fr</a>
Expert/représentant officiel Institut Pasteur	ZURZOLO	Chiara	Institut Pasteur	<a href="mailto:zurzolo@pasteur.fr">zurzolo@pasteur.fr</a>

### Equipes de recherche

Nous avons recensé les équipes des trois domaines thématiques principaux de l'ITMO : biologie cellulaire, biologie du développement, et évolution. Nous avons également recensé les équipes en biologie de la reproduction, qui sont aussi associées à l'ITMO BCDE. A noter qu'une même équipe peut élargir dans plusieurs des disciplines de BCDE. Ces équipes sont majoritairement issues du CNRS, ou sont mixtes : CNRS, Inserm, Université, Centres Hospitalo-universitaires, INRA, MNHN... Quelques équipes élargissent au CEA, à l'INRIA ou à l'INERIS.

Pour les équipes de recherche, la démarche de s'associer à un ITMO de référence n'est pas systématique, en particulier au CNRS ; il n'est donc pas toujours aisé d'identifier les équipes, surtout dans le cas de thématiques très transversales et fondamentales comme c'est le cas pour l'ITMO BCDE. Nous avons donc évalué le nombre d'équipes travaillant en biologie cellulaire et leur répartition sur le territoire français en considérant les équipes affiliées à la Société de biologie cellulaire de France. De même, pour le domaine de la biologie du développement, nous avons recherché les équipes membres de la Société française de biologie du développement. Même si cette approche ne donne pas un comptage exhaustif, elle permet d'obtenir une bonne approximation des équipes et de leur répartition.

Les équipes de recherche en biologie de la reproduction ont été pour l'essentiel recensées à partir du projet de Groupement de recherche (GDR) « Approche intégrative et translationnelle de la reproduction animale et humaine » déposé auprès du CNRS en février 2013 : le projet rassemble environ 70 équipes ayant déclaré officiellement leur volonté de participer à ce GDR.

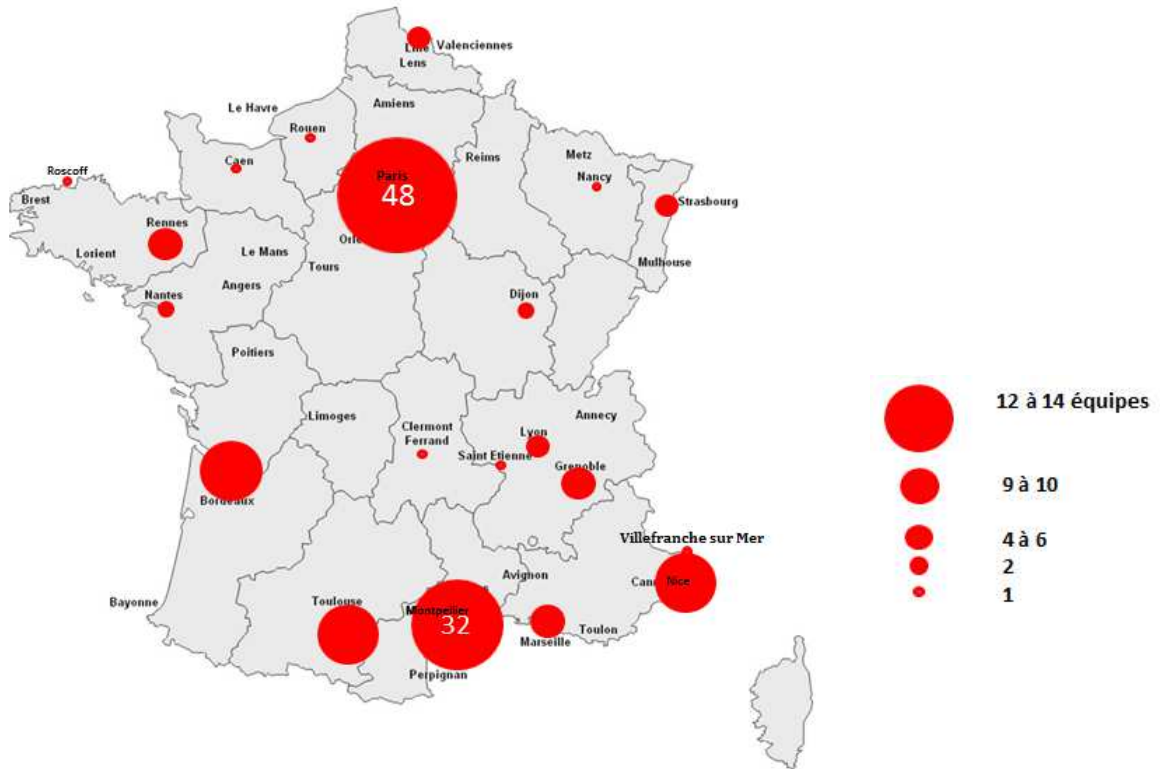
Concernant la thématique évolution, nous avons procédé par recherche du mot clef « évolution » dans les thèmes de recherche des équipes.

On identifie ainsi :

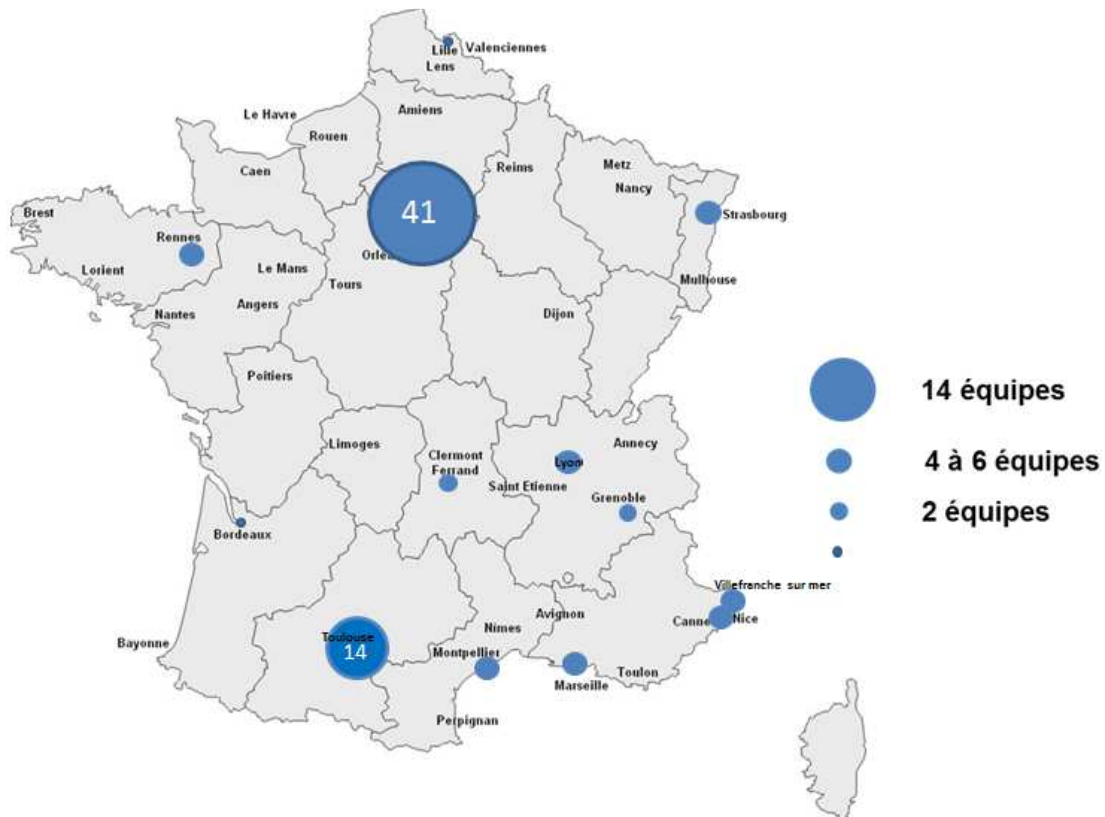
- 174 équipes en biologie cellulaire
- 94 équipes en biologie du développement
- 62 équipes dans le domaine « évolution »
- 74 équipes en biologie de la reproduction.

Leurs répartitions géographiques sont illustrées sur les 4 cartes suivantes.

**Répartition géographique des 174 équipes de recherche en biologie cellulaire**

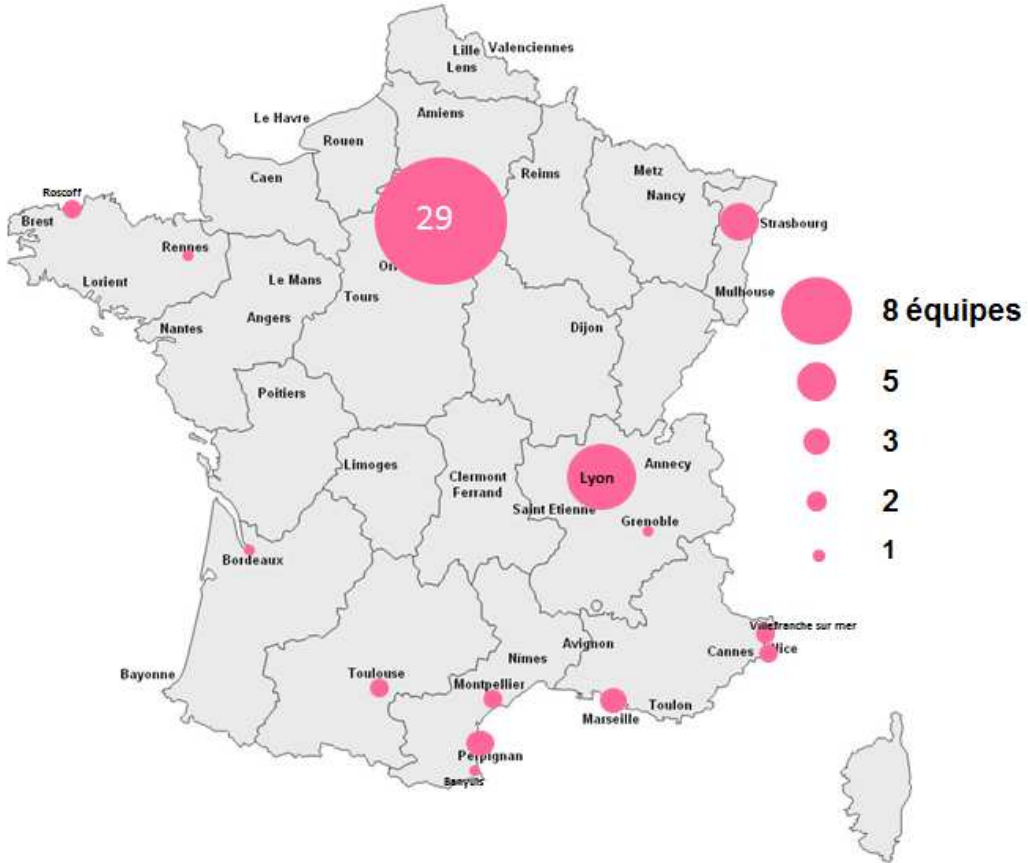


**Répartition géographique des 94 équipes en biologie du développement**

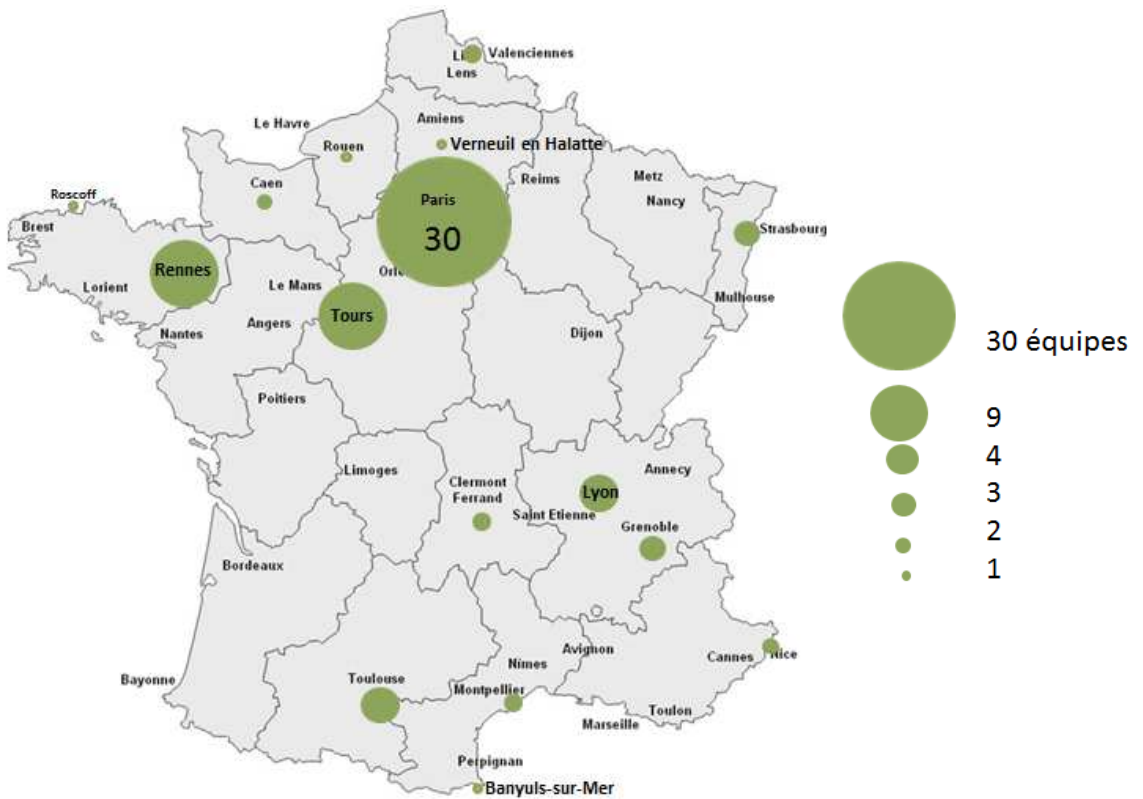




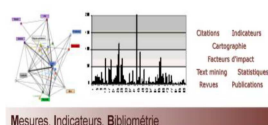
**Répartition géographique des 62 équipes du domaine « évolution »**



**Répartition géographique des 74 équipes en biologie de la reproduction**

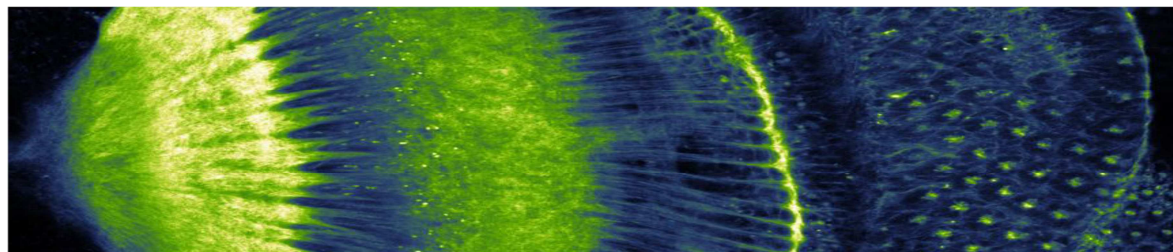


## Analyse bibliométrique



### Mesures, Indicateurs, Bibliométrie

## Biologie cellulaire, Biologie du développement et Biologie de l'évolution<sup>1</sup>



Les domaines de compétences de l'institut Biologie cellulaire, développement et évolution sont centrés autour de trois grands thèmes majeurs qui peuvent en partie être identifiés dans la base du Web of Science (WOS) de Thomson Reuters par les journaux 2 attribués à 3 catégories : "EVOLUTIONARY BIOLOGY", "CELL BIOLOGY" et "DEVELOPMENTAL BIOLOGY". Ces journaux ne couvrent pas l'ensemble des 3 grands thèmes puisque des travaux peuvent aussi être publiés dans les journaux généralistes tels que Science, Nature et PNAS mais ces catégories du WOS permettent une analyse comparative de la production française dans le contexte international.

Le domaine "**DEVELOPMENTAL BIOLOGY**" comprend 82 journaux sur la période 2003-2012 et un total mondial de 41303 publications (articles, lettres et revues). Les indicateurs bibliométriques (table 1) de production (nombre de publications) indiquent que la France occupe sur les deux périodes la 5<sup>ème</sup> place mondiale. En indicateur de visibilité (indice de citation moyen normé ; IC-m normé), la France est en 2003-2007 à la 5<sup>ème</sup> place à égalité avec l'Espagne et le Canada (la Suisse occupe la première place). Sur la période 2007-2012, la visibilité de la France la positionne au 4<sup>ème</sup> rang après la Suisse, les USA et le Royaume Uni.

Table 1 : Indicateurs bibliométriques des 10 premiers pays les plus producteurs dans le monde

Rang	"DEVELOPMENTAL BIOLOGY"	2003-2007				Rang***	2008-2012				
		nb pub	part mondiale pub	nb citations**	part mondiale citations		IC-m normé*	nb pub	part mondiale pub	nb citations	part mondiale citations
	Monde	20278	100	702721	100	1	21026	100	214329	100	1
1	USA	9778	48,22	426091	60,63	1,26	9709	46,18	124874	58,26	1,26
2	JAPON	2350	11,59	69763	9,93	0,86	2167	10,31	21079	9,83	0,95
3	UK	2099	10,35	87467	12,45	1,20	2075	9,87	26605	12,41	1,26
4	ALLEMAGNE	1964	9,69	74294	10,57	1,09	1712	8,14	19169	8,94	1,10
5	FRANCE	1333	6,57	43246	6,15	0,94	1096	5,21	13013	6,07	1,17
6	CANADA	1159	5,72	37620	5,35	0,94	1203	5,72	11975	5,59	0,98
7	AUSTRALIE	742	3,66	19218	2,73	0,75	762	3,62	6953	3,24	0,90
8	ITALIE	597	2,94	15461	2,20	0,75	624	2,97	5831	2,72	0,92
9	ESPAGNE	559	2,76	18195	2,59	0,94	746	3,55	6795	3,17	0,89
10	SUISSE	410	2,02	18139	2,58	1,28	441	2,10	6219	2,90	1,38

\* IC-m normé=IC-m du pays/IC-m Mondial du domaine

\*\* citations au 25 mars 2013

\*\*\*Sur la période 2008-2012, la CHINE entre dans le top10 (1005 publication, citation 6132, IC-m normé 0,59)

Le domaine " **CELL BIOLOGY** " comprend 318 journaux sur la période 2003-2012 et un total mondial de 226 437 publications (articles, lettres et revues). Les indicateurs bibliométriques (table 2) de production (nombre de publications) indiquent que la France occupe pour la période 2003-2007 la 5ème place mondiale et pour la période 2008-2012, la 6ème place en raison de la très forte progression de la Chine. Concernant la visibilité du domaine, en 2003-2007, la France occupe la 4ème place derrière les USA, le Royaume Uni et l'Allemagne. Pour la période 2008-2012, la visibilité de la France s'est améliorée avec un IC-m normé de 1,23 et passe à la 3ème place derrière les USA et le Royaume Uni.

Table 2 : Indicateurs bibliométriques des 10 premiers pays les plus producteurs dans le monde

Rang***	"CELL BIOLOGY"	2003-2007				2008-2012							
		nb pub	part mondiale pub	citations**	part mondiale citations	IC-m normé*	Rang***	nb pub	part mondiale pub	citations	part mondiale citations	IC-m normé	
	Monde	106507	100	4304451	100	1		120389	100	1536452	100	1	
1	USA	45505	42,72	2421288	56,25	1,32	1	47961	39,84	844781	54,98	1,38	
2	JAPON	11235	10,55	396342	9,21	0,87	5	10360	8,61	121878	7,93	0,92	
3	ALLEMAGNE	10722	10,07	479061	11,13	1,11	3	11560	9,60	175717	11,44	1,19	
4	UK	10060	9,45	486105	11,29	1,20	4	10624	8,82	175233	11,41	1,29	
5	FRANCE	6563	6,16	285484	6,63	1,08	6	6416	5,33	100649	6,55	1,23	
6	ITALIE	5581	5,24	191891	4,46	0,85	7	6085	5,05	76931	5,01	0,99	
7	CANADA	5306	4,98	220869	5,13	1,03	8	6038	5,02	83039	5,40	1,08	
8	CHINE	3797	3,57	93730	2,18	0,61	2	11793	9,80	76338	4,97	0,51	
9	ESPAGNE	3005	2,82	92593	2,15	0,76	1	0	3985	3,31	49104	3,20	0,97
10	AUSTRALIE	2865	2,69	113850	2,64	0,98	1	1	3490	2,90	50858	3,31	1,14

\* IC-m normé=IC-m du pays/IC-m Mondial du domaine.

\*\* citations au 25 mars 2013

\*\*\*Sur la période 2008-2012, la Corée du Sud prend en nombre de publications la 9ème place (4125 publications, 32331 citation,,IC-m normé 0,61)

Le domaine " **EVOLUTIONARY BIOLOGY** " comprend 66 journaux sur la période 2003-2012 et un total mondial de 49 429 publications (articles, lettres et revues). Les indicateurs bibliométriques (table 3) de production (nombre de publications) indiquent que la France occupe, pour les deux périodes, la 4ème place. En ce qui concerne la visibilité, elle est à la 7ème place pour la période 2003-2007. En 2007-2012, la visibilité de la France s'est améliorée et passe à la 5ème place.

Table 3 : Indicateurs bibliométriques des 10 premiers pays les plus producteurs dans le monde

Rang***	"EVOLUTIONARY BIOLOGY "	2003-2007					Rang***	2008-2012				
		nb pub	part mondiale pub	nb citations**	part mondiale citations	IC-m normé*		nb pub	part mondiale pub	nb citations	part mondiale citations	IC-m normé
	Monde	22155	100	665069	100	1		27274	100	248609	100	1
1	USA	8881	40,09	316853	47,64	1,08	1	11026	40,43	115143	46,31	1,15
2	UK	3628	18,00	127028	19,10	1,06	2	4288	15,72	46720	18,79	1,20
3	ALLEMAGNE	1913	9,49	55853	8,40	0,89	3	2660	9,75	26554	10,68	1,10
4	FRANCE	1884	9,35	63404	9,53	1,02	4	2363	8,66	25001	10,06	1,16
5	CANADA	1751	8,69	65392	9,83	1,13	5	2336	8,56	27134	10,91	1,28
6	AUSTRALIE	1594	7,91	48193	7,25	0,92	6	2112	7,74	22154	8,91	1,15
7	JAPON	1109	5,50	37567	5,65	1,03	10	1205	4,42	10815	4,35	0,99
8	ESPAGNE	983	4,88	28669	4,31	0,88	8	1579	5,79	15241	6,13	1,06
9	SUEDE	973	4,83	35277	5,30	1,10		1124	4,12	12126	4,88	1,18
10	SUISSE	733	3,64	30615	4,60	1,27	9	1247	4,57	16525	6,65	1,45

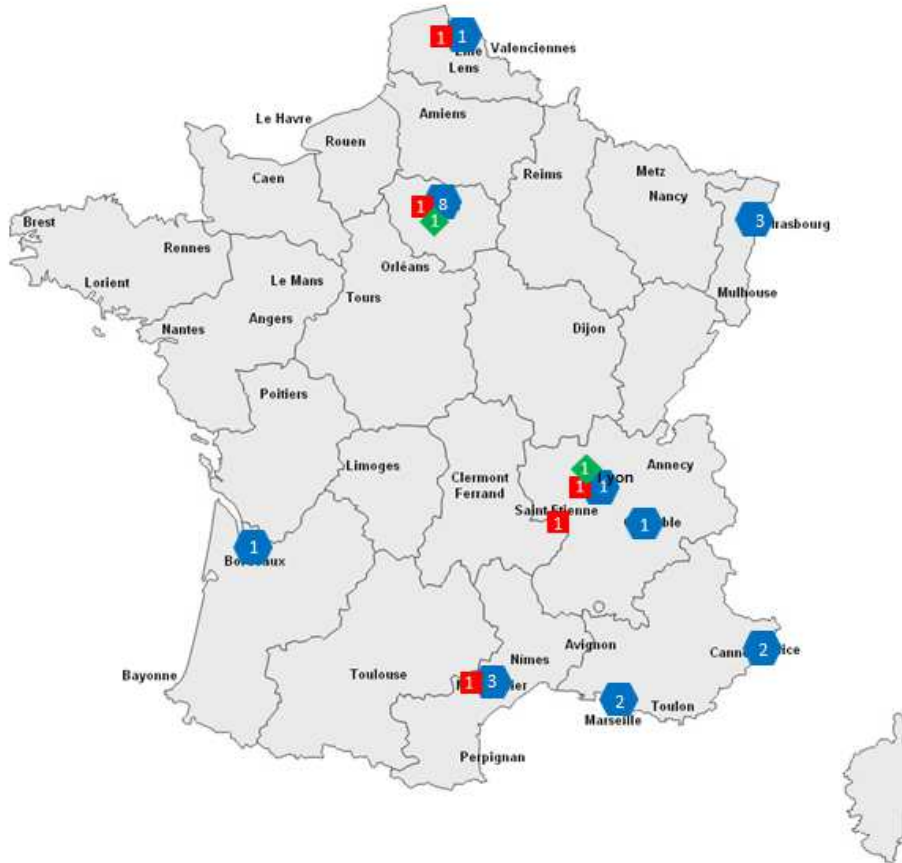
\* IC-m normé=IC-m du pays/IC-m Mondial du domaine.

\*\* citations au 25 mars 2013

\*\*\*Sur la période 2008-2012, la CHINE prend en nombre de publications la 7ème place (1614 publications, 8287 citation,, IC-m normé 0,56)

Nicole Haeffner Cavaillon, DRE Inserm, Cellule de Bibliométrie Inserm – avril 2013

## Investissements d'Avenir : cartographie des IA en BCDE



### Labex :

- CeITisPhyBio (IDF) 7M€
- DEEP (Paris) 7,2M€
- DEWECAN (Lyon) 12M€
- DYNAMO (Paris) 10M€
- EpiGenMed (Montpellier) 12M€
- INFORM (Marseille) 11M€
- INRT (Strasbourg) 20M€
- MEMOLIFE (Paris) 10M€
- MitoCcross (Strasbourg) 5,5M€
- NetRNA (Strasbourg) 9M€
- REVIVE (Paris) 28M€
- SIGNALIFE (Nice) 11M€
- WHO AM I (Paris) 11M€
- DCBIOL (Paris, Marseille) 10M€
- GR-Ex (Bordeaux, IDF, Montpellier) 8,5M€
- ICST (Montpellier, Lille, Nice, Grenoble) 8M€

### Projets nationaux : Infrastructures

- ANAEEES 14M€
- CRB-ANIM 11M€
- ECELLFRANCE 12,5M€
- EMBRC-France 16M€
- France Biolmaging 26M€
- INGESTEM 14M€
- PHENOMIN 27M€
- TEFOR 12,5M€

### Bioinformatique :

- ANCESTROME (Lyon) 2,2M€
- ICEBERG (IDF) 1,2M€

### Equipex:

- IVTV (Lyon, St Etienne) 2,7M€
- Morphoscope2 (IDF, Montpellier) 9M€
- ImaginEx BioMed (Lille) 6,8M€



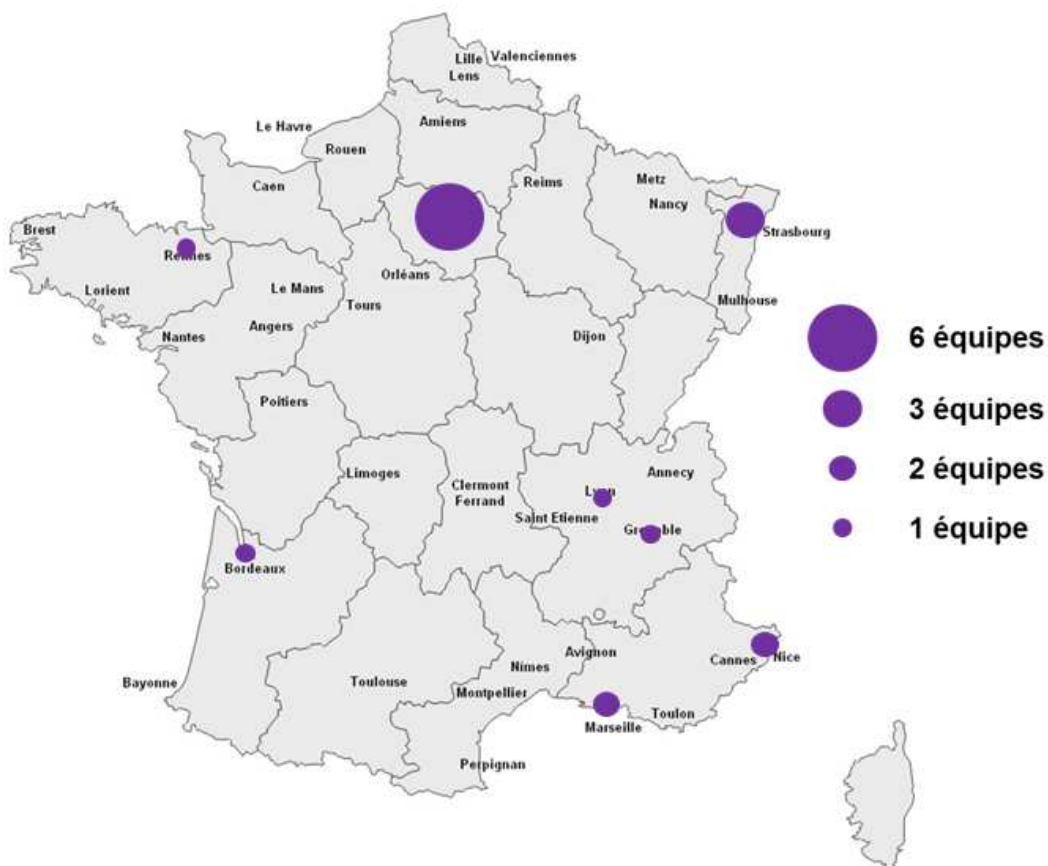
## Etat des lieux et forces en Europe : ERC

Nous avons recensé l'ensemble des projets financés par l'ERC, European Research Council pour les « Starting grants » et « Advanced grants » dans les domaines de l'ITMO BCDE, de 2007 à 2013.

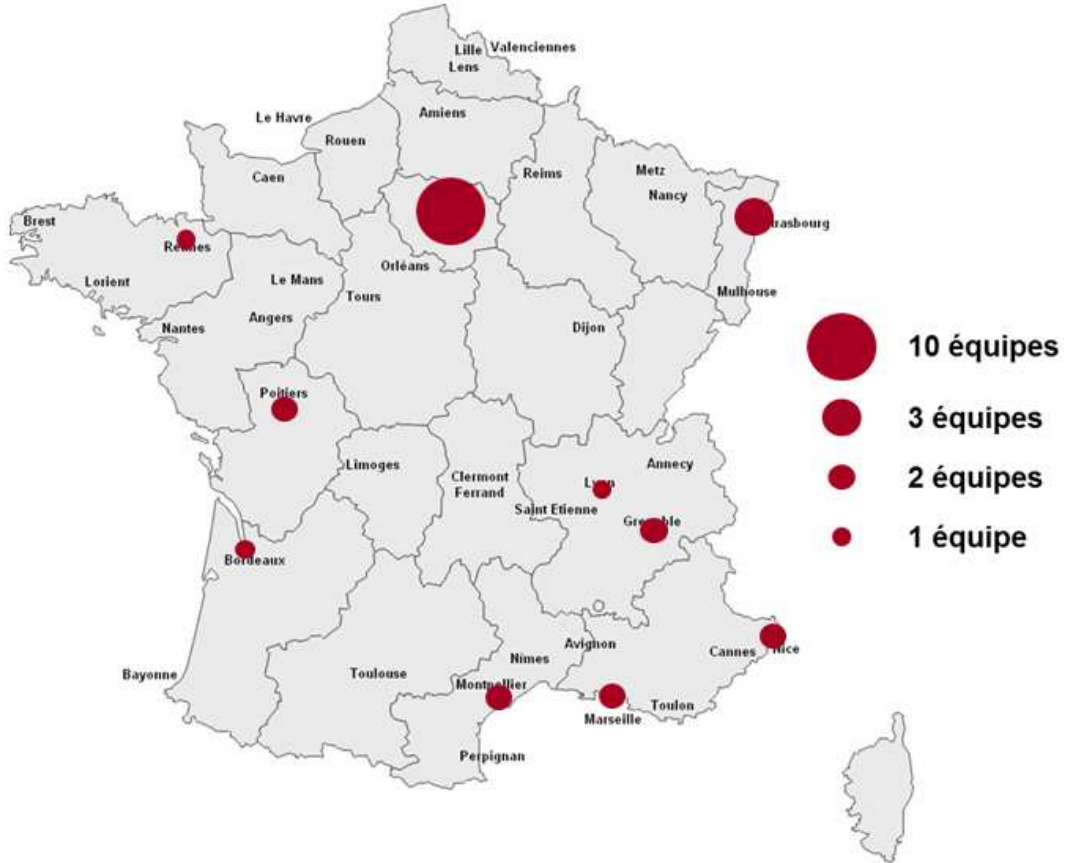
Les trois figures suivantes montrent la répartition géographique des projets lauréats :  
- une première carte de France montre la répartition des 17 projets financés dans le panel Life Sciences 3 (LS3): « cellular and developmental biology »,  
- la seconde carte permet de situer les 17 LS3 plus les 9 LS8 : « evolutionary, population and environmental biology », - les domaines de BCDE apparaissant largement dans d'autres LS, nous avons identifié l'ensemble des projets financés dans les panels autres que LS3 et LS8 qui émergent dans les thèmes de l'ITMO ; nous avons ainsi recensé 40 projets, ce qui montre la transversalité des domaines de BCDE.

Au final nous dénombrons 66 lauréats ERC dans les domaines BCDE sur la période 2007/2013.

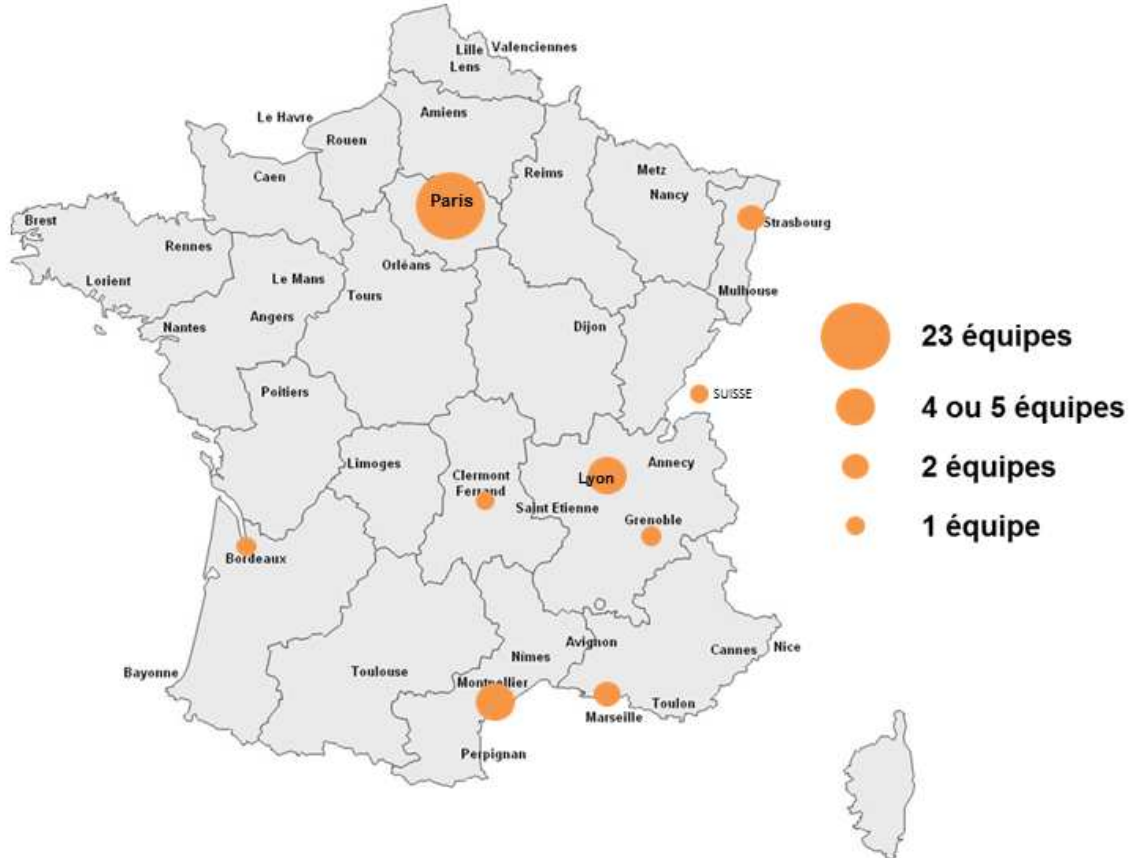
### Répartition géographique des 17 ERC en LS3



**Répartition géographique des 26 ERC en LS3/LS8**



**Répartition géographique des 40 ERC dans les domaines BCDE hors LS3/LS8**





## **Institut thématique multi-organismes**

# **Cancer**



## ORIENTATIONS STRATEGIQUES SUR LE CANCER

La fréquence des cancers, en augmentation régulière jusqu' alors, est en cours de stabilisation dans notre pays. Les efforts continus de prévention primaire et le développement des programmes de dépistage des formes précancéreuses ou précoces de tumeurs ces dix dernières années ont permis une réduction des taux d'incidence. Malgré une baisse globale régulière de la mortalité, le cancer reste encore la première cause de décès (près de 165 000 en 2012). Ces chiffres ne doivent pas masquer une réalité complexe ; certaines tumeurs sont en nette régression ou sont bien mieux traitées, alors que d'autres, de mauvais pronostic, sont marquées par une augmentation significative. L'impact du cancer sur la société reste considérable. Il est la première cause d'appréhension des français face aux problèmes de santé. Un effort particulier a été fait par l'Etat pour développer dans notre pays la recherche sur le cancer grâce à trois plans successifs depuis 2003, le dernier en cours d'élaboration devant couvrir la période 2014-2018. Le précédent plan 2009-2013, avait mis la recherche comme premier objectif, avec un soutien affirmé au continuum de la recherche, des bases fondamentales au transfert vers le patient. Il encourageait les collaborations inter disciplinaires, l'arrivée de thématiques nouvelles dans le champ du cancer, renforçait et identifiait la recherche translationnelle et clinique comme des priorités au bénéfice des malades et des citoyens. Il permettait aussi des avancées dans la structuration de la recherche sur le cancer par la création de 8 sites de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC), une harmonisation des responsabilités et de la cohésion du travail entre l'Institut National du Cancer (INCa), et l'Alliance des Sciences de la vie et de la Santé (Aviesan), qui proposaient des orientations stratégiques partagées pour la recherche en 2010.

Devant l'ampleur du problème médical, économique et social posé par les cancers, la programmation de la recherche contre les maladies tumorales continue à porter des objectifs de réduction de la mortalité liée à ces pathologies, de faire reculer la fréquence globale et celle des tumeurs les plus graves, et d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients par des traitements plus efficaces et moins toxiques. Il impose une réflexion plus globale devant l'augmentation de la survie afin d'améliorer le retour à une vie sociale normale après la phase de traitement.

### **L'analyse des déterminants du cancer et les actions visant à réduire leur impact nécessitent :**

- de renforcer la recherche fondamentale dans le domaine de la santé (prévention primaire, secondaire et tertiaire) ainsi que d'en favoriser le transfert, jusqu'à des interventions, des implémentations en population et la prise en charge thérapeutique ;

- d'organiser la rupture de frontières entre disciplines ;
- d'exploiter les avancées permises par le développement des composantes de la génomique tout en amplifiant les efforts et les investissements dans le domaine des technologies.

## 1- Les Grands enjeux :

### Enjeux scientifiques :

Comme pour d'autres pathologies, la recherche sur le cancer recouvre un champ cognitif très large, incluant l'étude des régulations physiologiques de la cellule et ses interactions avec son environnement, pour en appréhender leurs dérégulations pathologiques. L'étendue de ce périmètre impose l'étude de systèmes modèles, du plus rudimentaire au plus complexe, qui permette l'analyse de la croissance, du développement, de la migration et de la colonisation tumorales et des mécanismes de résistance aux thérapies. L'analyse des déterminants du cancer et les actions visant à réduire leur impact nécessitent des efforts et des investissements dans le domaine des technologies (biotechnologies pour la santé, séquençage et technologies de la génomique, imagerie, robotique, instrumentation, informatique, médicament...) et dans le domaine de la santé publique (épidémiologie, dépistage et prévention) indispensables au développement de la recherche clinique, thérapeutique ou translationnelle. Le grand enjeu reste la transition d'une médecine de précision actuelle à une médecine réellement adaptée à chaque individu.

Cette redéfinition des pathologies tumorales nécessite de poursuivre le développement et l'utilisation des technologies à grande échelle, de les associer entre elles (Génomique/ protéomique/métabolomique), d'intégrer l'ensemble des données dans notre compréhension des cancers et de leur évolution.

### Enjeux médicaux et de santé publique :

L'Alliance Aviesan Cancer et l'INCa souhaitent, au-delà du socle de recherche fondamentale indispensable et dont l'impact est imprévisible, privilégier trois axes stratégiques de recherche, articulés autour d'objectifs de santé des populations. Ces axes sont générateurs d'échanges et d'aller et retour entre recherche fondamentale et recherche appliquée.

**Axe 1 :** Recherche et innovation pour une définition nouvelle « des maladies cancéreuses » adaptée aux objectifs du diagnostic précoce et au développement de nouveaux outils thérapeutiques.

Cet axe représente un objectif d'évolution à l'horizon de cinq ans de la médecine personnalisée. Il justifie des investissements en équipements et en personnels dédiés à l'analyse des données, à l'interactivité de celles-ci, et leur partage entre scientifiques à l'échelon européen et mondial. Il se prolonge par une recherche sur le médicament, la recherche en chirurgie moins invasive et des approches originales sur les technologies et des évolutions innovantes incluant l'utilisation des radiations ionisantes.

**Axe 2** : Recherches en prévention primaire, en particulier sur les conduites à risques et sur l'analyse et la correction de ses échecs : mise en évidence des profils d'exposition aux facteurs de risques, approches ciblées sur des individus et des populations, en particulier sur les plus vulnérables. Cette recherche s'appuie en amont sur la génétique, la compréhension des addictions, les interactions hôte-environnement, l'étude du protéome et du métabolisme, et se décline en aval sur les sciences politiques, économiques, humaines et sociales.

**Axe 3** : Recherches permettant d'identifier des populations exposées aux risques de cancers et d'en faciliter le suivi par des stratégies de diagnostic précoce (prévention secondaire). Cette recherche fait intervenir l'épidémiologie moléculaire et génétique, l'imagerie et le développement technologique autour des marqueurs biologiques. Elle se prolonge par des interventions sur les populations déjà guéries d'un cancer pour la prévention de la récurrence ou de survenue d'un nouveau cancer.

## 2- Etat des lieux et forces en France :

L'impulsion donnée par les plans cancers s'est accompagnée de la coordination des actions menées par l'INCa, financeur des programmes de recherche et par Aviesan qui regroupe les opérateurs de la recherche sur le cancer. Le directeur de la recherche de l'INCa est le directeur de l'ITMO Cancer d'Aviesan. Aviesan et INCa ont défini ensemble les orientations stratégiques de ce document, qui sont le fruit des réflexions du conseil scientifique international de l'INCa et des experts de l'ITMO Cancer. Le dernier plan cancer a permis d'importantes modifications des structures dédiées à la recherche sur le cancer avec la création et la labellisation de 8 sites de recherche intégrés sur le cancer (SIRIC) et de 16 centres d'essais cliniques précoces (CLIP<sup>2</sup>). Il a permis une meilleure visibilité de la recherche française et une amélioration nette de sa qualité, au troisième rang en Europe. Cette programmation de la recherche a permis également de renforcer l'implication dans ce domaine de santé d'équipes de chercheurs en sciences humaines et sociales, en épidémiologie et en sciences physiques et mathématiques. Un recensement des équipes des différents organismes travaillant sur le cancer a été effectué. De même, le suivi des équipements à vocation régionale ou nationale (IBiSa, investissements d'avenir) a été réalisé.

Certaines faiblesses apparaissent encore dans les domaines de la génomique en matière d'équipement et surtout d'analyse des données et dans les sciences de l'ingénieur, ainsi que dans la translation de la recherche d'amont vers les applications au patient.

Les équipes françaises en cancérologie ont démontré leur forte attractivité vis-à-vis des industries internationales de santé, notamment en recherche clinique, domaine très performant à haute visibilité qui bénéficie aux patients. Des coopérations en recherche d'amont ont pu également se développer, avec le soutien de l'ARIIS, matérialisées par les 4èmes rencontres internationales de la recherche sur le cancer inaugurées par le Premier Ministre en novembre 2012. Une analyse de plus de 2 000 brevets sur le cancer a été effectuée à cette occasion.

Il apparaît nécessaire de continuer à faire des efforts pour que cette visibilité scientifique soit partagée avec nos concitoyens, avec une meilleure communication et une information accessible à tous (voir en annexe les données démographiques des équipes et unités Aviesan cancer et sur le site <https://itcancer.aviesan.fr/index.php?pagendx=194>

### 3- Propositions

**3.1- Organisationnelles :** les efforts de structuration réalisés ces dernières années, notamment dans le cadre des investissements d'avenir, et la création des SIRIC font penser que ces efforts justifient d'être prolongés par l'articulation des structures pour valoriser leur impact. Le continuum entre la recherche fondamentale, l'observation des cancers, la recherche translationnelle, la recherche clinique, la valorisation des acquis doit être garanti ainsi que l'enrichissement apporté par les sciences humaines et sociales dans toutes les problématiques. Les interfaces entre disciplines et une meilleure interaction entre organismes de recherche (EPST et universités pour les passerelles et la recherche translationnelle, Inserm -CNRS et INRIA pour la bioinformatique et la mise à disposition des données clinico-biologiques, Inserm-CNRS et INRA pour le métabolisme...) sont également nécessaires et font partie des ambitions d'Aviesan Cancer et de l'INCa. Enfin, au niveau des Alliances, les interfaces entre les ITMO Santé Publique, Métabolisme, Génétique, Hématologie, Infection et Immunité avec l'ITMO Cancer sont une réalité permanente et doivent accompagner les coopérations inter-alliances, notamment avec Athéna et AllEnvi. D'autres interfaces doivent être approfondies pour des raisons stratégiques avec les écoles d'ingénieurs, d'informatique, de mathématiques, et les écoles vétérinaires.

### 3.2- Scientifiques, technologiques et médicales :

**3.2.1- Génomique et médecine personnalisée :** la transition vers la médecine personnalisée comporte plusieurs volets dont des développements technologiques et biologiques. La France s'est engagée en 2010 dans le séquençage de 2 500 tumeurs dans le cadre du consortium international de génomique (ICGC). Cet effort doit être poursuivi à son terme et complété par la validation in vitro et in vivo des voies de signalisation identifiées et le développement de modèles animaux pertinents et utiles au diagnostic et à la thérapeutique. L'interface entre généticiens et experts de la protéomique doit être réalisée pour progresser dans le domaine des biomarqueurs. Le développement des techniques peu invasives (plasma, ponctions, fluides...) doit être encouragé ainsi que l'analyse fine de l'hétérogénéité tumorale. Enfin, il reste crucial d'assurer dans de bonnes conditions la transition d'une recherche cognitive sur des cohortes de patients à l'échelon individuel en clinique. Ce passage nécessite une forte implication des chercheurs et des bio-informaticiens dans le support aux équipes de biologie clinique. Il est prévu dans un délai de deux ans de réaliser à l'échelle nationale des analyses sur des panels de gènes, puis de généraliser les capacités de séquençage complet du génome dans les cinq ans à venir pour les patients qui le justifient.

Il est dans le même temps essentiel de faire la preuve que ces analyses extensives du génome ont un réel impact pour les patients. Il est souhaitable, au moins pour les pathologies fréquentes, de faire la preuve que la génomique, par ses retombées sur les choix thérapeutiques, offre un réel bénéfice de survie pour les patients. Pour cela, des essais cliniques randomisés ayant ces objectifs doivent être réalisés rapidement.

Les investissements de ces dernières années en protéomique et le renouvellement des technologies sur les sites impliqués semblent montrer que la France a les structures nécessaires pour l'analyse des protéines liées aux cancers. Il apparaît justifié de développer une analyse quantitative et ciblée, dans le sérum, le plasma ou les tissus des patients à la lumière des résultats de la génomique des tumeurs ou des hypothèses générées par les connaissances en physiopathologie.

Les avancées en génomique permettent de mettre en évidence un grand nombre d'altérations moléculaires dont le retentissement n'est que très peu connu au niveau des structures, des fonctions et des quantités de protéines. L'association de la protéomique aux données de génomique permettrait de reconsidérer notre manière de diagnostiquer les cancers, de développer une nouvelle génération de biomarqueurs et de mieux traiter les patients. Ces programmes s'accompagnent d'une demande croissante en informatique pour le stockage, la traçabilité, le partage et le flux rapide d'informations entre services cliniques, biobanques et chercheurs et, bien entendu, en analyse de données.

Malgré des efforts récents, il reste difficile de maintenir une visibilité des centres de ressources français face aux grandes infrastructures nord américaines et britanniques. Au-delà de nos propres capacités, il apparaît souhaitable d'intégrer nos données à celles générées en Europe probablement dans le cadre de l'EMBL (European Molecular Biology Laboratory).

**3.2.2- Médicament, pharmacologie moléculaire et biomarqueurs :** l'essor ces dernières années des thérapies ciblant des anomalies spécifiques de la cellule tumorale ou son environnement a permis l'émergence d'une nouvelle gamme thérapeutique agissant sur d'autres cibles moléculaires que la réparation, la duplication de l'ADN ou la mitose. Les résultats cliniques ont permis de mettre en évidence que les patients non sélectionnés sur la base d'une anomalie moléculaire ciblée sont d'emblée résistants et que chez les patients ayant une tumeur sensible, le développement de résistances secondaires est fréquent. Identifier et contourner ces résistances sont des problématiques récurrentes, qui nécessitent les contributions de la biologie fondamentale, de la pharmacochimie et de la recherche clinique.

Les sites capables de développer l'analyse des interactions protéines – protéines existent maintenant sur le territoire et pourraient d'une part accélérer la connaissance de la biologie des régulations cellulaires ainsi que le diagnostic, et d'autre part innover dans le développement de nouvelles thérapeutiques ciblées. Il apparaît nécessaire de poursuivre l'effort collaboratif avec les industriels dans ces champs encore essentiellement académiques, pour une meilleure valorisation de la recherche, et d'y associer les forces en biologie structurale, pharmacochimie, modélisation mathématique et informatique.

Le développement d'une filière médicament, de l'identification des cibles jusqu'à la preuve du concept est souhaité par le monde de la recherche et les pouvoirs publics. Les obstacles semblent être liés essentiellement à une rigidité des structures de recherche qui ne facilite pas les mouvements de personnels en particulier chercheurs, et à des problèmes culturels. Beaucoup d'obstacles pourraient être levés en libérant des personnels ingénieurs, techniciens et académiques dans une filière applicative valorisée. L'introduction forte des sciences de l'ingénieur dans les modules d'enseignement de recherche est une nécessité à l'adaptation des futurs diplômés, ainsi que la création de ponts avec les écoles spécialisées.

**3.2.3- Métabolisme, infection, inflammation, immunologie et cancer :** ces problématiques à l'interface d'autres disciplines concernent la genèse, le contrôle et l'échappement des tumeurs, la prévention primaire et tertiaire, et constituent pour les patients de grands espoirs thérapeutiques. Leur appréhension par les chercheurs nécessite des collaborations de champs disciplinaires entre les instituts thématiques de l'Alliance, en favorisant l'animation d'axes transversaux dans ces domaines.



Ils justifient un réinvestissement dans la formation sur des disciplines négligées ces dernières décennies comme la biochimie, la physiologie et les technologies de santé, ainsi que le recrutement de chercheurs. Nombre de nouveaux médicaments actifs ont été développés à partir de recherches fondamentales réalisées en France, notamment sur la régulation des effecteurs immunitaires, sans aucun bénéfice sociétal ou économique. D'autres secteurs voisins s'ignorent comme la protéomique et l'étude des lipides. Enfin, ce sera vu ci-dessous, la nécessité d'intégrer des approches variées dans un système complexe avec l'aide des mathématiciens et des physiciens est sans doute une des bases du progrès dans notre compréhension des cancers. Le développement des modèles animaux pour la validation de ces approches rend encore plus sensible le besoin en pathologistes vétérinaires.

**3.2.4- Sciences humaines et sociales et santé publique :** la France est un des pays d'Europe où les inégalités de santé face au cancer liées au statut social sont les plus marquées. Elles sont pour l'essentiel associées à un échec de la prévention, une faible adhésion au dépistage et à un diagnostic tardif. Les recherches portant sur la prévention, la précarité face à une maladie grave, l'intégration sociale par le maintien et le retour au travail, la vie pendant et après le cancer... correspondent à des besoins sociétaux majeurs. Les efforts de recherche dans ces domaines doivent être poursuivis et amplifiés et faire intervenir des approches technologiques fines (géolocalisation, épidémiologie sociale, cartographie territoriale...) et de la multidisciplinarité incluant des domaines peu sollicités comme l'éthique et les sciences politiques. Une première réflexion stratégique sur la prévention a été menée par l'INCa, l'IReSP et les ITMO santé publique et cancer en 2012 aboutissant à des recommandations de recherche déjà mises en œuvre en 2013. Celles-ci passent par des appels à projets ciblés portés par des groupes de recherche d'horizons divers, la création de chaires universitaires en prévention, le soutien aux recherches fondamentales et de terrain, de type interventionnelles et d'une politique d'implémentation de ces interventions lorsqu'elles sont positives. Au plan organisationnel, une meilleure efficacité doit être recherchée par des regroupements d'équipes d'origines disciplinaires diversifiées, en particulier dans l'environnement des sites de recherche intégrés sur le cancer (SIRIC), permettant de développer des approches communes biologiques et sociales en matière d'exposition aux risques (exposome, marqueurs biologiques et sociaux, populations, environnement...). Enfin, la réduction des inégalités reste une problématique encore très forte dans le domaine du cancer qui doit être appréhendée de manière globale en mobilisant la recherche dans ses composantes technologiques, sociales et politiques en favorisant des actions d'intervention, puis d'implémentation en populations ciblées.

**3.2.5- Epidémiologie, épigénétique et environnement :** les efforts d'investissements d'avenir réalisés récemment sur les cohortes généralistes et de pathologies doivent être poursuivis et élargis, la pérennité de leur financement étant une préoccupation forte. Il est souhaité également que la recherche puisse être guidée par des grandes enquêtes sur les attitudes, croyances et comportements face aux cancers. Enfin, l'accord est général pour que les données de registres et cohortes puissent être plus facilement appariées avec les bases médico-administratives de consommation de soins et d'hospitalisation.

**Épigénétique et environnement :** au-delà de l'analyse du rôle de l'épigénome dans le développement tumoral et son ciblage thérapeutique, une meilleure articulation entre les spécialistes de ces disciplines est souhaitable ainsi que la connexion entre données de l'épigénome et données d'exposition aux risques environnementaux présents par exemple dans les cohortes. Ces expositions gagnent à être analysées au-delà d'une génération, incluant la vie fœtale. Un travail de coordination dans le cadre des nouveaux plans santé-Environnement et avec l'alliance AllEnvi est déjà engagé.

**3.2.6- Biologie des systèmes :** la systématique en biologie permet une modélisation dynamique de l'organisation des cellules et des tissus tumoraux, par définition complexes, décrivant leur évolution et la prédiction de l'efficacité des médicaments, permettant de progresser vers une meilleure compréhension et une meilleure prise en charge des cancers. La biologie des systèmes nécessite des interactions entre les disciplines ; elle fait intervenir la physique, la bioinformatique, les biostatistiques, la biomagerie, la biophysique, la biochimie, la biomécanique ; les mathématiques et l'informatique théorique y occupent conjointement une place centrale. Elle se construit en interface avec la biologie fondamentale qui permet de valider expérimentalement les hypothèses issues de la construction des modèles. Elle pose les bases d'une médecine personnalisée en fournissant des fondements méthodologiques (caractérisations individuelles suivant la réponse systémique aux traitements) pour la création de clusters de patients. La biologie des systèmes permet de réaliser des profils physiopathologiques pertinents basés sur des phénotypes ouvrant le champ de la médecine personnalisée.

A long terme, il serait souhaitable de rassembler diverses spécialités allant de l'évolution des cancers vers leur traitement à l'intérieur d'un Institut de biologie des systèmes (qui peut être un institut sans murs, en réseau).

Il est nécessaire d'améliorer la visibilité de la biologie des systèmes comme carrefour interdisciplinaire d'où émergent des visions et, à terme, des thérapeutiques innovantes du cancer avec la mise en place de collaborations et l'élaboration de modèles prédictifs à visée thérapeutique.

L'université doit s'investir dans cette discipline et des comités d'évaluation ad-hoc capables de juger ce type de projets doivent être créés.

**3.2.7- Interfaces physique-mathématiques et cancer : Aspects fondamentaux et transfert vers la clinique :** l'apport des disciplines « dures » et des chercheurs dans ces domaines, physique, mathématiques, ingénierie, doit être renforcé pour permettre un regard nouveau sur le cancer. Des thématiques classiques doivent être renforcées, notamment la radiobiologie, et doivent bénéficier de l'apport des technologies récentes pour appréhender la toxicité et les bénéfices des radiations, effets des faibles doses (en particulier dans le diagnostic), et des très hauts débits de dose... Le développement des nouvelles sources d'irradiation non conventionnelles (accélérateurs de particules conduits par lasers ultra brefs, sources synchrotrons et micro et nano faisceaux, faisceaux d'ions lourds) doit permettre de développer des recherches innovantes sur la biologie des radiations, ses applications, et sur la dosimétrie à l'échelon subcellulaire. Ces efforts doivent être traduits en bénéfice pour les patients en amélioration et personnalisation des protocoles thérapeutiques, dans le traitement combiné des cancers (vectorisation thérapeutique, radiosensibilisation, contrôle de la dose en temps réel...).

Les synergies entre instrumentation et centres de traitement doivent être facilitées par la formation (acquisition de nouvelles compétences mixtes, formations physique-biologie, mathématiques-médecine...) et par les grands équipements communs physique- soins, portés par les universités et les Alliances.

Il apparaît par ailleurs que l'interopérabilité et le partage des données issues des bases de génomique, des bases clinico-biologiques, des données socio-économiques et de plus grandes bases telles que celles de l'assurance maladie seraient un instrument de progrès et une source d'analyse et de recherche majeure. A plus grande échelle, une réflexion mondiale sur un accès aux données anonymisées de génomique, par exemple, permettrait de mieux appréhender des variants rares et des situations cliniques exceptionnelles et très informatives sur les cancers et leur évolution.

**3.2.8- Recherche clinique :** le précédent plan cancer a permis un développement et un déploiement important de la recherche clinique grâce à la labellisation de centre d'essais cliniques précoces (CLIP<sup>2</sup>), le renforcement du Programme Hospitalier de Recherche Clinique, et la labellisation d'intergroupes coopérateurs de recherche clinique. Cela s'est traduit par un triplement du nombre de patients inclus en phase précoce depuis 2009 et une augmentation globale des patients participant à une recherche clinique de plus de 70% en 4 ans. De nouvelles étapes pourraient être franchies concernant le soutien à des projets portés par les intergroupes coopérateurs dont les objectifs seraient ambitieux en termes de démonstration d'une amélioration de la survie.

Ces groupes ont la possibilité de conduire des essais à grande échelle, avec des constitutions de bases clinico biologiques. Ces groupes, par leur taille et leur visibilité, sont de nature à proposer de grands essais internationaux qui permettent de répondre à des questions essentielles plus rapidement. A l'opposé, il apparaît souhaitable de proposer dans certaines pathologies des tentatives de désescalade thérapeutique afin de limiter les séquelles des traitements. Les structures mises en place et les moyens actuels permettent maintenant ces avancées.

**3.2.9- Formation et valorisation:** de nombreux domaines de recherche justifient de la création de filières nouvelles de formation qui ont été abordées dans ce document. La formation à la recherche translationnelle reste un objectif à part qu'il convient de privilégier. Elle est de nature à bénéficier aux patients en améliorant toutes les phases de leur maladie et à la société en apportant des réponses aux questions de santé et de la valeur économique. Dans la prolongation du développement de la médecine personnalisée, il est souhaitable de favoriser la promotion des innovations, notamment dans le domaine des nouvelles thérapeutiques. Certaines cibles et stratégies ne sont pas actuellement suivies par la recherche industrielle et doivent être soutenues de manière énergique avec des financements importants (voir chapitre 3.2.2). Cela permettrait de repositionner la France à long terme dans ce secteur.

**3.2.10- Information société- patients :** des efforts particuliers doivent être faits pour renforcer l'information des patients et des usagers sur la recherche dans le domaine du cancer. Beaucoup a été fait depuis dix ans mais nos concitoyens restent encore méfiants sur le rôle des chercheurs, leur indépendance, leur capacité à aborder les problèmes qui se posent à eux avant, pendant et après la maladie. En particulier le problème des séquelles après le traitement leur semble complètement négligé, souvent avec raison. Il apparaît que la présence permanente des représentants des patients, leurs « avocats », dans toutes les instances de discussion, de sélection des projets de recherche et dans les choix stratégiques, doit être généralisée. De même, l'avis de ces représentants doit être exprimé et reconnu dans tous les contenus de projets de recherche clinique. Cette reconnaissance ainsi obtenue pourra se prolonger, les avocats des patients devenant des relais plus pertinents des grands programmes de prévention, dépistage ou traitement des cancers.

L'ensemble des progrès technologiques, en particulier ceux de la génomique implique une adhésion des patients et des usagers, ainsi qu'une réflexion éthique sur les limites de l'interprétation et de la diffusion de ses résultats qui devront être conduits avec la participation des pouvoirs publics et des représentants de la communauté nationale.

## **Ont participé à la réflexion et à la rédaction de ce document :**

### **ITMO Cancer**

Fabien Calvo,(Directeur de l'ITMO Cancer), Alain Eychene (Directeur adjoint de l'ITMO Cancer), Jean-Paul Borg, Salem Chouaib, Jean Clairambault, Jacqueline Clavel, Catherine Dargemont, Olivier Delattre, Robin Fahraeus, Jean-Jacques Feige, Jacqueline Godet, Sophie Gomez, Annick Harel-Bellan, Urszula Hibner, Claire Julian Reynier, Claudine Junien, Claude Leclerc, Patrick Mehlen, Patrick Peretti-Watel, Eric Solary, Bertrand Tavitian, Gilles Thomas, Nathalie Varoqueaux

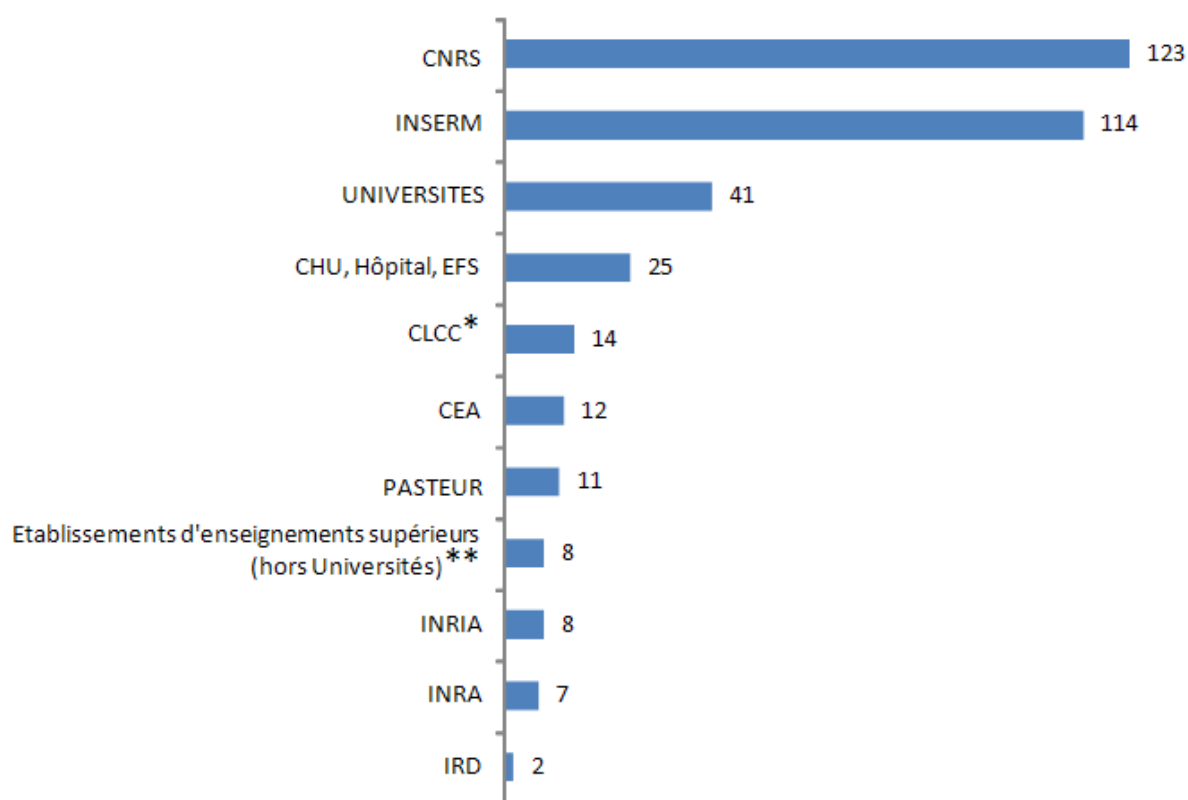
### **Conseil scientifique international de l'Institut National du Cancer**

Geneviève Almouzni, Jean-Pierre Bizzari, Jean-Yves Blay, Nancy Davidson, Anne Eichman, Judy Garber, Yann Gauduel, Denis Hémon, Daniel Louvard, Bernard Malissen, Theresa Marteau, Michel Marty, Jacques Pouyssegur, Jean-Charles Soria, Michael Stratton, Karin Tarte, Bruno Varet, Robert Weinberg, Otmar Wiestler

## **Annexes: AVIESAN- Cancer - analyse des équipes et unités de recherche sur le territoire national**

- Rattachement principal des unités de recherche ITMO Cancer (n =365 unités de recherche comportant 833 équipes)
- Répartition des Unités de recherche par tutelles (mixité, n=249)
- Répartition des 833 équipes cancer selon leur appartenance administrative
- Répartition des thématiques par équipe (nombre d'équipes= 309)
- Analyse des thématiques portées par les équipes d'AVIESAN cancer
- Répartition des 833 équipes AVIESAN Cancer sur le territoire national

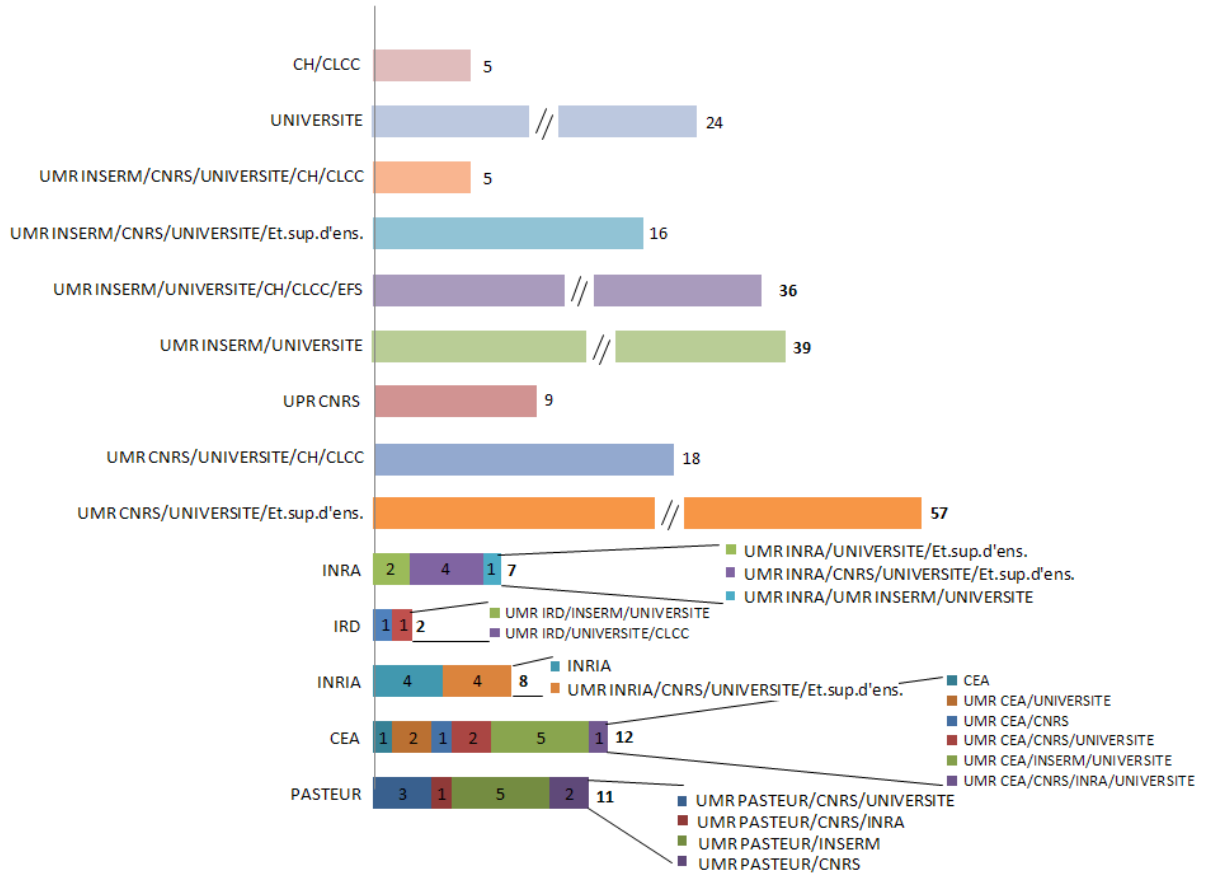
### Rattachement principal des unités de recherche sur le cancer- ITMO Cancer (n =365 unités de recherche comportant 833 équipes)



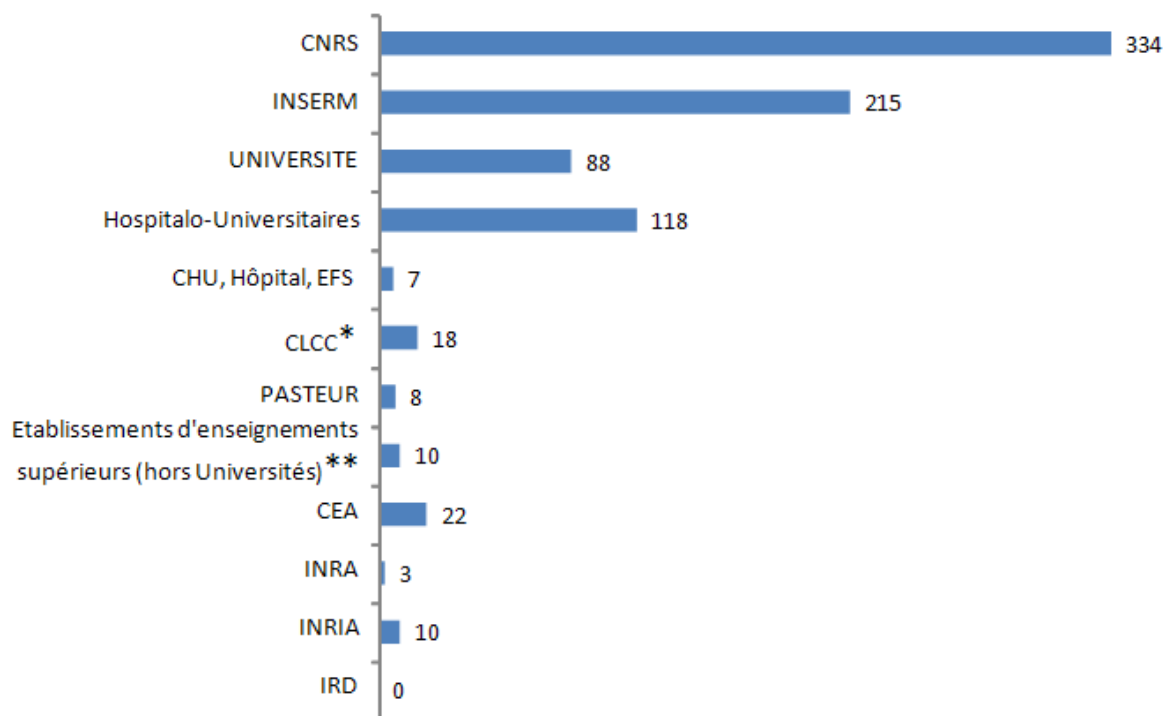
\* **CLCC** : Institut Gustave Roussy, Institut Paoli Calmettes, Institut Curie, Institut Bergonié, Jean Perrin, René Huguenin, Léon Bérard, Eugène Marquis, Antoine Lacassagne, Henri Becquerel, Val d'Aurelle Paul Lamarque, Claudius Regaud, Oscar Lambret, DKFZ German center cancer research.

\*\* **Etablissement d'enseignements supérieur** = ENS Cachan, ENS Paris, ENS Lyon, Collège de France, Ecole Pratiques des Hautes Etudes, École Nationale Vétérinaire de Toulouse, Ecole des Mines Paris-Tech, Ecole des Hautes Etudes en Sciences Sociales

### Répartition des Unités de recherche par tutelles (mixité, n=249)



## Répartition des 833 équipes cancer selon leur appartenance administrative



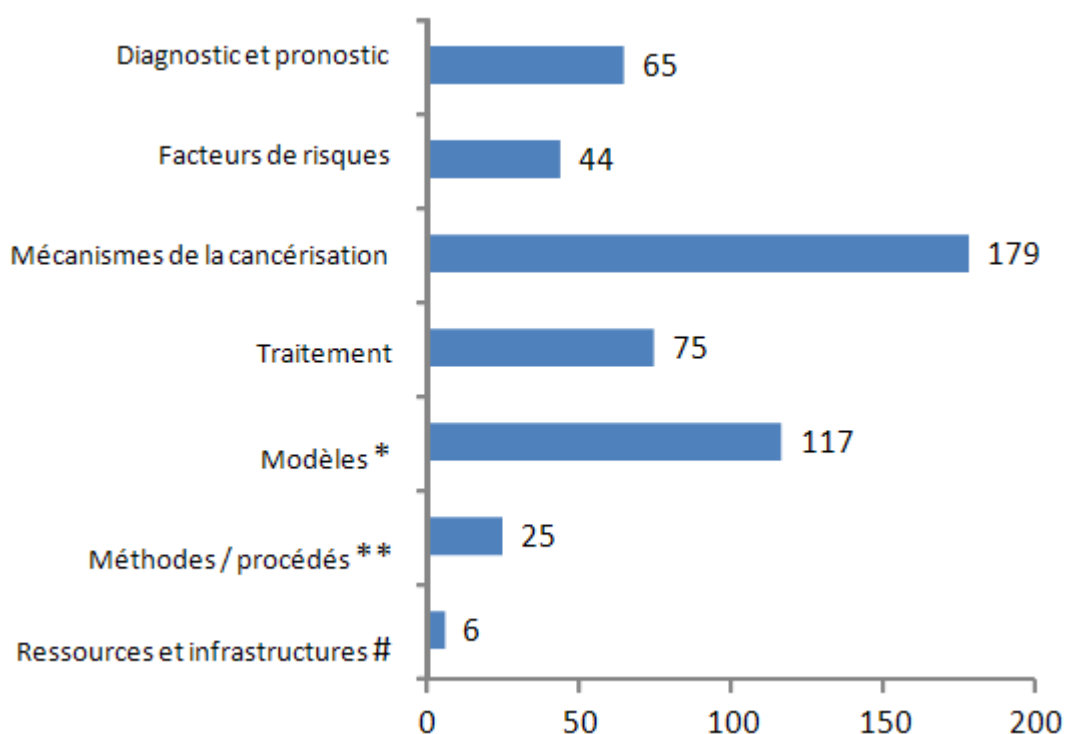
**Nombre total d'équipes= 833**

\* **CLCC** : *Institut Gustave Roussy, Institut Paoli Calmettes, Institut Curie, Institut Bergonié, Jean Perrin, Léon Bérard, Henri Becquerel, Val d'Aurelle Paul Lamarque, Claudius Regaud, Oscar Lambret.*

\*\* **Etablissement d'enseignements supérieur** = *ENS Lyon, Collège de France, Ecole Pratique des Hautes Etudes, École Nationale Vétérinaire de Toulouse, Ecole Nationale Vétérinaire de Maisons Alfort, Ecole des Mines Paris-Tech*



**Répartition des thématiques par équipe (fiches renseignées par domaines d'activité, nombre d'équipes= 309)**



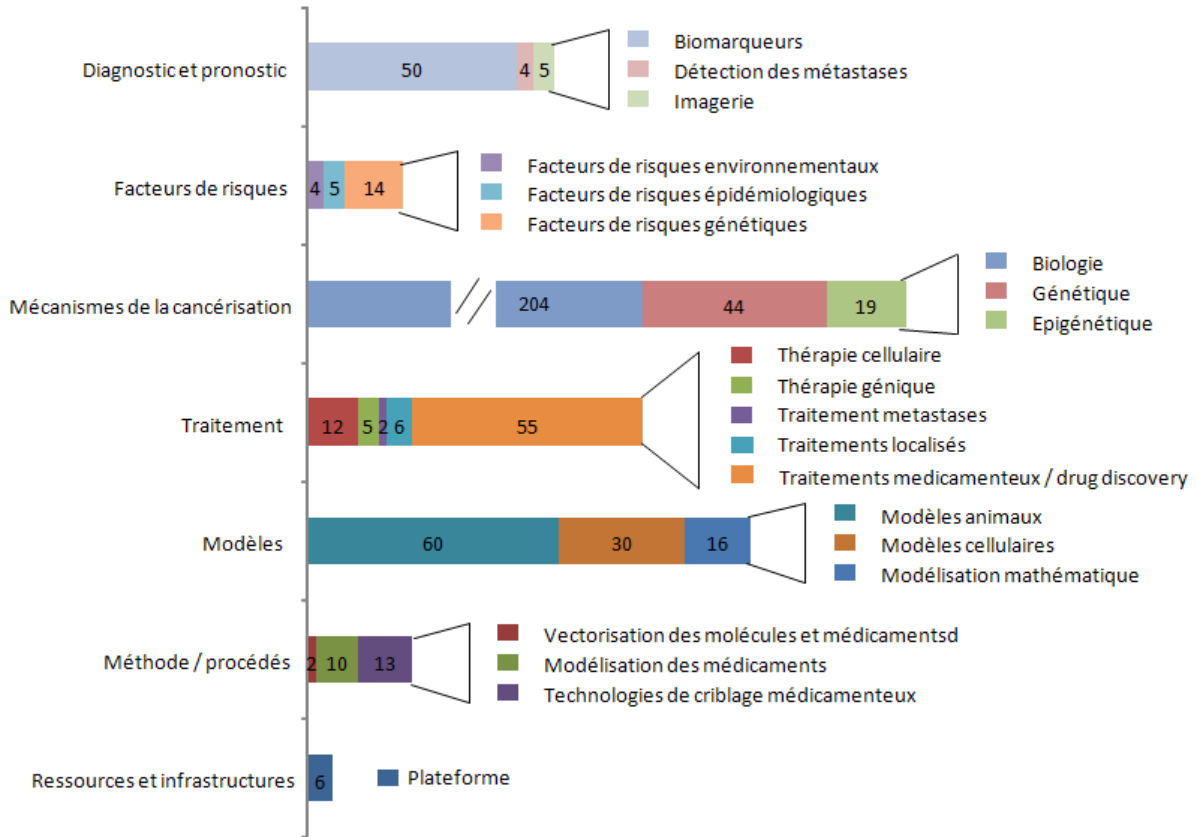
**1 équipe peut avoir plusieurs thématiques**

\* **Modèles** : modèles cellulaires, modèles animaux, modélisation mathématique

\*\* **Méthodes et procédés** : technologies de criblage, modélisation de médicament et pharmacochimie, vectorisation

# **Ressources et infrastructures** : plates-formes

## Analyse des thématiques portées par les équipes d'AVIESAN cancer



**Nombre d'équipes= 309**

**1 équipe peut avoir plusieurs thématiques**





**Institut thématique multi-organismes**

**Circulation, métabolisme,  
nutrition**

### **Domaines**

***Circulation, Endocrinologie,  
Hépatologie, Gastroentérologie, Uro-Néphrologie,  
Diabète-Nutrition-Métabolisme, Systèmes ostéo-articulaires***

### **Mots clés**

*Cœur, vaisseaux, tube digestif, foie, rein, glandes endocrines, pancréas endocrine et exocrine, os, articulations, tissus dentaires, tissu adipeux, système nerveux chimio-sensoriel ;*

*métabolisme, physiologie intégrative, biologie systémique, interactions cellulaires et moléculaires, physiopathologie, signalisation, développement, génomique, recherche translationnelle, biomarqueurs, thérapies innovantes, modèles des maladies humaines, comportement.*

### **Contributions**

*Chantal Boulanger, Rodolphe Fischmeister, Gervaise Loirand, Jacques Mercier, Alain Tedgui*

*Jean-Loup Bascands, Alain Doucet, Renato Monteiro, Pierre Ronco*

*Sophie Lotersztajn, Richard Moreau, Valérie Paradis*

*Francis Berenbaum, Dominique Heymann, Christian Jorgensen, Didier Ménard*

*Christian Boitard, Christine Cherbut, Jean Dallongeville, Pascal Ferré, Claudine Junien, Luc Pénicaud, Jean-François Tanti, Hubert Vidal*

*Jean-François Arnal, Barbara Demeneix, Paul Kelly*

*Matthieu Allez, Pierre Desreumaux, Nadine Cerf-Bensussan, Vinciane Rebours, Philippe Seksik, Xavier Treton*

*Christophe Junot, Michel Sorine*

### **DIX PRIORITES SCIENTIFIQUES**

- Interactions **gènes-fonctions-environnement** fondées sur des processus essentiellement épigénétiques orchestrés par la diversité du génome.
- **Mécanismes des maladies communes**, qui s'inscrivent dans un continuum initié dès les premières phases de développement, allant de la physiologie à la pathologie, justifiant de nouvelles hypothèses à l'origine de leur déclenchement et /ou de leur progression.
- Conséquences de l'**inflammation**, de la **sénescence** cellulaire et du **vieillessement** en physiologie et pathologie.
- Physiopathologie intégrative prenant en compte les **interactions multiples et complexes entre organes** et entre système nerveux central et périphérie.
- **Modèles précliniques** (souris humanisées, modèles cellulaires, cellules souches (iPS)).
- **Phénotypage préclinique et clinique** intégrant les données de la biologie à haut débit et de nouveaux biomarqueurs au démantèlement nosologique des maladies communes.
- Optimisation de l'utilisation des **banques de ressources biologiques** (sang, plasma, ADN, tissus) et centres de ressources concentrant l'exploitation des banques de données.
- **Thérapies innovantes** fondées par la physiopathologie et stratégies de remplacement d'organe.
- **Décloisonnement de la recherche** d'amont et de la recherche translationnelle et clinique, et interdisciplinarité, intégrant la physique (biomatériaux), la chimie, les mathématiques (interprétation et robustesse des données de biologie à haut débit, modélisation).
- **Equilibre entre émergence et recherche ciblée**, en s'appuyant sur une recherche d'amont forte (l'épigénétique est née de la biologie des plantes).

### **NEUF PRIORITES ORGANISATIONNELLES**

- Regroupements, thématiques et non-thématiques, de recherche et hospitaliers, sur des sites assurant, autour de plateaux techniques performants, une **masse critique**, une visibilité et des opportunités d'interactions larges, en s'appuyant sur les structures issues des investissements d'avenir ou à vocation locale (DHU).
- Comblement du fossé persistant entre l'identification de cibles biologiques qui demeure fructueuse et le **transfert à l'application clinique**, souvent défaillant, et création de plates-formes académiques dédiées à la conversion clinique des découvertes académiques.
- Interactions dans des **projets précompétitifs** entre laboratoires académiques, de biotechnologie, et industriels sur la base d'une complémentarité nécessaire au développement d'approches diagnostiques ou thérapeutiques novatrices.
- Emergence et recrutement de **jeunes équipes** au sein de sites identifiés par le niveau scientifique et la masse critique qu'ils représentent.
- Maintien d'un pool de **techniciens et ingénieurs** significatif au sein des plates-formes, mais aussi des équipes dont ils sont une mémoire active.
- Adaptation de la durée et du **statut des contrats** de travail aux spécificités de la recherche réalisée dans le cadre des financements sur projets.
- Effort majeur et coordonné pour le développement de **projets européens** et incitation des équipes à répondre aux appels d'offres.
- Equilibre entre les dotations récurrentes et les **financements sur projets**.
- **Intégration des stratégies de recherche** des multiples organismes français opérant dans les sciences de la vie.



## **PERIMETRE DE L'INSTITUT *CIRCULATION, METABOLISME & NUTRITION (CMN)***

L'Institut CMN couvre un large champ de la physiologie, de la médecine expérimentale et des maladies humaines. Celles-ci relèvent de voies physiopathologiques souvent communes et se heurtent à l'absence fréquente de traitements relevant de mécanismes identifiés. L'absence dans les maladies multigéniques, d'une démarcation précise entre physiologie et pathologie ouvre la voie de leur prévention. L'intitulé clinique des domaines de l'Institut ne doit pas masquer l'importance de la recherche d'amont, à l'origine des avancées récentes les plus significatives.

### **ENJEUX**

#### ***Enjeux de santé publique***

Les maladies métaboliques et nutritionnelles sont un défi de santé publique du fait de leurs complications, en particulier cardiovasculaires, première cause de mortalité dans les pays industrialisés. La pathologie coronarienne, les accidents vasculaires cérébraux et l'insuffisance cardiaque (IC) expliquent 29% des décès en France, dont 75%. La persistance d'une incidence forte malgré des avancées thérapeutiques majeures s'explique par la prévalence en amont du diabète (> 6% en France), de l'obésité (15% en 2012) et par le vieillissement de la population. Le risque coronarien des sujets diabétiques égale celui de la population générale après infarctus. Aux complications ophtalmologiques, rénales, neurologiques du diabète, à l'hypertension artérielle qui lui est associée dans 60% des cas, il faut ajouter la fréquence croissante de la stéatose hépatique dans les grandes maladies métaboliques ou de l'arthrose dans l'obésité. L'épidémie mondiale des maladies métaboliques et cardiovasculaires est majeure dans les populations non-européennes natives d'Amérique, du Pacifique, de l'Océan indien ou d'Asie. Paradoxalement, la dénutrition qui explique la disparition de 3 millions d'enfants chaque année dans les pays en développement, est observée dans 40% des maladies chroniques, chez 30 à 50% des patients hospitalisés et, en France, chez 5% des sujets de plus de 65 ans. C'est un facteur indépendant de morbi/mortalité. De même, les maladies ostéo-articulaires représentent 50% des maladies chroniques après 65 ans et l'arthrose est la première cause de handicap après 40 ans. D'autres maladies entrant dans les champs thématiques de l'Institut CMN sont plus rares, parfois graves, mais sont des modèles importants dans la compréhension des maladies communes.

#### ***Enjeux scientifiques***

Ces maladies partagent : 1- l'implication de multiples gènes de fonction souvent mal connue, 2- l'intégration dans des organismes complexes, 3- des variations d'incidence que n'explique pas l'évolution du génome, 4- la difficulté d'en déterminer un début et une cause, 5- la mise en jeu de mécanismes différents selon leur stade évolutif, 6- une hétérogénéité nosologique soulignant l'importance de nouveaux biomarqueurs, diagnostiques et pronostiques, 7- l'insuffisance des traitements actuels, souvent palliatifs, 8- le balbutiement des stratégies de remplacement cellulaire dont elles pourraient bénéficier, 9- la nécessité d'approches préventives que seule peut guider une meilleure classification physiopathologique.

L'apport des techniques à haut débit a pour corollaire la nécessité de les intégrer dans les approches expérimentales classiques de la biologie. Cinq enjeux sont ainsi prioritaires:

1) *Etudes gène-fonction et interactions génome-environnement.*

Les outils actuels donnent un large accès au génome, à la fonction des gènes et à de nouveaux modèles expérimentaux pour lesquels les équipes de l'Institut CMN ont développé une expertise spécifique, de la biologie du développement, du vieillissement cellulaire et tissulaire, aux approches de génomique comparative et de physiologie intégrative. Les maladies communes surviennent sur un terrain multigénique où l'association complexe de variants contrôlant autant de phénotypes intermédiaires explique une prédisposition génétique à l'interface de facteurs d'environnement mal définis : l'incidence parfois galopante de maladies communes est à rechercher dans l'interaction avec l'environnement. La connaissance d'un grand nombre de génomes humains ouvre la voie à la compréhension de la diversité du génome, à l'étude des modifications post-transcriptionnelles et post-traductionnelles, ainsi qu'à l'étude du rôle des interactions gènes-fonctions-environnement, dont la dimension épigénétique, la biologie des ARN, l'impact des rétrotransposons, l'impact du métabolisme cellulaire sur l'expression des gènes, le métagénome, et des aspects de toxicologie environnementale sont de nouveaux défis.

2) *Mécanismes cellulaires et moléculaires d'initiation et progression des maladies.*

La démarche épidémiologique classique, assimilant une maladie à une cause, n'a généralement pas permis d'identifier un facteur unique à l'origine des maladies communes, imposant de nouvelles hypothèses : un déterminisme stochastique, une dimension développementale de l'origine de ces maladies, le rôle du genre « homme-femme », l'implication de facteurs d'environnement multiples, parfois protecteurs, séquentiels dans leur évolution. L'identification des facteurs d'initiation des maladies est ainsi un défi à au moins trois niveaux : la prédisposition génétique, les voies cellulaires impliquées, le rôle de l'environnement. De même que certains gènes ou facteurs d'environnement peuvent contribuer à l'initiation d'un processus pathologique, d'autres modulent sa progression. Ces maladies demeurent souvent identifiées par un marqueur dépourvu de signification physiopathologique, posant en aval la question de leur hétérogénéité clinique, de la distinction de leurs stades évolutifs, de l'importance de nouveaux biomarqueurs, de la nécessité de modèles précliniques pertinents et de cohortes phénotypées de façon extensive.

3) *Inflammation et vieillissement.*

Ce sont deux axes étroitement liés. La compréhension de l'environnement tissulaire et du rôle de l'inflammation dans la progression de nombreuses maladies sont de vrais enjeux. Les mécanismes d'inflammation, d'angiogenèse, de réparation et de remodelage tissulaire, l'interaction du système immunitaire inné et adaptatif avec les tissus sont ainsi des axes prioritaires. Les maladies inflammatoires et/ou auto-immunes affectant de nombreux organes, la réponse immunitaire innée à tout dérèglement cellulaire, la présentation des antigènes aux lymphocytes, la dimension physique des mécanismes de réparation tissulaire sont des enjeux cruciaux. Le vieillissement imprime lui aussi des modifications coordonnées dans tout l'organisme, mais aussi propres à chaque tissu.

La sénescence cellulaire et le vieillissement posent leur empreinte sur tous les tissus et organes – vaisseaux, cœur, glandes endocrines, rein, os et articulations. De nombreux gènes conservés modulant la longévité contrôlent des signaux métaboliques et hormonaux touchant à des mécanismes fondamentaux de la biologie des organismes vivants. Il en est de même des mécanismes de lésion et réparation de l'ADN ou des mécanismes du renouvellement cellulaire.

#### 4) *Une physiopathologie intégrée.*

Les interactions entre organes, multiples au sein des organismes complexes, sont en première ligne en physiologie. Le cloisonnement des disciplines médicales n'en demeure pas moins la règle. Appréhender les maladies dans le contexte de l'organisme entier est pourtant devenu une nécessité. Pour ne citer qu'un exemple, les effets multiples des médicaments sont un obstacle au développement de nombre d'entre eux. Un autre aspect de cette complexité est le contrôle central du métabolisme (interactions entre hypothalamus, tronc cérébral, système nerveux autonome et tissus périphériques). Sa compréhension se heurte à la complexité des niveaux d'intégration impliqués. Les technologies d'étude post-génomique à haut débit (transcriptomique, métabolomique) sont importantes à ce titre. Cependant, ces approches impliquent, pour être fructueuses et donner des pistes translationnelles, l'interaction directe de mathématiciens, bioinformaticiens, biostatisticiens, physiologistes afin d'assurer l'acquisition et l'interprétation des données générées. Ainsi, le décryptage des données sur les dialogues entre périphérie et système nerveux central permettrait une connaissance du contrôle central du métabolisme à l'échelle des systèmes.

#### 5) *Modèles précliniques, Phénotypage à haut débit et Thérapies innovantes.*

Aller de l'identification de cibles biologiques à son application clinique est un défi dans des maladies dont le traitement est souvent mal ciblé, symptomatique ou palliatif (l'insuline dans le diabète, la dialyse dans l'insuffisance rénale terminale, la greffe dans l'insuffisance rénale, hépatique, digestive ...) et/ou à l'origine d'effets secondaires majeurs (les immunosuppresseurs dans les maladies auto-immunes). De nouvelles stratégies sont nécessaires (nouvelles molécules bloquant l'inflammation, monoclonaux, approches vaccinales). Dans l'athérosclérose, par exemple, la prévention demeure limitée au ciblage des facteurs de risque associés qui ne résument pas sa physiopathologie. Il n'existe pas non plus de traitements permettant de protéger les tissus cibles des conséquences de l'ischémie. Sont aussi posés les fondements d'une médecine personnalisée ou stratifiée, avec plusieurs prérequis : la constitution de bases de données cliniques fiables, le phénotypage clinique par les outils de la biologie à haut débit, le passage optimisé des nouveaux biomarqueurs à la pratique clinique, la construction de nouveaux modèles précliniques dont la valeur prédictive chez l'homme soit optimisée, l'intégration des biomatériaux dans de nouvelles approches thérapeutiques, l'intégration de la biologie des cellules souches dans le traitement et la création de modèles précliniques des maladies humaines (iPS). Les stratégies de remplacement d'organe, appliquées à de nombreux champs de la médecine se heurtent à l'insuffisance de donneurs, aux effets secondaires des immunosuppresseurs ou à la complexité du geste chirurgical. Des évolutions inéluctables permettront de générer *in vitro* des cellules ou tissus disponibles pour la greffe et développer des stratégies d'induction *in vivo* de la régénération de cellules déficientes.

Ces stratégies supposent en amont des avancées dans les domaines de la pharmacologie, de la toxicologie, de la biologie du développement, de la biologie des cellules souches, des mécanismes de réplication et maturation cellulaire, de la physique appliquée à la régénération cellulaire.

### **Défis technologiques**

Ils sont à la mesure des enjeux dont relèvent ces objectifs. La connaissance du génome ouvre la voie à la compréhension de la régulation de l'expression des gènes et de leur interaction avec l'environnement, en physiologie et en pathologie. L'étude de l'expression des gènes, l'épigénétique, la métagénomique sont la suite logique du séquençage de l'ADN génomique à haut débit. A l'opposé, un phénotypage clinique optimisé peut seul permettre une nouvelle classification des maladies communes grâce à de nouveaux biomarqueurs. Des défis spécifiques peuvent être avancés : 1) L'organisation de l'interdisciplinarité, avec en particulier la physique (biomatériaux) et les mathématiques (interprétation des données, modélisation). 2) Une réflexion sur la robustesse des données générées par la biologie à haut débit, l'intérêt d'outils génériques dans la transmission de l'information scientifique (bases informatiques de données, de modèles, d'ontologies). 3) L'organisation de plates-formes partagées de biologie à haut débit et de plates-formes intégrées d'étude des modifications de cellules individuelles ou petits groupes de cellules. 4) Le développement de plates-formes d'étude intégrée des petits organismes et grands animaux de laboratoire et l'utilisation des nouvelles techniques d'imagerie (imagerie cellulaire, imagerie à haute résolution, microscopie multiphoton...). 5) La création de centres de recherche translationnelle travaillant en réseau, visant une physiopathologie intégrée, au carrefour des laboratoires et des départements hospitaliers, et l'optimisation de la complémentarité entre recherche institutionnelle, biotechnologique et industrielle pour faire émerger de nouveaux biomarqueurs et des stratégies thérapeutiques innovantes. 6) L'optimisation de l'utilisation des banques de ressources biologiques (sang, plasma, ADN, tissus) dans les champs couverts par l'Institut. 7) L'établissement de centres de ressources concentrant l'exploitation de larges banques de données quantitatives et qualitatives : plates-formes coordonnées et complémentaires de traitement des données, utilisables dans des projets de modélisation et de biologie systémique contribuant à la compréhension de mécanismes fondamentaux de la biologie et des régulations en pathologie.

### **Défis organisationnels**

L'Institut CMN porte 281 équipes labellisées par les organismes de recherche, la moitié mixtes INSERM-Université, le quart INRA en mixité ou non avec des universités ou écoles d'ingénieurs. Au total : 2025 chercheurs statutaires (346/17% INSERM, 153/8% CNRS, 313/16% INRA, 2 Pasteur, 3 CEA, 1208/59% Université/Hôpital) ; dans 27 Universités ; 147 équipes sont dans 71 unités isolées, 134 dans 22 centres, avec une évolution vers l'intégration dans des centres. Nombre des équipes ont une appartenance secondaire à un autre ITMO, leur domaine de recherche relevant également du cancer, de l'immunologie, de la santé publique, de la génétique, de la biologie cellulaire. La richesse du tissu technologique des équipes souligne l'importance de maintenir un pool de techniciens et ingénieurs important, au sein des plates-formes sur les sites de recherche, mais aussi au sein des équipes dont techniciens et ingénieurs sont une mémoire active.

L'importance des financements sur projets impose aussi de corriger la rigidité de l'organisation du travail qui est mal adaptée aux spécificités de la recherche, à la nécessaire diffusion des savoir-faire et à leur pérennité. Au sein des équipes Inserm CMN, on comptabilise 469 ITA (2,7/équipe), soit 1 ITA/1,8 ETP en incluant les universitaires des équipes.

La répartition entre Ile de France et les autres régions est équilibrée (47% et 53%). En Ile de France, les équipes sont réparties sur 26 sites, certaines au sein de centres plurithématiques (Cordeliers, Saint Antoine, Necker, Créteil, Cochin). On observe aussi des regroupements monothématiques (cardiovasculaire à l'hôpital Georges Pompidou, inflammation et foie à Bichat, diabète et métabolisme dans un des trois départements de l'Institut Cochin, métabolisme et cardiologie à La Pitié Salpêtrière, nutrition à Jouy-en-Josas), identifiant des sites associant des masses critiques significatives, cliniques et de recherche, offrant une visibilité, des opportunités d'interactions nouvelles et des partenariats plus larges, institutionnels mais aussi industriels. Il en est de même à Strasbourg, Lyon, Nice, Toulouse, Bordeaux, Montpellier. Certains regroupements ont été favorisés par les investissements d'avenir (labex, IHU ...) ou des initiatives locales (DHU). Cet effort doit être poursuivi dans certains domaines (ostéoarticulaire, néphrologie).

La place de la recherche clinique dans l'Institut CMN souligne l'importance de structures faisant le lien entre la recherche des unités mixtes et la recherche clinique : 1- les Centres d'Investigation Clinique (CIC), placés sous la double tutelle de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) et de l'Inserm, implantés dans des centres hospitaliers universitaires, répartis sur tout le territoire, dédiés à l'organisation, la coordination et la réalisation de protocoles de physiologie, physiopathologie et/ou thérapeutique en vue d'une meilleure compréhension des maladies, et de la mise en place ou de l'évaluation des traitements. Certains sont regroupés en réseaux thématiques actifs (Cardiovasculaire, Foie/tube digestif) ; 2- les Centres de Recherche en Nutrition Humaine (CRNH), au nombre de 4 localisés en Auvergne, Rhône Alpes, Pays de Loire et Ile de France, groupements d'intérêt public rassemblant les acteurs français de la recherche en nutrition, regroupant, à la différence des CIC des équipes cliniques et des unités de recherche. La place de l'INRA et de l'INSERM dans les CRNH en fait des structures d'interface privilégiée entre les deux organismes, complémentaires dans les différents aspects de la recherche en nutrition. Il est prévu de les insérer dans une structure nationale, tout en maintenant leur autonomie de fonctionnement, afin d'assurer la visibilité européenne que justifie la nutrition.

La production scientifique de la période 2009-2010, comparée à 2006-2007, montre une augmentation du nombre de publications (15,5%), et plus significativement des publications dans le *Top1%* (de 2,1% à 2,7%) et *Top10%* (de 12,7% à 14,3%) tous domaines confondus, et dans chaque domaine pris séparément. La possibilité d'obtenir des financements sur projets a probablement été déterminante dans cette évolution. Sur les 447 projets financés par l'ANR en 2011-2012, 98 (22 %) relèvent de l'Institut CMN (149/663 en 2007-2008, 25%). En 2011-2012, comme en 2007-2008, 40% des Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC) financés relevaient de l'Institut CMN (242/625). Dans le programme de recherche translationnelle de l'Inserm et la DGOS, 12 projets (30 %) sur 40 financés en 2011-2012 étaient dans les domaines de l'Institut CMN (15 soit 36 % en 2008-2009).

Dans les programmes de soutien aux jeunes chercheurs, l'ANR a financé de 2009 à 2012, 177 « Jeunes chercheurs » et 105 retours de post-doctorants en Biologie et Santé, dont 26 (15 %) et 5 (5 %), respectivement, relevaient des domaines de l'Institut CMN (19 soit 13 % sur la période 2005-2008). Depuis 2009, l'Inserm et le CNRS lancent conjointement l'appel à projets ATIP-AVENIR. Sur les 102 lauréats financés de 2009 à 2012, 15 (15 %) ont leur activité de recherche dans un champ thématique de l'Institut CMN.

Sur la durée du FP7, 93 projets collaboratifs du programme Santé sont à coordination française, dont 22 (24%) dans des champs thématiques CMN. Dans le cadre de l'*European Research Council*, 14 (13 %) des 106 lauréats français des « *starting grants* » et 5 (7 %) des 70 lauréats français « *advanced grants* » issus des sciences de la vie étaient dans les domaines CMN.

## PRIORITES

Sera poursuivi par l'Institut CMN l'objectif d'assurer un équilibre entre émergence et recherche ciblée, en concertation avec les universités, afin de favoriser une concentration des laboratoires autour de plateaux techniques performants, assurer une masse critique significative chaque fois que les forces locales le permettent et inciter au développement de recherches dans des domaines de santé publique importants ou émergents. Mais il sera aussi important de favoriser l'émergence de nouveaux champs de recherche dont les grandes avancées des 10 dernières années montrent que, bien que peu prévisibles, ils ont été à l'origine de progrès médicaux majeurs. C'est aussi souligner la priorité qui doit être donnée à la recherche fondamentale qui, dans la majorité des cas, est à l'origine des avancées les plus significatives dans les domaines appliqués. Dans le domaine de la physiopathologie, le déficit des groupes français, illustré par de faibles taux de succès en réponse aux appels d'offres ATIP/Avenir ou ERC, s'est en partie corrigé. En revanche, la diminution récente des essais thérapeutiques menés par des groupes français doit alerter. Un fossé persiste en France entre l'identification de cibles biologiques qui demeure à un niveau élevé et le transfert à l'application clinique, souvent défaillant.

**Priorités scientifiques : fonder sur la recherche d'amont** des projets innovants trouvant des applications physiopathologiques ; **fonder sur l'étude des interactions gènes-fonctions-environnement** l'abord des questions physiopathologiques posées par les maladies multifactorielles communes ; **développer des stratégies thérapeutiques** pertinentes, la **recherche translationnelle (biomarqueurs, modèles pré-cliniques)** et la **recherche clinique (phénotypage** fondé sur les outils de la biologie à haut débit, **classification des maladies** sur une base physiopathologique et non symptomatique, **essais thérapeutiques, stratégies de remplacement** cellulaire ou d'organe) en favorisant le décloisonnement de la recherche considérée dans son ensemble.

**Priorités technologiques :** poursuite de la mise en place de plates-formes de métabolome coordonnées avec les plates-formes existantes de génomique, transcriptomique, métabolomique et développer des plates-formes de bio-informatique et biostatistiques.

**Priorités organisationnelles :** poursuivre l'**intégration des stratégies de recherche des multiples organismes** français opérant dans les sciences de la vie ; poursuivre le **développement de sites de recherche**, thématiques ou non, assurant une masse critique significative et permettant le développement de plateaux techniques compétitifs en coordination avec les universités et les sites hospitaliers; favoriser le **développement de réseaux** nationaux et européens ; **prendre en compte la dimension Nord-Sud** dans des domaines tels que la nutrition et l'inflammation ; **favoriser : les interactions** entre laboratoires de recherche et départements cliniques en s'appuyant sur les Centres d'Investigations Cliniques, les nouvelles structures issues des investissements d'avenir ou à vocation locale (DHU), les contrats d'interface; une **politique d'émergence de jeunes équipes** au sein de sites identifiés par le niveau scientifique et la masse critique qu'ils représentent ; le développement des projets pouvant donner lieu à valorisation ; les **interactions entre laboratoires académiques, de biotechnologie et industriels** sur la base d'une complémentarité nécessaire au développement d'approches diagnostiques ou thérapeutiques novatrices. La mise en place de **projets précompétitifs** faisant interagir des équipes académiques et industrielles est souhaitable, en utilisant le modèle développé par l'Institut CMN avec Astra-Zeneca. Le conseil scientifique d'ARIIS pourrait être une structure favorisant ce type de projets. La création de plates-formes académiques dédiées offrirait à ce titre l'environnement nécessaire au **passage des découvertes** des laboratoires de recherche à leur conversion en applications cliniques. Le maintien d'effectifs de **techniciens et ingénieurs** au sein des plates-formes et au sein des équipes et l'adaptation de la durée et du **statut des contrats** de travail aux spécificités de la recherche réalisée dans le cadre des financements sur projets seront déterminants pour l'avenir.

**Associations de patients et sociétés savantes :** des interactions ont été tissées avec les sociétés savantes en endocrinologie (SFE), néphrologie (Fondation du Rein), ostéoarticulaire (Fondation Arthritis) et diabète (SFD). Des liens avec les associations existent dans toutes ces interactions, mais devront être développés plus directement, et étendus aux autres domaines.

**International :** coordonner un effort majeur favorisant le développement de **projets européens** ; poursuivre le développement de coopération avec l'**Inde** dans le domaine du métabolisme, favoriser la coopération avec la **Chine, la Corée, le Brésil**.

## **CARDIOVASCULAIRE**

Les maladies cardiovasculaires (MCV) demeurent la première cause de mortalité dans les pays industrialisés malgré une baisse de la mortalité depuis 25 ans (150 000 décès/an).

### **Forces françaises**

- Génétique moléculaire et épidémiologie des maladies cardiovasculaires (génétique des cardiomyopathies, canalopathies et hypertension artérielle). Forte visibilité de certains groupes en génomique des coronaropathies.
- Mécanismes moléculaires du remodelage cardiaque et vasculaire, et physiopathologie de l'athérosclérose et de l'anévrisme (effets vasculoprotecteurs des oestrogènes, rôle de l'immunité adaptative).
- Développement vasculaire et angiogenèse post-ischémique.

- Recherche translationnelle sur la thérapie cellulaire myocardique et la protection myocardique par post-conditionnement au moment de la phase d'ischémie/reperfusion.
- Grands essais multi-centriques dans l'insuffisance cardiaque, les accidents coronariens aigus et les accidents vasculaires cérébraux.

### **Avancées significatives des 5 dernières années**

- Facteurs prédictifs de la mort subite et génétique des cardiomyopathies, canalopathies, maladies vasculaires, coronaropathies et des formes rares d'hypertension artérielle.
- Facteurs de différenciation artérielle et veineuse, et de formation des réseaux vasculaires.
- Mécanismes du remodelage cellulaire et du métabolisme énergétique au cours de l'insuffisance cardiaque (IC), rôle de l'immunité innée et adaptative dans l'athérosclérose,
- Anti-angiogéniques (anti-VEGF) en cardiologie, mais aussi dans d'autres domaines.
- Epigénétique, contrôle postranscriptionnel, miARN en pathologie cardiovasculaire

### **Avancées prévisibles à 5 ans**

- Dépistage de l'insuffisance cardiaque, de la maladie coronaire, des valvulopathies;
- Nouveaux biomarqueurs du risque CV et d'efficacité ou de tolérance des traitements.
- Stratégies de prévention CV: approches nutritionnelles, mode de vie, environnement
- Thérapeutiques destinées à préserver/régénérer le capital vasculaire, en établissant les mécanismes physiopathologiques et les mécanismes de reprogrammation cellulaire.
- Utilisation des microARN à des fins thérapeutiques.

### **Axes prioritaires à développer**

- Maintenir un niveau élevé en électrophysiologie et physiologie intégrée.
- Rôle de l'inflammation, nœud de convergence des facteurs de risque cardiovasculaire
- Voies de signalisation et du métabolisme énergétique du myocarde dans l'IC,
- Angiogenèse, thématique transversale (développement, cellules souches, cancer, maladies cardiovasculaires, inflammatoires ou neurodégénératives).
- Cellules souches et régénérescence et/ou préservation cardiaque et vasculaire.
- Sénescence, ses liens avec le métabolisme cellulaire et l'inflammation.
- Epigénétique/ environnement / pollution et maladies cardiovasculaires,
- Effet du genre et du sexe sur les mécanismes physiopathologiques,
- Rôle du microbiote dans les pathologies cardiovasculaires.
- Biomarqueurs diagnostiques et pronostiques, et cohortes phénotypées,
- Imagerie du petit animal, tissulaire et cellulaire.



## **FOIE**

Les maladies du foie (alcooliques, métaboliques, virales, médicamenteuses) induisent une inflammation et une fibrose qui évoluent vers la cirrhose et ses complications, dont le cancer et l'insuffisance hépatique, et sont la cause de 15 000 décès annuels en France.

### **Forces Françaises :**

Les 5 dernières années ont vu se concrétiser quelques initiatives de concentration des structures de recherche (Centre, deux DHUs, participation à des labex, à Rennes, Paris, Strasbourg, Montpellier) et l'excellence du réseau hospitalier national (phénotypage, cohortes).

### **Avancées significatives des 5 dernières années**

- Génétique des maladies du foie et de la réponse aux traitements antiviraux.
- Rôle des bactéries intestinales dans la stéatose ; mécanismes de la fibrose et des complications de la cirrhose; rôle de l'inflammation dans le cancer.
- Classification évolutive des maladies du foie (histologie, bio-marqueurs, imagerie).
- Traitement des hépatites B et C, des complications de la cirrhose, du cancer.
- Importance de la transplantation hépatique.

### **Avancées prévisibles à 5 ans**

- De nouveaux modèles pré cliniques et bio-marqueurs dans l'inflammation et la fibrose.
- Développement dans l'imagerie tissulaire ou cellulaire.
- Amélioration des règles d'utilisation des greffons hépatiques.

### **Axes prioritaires à développer**

- L'interaction gènes-environnement dans l'initiation des maladies du foie.
- Meilleure connaissance des mécanismes de régénération hépatique.
- Développement des modèles précliniques, de biomarqueurs non invasifs.
- Nouveaux traitements antifibrosants, antiviraux, des atteintes métaboliques ; traitements ciblés du cancer ; thérapies de régénération et remplacement hépatique ; foie bioartificiel.

## **GLANDES ENDOCRINES**

Les signaux endocrines contrôlent toutes les grandes fonctions, du développement à la reproduction, au métabolisme, aux fonctions immunes, à la sénescence. Ils restent des cibles de choix pour des approches nouvelles en pharmacologie.

### **Forces Françaises :**

Contributions significatives: l'analyse des réseaux impliqués dans le développement hypophysaire, la génétique moléculaire des tumeurs endocrines et de l'axe gonadique, les mécanismes des rétrocontrôles hormonaux et les récepteurs nucléaires.

### **Avancées significatives des 5 dernières années :**

- Epigénétiques du développement affectant des maladies de l'adulte.

- Caractère cyclique et corégulateurs de la régulation transcriptionnelle par les récepteurs des stéroïdes, et développement de modulateurs sélectifs des récepteurs.
- Découverte du Kiss-peptide, un régulateur des neurones à GnRH
- Rôle de la plasticité neurogliale dans la physiologie des axes neuroendocriniens
- Influence des systèmes endocriniens sur les systèmes nerveux, vasculaire, osseux.

### **Avancées prévisibles à 5 ans**

- Meilleure compréhension des réseaux de régulations endocriniennes et de leurs interactions, des stades du développement au vieillissement
- Compréhension des effets « non-génomiques » des ligands stéroïdiens et des hormones thyroïdiennes

### **Axes prioritaires à développer**

- Rôle de l'**environnement** sur des réseaux de gènes cibles (modifications **épigénétiques** fœtales et post-natales, effets des **xénobiotiques**) neuro-endocriniens et de la reproduction classiques, mais aussi comportementaux et somatiques.
- Gestion des différentes formes de stress et rôle des perturbateurs endocriniens sur la santé
- Compréhension du **rôle pivot des récepteurs des stéroïdes** (œstrogènes, androgènes) des tumeurs hormono-dépendantes
- **Interactions neuroendocriniennes** affectant le comportement alimentaire, l'équilibre énergétique et métabolique, le **vieillessement**,
- **Contrôle endocrinien de la reproduction** et interactions métabolisme-reproduction

## **URO-NEPHROLOGIE**

Le nombre de patients actuellement traités en France par dialyse ou transplantation est en constante augmentation, correspondant à 2 % du total des dépenses de l'assurance maladie

### **Forces françaises**

- Forte intégration entre recherche fondamentale et clinique et modèles précliniques,
- Savoir-faire rares et uniques en physiologie
- Cohortes de maladies rénales adultes et pédiatriques
- Essais thérapeutiques innovants en transplantation rénale.

### **Avancées significatives des 5 dernières années :**

- Identification de gènes impliqués dans les maladies génétiques rénales,
- Caractérisation de protéines glomérulaires cibles dans les glomérulonéphrites,
- Identification des mécanismes des réponses immunitaire et inflammatoire intrarénales,
- Caractérisation de transporteurs et canaux ioniques et de leurs voies de signalisation,
- Identification de nouveaux mécanismes de progression de la maladie rénale chronique,

- Essais thérapeutiques innovants en néphrologie et en transplantation rénale.

#### **Avancées prévisibles à 5 ans**

- Identification de gènes à visée thérapeutique,
- Identification de mécanismes en jeu dans la progression des maladies rénales,
- Essais thérapeutiques innovants fondés sur la physiopathologie.

#### **Axes prioritaires à développer**

- Interactions rein-autres organes en développant les approches de physiopathologie intégrée.
- Modélisation fonctionnelle du rein.
- Epidémiologie des maladies rénales.
- Cohortes avec biothèques et leur étude en intégrant les données de la biologie à haut débit.
- Etude des conséquences à long terme de l'insuffisance rénale aiguë.
- Modèles animaux de lésions rénales humanisés.
- Biomarqueurs précoces diagnostiques et pronostiques non invasifs.
- Mécanismes de progression et de régression de la fibrose rénale.
- Nouvelles approches thérapeutiques en néphrologie et transplantation.

#### **DIABETE- NUTRITION- METABOLISME**

La nutrition et les maladies métaboliques, des maladies de surcharge (obésité, dyslipidémies, diabète de type 2) ou de carence (dénutrition, sarcopénie) à des maladies complexes (diabète de type 1), sont un **enjeu majeur de la recherche biomédicale**. Affectant plus de 25 % de la population en France, elles ont un impact majeur sur la morbidité et la mortalité, surtout cardiovasculaire. Les recherches sur ces maladies chroniques, évoluant au long cours, relèvent d'un continuum qui va du sujet sain au sujet malade, de la programmation foetale au vieillissement, et intéressent de nombreux champs disciplinaires, de l'aliment à la nutrition, de la biologie et la biochimie métabolique à l'immunologie, la génétique, l'épidémiologie, la physique cellulaire, aux neurosciences, aux sciences humaines et sociales.

#### **Forces Françaises :**

Les 5 dernières années ont vu se concrétiser des initiatives de concentration des structures de recherche (Centres, LabeX, IHU, à Toulouse, Nice, Lyon, Paris, Lille, Dijon), des plateformes dédiées (EquipEx, lipidomique, métabolomique, métagénomique, sensoriel), et des initiatives européennes (FP7, ECRIN, Era-net, JPI).

#### **Avancées significatives des 5 dernières années**

- Les relations immunité- inflammation-maladies métaboliques
- La mise en place de modèles humains des cellules insulinosécrétrices ( $\beta$ )
- La compréhension du terrain génétique et l'identification de gènes majeurs associés aux différentes formes de diabètes, aux lipodystrophies, et à l'obésité.
- La caractérisation de la flore intestinale et de son impact métabolique
- Les mécanismes de l'insulino-résistance (mitochondrie, réticulum endoplasmique)

- Le contrôle central du métabolisme et son impact sur la prise alimentaire et l'insulino-résistance
- Le rôle des miRNA dans les maladies métaboliques

### **Axes prioritaires à développer**

- Dialogue inter-organes dans la résistance à l'insuline et le diabète de type 2.
- Décryptage moléculaire des relations immunité innée-maladies métaboliques, périphérique ou central.
- Mécanismes de défaillance de l'îlot au cours du diabète et son suivi (imagerie, biomarqueurs).
- Interaction génome/environnement (miRNA, épigénome, métagénome).
- Impact des polluants comme perturbateurs métaboliques.
- Modèles précliniques pertinents de diabète.
- Intégration des mécanismes de programmation foétale et périnatale dans le développement des maladies métaboliques.
- Identification de biomarqueurs et transfert chez l'homme des avancées de la recherche.
- Méthodes d'intégration et de modélisation des données métaboliques, phénotypiques et de la biologie à haut débit (biologie systémique).
- Relations comportements-cerveau et cerveau-métabolisme (incluant tube-digestif, cognition).
- Plats-formes cliniques de mise en place et suivi des grandes cohortes nationales.
- Complémentarité avec l'industrie afin de redonner une visibilité à la France dans la réalisation d'essais cliniques et thérapeutiques, et le développement de thérapies innovantes (thérapie cellulaire, nanotechnologie, vectorisation des traitements, médecine personnalisée).

### **OSTEOARTICULAIRE**

Premières causes en France de handicap après 40 ans, les affections des os et des articulations sont pour la plupart des maladies chroniques impliquant les domaines de l'inflammation, l'immunologie, le vieillissement, la génétique et l'épidémiologie clinique.

#### **Forces françaises**

- Cohortes dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite et l'arthrose.
- Avancées dans les domaines de : l'ostéoimmunologie, les ARN non codants, la mécanosignalisation, la génétique de la spondylarthrite et des maladies inflammatoires, les cellules souches.

#### **Avancée des 5 dernières années**

- Evaluation de l'ostéoporose (biomarqueurs et imagerie)
- Différenciation des progéniteurs ostéoarticulaires et dentaires
- Rôle de facteurs environnementaux dans la polyarthrite rhumatoïde
- Signatures géniques dans plusieurs maladies ostéoarticulaires
- Mise sur le marché de nouvelles biothérapies
- Ingénierie tissulaire (substituts osseux et de cartilage, sources cellulaires alternatives à la moelle osseuse)

### **Axes prioritaires à développer**

- Interactions hôte-environnement dans les maladies ostéoarticulaires (inflammation, métagénome, métabolisme et maladies ostéoarticulaires, stress mécanique)
- Application des données de régulation génique/épigénique/post-transcriptionnelle des cellules immunitaires et des cellules mésenchymateuses à la thérapeutique et aux biomarqueurs
- Nouvelles stratégies thérapeutiques en immunothérapie (tolérance, vaccination)
- Développement de modèles précliniques phénotypiquement pertinents fondés sur la reprogrammation (iPS).
- Médecine régénératrice cellulaire et tissulaire des maladies ostéoarticulaires et orales
- Identification de nouvelles cibles pour des traitements anaboliques de l'os et du cartilage
- Réseau national de compétence favorisant les interactions entre équipes dispersées sur le territoire afin de mutualiser les accès aux technologies d'imagerie et à haut-débit.

### **TUBE DIGESTIF**

La gastroentérologie constitue avec plus de 800 affections, dont 25% des cancers, et le cancer colorectal au premier rang, le premier motif d'hospitalisation en France. Les maladies inflammatoires intestinales (MICI) touchent un nombre croissant d'adolescents et d'adultes jeunes.

#### **Forces françaises**

- Qualité et complémentarité des équipes en génétique, épidémiologie, immunologie, microbiologie et recherche clinique (essais thérapeutiques multicentriques européens).
- Implication européenne de leaders nationaux, partenariats forts avec les associations de patients, l'industrie (pharmaceutique et agroalimentaire), les fondations
- Cohortes nationales dans les MICI (EPIMAD, CESAME, REMIND)
- Implication forte de l'INRA dans les études génomiques du microbiote

#### **Avancées des 5 dernières années**

- Caractérisation du microbiome, de l'écosystème intestinal et des interactions hôte-microbiote.
- Génétique, épidémiologie, microbiologie, biothérapies et thérapies cellulaires des MICI.
- Identification des cellules souches intestinales et mise au point de culture d'organoïdes
- Mécanismes immunitaires des MICI et la maladie cœliaque, rôle du système nerveux entérique.
- Connaissance de la barrière épithéliale et des mécanismes lésionnels à l'interface de l'hôte et de l'environnement (autophagie, stress du RE).
- Interactions gènes-environnement dans les pancréatites, démantèlement des lésions précancéreuses, rôle des cellules étoilées dans la fibrogenèse et l'oncogenèse pancréatique

- Développement de l'endoscopie diagnostique et interventionnelle, et de l'imagerie digestive.

#### **Avancées prévisibles à 5 ans**

- Modèles précliniques (modèles animaux, imagerie chez l'animal, cellules souches, organoïdes).
- Régulation de l'expression des gènes, interactions gènes-environnement.
- Caractérisation des entérocolites à hérédité mendélienne.
- Caractérisation fonctionnelle des bactéries du microbiote, et caractérisation du virome.
- Facteurs environnementaux impliqués dans les maladies inflammatoires et/ou auto-immunes digestives et pancréatiques et démantèlement de la pancréatite auto-immune de type 2.
- Rôle du microbiote dans les maladies intestinales et pancréatiques, et dans l'oncogénèse.
- Thérapies modulant la composition du microbiote intestinal (régime, transplantation de flore).
- Identification précoce des lésions précancéreuses (biomarqueurs, imagerie).
- Identification de nouvelles cibles thérapeutiques immunes et épithéliales.
- Développement des techniques endoscopiques diagnostiques et interventionnelles

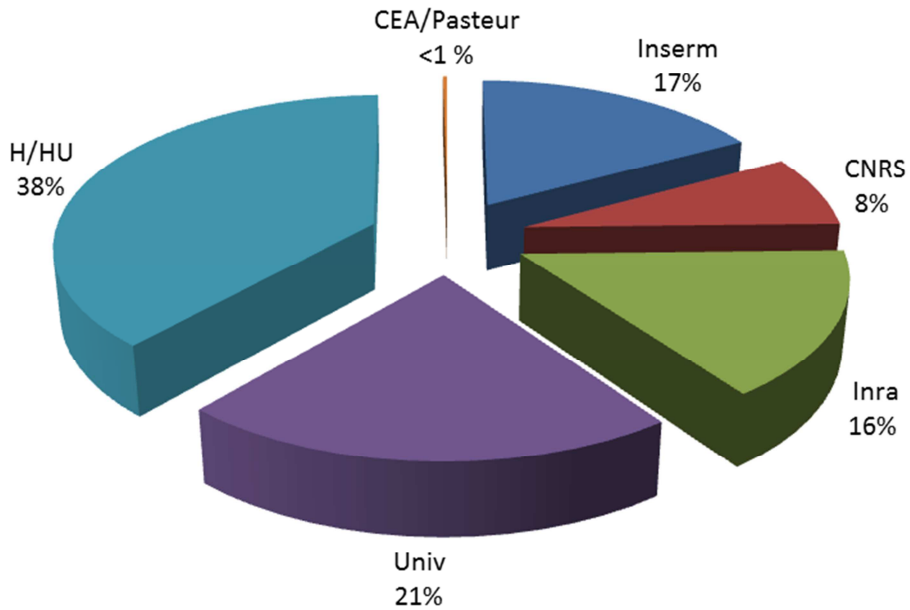
#### **Axes prioritaires à développer**

- Mécanismes d'initiation et de progression de l'inflammation intestinale.
- Nouvelles cibles et stratégies thérapeutiques dans les MICI.
- Utilisation des microARN à visée diagnostique et thérapeutique.
- Relations hôte-écosystème intestinal au cours des MICI.
- Biomarqueurs des lésions précancéreuses intestinales et pancréatiques.
- Utilisation des cellules souches (modèles précliniques, médecine régénératrice)

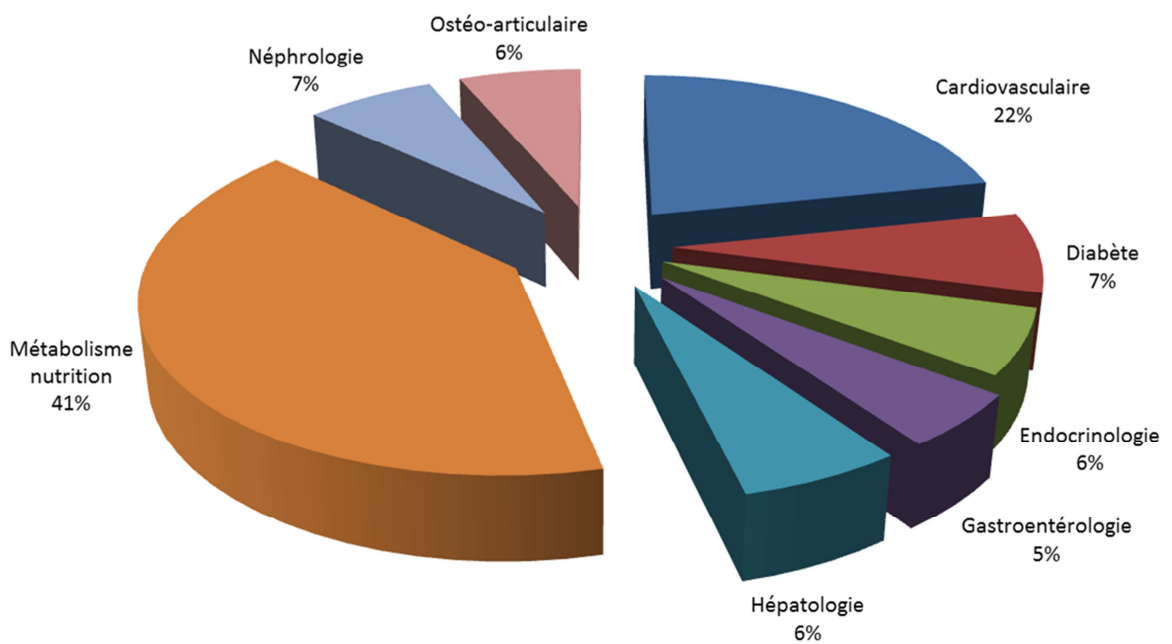
**ANNEXE : ETAT DES LIEUX NATIONAL – ITMO CMN**

**Structures de recherche et ressources humaines**

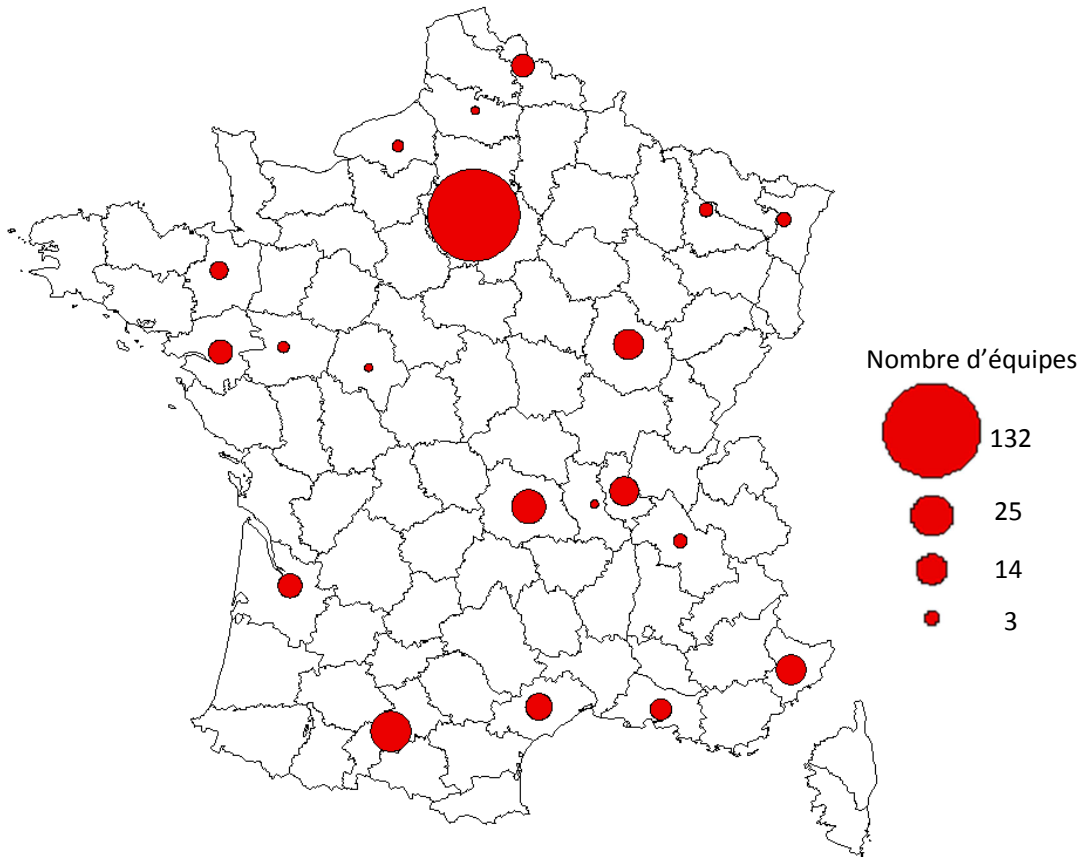
**Répartition des chercheurs par catégorie  
(2025 chercheurs statutaires)**



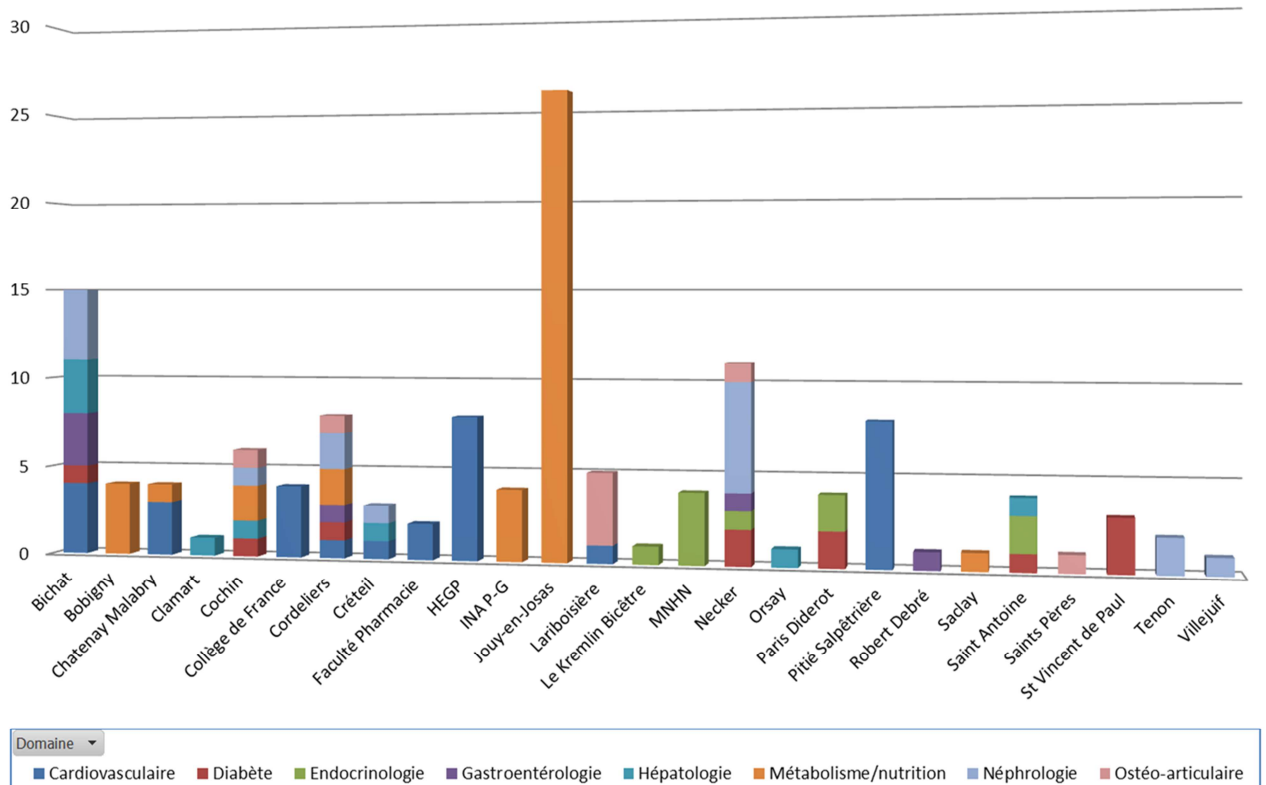
**Répartition des équipes par domaine  
(281 équipes)**



### Distribution géographique des équipes

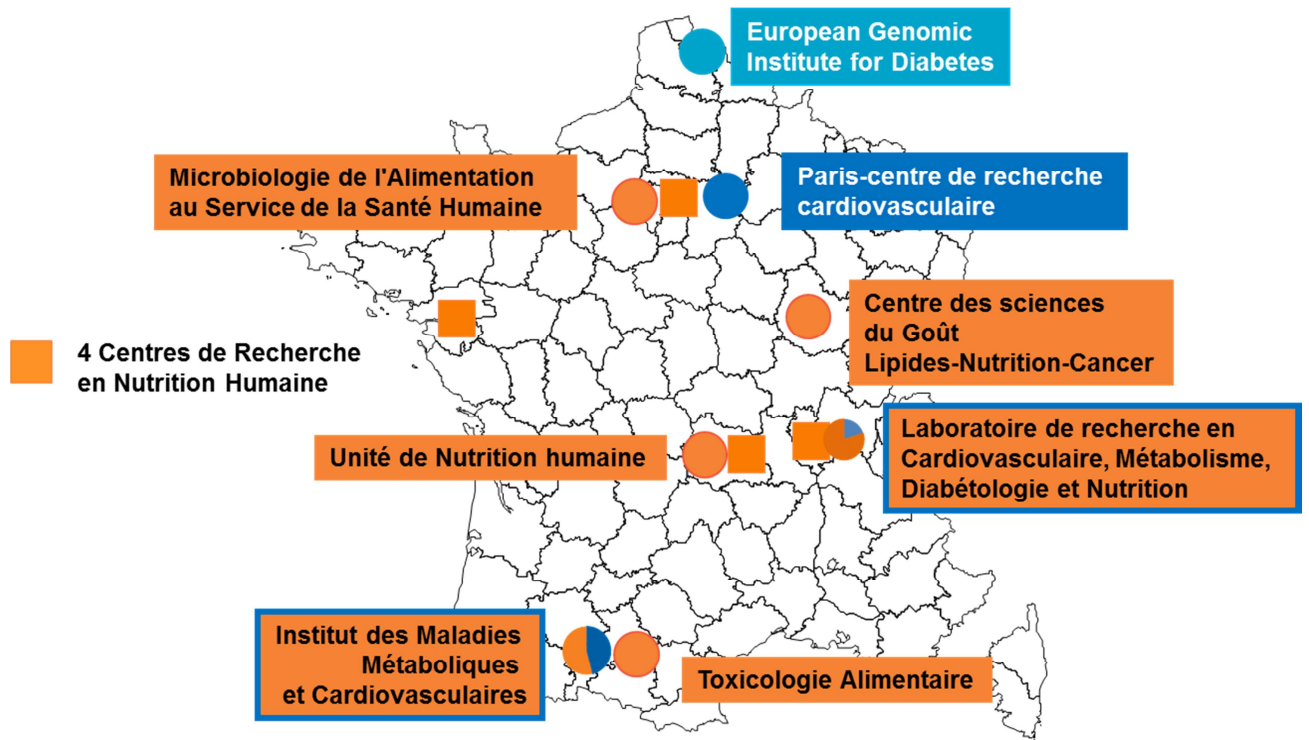


### Distribution géographique et répartition des équipes en Ile de France (132 équipes/26 sites)

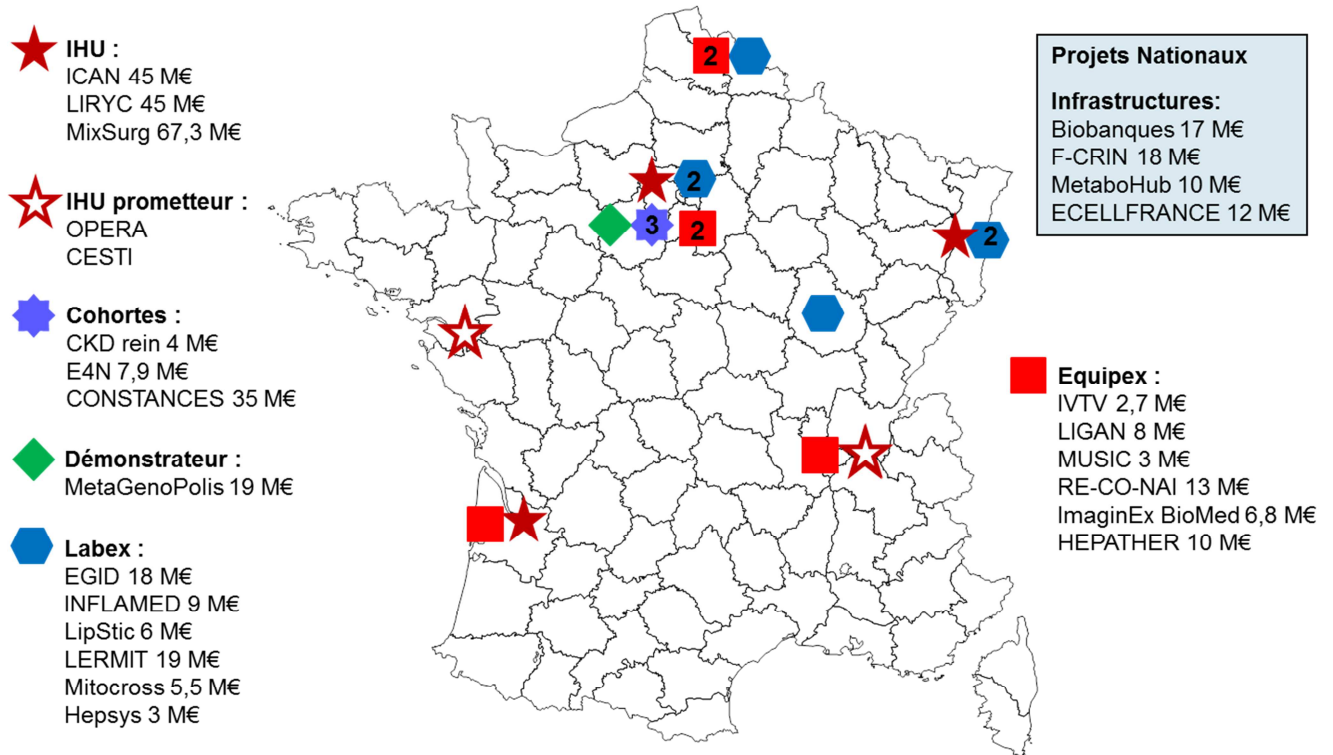




## Principales structures thématiques



## Projets financés dans le cadre des Investissements d'Avenir



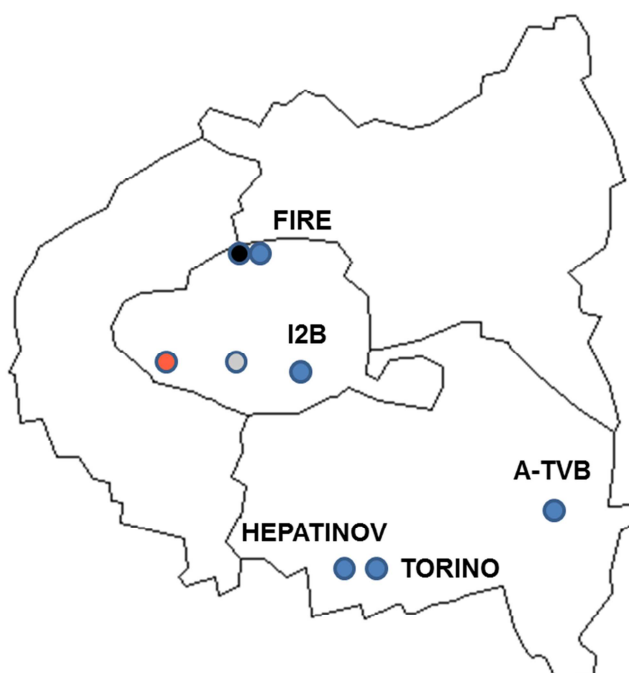
## Départements hospitalo-universitaires

### AP-HP

- Maladies de l'appareil digestif de prise en charge difficile
- Pathologies artérielles rares et communes
- Maladies hormonales et auto-immunes

### CHU Nantes

- DHU 2020



## Bibliométrie

### Publications de la France (articles, lettres, revues)

Domaine	2006-2007					2009 - 2010				
	Nb Pub	Nb Top1%	% Top1%	Nb Top10%	% Top10%	Nb Pub	Nb Top1%	% Top1%	Nb Top10%	% Top10%
Ostéo-articulaire	2275	44	1,9	259	11,4	2856	64	2,2	369	12,9
Circulation	8556	192	2,2	1028	12	9878	287	2,9	1345	13,6
Diabète	2117	74	3,5	319	15,1	2601	93	3,6	431	16,6
Endocrinologie	4590	107	2,3	668	14,6	5017	132	2,6	823	16,4
Hépatologie-Gastroentérologie	5237	158	3	793	15,1	5950	210	3,5	970	16,3
Néphrologie-Urologie	4039	60	1,5	480	11,9	4767	118	2,5	682	14,3
Nutrition-Métabolisme	3415	72	2,1	507	14,8	4250	110	2,6	691	16,3
CMN sans doublons	20919	446	2,1	2653	12,7	24165	656	2,7	3457	14,3

Les Top 1% et Top 10 % représentent les publications de la France dans le premier percentile et décile du corpus mondial des 22 domaines du Web of Science (obtenus à partir des seuils de citations établis pour chaque domaine et chaque année).

## Programmes nationaux de recherche

### 1- Agence Nationale de la Recherche

Avec la création de l'Agence Nationale de la Recherche en 2005, le financement de la recherche sur projets est devenu un moyen privilégié. Les financements couvrent à la fois la recherche fondamentale et appliquée. Récemment, l'ANR a modifié sa politique de programmation en réduisant le nombre de programmes thématiques au profit d'un programme « blanc » découpé par grandes disciplines. Par ailleurs, il est à noter que les programmes mis en place ne bénéficient pas toujours de plusieurs éditions.

En 2011 a été mis en place, pour une seule édition, le programme transnational sur « le syndrome métabolique et les maladies associées » impliquant le Canada, l'Espagne, l'Allemagne et la France. Cet appel à projets a permis de financer 5 projets collaboratifs, incluant des partenaires d'au moins 3 pays différents.

Concernant les programmes non thématiques, les domaines couverts par l'ITMO CMN se retrouvent principalement dans la section 1 « Physiopathologie, physiologie, santé publique » des Sciences de la Vie, de la santé et des Ecosystèmes (SVSE). Quelques projets financés dans le cadre de SVSE 2 « Biologie cellulaire, biologie du développement », SVSE 5 « Physique, chimie du vivant et innovations biotechnologiques » et SVSE 6 « Génomique, génétique, bioinformatique, biologie systémique » entrent dans le champ thématique de l'ITMO CMN.

	SVSE 1		SVSE 2		SVSE 5		SVSE 6	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012	2011	2012
<b>Nb total de projets financés</b>	31	31	24	17	23	18	16	13
<b>Nb de projets CMN</b>	21	17	3	0	1	1	1	0
<b>% Projets CMN</b>	<b>68%</b>	<b>55%</b>	<b>13%</b>	<b>0%</b>	<b>4%</b>	<b>6%</b>	<b>6%</b>	<b>0%</b>

Par ailleurs, quelques projets financés dans le cadre de programmes à visée de valorisation (Emergence) ou de partenariat avec les industriels (RPIB, TecSan) relèvent des domaines de l'ITMO CMN.

	Emergence		TecSan		RPIB	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
<b>Nb total de projets financés</b>	51	33	20	13	22	17
<b>Nb de projets CMN</b>	8	6	6	3	5	5
<b>% Projets CMN</b>	<b>16%</b>	<b>18%</b>	<b>30%</b>	<b>23%</b>	<b>23%</b>	<b>29%</b>

L'ANR a également mis en place des appels à projets transnationaux. Des projets relevant des thématiques de l'ITMO CMN sont financés dans cadre de l'ERA-Net E-Rare et du volet international du programme Blanc.

	E-Rare		Blanc international				
	2011	2012	2011		2012		
			Corée	Taiwan	Brésil	Mexique	Portugal
<b>Nb total de projets financés</b>	13	7	3	8	3	4	14
<b>Nb de projets CMN</b>	3	2	1	1	1	2	1
<b>% Projets CMN</b>	<b>23%</b>	<b>29%</b>	<b>33%</b>	<b>13%</b>	<b>33%</b>	<b>50%</b>	<b>7%</b>

Enfin, quelques projets touchant aux domaines couverts par l'ITMO CMN sont financés dans le cadre des Chaires d'excellence et du programme « Systèmes Alimentaires Durables » (ALID) ainsi que dans les programmes transdisciplinaires « Contaminants et Environnements: Métrologie, Santé, Adaptabilité, Comportements et Usages » (CESA) et « Déterminants Sociaux de Santé (DSS) ».

	Chaire d'excellence		ALID		CESA 2011	DSS 2012
	2011	2012	2011	2012		
<b>Nb total de projets financés</b>	13	9	7	6	22	4
<b>Nb de projets CMN</b>	0	1	1	0	1	1
<b>% Projets CMN</b>	<b>0%</b>	<b>11%</b>	<b>14%</b>	<b>0%</b>	<b>5%</b>	<b>25%</b>

De mai 2012 à juin 2013, l'ANR a financé un atelier de réflexion prospective (ARP) sur les déterminants et conséquences de l'obésité. Cet atelier, placé sous la coordination administrative de l'ITMO CMN, a pour objectifs de dresser un état des lieux de la recherche française et d'analyser divers documents de réflexion prospective établis en France et à l'international. Cet ARP qui a mobilisé des experts français et européens, issus des sciences humaines et sociales, de la santé publique, biologie et clinique mais aussi des acteurs économiques et associatifs, donnera lieu à la rédaction d'un document de synthèse précisant les pistes de recherche dans les 5 à 10 ans à venir et incluant les recommandations pour des appels à projets.

## 2- Inserm

En partenariat avec la Direction Générale de l'Offre de Soins, l'Inserm a lancé jusqu'en 2012 des appels d'offres annuels destiné à financer des projets de recherche clinique translationnelle. Ces projets assurent le continuum entre la recherche fondamentale et la recherche clinique et sont adossés aux Centres d'Investigation Clinique (CIC).

	<b>Recherche clinique translationnelle</b>	
	<b>2011</b>	<b>2012</b>
<b>Nb total de projets financés</b>	21	19
<b>Nb de projets CMN</b>	9	3
<b>% Projets CMN</b>	<b>43%</b>	<b>16%</b>

### 3- Hôpital

Le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) finance annuellement et depuis 1993 des projets de recherche clinique. Ce programme se divise en 3 appels d'offres : le PHRC national, le PHRC Cancer et le PHRC inter-régional. Le tableau ci-dessous reprend les résultats des années 2011 et 2012.

	<b>PHRC national</b>		<b>PHRC inter-régional</b>		<b>PHRC Cancer</b>	
	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>
<b>Nb total de projets financés</b>	178	96	114	119	62	56
<b>Nb de projets CMN</b>	69	33	55	47	21	17
<b>% Projets CMN</b>	<b>39%</b>	<b>34%</b>	<b>48%</b>	<b>39%</b>	<b>34%</b>	<b>30%</b>

### ***Programmes nationaux de soutien aux Jeunes chercheurs***

Depuis 2009, l'Inserm et le CNRS lancent conjointement le programme ATIP-AVENIR visant à favoriser l'émergence de jeunes chercheurs. L'ANR développe également un programme destiné à soutenir des jeunes chercheurs de haut niveau ainsi qu'une aide au retour de Post-doctorants.

#### 1- Agence Nationale de la Recherche

Le programme « Jeunes Chercheuses Jeunes Chercheurs » s'adresse à des chercheurs permanents de moins de 40 ans et propose un financement sur 2 à 4 ans. Le programme « Retour Post-doctorants » vise à faciliter le retour en France de jeunes chercheurs de haut niveau ayant obtenu leur thèse moins de 3 ans auparavant. Il propose un financement d'une durée maximale de 3 ans.

	JCJC					Retour Post-Doc			
	2009	2010	2011	2012		2009	2010	2011	2012
<b>Nb de projets financés Biologie &amp; Santé</b>	29	54	52	42	<b>Nb total de projets financés</b>	25	22	26	32
<b>Nb de projets CMN</b>	10	6	6	4	<b>Nb de projets CMN</b>	3	0	0	2
<b>% Projets CMN</b>	<b>34%</b>	<b>11%</b>	<b>12%</b>	<b>10%</b>	<b>% Projets CMN</b>	<b>12%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>	<b>6%</b>

## 2- CNRS et Inserm

Depuis 2009, l'Inserm et le CNRS lancent conjointement l'appel à projets ATIP-AVENIR qui vise à favoriser l'indépendance de jeunes chercheurs de haut niveau. Ce programme propose un financement de 3 ans avec une prolongation possible de 2 ans.

	ATIP-AVENIR			
	2009	2010	2011	2012
<b>Nb total de projets financés</b>	20	29	27	26
<b>Nb de projets CMN</b>	2	5	4	4
<b>% Projets CMN</b>	<b>10%</b>	<b>17%</b>	<b>15%</b>	<b>15%</b>

### **Programmes européens**

Sur toute la durée du FP7, on dénombre 93 projets collaboratifs du programme Santé à coordination française, parmi lesquels 22 (24%) relèvent des champs thématiques de l'ITMO CMN.

Par ailleurs, dans le cadre de *European Research Council* qui finance des chercheurs européens juniors et seniors de haut niveau et de toute discipline scientifique, on comptabilise sur la période 2007-2012 :

- 220 (14%) lauréats français « *starting grants* ». 106 lauréats sont issus des sciences de la vie, parmi lesquels 14 effectuent des travaux de recherche dans les domaines de l'ITMO CMN.
- 146 (12%) lauréats français « *advanced grants* ». 70 lauréats sont issus des sciences de la vie, parmi lesquels 5 effectuent des travaux de recherche dans les domaines de l'ITMO CMN.

## **Institut thématique multi-organismes**

# **Génétique, génomique et bioinformatique**

L'ITMO Génétique, Génomique et Bioinformatique (GGB) vise à coordonner les efforts de recherche autour de la Génétique et la Génomique de tous les organismes vivants depuis les virus, les microorganismes, les plantes jusqu'à l'homme. La recherche fondamentale correspondante s'attache à élucider les bases de l'organisation, de la stabilité, de l'évolution et de la régulation de l'expression du matériel génétique. Un des enjeux fondamentaux du domaine est de comprendre les liens complexes entre génotype et phénotype, ce qui requiert d'intégrer la connaissance des mécanismes fondamentaux, la description de la variabilité génétique inter-espèce ou inter-individuelle au niveau populationnel avec l'analyse phénotypique des systèmes modèles et des êtres humains. Les approches à haut débit, dites omiques, et la modélisation et l'analyse bioinformatique des données induisent d'importantes avancées conceptuelles. Les perspectives cognitives et appliquées à la médecine et à l'agronomie de ce domaine sont immenses.

## **I. Les grands enjeux scientifiques pour la recherche en biologie et santé**

Une des priorités de l'ITMO GGB est d'intégrer et d'anticiper les implications du développement du séquençage de nouvelle génération (*Next Generation Sequencing ou NGS*), révolution technologique sans précédent dont les impacts cognitifs médicaux et sociétaux sont considérables.

Les évolutions spectaculaires des débits et la diminution des coûts font qu'il est désormais possible d'avoir accès à l'intégralité du génome de la plupart des espèces, et en particulier de l'espèce humaine, d'en étudier leur variabilité ce qui constitue une étape historique dans la connaissance du vivant et d'embrasser la biologie du vivant dans sa globalité et sa complexité. Le séquençage du génome humain, basé sur le séquençage classique selon la méthode de Sanger développée en 1977, aura nécessité plus de 10 ans, 2.7 milliards de dollars et fut achevé en 2004. Les nouvelles technologies de séquençage de l'ADN qui ont émergé au début de ce siècle sont basées sur le séquençage en masse et en parallèle de courts fragments d'ADN isolés dans des microréacteurs ou sur support solide puis amplifiés de façon clonale. Ces technologies permettent de séquencer des génomes d'une taille importante, comme le génome humain, en l'espace de quelques semaines, voire de quelques jours pour des coûts de quelques dizaines de milliers d'euros et qui diminuent régulièrement pour tendre vers le millier d'euros. Ce saut technologique, compte tenu des masses de données générées, a nécessité d'emblée des infrastructures et expertises en bioinformatique indispensables au stockage des données, à la filtration et comparaison des séquences et à l'interprétation des variations génétiques. Au-delà des génomes, les technologies de NGS permettent de caractériser le transcriptome et l'épigénome des cellules et ainsi d'établir la base de la compréhension du lien entre génotype et phénotype et du déterminisme épigénétique de ce lien. Des grands programmes internationaux (essentiellement américains) de caractérisation systématique du fonctionnement des génomes humain, murin, ainsi que d'autres organismes multicellulaires modèles comme la mouche du vinaigre, le nématode, ou l'Arabette (Encode et ses déclinaisons) ont utilisé ces approches de NGS pour générer d'importantes bases de données qui forment un socle pour une description formelle de la relation entre génotype et phénotype et la compréhension du déterminisme génétique et du fonctionnement du génome.



En parallèle, d'autres grands programmes internationaux visent à caractériser systématiquement la variabilité génétique dans les populations humaines mais aussi d'autres organismes modèles ou non (Projet 1000 génomes et ses déclinaisons). L'intégration des données génomiques fonctionnelles et de variabilité génétique au niveau populationnel, aussi bien chez l'homme que chez les autres organismes, représente un enjeu majeur du développement des connaissances dans ce domaine.

Le NGS a également permis de spectaculaires progrès dans la caractérisation de la diversité microbienne dans des environnements variés. Il a ainsi été possible de mettre en évidence le rôle joué par le microbiome intestinal dans certains aspects de la physiopathologie humaine. Ce domaine est en plein développement et met en évidence l'importance de la compréhension de la symbiose entre organismes multicellulaires et bactéries. La diversité des populations de microorganismes est une dimension qui doit fort probablement être intégrée avec le génotype et l'épigénétique pour permettre une compréhension globale du déterminisme du phénotype.

Ces développements fondamentaux ouvrent des perspectives de retombées aussi bien en santé humaine, qu'en agronomie et pour les applications biotechnologiques permises par l'intégration d'une démarche de biologie systémique avec une perspective de biologie synthétique, toutes deux découlant des progrès de la synthèse entre approches omiques, bioinformatique et modélisation.

#### *1a. Génétique humaine*

En ce qui concerne le génome humain, les premières applications du NGS se sont focalisées sur les parties codantes des gènes c'est-à-dire les exons qui représentent environ 34 Mb des 3 Gb du génome humain et sont actuellement analysés sous l'appellation exome. Si les théories de génétique des populations prédisaient que dans les séquences, de très nombreuses variations nucléotiques (*Single Nucleotide Variation* ou SNV) rares pourraient être mises en évidence, les données réelles n'ont pas contredit ces prédictions. L'exome de chaque individu présente un nombre considérable de SNV de l'ordre de 17 000, dont environ 500 ne sont pas présentes dans les bases de données et ont une fréquence allélique  $<$  à 0.1%, certaines variations étant privées et restreintes à l'exome d'un individu. Chaque exome contient environ 500 SNVs susceptibles d'avoir un impact biologique et, de façon remarquable, en moyenne apparait à chaque génération un SNV *de novo* avec un impact biologique potentiel. La majorité des SNVs susceptibles d'altérer la fonction des protéines sont probablement apparus récemment dans l'espèce humaine au cours des 10000 dernières années voire même des 2000 dernières années (100 générations) pendant lesquelles la population humaine a connu une croissance explosive, passant de quelques millions d'individus à plus de 7 milliards aujourd'hui. Cette variabilité génétique de l'ADN est encore considérablement sous-estimée puisque les données disponibles ne concernent que les exomes, soit 1.2% du génome. Le reste du génome humain, incluant régions régulatrices et introniques des gènes et les régions inter-géniques, constitue un énorme réservoir de variations génétiques susceptibles d'être impliquées dans le déterminisme des maladies : il est en effet très probable, comme cela commence à être illustré par quelques maladies Mendéliennes ou multifactorielles, que des altérations génétiques situées en dehors des régions codantes altèrent l'expression génique et contribuent au déterminisme des maladies.

La caractérisation de ces altérations nucléotidiques ou génomiques nécessitera des analyses génomiques complètes couplées à des analyses d'expression et l'interprétation biologique de ces variations sera encore plus complexe puisque la variabilité de ces régions n'a pas été caractérisée. Le développement des technologies omiques permet de passer progressivement d'une biologie réductrice restreinte à l'étude d'un gène ou d'une protéine à une biologie plus globale embrassant l'étude de voies et réseaux biologiques et d'appréhender la complexité des bases physiopathologiques des maladies de façon plus intégrée.

Ainsi la connaissance de la variabilité génétique des exomes puis du génome humain, des mécanismes de cette variabilité, de son évolutivité et de ses impacts biologiques et médicaux représente le principal enjeu cognitif de la génétique et génomique humaine pour les 20 prochaines années.

Le NGS et la puissance de l'analyse bioinformatique ont provoqué depuis 2008 un bouleversement de l'étude du déterminisme génétique des maladies humaines et dans les possibilités diagnostiques des maladies humaines. Il est en effet possible d'identifier, à partir d'un nombre limité de patients, les bases génétiques des maladies en réalisant une analyse comparative d'exomes soit de patients présentant la même maladie mais appartenant à des familles différentes, soit de patients appartenant à la même famille, soit enfin d'un patient et de ses parents indemnes pour identifier une mutation de *novo*. Cette connaissance extensive des bases génétiques des maladies conduit au développement croissant de diagnostics génétiques permettant une prise en charge personnalisée précoce et codifiée des patients et permet d'adapter les traitements des maladies en fonction des caractéristiques génétiques des individus. Avant le NGS, la recherche sur le déterminisme génétique avait dichotomisé de façon réductrice les maladies en 2 classes extrêmes : les maladies Mendéliennes résultant d'altérations délétères d'un gène et les maladies multifactorielles résultant de la combinaison de facteurs environnementaux et de multiples variations génétiques présentes dans la population générale qui augmentaient le risque de maladie sans être ni nécessaires ni suffisantes. L'identification des bases génétiques des maladies Mendéliennes résultant d'altérations récurrentes de gènes majeurs fut, au cours des 20 dernières années, une des plus grandes avancées médicales permettant la compréhension de la physiopathologie de ces maladies (en particulier grâce à la possibilité de créer des modèles animaux pertinents pour ces affections), la mise au point de diagnostics moléculaires, le développement du diagnostic pré-symptomatique, le suivi médical et le traitement personnalisé des patients et de leur famille. En revanche, les succès et retombées des études du déterminisme génétique des maladies multifactorielles ont été beaucoup plus modestes. En effet, ces études reposent sur une stratégie d'association pangénomique (GWAS) consistant à comparer entre 2 groupes de sujets, malades (cas) et témoins, la fréquence de variations génétiques communes et à rechercher une ou des variations qui sont distribuées différemment entre ces deux groupes et à calculer pour les sujets présentant ces variations un risque relatif (*odds ratio*) de développer la maladie. Ces études, qui se sont multipliées, ont mobilisé des ressources considérables en termes de nombre d'individus analysés et d'analyse bioinformatique. Les *odds ratio* estimés par ces études sont, pour la plupart, faibles de l'ordre de 1.2 et les écarts-types sont importants. D'autre part, ces études ont fait le plus souvent abstraction de l'impact des facteurs environnementaux. La plupart des études cas-témoins, qui ont eu une contribution significative, sont celles qui ont intégré la connaissance biologique des maladies à l'analyse statistique.

Le NGS a initié une relecture de la complexité du déterminisme génétique des maladies. La découverte de l'étendue du polymorphisme, du nombre considérable de SNVs privés et du taux de mutation par génération révélés par le NGS ont démontré que des maladies initialement considérées comme monogéniques, telles les maladies dominantes à pénétrance incomplète résultaient de la combinaison de quelques variations génétiques et avaient en fait un déterminisme oligogénique et, qu'à l'inverse, des maladies initialement considérées multifactorielles et survenant de façon sporadique au sein d'une famille résultaient d'une mutation délétère survenue *de novo*. De nombreuses maladies se caractérisent probablement par une très grande hétérogénéité génétique impliquant de nombreux variants individuellement rares mais de fort impact. Depuis l'irruption du NGS en génétique et son implémentation progressive dans le diagnostic des maladies génétiques, le défi n'est plus la détection des variations génétiques mais leur interprétation. L'interprétation des variants repose (1) sur la prédiction *in silico* de leur impact biologique grâce à des algorithmes de valeur prédictive qui donnent des résultats très hétérogènes, (2) des analyses biologiques réalisées *ex vivo* ou dans des modèles cellulaires ou animaux et, dans ce contexte les organismes simples facilement manipulables et de cycle de vie court compatibles avec une analyse rapide, tels le zebrafish, sont de plus en plus utilisées et (3) des arguments génétiques qu'il s'agisse de la co-ségrégation du variant avec la maladie au sein d'une famille ou de la mise en évidence d'un enrichissement statistiquement significatif de ce variant chez les malades par rapport aux témoins. Or actuellement la fréquence des SNVs rares dans les populations témoins est très mal caractérisée et n'est pas stratifiée par groupes de population, les seules données actuellement disponibles provenant soit du projet 1000 génomes qui couvre 14 populations dans le monde dont 5 populations européennes peu représentatives de l'étendue de la diversité génétique en Europe et en France en particulier, soit du consortium nord-américain ESP (*Exome Sequencing Project*) dichotomisant la population américaine en 2 groupes d'origine européenne et africaine. Ainsi, compte tenu du nombre de SNVs rares voire privés présents chez tout sujet et du nombre de SNVs à impact biologique potentiel, l'interprétation des variations génétiques, c'est-à-dire l'étude de leur contribution aux maladies, représente l'enjeu majeur de la génétique médicale puisque cette interprétation est indispensable pour comprendre les bases génétiques des maladies, leur physiopathologie, caractériser des traceurs génétiques pertinents, évaluer de façon fiable le risque associé à ces variations génétiques, développer des diagnostics génétiques fiables, conditions *sine qua none* au développement d'une réelle médecine personnalisée de qualité.

La question du traitement représente l'enjeu ultime de la recherche sur les maladies génétiques. Le transfert de gènes dans les cellules d'un patient atteint d'une maladie génétique est l'approche thérapeutique la plus rationnelle et la thérapie génique a démontré son efficacité chez l'homme dans des maladies génétiques telles les déficits immunitaires, l'adrénoleucodystrophie et dans des phases pré-cliniques développées dans des modèles animaux de maladies génétiques sensorielles telles les rétinites. Néanmoins la thérapie génique ne peut pas être l'approche universelle des maladies génétiques : cette approche peut être appliquée aux maladies génétiques héréditaires résultant de l'inactivation de gènes impactant des cellules qu'il est possible de cibler.

Comme le montre le bilan de 20 ans de génétique moderne, le traitement des maladies génétiques n'est pas restreint à la thérapie génique : (1) le diagnostic génétique d'une maladie concourt indirectement au traitement puisqu'il évite un retard au diagnostic chez le sujet atteint. Il permet la mise en place de mesures et traitement médicaux et chirurgicaux appropriés prévenant les complications à l'origine de morbidité et mortalité, et ouvre la possibilité de réaliser un diagnostic pré-symptomatique au sein des familles facilitant la détection précoce voire la prévention des maladies. (2) Les thérapeutiques substitutives telles l'enzymothérapie développée par l'industrie et consistant en l'administration de la protéine défectueuse au patient, ont démontré leur efficacité pour freiner l'évolution de maladies métaboliques à l'origine de retards mentaux. (3) L'utilisation détournée de médicaments déjà mis sur le marché et prescrits dans d'autres indications, dès lors que leur mécanisme d'action est susceptible d'avoir un effet sur l'expression de la maladie, présente comme intérêt pour les patients d'être disponibles immédiatement.

Les avancées considérables de la génétique et de la génomique médicale doivent être accompagnées d'une réflexion éclairée pour que les applications se développent exclusivement pour le bénéfice des patients et de la société. Avant l'ère du NGS, le développement de tests génétiques commerciaux accessibles directement par internet sans consultation médicale préalable (*Direct-to-consumer genetic testing services* ou DTC) illustre déjà un premier risque de dérive. La plupart de ces tests analysent les variants polymorphiques présents dans la population générale, identifiés comme facteurs de risque pour certaines maladies multifactorielles mais conférant des odds ratio faibles voire très faibles. Ces facteurs génétiques sont majoritairement situés dans les parties non codantes du génome, souvent dans des régions potentiellement régulatrices, et il reste à comprendre si et comment ils sont impliqués dans la maladie. On appréhende encore très mal leur rôle dans les maladies multifactorielles et on ne pourra certainement pas le faire sans tenir compte des autres facteurs génétiques et environnementaux qui sont susceptibles d'interagir et de modifier leur effet, pouvant passer de délétères à protecteurs selon le contexte ou le phénotype étudié. Enfin, les risques quantifiés par les odds ratios et qui servent de base à ces calculs prédictifs s'entendent au niveau de la population et non pas au niveau individuel contrairement à ce que les services DTC peuvent laisser croire au consommateur qui, recevant les résultats de ces tests sans l'accompagnement médical adéquat, peut ne pas bien en appréhender toutes les limites. L'accessibilité à l'intégralité du patrimoine génétique permise par le NGS soulève de nouvelles questions éthiques et expose à d'autres dérives, la première d'entre elles étant la réductionnisme génomique développé en particulier par des sociétés privées. Selon cette vision, le séquençage complet des exomes ou d'un génome d'un individu permettrait d'emblée, sans analyse de son phénotype, la détection de ses risques génétiques de développer des maladies et la mise en place de mesures préventives. Le nombre de variants rares d'impact biologique potentiel dans tout génome, la difficulté de leur interprétation qui exige la connaissance du phénotype et la méconnaissance des variants rares dans les différents groupes de population expliquent pourquoi l'analyse génomique sans analyse phénotypique de qualité n'a aucun sens. Cette perception erronée de la complexité du déterminisme génétique de la plupart des maladies apparaît même dans certains documents officiels européens surestimant la puissance informative de la médecine génomique (*European Science Foundation, Personalised Medicine for the European Citizen, 2012*).

L'accessibilité non contrôlée, par exemple pour des compagnies d'assurance, à l'intégralité de l'information génétique expose à des risques de discrimination génétique en particulier dans ce contexte de non compréhension de la signification des variations génétiques et de complexité du déterminisme génétique des maladies génétiques. Une autre dérive non médicale d'une accessibilité non contrôlée est l'utilisation des données du séquençage des exomes et génomes pour déterminer à des fins non scientifiques l'origine des individus. Les défis de la génomique humaine sur le plan sociétal sont donc la diffusion des connaissances auprès de la société pour éviter une utilisation inappropriée et une réglementation des nouvelles analyses génomiques.

### *Ib Les mécanismes fondamentaux affectant le génome*

Pour interpréter correctement les données de variation génétique, il est essentiel de comprendre les mécanismes fondamentaux contrôlant le maintien de l'intégrité des génomes, la création de la diversité génétique, l'organisation, l'évolution et l'expression des génomes en incluant les dimensions génétiques et épigénétiques affectant ces contrôles. Ces champs disciplinaires sont extrêmement dynamiques et compétitifs et jouent un rôle clef dans la compréhension des propriétés du vivant conférées par le génome et ses modalités d'expression. Les dernières années ont été marquées par de nombreuses avancées en épigénétique et épigénomique, comme la découverte de très nombreux ARNs non codants, la caractérisation fine de l'organisation chromosomale et chromatinienne à l'échelle du génome, et les rôles régulateurs variés que jouent ces différents acteurs pour contrôler de façon parfois dynamique, parfois métastable, l'activité du génome et la manière dont il détermine les propriétés du vivant. Ces développements nous amènent à reconsidérer sans cesse notre vision des relations génotype/phénotype. Par ailleurs ces découvertes permettent d'appréhender avec de nouveaux outils des phénomènes biologiques complexes (différenciation, développement, vieillissement, adaptation...) et de revisiter des notions aussi importantes que la pénétrance incomplète, la vigueur hybride, l'effet de l'environnement sur l'expression des gènes, etc. Les enjeux sociétaux sont également importants, les altérations et autres variations des mécanismes de régulation génique sous-tendant de nombreuses pathologies humaines, y compris le cancer, et étant sans aucun doute responsable d'une part considérable de la composante héritable de la plupart des traits complexes. L'épigénétique est un champ d'investigation d'importance stratégique dans le domaine de la génétique, et la France figure parmi les leaders dans ce domaine.

Le NGS a un très fort impact sur l'étude des mécanismes fondamentaux car il permet des analyses diverses à l'échelle du génome étudiant la conformation et la topologie des chromosomes et des domaines chromatiniens, la distribution des marques épigénétiques chromatiniennes et l'expression du génome... La compréhension des mécanismes fondamentaux nécessite de plus d'intégrer ces données avec l'échelle cellulaire en y adjoignant l'imagerie cellulaire à haute résolution qui permet d'analyser la diversité des comportements à l'échelle de la cellule individuelle et pas uniquement d'avoir une vision moyennée d'une population de cellules. L'intégration de l'ensemble de ces données représente une nouvelle frontière de ce domaine scientifique.

De plus, le NGS augmente aussi considérablement l'efficacité de nombreuses stratégies de criblage génétique, soit parce qu'il permet de cribler en masse les mutations sans passer par la sélection des clones, soit parce qu'il accélère la caractérisation moléculaires des mutations.

La compréhension de l'impact de la diversité génétique requière d'intégrer les différents niveaux où elle s'exerce, que ce soit les variations interindividuelles au sein d'une population ou d'une espèce, ou de la diversité interspécifiques au travers de l'arbre du vivant ou au niveau des écosystèmes. Il est essentiel d'intégrer aussi l'échelle temporelle et la dimension évolutive. La génomique évolutive aborde des questions centrales en biologie sur l'évolution et la genèse des espèces et nous informe sur des questions aussi diverses que l'origine et la spécificité de l'espèce humaine ou le fonctionnement d'écosystèmes comme les systèmes planctoniques des océans ou la flore intestinale humaine. Elle permet la compréhension de la dynamique des génomes et des interactions entre les espèces et entre les individus. Elle permet aussi l'identification de gènes sous pression de sélection positive ou négative et donc des polymorphismes correspondant à une adaptation particulière, à un trait spécifique. Une perspective large est essentielle pour interpréter correctement la variabilité génétique à toutes les échelles d'étude.

Il existe en France un nombre important d'équipes dynamiques et performantes étudiant ces différents aspects fondamentaux, comme le montre la contribution importante de ce domaine aux financements ERC obtenus par les équipes françaises ainsi que la place des équipes françaises dans le réseau européen d'excellence en épigénomique. Il est essentiel de soutenir les efforts dans ce domaine pour pouvoir maintenir cet avantage compétitif, assurer la vitalité du domaine et disposer d'un tissu de recherche qui permettra les retombées en terme de santé et d'applications qu'apportera une meilleure compréhension des liens entre génotype et phénotype.

#### *1c Génétique microbienne et métagénomique*

L'analyse génétique des microorganismes a contribué très significativement à la compréhension des mécanismes fondamentaux affectant le génome, et l'analyse génomique des microorganismes individuellement a apporté des contributions majeures à la génomique évolutive et comparative (voir paragraphe précédent). Le NGS ouvre de nouvelles perspectives en offrant la possibilité d'accéder aux génomes d'organismes difficilement cultivables et contribue ainsi à la mise en évidence de nouveaux gènes et de nouveaux organismes. Il est maintenant possible de caractériser globalement des populations microbiennes complexes en effectuant des analyses métagénomiques. Ceci ouvre de multiples perspectives. D'une part, l'analyse des microbiomes intestinaux permet de mettre en évidence l'influence de ce microbiome sur le fonctionnement normal et pathologique des organismes qui les hébergent. L'apport des microbiomes à l'activité métabolique de ces organismes en fait une composante essentielle à prendre en compte pour intégrer correctement la relation entre génotype et phénotype. Les conséquences cognitives et pratiques de la prise en compte des microbiomes sont très importantes. D'autre part, l'analyse métagénomique des microbiomes dans d'autres environnements, comme par exemple des environnements extrêmes, ouvre des perspectives à la fois cognitives et applicatives : par exemple, dépollution, nouvelles voies de synthèse de nouveaux composés avec un fort potentiel de retombées économiques.

La France possède un tissu fort de recherche fondamentale en microbiologie et en génétique microbienne et a fait des contributions significatives en métagénomique. Il est important de soutenir activement ces domaines de recherche.

#### *Id Les génomes des animaux et plantes d'intérêt agronomique*

L'agriculture française apparaît aujourd'hui plus que jamais comme un enjeu socio-économique de premier plan. L'objectif est toujours de garantir la production agricole en quantité et qualité suffisantes pour satisfaire les besoins alimentaires de la population, mais en prenant en considération les changements climatiques et les normes environnementales plus strictes (réduction des pesticides et des engrais). Par exemple, connaître les bases génétiques des sensibilités aux pathologies des animaux et plantes domestiques ouvre la possibilité de minimiser l'effet néfaste des maladies sur les rendements mais aussi de mieux contrôler l'usage des pesticides et les transferts de pathogènes d'animaux domestiques à l'homme. A cet objectif de production alimentaire s'ajoutent les objectifs de production de biomasse non-alimentaire à des fins industrielles, ainsi que des objectifs environnementaux. Les applications en sont la chimie verte (remplacement des hydrocarbures fossiles) et la résilience au changement climatique des écosystèmes nous environnant.

La génomique constitue un outil puissant pour relever ces défis, en fournissant les outils et les connaissances permettant une meilleure compréhension des bases moléculaires de la variation phénotypique, et accélérant l'exploitation de la diversité génétique. La compréhension du lien entre génotype et phénotype est tout aussi essentielle pour les organismes d'intérêt agronomique que pour les autres, et les progrès des connaissances obtenus quel que soit les organismes étudiés seront utiles pour l'étude des autres. Les retombées représentent des enjeux économiques et scientifiques colossaux.

Le décryptage de la séquence complète d'un génome marque le début d'une augmentation considérable des analyses génétiques et génomiques réalisables sur une espèce et sur ses espèces apparentées. Ainsi, l'analyse de la séquence génomique permet une identification accélérée des facteurs génétiques impliqués dans un trait d'intérêt. C'est aujourd'hui un point d'entrée incontournable à la dissection génétique d'un phénotype. La définition et la construction d'idéotypes, l'éco-physiologie, et la gestion de la biodiversité sont les cibles de ces efforts.

Caractérisant la structure des séquences génomiques, la génomique décrypte et facilite le travail aval visant à identifier des gènes d'intérêt agronomique, préserver la diversité génétique, améliorer les variétés ayant un potentiel agronomique. En effet, elle aborde tout autant le fonctionnement du génome, avec les mécanismes épigénétiques impliqués dans la régulation de la transcription, que les aspects structuraux, avec la dynamique des variations de séquences et leurs impacts sur l'adaptation et sur les traits d'intérêt agronomique.

De nombreux programmes de séquençage des différentes variétés d'une même espèce sont en cours. Ils cherchent à identifier les polymorphismes associés aux différences phénotypiques entre variétés, pointant ainsi la ou les régions portant les gènes responsables. Ces programmes doivent pouvoir s'intensifier pour concerner l'ensemble des espèces d'intérêt agronomique.

Mais il ne faut pas oublier dans cet effort le séquençage d'espèces sauvages proches, permettant d'identifier des réservoirs de gènes d'intérêt, inexistant dans nos espèces cultivées, voire caractériser de nouvelles espèces à domestiquer pour notre agriculture car mieux adaptées à certains environnements, portant de nouvelles caractéristiques alimentaires, ou ouvrant de nouveaux débouchés industriels (biomasse ou chimie verte).

Ainsi la génétique et génomique agronomique bénéficieront des études menées au sein d'Aviesan, et pourront aussi contribuer au progrès des domaines qui sont bien représentés au sein d'Aviesan. Particulièrement, la génétique et la génomique des animaux et des plantes domestiqués offrent des modèles particulièrement intéressants pour suivre des évolutions rapides des génomes et des phénotypes au cours des 10000 dernières années depuis la révolution néolithique. C'est donc un secteur où la génomique évolutive, ainsi que la paléogénomique, peuvent contribuer très significativement à la compréhension des bases génétiques des phénotypes d'importance agronomique.

#### *Id Bioinformatique, Modélisation, Biologie systémique et Biologie Synthétique*

Le génome, codé à l'aide de 4 bases, se prête remarquablement à l'analyse digitale. La génomique est donc à l'origine de l'apparition de la bioinformatique dont l'irruption au sein de la biologie est une mutation de grande ampleur. L'enjeu majeur de la recherche en bioinformatique est de comprendre comment assister le biologiste, l'agronome ou le médecin dans la modélisation et la compréhension au niveau moléculaire d'un comportement particulier sur lequel on dispose de données brutes massives et également de connaissances plus ou moins bien formalisées que l'on doit intégrer dans les méthodes d'analyse. L'opportunité de disposer d'un cadre rationnel pour expliquer les grands équilibres physiologiques et leurs déplacements au sein des cellules, jusqu'au niveau moléculaire, en élucidant les différents types d'interaction qui interviennent entre les éléments cellulaires et avec l'environnement ne deviendra une réalité qu'en multipliant les recherches méthodologiques sur ces systèmes extrêmement complexes, en relation avec les laboratoires de biologie. Les notions de robustesse et de régulation sont des enjeux de formalisation importants si l'on veut à plus long terme espérer effectuer un contrôle stable, voire une réparation des dysfonctionnements du vivant. L'intégration d'une recherche bioinformatique sèche de haut niveau avec les sciences expérimentales biologiques humides est un enjeu majeur pour la biologie en général et pour les domaines relevant de l'ITMO GGB en particulier. La connaissance de l'outil bioinformatique est une compétence qui est devenue en quelques années indispensable pour les biologistes et en particulier pour les généticiens et les génomiciens. Cette connaissance est nécessaire pour leur permettre d'interagir productivement avec des bioinformaticiens et pour identifier les analyses bioinformatiques les plus pertinentes par rapport à la question posée, ainsi que pour mettre en œuvre leurs expériences de la manière adaptée au traitement bioinformatique qui sera réalisable.

L'intégration des analyses omiques, issues du NGS mais aussi des autres approches globales, protéomique, métabolomique, interactomique, avec les autres données phénotypiques est essentielle pour permettre la compréhension des bases du déterminisme génétique du vivant de la situation normale comme de la situation pathologique. La modélisation et la bioinformatique, associées aux analyses omiques permettra de mettre en œuvre une approche de biologie systémique qui ouvre des perspectives immenses, aussi bien sur le plan cognitif que pour les applications qu'elle rendra possibles.



Une approche systémique peut permettre d'identifier les causes profondes des pathologies dont le déterminisme est en partie génétique, et ainsi permettre de mieux caractériser la part génétique, la part épigénétique et la part environnementale de la pathologie, ce qui ouvre des perspectives d'approches thérapeutiques ciblées sur les dysfonctionnements et non sur la cause génétique per se, ce qui permet d'envisager l'utilisation de médicaments plus traditionnels que la thérapie génique pour traiter certaines pathologies génétiques.

Finalement, la biologie systémique rend possible une approche de biologie synthétique visant à reprogrammer génétiquement des organismes, particulièrement des microorganismes, pour rendre possible de multiples applications à visée thérapeutique ou autres.

## **II. Etat des lieux, forces et faiblesses de la France, positionnement au niveau Européen et International**

En génétique, les indicateurs bibliométriques (Web of Science - Thomson Reuters) placent la France en 3<sup>ème</sup> position au niveau européen après le Royaume Uni et l'Allemagne. Dans le domaine «Genetics & Heredity » et sur la période 2003-2012, la très grande majorité des publications les plus citées dans le monde et à plus fort impact sont d'ordre technologique et/ou méthodologique et il n'existe pas d'affiliation française, ce qui illustre dans ce domaine le sous-développement actuel de la recherche technologique et méthodologique en France. La France, dans les années 1990, grâce à l'équipe de Jean Weissenbach, avait joué un rôle historique dans la cartographie génétique puis physique du génome humain. Le Génoscope a contribué à la caractérisation de nombreux nouveaux génomes. La France a également une bonne, voire très bonne, visibilité dans la recherche en génétique médicale. Chaque année, le nombre d'articles signés dans la revue *Nature Genetics*, journal d'excellence d'impact facteur 36, est de l'ordre de 21 et les publications françaises en génétique représentent 20% des Top 10% internationales. L'impact des équipes travaillant sur les aspects fondamentaux de la génétique, épigénétique et génomique est aussi important et place la communauté de ces chercheurs parmi les meilleures mondiales. Au cours des 20 dernières années, les équipes françaises ont contribué de façon très significative à l'identification de gènes impliqués dans les maladies Mendéliennes et à la caractérisation de leur physiopathologie. La proximité des laboratoires de recherche et des services de génétique, l'expertise clinique assurant une qualité de l'évaluation phénotypique et l'organisation très structurée de la génétique médicale au niveau national avec de nombreux réseaux ont contribué, en France, à ces succès. L'intrication des laboratoires de recherche et des laboratoires diagnostiques a permis une rapide diffusion des connaissances dans la pratique médicale pour le bénéfice des patients. La France a également eu une contribution historique dans le domaine de la thérapie génique. En revanche, le cas de la bioinformatique est plus paradoxal car, selon la manière d'interroger les bases de données, on note une très forte disparité dans le rang international de la France. Si on se focalise sur les articles mentionnant les termes "algorithme" et "génétique" pour la période 2008-2012, La France est à la 11ème position mondiale et à la 7ème place pour l'impact des publications, 7ème place conférée par un seul logiciel blockbuster. Par contre, si on analyse l'ensemble des publications dans les revues de bioinformatique, la France occupe la 4ème place.

Ces différences révèlent que si la communauté bioinformatique a un bon niveau en ce qui concerne le développement de méthodes et d'algorithmes et la production d'outils d'analyses des données biologiques, ces approches n'ont qu'un impact relativement faible auprès des généticiens, biologistes ou médecins. Deux facteurs expliquent cette faiblesse : les équipes de bioinformaticiens ne sont pas assez intégrées dans la communauté des chercheurs en sciences du vivant ; les outils informatiques développés ne sont pas suffisamment diffusés auprès des biologistes et médecins, vraisemblablement faute de la mise en place d'interfaces conviviales. Une amélioration notable de la place de la France pourrait donc être obtenue avec trois mesures. La première serait de soutenir la mise en place d'interfaces conviviales autour des meilleurs logiciels développés, ce qui devrait être assuré dans le cadre de l'infrastructure d'avenir de l'IFB (Institut Français de Bioinformatique). La seconde serait de développer sur le territoire national une politique active et coordonnée de formation à la bioinformatique destinée aux généticiens et aux biologistes. La troisième serait de stimuler le regroupement des communautés de bioinformaticiens, de généticiens et de biologistes au sein de grands centres de recherches qui favoriseraient la transition vers la nouvelle biologie intégrant approches expérimentales et formelles.

De plus, la France a raté la révolution technologique du NGS initiée dès 2008 et accuse un retard conséquent par rapport à d'autres pays Européens, tels les Pays-Bas et l'Allemagne, qui ont rapidement mis en place des infrastructures nationales de séquençage haut débit bénéficiant de compétences bioinformatiques de haut niveau. Ce retard s'explique en partie par le sous-développement de la recherche technologique en France, le cloisonnement de la bioinformatique et de la biologie, l'absence de stratégie nationale anticipée et réfléchie et, dans ce contexte, l'absence d'une infrastructure nationale de séquençage dévolue aux maladies humaines a fait cruellement défaut. Si le Centre National de Génotypage (CNG) et le Centre National de Séquençage (CNS) à Evry ont installé un parc conséquent de séquenceurs de nouvelle génération, ces installations se sont réalisées plus tardivement que dans d'autres pays et à un rythme moindre. La Chine par exemple a fait de façon précoce le choix d'investir massivement dans les technologies de NGS et s'est dotée avant 2010 d'un centre, le BGI, doté d'environ 200 séquenceurs NGS, encadré d'un millier de bioinformaticiens, c'est-à-dire à une échelle très supérieure au plus grand centre français qui est encore loin d'approcher cette échelle. De plus, les choix stratégiques, analyse de maladies multifactorielles pour le CNG, séquençage *de novo* pour la caractérisation de nouvelles espèces pour le CNS et leur éloignement géographique des centres de génétique ont conduit à ce que les équipes françaises sollicitent l'expertise en NGS d'autres structures, qu'il s'agisse de structures privées françaises ou de plate-formes de NGS localisées à l'Étranger. Depuis 2012, la réorientation stratégique du CNG et sa participation active aux programmes de séquençage d'exomes en collaboration avec d'autres plate-formes nationales, dans le cadre des appels d'offre de la Fondation pour les Maladies Rares (FMR) permettent à la France de réduire progressivement le retard accumulé en génétique humaine. Mais il convient certainement de poursuivre cet effort de développement d'un grand centre français de séquençage à haut débit et d'inciter à la mise en place de bases de données publiques pour répertorier les variations génétiques mises en évidence et faciliter l'interprétation des données issues du NGS.

### III. Propositions, priorités organisationnelles, scientifiques, technologiques, médicales

1. La diffusion du séquençage de nouvelle génération, l'accessibilité aux plateformes de NGS et les modalités de stockage des données du NGS est une priorité qui doit être organisée et coordonnée au niveau national en ayant à l'esprit que le défi essentiel sera l'analyse des données. En intégrant le continuum nécessaire en génétique entre recherche et diagnostic, 3 niveaux de NGS peuvent être considérées : NGS de niveau 1 (0,5-2 GB) pour le séquençage ciblé de régions d'intérêt à la fois pour une utilisation diagnostique en génétique médicale, et pour permettre des réponses souples et réactives aux équipes de recherche et favoriser la diffusion des compétences en analyse génomique; le niveau 2 (50-100 Gb) pour l'analyse globale d'un nombre limité d'exomes, de marqueurs génétiques, ou de transcriptomes et un réseau de plateformes assurant des prestations de site et nationales de ce niveau s'est constitué en France ; le niveau 3 correspondant à du très haut débit capable d'assurer des analyses en masse d'exomes et de génomes. Ce niveau ne peut être développé que dans une ou 2 structures organisée(s) selon un mode industriel et dotée(s) d'expertise et de capacités bioinformatiques à la hauteur. Une première hypothèse serait que le CNG soit cette structure, compte-tenu de son parc technologique et des investissements qu'il représente, sous réserve qu'il soit investi d'une mission nationale, s'intègre dans les réseaux nationaux de génétique et bénéficie d'une infrastructure bioinformatique renforcée et de moyens de stockage adaptés.
2. L'intégration de bioinformaticiens formés au NGS dans les équipes de génétique est indispensable. Il y a toutefois un déficit significatif en personnes formées compte tenu des demandes très fortes. La formation à la bioinformatique appliquée au NGS des étudiants et les actions de formation des personnels en poste doivent être orchestrées au niveau national. Pour inverser graduellement le déficit d'enseignement en bioinformatique, il paraît essentiel de donner une formation solide en bioinformatique à tous les étudiants en biologie, et particulièrement à ceux qui se spécialisent en génétique. Pour inciter à monter en puissance rapidement, il semble sage de faire dépendre la validation des cursus de Biologie offerts par chaque Université à un nombre minimal d'ECTS consacrées à la bioinformatique et à la biostatistique depuis la Licence jusqu'à la thèse. Il faut aussi augmenter de façon concomitante le nombre d'enseignants-chercheurs sur des profils "analyses génomiques, bioinformatique et biostatistique". Finalement, la formation continue en analyses génomiques est une demande très forte des chercheurs et enseignant-chercheurs qui relèvent de notre ITMO. Ce qui domine alors, c'est un apprentissage très ciblé : connaissance, utilisation et maîtrise des outils bioinformatiques. Les universités peuvent jouer un rôle centralisateur utile dans ce domaine face à la disparité de fonctionnement des instituts. L'effort de formation permanente devra également s'appuyer sur l'IFB et France Génomique. Pour remédier à l'urgence, l'ITMO GGB a mis en place une telle formation continue et s'efforcera de coordonner les actions de formation en bioinformatique organisées sur le territoire national, mais l'ITMO ne devrait pas avoir vocation à assurer de telles formations de façon pérenne.

3. Le développement des approches de biologie systémique et l'intégration des approches expérimentales et bioinformatiques sont des enjeux stratégiques majeurs. Il faut encourager le regroupement d'équipes de bioinformatique et de biologie expérimentale et/ou biomédicale au sein de grands centres de recherche. La caractérisation phénotypique des variants génétiques, aussi bien dans les populations humaines que dans les autres espèces est un enjeu essentiel. L'étude de la fréquence des variants rares du génome humain par groupe de populations est un socle indispensable pour interpréter les variants détectés chez des patients. Cela suppose de disposer de cohortes de témoins parfaitement caractérisées sur le plan phénotypique et le développement de nouvelles approches statistiques. Dans ce cadre, La France peut jouer un rôle stratégique. Les Centres d'Investigations Cliniques (CIC) implantés sur les CHU, répartis sur le territoire et le plus souvent affiliés à l'Inserm permettent de recruter des témoins correctement phénotypés. Dans la même perspective, le phénotypage haut-débit des modèles animaux ou des plantes doit être soutenu. Les projets investissement d'avenir comme Phenome, Phenomin et Tefor amorcent le mouvement, mais l'effort doit être poursuivi si l'on veut élargir le nombre d'espèces pouvant bénéficier de ces équipements. La génétique des populations est une discipline dans laquelle la France a un positionnement international et le développement de nouvelles approches en biostatistiques permettant l'étude de variants rares doit être stimulé. La génétique quantitative, encore appelée génétique statistique, délaissée un temps, doit être développée pour permettre d'exploiter correctement les phénotypages et génotypages haut-débits.
4. Le développement de plusieurs modèles animaux de cycle de vie court et dans lesquels la manipulation génétique est aisée sera crucial pour tester rapidement l'impact des variations génétiques. La diversité des modèles est essentielle pour comprendre la variabilité des réponses phénotypiques à des mêmes mutations selon le contexte génomique. Les collaborations entre équipes de génétiques avec des experts de ces modèles doivent être incitées.
5. La caractérisation des bases épigénétiques des maladies humaines, tel le cancer et les maladies liées à l'âge, ainsi que les bases épigénétiques des traits agronomiques représentent un enjeu, considérable compte-tenu du vieillissement de la population et du changement climatique. En particulier l'étude des variations des régions génomiques cibles des modifications épigénétiques telles la méthylation est une voie de recherche de grand intérêt. Il est donc important de soutenir aussi bien des recherches fondamentales de pointe dans ces domaines qu'intégrer la qualité et l'exigence requises pour valider ces recherches fondamentales dans les études réalisées sur les populations humaines et les espèces modèles.
6. Le potentiel qu'offrent les approches de génomique évolutive et de génomique des populations à la compréhension du déterminisme génétique doit être exploité. Par exemple, la génomique et la transcriptomique comparatives inter-espèces, entre primates, animaux modèles, domestiques ou d'élevages, ou plantes, seront probablement de grand intérêt pour identifier des gènes impliqués spécifiquement dans des traits génétiques et étudier la complexité et l'évolutivité génétique (gain ou perte de segments génomiques, duplications, envahissement par des éléments génétiques mobiles).

7. La biologie intégrée est particulièrement importante pour appréhender les phénotypes dans leur globalité. De nombreuses retombées des approches de biologie intégrative se profilent. Ainsi pour les maladies génétiques, une approche globale dans leur dimension physiopathologique et thérapeutique, permettra d'explorer des approches thérapeutiques utilisant des cibles connues et des médicaments déjà sur le marché. Les traits agronomiques modélisés dans leur dimension écophysiologique devraient permettre d'identifier les idéotypes de demain, guidant alors l'amélioration variétale. Cela nécessite de stimuler, faciliter et renforcer les coopérations pluri-disciplinaires entre biologistes, bioinformaticiens, mathématiciens et physiciens et la formation aux mathématiques et à la physique des étudiants en biologie.
8. Compte-tenu des enjeux sociétaux de la génomique, il est impératif de définir un cadre réglementaire encadrant l'information des patients, le partage des données, les modalités de réalisation des analyses génomiques, l'accessibilité des données du NGS, leur stockage sur le long terme, leur utilisation et le transfert des données vers des pays étrangers.



**Institut thématique multi-organismes**

**Immunologie, hématologie,  
pneumologie**





Depuis le 8 avril 2009, l'Institut Thématique Multi-Organismes « **Immunologie, hématologie, pneumologie (IHP)** » coordonne et anime la recherche dans plusieurs domaines connexes que sont l'immunologie, l'hématologie, l'hémostase, l'allergologie, la dermatologie, la pneumologie, les biothérapies cellulaires et thérapie génique. Son action s'effectue en concertation avec les représentants des différents organismes institutionnels français et en interaction avec les sociétés savantes et les associations impliquées dans ces domaines de recherche. L'IHP organise, avec les différents opérateurs concernés, la représentation de la communauté scientifique au sein des instances nationales, européennes et internationales d'expertise et d'organisation de la recherche.

Nous avons déployé un plan stratégique pour 2009-2013. Ce plan a permis de mieux structurer plusieurs domaines de recherche de l'IHP et d'améliorer la quantité et la qualité des publications scientifiques. Les équipes de recherche relevant de l'IHP possèdent une expertise professionnelle reconnue au niveau européen par l'obtention de 23 ERC depuis 2007 et nous souhaitons poursuivre nos efforts de structuration, de coordination et assurer une meilleure visibilité à leur travail de recherche. Nous souhaitons reconduire, toujours en concertation avec l'ensemble des instances institutionnelles de la recherche française, cette démarche pour les cinq prochaines années.

Les propositions décrites dans ce nouveau plan stratégique ont pour objectifs d'éclairer les pouvoirs publics et nos concitoyens sur les défis scientifiques, enjeux médicaux et verrous technologiques rencontrés dans les domaines de l'IHP et sur des mesures pouvant améliorer la recherche effectuée par les équipes relevant de l'IHP.

**La recherche fondamentale dans les disciplines relevant de l'IHP**, en particulier en immunologie et en hématologie, a permis à la France de se placer parmi les leaders mondiaux dans ces domaines. La recherche fondamentale est indispensable au progrès de la connaissance et reste un investissement pour l'avenir dont on ne saurait se passer. De fait, sa place centrale dans notre pays doit rester une priorité. Elle apporte la compréhension fine des processus physiologiques qui permet le développement de nouvelles approches thérapeutiques, mieux ciblées. Plus généralement, la recherche fondamentale est directement motrice du développement socioéconomique de notre pays en permettant à long terme l'émergence d'idées et technologies innovantes.

La recherche fondamentale de qualité nécessite un contexte de liberté intellectuelle du chercheur et doit être soutenue sur la base de l'excellence des projets, indépendamment de leur finalité à court terme. Il est donc essentiel que cette recherche soit financée par des fonds publics récurrents, par opposition aux fonds venant du secteur privé, mieux adaptés à des projets de recherche à plus court terme. La créativité et la prise de risques dans les projets scientifiques doivent être encouragées et le financement de projets originaux ou risqués doit être facilité. Enfin, même s'il s'agit d'une évidence, l'IHP indique que, bien que nous proposons à travers ce document divers axes de recherches à développer ou renforcer, nous pensons qu'il est aussi important de laisser aux chercheurs la liberté de définir leurs lignes de recherche afin de favoriser l'émergence d'idées et d'outils innovants au sein de la discipline.

**Depuis 2012, les investissements d'avenir ont modifié l'environnement de la recherche.** Les laboratoires de l'IHP ont directement bénéficié de la mise en place

d'un IHU en immunologie / génétique, de deux démonstrateurs en vectorologie clinique et en immunologie, de quatre équipex en immunologie, de deux infrastructures pour les biothérapies cellulaires et d'une en immunologie, d'un IRT en immuno-infectieux, d'une participation à la mise en place de cohortes nationales, de douze Labex, et d'un nombre similaire de structures dans d'autres thématiques liées à l'immunologie (diabète, cancer, anti-infectieux). En revanche, la thématique de la transplantation, qui reste l'ultime solution pour remplacer un organe défaillant, n'a pas été soutenue à la hauteur des enjeux de santé publique. Un véritable IHU doté de personnel et de moyens financiers adéquats permettrait de combler cette insuffisance.

**L'interdisciplinarité** peut être génératrice d'idées nouvelles et originales ainsi que de progrès majeurs. Il apparaît primordial de renforcer les interfaces entre les différentes disciplines relevant de l'IHP et d'autres disciplines comme la physique, les mathématiques, la chimie, l'informatique, les biostatistiques et les sciences humaines et sociales. Actuellement, le développement des projets d'interfaces résulte, le plus souvent, d'initiatives personnelles des chercheurs qui transcendent les structures existantes.

- *Recommandations* : Il serait souhaitable de favoriser des liens incitateurs souples entre les Sciences du Vivant en général et les disciplines citées. Même s'ils appartiennent à d'autres institutions, la possibilité pour certains chercheurs maîtrisant ces disciplines d'être détachés dans les laboratoires relevant de l'IHP pourrait être un facteur favorisant l'interdisciplinarité.

**Les liens entre les universités et les EPST ou EPIC** sont nombreux au travers de l'enseignement et de l'encadrement des étudiants tant au niveau licence, masters 1 et 2 que doctorat. Ces liens se retrouvent également en recherche fondamentale, sur des thèmes de recherche appliquée ou encore lors de transferts de technologie.

- *Recommandations* : Concernant la recherche biomédicale, il apparaît nécessaire de mieux intégrer les missions de soins, d'enseignement et de recherche et de renforcer les liens entre cliniciens, biologistes et chercheurs, notamment à travers les DHU et le renforcement de programmes. La création de pôles d'excellence devrait permettre d'associer des équipes labellisées par un EPST et intégrées qui auraient vocation à associer recherche fondamentale et recherche finalisée, à animer des réseaux de recherche nationaux et internationaux, mais aussi à coordonner une offre de soins tertiaires de niveau national et à dispenser l'enseignement spécialisé correspondant. Le renforcement de tous les partenariats entre Université, CHU et EPST, principalement Inserm et CNRS, sur le modèle des CIC, accompagné de la signature de contrats cadres de partenariat faciliterait les relations entre ces organismes. Ces partenariats permettront d'identifier les axes forts en recherche de chaque région et ainsi de définir des politiques régionales de recherche. Ils seront source d'attractivité pour les collectivités territoriales aussi bien que pour les industriels. Enfin, le renforcement des appels d'offre communs Inserm/CNRS/Universités en impliquant comme troisième partenaire, soit la Région, soit des industriels permettrait un plus grand dynamisme.

## **Formation**

Les recommandations actuelles pour la réalisation d'une thèse de doctorat en trois ans sont inadaptées à l'étude du vivant et contraires à ce qui existe dans le reste du monde académique. La complexité du vivant est telle qu'une à deux années supplémentaires est nécessaire pour obtenir des résultats qui permettent à l'étudiant d'entrevoir une carrière dans le domaine de la biologie. De plus, nous recommandons que le financement pour ces années supplémentaires soit prévu par les instances de tutelle. Faciliter la divulgation des connaissances en favorisant l'émergence de nouvelles écoles d'été européennes

La régionalisation des universités a conduit à un démantèlement des anciens « DEA » nationaux spécialisés. Il est important pour la cohésion nationale de la recherche dans les différentes disciplines de l'IHP de recréer un enseignement spécialisé de haut niveau, type M2R national, doté d'un nombre conséquent de bourses de thèse. Cet enseignement spécialisé favorisera la mise en place de réseaux de chercheurs pour l'avenir. De plus, le soutien à des cours spécialisés dans la biologie d'un organe donné, ouverts à une large audience d'universitaires, de membres des EPST et d'industriels, favorisera aussi les échanges entre ces secteurs.

Pour renforcer les liens entre chercheurs et cliniciens, il conviendrait de renforcer la formation des étudiants en biologie à travers des DU de médecine afin de leur faire acquérir une meilleure connaissance des pathologies du domaine scientifique dans lequel ils se spécialisent. A l'opposé, il conviendrait de renforcer l'initiation à la recherche des étudiants en médecine et internes, notamment au cours du deuxième cycle du cursus médical en favorisant le développement des UE de Master 1 à choisir comme UE optionnelles. L'introduction des stages dans les laboratoires de recherche au même titre que les stages cliniques amènerait un dynamisme important dans le cursus médical. Enfin, pour les internes en médecine ou pharmacie, il faut mieux valoriser l'année « recherche » en favorisant son financement et en la gratifiant davantage (priorité pour l'accès à un clinicat/assistanat, pré requis pour une carrière hospitalo-universitaire).

## **Structuration IHP-Europe**

Les équipes de l'IHP ont coordonné 11 projets du FP7 et l'IHP est conscient de la nécessité de participer ET de coordonner de grandes études européennes en réponse aux appels d'offres d'Horizon 2020. Cependant, plusieurs limites et obstacles à cette participation, le plus souvent d'ordre administratif, ont été identifiés et pourraient être levés par un effort commun des organismes membres d'aviesan. Le premier obstacle réside dans le choix des thématiques des appels d'offre au niveau européen. L'expérience indique que le lobbying auprès de l'Europe favorise la parution d'appels d'offre très ciblés qui pourraient intéresser des disciplines relevant de l'IHP et la France est faible dans ce type de lobbying. Au niveau des équipes, la coordination d'un projet européen de grande ampleur demande une logistique adaptée qui n'est pas fournie par les administrations dont dépendent ces équipes. Ainsi, les cellules Europe des principaux EPST, des universités et AP-HP sont insuffisamment dotées de personnels anglophones.

L'absence de coordination entre les différentes administrations, et en particulier, le renvoi des demandes de promotion des études cliniques de l'un à l'autre a pour conséquence de faire perdre un temps précieux aux chercheurs et d'augmenter le risque de devoir reverser de l'argent à l'UE. L'IHP peut aider à la constitution de réseaux thématiques européens dans le but de répondre aux appels d'offres de recherche Horizon2020

### **Relations avec les industries & valorisation des résultats de recherche**

Les relations entre les laboratoires publics de recherche et les industries doivent être améliorées et représentent un enjeu majeur dans la stratégie future de la recherche de l'IHP. Les petites entreprises, créées à partir d'émanation de laboratoires académiques, forment des liens solides avec le monde académique et permettent une bonne valorisation de la recherche académique. Il faut favoriser la génération de nouveaux outils thérapeutiques au sein de sociétés de biotechnologie. En revanche, un déficit de collaborations entre laboratoires académiques et industriels dans l'utilisation des savoir-faire réciproques est manifeste. Dans ce contexte, du côté de la recherche académique, il y a clairement un manque de modèles relevant de la pathologie humaine, d'où la nécessité de développer des modèles humanisés plus pertinents dans le futur afin d'augmenter les collaborations avec les industriels.

La partie administrative de collaborations entre laboratoires académiques et industriels doit être allégée. Souvent pour des raisons de propriété industrielle et du nombre de partenaires institutionnels, la mise en place de ces collaborations prend des mois voire des années. La présence d'un interlocuteur unique, qui représenterait l'ensemble des tutelles administratives, permettrait un gain de temps conséquent.

Enfin, la valorisation des données de la recherche est un long processus, qui ralentit la publication précoce des résultats académiques, et qui passe par des processus administratifs lourds et multiples, du fait du nombre de tutelles de l'équipe de recherche. La charte du mandataire unique (décret du 9 juin 2009 et arrêté d'application du 29 janvier 2010) autorise un seul interlocuteur qui se charge d'assurer dans les meilleures conditions, la protection et la valorisation des résultats issus de leurs travaux communs et de négocier, en leur nom, les conventions et contrats d'exploitation avec les partenaires industriels. Elle devrait inciter plus les chercheurs à valoriser leurs résultats davantage à l'avenir si elle est bien appliquée par tous les membres d'aviesan.

## ETAT DES LIEUX DE LA RECHERCHE POUR LES DOMAINES L'IHP

### I. Etat des lieux en Immunologie

Le système immunitaire participe à l'homéostasie de l'organisme et au contrôle des interactions avec le milieu extérieur. Ses anomalies ou ses dérégulations sont à l'origine de pathologies multiples. L'immunologie a fourni à la médecine et à la biologie des concepts à l'origine de solutions prophylactiques et thérapeutiques comme la vaccination, la transplantation et des outils, *i.e.* les anticorps, ayant des applications dans toutes les spécialités de la biologie et de la médecine. L'immunologie est donc impliquée dans de nombreux progrès multidisciplinaires et sera à la pointe des défis à relever par les recherches menées en France.

- Pathologies immunes : La recherche sur les pathologies du système immunitaire a permis l'identification de molécules et de mécanismes clés régulant ses fonctions. Ce domaine d'excellence en France a bénéficié du tissu médico-social qui lui est propre et de la qualité des interactions entre la recherche fondamentale et la recherche clinique qui doivent être toutes deux soutenues et développées. L'étude des pathologies monogéniques et multifactorielles doit rester une priorité pour les prochaines années. L'épigénétique, l'identification des gènes de susceptibilité aux maladies multifactorielles (comme l'allergie et l'autoimmunité) et l'impact de la composante environnementale doivent constituer des axes prioritaires. L'accès aux ressources biologiques (registres nationaux, stockage, aspects technico-réglementaire) devra être renforcé. Un deuxième volet devra s'intéresser à identifier de nouveaux marqueurs diagnostiques, pronostiques et de sensibilité aux traitements et étudier les pathologies iatrogènes induites par les nouvelles molécules thérapeutiques et leur utilisation hors champs de l'indication initiale. Un troisième volet aura pour but de mieux comprendre les évolutions/modifications du système immunitaire au cours du vieillissement.

- Relations Hôtes-Pathogènes : L'impact de la microflore symbiotique ou pathologique sur l'immunité locale et systémique est un champ d'investigation multidisciplinaire en plein essor pour les équipes de trois ITMOs (IHP, IMMI et CMN) qui doit continuer à se développer en France.

- Développement de modèles animaux : Des équipes françaises ont grandement participé à la génération et à l'analyse de souris génétiquement modifiées pour étudier le fonctionnement du système immunitaire normal et pathologique, *in vivo* et *in vitro*. La mise en place de grandes infrastructures (Clinique de la souris, Phenomin) illustre la nécessité d'investissements dans ce domaine pour étudier les réponses immunitaires dans les maladies infectieuses, inflammatoires, auto-immunes et cancéreuses. Le développement d'autres modèles animaux pertinents tels que la drosophile, *C. elegans*, le poisson-zèbre ou les grands animaux devra être soutenu conjointement.

- Imagerie dynamique : Grâce à l'imagerie, quelques équipes françaises pionnières ont contribué à décrire la dynamique des interactions entre cellules du système immunitaire dans divers tissus, au cours des différentes étapes de la réponse immunitaire. Il est nécessaire de poursuivre le développement de nouvelles méthodes d'imagerie permettant le suivi cellulaire *in vivo* dans les organes superficiels ou profonds et de favoriser la diffusion plus large de ces outils et savoir-faire au sein de la communauté scientifique.

Cette ambition doit s'accompagner d'un effort conséquent dans la mise en place de plateformes d'anatomo-pathologie au sein des centres de recherche.

- Immunologie moléculaire : la biochimie et la biologie cellulaire ont permis d'identifier les molécules et processus essentiels au bon fonctionnement des différentes cellules du système immunitaire. Il est indispensable de poursuivre ces recherches tout en les ouvrant aux nouvelles avancées technologiques, par exemple dans les domaines des nanotechnologies, de la micro-fluidique et de l'imagerie à haute résolution.

- Immunologie intégrée : Les analyses à grande échelle du génome, du transcriptome, de protéome et du métabolome et les criblages fonctionnels des cellules permettent une analyse intégrée du système immunitaire. L'analyse bioinformatique des données obtenues et leur intégration dans des modèles devront être développées pour s'inscrire dans l'élaboration de stratégies d'immuno-monitoring efficaces permettant de mieux décrire et prédire l'état du système immunitaire chez l'homme aux différentes périodes de sa vie.

- Thérapies nouvelles : La compréhension des mécanismes physiopathologiques et des « checkpoints » des réponses immunitaires ont permis de développer des thérapeutiques mieux ciblées, et donc moins toxiques et plus efficaces. Au cours des prochaines années, plusieurs défis majeurs peuvent être identifiés:

- Les immunothérapies passives ou actives et la détermination des composants cellulaires et moléculaires régulant efficacement la réponse immune que ce soit dans le cancer, les infections microbiennes et les pathologies liés au dysfonctionnement du système immunitaire.

- La transplantation ou la thérapie cellulaire et l'obtention d'une tolérance spécifique opérationnelle ou au contraire des réponses effectrices efficaces.

- Le développement de stratégies de vaccination adaptées à l'état du système immunitaire permettant l'obtention d'une immunité efficace et durable, et l'évaluation de leur impact.

## II. Etat des lieux en Allergologie

L'allergologie est une discipline médicale transversale par excellence. Elle implique et fédère la plupart des disciplines relevant de l'IHP : **l'immunologie** (l'allergie est une pathologie immunitaire), **l'hématologie** (l'allergie implique de nombreuses cellules hématopoïétiques), la **pneumologie** et la **dermatologie** (la plupart des manifestations allergiques sont respiratoires — l'asthme — ou dermatologiques). Malgré cet aspect transverse, l'allergologie, en France, ne fait l'objet que de peu de recherche fondamentale, souvent dispersée.

**Enjeux médicaux et de santé publique en allergologie** : La prévalence et de la sévérité des maladies allergiques, en particulier l'asthme, la dermatite atopique et les allergies alimentaires, ont augmenté et continuent à augmenter de façon exponentielle dans les pays développés principalement, mais pas uniquement. Les allergies sont reconnues par l'OMS comme un des problèmes de santé publique majeurs.

La plupart des traitements de l'allergie sont symptomatiques et, parce qu'on en connaît mal les causes, on ne dispose pas de véritables traitements étiologiques.

### **Enjeux scientifiques en Allergologie :**

Identifier les gènes de susceptibilité, décoder les interactions entre gènes et environnement qui sont responsables de l'augmentation de prévalence de ces maladies, étudier les mécanismes de régulation épigénétique.

Développer les recherches sur l'impact des microorganismes (incluant microbiote commensal, et infections) sur le développement des maladies allergiques, de la vie foetale jusqu'à l'adulte.

Développer des modèles animaux de maladies allergiques plus proches de la réalité clinique (modèles humanisés) avec imagerie *in vivo* des organes cibles.

Etudier les interactions cellulaires et moléculaires entre différents systèmes biologiques et organes cibles des processus allergiques *in vitro* et *in vivo*.

Décortiquer les mécanismes de tolérance immune pouvant conduire à des thérapies adaptées

### **Priorités scientifiques en allergologie :**

- Encourager la recherche en allergologie fondamentale par des programmes incitatifs forts. NB : l'allergologie ne bénéficie pas de l'existence d'associations qui, comme l'ARC, la LNCC ou l'Inca, soutiennent la recherche en cancérologie. D'où une cruelle absence de bourses (de thèse et post-doctorales) dans la discipline. Assurer une meilleure coordination des recherches en rapprochant les chercheurs des domaines applicatifs de façon à favoriser une vision translationnelle (immunologie, pneumologie, ORL, gastro entérologie, dermatologie, pédiatrie, infectiologie)
- Mettre en place une interface entre cohortes de patients et nouveaux outils technologiques.
- Favoriser le développement d'une médecine personnalisée adaptée aux phénotypes de la maladie notamment pour l'asthme.
- Faciliter le transfert non seulement de la recherche fondamentale vers la recherche clinique, mais également de la recherche clinique vers la recherche fondamentale.

### III. Etat des lieux en Hématologie

La France a joué un rôle important dans les découvertes en hématologie, à la fois dans des domaines fondamentaux, dans la recherche translationnelle et dans la recherche clinique. Les enjeux scientifiques et médicaux autour de l'hématologie sont aujourd'hui considérables car : 1) les cellules du sang jouent un rôle majeur dans la plupart des processus pathologiques et 2) le système hématopoïétique est le système de différenciation le mieux connu. On peut donc attendre des avancées majeures en biologie et en clinique en particulier au niveau des biothérapies par la production de cellules *in vitro* et le développement de nouvelles techniques dans le traitement de maladies génétiques ou malignes.

#### 1. Enjeux scientifiques de l'hématologie

L'hématologie est le modèle cellulaire de différenciation d'où a émergé la notion de cellules souches adultes, de progéniteurs et de cellules effectrices, ce qui a permis d'appréhender les mécanismes moléculaires impliqués dans l'émergence des cellules souches, leur auto-renouvellement et les mécanismes régulant leur détermination. Les recherches sur l'hématopoïèse sont maintenant aussi orientées vers le rôle du microenvironnement médullaire et vers le rôle des interactions entre les cellules hématopoïétiques et les cellules endocrines ou nerveuses.

Il existe une continuité entre l'hématopoïèse normale, certaines maladies rares et les hémopathies malignes qui correspondent le plus souvent à des anomalies de molécules clefs impliquées dans l'hématopoïèse. Ce dialogue continu entre ces thématiques fait de l'hématologie une discipline très intégrée, point peu appréhendé par les tutelles. De plus, la recherche d'amont en hématologie a eu des répercussions importantes sur la clinique et la thérapeutique telles que l'utilisation de cytokines, la possibilité de réaliser des mobilisations de cellules souches, le concept et l'utilisation de thérapeutiques ciblées et le développement de greffes de cellules souches hématopoïétiques modifiées ou non génétiquement.

#### 2. Enjeux médicaux et de santé publique

Contrairement aux opinions répandues, les maladies hématologiques sont très fréquentes tant pour les maladies génétiques (la drépanocytose et les thalassémies sont les maladies génétiques les plus fréquentes) que pour les cancers, les hémopathies malignes représentant plus de 15% de tous les cancers. De plus, la fréquence des hémopathies malignes augmente de manière exponentielle avec l'âge au-delà de 60 ans ce qui place l'hématologie comme un système modèle pour étudier le vieillissement et ses conséquences pathologiques.

#### Points forts de la recherche en hématologie en France

- La recherche fondamentale en hématopoïèse, celle en physiopathologie qui s'appuie sur d'excellents réseaux sur les maladies rares hématologiques et les centres de compétence qui permettent les contacts avec les cliniciens. Enfin, les biothérapies et la transfusion sanguine (voir Biothérapies).



## Points faibles de la recherche en hématologie en France

- Le morcellement de l'hématologie entre l'hématologie maligne et non maligne, entre l'hématologie, l'hémostase, l'immunologie et les biothérapies dessert l'activité. Il y a peu de recherche fondamentale sur le microenvironnement médullaire, sur la biologie de la transplantation des cellules souches hématopoïétiques et trop peu de recherche en biologie intégrative et en modélisation.

- Une très grande dépendance pour la génétique et le post génome d'infrastructures qui ne sont pas toujours au niveau de la recherche internationale.

**Propositions en hématologie :** La recherche française en hématologie a une excellente reconnaissance internationale. Afin de maintenir cette reconnaissance, il est nécessaire que

1. L'ensemble de l'hématologie soit regroupé dans les structures d'évaluation des EPST et que l'enseignement de l'hématologie à l'université commence dès le 2<sup>ème</sup> cycle.

2. L'accès de médecins à la recherche en hématologie soit facilité.

3. L'hématologie s'ouvre aux mathématiques, physique, chimie et bioinformatique

4. Des partenariats avec l'industrie pour des criblages à haut débit et pour la génération ou l'amplification de cellules souches fonctionnelles soient facilités.

5. Le développement d'une recherche à l'interface de l'industrie pharmacologique.

6. Le développement d'une biologie intégrative en hématologie.

7. La recherche fondamentale en transplantation de cellules souches hématopoïétiques

## IV. Etat des lieux en Hémostase

L'hémostase, discipline biologique issue de l'hématologie, est le processus physiologique qui permet l'arrêt des saignements.

### 1. Enjeux médicaux et de santé publique

Si la prévalence des maladies hémorragiques constitutionnelles est limitée, leur impact social et économique est important, comme dans le cas de l'**hémophilie** où elles font l'objet de recherches de thérapies de substitutions géniques ciblées. Egalement, la prise en charge des complications hémorragiques des traitements anti-coagulants, anti-plaquettaires, ou des drogues ciblées en cancérologie, est lourde et coûteuse. A l'opposé des hémorragies, le déclenchement inadéquat des réactions conduisant à la formation de caillots aboutit à la **thrombose** qui, toutes causes confondues, est la **première cause de morbidité/mortalité au monde**, justifiant un important effort de recherche en physiopathologie et thérapeutique. L'hémostase se caractérise par sa dualité entre pathologies hémorragiques et thrombotiques, a considérablement contribué à la compréhension de l'homéostasie sanguine et joué un rôle critique dans le développement thérapeutique.

Les thromboses artérielles sont responsables des accidents cardiovasculaires aigus, cause majeure de morbi-mortalité. Si la fréquence des **infarctus** du myocarde tend à baisser dans les pays industrialisés, elle est en croissance rapide dans les pays en cours de développement.

Les **accidents vasculaires cérébraux** d'origine thrombotique sont un problème de santé publique avec une morbidité très élevée, et sont notamment associés au vieillissement de la population. La **maladie thrombo-embolique** est également un réel problème de santé publique, d'autant qu'elle complique souvent d'autres pathologies: ainsi, les thromboses associées au cancer peuvent annihiler les efforts des thérapeutiques anticancéreuses, ou encore sont une complication fatale du diabète.

Par ailleurs, l'hémostase intègre *de facto* le vaisseau qui est sa niche biologique. Ainsi son champ d'action s'étend du maintien de la fluidité sanguine (balance hémorragies/thrombose), au remodelage tissulaire (cicatrisation, angiogenèse) avec une participation cellulaire particulièrement importante. Les données des études récentes mettent en évidence le rôle des plaquettes et de la coagulation dans des processus de défense incluant l'**inflammation**, l'**immunité** et le **cancer**. Le dérèglement de ces interactions, en revanche, induit des effets délétères sévères (cas du sepsis par exemple).

Il est essentiel que ces pathologies multifactorielles soient l'objet d'un important travail de biologie intégrative afin d'identifier des facteurs de risque, des biomarqueurs et des cibles thérapeutiques.

**La position de l'hémostase à la croisée de nombreux systèmes biologiques importants, et son implication dans leur pathologie, lui confère clairement un très fort potentiel diagnostique et thérapeutique, sans mentionner le coût majeur pour la société que ses perturbations représentent.**

## ***2. Enjeux scientifiques de l'hémostase***

Parmi les grandes orientations à fort potentiel de développement diagnostique, thérapeutique et technologique on peut citer de façon non-exhaustive:

- **Etudes plaquettaires** : un des enjeux majeurs est la découverte d'anti-thrombotiques de 3<sup>e</sup> génération, minimisant le risque hémorragique. Des équipes françaises de renom international bien identifiées sont impliquées dans ces travaux et des brevets existent. **Coagulation et fibrinolyse**: nouvelles approches anti-facteur X (peptides), anti-thrombines recombinants. **Hémostase et vaisseau** : Compréhension du rôle des cellules endothéliales et du rôle des microparticules produites lors de l'activation cellulaire comme vecteur d'activité biologique. **Hémostase et cellules de l'immunité innée** : les interactions plaquettes-neutrophiles, plaquettes-monocytes et leurs conséquences sur la sécrétion de cytokines, conduit au nouveau concept d'**immunothrombose** et à l'opportunité d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques anti-inflammatoires.

## ***Ruptures technologiques ou méthodologiques et levée des verrous technologiques, conceptuels, sociologiques***

- **Etudes génétiques** : identification de polymorphismes (ex: thrombopénies iatrogènes) permettant de futurs tests diagnostiques et le développement de thérapies personnalisées.

- Recherche clinique et épidémiologie **génétique de la thrombose** : Les études génétiques de type GWAS ou SNPs (ou autres) peuvent avoir un retentissement important en santé publique (AVC), et sont à favoriser.

- **Plaquettes et transfusion:** études de faisabilité de production de plaquettes in vitro, à visée transfusionnelle et études de méthodes de conservation des plaquettes.

- **Hémostase et cancer:** dualité du rôle des plaquettes (impliquées dans certaines métastases et les thromboses tumorales), et rôle de certains facteurs de coagulation. Cet axe doit être développé au niveau fondamental et transversal.

- **Hémostase et cellules souches:** un rôle adjuvant des plaquettes (et fibrine?) dans le "nichage" des cellules souches peut être soupçonné, et mérite d'être exploré pour un éventuel développement thérapeutique.

- **Plaquettes et médecine régénératrice :** l'utilisation des plaquettes pour la régénération et la cicatrisation de divers tissus se développe fortement. Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués apparaît nécessaire avec un fort potentiel de valorisation.

## V. Etat des lieux en Pneumologie

### ***Enjeux scientifiques***

L'enjeu pour les années à venir est de comprendre quels sont les phénomènes cellulaires et moléculaires qui régulent le remodelage tissulaire, un processus anormal de réparation de l'inflammation, au niveau des différentes structures de l'appareil respiratoire (bronches, alvéoles, vaisseaux). Ce remodelage est en effet un élément majeur des maladies respiratoires chroniques évoluant vers l'insuffisance respiratoire (asthme, BPCO/emphysème, fibrose pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire) et pour lesquelles aucun traitement efficace n'est actuellement disponible.

### ***Enjeux médicaux et de santé publique***

Les maladies respiratoires, asthme, broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO), fibroses pulmonaires, représentent par leur fréquence un véritable problème de santé publique. Ces affections touchent en France plusieurs millions de personnes et certaines d'entre elles, comme l'asthme et la BPCO, sont en augmentation constante. Elles représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité, notamment en ce qui concerne la BPCO, qui constitue la 6<sup>ème</sup> cause de décès dans le monde et la 3<sup>ème</sup> en Europe. Les raisons de l'augmentation de la prévalence de ces maladies ne sont pas parfaitement élucidées, mais des facteurs à la fois personnels (predispositions génétiques) et/ou liés à l'environnement (infections virales ou bactériennes, exposition aux particules aéroportées, dont les allergènes, les polluants atmosphériques et le tabac) jouent un rôle essentiel dans leur genèse.

### ***Inventaire des forces et faiblesses en pneumologie***

**Forces :** Les équipes travaillant sur l'hypertension artérielle pulmonaire, l'asthme, le contrôle de la ventilation sont reconnues sur le plan international. Depuis plusieurs années, pour ces différentes pathologies des cohortes nationales de patients, bien phénotypées cliniquement et de banques d'échantillons biologiques ont été constituées. C'est le cas des cohortes COBRA (Asthme et BPCO), COFI (fibrose pulmonaire), registre national d'HTAP....

Un programme de coopération scientifique (échanges de post-doc, école d'été...) regroupe les équipes pneumologiques de l'Inserm et du Helmholtz. Cette coopération scientifique institutionnelle franco/allemande constitue l'amorce d'un réseau Européen dans le domaine des maladies respiratoires.

**Faiblesses** : Diminution du potentiel de recherche depuis une dizaine d'années liée à un départ des chercheurs et à leur non renouvellement.

**Sujets au front de science en pneumologie** : les mécanismes cellulaires et moléculaires du remodelage pulmonaire, la recherche de biomarqueurs prédictifs et évolutifs des maladies respiratoires chroniques, la médecine régénératrice et ingénierie tissulaire des maladies respiratoires chroniques (emphysème, asthme sévère...)

**Ruptures technologiques ou méthodologiques et levée des verrous technologiques, conceptuels, sociologiques** : le génotypage, la protéomique à haut débit, l'imagerie cellulaire et fonctionnelle pour phénotypage les dispositifs médicaux (ex thermoplastie, spirale réduction volume, stimulation diaphragmatique...)

### III. Propositions en pneumologie

**Priorités organisationnelles** : Structuration sur le modèle allemand du Helmholtz d'un réseau regroupant 3 à 4 gros pôles de recherche translationnelle, incluant les CIC associés aux Unités de recherche pneumologique. Augmenter le nombre de coopération scientifique entre des pôles de recherche situés dans différents pays européens.

**Priorités scientifiques, technologiques, médicales** : Bio marqueurs de dépistage et de suivi, nouvelles cibles thérapeutiques du remodelage, thérapie interventionnelle.

**Axes transversaux/interdisciplinarité** : Discipline transversale, la recherche sur les maladies respiratoires nécessite des compétences non seulement en pneumologie, mais aussi en immunologie et en allergologie, des interfaces plus nombreuses entre ces différentes disciplines sont indispensables au développement de la recherche pneumologique.

## VI. Etat des lieux en dermatologie

### **Enjeux médicaux et de santé publique**

Discipline transversale, la dermatologie a un champ d'activité très large : dermatoses inflammatoires chroniques, infections cutanées, plaies chroniques, dermatoses bulleuses, dermatoses allergiques, maladies systémiques à expression cutanée, dermatoses de l'enfant, notamment maladies génétiques rares et, bien sûr, cancers cutanés (mélanomes, carcinomes, lymphomes), ces derniers étant pris en compte dans le plan stratégique de l'Institut Thématique « Cancer ».

### **Enjeux scientifiques en dermatologie**

1. Privilégier la biologie cellulaire : étude des kératinocytes et des cellules-souches épidermiques, des mélanocytes, cellules de Langerhans, cellules de Merkel, fibroblastes dermiques, mastocytes, sous-populations lymphocytaires et monocytaires résidentes, cellules épithéliales annexielles ; étude de leurs

interactions ; étude de leurs rôles dans la cicatrisation, le vieillissement cutané, la physiopathologie des maladies cutanées.

2. Entreprendre des approches biologiques à grande échelle (« omiques ») visant à identifier les acteurs moléculaires spécifiques des cellules de la peau.

3. Approfondir la connaissance des processus physiologiques responsables du renouvellement cutané, du vieillissement biologique, la caractérisation génétique et physiopathologique des génodermatoses et leur thérapie génique. la caractérisation du contexte génétique des maladies inflammatoires chroniques cutanées et à expression cutanée, et étudier leur physiopathologie cellulaire et moléculaire

4. Développer la thérapie cellulaire cutanée régénératrice dans l'ensemble des troubles de la cicatrisation (notamment brûlés).

5. Structurer la recherche transversale en pharmacogénétique et immuno-modulation.

6. Favoriser le développement des méthodes d'exploration physique de la peau, notamment les méthodes d'imagerie.

7. Poursuivre et développer les réseaux multicentriques de recherche clinique et favoriser la constitution de cohortes régionales et nationales concernant notamment la dermatite atopique, le psoriasis, les maladies bulleuses, les toxidermies, les photodermatoses, les maladies systémiques à expression cutanée (lupus, sclérodermie, sarcoïdose, dermatomyosites, mastocytoses,...) et les maladies rares de la peau, avec constitution de bio-banques annotées.

### **Mesures recommandées en dermatologie**

1. Poursuivre et favoriser l'intégration des équipes dermatologiques dans les grandes structures de recherche multi-thématiques des EPST/Universités, tout en leur permettant de conserver une identité thématique et en favorisant leur développement par des appels d'offres spécifiques.

2. Favoriser la création de pôles d'excellence thématiques associant des équipes de recherche fondamentale et des équipes dermatologiques fortement impliquées en recherche clinique. Ces équipes, labellisées par un EPST et intégrées à une structure multi-thématique, auraient vocation à associer recherche fondamentale et recherche finalisée, et à animer des réseaux de recherche nationaux et internationaux, mais aussi à dispenser l'enseignement spécialisé correspondant et à coordonner une offre de soins tertiaires de niveau national.

3. Favoriser la synergie entre recherche institutionnelle (EPST, Universités, CHU) et recherche industrielle, pharmaceutique dermatologique et cosmétique, par la création d'appels d'offres spécifiques réservés à des projets de recherche conjoints, ainsi que par l'incitation à la mise en place de partenariats durables de type « accords-cadres » et « structures mixtes de recherche » (Equipes, Unités, Centres, Instituts).

4. Réserver leur place légitime à la biologie cutanée et à la dermatologie, y compris aux réseaux de recherche clinique, dans les appels d'offres des EPST et ceux de l'ANR

5. Recréer un enseignement spécialisé de haut niveau, type M2R national, doté d'un nombre conséquent de bourses de thèse ; soutenir le « Cours de Biologie de la

Peau » (Lyon) et étendre son audience ; inciter les internes dermatologues à la recherche (année recherche, M2R, mobilité inter-CHU, ...).

6. Favoriser les contrats d'interface pour les chercheurs des EPST et les personnels des CHU.

7. Augmenter les effectifs de chercheurs statutaires des EPST impliqués en biologie cutanée et dermatologie ainsi que, parallèlement, les effectifs hospitalo-universitaires en dermatologie, en fléchant les nouveaux postes vers les pôles d'excellence, notamment les postes « Recherche ».

## VII. Etat des lieux en transplantation et en thérapies cellulaires et génique

Les biothérapies cellulaires comprennent l'ensemble des interventions thérapeutiques utilisant des cellules isolées ou associées sous forme de tissu, de biomatériaux ou d'organe et la thérapie génique implique l'utilisation de virus ou micro-organismes à visée thérapeutique. Initialement imaginée pour traiter les maladies héréditaires, la thérapie génique a vu son champ d'application s'élargir avec son utilisation dans le traitement du cancer et des maladies infectieuses. Le champ des biothérapies comprend la transplantation, la transfusion sanguine, les thérapies cellulaires et tissulaires utilisant des cellules différenciées, des cellules génétiquement modifiées ou des cellules souches adultes, pluripotentes induites ou embryonnaires. Ainsi, les recherches dans ces domaines ont permis des révolutions conceptuelles notamment dans les domaines de l'embryologie, l'immunologie, la cancérologie, la génomique et plus récemment la régénération cellulaire. Les recherches en biothérapies sont donc une opportunité unique d'un continuum optimisé bi-directionnel entre science fondamentale et expérimentation clinique.

### ***Forces en présence***

La France compte de centres **de transplantation d'organes** et de greffes de cellules souches hématopoïétiques parmi les plus importants en Europe. La recherche clinique est de qualité mais elle a besoin d'une meilleure structuration en réseau, des banques de données cliniques et des biobanques. Des équipes et des unités de recherche fondamentale / translationnelle existent mais elles doivent être développées d'avantage. Environ 30 équipes de recherche effectuent des travaux dans le domaine des **biothérapies cellulaires** et ont une production scientifique de tout premier plan. De même, au cours de ces dernières années des preuves de principes importantes pour le succès de la **thérapie génique** ont été obtenues dans le traitement de déficits immunitaires primaires, d'hémoglobinopathies de pathologies rétinienne ou neurodégénératives ou dans l'hémophilie et le traitement de cancers. La mise œuvre des différentes structures CIC-BT, du COSSEC et le développement de plateformes technologiques de production et de ressources biologiques ainsi que le soutien par les différents programmes dont les Investissements d'Avenir ont accéléré le développement des biothérapies cellulaires et géniques. Enfin, une des particularités des biothérapies cellulaires est l'utilisation des modèles grands animaux et la France dispose d'une infrastructure remarquable dans ce domaine malgré les coûts de ces installations.

## **Faiblesses**

Le peu d'attractivité des carrières à l'interface de la recherche fondamentale et de la clinique reste un point critique à traiter. Les partenariats productifs entre différents acteurs public et privé de la recherche et développement en matière de biothérapies cellulaires apparaissent aujourd'hui trop limités et doivent donc être encouragés et soutenus car les coûts de développement ne sont pas supérieurs à ceux d'autres approches thérapeutiques innovantes.

### **Prospectives et mesures recommandées**

Accroître l'attractivité des carrières à l'interface de la recherche fondamentale et de la clinique pour encourager la recherche translationnelle en transplantation et en thérapies cellulaire & génique.

Encourager une recherche fondamentale dans des domaines clés des biothérapies cellulaires tels la biologie des différents types de cellules souches, l'inflammation, la tolérance, l'immuno-régulation ou la mutagenèse. Il faut aussi promouvoir des interactions fortes avec d'autres disciplines biologiques (entre transplantation d'organes et de moelle osseuse et recherches croisées entre la transplantation d'organes et les maladies autoimmunes) ou des disciplines non-biologiques. Les modèles rongeurs et en particulier des modèles murins humanisés pour leur système immunitaire sont essentiels dans l'étude de la transplantation d'organes.

Favoriser l'expérimentation pré-clinique *in vivo* au travers de la promotion et du développement de l'utilisation des modèles gros animaux et des capacités d'analyse et d'intervention *in vivo*.

Promouvoir une recherche biologique et clinique dans le domaine des biothérapies cellulaires et de la transplantation sur les effets à long terme des thérapies avec la mise en place des cohortes bio-cliniques, accompagnée d'un développement quantitatif et qualitatif des capacités d'analyse biologique pour l'identification de nouveaux bio-marqueurs de tolérance opérationnelle, ou au contraire de réponses effectrices efficaces ou de rejet. D'énormes moyens bio-informatiques sont maintenant requis pour l'évaluation des effets à long terme des biothérapies cellulaires.

Soutenir le développement d'un réseau performant de plates-formes d'investigations pré-cliniques et de transfert, de production, de bio-monitoring, et d'investigations cliniques.

- Favoriser la réflexion sur les réglementations nationales et européennes s'appliquant aux produits de biothérapie innovants

Les CIC-BT sont une opportunité importante de structuration et de recherche en biothérapies cellulaires. Ceux-ci doivent accélérer leurs maturations au travers d'une meilleure lisibilité de leurs actions, d'interfaces plus efficaces avec les laboratoires de recherche et les industriels, d'une priorité à l'innovation et enfin d'un soutien plus marqué en matière de promotion, de valorisation et d'adaptation au cadre réglementaire.

Développer des partenariats productifs avec les établissements de soins, et les autres établissements publics et l'industrie pharmaceutique.





**Institut thématique multi-organismes**

**Microbiologie et maladies  
infectieuses**

**La Recherche en Microbiologie et Maladies Infectieuses**

**Partie 1 : Défis et Propositions**

**Partie 2: Les Grands enjeux et Etat des lieux**

Jean-François Delfraissy  
Bernadette Murgue  
Evelyne Jouvin-Marche

**Ce document est issu de discussions avec les experts de l'IMMI**

AUTRAN Brigitte	LECUIT Marc
BRODIN Priscille	PINEAU Thierry
COSSET François-Loïc	PONTIER Dominique
de LAMBALLERIE Xavier	QUINTANA-MURCI Lluis
DESENCLOS Jean-Claude	SANSONETTI Philippe
ELIASZEWICZ Muriel	TOURNIER Jean Nicolas
FONTENILLE Didier	TRANOY Emanuelle
GAUDIN Yves	VIARI Alain
GUTMANN Laurent	VIDAL Laurent
HOEN Bruno	YAZDANPANAHA Yazdan
LE GRAND Roger	

## Partie 1 : Défis et Propositions

- Les maladies infectieuses incluant les maladies parasitaires sont un problème majeur de santé publique puisqu'elles représentent encore la deuxième cause de mortalité et de morbidité dans le monde (environ 26% de la mortalité globale: 17M de décès/an: source OMS), avec des niveaux différents selon les localisations géographiques et le niveau de développement. La mondialisation, les changements environnementaux, sociétaux, culturels et climatiques modulent l'évolution et l'émergence des maladies infectieuses.
- Les maladies infectieuses ont pour origine un ou plusieurs agents infectieux. Cependant, leur expression est fonction du pouvoir pathogène de ces agents, modulé par un ensemble de facteurs variables dans le temps et l'espace: susceptibilité de l'hôte, facteurs génétiques, environnementaux, immunitaires, culturels et sociaux, interaction avec d'autres pathogènes etc...
- Les découvertes en microbiologie et maladies infectieuses ont des retombées majeures et multiples dans l'identification de nouveaux microorganismes, de microorganismes nouveaux ou connus, dans des maladies sans étiologie connue y compris dans l'implication d'affections chroniques types cancer. Elles contribuent de façon centrale aux avancées des connaissances dans tous les domaines des sciences fondamentales depuis la découverte même de l'origine infectieuse des maladies.

### Les nouveaux défis à affronter

- Dans les pays du Nord, si le contrôle de l'épidémie du VIH et des hépatites peut être envisagé à moyen terme avec une visibilité forte des équipes françaises dans ce domaine, il n'en est pas de même pour d'autres infections qui représentent un problème majeur:
  - les infections dites émergentes, très souvent d'origine zoonotique: risque de pandémie liée au virus H5N1, au nouveau coronavirus hCoV-EMC ou au virus H7N9 comme en témoigne une actualité récente.
  - les infections ré-émergentes liées à l'apparition de nouveaux vecteurs ou à leur résistance aux insecticides.
  - les infections nosocomiales et les résistances aux anti-infectieux: résistance bactérienne, souches multirésistantes de BK etc.
- Dans les pays à faible revenu, l'infection à VIH, les hépatites, la tuberculose et le paludisme, les infections émergentes, et/ou les infections négligées restent encore un problème majeur de santé publique et sont très associées aux problèmes de développement et d'environnement. De même les infections respiratoires et digestives qui affectent essentiellement les enfants, constituent un défi majeur, soulignant l'importance d'une approche « syndromique ».

Au Nord ou au Sud, se pose également le problème des maladies chroniques non considérées comme infectieuses mais dont la physiopathologie implique le microbiote: cancers, obésité, inflammation, diabète, certaines maladies cardio-vasculaires et neuro-psychiatriques.

### **Une recherche ambitieuse pour répondre à ces défis**

La recherche en microbiologie est à la fois de nature cognitive et appliquée. Il s'agit de fédérer et de développer une capacité de recherche **multidisciplinaire** et intégrée sur un champ très vaste de microorganismes et de maladies touchant tout aussi bien l'homme que l'animal et pouvant interagir de manière complexe avec les écosystèmes, dans un contexte de développement du concept « One Health » porté par l'OMS et la FAO.

#### **Parmi les champs thématiques à développer/améliorer :**

- Caractérisation approfondie des microorganismes existants et découverte de nouveaux pathogènes : microbiologie/génomique/métabolomique/protéomique/phénomique à haut débit, biologie moléculaire cellulaire et structurale, microbiologie cellulaire, physiopathologie, immunopathologie, diagnostic, point of care;
- Biologie synthétique : synthèse de novo de génomes viraux et de gènes bactériens avec toute altération désirée ;
- Biologie systémique et intégrative des processus infectieux (cellule, animal d'expérience, homme) ;
- Biologie prédictive par essence transdisciplinaire (biologistes, mathématiciens etc.): amélioration de la connaissance des déterminants de pathogénicité et de spécificité d'hôtes des agents pathogènes et identification de cibles microbiennes pour la construction d'anti-infectieux ou des vaccins.
- Infection dans son environnement : sciences de l'environnement, écologie des espèces réservoirs et/ou vectrices des micro-organismes, dynamique des agents pathogènes hors hôtes (survie dans le milieu extérieur et maintien du pouvoir infectieux), sciences vétérinaires, entomologie, sciences humaines et sociales (comportements, perception du risque, nouveaux réseaux de communication, gestion des crises, communication, économie de la santé, éthique... etc.) ;
- Analyses « globales » : épidémiologie, analyse du risque, modélisation ; biodiversité, évaluation ;
- Recherche translationnelle : modèles animaux, approches translationnelle et systémique, finalité diagnostique, thérapeutique, vaccinale, pronostique, agents anti-infectieux, modulateurs de l'immunité;

## Des propositions pour les cinq prochaines années

### 1. Une meilleure organisation de la recherche pour :

- **Animer, coordonner et mettre en place les outils favorisant la participation des équipes de recherche françaises aux programmes européens** dans le cadre de H2020 (IMI, EDCTP2...etc).
- **Favoriser le décloisonnement entre les disciplines**, mais aussi entre santé humaine et santé animale et entre les agences de surveillance et la recherche, **et mobiliser les compétences pour stimuler une approche de recherche intégrée**;
- **Soutenir la recherche d'amont pluridisciplinaire et progresser vers la modélisation des processus complexes** (biologie des systèmes, biologie prédictive) dans tous les domaines de l'infectiologie, y compris la transmission et la vaccinologie ;
- **Favoriser les découvertes et innovations thérapeutiques et préventives**: la recherche publique, en lien avec le secteur privé (non seulement les grandes firmes pharmaceutiques mais aussi les petites plates-formes de biotechnologie), doit contribuer à lever le verrou qui pèse sur le domaine particulier des anti-infectieux et promouvoir une innovation pharmacologique volontariste (IMI : ND4BB et COMBACTE). C'est un enjeu de santé publique crucial.
- **Favoriser la mise en réseau et l'utilisation de plateformes technologiques** dotées d'équipements de haute technicité (imageries diverses, etc.), ou développant des modèles animaux infectieux, plus particulièrement en milieux confinés de niveau 3 (laboratoires et animaleries BSL3).
- **Soutenir et coordonner sur quelques objectifs partagés, les pôles d'excellence** et notamment les projets issus des Investissements d'Avenir;
- **Simplifier les contraintes administratives et réglementaires**, obstacles importants à l'innovation et à la revendication de propriété intellectuelle.

### 2. Une stratégie scientifique inter-institutionnelle et inter-ITMOs pour améliorer:

- **La visibilité, l'efficacité de la recherche française en partenariat avec les pays du Sud**, par l'intégration et l'optimisation des moyens disponibles dans ces pays et notamment des réseaux existants; l'obtention de financements dédiés; la valorisation et le développement des opportunités offertes par les sites français ultra-marins et le renforcement du leadership scientifique autour de la Méditerranée.

- **La réponse au risque pandémique** par la mise en place d'un nouveau concept de coordination de la recherche au niveau national et international incluant les pays du Sud, capable de s'adapter rapidement à toute nouvelle situation et disposant d'infrastructures pérennes durant la période inter-épidémique et de financements rapidement mobilisables en situation de crise.

### 3. Des domaines scientifiques à développer/renforcer:

- **Mécanismes fondamentaux de l'infection** en favorisant notamment le développement des approches à haut débit et des nouveaux outils de la physique, notamment de l'imagerie, qui changent notre vision des microorganismes et permettent des interactions avec d'autres disciplines, notamment les physiciens, chimistes et mathématiciens. Développer des approches globales d'étude du processus d'infection dans le contexte de tissus ou d'organes et de l'analyse des interactions de la flore microbienne et du metagénome ;

- **Recherche multidisciplinaire sur les conditions, les mécanismes, les bases cellulaires, moléculaires et génétiques fondamentales de l'émergence et de la transmission** de l'infection entre vertébrés ou entre vecteurs et vertébrés, prenant en compte les dimensions sociales et environnementales, afin de renouveler les bases fondamentales et les concepts sur lesquels pourraient reposer de nouveaux outils de prévention et de lutte. Parmi les thématiques prioritaires (i) Transfert inter-espèces et transmission ; (ii) Saisonnalité et périodicité de la transmission ; (iii) Comportements (des hôtes vertébrés, des vecteurs et des pathogènes), aspects mécanistiques de la transmission ; et (iv) Interventions (e.g. vaccination, traitement, etc.), évolution et transmission (sélection, adaptation, génération de variants, plasticité, fitness, etc.);

- **Recherche fondamentale innovante sur les mécanismes et la gestion des résistances** et de ses conséquences sur la santé publique par: (i) le développement de réseaux de surveillance avec en particulier une coopération étroite entre les différents acteurs de la santé animale, de la santé humaine (surveillance et recherche), des sciences humaines et sociales et des sciences de l'environnement ; (ii) l'amélioration d'outils de détection rapides et de diagnostic des résistances ; (iii) la recherche de nouvelles cibles et de nouvelles molécules ainsi que l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques;

- **Contrôle ou éradication des maladies virales chroniques** telles que le VIH/Sida et les Hépatites B et C, domaine d'excellence pour les équipes françaises, mais également recherche en prévention y compris dans le cadre des cancers viro-induits;

- **Recherche vaccinale** (à travers le réseau COREVAC), depuis les aspects très fondamentaux (immunogénicité des vaccins aux périodes extrêmes de la vie, échappements vaccinaux, nouveaux vaccins) jusqu'à la recherche clinique et de santé publique (évaluation a priori des stratégies vaccinales, déterminants sociaux et psychosociaux de la résistance à la vaccination).

## Partie 2: Les Grands enjeux et Etat des lieux

- La recherche en Microbiologie et Maladies Infectieuses est la discipline qui a su attirer au plan financier la plus grande part des Investissements d'Avenir favorisant la constitution de pôles d'excellence et de réseaux avec une masse critique importante (IHU, Institut Pasteur, IRT, etc.)
- Cette recherche a 2 composantes particulières :
  - l'importance des relations hôtes/pathogènes/environnement/milieu animal,
  - les infections émergentes qui peuvent conduire à des crises sanitaires mais également sociales et économiques.
- Le contrôle de l'épidémie du VIH et des hépatites virales est envisageable à moyen terme avec une forte visibilité des équipes françaises dans ce domaine.
- L'interaction avec les big pharma et les groupes de biotechnologies débute, mais reste encore difficile et doit être encouragée

L'impact des découvertes dans le champ de la microbiologie et des maladies infectieuses est considérable et a des répercussions multiples sur:

- le rôle pathogène de microorganismes nouveaux ou connus dans des maladies sans étiologie connue
  - le rôle d'agents infectieux dans des affections chroniques: cancer etc.
  - la découverte de mécanismes biologiques fondamentaux par l'étude des microorganismes et/ou de leurs interactions avec l'hôte et l'environnement.
- D'autres domaines de recherche bénéficient de ces découvertes, que ce soit la biologie cellulaire et moléculaire (exemple du VIH qui s'est avéré un excellent outil au niveau épigénétique, transcriptionnel et des voies de signalisation de la cellule de l'Hôte), ou la génétique (présence de nouvelles espèces tels les mini virus, les virophages; remise en question de l'évolution de certains microorganismes comme les bactéries).

### Les Grands Enjeux

#### 1. Enjeux Scientifiques et Biomédicaux

##### 1.1 La nouvelle microbiologie: de nouveaux défis

Les nouvelles avancées conceptuelles et technologiques dans le domaine de la génomique, de la génétique, de la structure de macromolécules sont à l'origine de l'explosion des connaissances du monde des micro-organismes qui constitue une étape nouvelle de l'approche de la microbiologie. On doit insister sur l'importance majeure de ces nouvelles approches « omics » qui vont conduire à un véritable changement de notre vision du monde microbien et des interactions hôtes pathogènes.

Quelques équipes françaises dans le domaine de l'infectiologie sont impliquées dans le séquençage à haut débit, il est essentiel de les conforter et de favoriser l'émergence de nouvelles équipes.

Cependant si ces avancées technologiques sont incontestables, il est à souligner que leur réalisation est le plus souvent faite à l'extérieur, en particulier dans le secteur privé, alors que la gestion et l'exploitation des données issues de ces techniques et en particulier la bioinformatique, sont très en retard voire indisponibles. Plus généralement, ces évolutions technologiques nécessitent de nouveaux paradigmes pour la construction d'un modèle global favorisant le traitement et l'intégration des données (bioinformatique, biologie systémique, etc.) ainsi que l'intégration du secteur académique et du secteur privé pour le développement de nouveaux vaccins, traitements et biomarqueurs.

**Un autre domaine en très rapide évolution est l'étude du microbiome humain défini comme** l'ensemble des espèces microbiennes (de leurs gènes et de leurs produits) colonisant durablement un hôte donné (tube digestif, surface, externes ou muqueuses, de la drosophile de l'homme). L'analyse de leurs gènes, i.e. de ce métagénome, renvoie à un univers qui reste encore à explorer, d'une complexité considérable et d'une dimension très largement supérieure à celle du génome humain, soit plus de 3 millions de gènes à identifier et à comprendre. Ce domaine en évolution rapide nécessite un couplage des approches métagénomiques, protéomiques, métabolomiques et phénotypiques à haut débit.

A côté de l'infectiologie classique (un germe, une maladie), les relations entre hôte et microbiote sous tendent des processus biologiques complexes impliqués dans l'obésité, le syndrome métabolique, la sensibilité aux infections, les pathologies inflammatoires et auto-immunes, voire neuro psychiatriques. L'impact du microbiote bactérien, viral, parasitaire et fongique sur le développement de l'immunité innée et adaptative est également un sujet majeur.

### **1.2 Transmission et contagion : une science oubliée**

Moteur de la diffusion des maladies infectieuses et de leurs conséquences humaines et sociales, la transmission des agents infectieux, en tant que telle, est curieusement peu étudiée. La transmission inter- et intra-spécifique, notamment interhumaine, est liée à de nombreux déterminants : biologiques (microbiologiques, immunologiques, liés à la génétique de l'hôte, etc.), environnementaux (écosystèmes, climat, vecteurs, spectre d'hôtes, etc.) et psychosociaux (connaissance, comportements, perception des risques, etc.). Elle nécessite un réservoir, une population d'hôtes susceptibles et le passage entre hôtes de microorganismes qui doivent s'adapter à différents environnements physiques, chimiques et biologiques, ainsi que des interactions à différentes échelles - entre hôtes, entre cellules et pathogènes, entre molécules, entre différents groupes de populations-.

Elle intervient au niveau des populations de microorganismes, les flux de transmission contribuant à la sélection de quasi-espèces en leur sein. Les interactions telles que les recombinaisons, les réassortiments ou les transferts horizontaux de gènes ont un impact sur la transmission des populations de



microorganismes. Les modalités d'excrétion, la stabilité et l'adaptation des microorganismes dans l'environnement jouent un rôle déterminant mais encore trop mal compris. Enfin, par ses pratiques, ses comportements, les interventions médicales, la modification de l'environnement ou son organisation sociale, l'Homme joue un rôle de plus en plus important dans la transmission des agents infectieux, leur sélection et leur émergence ou réémergence (i.e. transport d'agents infectieux ou de vecteurs, infections nosocomiales, infection chez les immunodéprimés, etc).

L'approfondissement de la connaissance des mécanismes de la transmission a donc un potentiel fort de découvertes de nouvelles cibles de traitement et de nouveaux moyens de lutte contre les maladies infectieuses. Le caractère multifactoriel et pluridimensionnel de la transmission des agents infectieux exige des approches multidisciplinaires et complémentaires, en particulier l'épidémiologie et la modélisation mathématique et informatique, la physique (pour la construction de modèles théoriques dynamiques et multi-échelles de la diffusion, analogues aux réseaux sociaux) et les sciences de l'environnement.

### **1.3 Les relations Hôte-Pathogène: un créneau porteur**

Cette thématique, qui comprend l'hôte vertébré, homme en premier lieu, et les vecteurs invertébrés, reste un enjeu majeur pour la compréhension des mécanismes des processus biologiques fondamentaux, ainsi que pour le développement de stratégies thérapeutiques et vaccinales. Ceci s'est vérifié de façon constante depuis la découverte de l'origine microbienne des maladies et beaucoup d'avancées en microbiologie et infectiologie ont abouti à des découvertes fondamentales majeures. Dans le même temps, la compréhension des mécanismes infectieux est un outil indispensable à la mise en place d'approches thérapeutiques et préventives ciblées. Pour exemple, la compréhension des différentes étapes de replication du VIH, du VHC et du VHB a été un élément essentiel dans la découverte des différentes classes d'antiviraux. De même, l'analyse structurale des cibles de ces molécules a permis de progresser dans la découverte de nouveaux antirétroviraux. Les recherches sur le passage de la barrière d'espèces représentent également un domaine majeur, comme on l'a vu pour l'émergence du virus H1N1 nord-américain.

La compréhension des mécanismes physiopathologiques, à la base du processus infectieux, passe également par une recherche fondamentale s'intéressant aux bases moléculaires de la susceptibilité aux infections, (incluant l'étude de la génétique de l'hôte et du pathogène, dans une approche "genome-to-genome", qui offre une puissance d'analyse considérable) et qui doit être soutenue.

Il faut également insister sur l'étude de la sensibilité/résistance aux maladies infectieuses, en particulier aux âges extrêmes de la vie, chez le nouveau-né/nourrisson et chez les personnes âgées (maturation du système immunitaire, immunosenescence, maturation et altération du microbiome, efficacité vaccinale). L'étude des relations hôte-pathogène est un domaine très compétitif sur un créneau très porteur et à fort impact fondamental, translationnel et clinique. La France dispose d'une visibilité historique dans ce domaine qui doit cependant être

impérativement développée en concertation étroite avec les autres instituts. C'est aussi un élément de renforcement des collaborations Nord-Sud.

#### **1.4 L'émergence des microorganismes un besoin de réactivité**

Le nombre connu de micro-organismes pouvant infecter l'homme et éventuellement d'exercer un pouvoir pathogène, a augmenté de façon considérable au cours des 20 dernières années, et ne va cesser d'augmenter dans les prochaines années. Le besoin de réactivité concernant ces pathogènes émergents en cas d'évènement cliniques (H5N1, SARS, coronavirus, etc...) est donc essentiel de façon à pouvoir mettre en place le plus tôt possible des tests diagnostiques faciles, rapides et spécifiques de l'agent en cause.

Les techniques d'identification des micro-organismes susceptibles d'infecter l'homme ou l'animal sont en constante évolution: séquençage haut débit réalisé à partir d'échantillons cliniques ; critères d'imputabilité ( étude cas-témoins, sérodiagnostic, histologie, imagerie).

La microbiologie environnementale qui prend en compte la biodiversité des agents infectieux, des réservoirs et vecteurs et des conditions du milieu doit être encouragée car elle permet de comprendre comment les interactions pathogènes-vecteurs-réservoirs-hôtes et les nouveaux modes d'utilisation/perturbations de l'environnement, peuvent aboutir à la transmission à l'homme. Les forces scientifiques existent, elles ne sont pas suffisamment interactives.

#### **1.5 Emergence et diffusion des résistances: un enjeu mondial**

La découverte des agents pathogènes de l'homme et de l'animal s'est accompagnée de la découverte et du développement d'anti-infectieux dont l'utilisation à grande échelle, en particulier chez l'animal, mène constamment à la sélection de la résistance des microorganismes. De même, les vecteurs deviennent de plus en plus résistants aux biocides.

Des situations paradoxales sont à mettre en exergue en fonction des agents infectieux :

- Pour les antibiotiques, la mise en oeuvre d'une politique du bon usage des antibiotiques entraîne une réduction de leur usage mais n'encourage pas les industriels à développer de nouveaux antibiotiques. A l'inverse dans les pays du Sud, la prescription non contrôlée d'antibiotiques est un facteur majeur d'émergence de la résistance.

- Pour les antifongiques, les nouvelles molécules ont été un apport réel. Si les résistances acquises sont déjà bien connues chez les *Candida* spp et incluent depuis peu des résistances aux nouvelles classes d'antifongiques (echinocandines), une augmentation récente de la résistance aux azoles a été rapportée chez les champignons filamenteux (*Aspergillus*).

- Pour les antiparasitaires, la résistance de *Plasmodium falciparum* et de *P. vivax* aux antipaludiques pose des problèmes importants, tant pour la chimioprophylaxie que pour le traitement, dans les Territoires ultra-marins et dans les pays d'endémie. La résistance de *Giardia lamblia* et de *Leishmania* pose aussi des problèmes thérapeutiques sérieux.

- Pour les antiviraux, les pathologies virales de l'immunodéprimé, les hépatites et le VIH, ont été ces vingt dernières années un moteur essentiel du développement de nombreuses molécules antivirales. Leur utilisation a entraîné des résistances mais à un niveau plus faible que celui attendu. Dans le cas de la grippe, pour laquelle peu de molécules antivirales existent, le risque d'une résistance spontanée chez certains variants doit être mis en perspective de l'éventualité toujours possible d'une pandémie où le vaccin ne serait pas immédiatement disponible.

Ces résistances doivent être (i) détectées pour être contenues, impliquant un soutien important des réseaux de surveillance et la création d'outils pour en assurer une détection encore plus rapide ; (ii) comprises sur le plan moléculaire pour pouvoir élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques et diagnostiques et développer de nouvelles molécules ; et (iii) surveillées, sachant que des résistances touchent aussi bien l'homme que l'animal et qu'elles ont un coût, ce qui justifie une coopération étroite entre les différents acteurs qui en ont la responsabilité. La surveillance s'inscrit ici comme un élément de recherche opérationnelle.

### **1.6 Vaccins et nouvelles stratégies vaccinales : un enjeu économique et sociétal**

Les vaccins restent le meilleur outil de santé publique alors que leur perception par la société devient de plus en plus critique imposant une nouvelle dynamique de recherche. Il s'agit de développer des vaccins efficaces contre de nouveaux agents infectieux émergents ou ré-émergents dans un concept de « Santé Globale », ou contre des maladies non infectieuses, mais également d'adapter les vaccins existants aux besoins de nouvelles populations -nouveaux-nés, femmes enceintes, sujets âgés et immuno-déprimés- qui imposent d'amplifier l'immunogénicité tout en garantissant la bonne tolérance des vaccins. Enfin les aspects sociétaux sont un des domaines de recherche vaccinale où les besoins sont les plus pressants.

Un fort potentiel de recherches en vaccinologie existe en France, ce dont atteste la représentation française dans 2/3 des programmes européens de recherches vaccinales du FP7. Cependant la visibilité internationale de l'ensemble de ces recherches reste médiocre. Aucun « grand vaccin » n'a émergé d'un laboratoire français depuis le vaccin anti-HBV et les relations sont encore insuffisantes entre partenaires académiques et industriels, hormis dans le domaine du VIH avec l'ANRS.

Des domaines insuffisamment développés doivent être stimulés, notamment par des approches transversales, c'est le cas du mécanisme d'action des adjuvants, des constructions vaccinales, de l'amélioration de l'immunogénicité vaccinale.

La création de Réseaux ou de Plateformes virtuelles de Vectorologie-Formulation vaccinale et d'Immunogénicité/Immuno-génomique vaccinale doit être soutenue ainsi que les **Modèles animaux**, avec des plateformes murines et de primates non humains (IDMIT Fontenay aux Roses).

En recherche translationnelle, le réseau national d'**Evaluation clinique des vaccins** (REIVAC) coordonne de nombreux essais cliniques, en parallèle au réseau ANRS. Les études **d'épidémiologie et de santé publique** doivent être renforcées, notamment en interaction avec les grandes cohortes établies. Enfin, une politique de recherche sur l'impact des recommandations vaccinales doit être mise en place.

Le consortium de recherches Vaccinales **COREVAC** est issu d'une réflexion de l'IMMI en partenariat avec d'autre ITMOS. Ces objectifs sont d'animer et de dynamiser les recherches françaises en vaccinologie . COREVAC a individualisé un axe prioritaire de recherches transversales autour des « Stratégies d'amélioration de l'immunogénicité et de l'acceptabilité vaccinale ». COREVAC est intégré dans des réseaux européens et internationaux de recherche.

### **1.7 Agents infectieux et maladies chroniques: conséquences et impacts**

Des agents infectieux et en particulier viraux, sont probablement impliqués dans la physiopathologie de pathologies chroniques qui ne sont pas encore identifiées comme des maladies infectieuses au sens classique du terme : cancers, obésité, inflammation, diabète , certaines pathologies cardio-vasculaires et neuro psychiatriques. Le rôle du microbiote intestinal sur la régulation de la réponse immune et/ou l'inflammation est également essentiel.

Les approches de recherche pour aborder cette nouvelle vision des maladies chroniques liées à un agent infectieux doivent être multiples. Cela implique notamment (i) le suivi d'approches syndromiques, (ii) une vision nouvelle de la surveillance, impliquant des mathématiciens, des modélisateurs et des chercheurs en santé publique, (iii) une interaction forte entre les équipes impliquées dans la génomique évolutive microbienne et la microbiologie clinique, mêlant de nouveaux outils de métagénomique et un suivi longitudinal de cohortes en population.

## **2. Enjeux Technologiques/plateformes**

### **2.1 Biologie structurale**

L'étude des agents infectieux a bénéficié des progrès majeur de la biologie structurale. A titre d'exemple, une recherche dans la Protein Data Bank en utilisant le mot clé « virus » donne accès aux structures de presque 4700 macromolécules et assemblages.

#### **Les apports de la biologie structurale sont multiples:**

- La connaissance de la structure des protéines d'un microorganisme est un outil irremplaçable car elle constitue la base rationnelle indispensable à une mutagenèse dirigée interprétable. La biologie structurale contribue de plus en plus à la mise au point de drogues dirigées contre un ou une famille de microorganismes.

Il faut aussi souligner le caractère complémentaire de la biologie structurale et de l'épidémiologie moléculaire. La première permet de prévoir certaines évolutions d'un agent infectieux soumis à une contrainte (traitement par un antiviral par exemple, vaccin ciblant un épitope particulier) mais aussi de comprendre le rôle d'acides aminés clés dans le franchissement des barrières d'espèces.

- La détermination de la structure d'une protéine de micro-organisme débouche sur de nouveaux concepts et ouvre presque toujours de nouveaux horizons à la recherche avec des retombées majeures en biotechnologie (comme le développement de nanoparticules permettant l'encapsulation puis la libération contrôlée de protéines ayant par exemple des propriétés biopesticides ou thérapeutiques, développement de médicaments, optimisation d'un vaccin).

- La biologie structurale qui amène à considérer les virus comme des associations de plusieurs modules essentiels auxquels s'ajoutent des gènes impliqués dans des interactions spécifiques avec un hôte donné (reconnaissance d'un récepteur, inhibition de la réponse immunitaire non spécifique, etc.) a changé notre vision de l'évolution virale. Il est clair que la détermination de nouvelles structures virales augmentera nos connaissances en identifiant des chaînons manquants et en établissant ainsi des liens de parenté entre différents modules viraux.

### **De nouvelles technologies :**

Ces dernières années les développements de la microscopie électronique ont été importants. L'apparition de microscopes électroniques de plus en plus performants permettant l'acquisition automatisée d'un grand nombre d'images sur un échantillon et le développement de la tomographie et de logiciels de traitements d'images permettent de déterminer la structure d'objets de plus en plus complexes. Dans le domaine des agents infectieux, il est maintenant possible d'avoir de l'information structurale sur des virus complets non symétriques (donc non cristallisables) ou de petites bactéries à des résolutions variant de quelques Å à quelques nanomètres. Force est de constater que dans ce domaine, la France a pris du retard et possède peu de microscopes électroniques de pointe.

### **2.2 Plateformes et grands outils**

L'analyse moléculaire et cellulaire des processus infectieux repose de façon croissante sur des technologies sophistiquées. Nous ne couvrirons pas ici toutes les technologies de pointe, mais prendrons un certain nombre d'exemples pour lesquels tout retard pourrait diminuer la compétitivité de notre recherche dans un domaine où la France a été en pointe ces dernières années.

**L'imagerie cellulaire photonique et électronique** a été le «cheval de bataille» de la microbiologie cellulaire. Les besoins évoluent actuellement dans deux directions:

- « Microbiologie subcellulaire », l'augmentation de la résolution des techniques dans l'analyse des interactions microbe-cellule doit permettre d'atteindre l'échelon moléculaire.

- « Microbiologie tissulaire », le besoin est croissant d'intégrer les événements d'interaction pathogène-cellule au sein du vaisseau, du tissu, ou de l'organe concerné. L'analyse du développement tissulaire des processus infectieux ne s'arrête pas à la microscopie biphotonique. L'IRM, le PET-Scan et la tomographie vont prendre une place croissante, à côté de la bioluminescence, dans l'analyse en temps réel du développement d'un processus infectieux. La combinaison à des « smart probes » permettant de suivre pathogènes et cellules, est le grand challenge actuel dans ce domaine.

- Biothèques tissulaires par pathologie ou syndrome (sur le modèle des tumorothèques).

**La capacité d'extinction à haut débit de gènes de cellules de l'hôte**, éventuellement pan génomique, permet d'identifier des effecteurs souvent inattendus pour générer des avancées originales dans l'analyse des interactions microbes-cellules.

**La capacité de criblage à haut débit de molécules**, mais aussi de phénotypes métaboliques d'interaction protéines-protéines et de RNAi apporte des éléments importants dans la compréhension du déroulement des processus infectieux ou d'évènements qui sont étroitement associés comme la réponse inflammatoire.

Sous réserve d'accessibilité (problème majeur qui se heurte encore à d'interminables problèmes de propriété intellectuelle) à des banques riches et bien construites et annotées, incluant la mise au point de lectures très sophistiquées et pouvant inclure un suivi transcriptionnel d'un ou plusieurs gènes impliqués dans le processus infectieux, ces approches sont prometteuses tant en recherche fondamentale que translationnelle (biomarqueurs diagnostique et de thérapeutique).

### **2.3 Les plateformes de Recherche Translationnelle**

Il est à souligner que les recherches en Microbiologie et sur les Maladies Infectieuses, notamment en recherche clinique ont nécessité la mise en place de réseaux de bases de données (collections biologiques, cohortes) qui sont indispensables et doivent être soutenus et renforcés pour le développement de modélisations à haute valeur prédictive. Les différentes émergences récentes ont largement démontré que des cohortes en population, le renforcement des liens avec l'EFS, l'aménagement des textes régissant l'usage des prélèvements biologiques et la mise en place de règles de bioéthiques opérationnelles, méritent un effort accru et prioritaire. En effet, la situation actuelle est catastrophique, c'est donc un point crucial. L'intégration des Sciences Humaines et Sociales au dispositif est également un besoin criant.

La complexité croissante de la réglementation, résultant en partie d'une application insuffisamment pensée du principe de précaution, aboutit à une évolution alarmante des contraintes expérimentales. Des procédures d'agrément ou d'autorisation longues peuvent aboutir à des délais très importants pour la réalisation des études.

Le coût de leur application augmente de manière constante et sans rapport avec l'évolution du financement de la recherche. Certaines applications sont parfois contradictoires. De fait, il devient impossible de réaliser certains programmes sur le territoire national ou européen, ceci est particulièrement vrai dans le domaine des maladies infectieuses. Aux contraintes habituelles liées à la santé et à la sécurité au travail, s'ajoutent la réglementation - sur les agents pathogènes, les MOT, les OGM et l'expérimentation animale- supervisée par des organismes distincts et sans coordination ou concertation. A court terme, la compétitivité de nos laboratoires à l'échelle internationale pourrait être affectée de manière inquiétante.

#### **2.4 Stratégies innovantes de diagnostic : Point of care (POC)**

Décentraliser le diagnostic en dehors des laboratoires d'analyses et notamment dans les cabinets médicaux est tout l'enjeu des tests rapides. Grâce à leur souplesse et leur facilité d'utilisation, ces tests réalisables en moins de 10 minutes favorisent une prise en charge rapide des patients et la prescription immédiate de traitements adaptés. Le potentiel de développement des tests de biologie moléculaire, « Point-of-care », ou de la médecine personnalisée est en pleine expansion. L'industrie pharmaceutique, et notamment française, qui s'était éloignée du diagnostic, y revient avec la médecine personnalisée et les tests compagnons.

#### **2.5 Réseaux de surveillance**

Les réseaux de surveillance des maladies infectieuses en milieu urbain constituent un enjeu de santé publique de plus en plus important. Si la tendance à l'urbanisation croissante se poursuit, on estime que d'ici une trentaine d'années 70% des citoyens vivront dans des mégapoles ou grands centres urbains. La densité de population et l'utilisation intensive des moyens de transports de masse dans ces grands centres urbains sont des facteurs favorisant la transmission des maladies infectieuses, notamment pour celles à contamination respiratoire. A cette évolution de la distribution humaine s'ajoutent les autres changements globaux, qui risquent de modifier la répartition des vecteurs et des réservoirs (insectes et vertébrés), et donc la distribution géographique des maladies vectorielles et des zoonoses, pouvant entraîner une « urbanisation » de nouvelles maladies infectieuses. Ainsi, le dimensionnement et la représentativité des réseaux de médecins « sentinelles » pour ces maladies infectieuses, sont à évaluer et le cas échéant à compléter/modifier afin de permettre à ces réseaux d'assurer à la fois une détection rapide des événements épidémiques (veille efficace), mais aussi de cumuler des données pertinentes permettant de modéliser les épidémies. In fine, grâce au recueil de ces données, il sera possible de modéliser l'évolution des épidémies en milieu urbain puis de mettre en place des outils et des moyens de gestion préventive en réponse à ces épidémies. Dans cette optique des liens plus étroits entre Science et Société sont à développer.

### **3. Enjeux de Santé Publique et recherche en partenariat avec les pays du Sud**

#### **3.1 Risque sanitaire**

Un bilan des épidémies d'origine infectieuse apparues au cours des 8 dernières années montre qu'au moins six d'entre elles peuvent être définies comme des crises sanitaires et/ou sociales et/ou économiques: pandémie liée au syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), épidémies de *Clostridium difficile* 027 et à virus *Chikungunya*, pandémie H1N1, dengue et syndrome hémolytique et urémique dû à *E.Coli*. Il est certain que d'autres épidémies surviendront. L'objectif est donc de préparer la recherche pour faire face à une menace qui n'est pas encore arrivée et qui est par nature imprévisible, pour pouvoir répondre de manière efficace et rapide à ces crises. Cela passe par (i) une organisation de la recherche, plus particulièrement en santé humaine et santé animale, en lien avec les agences de surveillance et (ii) des collaborations internationales, notamment avec les pays du Sud.

Les besoins de connaissances théoriques nécessaires à la préparation de plans de réponse à une épidémie/pandémie sont énormes. Ils concernent tous les disciplines de la recherche, depuis la surveillance et l'anticipation jusqu'aux sciences humaines et sociales et à l'éthique, sans oublier l'importance de développer une meilleure capacité à mettre en place des essais d'intervention, y compris en période de crise.

Cependant, les préoccupations de sécurité sanitaire, si elles justifient le développement d'axes de recherche nouveaux, pour répondre de façon plus coordonnée aux nouvelles urgences infectieuses, ne doivent pas faire sous-estimer les immenses besoins de recherche sur le long terme : politique vaccinale, résistance aux anti-infectieux, infection à VIH et aux virus des hépatites, tuberculose multi résistante, paludisme, infections nosocomiales, diarrhées et pneumonies infectieuses.

#### **3.2 La recherche en partenariat avec les pays du Sud**

La gestion des risques infectieux, avec la multiplication des échanges mondiaux et de la circulation des agents infectieux (les exemples les plus récents étant la diffusion du virus H1N1 nord-américain et la progression du moustique tigre, vecteur des virus de la dengue et du chikungunya) qui ajoute une dimension supplémentaire spécifique aux risques infectieux, nécessite de renforcer les collaborations européennes et internationales dont celles avec les pays du Sud.

La recherche en partenariat avec les pays du Sud doit se conduire selon les mêmes critères d'excellence et de publications qu'au Nord, tout en étant par nature transdisciplinaire et translationnelle. Elle nécessite une approche globale, incluant la recherche, la formation, le renforcement des capacités et un transfert opérationnel des technologies. La recherche au Sud s'inscrit de plus en plus dans la compétition scientifique internationale. Cependant, en dépit de la qualité des recherches que la France conduit dans ces pays, elle ne joue plus le rôle majeur qu'elle avait auparavant dans ce domaine.



Plusieurs raisons expliquent cette dégradation, dont les plus importantes sont un effort financier insuffisant sur des priorités scientifiques fortes et une absence de coordination entre les acteurs. Concernant ce dernier point on note une nette amélioration de la coordination interinstitutionnelle et de la mise en commun des moyens, avec la création en 2009 du groupe Aviesan-Sud qui regroupe les principaux acteurs impliqués dans cette recherche en partenariat. Les premières actions d'Aviesan Sud portent sur le développement de projets de recherche sur des enjeux de santé publique (lancement en octobre 2012 d'un projet sur les encéphalites en Asie du Sud-Est) et la mise en place de plateformes régionales de recherche dont la première est en cours de construction au Cambodge. Les actions de ce type doivent être soutenues

Les enjeux de la recherche en partenariat avec les pays du Sud sont de trois ordres : humains, scientifiques et géostratégiques. Si la France veut conserver une place dans cette compétition internationale, il est fondamental de pouvoir pérenniser des moyens humains et financiers (cf modèle du Wellcome Trust).

### **Une structuration optimisée en grands pôles par les Investissements d'Avenir**

La communauté scientifique en microbiologie et maladies infectieuses a été très réactive. Au total 7 Labex, 6 Equipex, 2 Infrastructures, un IRT et un IHU ont été sélectionnés pour un montant total de 345 M€. Six grandes régions bénéficient principalement de ces financements : Paris, Rhône-Alpes, la région PACA, Midi-Pyrénées, Aquitaine et Alsace.

Parmi ces projets,

- l'Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection créé en 2012 est entièrement dédié aux maladies infectieuses. Il est organisé autour de trois grands axes : (i) Innovation de services cliniques spécialisés avec la mise en place de trois services de maladies infectieuses à Marseille ; (ii) Attraction des chercheurs les plus performants au niveau international ; et (iii) Développement de produits diagnostiques ou thérapeutiques.

- L'Institut de Recherche Technologiques BIOASTER (Lyonbiopôle-Institut Pasteur) est un partenariat public-privé dédié aux maladies infectieuses et organisé autour de programmes de recherche pour le développement de nouveaux produits (diagnostic, traitement, vaccin) et de plateformes technologiques.

Un autre point fort du domaine est l'excellence scientifique avec 20 ERC starting grants, 8 ERC advanced grants entre 2007 et 2012. A noter également 8 équipes labellisées ATIP-Avenir de 2009 à 2012.

Il faut signaler que le domaine de la microbiologie et des maladies infectieuses compte deux prix Noble récents et deux derniers grands prix Inserm.

Les financements nationaux des projets proviennent en grande partie de l'ANR, du PHRC et de l'ANRS. L'ANR durant la période 2005-2011 a financé, tous domaines et tous appels d'offres confondus, 567 projets impliquant plus de 1000 chercheurs et pour un montant total de 205M€, soit environ 20 à 30M€/an.

Le financement du PHRC dans le domaine de l'infectiologie est d'environ 15 à 20M€/an. Enfin l'ANRS consacre un budget de 45M€/an à des projets sur le VIH/Sida et les hépatites.

D'autres sources de financements existent, que ce soit à travers les pôles de compétitivité, les fondations, les régions, les domaines d'intérêt majeur (DIM), mais dont il est difficile de faire un inventaire exhaustif.

Les relations avec les partenaires industriels se sont nettement optimisées au cours des quatre dernières années avec une stratégie de « projet partagé ». Elles restent insuffisantes avec les Biotech et se construisent autour de l'IRT BIOASTER. En vaccinologie, le renforcement des partenariats initié avec les grands industriels du domaine Sanofi, Novartis, BioMérieux doit s'accroître afin de redonner à la France sa place historique de leader mondial..

## **Institut thématique multi-organismes**

**Neurosciences,  
Sciences cognitives,  
Neurologie, Psychiatrie**



## PLAN STRATEGIE NATIONALE DE RECHERCHE 2013 ITMO NEUROSCIENCES, SCIENCES COGNITIVES, NEUROLOGIE ET PSYCHIATRIE

La compréhension de l'organisation et du fonctionnement du cerveau constitue un des « défis » majeurs de la connaissance. La complexité des questions abordées, commande des mouvements, perception sensorielle, apprentissage, prise de décision, langage, manipulation de symboles, conscience d'être, interactions sociales en autres en fait l'un des grands sujets actuels de la recherche internationale (cf Plan Obama aux USA, Flagship européen Human Brain Project).

En Europe, avec 800 Milliard d'€/an, les maladies du cerveau et du système nerveux représentent le premier poste de dépense de santé toutes pathologies confondues. Les enjeux médicaux sont immenses et concernent les maladies neurologiques, maladies neurodégénératives, épilepsie, sclérose en plaques, accidents vasculaires cérébraux mais aussi, les maladies psychiatriques, anxiété, dépression, addiction, schizophrénie, autisme et les déficits des organes des sens, déficiences visuelles ou auditives.

Au-delà de ces enjeux, les applications de la recherche sur le cerveau concernent aussi les domaines de l'éducation, des nouvelles informatiques, de la robotique, de la sécurité des systèmes (sécurité routière, industrielle) et de l'économie.

L'ITMO Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie et Psychiatrie veut d'emblée affirmer le principe de continuité qui existe entre la recherche en biologie fondamentale et en physiopathologie des maladies humaines. Deux priorités sont proposées:

- 1) Comprendre le fonctionnement / dysfonctionnement du système nerveux et des organes des sens (développement, maturation, vieillissement) en interaction avec le génome et l'environnement.** Pour réaliser ces objectifs on visera à développer les capacités d'analyse multi-échelles, les analyses « omiques » à haut débit et leur intégration grâce à la bioinformatique, les capacités d'observation physique en temps réel, les analyses et la capacité de simulation *in silico* ainsi que de nouveaux modèles animaux permettant l'expression des phénotypes complexes et la modélisation des pathologies.
- 2) Identifier les mécanismes à l'origine des maladies neurologiques et psychiatriques et des organes des sens pour de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutique au travers d'une recherche translationnelle performante.** Un objectif majeur est l'identification de biomarqueurs biologiques, comportementaux et d'imagerie pour un diagnostic très précoce un suivi de l'efficacité des thérapeutiques et le développement d'une médecine personnalisée.

Ces priorités seront développées en cohérence avec les priorités européennes H2020. Les programmes de recherches et les priorités nationales de l'ITMO seront alignés sur ces actions européennes afin de bénéficier pleinement des effets de leviers offerts, notamment dans les domaines des maladies neurodégénératives et de la psychiatrie.

## **Les grands enjeux**

Notre cerveau est le fruit d'une longue évolution qui a conduit à l'hominisation. Le système nerveux participe à la régulation de notre physiologie, nous permet de commander nos mouvements, de nous diriger dans l'espace, d'interpréter ce que perçoivent nos organes des sens, d'apprendre, de prendre des décisions, d'avoir un langage et de manipuler des symboles, d'avoir conscience d'être et de réguler nos interactions sociales... Le système nerveux est tout autant le fruit de l'ontogénèse que des multiples modifications qu'il subit tout au long de la vie (des stades embryonnaires jusqu'à la vieillesse). Notre cerveau est aussi le fruit de l'expérience, individuelle et sociale, qui façonne notre personnalité. Avec l'accroissement de l'espérance de vie, cet organe, le plus complexe de notre organisme, est l'objet de dysfonctionnements et d'atteintes pathologiques venant grever la morbidité humaine de manière massive. L'impact en santé, sur l'économie, sur la société des maladies neurologiques et psychiatriques est considéré au niveau européen et mondial comme l'un des problèmes majeurs du XXIème siècle. La compréhension des processus physiopathologiques qui conduisent à ces pathologies représentent un enjeu de recherche essentiel.

## **Enjeux Scientifiques**

Comprendre le fonctionnement et le dysfonctionnement du système nerveux est un défi majeur pour la recherche couvert par les Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie et Psychiatrie. Ces domaines forment un vaste continuum de recherche (20-25% du domaine bio-santé). Plus que tout autre domaine des sciences du vivant, la recherche en Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie et Psychiatrie est confrontée à la question de la complexité. En effet, notre système nerveux comprend plus de 100 milliards de neurones connectés entre eux par des millions de km de connecteurs (les axones). Le nombre des contacts formés entre les neurones est de l'ordre de 10000 à 100000 milliards.

**Le plus complexe des défis couverts par les sciences du vivant.** La logique de l'assemblage hiérarchique des milliers de composants moléculaires, cellulaires et tissulaires du système nerveux, leur dynamique et leur plasticité génèrent des propriétés fonctionnelles qui ne sont ni réductibles à ni déductibles de la somme des parties analysables. Le défi majeur des neurosciences est d'analyser et d'intégrer la complexité inhérente à toutes les échelles de l'organisation du système nerveux pour comprendre les bases neurales des fonctions cognitives supérieures et des comportements. Ce défi dépasse de loin tout ce que nous avons pu faire jusqu'ici car il s'agit non seulement d'aborder des aspects fondamentaux communs avec d'autres domaines de la biologie (génomiques et hérédité, métabolisme, compartimentation et dynamique cellulaire, interactions cellulaires, anatomie, physiologie, développement, plasticité, vieillissement) mais aussi des recherches sur des aspects plus sophistiqués propre au cerveau (code neural, multi-modalité sensorielle, mémoire, comportements, reconnaissance des objets et des actions) et de l'être humain dans sa dimension sociale (conscience du corps et de soi, pensée, langage, symboles, relations avec autrui...).

**Des questions importantes pour le grand public.** Les recherches en neurosciences éclairent aussi des questions majeures à l'échelle individuelle ou sociétale (trouble du comportement, violence, addiction, retard mental, maladies psychiatriques invalidantes, affections neurodégénératives incurables comme la maladie d'Alzheimer...). Ces recherches soulèvent également des questions d'éthique (cellules souches, diagnostic génétique, etc.) comme en témoignent les nouvelles missions fixées par le parlement à l'agence de biomédecine qui a désormais dans ses missions une veille sur les problèmes liés aux neurosciences.

### Enjeux médicaux

La connaissance de l'organisation et de la physiologie du système nerveux est indissociable de l'étude de ses états pathologiques que sont les maladies neurologiques, les troubles psychiatriques et les affections des organes des sens. Les enjeux médicaux sont immenses et concernent les maladies neurologiques (Alzheimer, Parkinson, démences et autres maladies neurodégénératives, épilepsie, sclérose en plaques, accidents vasculaires cérébraux, maladies neuro-immunes et neuro-inflammatoires), les maladies psychiatriques (anxiété, dépression, addiction, schizophrénie, autisme, troubles obsessionnels compulsifs, troubles du comportement alimentaire,) et les déficits des organes des sens (déficiences visuelles, auditives ou olfactives). Les données de l'organisation mondiale de la santé (OMS) montrent que les maladies du système nerveux représentent plus du tiers de toutes les maladies dans les pays riches. En Europe, 380 millions de personnes sont atteintes de ces pathologies qui représentent 35% de la charge totale de morbidité. Ainsi, 23% d'années de vie en bonne santé sont perdues à la suite de maladies cérébrales de même que 50% des années de vie présentent une qualité amoindrie (annexe 4).

### Enjeux économiques

**Les maladies du cerveau représentent le premier poste de dépenses en santé toutes pathologies confondues.** Les troubles mentaux et les pathologies psychiatriques, les affections neurologiques et en particulier les maladies neurodégénératives ainsi que les accidents vasculaires cérébraux constituent un gouffre financier pour nos sociétés. Les maladies du cerveau et des organes de sens représentent donc un enjeu majeur non seulement en termes de santé publique mais aussi par les coûts qu'elles engendrent. Selon une étude récente, celles-ci représentent chaque année un coût de 798 milliards d'Euros (Md€) pour l'Europe se répartissant pour 37% en coûts directs de santé, 23% pour les coûts directs non médicaux et 40% pour les coûts indirects (Eur Neuropsychopharmacol. 2011 21:718-79 ; Eur J Neurol 2012, 19 : 155-162). En Europe, le coût annuel de ces pathologies (Md€, base 2010) se répartit ainsi :

maladies neurodégénératives	134,7	troubles de l'humeur	113,4	troubles psychotiques	93,9
troubles anxieux	74,4	addictions	65,7	accidents vasculaires cérébraux	64,1
migraine et les céphalées	43,5	retard mental	43,3	troubles du sommeil	35,4
traumatismes du cerveau	33,0	troubles de la personnalité	27,3	pathologies neurologiques de l'enfant et de l'adolescent	21,3

**La charge sociale et les coûts engendrés par ces maladies vont augmenter dans les années à venir en raison de l'augmentation de l'espérance de vie.** En effet, le vieillissement est le premier facteur de risque pour de nombreuses maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, les autres démences et la maladie de Parkinson mais aussi pour les pathologies des organes des sens comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). De fait, la prévalence de ces maladies pourrait augmenter de près de 50 % d'ici 2020. De plus, même pour de nombreuses maladies neurologiques ou psychiatriques qui ne sont pas ou peu évolutives, les coûts augmenteront en raison de la chronicité des symptômes qu'elles engendrent. En effet, alors qu'un accident vasculaire ou un traumatisme cérébral se produit en quelques minutes, les conséquences fonctionnelles et donc les coûts engendrés dureront la vie entière. Cet enjeu constitue désormais une des priorités européennes de la programmation H2020 visant à développer des moyens de « bien vieillir » (annexe 4).

**Le financement de la recherche en neurologie, psychiatrie et sur les pathologies des organes des sens est très nettement en deçà des enjeux sociétaux.** Malgré la mise en œuvre de plans spécifiques dédiés (Plan Alzheimer, Plan Autisme, Plan maladies rares) la proportion des financements pour la recherche sur le cerveau et les organes des sens est très faible lorsqu'elle est mise en regard du fardeau humain et économique des maladies mentales et des montants investis dans la recherche pour d'autres champs importants de la santé. A titre d'exemple, la France investit seulement à hauteur de 2% (\$27,6 millions) de son budget pour la recherche biomédicale en faveur de la santé mentale, quand le Royaume-Uni en dépense 7% (\$172,6 millions), et les Etats-Unis 11% (\$5,2 milliards) (J Clinical Psychiatry, 2012 Aug;73(7), 906-12 ;). Ce déséquilibre a encore été renforcé par les investissements d'avenir puisque sur le secteur biologie santé seuls 11,45% des investissements réalisés en biologie santé ont été alloués à la recherche sur le système nerveux et ses maladies (voir annexe 4). Un effort sans précédent doit donc être réalisé en faveur de la recherche sur le cerveau (« Priorité Cerveau », Olivier Lyon-Caen & Etienne Hirsch, publié chez Odile Jacob, 2010).

**Un fort potentiel de retour sur investissement.** Une étude récente de l'Institut National de la Santé des Etats-Unis (NIH) a montré que le retour sur investissement en termes d'employabilité et de qualité de vie pour les malades atteints de maladies du cerveau était de 50%/an pour la recherche thérapeutique dans ce domaine. Une étude récente réalisée aux USA pour la maladie de Parkinson montre qu'un traitement qui diminuerait la progression de la maladie de 20% réduirait le coût de la maladie de 75 800 dollars par an et par patient alors qu'un médicament qui stopperait l'évolution de la maladie réduirait son coût de 442 400 dollars par an et par patient. Ceci montre donc que même un progrès modeste en termes de neuroprotection aurait un impact financier énorme (Mov. Disord. 2013, 28 :319-326).

**Les enjeux médicaux pour les maladies neurologiques, psychiatriques et des organes des sens sont majeurs.** Comprendre l'origine, les mécanismes et les processus physiopathologiques à l'origine des maladies neurologiques, psychiatriques et des organes des sens constitue donc une étape incontournable pour développer des traitements symptomatiques ou curatifs pour ces pathologies. Un champ de thérapeutiques nouvelles est en émergence (médicamenteux ou non) dont il conviendra d'évaluer l'efficacité.



La compréhension du fonctionnement normal du système nerveux implique une interaction renforcée entre recherche préclinique et clinique pour développer une recherche translationnelle efficiente. Le défi est non seulement scientifique et médical mais aussi humain car il conviendra de former et faire travailler ensemble des personnes de formations et de cultures scientifiques différentes : fondamentale et clinique ; académique et industrielle ; biologie santé et SHS, mathématique, physique, chimie, économie, ...

## **Enjeux d'innovation**

**PME et nouveaux dispositifs thérapeutiques.** Les découvertes faites sur les aspects moléculaires (aspects génétiques, récepteurs, voies de signalisation) et cellulaires amenant à la découverte de cibles thérapeutiques ou modalités diagnostiques originales peuvent donner lieu à des applications médicales pour la plupart valorisables dans le cadre de petites entreprises (Start-up). C'est notamment le cas des marqueurs biologiques en neurologie et psychiatrie pour diagnostiquer la maladie et évaluer le succès de la stratégie thérapeutique. De nouveaux enjeux applicatifs concernent leur utilisation dans le cas de la médecine personnalisée. Dans le domaine des neurosciences, la notion de marqueur biologique ne se restreint pas aux molécules et concerne aussi les marqueurs comportementaux. Un vaste domaine de valorisation en développement concerne les prothèses sensorielles et les dispositifs implantables (dont les électrodes de stimulation profonde, puces rétinienne, nouvelles interfaces cerveau-machine...) (annexe 5). Ces derniers aspects sont partagés avec l'ITMO Technologies pour la Santé.

**Un fort potentiel d'innovation hors biologie santé.** La compréhension des mécanismes du système nerveux conditionne l'innovation dans des domaines hors biologie-santé. En effet, la nature des questions abordées par les neurosciences a des implications fortes dans le développement des sciences de l'ingénieur (théories de l'information, robotique, interfaces homme-machine, réalité augmentée, ergonomie...) mais aussi les sciences économiques (neuro-économie) et l'éducation (logiciel, mémorisation, apprentissage). Par exemple, comprendre comment sont codées et traitées les informations (cf. code neural) par notre cerveau ouvre la porte à la création de nouvelles technologies bio-inspirées qui aboutiront à de nouveaux paradigmes de calcul « brain inspired » et à l'élaboration de hardwares neuro-morphiques à basse consommation. Ce sont là des enjeux de développement ciblés plus particulièrement par le « Flagship » Européen « Human Brain Project » et pour lesquels le potentiel industriel français a des atouts (annexe 3).

Les neurosciences stimulent aussi un riche domaine d'innovation axé sur la création d'instruments innovants (imagerie 4D, nouvelles microscopies, calcul et traitement des données...). Aux Etats-Unis, le président Obama vient de dévoiler un projet ambitieux (BRAIN initiative, doté de 100 millions\$ ; <<http://www.whitehouse.gov/the-press-office/2013/04/02/remarks-president-brain-initiative-and-american-innovation>>) dont l'enjeu est tout particulièrement de développer les outils permettant d'obtenir une image dynamique du cerveau en action à toutes les échelles de complexité.

## **Etat des lieux et forces en France**

**Une recherche multi-organismes et multi-disciplinaires.** La recherche en Neurosciences et Sciences Cognitives (domaines ERC LS5 et SH4) est menée à plus de 80% dans des unités de recherche associant les universités et le CNRS ou l'INSERM. Les autres EPST concernés sont le CEA, INRA, INRIA, Institut Pasteur, EPHE, EHESS, etc. Les neurosciences fondamentales sont partagées à poids égal entre INSERM et CNRS mais une certaine spécialisation existe dans d'autres domaines ainsi les Neurosciences cognitives (SH4) sont majoritairement au CNRS alors que la recherche en Neurologie et Psychiatrie relève majoritairement de l'INSERM et des équipes de recherche clinique. De façon globale le domaine Neurosciences, Cognition, Neurologie et Psychiatrie est très interdisciplinaire relevant non seulement des équipes de sciences du vivant ou de la santé mais encore d'équipes de l'INRA, l'INRIA ou, au CNRS, de l'INP, IN2P3, INS2I, INSIS, et SHS (neurosciences cognitives et psychologie expérimentale).

**Plus de 20% des acteurs en Biologie sont dans le domaine des Neurosciences, Cognition Neurologie et Psychiatrie** Quelques 2500 chercheurs/enseignants et chercheurs permanents (dont 300 PUPH, MCUPH et PH) et 1276 IT permanents affectés à 624 unités ou équipes sont employés dans le domaine (annexe 1).

**Cartographie.** La distribution des forces (annexe 1) montre qu'elles sont concentrées, tous opérateurs de recherche confondus à >90% dans quelques sites universitaires majeurs (Paris centre 31%, Marseille 17%, Lyon 9%, Paris-Sud 8%, Bordeaux 7%, Strasbourg 5%, Montpellier 4%, Dijon 4%, Grenoble 2%, Toulouse 2%, Rennes 0,8% et Lille 0,7%) avec une forte différence selon les EPST concernés. La recherche clinique en Neurologie et en Psychiatrie est globalement implantée dans les mêmes villes mais du fait de son implantation hospitalière ou juxta hospitalière la cartographie fine ne coïncide que très partiellement avec l'implantation des unités en recherche fondamentale. La co-implantation de plusieurs EPST sur certains de ces sites a permis la création de quelques Centres de Recherche mixtes (INSERM-CNRS-Université) thématiques en Neurosciences et fortement interfacés avec les services cliniques (ICM et Institut des Sciences de la Vision à Paris, CRNL à Lyon). La recherche en neurosciences cognitives présente une cartographie très différente et est essentiellement réalisée dans des unités de taille modérée, réparties sur l'ensemble du territoire national (notamment couplées avec les Facultés et les UMR de Psychologie).

### **Forces et faiblesses**

**Forces : Un des atouts des Neurosciences française est son fort potentiel de recherche.** Les neurosciences françaises peuvent s'enorgueillir de structures d'excellences, de la qualité et de la complémentarité scientifique des équipes de recherche et de cliniciens qui exercent dans les CHU où se développe une recherche clinique de bon niveau, notamment avec des centres experts dans les centres hospitaliers universitaires (CHU) et les Instituts Hospitalo-Universitaires (IHU) établis (centres mémoire, centres de référence maladies rares) et Département Hospitalo-Universitaire (DHU).

Le statut 'permanent' des chercheurs, des ingénieurs, des techniciens, des hospitaliers est un fort atout de compétition qui autorise l'engagement des chercheurs dans des projets au long cours et risqués, et assure la pérennisation des compétences (acquis technologiques, développement des plateformes d'intérêt fondamental et préclinique (plateformes IBiSA, Centres d'investigations cliniques (CIC) thématiques, NeuroSpin, MIRcen, Cyceron, CERMEP, Clinatex) (annexe 2).

**Les chercheurs français sont très reconnus au plan international** dans des thèmes de recherche comme le développement du système nerveux, la psychologie et la neuro-psychologie cognitive, la biophysique et biologie cellulaire de la synapse, les interactions entre les neurones et les cellules gliales, les réseaux neuronaux, la neurogénétique, la vision et le traitement du signal, la neuro-inflammation, les maladies rares..., mais aussi dans certains aspects des maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer et apparentées, maladie de Parkinson et pathologie du mouvement, sclérose en plaques, épilepsie), les déficits visuels et auditifs, des pathologies psychiatriques (anxiété, dépression, addiction, schizophrénie, autisme, troubles obsessionnels compulsifs). Ils sont pionniers dans le domaine de la neurochirurgie fonctionnelle (stimulations cérébrales profondes, enregistrements stéréotaxiques intra-cérébraux), des biothérapies (thérapie cellulaire/génique) ainsi que dans le développement des interfaces cerveau-machine.

**La recherche française en neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychiatrie et organes des sens a une production scientifique de haute qualité.** Elle se place au 7ème rang mondial et au 3ème rang européen derrière l'Angleterre et l'Allemagne. En accord avec le dynamisme des équipes de recherche en neurosciences, l'ANR a financé, depuis 2005, 978 projets en neurosciences soit 24,4% des projets attribués en biologie et santé, au niveau européen, 41 « European Research Council » (ERC) (soit 23,5 % des projets des sciences de la vie) ont été obtenus avec une forte proportion dans le domaine des neurosciences cognitives (annexe 1).

**La très grande qualité de la formation universitaire** (Master, Doctorat) fait que nos « docteurs en Neurosciences » sont très recherchés au niveau mondial pour leur opérationnalité immédiate avec pour conséquence négative un « Brain drain » que les conditions nationales d'emploi et d'exercice de la recherche n'arrivent pas à équilibrer par un flux arrivant équivalent de chercheurs étrangers.

**Un des atouts français pour la recherche médicale est la centralisation hospitalière** conférée par la tutelle de l'assistance publique adossée à un fonctionnement en réseau des CHU français. Ceci permet la constitution de cohortes de taille importante. L'excellence de la recherche médicale repose sur le réseau des Centres d'investigation clinique (CIC) qui permettent de garantir une qualité des études cliniques et un recrutement facilité des patients Cette dynamique a été renforcée par les investissements d'avenir FCRIN qui est une plateforme nationale d'infrastructure de recherche clinique maillée avec la structure ECRIN.

**Un autre des atouts français est l'excellente qualité des cursus d'ingénieurs,** dont le niveau de connaissance scientifique initial associé à leur formation d'ingénieur devrait représenter un vivier de très haute qualité pour développer les outils et l'instrumentation dont les neurosciences ont besoin (voir le plan BRAIN de Barack Obama).

**Faiblesses: La Recherche en Neurosciences souffre, en France, de faiblesses organisationnelles.**

**Faible coordination des efforts.** De façon paradoxale alors que la cartographie des forces montre un regroupement en clusters, certains domaines souffrent de la fragmentation des efforts en ensembles sous critiques répartis sur de trop nombreux sites du territoire.

Il existe trop peu de réseaux entre chercheurs travaillant sur des thèmes de recherche proches, générant un manque de coordination préalable à l'articulation de différents niveaux d'explication nécessaire au pilotage et la réalisation de projets d'envergure internationale.

Nombre de réseaux cliniques ont été créés à partir d'opportunités suscitées par des financements associatifs, sans moyen pérenne. Ainsi sont-ils insuffisamment formalisés et ils ne possèdent pas de base de données commune ni aucun personnel dédié pour leur gestion et coordination.

Le nombre trop limité de chercheurs hospitalo-universitaires et de médecins engagés dans la recherche est un handicap pour la recherche clinique et translationnelle, la participation à des études de cohortes de patients et la gestion des ressources biologiques (annexe 7).

**Infrastructures.** Les grandes plateformes pour la genèse et la caractérisation des modèles animaux et l'imagerie, les bases de données, les centres de recherche interdisciplinaire, etc sont en nombre insuffisant. Le domaine souffre de la quasi-absence de centres de ressources biologiques « précliniques » et d'un accès limité aux tissus, fluides et cellules d'origine humaine.

**Un financement trop faible.** Une des faiblesses de la recherche en Neurosciences, Cognition, Neurologie et Psychiatrie est l'insuffisance des financements au regard des enjeux. Par exemple alors que le coût de la Psychiatrie dépasse 100 milliards d'€ le coût consolidé de la recherche dans ce domaine est d'à peine plus de 22 millions d'€.

L'effort de structuration en réseau initié par les investissements d'avenir a été très insuffisant puisque seul 11,45% de ces investissements en biologie et santé ont été alloués aux neurosciences. Au plan européen, les équipes françaises ne sont pas assez impliquées dans les demandes de financements. A titre d'exemple, dans le plan FP7, les projets en Neurosciences représentent seulement 13% des projets en santé.

Les moyens financiers dédiés à des opérations d'attractivité ne sont pas suffisamment incitatifs et attractifs au regard de la très forte compétition internationale dans le domaine.

Les PHRC sont essentiellement attribués à des essais multicentriques thérapeutiques et non à des études de physiopathologie. Les financements sont cloisonnés, entravant la complémentarité entre les projets de recherche clinique (PHRC) et ceux de recherche plus fondamentale.

**Les carences en accompagnement de la recherche.** La recherche souffre de carences persistantes dans les procédures d'accueil de nouvelles équipes et de chercheurs étrangers. Plus généralement, la très grande qualité des forces de recherche se trouve disqualifiée par la lourdeur administrative qui limite la réactivité des équipes de recherche. Si la France n'est pas assez porteuse de grands réseaux européens, c'est en partie par manque de visibilité des équipes mais plus encore (par comparaison aux autres membres de l'UE) le fait de la faiblesse logistique du soutien technico-administratif à la soumission/montage des projets et à leur exécution.

**L'industrie pharmaceutique se désengage de la recherche en Neurosciences,** mettant en péril le développement de nouveaux traitements des maladies du système nerveux. Il est donc essentiel de favoriser les collaborations avec tous les acteurs la sphère industrielle (annexe 5).

**Formation.** Malgré l'excellente formation des ingénieurs (voir ci-dessus), leur implication dans la recherche et en particulier dans le domaine des neurosciences, et notamment insuffisante, pour des raisons historiques et d'organisation de l'enseignement supérieur et le faible nombre de postes disponibles pour les projets de recherche

L'ensemble des faiblesses identifiées se traduit par une pénalisation et/ou sous-représentation de certains domaines comme la neurophysiologie, la bioinformatique, l'analyses multi-échelles et la modélisation, et, des difficultés en recherche clinique neurologique, psychiatrique ou en neuro-vasculaire, dans des disciplines tels que le sommeil, la douleur ainsi que dans des domaines transversaux, inter-ITMO, neuro-endocrinologie, neuro-gastroentérologie, neuro-immunologie par exemple, sans oublier les nouvelles technologies pour la santé. Pour l'essentiel, ces faiblesses traduisent un manque de moyens (humains, financement) au regard des enjeux (cf l'exemple de la psychiatrie mentionné plus haut).

## **Sujets au front de la science**

**La compréhension du cerveau demeure une des "frontières" majeures pour la connaissance, aussi importante que la question de l'origine de l'univers ou de la vie.** Pour ne citer que quelques exemples : Le code neural (c'est-à-dire de la façon dont sont encodées, stockées et traitées les informations dans notre système nerveux) reste largement à décrypter. Quels sont les mécanismes de reconnaissance des objets et des actions ? Sont-ils communs à toutes les espèces ? Y-a-t-il des algorithmes communs au traitement par le cerveau de toutes nos modalités sensorielles ? Comment avons-nous conscience d'être ? Quels sont les mécanismes qui sous-tendent nos pensées ? Comment émergent les mécanismes mentionnés ci-dessus lors de l'ontogénèse et comment sont-ils maintenus/réparés tout au long de notre vie jusqu'aux altérations lors de notre sénescence ?

**Le cerveau et le système nerveux en interaction avec l'environnement.** Mis à part ses connexions avec les organes des sens, l'exploration moderne du fonctionnement du système nerveux (et du cerveau) s'est faite en le déconnectant le plus souvent de ses implications émotionnelles et ses interactions avec les grands systèmes physiologiques.

Comprendre les interactions entre fonctions supérieures du cerveau et fonctions physiologiques (système immunitaire, axe gastro-intestinal, nutrition et métabolisme...) permettrait d'aborder sur des bases rationnelles les pathologies liées au stress (cf troubles liés au stress post-traumatique) et les troubles dits psychosomatiques et, réciproquement, de comprendre comment des affections périphériques (ou des « interventions » périphériques comme l'activité sportive) retentissent sur le fonctionnement psychique.

**La complexité des pathologies neurologiques et psychiatriques.** Malgré les avancées considérables dans la compréhension de l'origine des maladies neurologiques, psychiatriques et des organes des sens, nous ne disposons toujours pas de traitements efficaces pour corriger les symptômes et bloquer l'évolution de la grande majorité d'entre elles. Cet échec relatif est expliqué au moins en partie par une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux que nous commençons à appréhender à l'aide des analyses sur génomes entiers. Toutefois, de nombreux autres facteurs comme des facteurs épigénétiques, des phénomènes de compensation, auto-entretien du processus pathologique, le vieillissement viennent augmenter considérablement le nombre de paramètres à prendre en compte pour comprendre les phénomènes à l'origine et de la progression des maladies du système nerveux et des organes des sens.

**Pathologie : Passer du lien corrélatif à une relation causale.** Comprendre la complexité des symptômes observés dans les maladies neurologiques et psychiatriques constitue toujours un défi pour la recherche clinique. Pour cela il faut renouveler l'approche basée sur l'étude des corrélations anatomiques, fonctionnelles, cliniques et biologiques (génétiques comprises). Il convient de reproduire les lésions ou les dysfonctionnements in vivo chez l'animal afin de passer du lien corrélatif à une relation causale. Il s'agit enfin par des manipulations pharmacologiques, comportementales et/ou neurochirurgicales d'interférer avec les symptômes moteurs et/ou cognitifs induits dans le modèle, afin de restaurer un comportement normal. Cette étape est particulièrement délicate lorsqu'il s'agit d'aborder les troubles cognitifs, les troubles du comportement ou de la personnalité qui sont propres à l'espèce humaine. Le développement de modèles expérimentaux en psychiatrie constitue donc encore un écueil de la recherche en psychiatrie et en cognition et certaines questions nécessitent d'être abordées par des modèles expérimentaux chez l'homme, par exemple par l'exposition à certaines substances pharmacologiques ou la conception de modèles cognitifs

**Vers la médecine personnalisée.** Le développement de traitements personnalisés pour les maladies neurologiques et psychiatriques représente un défi plus que dans d'autres domaines car pour la grande partie d'entre elles les traitements sont peu ou pas efficaces. Il conviendra d'identifier des groupes de répondeurs ou non répondeurs, des personnes à risque d'effets indésirables graves de ces thérapeutiques grâce à des stratifications des patients prenant en compte de multiples paramètres, cliniques et épidémiologiques et de marqueurs biologiques et pharmacogénomiques, en incluant les populations aujourd'hui insuffisamment étudiées comme les enfants et les personnes âgées. Pour cela il faudra être en mesure d'analyser un grand volume de données ce qui constitue aussi un verrou technologique (annexe 4).

## **Ruptures technologiques ou méthodologiques et levée des verrous technologiques, conceptuels, sociologiques**

**La problématique du saut d'échelle et de l'interdisciplinarité.** Le système nerveux (plus particulièrement le cerveau) est un système très complexe. Il est composé d'un grand nombre d'entités hétérogènes qui interagissent à différentes échelles d'organisation spatiale (moléculaire, cellulaire, réseaux intercellulaires, organe, organisme, environnement...) et temporelles (de la milliseconde à l'année) pour créer des structures et des comportements collectifs non réductibles au comportement individuel des éléments constitutifs. La compréhension des mécanismes du cerveau et de ses pathologies nécessite d'avoir la capacité (instrumentale et organisationnelle) d'acquérir les données pertinentes pour chaque niveau d'organisation, de pouvoir les analyser, et de les corrélérer avec les informations obtenues aux niveaux de complexité inférieurs et supérieurs. Ceci implique de résoudre plusieurs problèmes d'ordre technologique et méthodologique. Les progrès dans l'exploration du fonctionnement/dysfonctionnement du cerveau dépendront donc de la capacité à développer une interaction entre biologistes/cliniciens et les disciplines relevant des sciences de l'ingénieur, de la chimie, de la physique, de l'informatique et des mathématiques (annexe 3).

**L'augmentation des capacités d'observation physique en temps réel.** Les neurosciences nécessiteront le développement de nouvelles approches en collaboration avec des chimistes (marqueurs, outils de visualisation, spectrométrie de masse, RMN...), ou de physiciens (microscopie, utilisation des rayonnements, instrumentation...). Les progrès rapides de l'exploration du système nerveux/neurosciences dépendront du développement de nouveaux moyens d'observation (multi-dimensions en temps réel) *in vitro* et *in vivo* à tous les niveaux d'organisation (microscopique : moléculaire et cellulaire ; mésoscopique (réseaux de cellules, grandes assemblées), et macroscopiques (toute ou partie du cerveau, par l'utilisation d'imagerie 4D (imagerie fonctionnelle IRMf et Magnéto-encéphalographie...) avec une résolution temporelle comparable à la vitesse de transfert des signaux transmis dans le cerveau (résolution temporelle jusqu'ici permise par certaines approches d'électrophysiologie cellulaire). La combinaison de ces capacités d'observation physique avec les multiples ressources qu'apportent les modèles animaux (des invertébrés aux primates non-humains), les nouveaux outils moléculaires, les techniques de modification génétique (transgénése de nombreux modèles animaux) permettront de réconcilier les méthodes d'analyse réductionnistes et intégratives, pour suivre la dynamique spatiale et temporelle des interactions moléculaires et cellulaires. *In vivo*, ils permettront une combinaison avec les autres méthodes d'exploration fonctionnelle. Ceci implique la banalisation des techniques d'optogénétique, d'imagerie et du traitement du signal dans les laboratoires ou au niveau de plateformes spécialisées à accès partagés (annexe 3).

**Les approches à haut débit.** Les progrès très rapides des technologies de séquençage à haut débit permettent de séquencer des génomes entiers rapidement et à bas coût et d'identifier ainsi des centaines de gènes propres au cerveau, ainsi que des centaines de mutations associées à ses pathologies. La cartographie des structures fonctionnelles du cerveau pose la question des infrastructures et des outils permettant sa réalisation à très large échelle.

De façon générale, la production de masse de données destinées aux analyses multi-échelles implique la création de structures permettant leur production normalisée (processus de type industriel) pour leur intégration dans des programmes internationaux (annexe 3).

**Stockage et traitement des données** La recherche en neurosciences génère de très grands volumes de données (cf. Big-Data) dont la masse augmente très rapidement. Leur taille sera comparable à celles des données produites par les très grands instruments de la physique ou des sciences de l'univers. De ce fait, le stockage des données, et leur traitement seront de nouveaux défis (développement de la bio-informatique et des infrastructures permettant de stocker les données et de les traiter cf data Mining). Les moyens d'analyse et surtout les compétences et la masse critique des chercheurs, ingénieurs et techniciens en bioinformatique doivent être rapidement développés.

**Approches massives *in silico*.** La diversité et le volume de données à prendre en compte nécessiteront de plus en plus une analyse systématique *in silico*. Ceci implique le développement des neurosciences théoriques, de la modélisation et de la simulation. Ainsi, il sera possible de décrire de façon réaliste et intelligible le fonctionnement normal ou pathologique (cf diagnostic). Le recours aux techniques de simulation permettra de prédire une réponse (effet d'un traitement pharmacologique ou chirurgical, changement de comportement face à une situation, criblage *in silico*) testable par l'expérimentation permettant de limiter les expérimentations inutiles. Le développement d'approches massives *in silico* est au cœur du Flagship Human Brain Project récemment retenu par l'UE dans son programme Future Emerging Technologies pour son potentiel à développer de nouvelles perspectives dans l'approche du cerveau de l'homme, de ses maladies et de leur traitement pharmacologique ainsi que de nouvelles technologies de computation et de robotique. Son succès sera conditionné notamment par l'accès à de très grandes plateformes Européennes de calcul d'informatique à haute performance via l'interaction avec des équipes de neurosciences théoriques qui vont faire émerger la compréhension et assurer la coordination entre les ressources neuro-informatiques (annexe 2,3).

**Diversifier les modèles animaux pertinents et développer des conditions d'élevage permettant l'expression des phénotypes complexes.** Depuis une vingtaine d'années le nombre de modèles animaux s'est fortement réduit en mettant l'accent sur la production quasi industrielle de souris transgéniques. Or, la complexité des problèmes à résoudre dans le domaine des Neurosciences va au-delà de ce que peuvent apporter les modèles murins. Il est donc nécessaire de (re)développer de nouveaux modèles animaux (modèles invertébrés, oiseaux, rat et petits mammifères, et primates non-humains). Les conditions d'élevage intensif des grandes plateformes de production animalière retentissent très négativement sur les comportements, performances cognitives, etc, empêchant ainsi la détection des phénotypes complexes résultants de manipulations génétiques ou du vieillissement. Ceci implique de développer de nouvelles animaleries avec des environnements enrichis.



**L'identification des mécanismes à l'origine des pathologies par le renforcement de la recherche translationnelle.** Le développement d'une approche de recherche translationnelle est indispensable pour combler l'espace existant entre découverte fondamentale et application thérapeutique et, accélérer le passage des découvertes scientifiques vers des applications pratiques. Recherche biologique fondamentale et médicale sont séparées par une frontière ténue et leur fertilisation par des questionnements croisée source de synergie. L'essaimage de la recherche fondamentale vers la recherche clinique est source d'innovation thérapeutique, les cliniciens produisent des observations qui conduisent les biologistes vers de nouvelles interrogations. Ce type de recherche en va-et-vient du plus « fondamental » au plus « appliqué » connaît actuellement un fort essor outre-atlantique ainsi que dans les clusters asiatiques au Japon, en Chine ou encore à Singapour. Celle-ci suppose de rassembler un ensemble de compétences à la fois pluridisciplinaires (physique, chimie, biologie, clinique) et pluri-institutionnelles (académiques, cliniques, industrielles) au sein d'infrastructures de recherche dédiées et significativement dotées d'un ensemble de moyens lourds ou mi-lourds à fort caractère innovant. Outre des besoins renforcés en technologies de pointe, ces infrastructures de recherche translationnelle doivent être dotées d'outils et de méthodologies spécifiques, applicables aussi bien au niveau pré-clinique que clinique (« omics », imagerie IRM, spectroscopie RMN, imagerie TEP, études comportementales, etc.), afin de faciliter la translation - dans les meilleurs délais - des concepts les plus originaux (biomarqueurs, méthodes de suivi lésionnel et thérapeutique, outils diagnostiques, ...) vers une utilisation au lit du malade. Ces structures/équipes de recherche ont besoin d'inventer des savoir-faire spécifiques permettant à la fois la mise en œuvre d'un large continuum préclinique-clinique d'expertises tout en « s'imposant » une focalisation sur quelques thématiques ciblées. Enfin ces structures nécessitent le développement des profils MD-PhD, et leur maintien sur des postes adaptés et valorisés, afin d'avoir des chercheurs qui s'impliquent professionnellement dans ce domaine.

**Le renforcement du partenariat industriel et avec les autres disciplines.** Les structures de recherche de soins ont pris conscience de l'importance d'associer rapidement les industriels à la recherche d'amont pour développer des applications médicales et sociétales majeures. Mais il convient de faciliter ces rapprochements. Une attention particulière devra être portée à l'implication rapide des industriels dans la validation, la prédictivité des modèles, le développement de structures capables de traiter de grandes quantités de données, la mise en place de cohortes de patients pour renforcer la recherche physiopathologique mais surtout pour valider l'efficacité des traitements. La France a un retard important dans l'analyse du ratio coût/efficacité des modes de prise en charge des malades et des traitements. Ceci est probablement dû au cloisonnement entre sciences biologiques et médicales d'une part, et SHS ou sciences économiques d'autre part. Dans ce contexte, la centralisation française est pourtant un atout conséquent pour lequel il conviendrait de faciliter la mise en corrélation des données cliniques issues des cohortes avec la masse de données engrangées dans les bases de données de l'assurance maladie. En raison des charges financières importantes provoquées par les maladies du système nerveux et du vieillissement de la population, la recherche de l'efficience de nos systèmes de soins devient une priorité pour notre pays.

### **III. Propositions**

#### **Priorités organisationnelles : structuration lourde et structuration légère**

Les organisations territoriales des soins et de la recherche ne répondent pas strictement à la même logique organisationnelle.

**Recherche.** Une meilleure performance de la recherche (surtout pour les aspects fondamentaux) peut être obtenue en optimisant (cf spécialisation) le regroupement des forces en des sites au nombre restreint afin d'atteindre une masse critique d'équipes à proximité d'un ensemble performant de plateformes expérimentales et/ou animalières spécialisées. Deux types –non exclusifs- de sites peuvent être envisagés au niveau national :

- 1) des regroupements permettant une exploration verticale des divers niveaux de complexité incluant les aspects pathologiques et cliniques (cf campus coexistant avec des sites de recherche clinique)
- 2) des regroupements permettant d'aborder sur un même site divers niveaux de complexité du système nerveux en très étroite interface avec d'autres disciplines (la physique, les mathématiques, l'informatique, les sciences de l'ingénieur, la chimie et les sciences de l'homme et de la société, en particulier la psychologie expérimentale indispensable aux neurosciences cognitives).

**Soin.** Même si une certaine masse critique est certainement requise pour mener une recherche clinique et de soin de haut niveau, il est aussi nécessaire d'assurer une prise en charge des malades sur l'ensemble du territoire français (cf. unités neurovasculaires développées dans le cadre des plans AVC, centres de prise en charge de la douleur, ...). Garantir l'accès au soin impose de maintenir un enseignement médical et des structures de prise en charge de qualité de façon équilibrée sur l'ensemble du territoire. Garantir la plus haute qualité de soin impose un maillage entre les structures à visée purement clinique, les Centre de Recherche Clinique, les CIC, les centres de recherche translationnelle plus spécialisés (comme le réseau national de centres experts pour les pathologies psychiatriques sévères) et les centres de recherche préclinique et les centres de recherche fondamentale.

#### **Structuration en réseau de la recherche fondamentale jusqu'à l'offre de soin.**

La création de réseaux de type Groupements de Recherche multi-organismes (GDR AVIESAN) pourraient répondre à la problématique évoquée ci-avant en structurant la communauté des chercheurs et des cliniciens d'un domaine scientifique et médical donné et de développer des recherches innovantes et pluridisciplinaires sur des axes thématiques porteurs ciblés du domaine.

Les GDR (outils déjà utilisés pour structurer la recherche 'fondamentale') sont des organisations légères en réseau qui permettent :

- 1) de mettre en œuvre des synergies effectives et favoriser le développement de recherches innovantes et multidisciplinaires ;
- 2) de mettre en place des outils de diffusion de l'information scientifique et technique et d'animation scientifique ;
- 3) de promouvoir le partage des compétences, les échanges de savoir-faire et l'accès aux plateaux technologiques ;

4) de favoriser la formation des jeunes chercheurs (ateliers, écoles, stages de recherche) et

5) de favoriser les liens avec les entreprises dans le cadre de la valorisation et du transfert des connaissances.

Les GDR permettent aussi (cf expérience du GDR Psychiatrie) de répondre à la demande des associations de malades et aux communautés de chercheurs et de cliniciens travaillant dans un domaine pathologique en leur donnant une plus grande visibilité. Notre souhait est sous l'égide d'AVIESAN de structurer ainsi les communautés en débutant par celles qui en ont exprimé le souhait (le domaine de l'AVC, la maladie de Parkinson, la Sclérose en Plaques, l'Epilepsie, le Sommeil...). La prolongation du plan Alzheimer étendu à d'autres maladies neurodégénératives s'inscrit également dans cette dynamique. Ces GDR permettraient de répondre à la demande des politiques qui mettent en place des plans ciblés sur des pathologies spécifiques pour lesquelles des moyens sont souvent déjà alloués via les EPST ou l'ANR mais qui manquent de structuration.

### **Priorités scientifiques, technologiques, médicales**

L'ITMO Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie et Psychiatrie veut d'emblée réaffirmer le principe d'une continuité entre les recherches en biologie fondamentale et en physiopathologie des maladies humaines. L'ouverture vers les autres domaines de la biologie et les autres sciences (chimie, physique, mathématiques, ingénierie, sciences humaines et sociales) doit en même temps être la plus large possible.

Les objectifs de l'ITMO sont de promouvoir la qualité des recherches et créer des capacités d'innovation et d'investigation dans la recherche en neurosciences fondamentales et cliniques (neurologie, psychiatrie et déficits sensoriels) de manière à renforcer la communauté neuroscientifique en France et à améliorer sa position concurrentielle sur la scène internationale.

Dans ce but, l'ITMO a identifié deux grands axes de recherche prioritaires et complémentaires.

### **Organisation, développement et évolution au cours du temps du fonctionnement du système nerveux et des organes des sens en interaction avec son génome et l'environnement**

Le cerveau humain comporte  $10^{11}$  neurones chacun connecté à des milliers d'autres, et environ 10 fois plus de cellules gliales. L'extraordinaire capacité de traitement de l'information par le cerveau dépend des propriétés individuelles et collectives de ces cellules qui sous-tendent une organisation structurale complexe. Les concepts qui régissent notre compréhension du système nerveux et de ses dysfonctionnements évoluent considérablement. Ainsi, si l'idée d'une sélection des connexions neuronales par l'activité des neurones était depuis bien longtemps proposée, on sait aujourd'hui que tous les niveaux d'organisation du système nerveux (expression des gènes, trafic moléculaire intracellulaire, compartimentation subcellulaire, formation/stabilisation/force des connexions synaptiques) ainsi que la composition des circuits neuronaux, tirent l'essentiel de leurs propriétés d'une dynamique de comportement dont la nature et l'ampleur étaient jusqu'ici insoupçonnées. Elle opère non seulement durant le développement, mais aussi lors de la maturation de l'adolescence et à l'âge adulte.

Elle porte l'empreinte du dialogue avec l'environnement, celle de l'expérience et de la mémoire; d'où l'essor considérable des neurosciences dites sociales et affectives au cours des 15 dernières années (encore trop peu représentées sur le territoire national). C'est par les avancées technologiques, celle de l'imagerie en particulier et à tous niveaux, le développement d'outils d'analyse et de modélisation et par la rencontre de divers champs disciplinaires que bien des théories émises antérieurement sont devenues testables et que de nouveaux concepts sont élaborés (celles concernant la conscience par exemple). En plus de ces enjeux généraux, trois aspects plus spécifiques de l'espèce humaine doivent être soulignés : la perception, les fonctions cognitives chez l'homme et le développement cognitif de l'espèce humaine.

**Pour répondre à ces objectifs l'ITMO a identifié 4 axes de recherches scientifiques qui doivent être soutenus de façon prioritaire :**

- a) Décrypter le mode d'organisation du système nerveux et le code neural**
- b) Promouvoir les travaux permettant une meilleure compréhension des bases neurales des grandes fonctions sensorielles, motrices, cognitives, émotionnelles et comportementales et de leurs interactions avec le monde extérieur et de leurs dysfonctionnements.**
- c) Identifier les règles d'interactions du cerveau humain avec le monde qui l'entoure**
- d) Etablir le rôle respectif des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux au cours du développement, l'existence et le vieillissement normal du système nerveux**

**Mise en application :** ces grandes priorités thématiques impliquent le développement de la production à haut débit de données expérimentales, leur stockage, et leur traitement. Ceci nécessite de développer/renforcer les plateformes de production de données expérimentales, de développer de nouvelles instrumentations pour les laboratoires, ainsi que des infrastructures permettant de stocker les données et de les traiter. Du fait de la spécificité des données à traiter, ceci implique le développement de nouveaux aspects de la bio-informatique ciblés sur les neurosciences et la cognition. De nouvelles animaleries « intelligentes » permettront d'explorer, sur des modèles animaux renouvelés, le fonctionnement du système nerveux (phénotypes complexes, conséquences comportementales et cognitives des manipulations génétiques, suivi des aspects développementaux à long terme, vieillissement).

Ces priorités de recherche recoupent en partie celles du Flagship Européen Human Brain Project dont le but ultime est la modélisation/simulation du cerveau humain. Cet objectif implique cependant une recherche fondamentale biologique active à tous les niveaux de fonctionnement du cerveau afin d'abonder les bases de données nécessaires à la modélisation/simulation du cerveau sain ou pathologique. La contribution française demandée pour ce projet Européen de 1200 M€ (total en dix ans) est de 70 M€ ce qui pose clairement la question de son financement sans assécher le soutien aux équipes opérants dans des domaines qui n'entrent pas dans le cadre du Human Brain Project. En retour, environ un tiers du budget total du Human Brain Project sera affecté au soutien à la recherche sous formes d'appels à projets.

## **Recherche translationnelle et à visée thérapeutique**

Parallèlement à l'avancement des connaissances fondamentales, la physiopathologie des atteintes héréditaires du système nerveux, des handicaps sensoriels, des maladies neurologiques et psychiatriques et des troubles du comportement, a connu un développement sans précédent. En effet l'élucidation des bases moléculaires de nombreuses affections du système nerveux a permis de comprendre les mécanismes des maladies, de créer une nosologie fondée sur les processus pathogéniques et de développer des modèles animaux de plus en plus proches de la pathologie humaine. Ces modèles sont indispensables pour étudier les mécanismes de compensation depuis l'échelle moléculaire jusqu'au comportement et pour tester de nouvelles approches thérapeutiques. Ces avancées doivent maintenant se traduire par une amélioration de la prise en charge des patients : diagnostic, prévention, traitement et réhabilitation. Le spectre des modalités de délivrance des agents thérapeutiques va croissant (produits des nanotechnologies par exemple) et la nature même de ces agents se diversifie. A côté de la pharmacologie classique, les cellules souches sont l'objet d'un intérêt considérable, des agents thérapeutiques biologiques (facteurs de croissance, facteurs de survie..) sont activement recherchés et, produit de la recherche fondamentale, les petits ARN interférents viennent prendre place dans l'arsenal de la thérapie génique. De même, les traitements non-médicamenteux qui reposent sur la neurochirurgie fonctionnelle (stimulation cérébrale profonde, interface cerveau machine, ...), la remédiation virtuelle, ... sont en plein essor et doivent être développées.

Le développement de nouvelles approches thérapeutiques efficaces pour les maladies neurologiques, psychiatriques et des organes des sens n'a pas atteint les succès escomptés au regard du fardeau de ces maladies. La conséquence de cet échec est que l'industrie pharmaceutique se désengage progressivement du domaine. Les biomarqueurs (biochimiques, d'imagerie, etc...) suscitent un fort regain d'intérêt depuis une quinzaine d'années avec l'avènement de l'ère des « omiques ». Ils sont aujourd'hui perçus comme l'un des moyens d'optimiser le processus de R&D des industriels. A ce titre, les projections de marché des biomarqueurs sont optimistes avec des prévisions de croissance de 18% par an et près de 12 milliards d'euros estimés en 2012 (Etude du Leem sur les biomarqueurs).

**Pour répondre à ces objectifs l'ITMO a identifié 5 axes de recherches qui doivent être soutenus de façon prioritaire:**

- a) Comprendre les mécanismes à l'origine des maladies neurologiques, psychiatriques et des organes des sens pour les modéliser et identifier des cibles thérapeutiques**
- b) Mieux caractériser les sous types de maladies par l'identification de marqueurs mécanistiques tant sur les modèles de la maladie que sur la maladie elle même**
- c) Comprendre les différents stades des maladies par l'identification de marqueurs de stade des maladies avec en particulier des marqueurs de la phase prodromique de ces maladies permettant d'introduire le traitement le plus précocément possible**

- d) Analyser le bénéfice-risque des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques par l'étude de biomarqueurs d'efficacité et de toxicité**
- e) Etudier des mécanismes génétiques et des variations individuelles de la réponse aux traitements par l'analyse de biomarqueurs pharmacogénomiques**

**Mise en application.** L'intérêt de développer les biomarqueurs se retrouve au centre des priorités précédemment exposées pour la Psychiatrie et la Neurologie afin de favoriser à la fois la recherche sur les mécanismes physiopathologiques, le suivi de l'efficacité thérapeutique des nouveaux traitements et enfin, l'exploitation des cohortes de patients, et le développement de nouvelles cohortes de sujets prodromiques ou à risque de troubles psychiatriques, en particulier lors d'essais multicentriques nationaux ou internationaux. Il regroupe aussi les approches précliniques et cliniques dans une démarche de recherche translationnelle. Il pourrait être stimulé par une nouvelle action programmatique.

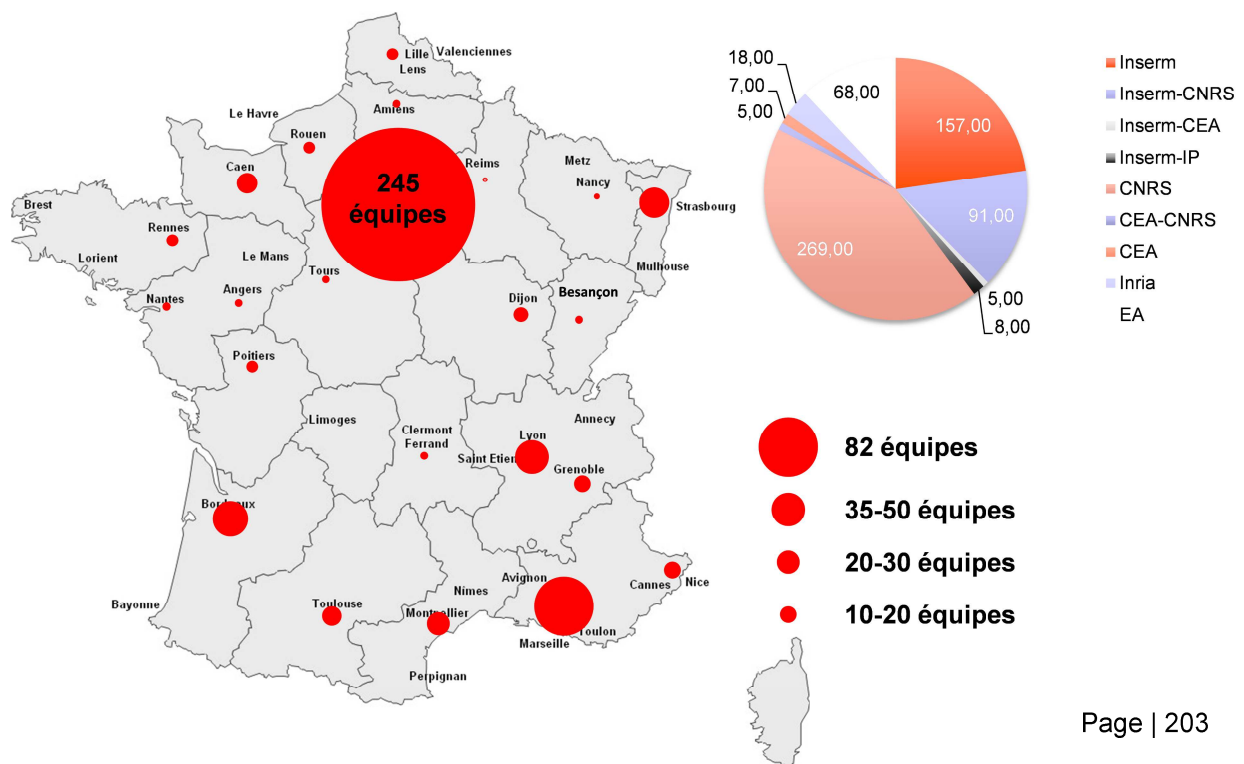
Les actions en cours (psychiatrie, pathologies neurodégénératives) devront être soutenues et prolongées. La prolongation du plan Alzheimer et son extension à d'autres maladies neurodégénératives est en cours et devrait permettre de participer à cette mise en application. Une possibilité serait la prolongation sur plusieurs années du programme ANR SAMENTA (santé mentale) comprenant parmi ses volets des plans récemment finalisés (cf plan Autisme) et des priorités reconnues (addictions, handicap psychique). La prolongation sur un périmètre élargi du programme MALZ permettrait de soutenir le vaste problème des maladies neurodégénératives.

## Annexe 1 : Etat des lieux de la recherche en Neurosciences

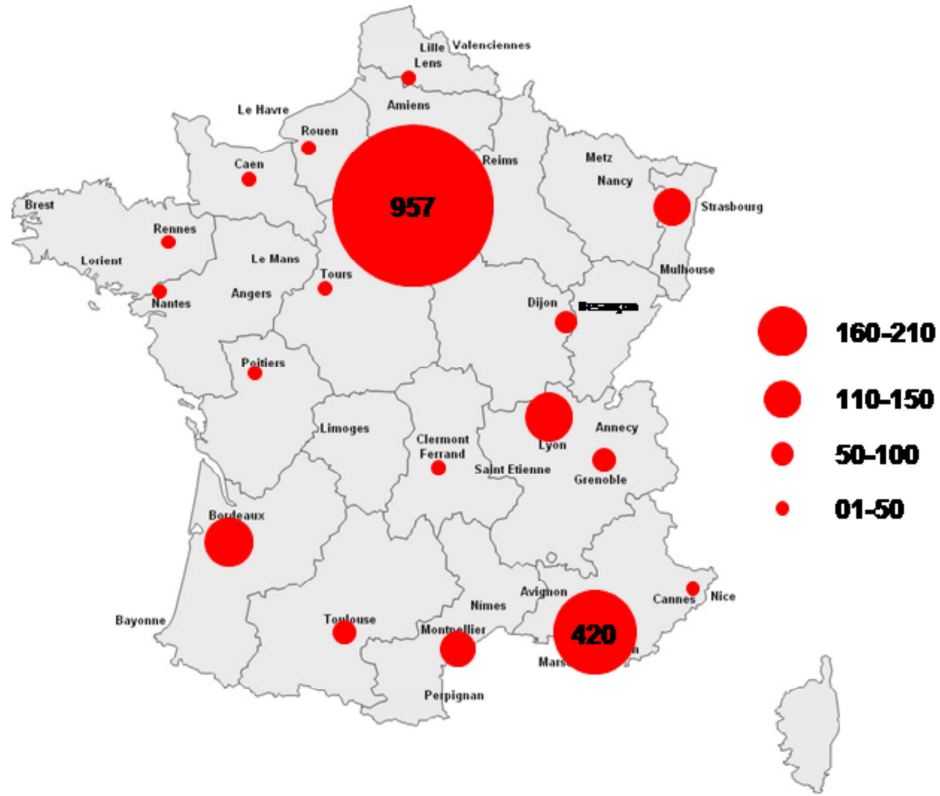
La recherche, en France, dans le domaine des Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie et Psychiatrie regroupe un vaste champ de recherche qui porte sur l'organisation et le fonctionnement du système nerveux tout au long de la vie des organismes. Ce domaine forme un vaste continuum, de la molécule à la pensée, qui comprend toutes les recherches portant sur l'organisation et le fonctionnement normal ou pathologique du système nerveux, et tout ce qui détermine et affecte les comportements. Son retentissement économique est considérable, au premier rang par l'impact des pathologies neurologiques, psychiatriques et des organes des sens, et aussi dans des domaines comme les Sciences de l'Education, de l'Economie, ...

Les Neurosciences représentent environ 20-22% des activités des sciences de la vie. Les deux principaux acteurs de recherche en Neurosciences en France sont le CNRS et l'INSERM qui par leur association avec les Universités couvrent à part égale (tant en force que qualitativement) environ 80% du domaine en ayant des spécificités propres (Neurosciences fondamentales également partagées, Neurosciences cognitives au CNRS, Neurologie et Psychiatrie à l'INSERM). Les autres EPST concernés sont le CEA, INRA, INRIA, Institut Pasteur, EPHE, EHES, etc. Les 624 équipes rattachées à l'ITMO Neurosciences Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie impliquent un effectif d'environ 3800 personnes dont 2500 chercheurs et 1280 ITA. Ces effectifs sont essentiellement regroupés sur quelques sites de taille critique qui regroupent une fraction importante des agents statutaires (Paris 38%, Marseille 17%, Lyon 9%, Bordeaux 7%, Strasbourg 5%, Montpellier 4%, ...).

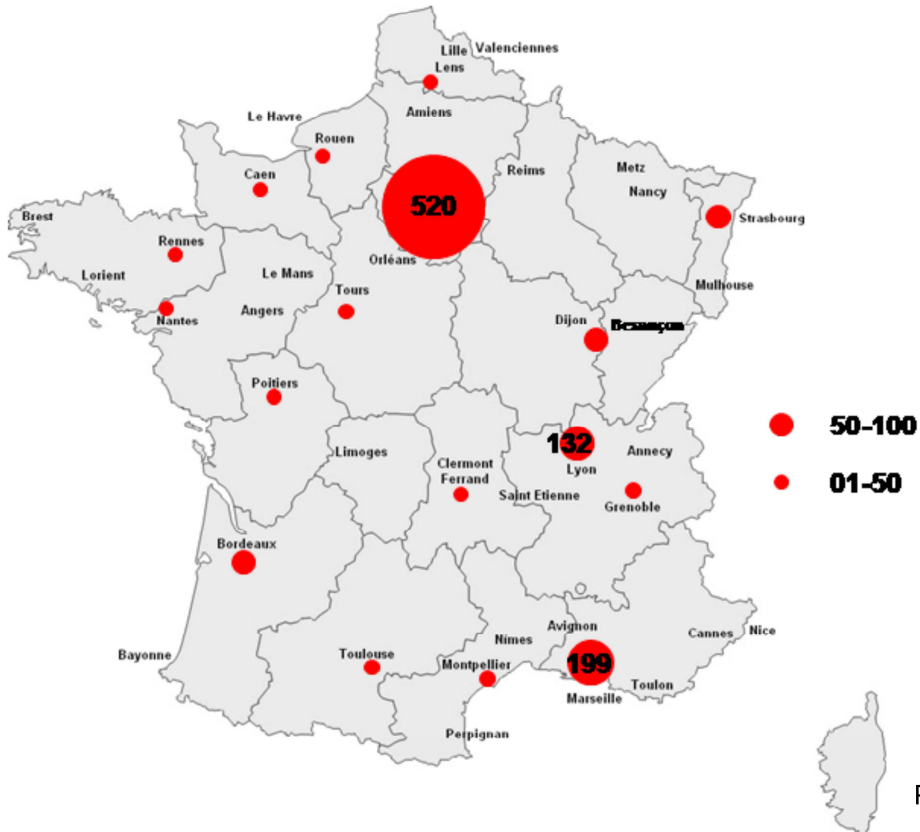
### Equipes de recherches en Neurosciences



### Distribution géographique des chercheurs en Neurosciences



### Distribution géographique des ingénieurs et techniciens en Neurosciences





La recherche en Neurosciences en France peut être fière d'un certain nombre de centres ou de regroupement d'excellences répartis sur le territoire : le NeuroPôle de Bordeaux (Institut François Magendie, Institut des Maladies Neurodégénératives et Institut Interdisciplinaire de Neurosciences); Le NeuroPôle de Strasbourg (Fédération de recherche universitaire) ; l'Institut de Neurobiologie de la Méditerranée (INMED) et l'Institut des Neurosciences de la Timone (INT) à Marseille ; l'Institut des Sciences Cognitives à Lyon ; l'Institut des Neurosciences de Grenoble (GIN) à Grenoble ; l'Institut des Neurosciences de Montpellier (INM) et l'Institut Génomique Fonctionnelle (IGF) à Montpellier ; le centre des Sciences du goût à Dijon, l'Institut des Neurosciences Alfred Fessard (INAF) à Gif sur Yvette ; l'Institut de la Vision, l'Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière (ICM), l'Institut de Biologie de l'Ecole Normale Supérieure (IBENS), le Centre Interdisciplinaire de Recherche en Biologie (CIRB), l'Institut du Fer à Moulin à Paris,...), de départements thématiques « neurosciences » prestigieux à l'Institut Pasteur, de Fondations prometteuses (FondaMental, Voir et Entendre, NeuroDis, Ecole des Neurosciences de Paris-Ile de France, NRJ...)

## **Bibliométrie**

Une partie important des travaux scientifiques et médicaux en Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie et Organes des Sens est regroupée dans les journaux indexés dans 2 grandes catégories du Web Of Sciences de Thomson Reuters ; « Neurosciences » et « Clinical Neurology ». D'autres spécialités des Neurosciences sont couvertes par 5 sous domaines ; « behavioral sciences » « Neuroimaging », « Ophthalmology », « Otorhinolaryngology » et « Psychiatrie ». Ces journaux ne couvent pas l'ensemble des recherches reliées aux Neurosciences puisque des travaux du domaine peuvent aussi être publiés dans les journaux généralistes tels que Science, Nature, PNAS et les grands généralistes médicaux NEJM, JAMA, Lancet, J Exp Med, JCI.

Dans la présente étude, un module InCites de Thomson Reuters a été utilisé pour calculer les indicateurs des 7 catégories thématiques. La base InCites contient l'ensemble des publications du Web Of Sciences avec une mise à jour annuelle et les nombres de citations des publications de 2004 à 2011 dans l'étude correspondent aux citations reçues jusqu'à la date du 31 décembre 2012.

	2004 - 2007			2008 - 2011		
	Nb pub	citations	ICm normé (rang monde)	Nb pub	citations	ICm normé (rang monde)
Neurosciences	6238	140761	0,99 (6 <sup>ème</sup> )	6803	44023	1,07 (6 <sup>ème</sup> )
Clinical Neurology	3792	71155	1,15 (6 <sup>ème</sup> )	4859	25872	1,23 (6 <sup>ème</sup> )
Behavioral sciences	878	15149	1,00 (6 <sup>ème</sup> )	1166	5926	1,10 (4 <sup>ème</sup> )
Neuroimaging	525	10324	0,95 (7 <sup>ème</sup> )	452	2716	1,06 (6 <sup>ème</sup> )
ophthalmology	1056	9865	0,77 (10 <sup>ème</sup> )	1154	3397	0,91 (10 <sup>ème</sup> )
Otorhinolaryngology	377	3190	1,10 (5 <sup>ème</sup> )	441	1124	1,34 (2 <sup>ème</sup> )
Psychiatry	1668	23075	0,75 (10 <sup>ème</sup> )	2581	8914	0,79 (10 <sup>ème</sup> )

La France est depuis fort longtemps réputée pour la qualité de ses contributions dans différents secteurs des Neurosciences. Certaines équipes et certains chercheurs sont parmi les meilleurs. En dépit du manque notable de soutiens financiers, le nombre des publications dans les différents domaines est en constante progression (6<sup>ème</sup> ou 7<sup>ème</sup> au rang mondiale) et les indexes de citations sont stables ou en augmentation. Depuis une dizaine d'année, les neurosciences françaises se situent 3<sup>ème</sup> rang européen derrière l'Angleterre et l'Allemagne.

### Investissement d'avenirs

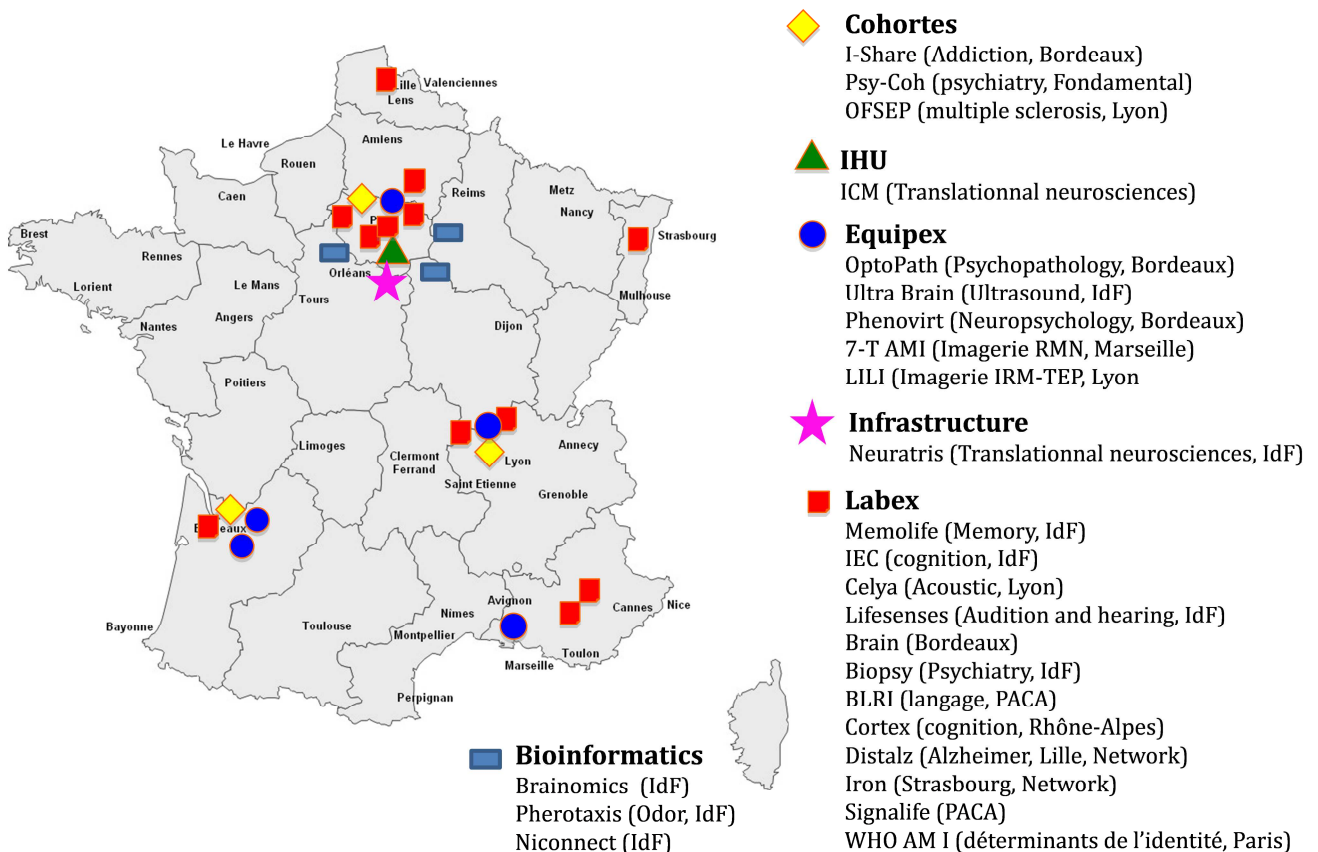
Les investissements d'avenir 2011-2012 ont alloué 2331M€ (191 projets) en « Biologie et Santé » dont 266 M€ (26 projets) en Neurosciences. Ainsi, malgré les enjeux sociétaux que représentent les maladies du cerveau (1 personne sur 3), seul 11,45 % des investissements d'avenir ont été attribués à ce domaine.

Ces investissements concernent les grandes disciplines prioritaires de recherches fondamentales en neurosciences et clinique en neurologie, psychiatrie, sciences cognitives et organes des sens. En particulier, les investissements d'avenir ont soutenus des cohortes dans le domaine de la neurologie, la psychiatrie et l'addiction mais aussi certains projets translationnels de recherche fondamentale / recherche clinique. Les investissements d'avenirs ont été alloués principalement en Ile de France puis en régions Aquitaine et Rhône Alpes, par rapport au nombre d'équipes de recherche en Neurosciences, la région PACA a été très peu soutenue (image ci-dessous).

Ces investissements ont permis d'initier la structuration en réseau d'un certain nombre de centres de recherche ce qui a permis une amélioration des accès aux plateformes techniques, favorisant ainsi le développement d'une recherche innovante.

**Investissements d'avenir: 2011-2012; Biologie et sante: 2331 M€**

Neurosciences: 246M€ (10,55%)



## Financement des projets ANR depuis 2005 en Neurosciences

Depuis sa création en 2005, l'ANR a financé environ 4000 projets en « Biologie et Santé » dont 978 en neurosciences soit 24,4% des projets financés pour un montant total de 375M€ (tableau ci-dessous, source ANR, Jean-Michel Heard et Bertrand Schwartz). Ce succès dans l'obtention de projets financés montre le dynamisme et l'excellence des équipes de recherche en neurosciences.

### Répartition des projets financés pour un montant de 35-50M€/an

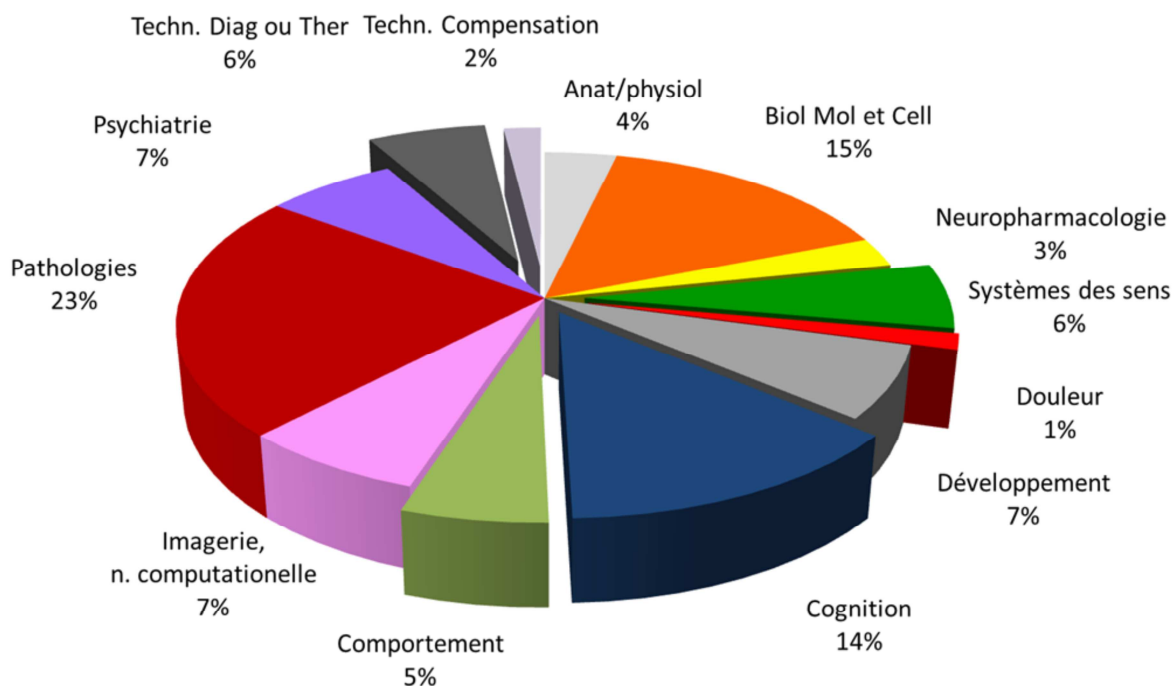
Nb projets	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	TOTAL
Biol/Santé	73	82	85	63	77	42	32	49	<b>503</b>
SHS		4	2	2		4	15	2	<b>29</b>
ERB	5	2	4		2				<b>13</b>
Energie durable	1		3		1	1	1		<b>7</b>
SIMI	1	3		2	3		1		<b>10</b>
Blanc	8	22	14	26	42	71	54	57	<b>294</b>
Blanc People	7	13	14	9	15	20	22	23	<b>123</b>
<b>TOTAL</b>	<b>95</b>	<b>126</b>	<b>122</b>	<b>102</b>	<b>140</b>	<b>138</b>	<b>125</b>	<b>131</b>	<b>979</b>

### 23355 partenaires impliqués

La répartition de ces projets dans les différents domaines des Neurosciences (image ci-dessous) montre que ces financements couvrent la majorité de ces domaines. Nous pouvons néanmoins constater que les domaines tels que la neuropharmacologie ou la douleur sont peu financés alors qu'ils étaient très en pointe dans la recherche française il y a 10 ans. La baisse des financements pour la neuropharmacologie est à mettre en parallèle avec le désengagement des industries privées dans cette recherche, malgré le besoin impérieux de trouver de nouvelles pistes thérapeutiques médicamenteuses pour les maladies du cerveau.

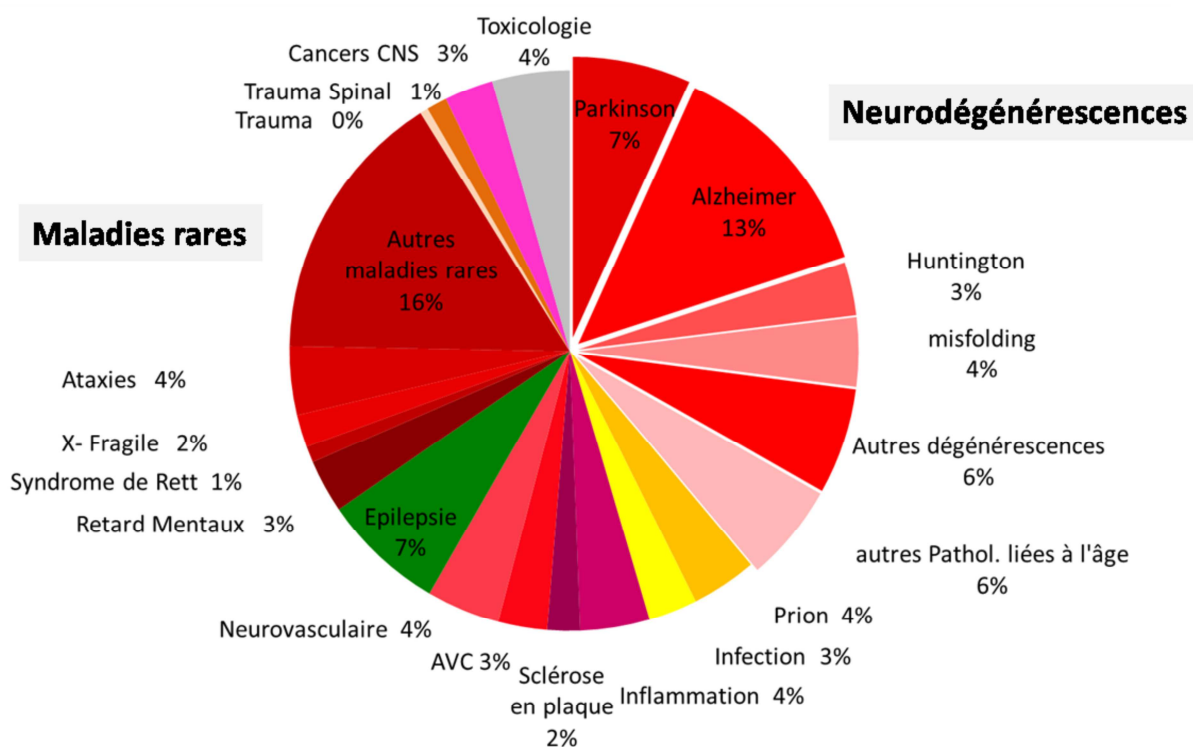
Parmi les projets financés par l'ANR, 30 % des études sont réalisées sur des modèles expérimentaux *in vitro*, les études cliniques sont abondantes et représentent 40% des projets. Notons que par rapport aux autres thématiques en « Biologie et Santé », les recherches sur le primate non humain sont abondantes (3% des projets) en Neurosciences. Notons que l'essentiel des études cliniques concerne les systèmes des sens (60 % sur la vision), la cognition, la psychiatrie et des tests de protocoles d'imagerie de prothèses et de stimulation. A nouveau, il faut déplorer l'absence d'essais clinique d'efficacité de molécules.

### ANR Biologie – Santé: répartition dans les différents domaines



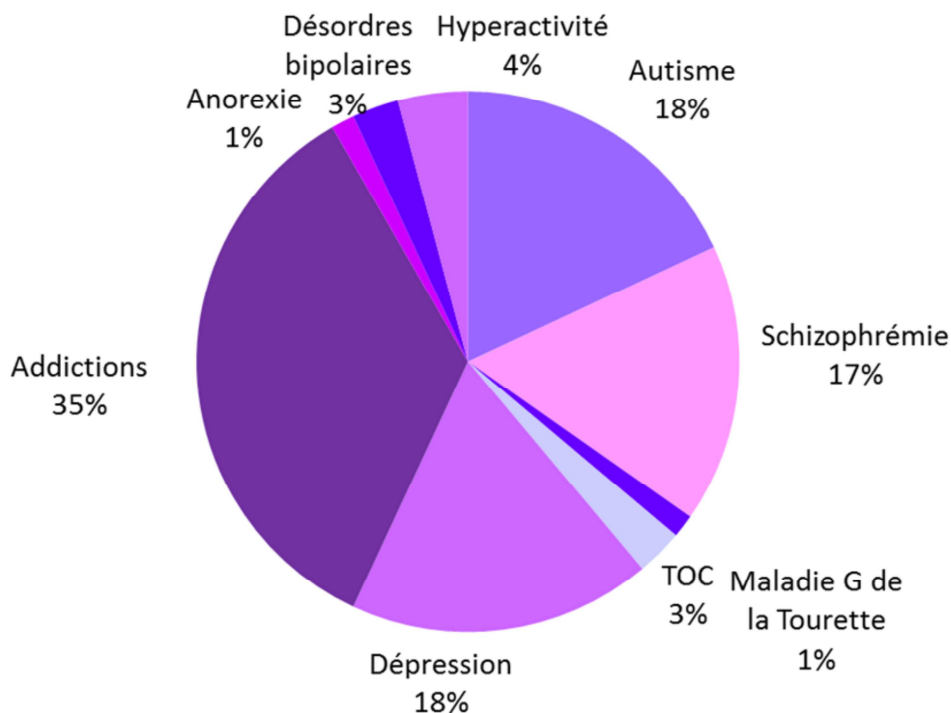
Les projets financés par l'ANR couvrent un large spectre des maladies du cerveau, maladies neurodégénératives, maladies rares et maladies psychiatrique (images ci-dessous)

### ANR Biologie – Santé: répartition par pathologies



Source ANR: Jean-Michel Heard et Bertrand Schwartz

**ANR Biologie – Santé: répartition par pathologies psychiatriques**

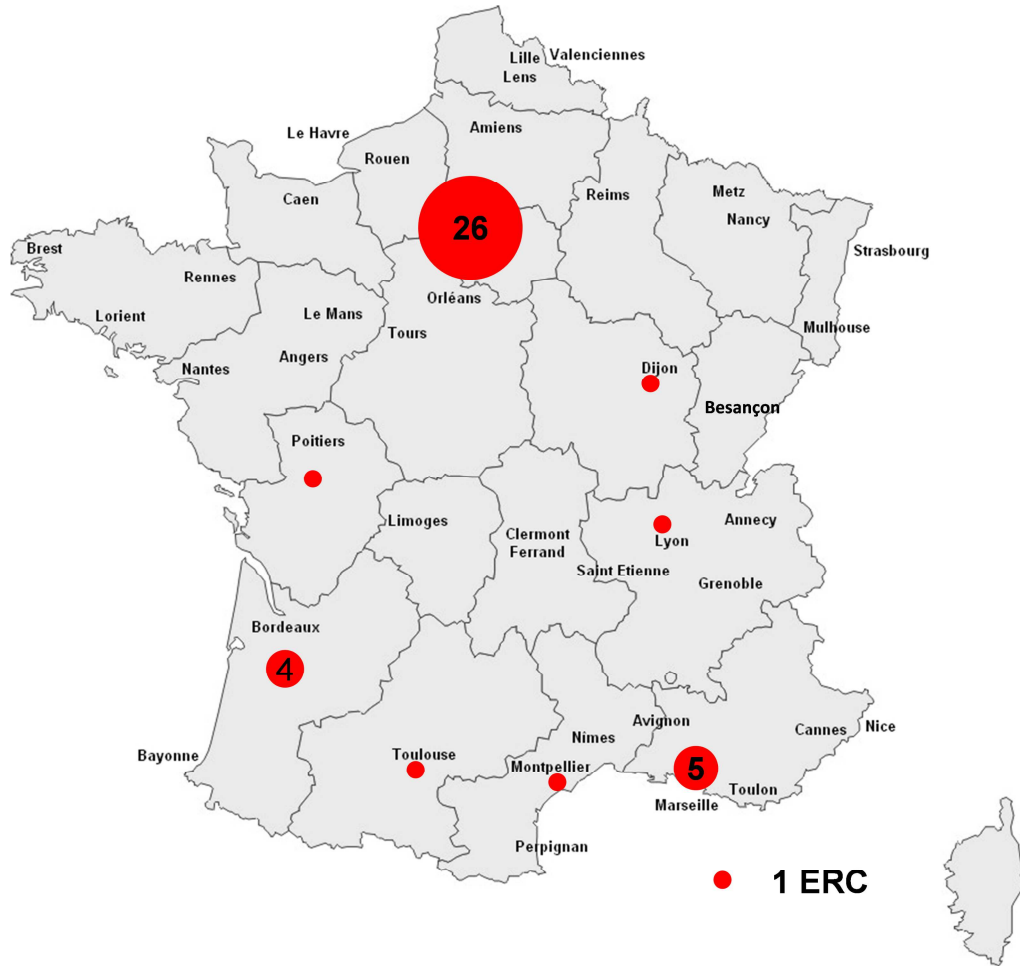


**Source ANR: Jean-Michel Heard et Bertrand Schwartz**

**Financement « European Research Council » ERC depuis 2007 en Neurosciences**

Depuis leur création en 2007, les chercheurs français ont été lauréats de 41 (23,5%) projets ERC parmi les 175 projets attribués en « Biologie et Santé » dont 1 projet hors France. Ces projets ont été obtenus en grande majorité en Ile de France ainsi qu'à Marseille et à Bordeaux (image ci-dessous).

**« European Research Council » (ERC) depuis 2007: 40**



## **Annexe 2 : Les infrastructures / plateformes**

Les découvertes récentes et les nouvelles technologies ont changé la façon dont la recherche est et doit être menée. Les sciences du vivant exigent des plateformes techniques de très haut niveau, y compris des plateformes pérennes de recherche clinique (centres experts, centres de ressources biologiques, plateformes d'explorations), l'accès à de grands équipements et une veille technologique permanente.

La neuroimagerie est un domaine qui se développe avec les plateformes telles que NeuroSpin, MIRCen, ICM, Cyceron, CERMEP mais leur fonctionnement et leur ouverture vers les équipes extérieures doivent être améliorés. En revanche, les centres d'anatomie, d'imagerie et d'électrophysiologie du primate éveillé, auxquels seraient également associés la modélisation de très haut niveau (tel que pratiqué au centre de neurosciences théoriques Gatsby à Londres) manquent ainsi que les centres d'électrophysiologie humaine extra- et surtout intracrânienne, avec interfaces cerveau- machine et robotique. Dans ce cadre, les différents instituts mettent en place une stratégie commune pour le développement de la neuroinformatique en France. L'institut vient de décider de la participation de la France à l'International Neuroinformatics Coordinating Facility (INCF).

Dans ce contexte de pénurie relative, il convient de s'appuyer sur un petit nombre d'infrastructures techniques nationales et européennes (listées dans la roadmap des très grandes infrastructures) qui permettent d'étendre considérablement l'éventail de services disponibles et l'envergure des projets. Les infrastructures cliniques européennes facilitent les études multinationales, capitales pour les essais cliniques, les cohortes, les biobanques, les études génétiques. Ceci implique de dresser l'inventaire des plates-formes existantes, en général communes à plusieurs secteurs de la biologie, y compris celles des génopôles : elles comprennent les plates-formes de protéomique, les centres d'imagerie microscopiques et d'imagerie petit animal ou médicale ; les animaleries pour animaux transgéniques et les centres de phénotypage, etc, ou celles spécifiques des neurosciences et des recherches cliniques en neurologie et psychiatrie et évaluer leurs modes d'utilisation. Le groupement d'intérêt scientifique "Infrastructures en Biologie Santé et Agronomie" (GIS - IBiSA) a été créé en mai 2007 dans le but de coordonner la politique nationale de labellisation et de soutien aux plates-formes et infrastructures en Sciences du Vivant, de promouvoir la mise en place de structures de concertation et de pilotage des plates-formes ainsi que les activités d'animation autour de l'activité des plates-formes. Tout récemment, le GIS-IBISA a ouvert un annuaire Internet des plates-formes labellisées.

### **Stratégies:**

- Promouvoir et maintenir la pérennité des infrastructures utiles à la recherche fondamentale et la recherche clinique;
- Permettre le développement d'infrastructures innovantes;



- Participer activement à l'élaboration ou à l'activité d'infrastructures internationales ainsi que la pérennisation de bases de données (imagerie/anatomie/physiologie/modèles) fonctionnelles et structurelles (cerveau humain et modèles animaux de référence (singe, chat, rat, souris ...)).

**Objectifs:**

- Mettre à la disposition des chercheurs les outils nécessaires aux développements de la recherche interdisciplinaire, la recherche translationnelle et la recherche clinique.

**Mesures:**

**Le soutien financier et humain aux plates-formes techniques :**

- Mise en place d'une coordination entre les financements régionaux et nationaux pour les plateformes de proximité (Instituts, Instituts Fédératifs de Recherche (IFR)...);
- Mise en place d'un programme national d'équipement mi-lourd pour favoriser l'achat d'équipements de proximité dans les laboratoires et les centres de recherche.

**Le développement d'infrastructures innovantes grâce au rapprochement avec d'autres disciplines scientifiques et avec l'industrie:**

- Soutenir et renforcer des plateformes performantes pour la génération de modèles animaux appropriés et prédictifs (y compris chez le gros animal tel que le primate non- humain, le porc et certains ruminants) et des centres dédiés à leur phénotypage (importance de la physiologie et d'une approche multidisciplinaire combinant neuroimagerie, électrophysiologie et comportement moteur, cognitif et adaptatif) qui seront adossés à des laboratoires dont l'activité de recherche s'inscrit dans le domaine;
- Développer les recherches en imagerie (nouveaux agents de contraste intelligents, radiotraceurs spécifiques, séquences IRM) et en reculer les limites des résolutions spatiale et temporelle de toutes ses modalités (imagerie biomédicale, imagerie microscopique *in vitro* et *in vivo*, imagerie optique);
- Soutenir et renforcer les plateformes de haute technologie en génomique, protéomique, métabolomique et biologie systémique de tous types, les plateformes de microscopie de haut niveau, aux frontières des développements méthodologiques nécessaires aux neurosciences, pour disposer d'un ensemble d'équipements compétitifs à l'échelon international. Ces plateformes doivent être adossées à des équipes de recherches performantes en neurosciences pour que la recherche soit le moteur des développements technologiques ; elles doivent contribuer à certains des programmes ESFRI, en particulier Euro-Biolmaging.

- Favoriser le développement des nanotechnologies applicables aux neurosciences (nanomarqueurs biologiques, microcapteurs, nanostimulateurs, interfaces cerveau- ordinateurs, microfluidique...);
- Créer avec l'industrie des plateformes de criblage à haut débit pour l'identification de nouvelles molécules à visée thérapeutique (participation des pôles de compétitivité);
- Développer les concepts et les outils mathématiques et informatiques pour analyser les données obtenues simultanément à plusieurs échelles de l'organisation du vivant et les outils de gestion de grands jeux de données.
- Favoriser l'implantation de services informatiques de traitement des données dans les grands centres de recherche.
- Créer un centre « cognition-éducation » qui ferait la recherche translationnelle entre les neurosciences cognitives et les écoles, y compris le développement de logiciels d'éducation et de rééducation, et l'évaluation des politiques scolaires avec des méthodes de type épidémiologique.

**Le soutien de plates-formes techniques indispensables à la recherche en Neurosciences et leur extension au niveau européen:**

- Créer des plates-formes de recherche clinique et translationnelle. L'institut, en collaboration avec l'institut thématique multi-organismes « Technologies pour la Santé » et le CEA, travaille déjà à la création d'une infrastructure de recherche translationnelle française à visée neurosciences, partenaire fort d'une infrastructure européenne (European Advanced Translational Research Infrastructure - EATRIS). Dans le domaine de la recherche clinique, une réflexion est menée avec le réseau des CIC Neurosciences, afin d'améliorer la lisibilité de ce réseau en identifiant précisément les CIC impliqués dans le réseau, les méthodologies utilisées, la capacité d'accueil des patients/ plates-formes techniques/ nombre d'investigateurs/file active des patients de chaque site. Dans le domaine de la psychiatrie, le RTRS en Santé Mentale (fondation FondaMental) travaille à la mise en place de centres experts spécialisés par pathologie, permettant dans chaque région, en France et dans les pays Européens, d'organiser l'évaluation de patients et le suivi de cohortes avec le même dossier informatisé, et d'inclure ces patients dans des projets de recherche en construisant les liens entre soins et recherches;
- Créer et/ou coordonner des bases de données biologiques nationales en s'appuyant sur les centre de ressources biologiques et les mettre aux normes internationales pour les échanges à l'échelle européenne en participant au projet BBMRI européen (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure);
- Développer les cohortes nationales et Européennes en s'appuyant sur une exploitation optimale des outils existants tels que l'OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies) dans le domaine des addictions ou le programme Elfe (suivi longitudinal d'un

échantillon national représentatif constitue pour étudier les aspects démographiques, médicaux et environnementaux du développement de l'enfant) ainsi qu'OPALINE, l'observatoire des préférences alimentaires.

- Accéder ou coordonner des infrastructures de recherche Européennes, en particulier Elixir, Infrafrontier, BBMRI, EATRIS, ECRIN et INCF.

### **Annexe 3 : Priorités en recherche préclinique, les approches et analyses multi-échelles du système nerveux**

#### **Contexte :**

Le système nerveux, le cerveau en particulier, est un système complexe. Il est en effet composé d'un grand nombre d'entités hétérogènes qui interagissent à différentes échelles d'organisation spatiale (moléculaire, cellulaire, réseaux intercellulaires, organe, organisme, environnement...) et temporelles (de la milliseconde à l'année) pour créer des structures et des comportements collectifs non réductibles au comportement individuel des éléments qui les composent. En retour, les structures et les comportements ainsi créés affectent le fonctionnement des éléments sous-jacents dans l'organisation hiérarchique du système. Enfin, les systèmes complexes ont souvent des propriétés de plasticité et de robustesse qui leur permettent de maintenir leur activité malgré des variations, parfois importantes, dans la composition ou le fonctionnement des éléments qui les composent.

Une grande partie des difficultés d'analyse et des limites d'efficacité rencontrées par les neurobiologistes, les neurologues et les psychiatres dans leurs démarches respectives sont inhérentes à cette question de la complexité. Depuis quelques années, les méthodes d'analyse du système nerveux, réductionnistes et intégratives, jusqu'ici inconciliables, convergent pour permettent, par exemple, de suivre la dynamique spatiale et temporelle des interactions moléculaires et cellulaires dans des systèmes préservés, y compris des organismes vivants. Cette convergence a été rendue possible notamment par le développement de méthodes d'exploration fonctionnelle, de modèles animaux, d'outils moléculaires et génétiques, d'approches dites "systémiques". Ces approches se multiplient rapidement et vont devenir incontournables. Elles demandent cependant aux chercheurs un effort supplémentaire pour développer ou assimiler les techniques permettant de telles analyses multi-échelles. Les pouvoirs publics doivent soutenir le développement rapide et l'accès à ces approches.

L'étude de la complexité du système nerveux nécessite de relever un triple défi :

- **Un défi méthodologique** : Comment obtenir le volume de données suffisantes et pertinentes, simultanément à plusieurs niveaux d'analyse du système, et à différentes échelles de temps, pour en déduire les propriétés émergentes ? Les approches actuelles font appel à la mise en œuvre parallèle de techniques différentes et à l'utilisation d'animaux modifiés génétiquement, qui doivent être manipulés et suivis à long terme. Elles nécessitent aussi le développement de méthodes, de protocoles expérimentaux, parfois même d'instruments élaborés spécifiquement en fonction des questions posées et de la nécessaire précision des mesures. Ces approches nécessitent la collaboration de chimistes (marqueurs, outils de visualisation, spectrométrie de masse, RMN...) ou de physiciens (microscopie, utilisation des rayonnements, instrumentation...) qui doivent travailler "au plus près" de biologistes, eux-mêmes issus de différents domaines de compétence.

- **Le défi du stockage et du traitement des données** : L'analyse multi-échelle des phénomènes physiologiques ou pathologiques, dans le cerveau ou d'autres systèmes génèrent des masses de données énormes qu'il faut, pour pouvoir être exploitées, hiérarchiser et stocker dans des bases de données spécifiques.

Les masses de données générées par les neurobiologistes sont comparables à celles que génèrent les physiciens des hautes énergies par exemple (synchrotrons, Large Hadron Collider...). Il est donc nécessaire d'utiliser les mêmes moyens qu'eux. Il faut en effet pouvoir extraire rapidement les paramètres appropriés aux formalismes et aux modélisations nécessaires à l'interprétation des données, ce qui est impossible sans la collaboration de spécialistes, physiciens et informaticiens, et l'utilisation de moyens de calcul très puissants.

- **Un défi conceptuel** : Les masses de données générées par les approches de type "Systèmes Complexes" en neurosciences ne sont pas directement utilisables, et nécessitent une étape de modélisation avant d'être interprétées. Le choix des théories, des formalisations pour rendre compte des propriétés émergentes du système nerveux à partir des données expérimentales est particulièrement difficile. Le traitement des données et les approches théoriques sont réalisés en parallèle de l'expérimentation, ce qui nécessite une collaboration étroite entre neurobiologistes, théoriciens, informaticiens. La spécificité de l'étude du vivant doit rester une préoccupation constante pour conserver à la modélisation son réalisme et sa pertinence.

Les domaines d'application des approches multi-échelles sont nombreux dans toutes les branches des neurosciences fondamentales et cliniques. A titre d'exemples, citons l'analyse de la dynamique des réseaux génétiques au cours de la morphogénèse du système nerveux (intégration de la dynamique des interactions génétiques, de la signalisation intercellulaire et des contraintes biomécaniques), ou l'analyse des fluctuations et du bruit dans les réseaux neuronaux *in vivo*, enregistrés simultanément à l'échelon unitaire et des populations de neurones, et son rôle dans la genèse de la perception sensorielle (mesure de la robustesse des signaux, contraintes sur les variations et les fluctuations), ou encore le couplage entre l'activité cellulaire (neuronale ou gliale), les changements structuraux (tailles et mouvements des compartiments sub-cellulaires, dynamique moléculaire) et leurs conséquences dans l'émergence des propriétés du réseau.

• **Propositions :**

Relever le défi de l'approche multi-échelle en neurosciences et de l'utilisation des approches "Systèmes Complexes" nécessite de mettre en œuvre quatre ensembles d'opérations (elles ne sont pas entièrement spécifiques aux neurosciences) :

- **Fédérer un réseau de chercheurs** : il doit associer d'une part des neuroscientifiques et/ou des médecins, des épidémiologistes travaillant à différentes échelles de l'organisation du système nerveux normal et pathologique, et d'autre part des chercheurs maîtrisant la variété des outils mathématiques et informatiques, nécessaires au traitement des données pour bâtir des projets précis dans tous les domaines des neurosciences. Le Réseau National des Systèmes Complexes qui pourrait aider à fédérer ces approches, à condition de lui en donner la mission et les moyens. De façon parallèle, un appel d'offre spécialement financé sur ce thème (ANR ?) permettrait de mieux structurer une communauté de chercheurs dans ce domaine.

- **Développer des structures de recherches dédiées** : Il faut favoriser le développement de laboratoires ou d'instituts interdisciplinaires, où travaillent côte à côte neurobiologistes, médecins, chimistes, physiciens théoriciens, sur des projets communs.

La mise en place de plateformes expérimentales disposant d'un large éventail de méthodologies multi-échelles est une priorité. Ces "Grands Instruments" pour les biologistes doivent servir de centres de références et permettre de conduire un nombre substantiel de projets, avec l'expertise nécessaire. Ces structures doivent permettre l'étude de différents modèles animaux avec les outils et modèles génétiques appropriés (structuration des animaleries) et être dotées de personnel en nombre suffisant. Le maillage européen de telles structures est également souhaitable.

- **Mettre en place des moyens de stockage et de calculs** : Il est indispensable de développer des méthodes mathématiques et informatiques nouvelles, les moyens de calculs appropriés aux questions des (neuro)biologistes: théories des systèmes dynamiques multi-échelles, logiciel et grille de calcul pour le recueil/traitement de grandes masses de données hétérogènes, aide au screening large des publications (litterature-mining automatisé). Les interactions avec les autres groupes de disciplines également confrontés à ces problèmes (informatique, physique etc...) doivent guider les choix et les investissements qui devront être fait.

- **Former des étudiants, des chercheurs, des ingénieurs** : La formation d'un nombre suffisant de jeunes chercheurs aux approches multi-échelles et à l'analyse des Systèmes Complexes est une autre priorité. Les formations universitaires aux interfaces Physique-Chimie-Biologie-Informatique doivent être renforcées (il en existe déjà dans plusieurs universités et Grandes Ecoles) et mieux intégrer les médecins et les biologistes avec les étudiants des sciences dures. Des formations spécifiques pour les ingénieurs et les chercheurs doivent aussi être organisées (Ecoles d'été, stages de formation) pour les sensibiliser à ces approches, mal connues dans l'ensemble.

• **Attentes :**

Les enjeux des neurosciences fondamentales, de la neurologie et de la psychiatrie rencontrent la science des Systèmes Complexes. Favoriser la mise en place et le développement des opérations proposées ci-dessus donnerait accès à des dimensions encore inexplorées de la constitution et du fonctionnement du système nerveux. Il est prévisible que ces approches conduiront à des évolutions majeures de nos connaissances sur le développement, la plasticité et la physiologie du système nerveux.

Les applications de ces approches sont innombrables pour la connaissance fondamentale des fonctions neurales, mais également dans le domaine biomédical, tant pour la physiopathologie que pour le diagnostic des maladies humaines, tant pour le développement de nouveaux traitements que pour la prédiction de leur effet. Un autre domaine d'application très important est la neuro-informatique et le développement de systèmes complexes artificiels bio-inspirés, capables de traiter un nombre d'informations compatibles avec les besoins contemporains et futurs (en croissance exponentielle), capable de servir d'interface entre l'homme et les machines dans de nombreux domaines, ou de permettre de développer de nouveaux systèmes experts.

#### ***Annexe 4 : Priorités en Neurologie, Psychiatrie et Organes des Sens, biomarqueurs et maladies du cerveau.***

Les maladies du cerveau font porter à nos sociétés un immense fardeau. Des analyses épidémiologiques et médico-économiques récentes (European Neuropsychopharmacology 2011, 21, 718-779), montrent que les coûts liés à ces affections atteignent en Europe, en 2010, 798 milliards d'euros, soit 1500 euros par citoyen européen. Ce montant représente à lui seul près de deux fois la somme des coûts engendrés par les affections cardio-vasculaires et cancéreuses. La même étude démontre que les investissements dans la recherche sur ces maladies sont paradoxalement bas, disproportionnés à l'importance de l'enjeu sociétal qu'elles soulèvent. Lésant l'organe le plus différencié du corps humain, l'approche de ces maladies est complexe. En effet, les études au niveau cellulaire ne suffisent pas, car l'organisation en systèmes d'ordre de grandeur différent qu'ils forment par leurs multiples connexions doit être prise en compte, certaines d'entre elles étant des maladies de réseaux.

D'où la nécessité d'identifier à plusieurs échelles des marqueurs biologiques qui en facilitent l'analyse à des moments successifs de leur évolution.

Un marqueur biologique ou biomarqueur est un paramètre qui, mesurable objectivement, constitue l'indicateur d'un processus biologique, d'un processus pathogénique ou d'une réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique.

Nombre de ces maladies, particulièrement les maladies neurodégénératives et psychiatriques, sont caractérisées par une hétérogénéité phénotypique qui s'exprime chez des sujets à prédisposition génétique après une période parfois longue de phase prémorbide. Dans ce contexte, disposer de biomarqueurs doit permettre un diagnostic présymptomatique, une stratification cohérente des patients symptomatiques, un monitoring de l'évolution, une évaluation du pronostic et de la réponse thérapeutique. Disposer de tels outils devient également précieux dans la recherche thérapeutique puisque les traitements actuellement disponibles sont insuffisants en nombre et qualitativement. Un biomarqueur de substitution validé permet une évaluation objective et rapide d'un nouveau traitement sans avoir recours à un essai thérapeutique de grande envergure incluant un grand nombre de patients, long et d'un coût élevé.

Les domaines dans lesquels les biomarqueurs peuvent être identifiés se sont multipliés avec la prolifération récente des outils technologiques: méthodes « omiques » dans le domaine de la biologie (génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique), imagerie, du neurone à l'activité fonctionnelle du cerveau, neurophysiologie, ouvrant l'accès aux réseaux neuronaux (connectomique).

L'identification d'un biomarqueur est une procédure difficile. Les modèles expérimentaux des maladies sont utiles pour sélectionner des marqueurs biologiques impliqués dans la pathogénie de l'affection considérée. La sélection du marqueur provient également d'études effectuées dans des cohortes de patients rigoureusement sélectionnés et stratifiés, cohortes qui serviront également à la validation définitive en sensibilité et spécificité du biomarqueur considéré.

Le marqueur biologique peut être recherché sur le tissu nerveux post mortem, ce qui souligne l'importance du développement des « banques de cerveau », sur les cellules sanguines et le plasma, sur le liquide cébrospinal. Cette réalisation de cohortes et de banques de tissus ou d'échantillons sanguins, d'images ou de signaux neurophysiologiques impose de mettre en place d'immenses bases de données dont la gestion et l'analyse requièrent des compétences en bioinformatique et biostatistiques de haut niveau.

L'amplification de la recherche dans le domaine des biomarqueurs des maladies du cerveau est un enjeu majeur des prochaines années. Il doit s'appuyer :

- sur une étroite coopération neurosciences fondamentales / neurosciences cliniques, la recherche translationnelle étant la démarche de choix pour permettre l'identification et la validation de ces marqueurs
- sur la création de réseaux d'excellence d'experts regroupés par thèmes de pathologies aptes à mettre en place les cohortes correspondantes et à collecter les informations requises (cliniques, imagerie, neurophysiologie, échantillons biologiques)
- sur la création ou le développement de centres de gestion des bases de données multimodales
- sur le développement de centres d'analyse de grandes masses de données avec les compétences nécessaires en bioinformatique et biostatistique
- sur une collaboration public/privé réactive qui permette une approche translationnelle efficace en particulier dans le domaine thérapeutique
- Les maladies du cerveau sont un immense champ d'investigation. Investir dans le domaine des biomarqueurs selon les modalités développées précédemment, domaine dans lequel la compétition internationale est vive, impliquera la sélection de thèmes prioritaires parmi ceux où les neurosciences françaises sont les plus performantes.



### ***Annexe 5 : Les partenariats de l'ITMO Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie***

L'ITMO a déjà développé plusieurs niveaux de partenariats avec le privé, avec les sociétés savantes et les fondations caritatives, avec les associations de malades et avec les instances gouvernementales

Notre stratégie est de créer des partenariats durables avec les industries pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologies, avec les sociétés savantes, les fondations caritatives, les associations de malades, avec les autres instituts et les autres organismes de recherche.

De plus, nous souhaitons aussi collaborer avec les organisations non gouvernementales et bénévoles du secteur de la santé, notamment dans le cadre de partenariats, pour multiplier les activités dans les domaines suivants :

1. Promotion des intérêts des Neurosciences dans leur ensemble ;
2. Diffusion de l'information ;
3. Transmission des connaissances ;
4. Formation ;
5. Financement par d'autres sources.

Les objectifs de ces stratégies sont d'une part, d'avoir une réflexion commune avec tous les acteurs impliqués dans la recherche et la santé allant des associations de malades aux industriels et d'autre part, d'obtenir des ressources humaines, financières et technologiques nécessaires aux avancées de la science fondamentale et clinique dans le domaine des neurosciences.

#### **Favoriser les partenariats avec les industries pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologies:**

De nombreuses collaborations se sont développées entre les chercheurs et cliniciens du secteur public et les chercheurs de l'industrie pharmaceutique. Les organismes, les universités, les grands établissements de recherche et d'enseignement supérieur se sont d'ailleurs dotés de cellules de valorisation qui témoignent de la priorité accordée à ces collaborations. Malgré des progrès réalisés dans les collaborations public-privé, leur nombre et leur importance n'ont jamais atteints ceux des pays anglo-saxon. Les pôles de compétitivités tels que MEDICEN Paris Région en Ile de France et Eurobiomed en région PACA pourraient remédier en partie à cette situation.

Les laboratoires industriels par un effet de concentration ont fortement diminués le nombre de partenaires potentiels pour les équipes de Neurosciences du secteur public, réduisant de plus en plus leur collaboration à des échanges de techniques ou à des essais sur certains modèles expérimentaux. Bien qu'indispensables aux industries pharmaceutiques, les collaborations avec les cliniciens et notamment les centres d'investigations cliniques ont tendance à diminuer, les industriels préférant

se tourner vers d'autres pays où ils estiment que les centres sont plus performants en terme de recrutement et de coût, plus réactifs en terme de délai de mise en place.

***Quelques pistes d'action :***

- Organiser des rencontres entre les laboratoires des secteurs public et privé pour mieux cerner les intérêts communs et examiner les occasions de partenariat avec les petites, moyennes et grandes entreprises (industrie pharmaceutique et biotechnologique); L'institut a organisé une première rencontre en juin 2009 entre les laboratoires internationaux de la recherche et des équipes d'excellence en Neurosciences dans le but de créer des partenariats attractifs.
- Poursuivre les discussions avec les partenaires LEEM, LIR, les pôles de compétitivité (en particulier MEDICEN Paris Région). Dans ce but, l'institut participe à l'élaboration du plan stratégique du pôle de compétitivité MEDICEN Paris Région dans le domaine des neurosciences;
- Alléger les contraintes administratives, de manière à rendre plus attractifs les partenariats avec les laboratoires académiques et assurer une réactivité accélérée;
- Promouvoir la création de laboratoires mixtes (public-privé) ou de laboratoires publics et de plateformes technologiques capables d'accueillir des industriels à l'image de MIRGen, NeuroSpin, Imagif ou encore l'ICM.

**Favoriser les partenariats avec les sociétés savantes, les fondations caritatives et les associations de malades:**

Les sociétés savantes (Société des Neurosciences, Société française de Neurologie) et les fondations caritatives favorisent la structuration des communautés cliniques et scientifiques, les échanges entre les chercheurs et cliniciens. Elles contribuent à la promotion des travaux des jeunes chercheurs, à l'organisation de manifestations nationales ou internationales, à la diffusion des connaissances et aux relations avec les associations de malades. Elles soutiennent les jeunes chercheurs et cliniciens et les équipes de neurosciences.

Dans le domaine des neurosciences, la société des neurosciences est la plus importante d'Europe. La Société Française de Neurologie, la Société Française de Neurosciences Computationnelles et la Fédération Française de Psychiatrie interviennent dans l'animation scientifique.

***Quelques pistes d'action :***

- Promouvoir et participer aux actions des sociétés savantes qui sont en adéquation avec celles de l'institut;
- Collaborer et soutenir les fondations caritatives telles que la fondation de l'Institut de France etc. ...;
- Etablir des relations de confiance avec les associations de patients dans le but de définir les actions d'information, d'animation et de communication

destinées aux professionnels et au grand public. Associer les associations à la réflexion sur les orientations stratégiques en matière de recherche de l'institut en organisant des débats-rencontres sur des thèmes ciblés et les intégrant dans un comité de réflexion;

- Développer la communication entre les chercheurs et le grand public, les associations de malades et les politiques par des opérations de communications nationales et des actions incitatives (partenariats interministériels; promotion).

## ***Annexe 6 : Présence de la recherche en Neurosciences, Neurologie et Psychiatrie sur la scène internationale***

Aux vus des horizons que peuvent ouvrir les collaborations internationales, la présence de l'institut sur la scène internationale est essentielle pour que la France profite du contexte actuel de la recherche scientifique et de la formation dans les domaines relevant de l'institut. De plus, l'ouverture vers l'international est indispensable aux laboratoires académiques français pour améliorer leur visibilité et maintenir le dynamisme des dispositifs nationaux.

### ***Stratégie :***

L'institut aidera les scientifiques français

- en promouvant et élaborant des initiatives de recherche et de formation conjointes avec des instituts d'autres pays;
- en identifiant les programmes d'intérêts communs;
- en incitant des actions bilatérales, avec les partenaires des principaux pays Européens, des Etats Unis (les différents instituts du NIH et la NSF), du Canada, du Japon, mais aussi des pays émergents.

### ***Objectifs :***

Cette stratégie aidera l'institut à:

- atteindre une meilleure visibilité internationale;
- accéder à des infrastructures et à des sources de financements supplémentaires,
- renforcer sa compétitivité et son attractivité;
- Conforter la position de la France dans le domaine des neurosciences en tant que puissance scientifique et technologique.

### ***Mesures :***

**Le soutien au développement de formation internationale** par les chercheurs, à la mobilité internationale des chercheurs français, et l'attraction des chercheurs étrangers d'excellence en France (voir Ressources humaines);

**L'identification de domaines de programmation conjointes** en élaborant ou participant à des initiatives communes pour conférer à l'Europe un statut de chef de file pour relever les défis mondiaux, à l'image de l'ERAnet Neuron ou encore du « Joint Programming » sur les maladies neurodégénératives. L'institut aura un rôle d'animation internationale par exemple à travers l'organisation de rencontres avec les dirigeants d'instituts « phares » tels que Karolinska, Gatsby, EPFL, Bernstein, Institut de Gênes, FIL, DNZE et de colloques internationaux sur les thèmes des systèmes complexes, de la recherche translationnelle, de la psychiatrie et de l'épigénétique afin d'initier des réflexions communes européennes.

Il conviendra aussi de proposer la candidature de la France au réseau des centres d'excellences sur les maladies neurodégénératives (COEN) afin de renforcer les liens avec les meilleurs centres européens du domaine et augmenter nos chances de succès dans les appels d'offre européens.

Une réflexion est déjà amorcée avec plusieurs pays européens sur la psychiatrie à l'initiative du MRC. La possibilité de disposer de financements français pour des collaborations à l'échelle internationale (programmes ANR internationaux par exemple) serait une marque d'ouverture importante pour les laboratoires français.

Ces actions conduisent à ce titre à la troisième mesure qui consiste en :

**Une action commune de promotion auprès des instances parlementaires européennes**, dont l'objectif serait de fédérer des actions incitatives :

- Promouvoir des actions incitatives dans la priorité du programme H2020, dans le programme ERC pour des projets individuels hautement compétitifs, dans le programme Marie Curie avec en particulier des « research training networks » junior ou senior dans le domaine de la santé mentale;
- Promouvoir des actions avec la DG SANCO pour l'impact de la recherche sur le soin et la prévention et la DG Recherche au travers de ses différents programmes, par une action dès la définition des programmes, puis de soutien stratégique au montage de projets.

## **Annexe 7 : Ressources Humaines – Formation**

Les nouveaux champs de recherche, les nouvelles technologies, les nouvelles approches et les nouveaux outils de la recherche, dont il a été fait mention précédemment, conduisent à la création de nouveaux métiers et à de nouveaux besoins de formation.

### **Avant-Propos :**

La question des personnels et de leurs statuts est stratégique pour la politique des organismes de recherche et la bonne marche des laboratoires et des plateformes. L'affirmation du caractère prioritaire des moyens en personnels doit être posée en préambule. La réflexion sur les personnels nécessaires pour conduire une recherche fondamentale et clinique efficace en neurosciences nécessite un bilan analytique de l'ensemble de nos ressources humaines et de leurs évolutions pendant ces dernières années. Si l'on souhaite avoir une politique équilibrée des ressources humaines, il est indispensable de connaître la composition des équipes en personnel sur le plan national. C'est une démarche que l'institut a commencé à réaliser mais qui à l'heure actuelle reste encore superficielle et nécessite d'être complétée par d'autres indicateurs tels que le nombre d'infrastructures, d'essais cliniques, de formations doctorales existantes en neurosciences, etc. ...

### **Stratégies :**

- Encourager la prochaine génération de chercheurs en augmentant la visibilité de la recherche en Neurosciences auprès des jeunes chercheurs en formation (étudiants des grades supérieurs, stagiaires postdoctoraux et médecins résidents) et auprès des stagiaires éventuels (étudiants du secondaire et de premier cycle universitaire);
- Développer une politique ambitieuse de formation universitaire à la recherche clinique par la recherche, en cohérence avec la réforme des CHU;
- Renforcer les programmes de formation interdisciplinaire incluant les neurosciences dans les universités et les grandes écoles;
- Favoriser la mise en œuvre de projets de formation à court terme à l'intention des cliniciens-chercheurs.

### **Objectifs :**

Ces stratégies ont les buts suivants :

- Permettre à la recherche en Neurosciences de s'appuyer sur une communauté diversifiée et interdisciplinaires de chercheurs, ingénieurs, enseignants-chercheurs, cliniciens, hospitalo-universitaires;
- Disposer de personnels (techniciens et ingénieurs) compétents pour les plates- formes méthodologiques et de personnels (cliniciens, infirmiers, assistants et techniciens de recherche clinique, assistants de recherche en épidémiologie, psychologues et neuropsychologues, etc.) dédiés à la recherche translationnelle et clinique;

## **Mesures :**

### **1) La formation :**

Dans beaucoup de pays dont la France, les carrières scientifiques ne sont plus aussi attractives que par le passé du fait des perspectives de carrières incertaines, des faibles niveaux de rémunération des enseignants-chercheurs, des chercheurs et des ingénieurs de recherche. Ceci conduit à une réduction importante du nombre d'étudiants en biologie, ces derniers préférant s'orienter vers des carrières commerciales ou d'ingénieur plus rémunératrices. La lisibilité des formations en neurosciences dépend de l'identification claire des sites universitaires dans lesquels se trouve une masse critique de laboratoires et de chercheurs, car la formation est indissociable de la recherche. Selon les données du CNU, la région francilienne est le principal pôle de formation et les universités régionales dans leur ensemble sont responsables de 50 à 60% des thèses en neurosciences. Il est nécessaire que l'institut établisse des relations étroites avec les universités et les écoles doctorales de manière à définir des politiques communes de formation.

### **Quelques pistes :**

- Améliorer la lisibilité et structurer les formations universitaires en identifiant les sites de formation et leurs spécificités et les écoles doctorales dédiées aux neurosciences;
- Créer des réseaux de formation thématiques, nationaux et internationaux et organiser des écoles thématiques, nationales et internationales à l'image de l'école Internationale des Neurosciences de Bordeaux, de « tous chercheurs » à l'INMED ou de l'Ecole de Neurosciences de Paris, renforcer la participation nationale aux Network of European Neuroscience Schools (NENS);
- Créer ou renforcer des filières de formations interdisciplinaires (médecine/sciences mais aussi biologie/chimie, physique, mathématiques ou informatique ; modèles : Ecole de l'Inserm, formation d'Interface Physique-Biologie).

### **2) L'aide au retour des chercheurs et post-doctorants français et l'attraction des post-doctorants étrangers :**

L'activité de la recherche est aujourd'hui de plus en plus internationale et la capacité pour un pays d'attirer les meilleurs chercheurs étrangers est devenue un enjeu essentiel pour maintenir le dynamisme des dispositifs nationaux. Le premier axe de cette politique est de favoriser le retour des chercheurs postdoctorants français partis à l'étranger pour travailler ou compléter leur formation. Le second objectif est d'encourager les partenariats et les échanges entre les institutions et les établissements de recherche français et étrangers, de mettre en place des appels d'offre "ouverts", pour offrir aux chercheurs étrangers des opportunités d'insertion professionnelle temporaire ou définitive au sein de notre dispositif de recherche.

- Identifier les chercheurs et les post-doctorants français et leurs spécialisations pour pouvoir préparer leur retour, en s'appuyant sur les départements des ressources humaines des différents organismes;
- Proposer des programmes de formations et d'accueil destinés aux doctorants étrangers à l'image du Réseau thématique de recherche avancée (RTRA) Ecole des Neurosciences Paris Ile-de-France (ENP);
- Soutenir par des contrats ANR, ATIP/AVENIR ou des structures comme les Réseaux thématique de recherche et de soins (RTRS) et les Réseaux thématiques de recherche avancée (RTRA) le recrutement de post-doctorants dans les différentes disciplines, en particulier des post-doctorants étrangers dans les domaines où il est nécessaire de renforcer les compétences de la communauté scientifique nationale. Il faut mettre en place des possibilités de « Package » d'installation et des recrutements pour les chercheurs expatriés ou étrangers qui soient compétitifs par rapport à ceux qui sont offerts dans les autres grands pays européens.

### **3) L'amélioration des recrutements et de la carrière des Ingénieurs, Techniciens, Administratifs (ITA)**

Le déficit d'ingénieurs techniciens administratifs (ITA) que connaît la France depuis quelques années est préoccupant. Il se traduit entre autres par la difficulté de maintenir un haut niveau de technicité dans les équipes, une mauvaise utilisation et une sous-utilisation des grands équipements, un manque d'innovation technologique.

Pour pallier ce déficit, il faudrait recruter plus, leur accorder une meilleure reconnaissance professionnelle et leur proposer une évolution de carrière améliorée.

### **4) L'accélération de l'évolution des carrières**

Comparativement à d'autres pays, le niveau relativement faible des salaires et les perspectives peu attractives des carrières de chercheurs, d'enseignants-chercheurs, d'ingénieurs de recherche contribuent à la fuite des cerveaux. Il faut donc accélérer l'évolution des carrières, accorder des primes conséquentes aux meilleurs chercheurs et à ceux qui assurent avec efficacité des responsabilités au bénéfice de la collectivité.

### **5) L'organisation et le renforcement de la formation des médecins à la**

**recherche.** Les équipes françaises en recherche clinique atteignent rarement une masse critique suffisante (>3-4 chercheurs par équipe) en raison d'un manque de médecins chercheurs et de l'absence de politique incitative dans les CHU qui favorisent la production d'actes au détriment de la recherche. L'augmentation du nombre de cliniciens-chercheurs, en particulier par le recrutement de jeunes médecins devrait permettre de libérer un temps suffisant à l'activité universitaire sans pour autant affecter la prise en charge des soins. Un moyen est d'augmenter le nombre d'internes bénéficiant d'une année-recherche, permettant ainsi un premier contact avec la recherche clinique ou fondamentale (M2R).



Cela augmentera la proportion de médecins-chercheurs s'engageant dans une formation scientifique et aidera au recrutement de médecins ayant une double formation. De plus, la majorité des médecins en neurosciences exerçant en CHU devrait avoir une valence universitaire, comme au Royaume Uni, aux Pays-Bas ou en Allemagne. A ce jour, l'augmentation du nombre de postes médicaux dans les CHU a concerné les PH, souvent sans formation en recherche clinique. Il faut augmenter le nombre de postes HU et revaloriser la carrière des MCU-PH, qui devrait être plus attractive que celle des PH. Enfin, notre pays se prive des meilleurs médecins étrangers hors CE qui ne sont pas autorisés à travailler en tant que médecins au sein d'un projet de recherche biomédicale avec un contrat à durée déterminée.

***Annexe 8 : liste des Plans Santé et/ou recherche en cours ou en préparation***

Plan national sur les accidents vasculaires cérébraux

La Recherche en Psychiatrie en France : Etat des lieux et orientations

Plan national Parkinson, la recherche

Plan autisme

Plan de « La Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie »

Plan maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson)

## **Institut thématique multi-organismes**

# **Santé publique**



## Résumé de la contribution

---

**Les recherches en santé publique** de par leur focalisation sur la santé des populations, dans toutes leurs dimensions et leurs implications sociales, **peuvent et doivent constituer le vecteur privilégié de la traduction (ou de la translation aval) des avancées des connaissances biomédicales en termes de réponse aux grands défis sociétaux identifiés au plan de l'Union Européenne pour l'Horizon 2020.**

Dans la lignée du rapport de 2009 de l'Organisation Mondiale de la Santé sur les « Déterminants sociaux de la santé », **trois priorités transversales** doivent orienter la recherche en santé publique à l'horizon 2020-2030.

- 1- Mieux identifier et **comprendre les chaînes causales complexes qui conduisent à ce que des inégalités socio-économiques, de genre, environnementales ou culturelles se traduisent en mécanismes pathologiques** et physio-pathologiques et en inégalités face à la morbidité et la mortalité (notamment, rôle des facteurs sociaux dans l'incidence des maladies chroniques liées à l'âge, et hypothèse dite des origines développementales de la santé et des maladies - DOHAD).
- 2- Mieux comprendre **en quoi un choc de santé, ou/et l'installation d'une pathologie chronique, peuvent contribuer à aggraver les inégalités sociales et économiques** préexistantes.
- 3- Mieux comprendre et évaluer le **fonctionnement des services de santé**, ce qui implique de systématiser **le rapprochement entre sciences de la vie, sciences de la santé et sciences humaines, économiques et sociales.**

Ces priorités transversales doivent se décliner au travers de **neuf champs empiriques**, trois qui sont propres à la santé publique, et six autres qui impliquent l'intégration forte des disciplines de santé publique dans des priorités communes à l'ensemble de la recherche biomédicale.

- 1- **Recherches sur la prévention (en y incluant une forte dimension de recherche interventionnelle).**
- 2- **Recherches sur l'efficacité et l'équité des services de santé (Health Services Research dans les pays anglo-saxons).**
- 3- **Evaluation des politiques publiques en termes d'impact sur la santé des populations et les inégalités de santé.**
- 4- **Aspects épidémiologiques, économiques et sociaux du vieillissement et des handicaps.**
- 5- **Prise en compte de la multi-morbidité et des poly-pathologies aux différents âges de la vie.**
- 6- **Préparation de la réponse aux maladies infectieuses émergentes, notamment à risque épidémique voire pandémique.**
- 7- **Enjeux épidémiologiques, économiques et sociaux de la santé mentale.**

**8- Recherches sur les relations entre l'environnement et la santé.**

**9- Recherches en santé publique sur l'émergence et la diffusion des innovations biomédicales dans la perspective de la "médecine dite personnalisée".**

Contrairement à une idée reçue, **la performance bibliométrique des recherches françaises en santé publique et en sciences humaines, économiques et sociales de la santé, est bonne** et surtout en progression constante, même si elle s'accompagne d'une assez forte hétérogénéité entre les équipes. Cette recherche souffre avant tout de deux faiblesses.

D'une part, **le contexte institutionnel fragmenté de la recherche française en santé publique la handicape**, en particulier pour une bonne gestion d'une double interdisciplinarité qui lui est indispensable : d'une part une interdisciplinarité "interne" aux différentes disciplines de la santé publique (qui suppose le maintien de liens forts avec leurs disciplines de référence, mathématiques et statistiques pour l'épidémiologie et la biostatistique, informatique pour la bioinformatique, disciplines généralistes de sciences humaines, économiques et sociales), d'autre part une interdisciplinarité avec les disciplines de sciences de la vie et de recherche clinique.

D'autre part, en dépit de la qualité de la recherche en santé publique dans notre pays, la situation **française se caractérise par un retard important dans les politiques de santé "fondées sur un haut niveau de preuve scientifique" (evidence-based policy) et par une articulation insuffisante de la recherche avec la décision publique.**

Les **cinq priorités d'organisation proposées par l'Institut de Santé Publique** visent à remédier à ces deux faiblesses en définissant quelques domaines-clé où les pouvoirs publics peuvent jouer un rôle d'impulsion et de clarification.

- 1- **Mieux structurer la recherche en santé publique en reconnaissant sa spécificité et en luttant contre la dispersion des équipes en :**
  - **favorisant le regroupement des équipes dans des Centres de Recherche bénéficiant d'une labellisation multi-tutelles** (qu'il s'agisse de centres interdisciplinaires spécialisés en santé publique et en sciences humaines, économiques et sociales de la santé ou de l'insertion d'équipes de santé publique dans des centres interdisciplinaires avec les disciplines biologiques et cliniques) ;

- **incitant les laboratoires de recherche généralistes en sciences humaines, économiques et sociales à constituer**, en leur sein, **des équipes identifiées, spécialisées sur la santé**, pouvant bénéficier d'une double labellisation (conjointement par les tutelles en sciences de la santé et en sciences sociales) ;
- **promouvant sur un nombre limité de thématiques** (socio-démo-économie du vieillissement, évaluation économique des stratégies et innovations médicales, recherches sur la qualité de vie, recherches sur les handicaps, recherches sur la prévention des conduites addictives, méthodologies quantitatives de traitement des grandes bases de données) **quelques grands réseaux nationaux** et en leur donnant un label et une forme institutionnelle unique ;
- **favorisant la constitution** (sur le modèle de ce qui existe de façon généralisée dans le monde anglo-saxon) **d'UFRs dédiées à la santé publique et d'Ecoles doctorales interdisciplinaires de santé publique** au plan régional voire interrégional, afin de garantir une masse critique suffisante
- **facilitant**, comme le recommande un rapport récent de l'Académie de Médecine, **le recrutement d'universitaires de santé publique de formation non médicale** ;
- offrant un nombre significatif **de postes d'accueil** doctoraux et post-doctoraux aux étudiants issus des **Ecoles d'Ingénieurs, Ecoles de Commerce** ;
- **répondant aux besoins spécifiques d'Ingénieurs, Techniciens et Administratifs pour la réalisation de projets structurants** (cohortes, registres, grandes enquêtes, etc.) et de longue période par la possibilité de **contrats de projets correspondant à la durée pluri-annuelle effective de ceux-ci** (qui va souvent au-delà de 3 à 5ans).

## **2- Clarifier la gouvernance de la programmation de la recherche en santé publique et des appels à projet.**

**De multiples acteurs promeuvent des appels à projet s'adressant en tout ou partie aux équipes de santé publique mais sans que puisse émerger une cohérence d'ensemble.** Afin de développer les connaissances en appui aux politiques publiques, aux travaux d'évaluation des risques pour la santé et améliorer l'efficacité des modes d'intervention, plusieurs agences sanitaires se sont dotées d'appels d'offre de recherche dans leur champ respectif, notamment l'ANSM<sup>1</sup>, l'ANSES<sup>2</sup>, l'INCA<sup>3</sup> et l'INPES.. Des financements importants, émanant de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAMTS), sont gérés directement par la Direction

---

<sup>1</sup> [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Appels-a-projets-de-recherche/Appel-a-projets-de-recherche-2013/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Appels-a-projets-de-recherche/Appel-a-projets-de-recherche-2013/(offset)/0)

<sup>2</sup> <http://www.anses.fr/fr/content/le-programme-national-de-recherche-environnement-sant%C3%A9-travail-pnrest>

<sup>3</sup> <http://www.e-cancer.fr/aap/recherche>

Générale de l'Offre de Soins du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé au travers de trois appels à projets pour des programmes de recherches qui couvrent de facto le champ de la recherche sur les services de la santé<sup>4</sup> mais pour l'heure sans que les communautés scientifiques concernées et les Alliances ne soient associées à leur programmation. L'ANR a procédé par appels à projets ponctuels mais sans parvenir, depuis sa création, à une programmation pluriannuelle stable et claire en direction des équipes de santé publique qui impliquerait une intégration plus étroite entre ses départements Sciences de la Vie et Sciences Humaines & Sociales respectifs. Depuis sa création en 2007, l'Institut de Recherche en Santé Publique (IReSP) est la seule entité existante qui regroupe l'ensemble des acteurs et partenaires de la recherche en Santé Publique pour coordonner des appels à projets et des actions communes, mais, il ne dispose que de financements et de missions limitées.

Un **Programme National de Recherche en Santé Publique mutualisant**, ou coordonnant, dans une perspective pluriannuelle, **l'ensemble des financements publics** (et ceux émanant des organismes de protection sociale) **est une absolue nécessité pour en finir avec la dispersion actuelle.**

### **3- Compléter le dispositif de grandes infrastructures de recherche au service de la santé publique.**

La recherche en Santé Publique requiert souvent **la collecte et l'analyse de données concernant de grands échantillons de population ainsi qu'un suivi longitudinal sur longue période** de cette collecte. Les dispositifs de collecte et d'analyse de ces données sont complexes, vastes et coûteux, qu'il s'agisse de registres de maladie, de cohortes et de grandes enquêtes en population, d'essais comparatifs, de fusion de bases de données, etc. Ils constituent de très grandes infrastructures de recherche, qui doivent être reconnues, identifiées, évaluées et soutenues comme telles. Les Investissements d'Avenir ont permis un progrès significatif en matière de grandes cohortes, tant cliniques que populationnelles, mais, **des manques en matière de grandes infrastructures pour la recherche en santé publique doivent être rapidement comblés.** Ils concernent notamment :

- **la mise en place de cohortes nationales labellisées pour l'ensemble des grandes pathologies**, qui constitue de plus une opportunité de valorisation économique récemment soulignée par le Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS), et **de centres de ressource mutualisés pour le suivi des grandes cohortes** (existantes ou à construire) ;

---

<sup>4</sup> Il s'agit du programme de recherche médico-économique, du programme de recherche sur la performance du système de soins, et du programme de recherche infirmière et paramédicale. La même source de financement alimente également, toujours gérée par la DGOS, le programme hospitalier de recherche clinique et le programme de recherche translationnelle qui s'adressent très majoritairement à d'autres secteurs de la recherche biomédicale que la santé publique. Voir la circulaire DGOS/PF4/2013/105 du 18 mars 2013.



- **la mise en place** (urgente depuis le désengagement de l'INSEE) d'**un dispositif national de soutien aux Grandes Enquêtes en Santé en populations** (générale, professionnels de santé et patients atteints de pathologies chroniques) ;
- **l'élaboration d'un schéma national cohérent des registres épidémiologiques de morbidité**, qui garantisse la pérennité de leur financement.

#### **4 - Faciliter l'accès aux bases de données médico-administratives aux fins de recherche**

Le potentiel scientifique des grandes infrastructures de recherche en santé publique bénéficierait d'un véritable changement d'échelle dans la compétition internationale dès lors que leurs données pourraient être facilement **appariées aux données de santé recueillies à des fins de gestion dans les bases médico-administratives**, notamment le *Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)* et le *Système NATIONAL d'Information sur l'Hospitalisation* géré par l'Agence Technique de l'Information Hospitalière (ATIH- qui inclut les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information des hôpitaux).

Trois avancées sont indispensables pour parvenir à cet objectif :

- **Faire évoluer le cadre juridique et réglementaire actuel** afin de **faciliter l'accès au NIR** (Numéro d'Inscription au Répertoire communément appelé "numéro de sécurité sociale) **pour des activités de recherche** ;
- **Mettre en place une procédure institutionnelle claire, confiée à un opérateur unique**, en matière d'accès aux bases de données administratives et médico-administratives nationales en santé ;
- **Créer une plateforme technique nationale mutualisée** permettant l'extraction, le formatage et l'aide à la mise en forme des données extraites de ces bases nationales ainsi que leur appariement avec d'autres bases et sources de données.

#### **5- Renforcer la valorisation économique et la contribution à la politique de santé de la recherche en santé publique**

Une valorisation économique et sociale plus intensive de la recherche en santé publique passe par un triple effort pour :

- La **promotion des partenariats public/privé** qui implique du fait de l'implication souvent immédiate de l'expertise en santé publique dans la définition de la politique de santé, que les règles générales de gestion des conflits d'intérêt doivent être précisées et spécifiées,

- **Une articulation plus structurelle de la recherche avec les Agences sanitaires** (possibilité pour des personnels de la recherche publique de bénéficier de contrats d'interface avec ces agences, émergence d'unités mixtes de recherches - Agences/EPST/Universités),
- **Une gestion mieux coordonnée des demandes d'expertise adressées à la recherche en santé publique** (mise en place d'une structure nationale souple de programmation des expertises en santé publique, dont la gestion pourrait associer l'Office d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques du Parlement, les Ministères, les agences sanitaires et les Alliances ; mise en place d'un inventaire centralisé de tous les experts français dans les instances européennes et internationales ; création d'un portail national de l'expertise référençant l'ensemble des travaux réalisés en France sur une question sanitaire donnée- sur le modèle de ce qui existe déjà en matière d'études épidémiologiques avec le Portail Epidémiologie-France).

## Contribution

---

*Ce document a bénéficié des contributions du Comité d'Experts de l'Institut Thématique Multi-Organismes Santé Publique d'AVIESAN ainsi que des membres de la Commission Scientifique Spécialisée n°9 de l'INSE RM (Santé Publique, Santé des Populations : Epidémiologie, Biostatistique, Sciences Humaines, Economiques et Sociales). Outre les travaux de l'ITMO Santé Publique, il s'appuie également sur les réflexions conduites par les partenaires du GIS Institut de recherches en Santé Publique (IReSP).*

*Il est soumis à la discussion et à l'enrichissement par toutes les parties concernées (communautés scientifiques et acteurs de santé publique).*

*En l'état, ce document n'engage que l'Equipe de Direction de l'ITMO.*

Les recherches en Santé Publique visent à mieux connaître l'état de santé des populations, et à identifier les facteurs de risque qui accroissent la vulnérabilité de groupes de populations à différentes maladies afin de les prévenir. Elles contribuent également à une meilleure compréhension de la façon dont la santé des populations est influencée par des déterminants multiples (génétiques, environnementaux, sociaux, comportementaux, systèmes de santé ...) et par les interactions entre ceux-ci. Sur cette base, elles permettent l'identification d'interventions (et leur évaluation scientifique) pour améliorer la santé des populations et réduire les inégalités face à la santé. Et, elles contribuent à l'analyse des moyens et des politiques publiques susceptibles d'améliorer l'efficience et l'équité des services de santé et des systèmes d'assurance-maladie et de protection sociale. Les approches sont, selon les questions posées, soit populationnelles et comparatives, soit conduites en parallèle et en complémentarité de la recherche biologique et clinique. Dans tous les cas, le but est d'obtenir des connaissances généralisables, et la recherche inclut (directement ou indirectement) une perspective d'action et d'aide à la décision, tant des responsables publics et des professionnels de santé que des patients, des citoyens eux-mêmes et de leur organisation.

### **I. Les grands enjeux**

#### ***I.1. Enjeux sociétaux de la santé des populations et recherches en santé publique***

Plus encore que les autres domaines de la recherche biomédicale et en santé, le champ de la santé publique est directement interpellé par la plupart des évolutions structurelles majeures qui affectent tant les sociétés développées que le monde en développement. Parmi les évolutions que cristallisent, les champs de la santé et de la protection sociale, et qui justifient la promotion de programmes de recherches interdisciplinaires, on peut citer sans prétendre à l'exhaustivité ni à une quelconque hiérarchie d'importance, les problèmes suivants:

- les exigences croissantes des population quant aux **aspects qualitatifs de l'existence humaine** (manifestées par exemple par les débats internationaux en cours en matière de développement durable et d' indices de développement différents des mesures traditionnelles en termes de strict output économique (PIB)<sup>5</sup>. Cette tendance générale se traduit par de nouvelles exigences en matière de santé (accès au bien-être, prise en compte de la qualité de vie et non de la seule survie dans les décisions médicales, prise en charge de la souffrance, attention croissante aux handicaps et plus généralement aux restrictions d'activité et de participation sociale au cours du cycle de vie, extension des demandes adressées à la médecine esthétique, revendication d'un plus grand accès à la procréation médicalement assistée, etc.) avec des conséquences sur les pratiques médicales et leur régulation.
- l'augmentation de la prévalence des maladies chroniques et des handicaps associés à l'âge sous les effets du **vieillissement démographique** et des progrès biomédicaux qui s'étend à l'ensemble de la planète sous l'effet de la "*transition épidémiologique*";
- les dangers de troubles ou de désorganisations sociales majeures associées à **l'émergence de nouveaux** (ou nouvellement reconnus) **agents infectieux** dont la diffusion est facilitée par l'accélération des échanges mondiaux de populations et de biens et services;
- l'importance de plus en plus déterminante des **enjeux de santé globale** dans les relations économiques, mais aussi politiques et diplomatiques, entre le Nord et les Suds ainsi que la reconnaissance du rôle clé de l'investissement dans la santé des populations pour garantir une croissance économique respectueuse du développement humain;
- le poids croissant des **intérêts économiques liés**, par exemple, **à l'industrie pharmaceutique et biotechnologique, ou encore aux assurances**, les deux branches économiques présentant depuis une vingtaine d'années les plus forts taux de rentabilité au plan mondial ;
- la multiplication des controverses suscitées par la **gestion des « crises » sanitaires**, par la mise en œuvre du "principe de précaution", par les incertitudes qui subsistent quant à la nature et l'ampleur de différents **risques sanitaires et environnementaux**<sup>6</sup>, et par les modifications qui en résultent sur la gouvernance des politiques de santé (développement d'agences sanitaires spécialisées nationales et européennes, voire onusiennes, distinctes des administrations traditionnelles, difficultés croissantes de coordination interministérielle et intersectorielle des politiques de santé);

---

<sup>5</sup> Voir par exemple le Rapport 2009 de la Commission Stiglitz/Sen/Fitoussi sur "*la mesure des performances économiques et du progrès social*" ([http://www.stiglitz-sen-fitoussi.fr/documents/rapport\\_francais.pdf](http://www.stiglitz-sen-fitoussi.fr/documents/rapport_francais.pdf)).

<sup>6</sup> L'incertitude est de nature différente selon que l'information pertinente existe mais n'est pas disponible au moment et sous la forme où il importerait de la posséder -*unknown knowns*- ou que l'absence de l'information décisive n'est pas même appréhendée comme telle -*unknown unknowns*-.

- les transformations en cours des **politiques de santé, d'assurance-maladie et de sécurité sociale** dans un contexte de maîtrise de la croissance des dépenses sociales et de santé (sur la qualification des besoins, les modes de prise en charge collective, l'avenir des modes d'intervention de l'Etat ou encore sur les formes à donner à la justice sociale et à la solidarité); ces **transformations** se recoupent, mais sans forcément de réelle cohérence, avec celles **de l'organisation des soins** proprement dite (nouvelles formes de division du travail entre les différents secteurs et catégories de professionnels et d'établissements de santé, déséquilibres dans la répartition sur le territoire, difficultés d'optimisation des filières et parcours de soins, etc.) ;
- les **tensions entre, d'une part, des politiques ciblées** sur les groupes vulnérables, les plus exclus de l'accès aux biens et services sanitaires et sociaux, ou disposant d'un capital social faible, **et, d'autre part, des politiques visant à réduire plus globalement les inégalités** et les discriminations dans l'ensemble de la population;
- les **progrès des sciences biologiques et des techniques médicales**, en matière d'amélioration des thérapies, de prédiction, de diagnostic des maladies et de leurs facteurs de risque, et la tendance à transférer ces approches biomédicales aux modes d'action du secteur social ;
- **l'extension du domaine de la santé mentale** à la prise en charge de conduites considérées comme socialement à risque et/ou déviantes et d'un nombre croissant d'états psychologiques ;
- la **montée en puissance du « consumérisme »** en matière de services sanitaires et sociaux, liée à l'élévation des niveaux d'éducation et d'accès à l'information des populations ; ce qui peut également alimenter des mouvements sociaux d'usagers et la revendication d'un plus grand partage de l'information et de la décision ;
- la **diversification des pratiques de soins** (automédication, médecines « douces »...), qui accompagne la revendication d'une qualité de service, d'écoute et d'accueil, et d'un partenariat entre soignants et malades, entre intervenants et usagers ;

Cette longue énumération, qui pourrait encore être étendue, souligne que **les recherches en santé publique** de par leur focalisation sur la santé des populations, dans toutes leurs dimensions et leurs implications sociales, **peuvent et doivent constituer le vecteur privilégié de la traduction (ou de la translation aval) des avancées des connaissances biomédicales en termes de réponse aux grands défis sociétaux identifiés au plan de l'Union Européenne pour l'Horizon 2020.**

Ce rôle translationnel des recherches en santé publique concerne **non seulement le défi sociétal relevant directement de la Santé et du Bien-être mais également les 6 autres grands défis** identifiés par l'Union Européenne qui présentent tous une forte interaction avec la santé des populations (Sécurité alimentaire et défi démographique; Energie propre, sûre et efficace; Gestion sobre des ressources et adaptation au changement climatique; Mobilité et systèmes urbains durables; Sociétés innovantes, intégrantes et adaptatives; Sociétés de l'information et de la communication).

## ***1.2. Programme "fort" de la recherche en santé publique à l'Horizon 2020-2030***

Le rapport de la Commission sur les **Déterminants Sociaux de la Santé** de l'OMS, présidée par l'épidémiologiste britannique Sir Michaël Marmot<sup>7</sup>, a esquissé le programme « fort » de ce que devrait être la recherche en santé des populations pour les deux et trois décennies à venir, en s'appuyant sur la synthèse du vaste corpus de littérature scientifique qui s'est constitué au cours des trente années précédentes.

**Trois faits essentiels** établis par cette littérature, et repris par le rapport de la Commission, sont:

- d'une part qu'il n'existe pas de société où n'apparaisse pas une structure sociale hiérarchique qui reflète l'accès différentiel des populations au pouvoir et aux ressources, et que cette structure détermine la répartition de la plupart des indicateurs de santé à tous les niveaux (notamment le gradient social universellement observé en matière d'espérance de vie),
- d'autre part que ce qui est vrai dans ce domaine au niveau mondial l'est également à l'échelon national, régional et local,
- enfin, en dépit de l'élévation générale du niveau de vie et de santé des populations, ces inégalités s'aggravent partout dans le monde, notamment sous l'effet d'un mécanisme de progrès différentiel (l'espérance de vie progressant pour tous mais plus rapidement pour les groupes déjà les mieux lotis en matière de santé qui bénéficient notamment plus que les autres de l'accès aux programmes et moyens de prévention).

En contraste avec ses performances en matière d'espérance de vie<sup>8</sup> et du principe égalitaire de notre Sécurité Sociale et des effets redistributifs progressifs de ce principe en matière de revenus des ménages, **la France se caractérise par les inégalités de mortalité en fonction de la catégorie socioprofessionnelle (ou du niveau d'éducation) les plus marquées d'Europe Occidentale** (à l'exception de la Finlande), en particulier chez les hommes. Ces inégalités, dont les pathologies cancéreuses sont dans notre pays les plus grandes pourvoyeuses<sup>9</sup>, tendent à se creuser. Elles découlent, pour partie, de variations (notamment géographiques) dans l'accès et la qualité des soins prodigués aux personnes atteintes d'une même pathologie, variations dont l'impact négatif sur les inégalités de santé est indéniablement susceptible de s'aggraver dans le contexte actuel de crise économique d'ensemble et de maîtrise des dépenses. Mais, ces inégalités découlent d'abord et avant tout d'un échec relatif de la prévention dans notre pays (par rapport à d'autres pays comparables comme la Grande-Bretagne ou la Suède). Les facteurs explicatifs de la surmortalité qui frappe les catégories les moins favorisées, interviennent, pour l'essentiel, en amont de la prise en charge proprement médicale des différentes pathologies.

---

<sup>7</sup> OMS- Commission des Déterminants Sociaux de la Santé. *Comblent le fossé en une génération*. Genève, 2009 ([http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/A62/A62\\_R14-fr.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A62/A62_R14-fr.pdf)). Le rapport a directement inspiré la résolution de la 62<sup>e</sup> Assemblée Mondiale de la Santé (22 Mai 2009) : "*Réduire les inégalités en matière de santé par une action sur les déterminants sociaux de la santé*" ([http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/A62/A62\\_R14-fr.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A62/A62_R14-fr.pdf)).

<sup>8</sup> Premier rang de l'Europe des 27 pour les femmes et 7<sup>e</sup> rang pour les hommes en matière d'espérance de vie à la naissance.

<sup>9</sup> Voir notamment : [www.e-cancer.fr/plancancer-2009-2013](http://www.e-cancer.fr/plancancer-2009-2013)

Ces catégories défavorisées cumulent en effet les facteurs de risque des principales pathologies: expositions plus fréquentes à des facteurs de risque environnementaux (toxiques cancérigènes dans le milieu professionnel ; polluants atmosphériques dans la zone d'habitat), prévalence plus élevée des facteurs de risque comportementaux liés aux modes de vie (tabac, alcool, facteurs nutritionnels, etc.), moindre accès aux dépistages précoces et diagnostic plus tardif des pathologies graves, etc. Et, tant notre système de santé que les politiques publiques conduites dans les autres secteurs susceptibles d'impacter la santé (environnement, logement, travail, politique de l'emploi et lutte contre la précarité, etc.) ne parviennent pas à compenser cette distribution inégalitaire de l'exposition aux risques.

Ce constat, à la fois sur le caractère universel de l'aggravation des inégalités sociales de santé et sur la spécificité de la situation française à cet égard, débouche sur un certain nombre **d'orientations prioritaires générales pour les programmes de recherches en santé publique**. Ces orientations générales doivent permettre à la recherche française en santé publique à la fois de bien se positionner dans les avancées scientifiques internationales des disciplines concernées et de contribuer à répondre aux défis sociétaux posés à notre pays et à l'Union européenne.

Une **première priorité** de ces recherches doit viser à mieux identifier et **comprendre les chaînes causales complexes qui conduisent à ce que des inégalités socio-économiques, de genre environnementales ou culturelles se traduisent en mécanismes pathologiques** et physio-pathologiques (voir en annexe l'approche conceptuelle proposée par la Commission OMS citée plus haut). Ces mécanismes interviennent à tous les âges de la vie des individus mais une attention particulière doit être consacrée d'une part au rôle des facteurs sociaux dans l'incidence des maladies chroniques liées à l'âge, d'autre part à l'hypothèse dite des origines développementales de la santé et des maladies (DOHAD). Cette hypothèse, désormais soutenue par une multitude croissante de données expérimentales (humaines et animales), épigénétiques et épidémiologiques, postule que la vulnérabilité spécifique des périodes pré- et néo- natales, ainsi que les traumatismes et expositions aux risques durant l'enfance jusqu'à l'adolescence, peuvent avoir non seulement des conséquences immédiates mais aussi à moyen et long terme pendant toute la durée du cycle de vie.

**Une deuxième priorité** appelle l'attention sur la relation inverse (entre état de santé et situation socio-économique) qui, à l'avenir, devrait se voir consacré un nombre plus important de recherches: **en quoi un choc de santé, ou/et l'installation d'une pathologie chronique, peuvent contribuer à aggraver les inégalités sociales et économiques** préexistantes voire entraîner les patients et leur entourage dans un processus de dégradation de leur situation sur le marché du travail et plus généralement dans la vie sociale.

Tout en intégrant de multiples autres aspects allant des systèmes biologiques aux phénomènes sociaux, le paradigme des « déterminants sociaux de la santé » inclut logiquement les aspects relevant de la couverture sociale du risque maladie et de fonctionnement des services de santé, relevant de ce que les anglo-saxons qualifient d'health services research.

Ces recherches, qui visent notamment à éclairer les arbitrages entre objectif d'efficacité dans l'allocation des ressources dans et aux systèmes de santé et souci d'équité en faveur des victimes de maladies, d'incapacités et de handicaps, doivent absolument bénéficier des apports des sciences humaines, économiques et sociales « généralistes » pour mieux éclairer le contexte global des problématiques propres au secteur de la santé. ***Le rapprochement entre sciences de la vie, sciences de la santé et sciences humaines, économiques et sociales doit donc constituer une troisième priorité générale*** non seulement pour AVIESAN mais pour toutes les autres Alliances (à commencer par l'Alliance Athena) et le CNRS.

### ***1.3. Priorités "empiriques" des recherches en santé publique***

Les orientations générales fixées ci-dessus doivent être prioritairement déclinées dans différents champs empiriques. Selon les cas, cette déclinaison pourra reposer soit sur une mobilisation commune des différentes disciplines de santé publique pour conduire des programmes propres, soit sur une forte intégration de la composante santé publique dans des programmes interdisciplinaires impliquant l'ensemble de la recherche biomédicale et en santé.

***S'agissant des priorités empiriques "propres" à la santé publique, elles concernent plus particulièrement, trois champs:***

***Le premier champ est celui des recherches sur la prévention (en y incluant une forte dimension de recherche interventionnelle).***

A la demande de son Conseil Scientifique International, l'Institut National du Cancer (INCa) a produit en Décembre 2012, en partenariat avec l'Institut de Santé Publique d'AVIESAN, un rapport sur l'état des lieux de la recherche en matière de "changements de comportements liés à la santé et leurs déterminants individuels et collectifs"<sup>10</sup>. Ce rapport plaide avec vigueur pour un effort spécifique et soutenu de recherches, à visées à la fois cognitives et interventionnelle en populations, en matière de prévention (notamment primaire) dans notre pays à l'image des programmes beaucoup plus avancés promus par les autorités britanniques et scandinaves. Outre la prévention des principales pathologies chroniques, les recherches se doivent de s'intéresser à celle des troubles du développement et des apprentissages et des comportements addictifs, dont le retentissement peut s'étaler sur la vie entière avec des conséquences importantes en termes d'employabilité et d'insertion sociale. Au plan des recherches à visée cognitive, un effort particulier devra être consacré aux recherches portant sur la gestion par les individus et les groupes de facteurs de risque compétitifs (éventuellement substituables et complémentaires entre eux). Au plan de la recherche à visée interventionnelle, il s'agira en particulier de rattraper le retard français dans ce domaine. La recherche interventionnelle bénéficie en effet de plusieurs décennies de recherche au plan international dans des domaines tels que la prévention et la promotion de la santé, l'éducation pour la santé et les interventions dans les communautés.

---

<sup>10</sup> <http://www.e-cancer.fr/publications/91-recherche/624-http://www.e-cancer.fr/publications/91-recherche/624-les-changements-de-comportements-a-risque-de-cancer-et-leurs-determinants-individuels-et-collectifs>



Elle a pour objectif d'évaluer, par des méthodes expérimentales ou quasi-expérimentales, les impacts de nouvelles politiques, programmes et répartition des ressources sur la santé des populations et sur les inégalités de santé. Tout en maintenant des exigences absolues de qualité et de validation des résultats par la publication dans les meilleures revues scientifiques, la mise en œuvre à une échelle significative de la recherche interventionnelle en santé implique des modalités innovantes de collaboration (et de financement) entre chercheurs d'une part et acteurs de terrain, et professionnels de santé d'autre part. La recherche interventionnelle doit s'appuyer sur la nécessaire participation des patients et groupes exposés eux-mêmes, de leurs proches et de leurs associations (ce que certains désignent, dans le monde anglo-saxon sous le vocable de « recherche communautaire »).

***Le deuxième champ est celui de la recherche sur les services de santé (Health Services Research dans les pays anglo-saxons).***

Ce domaine de recherche, s'intéresse à l'efficacité, à l'efficience et à l'équité des services de santé. Il concerne les besoins, la demande et l'offre sanitaire, ainsi que les structures, les acteurs, les procédures et l'évaluation du système de santé, dans les domaines de la prévention, du diagnostic et de la prise en charge des pathologies comme de la politique du médicament et des autres biens de santé. Au niveau macroscopique, ceci concerne l'organisation du système de santé et la stratégie (politiques de santé, programmes, conditions d'élaboration et de mise en œuvre, modes de régulation et de tarification, etc.). Au niveau local, il s'agit de comprendre les modes d'accès et d'organisation au système de santé pour les usagers, les modalités d'arbitrage, la question du comportement des acteurs. L'analyse du rôle et de l'articulation des différents acteurs (en particulier des évolutions affectant les médecins de première ligne que sont les généralistes dans le système français), de leurs pratiques et des modes d'évaluation de ces pratiques, ainsi que l'évaluation des expérimentations en matière d'amélioration des parcours et filières de soins devront être favorisées. A l'heure où le système des Nations-Unies commence à tirer le bilan de la première vague des Objectifs du Millénaire, qui viennent à échéance en 2015, et où les objectifs internationaux futurs semblent devoir se concentrer sur celui d'accès universel à la couverture du risque-maladie, les recherches sur les services de santé vont jouer un rôle de plus en plus crucial en matière d'aide et de politiques de développement.

***Le troisième champ est celui de l'évaluation des politiques publiques en termes d'impact sur la santé des populations et les inégalités de santé.***

Comme déjà mentionné, l'ensemble des politiques publiques, même si elles ne concernent pas directement la santé, peuvent avoir des effets directs ou indirects sur la santé. On peut donc s'interroger sur la façon dont les politiques publiques, les modes d'organisation sociale et les institutions qui en découlent sont susceptibles d'avoir un impact (positif ou négatif) sur la santé des populations. On peut également, à partir de connaissances sur l'état de santé de la population, s'interroger sur la façon dont les politiques publiques existantes sont adéquates ou doivent évoluer.

Il sera important de prendre en compte les conditions d'émergence et d'élaboration de ces politiques ainsi que leur articulation avec l'aménagement du territoire (et ceci d'autant plus que la littérature et l'expérience internationales suggèrent que ce sont des politiques multisectorielles conduites à l'échelle des villes et des territoires qui se révèlent les plus coût-efficaces en matière de réduction des inégalités de santé en particulier en direction des jeunes, des enfants et des familles monoparentales).

***Les six autres champs empiriques prioritaires impliquent l'intégration forte des disciplines de santé publique (incluant les sciences humaines, économiques et sociales) dans des priorités transversales communes à l'ensemble de la recherche biologique, clinique et en santé.***

***Le quatrième champ prioritaire est celui des aspects épidémiologiques, économiques et sociaux du vieillissement<sup>11</sup> et des handicaps*** avec une focalisation sur:

- les facteurs de risque biologiques, cliniques et sociaux des maladies neurodégénératives et des maladies induisant une perte d'autonomie (handicaps<sup>12</sup>, troubles psychiques et mentaux<sup>13</sup>, problèmes cardio-métaboliques, ostéoporose, sarcopénie, problèmes sensoriels...)
- l'analyse et l'évaluation des innovations du secteur sanitaire et médico-social visant à mieux intégrer les seniors et accroître leur potentiel contributif économique et social, et à organiser la répartition des rôles entre aide formelle et aidants "informels" (proches etc.) dans la prise en charge des personnes âgées dépendantes
- le développement de nouveaux concepts et techniques de soin et d'assistance à domicile (en incluant en particulier les apports de la télémédecine).

***Le cinquième champ est celui de la prise en compte de la multi-morbidité et des poly-pathologies*** chez les mêmes individus. Selon certaines enquêtes, près d'un quart de la population consultant les services de soins primaires souffre simultanément de plus d'une seule pathologie<sup>14</sup>. Si la prévalence de la multi-morbidité augmente logiquement avec l'âge, elle affecte tous les âges de la vie au point qu'on peut estimer qu'en nombre absolu ce phénomène touche prioritairement les moins de 65 ans. De plus, la multi-morbidité tend, à âge égal, à augmenter pour les catégories sociales plus défavorisées contribuant ainsi significativement aux inégalités de santé. Dans la mesure où l'enseignement de la médecine, l'organisation des soins et celle de recherche tendent encore aujourd'hui à être cloisonnées pas disciplines et à privilégier une approche pathologie par pathologie, le poids croissant de la multimorbidité nécessite de changer ce modèle, de telle sorte que les recherches, les recommandations et la prise en charge intègrent la prise en compte simultanée des co-morbidités et des polyopathologies.

---

<sup>11</sup> Selon l'INSEE, le ratio entre la population des plus de 65 ans (supposés économiquement inactifs) et la population active va passer de 38% en 2000 à plus de 60% en 2050.

<sup>12</sup> 2,5 millions de personnes souffrent d'un handicap moteur en France, 2 millions de déficiences visuelles et 4 millions de déficiences auditives

<sup>13</sup> 27 % de la population est affectée à divers degrés par des troubles liés à anxiété, dépression, addiction, schizophrénie, autisme, ou encore troubles obsessionnels compulsifs

<sup>14</sup> Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet. 2012 Jul 7;380(9836):37-43.

**Le sixième champ prioritaire concerne la contribution de la santé publique à la préparation de la réponse aux maladies infectieuses émergentes**, notamment à risque épidémique voire pandémique<sup>15</sup>. Dans les situations d'urgence en santé publique, la réponse des pouvoirs publics dépend essentiellement des connaissances disponibles sur ces phénomènes émergents qui sont quelquefois limités voire inexistant. Ces émergences sont aussi des opportunités uniques pour conduire des travaux de recherche, notamment en santé publique. Cependant, en l'absence de mécanisme préparé à l'avance et de ressources disponibles au moment de la survenue de la crise, l'efficacité de la mobilisation de la recherche en santé publique et de son interaction avec les agences sanitaires s'en trouvera limitée, comme cela a pu être constaté lors de la pandémie grippale de 2009. Cette expérience en France et dans d'autres pays est un argument fort pour une meilleure mobilisation de la recherche en santé publique en France et plus largement dans un cadre Européen pour faire face à une crise sanitaire d'envergure. Ce champ est également développé dans la contribution de l'ITMO Microbiologie et Maladies Infectieuses.

**Le septième champ prioritaire est celui de la santé mentale.** La prise en charge des troubles psychiques constitue un important défi pour les pays européens dans la mesure où, selon l'OMS, un individu sur quatre souffre de problèmes psychiques importants à un moment de son existence. Les troubles psychiatriques représentent la deuxième plus grande cause de morbidité après les maladies cardiovasculaires et seraient responsables de 35 à 45 % de l'absentéisme au travail. Cependant, le budget consacré à la santé mentale ne représente en moyenne que 5,8 % des dépenses totales de santé en Europe (11% en France). La prise en charge des troubles psychiques est devenue depuis 2005 une priorité avec le lancement par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) d'un plan d'action en faveur de la santé mentale en Europe. Il est désormais reconnu qu'une approche des soins équilibrés entre prise en charge ambulatoire et hospitalière est nécessaire et que les soins de proximité améliorent la qualité de vie de la majorité des patients. Les progrès en matière de neurosciences et d'arsenal médicamenteux efficace ont facilité cette évolution mais ils alimentent la complexité des classifications en santé mentale ainsi qu'une inadéquation des prescriptions et les controverses qu'elles soulèvent. Une connaissance épidémiologique détaillée des troubles psychiques est une condition sine qua non d'amélioration de la prise en charge de même que la recherche sur les services de santé s'avère particulièrement indispensable en France dans ce domaine: bien que des structures alternatives établies au plus proche du lieu de vie des patients se soient développées ainsi que des structures et services sociaux et médico-sociaux, d'importantes disparités demeurent en matière d'offre et d'organisation des soins entre les territoires et la prise en charge est souvent restée très hospitalo-centrée.

---

<sup>15</sup> Voir notamment le rapport du Haut Conseil de la santé Publique de 2011 sur " *Les maladies infectieuses émergentes : état de la situation et perspectives*" ([http://www.hcsp.fr/explore.cgi/telecharger/hcsp20110622\\_maladiesinfectemerg.pdf](http://www.hcsp.fr/explore.cgi/telecharger/hcsp20110622_maladiesinfectemerg.pdf))

**Le huitième champ prioritaire est celui des relations entre l'environnement et la santé<sup>16</sup>.** Dans le contexte du changement climatique et des nombreuses incertitudes sur les effets de ceux-ci sur le développement de maladies infectieuses, de mouvements de population et plus directement de l'effet de la température et des conditions climatiques sur le développements de pathologies aiguës et chroniques en population générale, la recherche en santé publique apparaît aujourd'hui insuffisante, en particulier en France, dans ce domaine.

Plus généralement, alors que des interrogations sur l'effet d'expositions environnementales nouvelles sur de nombreuses pathologies apparaissent de plus en plus souvent dans le débat public, il est indispensable de soutenir une approche populationnelle visant à mettre en évidence les effets sanitaires d'expositions à différentes substances et polluants, mais également à identifier les populations les plus vulnérables (interactions sociales et génétiques avec l'environnement).

En particulier, il est nécessaire de progresser dans les directions suivantes<sup>17</sup> :

- - Explorer les expositions dans une démarche de type **exposome** et analyser la biodégradation des polluants et contaminants. Il s'agit d'une étape nécessaire pour les études épidémiologiques notamment.
- - Déterminer les **mécanismes d'action** pour identifier les meilleurs biomarqueurs. Cette démarche s'appuie sur la biologie systémique et l'analyse des **vulnérabilités** des personnes, populations et écosystèmes. Elle devrait s'accompagner d'un programme ambitieux pour étudier les **effets des mélanges** et de la combinaison de différents stress sur les personnes, populations et écosystèmes
- - Explorer et analyser les rôles des comportements et des **facteurs sociaux et économiques** sur la santé, notamment en les intégrant avec les autres expositions environnementales
- - Soutenir la recherche dans les diverses dimensions de la **modélisation**.

Enfin, **le neuvième et dernier champ prioritaire concerne "l'accompagnement" par les recherches en santé publique de l'émergence et de la diffusion des innovations biomédicales dans la perspective de la "médecine personnalisée"** (mise en avant par les objectifs Horizon 2020 de l'UE).

---

<sup>16</sup> A la suite de la conférence environnementale de septembre 2012 et dans le cadre de la feuille de route de la transition écologique, les trois alliances, Aviesan, Allenvi et Athena ont été chargées de proposer un plan d'action conjoint faisant le lien entre prévention, épidémiologie et recherche fondamentale en toxicologie et écotoxicologie préventive. Un groupe interalliance a été chargé de cette mission en coordination avec les ministères concernés, l'Anses, l'Invs, l'Ineris, l'ITMO cancer et l'ANR.

<sup>17</sup> En plus du cadre général esquissé dans le paragraphe ci-dessous, certains domaines méritent des programmes dédiés en raison de leur originalité et de leur importance en santé publique : les perturbateurs endocriniens, les pesticides, les nanomatériaux, les ondes électromagnétiques, les OGM, les méthodes alternatives à l'expérimentation animale. De même, des vecteurs différents méritent une exploration ciblée comme l'air, l'eau et le sol. Enfin, des programmes spécifiques peuvent être orientés sur le rôle des expositions environnementales dans des pathologies, comme les cancers, l'obésité et les maladies métaboliques, le développement neurocognitif et les maladies neurodégénératives, les troubles de la fertilité et de l'immunité.

L'innovation biomédicale passe par la génération et l'exploitation de nouvelles données dont la complexité et le volume sont croissants. Il peut s'agir de biomarqueurs tels que les données d'expression génique ou de polymorphisme génétique comme des données médico-administratives de prise en charge des patients. L'organisation et l'exploitation de ces données nécessite des compétences et des développements dans des disciplines multiples : informatique médicale, biostatistique, mais aussi droit, éthique, économie et sociologie.

Actuellement, les travaux de recherche sur l'identification des caractéristiques, constitutionnelles ou somatiques, susceptibles de permettre l'estimation de la réponse des patients à un traitement médicamenteux commencent à se traduire par l'intégration de tests (biomarqueurs, profils d'expression génomique) dans la prise en charge standard des patients. Les développements sont les plus nombreux dans le champ de l'oncologie (biomarqueur HER2 ou profils d'expression Mammaprint et Oncotype pour le cancer du sein, par exemple). Au plan strictement scientifique, il serait plus légitime de parler de "médecine stratifiée" dans la mesure où l'information apportée par un biomarqueur n'apporte de réelle valeur ajoutée que si elle modifie la classification en groupes de risque d'un pourcentage suffisant de patients et si cette nouvelle stratification conduit à une prise en charge différente associée à un réel bénéfice clinique. Au-delà de ces aspects méthodologiques, la référence à une médecine "personnalisée" renvoie à une tentative de réponse du système de soins en matière d'amélioration des relations patients-professionnels de santé ainsi qu'à une modification des stratégies de R & D des firmes pharmaceutiques (de la fourniture de médicaments à des services de prise en charge intégré). Dans ce contexte en évolution, l'analyse des enjeux économiques, sociétaux et éthiques liés à la diffusion de ces tests est indispensable, comme en témoigne le rapport récent de l'European Science Foundation<sup>18</sup>. Dans le cadre d'une attention désormais forte concernant les dépenses de santé, l'évaluation des conséquences pour l'assurance maladie de l'introduction de ces tests dans la prise en charge des patients apparaît incontournable. De même, les questions d'attitudes des professionnels de santé et aussi des patients à l'égard d'une tendance à une stratification plus fine et complexe de la prescription médicale nécessitent d'être documentées, tant sur le plan de l'organisation des soins que de la prise de décision de prescription.

## ***II Forces et faiblesses de la recherche française en santé publique***

### ***II.1. Contexte international: une tension inévitable entre deux formes d'interdisciplinarité***

Le contexte scientifique dans lequel se développent les recherches en santé des populations a notablement évolué, ces dernières années, dans le sens de l'étendue et de l'approfondissement.

Elles se doivent de couvrir un vaste ensemble de modèles pathologiques, de déterminants individuels ou contextuels, et de situations populationnelles.

---

<sup>18</sup> European Science Foundation. *Personalised Medicine for the European Citizen*. Strasbourg, 2012.

Elles doivent mobiliser un ensemble spécifique de disciplines - notamment l'Epidémiologie, la Biostatistique, les Sciences Humaines Economiques et Sociales appliquées à la santé, mais aussi d'interfaces conceptuelles, méthodologiques et technologiques de ses approches avec celles des disciplines cliniques et fondamentales travaillant à d'autres niveaux d'organisation du vivant.

Si l'on veut se référer à la classification de l'European Research Council (ERC), on dira que les recherches en santé des populations correspondent à la totalité des domaines couverts par les domaines spécifiques LS 7.10 (Public Health and Epidemiology) et LS7.9 (Health services, Health care research) du vaste domaine LS7 (Life Sciences) mais qu'elles recouvrent également de nombreux éléments du domaine SH (Social Sciences and Humanities), en particulier SH1 (Individuals, institutions and markets: economics, finance and management), SH2 (Institutions, values, beliefs and behaviour: sociology, social anthropology, political science, law, communication, social studies of science and technology) et SH3 Environment and society: environmental studies, demography, social geography, urban and regional studies<sup>19</sup>.

Au plan international, la recherche en santé publique est donc inévitablement confrontée à une **tension entre deux formes d'interdisciplinarité** pour répondre aux questions qu'elle s'efforce de résoudre : **d'une part une interdisciplinarité "interne" aux différentes disciplines de la santé publique** (qui suppose le maintien de liens forts avec leurs disciplines de référence, mathématiques et statistiques pour l'épidémiologie et la biostatistique, informatique pour la bioinformatique, disciplines généralistes de sciences humaines, économiques et sociales pour leurs applications à la santé), **d'autre part une interdisciplinarité avec les disciplines de sciences de la vie et de recherche clinique** (voire d'autres sciences fondamentales). Ceci se traduit par la coexistence (avec des équilibres qui peuvent différer selon les pays) de formes de structuration différentes selon que les équipes se regroupent dans des Ecoles ou Centres de Santé Publique autonomes, ou au contraire, s'inscrivent comme une composante spécifique soit dans des regroupements biomédicaux plus larges soit dans de regroupements généralistes en sciences économiques, humaines et sociales.

Comme on va le voir ci-dessous, **le contexte institutionnel de la recherche française en santé publique est particulièrement peu propice à une bonne gestion de cette double interdisciplinarité.**

---

<sup>19</sup> Cette situation complique l'évaluation rigoureuse des performances bibliométriques de la recherche en santé publique. S'il est aisé d'identifier dans le Web of science les journaux relevant spécifiquement de la santé publique, même entendue au sens large (catégories : "Public Health", "Health Policy & Services" et "Environmental & Occupational Health"), les équipes de santé publique sont susceptibles de publier dans les journaux biomédicaux d'une part, les revues scientifiques généralistes de leurs disciplines de référence d'autre part. S'il est possible de prendre en compte ces trois types de journaux pour l'évaluation d'une équipe donnée fournissant sa liste globale de publications, la recherche bibliométrique agrégée n'est pas véritablement possible à l'heure actuelle.

## **II.2. La situation française: une compétitivité en hausse gênée par une fragmentation institutionnelle excessive**

Contrairement à une idée reçue, **la performance bibliométrique des recherches françaises en santé publique est bonne et surtout en progression constante** lorsqu'on compare la dernière période quinquennale (2008-2012) à la période précédente (2003-2007)<sup>20</sup>. Pour le domaine Public Health du Web of Science<sup>21</sup>, la production française est en augmentation de 85% et en "visibilité"<sup>22</sup> la France passe du 5° au 4° rang mondial (après l'Allemagne, le Canada et les USA). Pour le domaine Health Policy & Services<sup>23</sup>, la production augmente de 73% et la France atteint le 2° rang mondial en visibilité, après la Suisse et devant les Etats-Unis, (contre la 7° place dans la période précédente). Enfin, pour le domaine Environmental & Occupational Health<sup>24</sup>, le nombre de publications a augmenté de 16% et le rang de visibilité de la 5° à la 4° place. Des analyses plus fines concentrées sur les journaux à facteur d'impact le plus élevé des domaines concernés montrent que la France se situe significativement au-dessus de la visibilité mondiale moyenne tant en épidémiologie qu'en économie de la santé, mais demeure (en dépit d'une progression dans le nombre absolu des publications) en-dessous pour ce qui est des revues internationales spécialisées en sociologie de la santé.

Cette bonne performance d'ensemble ne doit pas masquer l'**hétérogénéité certaine dans les performances internationales des équipes** françaises relevant de la santé publique. Cette hétérogénéité renvoie à une grande dispersion des structures de recherche relevant de la santé publique qui comprennent aussi bien les 38 équipes labellisées par l'INSERM (en majorité en épidémiologie et biostatistiques), que plusieurs dizaines d'équipes relevant des Départements de Santé Publique des UFR de Médecine, voire plusieurs centaines d'équipes de sciences humaines, économiques et sociales universitaires ou/et labellisées par d'autres EPST dont un ou plusieurs membres développent des travaux dans le champ de la santé<sup>25</sup>. Les évaluations AERES des équipes du champ LS7.1 (Santé Publique) tendent à présenter une proportion de B supérieure à celle de la plupart des autres secteurs des sciences de la vie et de la santé. L'analyse bibliométrique suggère une distribution bi-modale avec un certain nombre d'équipes (notamment celles les mieux insérées dans le périmètre d'AVIESAN) se situant au top 10% de la production scientifique internationale des domaines concernés, mais aussi d'autres équipes aux performances plus inégales.

---

<sup>20</sup> Analyse réalisée pour les besoins de ce document par la Cellule Bibliométrique de l'INSERM et qui porte sur les domaines du web of science identifiées comme relevant de la santé publique. Les limites de cette analyse ont été signalées dans la note précédente.

<sup>21</sup> Soit 109 journaux et un total mondial de 87.631 publications pour 2003-2012.

<sup>22</sup> L'indicateur de visibilité utilisé (indice de citation moyen normé ; IC-m normé) est le plus approprié pour les comparaisons internationales standardisées.

<sup>23</sup> Soit 45 journaux et un total mondial de 36.490 publications pour 2003-2012.

<sup>24</sup> Soit 17 journaux et un total mondial de 15.349 publications pour 2003-2012.

<sup>25</sup> Un recensement effectué par l'IRESP estime à 313 au moins le total des équipes relevant en tout pour partie de la santé publique au sens large en France. Une consolidation de cette estimation avec celle disponible à partir des bases de données du CNRS est en cours dans le cadre d'AVIESAN.

La contribution des chercheurs français en sciences humaines, économiques et sociales s'intéressant à la santé, majoritairement dispersés dans des laboratoires « généralistes » de ces disciplines, est souvent d'une grande originalité par rapport aux approches anglo-saxonnes, mais sa valorisation demeure limitée et insuffisante par rapport au potentiel, en particulier par un relatif isolement vis-à-vis des débats qui structurent internationalement le champ. A l'exception des grandes cohortes, peu de projets structurants en matière de santé publique et de sciences sociales de la santé ont émergé à l'occasion des appels à projets des Investissements d'Avenir.

La dispersion des forces de recherche en santé publique est entretenue, voire renforcée, par une excessive fragmentation institutionnelle en matière d'organisation, de financement et de programmation des recherches en santé publique. On citera notamment les points suivants :

- Il existe une **section « Santé Publique » au CNU**, mais elle est située **au sein des seules disciplines médicales**. Ceci a pour conséquence de limiter de façon presque exclusive les recrutements d'universitaires aux médecins, alors que des spécialistes de bien d'autres disciplines sont nécessaires à l'enseignement et à la recherche, tant dans les UFR médicales que dans les autres UFR contribuant à la formation de professionnels du domaine sanitaire et social.
- **De multiples acteurs promeuvent des appels à projet s'adressant en tout ou partie aux équipes de santé publique mais sans que puisse émerger une cohérence d'ensemble**. Afin de développer les connaissances en appui aux politiques publiques, aux travaux d'évaluation des risques pour la santé et améliorer l'efficacité des modes d'intervention, plusieurs agences sanitaires se sont dotées d'appels d'offre de recherche dans leur champ respectif, notamment l'ANSM<sup>26</sup>, l'ANSES<sup>27</sup>, l'INCA<sup>28</sup> et l'INPES. Des financements importants, émanant de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAMTS), sont gérés directement par la Direction Générale de l'Offre de Soins du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé au travers de trois appels à projets pour des programmes de recherches qui couvrent de facto le champ de la recherche sur les services de la santé<sup>29</sup> mais pour l'heure sans que les communautés scientifiques concernées et les Alliances ne soient associées à leur programmation. L'ANR a procédé par appels à projets ponctuels mais sans parvenir, depuis sa création, à une programmation pluriannuelle stable et claire en direction des équipes de santé publique qui impliquerait une intégration plus étroite entre ses départements Sciences de la Vie et Sciences Humaines & Sociales respectifs.

---

<sup>26</sup> [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Appels-a-projets-de-recherche/Appel-a-projets-de-recherche-2013/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Appels-a-projets-de-recherche/Appel-a-projets-de-recherche-2013/(offset)/0)

<sup>27</sup> <http://www.anses.fr/fr/content/le-programme-national-de-recherche-environnement-sant%C3%A9-travail-pnrest>

<sup>28</sup> <http://www.e-cancer.fr/aap/recherche>

<sup>29</sup> Il s'agit du programme de recherche médico-économique, du programme de recherche sur la performance du système de soins, et du programme de recherche infirmière et paramédicale. La même source de financement alimente également, toujours gérée par la DGOS, le programme hospitalier de recherche clinique et le programme de recherche translationnelle qui s'adressent très majoritairement à d'autres secteurs de la recherche biomédicale que la santé publique. Voir la circulaire DGOS/PF4/2013/105 du 18 mars 2013.



Depuis sa création en 2007, l'Institut de Recherche en Santé Publique (IReSP) est la seule entité existante qui regroupe l'ensemble des acteurs et partenaires de la recherche en Santé Publique<sup>30</sup> pour coordonner des appels à projets et des actions communes. Mais, il ne dispose que de financements limités et n'est pas pour l'instant officiellement mandaté par les pouvoirs publics pour assurer une mission de coordination d'ensemble des appels à projets en santé publique.

- **L'évaluation des projets de Santé Publique est rendue difficile de par leur caractère le plus souvent multidisciplinaire**, dans les conseils et instances scientifiques « généralistes » qui considèrent le plus souvent la santé publique comme un domaine secondaire car minoritaire et peu conventionnel. A l'inverse, la mise en place de procédures séparées relevant strictement de ce domaine (comme c'est souvent le cas pour des projets directement financés et sélectionnés par différents acteurs du système de santé et de protection sociale) augmente le risque de sa marginalisation et peut alimenter une perte de sa compétitivité.

- La recherche en Santé Publique requiert souvent **la collecte et l'analyse de données concernant de grands échantillons de population ainsi qu'un suivi longitudinal sur longue période** de cette collecte. Les dispositifs de collecte et d'analyse de ces données sont complexes, vastes et coûteux, qu'il s'agisse de registres de maladie, de cohortes et de grandes enquêtes en population, d'essais comparatifs, de fusion de bases de données, etc. Ils constituent de très grandes infrastructures de recherche, qui doivent être reconnues, identifiées, évaluées et soutenues comme telles, aussi bien en ce qui concerne les équipements que le personnel nécessaire à leur réalisation. Un premier pas en ce sens a été accompli avec le soutien à 16 grandes cohortes épidémiologiques dans le cadre des Investissements d'Avenir et la possibilité d'une mutualisation des aspects communs à ces cohortes. Mais, **le financement des autres grands dispositifs de collecte indispensables à la recherche en santé publique (grandes enquêtes, registres, cohortes environnementales, cohortes par grandes pathologies, grands essais d'intervention, etc.) ne bénéficie pour l'instant d'aucun mécanisme pérenne** et clairement identifié.

- Pour accompagner les grands enjeux scientifiques de la recherche en Santé Publique, des **avancées dans les méthodes de traitement quantitatif de grandes masses de données** sont indispensables dans des champs aussi divers que la génomique, l'imagerie, les bases médico-administratives, le recueil électronique de données en temps continue, les analyses de cohortes et de panels, les analyses de réseau, l'analyse quantitative des discours etc).

---

<sup>1</sup> L'IReSP est un Groupement d'Intérêt Scientifique au pilotage duquel participent conjointement les ministères (Ministère de la Santé [DGS et DREES], Ministère délégué à la Recherche), les opérateurs de la recherche Publique (CNRS, Inserm, IRD, INED, EHESP, UDESCA, CPU, Institut Pasteur, CNAM, Sciences Po), les agences sanitaires (InVS, HAS, ANSM, ANSES, EFS, ABM, INPES, INCa), et les organismes de protection sociale (CNAMTS, RSI, CNSA). L'IReSP est désormais étroitement coordonné avec l'Institut de Santé Publique d'AVIESAN (une même personnalité exerçant la direction des deux structures).

Or il n'existe pas en dehors d'initiatives pour l'instant limitées<sup>31</sup>, de dispositifs incitant au dialogue entre les différentes disciplines les plus concernées (économètres et biostatisticiens mathématiciens appliqués, physiciens, sociologues des sciences, etc.) qui développent fréquemment en parallèle des méthodes voisines.

### ***II.3 La situation française: un retard important dans les politiques de santé "fondées sur la preuve" (evidence-based policy)***

Il est établi que ***moins d'un quart de la pratique médicale courante est véritablement "fondée sur un haut niveau de preuve scientifique"***, au sens de reposant sur des essais cliniques contrôlés ou/et sur une compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués, et qu'à l'inverse près de la moitié est fondée sur l'*"évidence la plus faible"*<sup>32</sup>. Les spécialistes internationaux de santé publique estiment que ***cette proportion est encore moindre pour ce qui est des politiques publiques de santé et de prévention***<sup>33</sup>. L'Organisation Mondiale de la Santé a mis en place des procédures internes codifiées pour garantir que les *"recommandations de l'organisation sont fondées sur un examen objectif et exhaustif de l'évidence scientifique disponible"* et que le *"processus qui préside à leur élaboration soit transparent"*<sup>34</sup>. En France, plusieurs des évolutions récentes (y compris législatives ou réglementaires) en matière d'interventions publiques de réduction des risques infectieux, des traitements de substitution pour les toxicomanes, de lutte contre l'alcoolisme et le tabagisme, de réduction des inégalités face aux cancers, de régulation des prescriptions de médicaments psychotropes, ou de gestion des risques associés à certains polluants environnementaux (pesticides, perturbateurs endocriniens, etc.) se sont directement appuyées sur les résultats de la recherche. Il s'agit néanmoins d'exceptions à une tendance générale où la reconnaissance des résultats de recherche en santé publique dans les processus de décision et leur capacité d'influencer les politiques publiques paraît plus limitée que dans de nombreux pays comparables, en particulier anglo-saxons et scandinaves, et plus limitée en santé par rapport à d'autres secteurs d'intervention de l'Etat. Cette faible prise en compte de tout ou partie des données scientifiques disponibles dans les décisions explique sans doute pour partie la succession rapide de "scandales médiatiques" et de "crises" suscités par des problèmes de santé dans notre pays et la défiance systématique qu'une partie importante de la population (notamment dans les couches les plus défavorisées) exprime à l'égard des recommandations des autorités sanitaires<sup>35</sup>. Elle s'alimente d'une assez forte coupure, plus sensible dans notre pays que dans d'autres comparables, entre le milieu politico-administratif et le milieu académique.

---

<sup>31</sup> La Mission Interdisciplinaire du CNRS et des initiatives de celle-ci prises en commun avec les partenaires d'AVIESAN constituent une des rares exceptions positives à cette situation.

<sup>32</sup> Institute of Medicine. *Proceedings of IOM meeting on evidence-based medicine*, December 2007, Washington DC, USA.

<sup>33</sup> R C. Brownson et al. *Evidence-Based Public Health*. Oxford University Press, Oxford, 2011.

<sup>34</sup> WHO. *Handbook for guideline development*. World Health Organization, Geneva, 2012.

<sup>35</sup> Voir par exemple les difficultés rencontrées en matière de couverture vaccinale.

La situation peut apparaître d'autant plus paradoxale qu'il existe un foisonnement d'instances consultatives censées conseiller les pouvoirs publics et les agences sanitaires et que les chercheurs et enseignants-chercheurs du domaine de la santé publique y sont très présents (notamment au Haut conseil de la Santé Publique et à la Haute Autorité de Santé) et que de façon générale, ils consacrent une part significative de leur temps de travail à des activités d'expertise.

Les raisons de cette situation sont indéniablement multiples. Fonder des politiques sur l'évidence implique de garantir l'indépendance de la recherche et d'accepter dans les prises de décision que des avancées scientifiques puissent contredire les a priori idéologiques (de quelque bord qu'ils soient) et les intérêts de tel ou tel groupe d'acteurs économiques et sociaux. En tout état de cause, les difficultés à élaborer et mettre en œuvre des politiques de santé "*fondées sur la preuve*" (*evidence-based policy*) sont alimentées par **une quadruple insuffisance** qui n'a rien à voir avec une quelconque "mauvaise volonté" de la part respective des chercheurs et des décideurs:

- **celle des procédures formalisées d'expertise** visant à produire une synthèse des résultats scientifiques existants et de hiérarchiser les niveaux de preuve, au-delà de la simple agrégation d'opinions d'experts. De telles procédures formalisées d'expertise collective sont proposées par certains des organismes d'AVIESAN (INSERM, INRA, IRD) en réponse à des saisines émanant des Ministères ou des organismes de protection sociale, voire des associations. Certaines agences (ANSES, HAS) développent de telles procédures formalisées dans l'élaboration de leurs recommandations et l'Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques (OPECST) joue, depuis près de trente ans, un rôle précieux en ce sens. Cependant, le volume de dossiers que ces procédures peuvent traiter annuellement demeure très en-deçà des questions qui nécessitent la décision publique, souvent dans un horizon temporel rapproché, et la place que leurs conclusions doivent prendre dans le processus de décision demeure ambiguë et insuffisamment codifiée ;

- **celle des procédures de gestion des conflits d'intérêt** qui peinent à tracer une distinction claire entre liens d'intérêt inévitablement produits par les nécessaires partenariats public-privé et véritables conflits et qui tendent actuellement à se focaliser sur la situation individuelle des experts plutôt que sur l'organisation systématique du débat contradictoire et du pluralisme de l'expertise;

- **celle des personnels internes aux administrations susceptibles d'organiser l'interface** entre les préoccupations des décideurs et les scientifiques et de "traduire en termes opérationnels" les recommandations émanant des résultats de recherche;

- **celle enfin de la mise en œuvre**, trop limitée dans notre pays, **des méthodes de recherche susceptibles de produire des synthèses de résultats scientifiques dans une perspective directe d'aide à la décision** (méta-analyse, analyse multi-critères, théorie de la décision, calcul économique appliqué à l'évaluation des stratégies de santé, etc.).

### III Priorités organisationnelles

Les priorités d'organisation proposées ci-dessous découlent des forces et faiblesses de la recherche française en santé publique, étant entendu qu'elles ne sauraient prétendre couvrir la totalité des actions nécessaires pour la mise en œuvre du programme scientifique défini plus haut. Celle-ci dépend avant tout de l'initiative et de la créativité des communautés scientifiques et des équipes de recherche diverses qui interviennent dans le champ de la santé des populations "de la base vers le sommet". et de l'état. Les priorités d'organisation proposées visent plutôt à définir quelques domaines-clé où les pouvoirs publics peuvent effectivement jouer un rôle d'impulsion et de clarification du "sommet vers la base" et lever (ou en tout cas limiter) les obstacles et contraintes qui freinent le développement et la visibilité internationale et nationale de la recherche en santé publique.

#### **III.1. Mieux structurer la recherche en santé publique en reconnaissant sa spécificité**

Le développement harmonieux de la recherche en santé publique requiert **un affichage spécifique dans les universités et les organismes de recherche mais qui évite soigneusement tout danger d'exceptionnalisme**. Il convient de l'individualiser dans les instances d'évaluation scientifique, pour lui donner une visibilité adéquate et permettre la constitution de jurys scientifiques appropriés, tout en restant dans des procédures à vocation généraliste et en appliquant les mêmes règles de décision que pour l'ensemble des disciplines scientifiques. Ainsi, par exemple, l'analyse bibliométrique doit demeurer une composante essentielle, quoique non unique, de l'évaluation tout en tenant compte des modes spécifiques de publications de chacune des disciplines concernées.

Le "saupoudrage" de chercheurs de ces disciplines soit dans des laboratoires relevant des sciences de la vie, soit dans des laboratoires "généralistes" de sciences sociales ne peut qu'alimenter une fausse interdisciplinarité. Pour **lutter contre la dispersion des équipes** et des performances de la recherche en santé publique, il est indispensable de lutter contre leur émiettement et leur isolement par trois types d'impulsion:

- **en favorisant leur regroupement dans des Centres de Recherche bénéficiant d'une labellisation multi-tutelles** d'unités mixtes de recherche inter-universités. Selon les cas, il peut s'agir de centres interdisciplinaires spécialisés en santé publique (incluant autant que de besoin les sciences humaines, économiques et sociales appliquées à la santé) ou de l'insertion d'équipes de santé publique avec un potentiel significatif dans des centres interdisciplinaires avec les disciplines biologiques et cliniques<sup>36</sup>.

---

<sup>36</sup> C'est cette double logique qui préside aux projets de centres déposés ou devant être déposés pour les prochains contrats quinquennaux des Universités d'Ile de France.

Cette double logique, pour être efficacement poursuivie, suppose, sur une aire géographique donnée que, d'une part les regroupements impliquent, aux côtés des organismes, plusieurs universités (ce qui pourrait être facilité par les communautés d'établissements), d'autre part qu'un équilibre soit maintenu entre ces deux types de centres ;

- **en incitant les laboratoires de recherche généralistes en sciences humaines, économiques et sociales à constituer** en leur sein, dès lors qu'ils disposent de forces suffisantes, **des équipes identifiées, spécialisées sur la santé**, pouvant bénéficier d'une double labellisation (conjointement par les tutelles en sciences de la santé et en sciences sociales)<sup>37</sup>. Ceci faciliterait fortement la structuration des sciences sociales de la santé sans exiger de la majorité des chercheurs concernés une séparation institutionnelle avec les laboratoires de leurs disciplines d'origine et suppose une action commune inter-alliances (notamment entre ALLEVI, ATHENA et AVIESAN) ;

- **en promouvant sur un nombre limité de thématiques** où il est clair que l'accumulation des compétences sur un site donné ne peut pas permettre une compétitivité suffisante, notamment dans la perspective de réponse aux appels à projets européens, **quelques grands réseaux nationaux** et en leur donnant un label et une forme institutionnelle unique<sup>38</sup>. Parmi les réseaux envisageables, et sous réserve de la nécessaire concertation des communautés concernées, on peut citer: socio-démo-économie du vieillissement, évaluation économique des stratégies et innovations médicales, recherches sur la qualité de vie, recherches sur les handicaps, recherches sur la prévention des conduites addictives, méthodologies quantitatives de traitement des grandes bases de données.

De plus, la structuration de la recherche en santé publique serait grandement facilitée par des évolutions parallèles, mais cohérentes, des enseignements et de la formation et notamment par:

- la **constitution d'Ecoles doctorales interdisciplinaires de santé publique** au plan régional voire interrégional dépassant les limites de telle ou telle Université particulière afin de garantir une masse critique suffisante
- la **constitution**, sur le modèle de ce qui existe de façon généralisée dans le monde anglo-saxon **d'UFRs dédiées à la santé publique**
- un **partenariat clarifié de l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique**, principal lieu national de formation des cadres du système de santé **avec les Universités et les organismes publics de recherche** qui pourrait s'appuyer sur les Alliances.

S'agissant des personnels et des carrières, la capacité d'attirer des jeunes de haut niveau dans les carrières scientifiques de santé publique suppose trois mesures à court terme:

---

<sup>37</sup> Le modèle à mettre en œuvre pourrait être identique à celui déjà existant avec les Equipes de Recherche Labellisée entre le CNRS et l'INRIA.

<sup>38</sup> Par exemple sous forme d'une extension aux Alliances du dispositif GDR du CNRS.

- **Faciliter**, comme le recommande un rapport récent de l'Académie de Médecine elle-même, **le recrutement d'universitaires de santé publique de formation non médicale**. Ce qui implique la création d'une nouvelle section du CNU pour les disciplines de santé publique en complément de celle qui existe déjà (CNU 46) pour les disciplines universitaires médicales.

- Offrir un nombre significatif **de postes d'accueil** doctoraux et post-doctoraux aux étudiants issus des **Ecoles d'Ingénieurs, Ecoles de Commerce** et de cursus universitaires de niveau équivalent.

- Répondre aux besoins spécifiques **d'Ingénieurs, Techniciens et Administratifs pour la réalisation de projets structurants** (cohortes, registres, grandes enquêtes etc) et de longue période par la possibilité de **contrats de projets correspondant à la durée pluri-annuelle effective de ceux-ci** (qui va souvent bien au-delà de 3 à 5ans).

**L'objectif principal de ces efforts de structuration (et l'aune à laquelle ils devront être jugés) doit être d'augmenter la présence (et les taux de succès) des équipes et projets français de santé publique au plan européen dans le cadre d'Horizon 2020.**

### **III.2. Clarifier la gouvernance de la programmation de la recherche en santé publique et des appels à projet**

La recherche en Santé Publique est à la fois cognitive (production de connaissances nouvelles) et opérationnelle (appui à la décision). Elle relève donc des financements qui proviennent à la fois du budget de la recherche et de budgets sectoriels, en particulier la santé, mais aussi les organismes de protection sociale, l'environnement, l'industrie, les transports, l'agriculture, etc. Ce caractère transversal doit être reconnu et potentialisé par la mise en commun des ressources disponibles au sein d'appels à projets communs, plutôt que par la multiplication d'appels à projets émanant de façon séparée de chaque source de financement.

Un **Programme National de Recherche en Santé Publique mutualisant**, ou à défaut, coordonnant, dans une perspective pluriannuelle, **l'ensemble des financements publics** (ou émanant des organismes de protection sociale) du domaine est une absolue nécessité pour en finir avec la dispersion actuelle. Quelle que soit l'institution à qui sera confiée la coordination logistique de ce programme<sup>39</sup>, deux principes de fonctionnement essentiel devront être garantis:

- l'ensemble des partenaires acteurs et financeurs de la santé publique (Ministères, Agences Sanitaires mais aussi organismes de protection sociale) devront être associés à son pilotage selon des modalités déjà éprouvées (avec succès) par l'IReSP;

---

<sup>39</sup> Ce programme pourrait être coordonné par l'Institut de Recherche en Santé Publique (IReSP), seule entité existante qui regroupe l'ensemble des acteurs et partenaires de la recherche en Santé Publique, associé à l'Institut thématique multi-organismes Santé Publique d' Aviesan. Mais, la coordination logistique pourrait tout aussi bien être confiée à l'ANR ou à une instance interministérielle si ces solutions apparaissent plus appropriées.

- la définition et la programmation des objectifs de recherche devront être assumées par les acteurs scientifiques de la recherche en santé publique (par exemple au travers d'un groupe inter- Alliances) après concertation avec les demandes émanant des partenaires.

### **III.3 Compléter le dispositif de grandes infrastructures de recherche au service de la santé publique**

**Les Investissements d'Avenir** ont permis un progrès significatif qui a commencé à combler le retard français, par rapport au monde anglo-saxon, scandinave et germanique en matière de grandes cohortes, tant cliniques que populationnelles. Ils **sont cependant loin d'avoir pallié à l'ensemble des manques en matière de grandes infrastructures pour la recherche en santé publique.**

#### **a) Des besoins importants demeurent non couverts en matière de cohortes.**

Comme l'a souligné récemment le Groupe de Travail Pharmaco-épidémiologie du **Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS)**, la compétitivité et l'attractivité de la recherche française impliquent d'étendre ce dispositif afin " d'assurer la couverture des besoins prioritaires en matière de pharmaco-épidémiologie, la qualité des données et leur représentativité" par **la mise en place de cohortes nationales labellisées pour l'ensemble des grandes pathologies.** A quoi, il faut ajouter deux domaines majeurs de santé publique insuffisamment couverts par des dispositifs de suivi longitudinal de type cohortes: d'une part les cohortes à visée d'identification de facteurs de risque liés à l'environnement, d'autre part les cohortes en direction des usagers de drogues (notamment de psychostimulants).

Il faut assurer un suivi prolongé aux grandes cohortes (existantes ou à mettre en place à l'avenir) ce qui nécessite des financements pérennes mais aussi le développement des possibilités de suivi passif par appariement avec les bases de données médicales (registres ..), administratives pour les événements de vie (changements professionnels, chômage, déménagements..), géographiques et de surveillance environnementale. Il faut développer les nouveaux outils technologiques permettant d'alléger au maximum les contraintes de la collecte d'information pour les participants aux enquêtes (capteurs passifs, accéléromètres, ..). La collecte de prélèvements biologiques et l'interface avec l'épigénétique, la métabolomique, la protéomique, l'analyse du microbiote, les ressources bioinformatiques représentent des enjeux majeurs pour pouvoir aborder la biologie de système et son évolution au cours de la vie, d'un état adapté à la pathologie. Le coût et l'absence de culture commune entre épidémiologistes et biologistes représentent actuellement les plus gros obstacles.

La technicité de plus en plus grande du **suivi des grandes cohortes justifie la mise en place de centres de ressource mutualisés pour leur gestion** et celle de leurs biobanques, où se côtoient ingénieurs spécialisés sur des postes pérennes (système d'information, collections biologiques, communication, appariements, contrôle qualité, gestion de données et analyses statistiques) et chercheurs. Ces centres doivent être dotés de moyen d'assurer la sauvegarde sécurisée, la documentation et l'ouverture des bases de données à l'ensemble de la communauté scientifique.

**b) Les Grandes Enquêtes en Santé (GES) exigent un dispositif national de soutien**

Récemment, l'INSEE s'est désengagé de la réalisation des enquêtes en santé, (même s'il demeure possible de bénéficier de leur réseau d'enquêteurs sous certaines conditions), et ce alors que des engagements européens doivent être assurés par notre statistique publique (notamment par rapport EUROSTAT). Cette situation peut à court et moyen terme gravement handicaper le nécessaire développement de la recherche sur les services de santé.

La Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees) contribue efficacement à des dispositifs d'enquête de grande envergure en direction des professionnels et établissements de santé, souvent en partenariat avec les partenaires des Alliances<sup>40</sup>. D'autres partenaires (INPES, IRDES) apportent des contributions importantes dans ce domaine. La coordination et la synergie entre les différents dispositifs de collecte de données (en particulier en matière de soins primaires en médecine générale ambulatoire) permettrait des gains significatifs de productivité scientifique et d'aide à la décision publique. Les budgets correspondants aux grandes enquêtes de santé en population et auprès des professionnels, si l'on considère les principales administrations et institutions publiques donneuses d'ordre, sont élevés. Dans le budget d'une enquête, une part très importante est la réalisation du « terrain » (recueil des données). Cette étape est aujourd'hui dans la grande majorité des cas sous-traitée à des instituts de sondage privés.

La **mise en place d'une plateforme publique d'enquêtes en populations** permettrait de mutualiser des moyens et de capitaliser de manière pérenne le savoir-faire qui existe dans les institutions publiques et les laboratoires de recherche concernant la conception des enquêtes, leur réalisation et leur exploitation. Elle permettrait par exemple de constituer **une enquête santé en population générale qui se déroulerait « en continu »** (vagues successives de collectes) telle qu'il en existe dans plusieurs pays anglo-saxons et ceci à coût constant, voire à moindre coût pour les pouvoirs publics. La constitution d'une telle plateforme a potentiellement de multiples avantages : économies d'échelle et synergies; plus grande réactivité à des demandes urgentes; mise en commun et capitalisation de l'expertise méthodologique; interrogation d'échantillons de population plus importants, et donc possibilité d'étudier des sous-populations spécifiques; fourniture régulière d'indicateurs sur les comportements de santé et suivi en temps réel de leur évolution.

**c) Assurer une politique nationale plus cohérente en matière de registres épidémiologiques de morbidité**

Le Comité National des Registres (CNR) est une instance créée par arrêté ministériel (arrêté du 6 novembre 1995 modifié) dont la tutelle est actuellement assurée de façon conjointe l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'INSERM.

---

<sup>40</sup> Voir par exemple le panel DRESS/INSERM/ORS PACA en direction des médecins généralistes.



Il met en œuvre chaque année et selon un mode structuré et standardisé, une procédure d'évaluation scientifique de la qualité et de la valorisation des données, pour les registres de morbidité qui lui soumettent une demande de qualification. Le CNR et son Comité spécialisé pour les registres de maladies rares (CNR-MR) établi depuis 2006 ont contribué à un maillage du territoire en matière de registres, le caractère exhaustif de la collecte des cas incidents d'une pathologie dans une zone géographique définie en faisant un outil complémentaire (et indispensable) des dispositifs de cohortes et d'enquêtes mentionnés ci-dessus<sup>41</sup>. En 2012, 53 registres sont qualifiés, dont 14 registres de cancers généraux, 11 registres de cancers spécialisés, 6 registres de pathologies cardio-neuro-vasculaires, 4 registres de malformations congénitales, 7 registres d'autres pathologies/événements de santé et 11 registres de maladies rares. En dépit de ces avancées, le CNR n'a pas été totalement en mesure d'exercer sa mission "**de proposer une politique nationale des registres s'appuyant sur les besoins en matière de santé publique et de recherche épidémiologique**" en particulier parce que ses décisions de qualification n'ont pas forcément de conséquences directes sur les procédures d'allocation de financements aux registres qui continuent de dépendre d'acteurs multiples. Une réforme du fonctionnement du CNR et du CNR-MR en cours d'examen par les Ministères concernés et vise d'une part à mieux garantir l'indépendance de ces instances d'évaluation vis-à-vis des tutelles institutionnelles en accord avec les standards internationaux, d'autre part d'améliorer la concertation entre partenaires financeurs (y compris les collectivités territoriales) de façon à optimiser l'usage des ressources qui doivent leur être consacrées et de **construire un véritable schéma national cohérent des registres**.

### **III. 4 Faciliter l'accès aux bases de données médico-administratives aux fins de recherche**

Le potentiel scientifique des grandes infrastructures de recherche en santé publique évoquées au paragraphe précédent bénéficierait d'un véritable changement d'échelle dans la compétition internationale dès lors que leurs données pourraient être facilement **appariées aux données de santé recueillies à des fins de gestion dans les bases médico-administratives**, notamment le *Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)* et le *Système National d'Information sur l'Hospitalisation* géré par l'Agence Technique de l'Information Hospitalière (ATIH- qui inclut les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information des hôpitaux). Cette facilitation a été demandée avec insistance et de façon convergente à la fois par les communautés scientifiques de santé publique<sup>42</sup> et par les industriels<sup>43</sup>.

---

<sup>41</sup> Dans le cas particulier des maladies rares, les fonctions des registres peuvent être remplies par des bases de données à vocation nationale même en l'absence d'exhaustivité. Celles-ci devraient pouvoir être évaluées par le même dispositif que les registres proprement dits de maladies rares, ce qui n'est pas le cas pour de pures raisons de définition administrative et non scientifique..

<sup>42</sup> Voir par exemple le rapport de mars 2012 du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) ("Pour une meilleure utilisation des bases de données administratives et médico-administratives nationales pour la santé publique et la recherche")

<sup>43</sup> Voir les comptes-rendus de séances du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS).

Cet accès élargi permettrait :

- **d'accroître la productivité de la recherche** biomédicale et en santé dans notre pays<sup>44</sup>, dans le contexte de discussions européennes et internationales très actives en matière de données ouvertes (open data), de libre accès (open access) et de partage des données (data sharing)<sup>45</sup>.
- **d'accroître l'efficacité et la réactivité de notre politique de santé publique** en matière de surveillance épidémiologique, de veille sanitaire et de pharmacovigilance ainsi que son rayonnement au plan européen ;
- **d'accroître les collaborations et partenariat public/privé en matière de R & D** aux fins d'innovation biomédicale en toute transparence et dans le respect du caractère de bien public des informations produites par la recherche publique et par notre système de protection sociale<sup>46</sup>.

Trois types de mesures semblent indispensables à ces fins:

---

<sup>44</sup> Une analyse bibliométrique des publications dans les revues scientifiques internationales utilisant des données du SNIIRAM, effectuée par l'Institut de Santé Publique recense 50 articles depuis 2005, dont 30 dans la période la plus récente (2011-13). Ces articles émanent pour l'essentiel d'équipes de recherche du périmètre AVIESAN ou/et des services de l'assurance maladie eux-mêmes (ces derniers étant directement impliqués, seuls ou en collaboration avec des chercheurs, dans un tiers de ces publications).

<sup>45</sup> Une donnée ouverte (en anglais Open data) est une information publique brute, qui a vocation à être librement accessible et réutilisable. La philosophie pratique de l'open data préconise une libre disponibilité pour tous et chacun, sans restriction de copyright, brevets ou d'autres mécanismes de contrôle.

Ce concept s'applique à tout type d'information publique et par analogie et sous certaines conditions à des œuvres protégées par le droit d'auteur, des œuvres littéraires, artistiques et scientifiques, œuvres cinématographique, dessins, photographies, sites internet, à l'exception des logiciels qui connaissent leur propre mouvement avec des logiciels libres. On parle alors de libre accès ou libre diffusion (open access en anglais).

Cette pratique a largement été définie par la déclaration de Berlin en 2003 sur le libre accès à la connaissance en sciences et sciences humaines, suivie en mars 2005 d'une nouvelle déclaration appelée Berlin III visant à renforcer les mesures adoptées par Berlin I. La nature des données concernées est diverse et les gouvernements recensent et mettent à disposition actuellement des données publiques émanant de différentes sources au travers de portails (data.gouv.fr<sup>45</sup> en France, portails similaires anglais, américains...). Les données scientifiques sont également concernées par ce mouvement, notamment celles produites dans le cadre de la recherche. Il s'agit de mettre à disposition de la communauté de recherche des publications et des données scientifiques (brutes, agrégées, autres...) financées sur des fonds publics qui doivent être consultables gratuitement (ou non gratuit pour le secteur privé) sur internet en libre accès. Le partage de données (data sharing) concerne lui les données collectées dans le cadre d'un dispositif spécifique de recherche dont il est utile qu'elles soient rapprochées d'autres sources à des fins scientifiques.

<sup>46</sup> Comme l'atteste le succès de la mise en place du portail Epidémiologie France associant l'Alliance des sciences de la Vie et de la Santé et les industriels du secteur du médicament et des biens et produits de santé depuis Octobre 2009.

- a) **Faire évoluer le cadre juridique et réglementaire actuel** afin de le rapprocher de celui existant dans d'autres pays de l'OCDE qui ont atteint un meilleur équilibre entre protection des droits et libertés individuelles et utilisation de données de santé individuelles anonymisées aux fins de recherche et de surveillance; et notamment d'une part de **faciliter l'accès au NIR** (Numéro d'Inscription au Répertoire communément appelé "numéro de sécurité sociale) **pour des activités de recherche** et de santé publique et d'autre part de veiller à ce que l'évolution de la réglementation européenne sur l'accès aux données personnelles ne crée pas d'obstacles supplémentaires pour cette évolution<sup>47</sup>.
- b) **Mettre en place une procédure institutionnelle claire, confiée à un opérateur unique**, en matière d'accès au SNIIRAM et autres bases de données administratives et médico-administratives nationales en santé<sup>48, 49</sup>.
- c) **Créer une plateforme technique nationale mutualisée** permettant l'extraction, le formatage et l'aide à la mise en forme des données extraites de ces bases nationales ainsi que leur appariement avec d'autres bases et sources de données. La pérennité de financement de cette (ou ces) plateforme(s) devra être garantie par un financement distinct de celui des organismes gestionnaires des bases administratives concernées. Ce financement pourrait faire l'objet d'un partenariat public-privé, les industriels s'engageant dans ce cadre à respecter l'indépendance du dispositif. La mise en place de ces plateformes devra s'appuyer prioritairement sur un échange de savoir-faire entre les organismes en charge de la gestion de ces bases (en premier lieu les services de l'assurance-maladie) et l'ensemble des équipes de recherche ayant une expérience, attestée par des publications scientifiques, dans l'utilisation de ces données.

---

<sup>47</sup> Voir sur ce sujet la Position de février 2013 de l'Association des épidémiologistes de langue française (Adelf) à propos du projet de Règlement Européen relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, destiné à remplacer les textes aujourd'hui en vigueur.

<sup>48</sup> Des retards ont été pris dans la mise en place du Groupement d'intérêt public compétent en matière d'études de santé publique prévu par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Ce GIP est censé autoriser l'accès au SNIIRAM ou une extraction de ses données lorsque la réalisation d'études de pharmacovigilance ou de pharmaco-épidémiologie le nécessite. L'absence de délimitation claire des rôles entre ce projet de GIP et celui déjà assuré par un autre GIP, dénommé « Institut des données de santé », et constitué par la loi du 13 août 2004 modifiant le Code de la Sécurité Sociale<sup>48</sup>, contribue à créer une certaine confusion institutionnelle.

<sup>49</sup> Voir les propositions détaillées des règles qui pourraient être institués dans le Rapport sur les travaux du groupe 2 ("Renforcer le système de surveillance du médicament") des Assises du Médicament de Juin 2011.

### **III.5. Renforcer la valorisation économique et la contribution à la politique de santé de la recherche en santé publique**

Les grandes infrastructures de recherche en santé publique, comme leur appariement avec les bases de données médico-administratives, constituent autant **d'opportunités nouvelles pour le développement, dans le champ de la santé publique, de partenariats publics-privés**, qui demandent à être mieux exploitées qu'elles ne l'ont été jusqu'à présent. L'Agence de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (AERES) a justement valorisé dans l'évaluation des laboratoires l'existence de tels partenariats, mais aussi la création de chaires financées, par des industriels dans les universités, ou la mise en place de contrats doctoraux de type CIFRE (noués avec des partenaires industriels) dans les écoles doctorales. Le Portail Epidémiologie-France qui recense l'ensemble des études épidémiologiques (hors essais cliniques) et qui associe AVIESAN, le LEEM et les Ministères concernés est un exemple de partenariat public-privé équilibré et efficace qui pourrait être étendu à d'autres champs.

Ces incitations à nouer de tels partenariats et leurs implications éventuelles impliquent néanmoins une gestion rigoureuse des conflits d'intérêt. Du fait de l'implication souvent immédiate de l'expertise en santé publique dans la définition de la politique de santé, **les règles générales de gestion des conflits d'intérêt doivent dans ce domaine être spécifiées**, comme y incite désormais la Loi du 3 Avril 2013 relative à la création de la Haute Autorité de l'expertise scientifique et de l'alerte en matière de santé et d'environnement.

La révision, qui devrait intervenir dans les prochains mois, de la Loi de santé Publique de 2004, devrait être l'occasion, de par un volet recherche explicite, de mieux articuler les grands objectifs de la politique de santé d'une part, la stratégie nationale de recherche d'autre part. La conjoncture se prête donc à une amélioration significative de l'utilisation des résultats de recherche aux fins de l'expertise en santé publique. Deux domaines pourraient permettre des progrès rapides :

#### **a) Une articulation plus structurelle de la recherche avec les Agences sanitaires**

Même si leurs missions et champs respectifs varient, les agences sanitaires (ANSM, ANSES, InVS, INPES, Agence de biomédecine, Inca...) et certains organismes qui peuvent leur être apparentées (EFS, OFDT, etc.) sont à l'intersection de la production des connaissances et de la politique de sécurité sanitaire et de santé publique. Selon leur mission, elles organisent, dans une perspective d'aide à la décision du Ministère chargé de la santé, l'expertise des risques pour la santé, la surveillance de l'état de santé, la veille sur les risques et dangers pour la santé, produisent des alertes pour les pouvoirs publics et contribuent à la réponse des pouvoirs publics en cas de crise sanitaire. Leur action peut naître de nouveaux résultats produits par la recherche en biologie et santé, en santé environnement, en sciences humaines et sociales. Les activités des agences sanitaires (notamment en expertise, veille sanitaire, surveillance...) soulèvent régulièrement de nouvelles questions de recherche, notamment de l'impact en santé publique de nouveaux déterminants ou d'expositions, et des besoins de développement méthodologique.

Dans ce contexte, des collaborations entre des équipes de recherche et les agences sanitaires se sont développées, mais le plus souvent de manière ponctuelle et opportune et plus rarement sous la forme de collaborations prolongées et organisées.

Outre la systématisation de conventions-cadre entre ces agences et les partenaires de la recherche publique, organisés dans les Alliances, et la proposition de simplification des appels à projets de recherche en santé publique (déjà évoquée ci-dessus), deux types de mesures concrètes faciliteraient des rapprochements :

- **les relations individuelles entre chercheurs et agences sanitaires pourraient être sensiblement améliorée. La possibilité pour des personnels de la recherche publique de bénéficier de contrats d'interface avec ces agences** leur permettant de consacrer une partie de leur temps à une activité de rapprochement entre la recherche et les besoins d'expertise (sur le modèle de l'appel d'offres pour des candidatures individuelles existe déjà avec les hôpitaux au travers des Contrats Hospitaliers de Recherche Translationnelle soutenus par la DGOS et l'INSERM). Plus généralement, les contributions de chercheurs au titre de l'expertise devraient bénéficier d'une meilleure reconnaissance institutionnelle, tant de la part des agences, à travers la définition aujourd'hui discutée d'un statut de l'expert et d'une valorisation économique de son travail, que dans le cadre de l'évaluation de la recherche, traditionnellement peu sensibles à l'intérêt des activités d'expertise au regard d'autres aspects des activités de recherche.

- la possibilité d'adosser des équipes de recherches sur un partenariat privilégié avec telle ou telle agence qui pourrait impliquer **l'émergence d'unités mixtes de recherches (Agences/EPST/Universités)** et la possibilité pour certains personnels de ces Agences de figurer officiellement, et de façon reconnue par leur institution, sur le profil de ces unités de recherche (au même titre que de nombreux Praticiens Hospitaliers figurent sur les profils d'unités de recherche labellisées)<sup>50</sup>.

Le champ des agences sanitaires concerne celui des émergences et des alertes. Dans les situations d'urgence en santé publique, la réponse des pouvoirs publics dépend essentiellement des connaissances disponibles sur ces phénomènes émergents qui sont quelquefois limités voire inexistant. Ces émergences sont aussi des opportunités uniques pour conduire des travaux de recherche, notamment en santé publique. Cependant, en l'absence de mécanisme préparé à l'avance et de ressources disponibles au moment de la survenue de la crise, l'efficacité de la mobilisation de la recherche en santé publique et de son interaction avec les agences sanitaires s'en trouvera limitée, comme cela a pu être constaté lors de la pandémie grippale de 2009. Ce domaine, ainsi que celui des réseaux-sentinelles en médecine de ville, pourraient servir de prototype à la mise en oeuvre des mesures concrètes proposées ci-dessus.

---

<sup>50</sup> Ce modèle est déjà largement pratiqué par le Center for Diseases Control américain.

**b) Une gestion mieux coordonnée des demandes d'expertise adressées à la recherche en santé publique**

La capacité de la recherche à répondre, dans des délais compatibles avec la prise de décision, aux besoins d'expertise exprimés par les pouvoirs publics et les organismes de protection sociale est limitée par l'absence de procédure permettant une planification de la réponse et une hiérarchisation des priorités. De même, l'absence de procédure permettant d'organiser l'intervention des experts français, voire francophones, dans les institutions européennes et internationales (comme l'OMS ou l'UNICEF) nuit au rayonnement et à l'impact de notre recherche.

Trois dispositifs permettraient de progresser rapidement vers une meilleure coordination:

- la mise en place d'une **structure nationale souple de programmation des expertises en santé publique**, dont la gestion devrait associer l'Office d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques du Parlement, les Ministères, les agences sanitaires et les Alliances sous la responsabilité d'une seule institution permettrait de partager un programme pluriannuel, de distinguer les questions nécessitant des procédures formalisées d'expertise collective et celles pouvant relever de groupes et rapports "ad hoc" ou de conférences de consensus par exemple. Ce programme devrait se doter d'une certaine marge de souplesse pour répondre en temps réel, le cas échéant, à des urgences

- la mise en place d'un **inventaire centralisé de tous les experts français dans les instances européennes et internationales**, de même qu'un répertoire des chercheurs volontaires pour participer, à la sollicitation des pouvoirs publics, à des consultations et expertises internationales permettrait d'améliorer notre compétitivité dans différents appels à projets européens et internationaux.

- Les expertises réalisées ainsi que les noms des experts participant à des expertises pourraient donner lieu à la création d'un **portail national de l'expertise** référençant l'ensemble des travaux réalisés en France sur une question sanitaire donnée.

**Institut thématique multi-organismes**

**Technologies pour la santé**





## Préparation de la contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche Contribution de l'ITMO « Technologies pour la Santé »

Les technologies pour la santé s'inscrivent dans une perspective résolument multidisciplinaire et translationnelle, reliant en amont des chercheurs et ingénieurs provenant de domaines très variés (mathématiques, physique, chimie, biologie, informatique, électronique, nanotechnologie...), et en aval cliniciens (tous les professionnels de santé), et industriels. Dans de nombreuses situations la contribution des SHS (sociologues, juristes ...) est aussi déterminante. Les technologies pour la santé représentent une des voies majeures de progrès pour le diagnostic, la thérapeutique, le traitement de l'information médicale, la chirurgie ou encore la médecine supplétive ou réparatrice. Elles s'organisent en cinq domaines aux enjeux propres :

- **Le domaine de l'imagerie** inclut l'ensemble des développements technologiques consacrés à l'imagerie que celle-ci soit anatomique ou fonctionnelle, qu'elle s'adresse au "corps entier" ou à des structures cellulaire et moléculaire, qu'elle soit mise en œuvre *in vitro* ou *in vivo* pour des applications en biologie et santé.
- **Le domaine du développement du médicament** concerne essentiellement les technologies pour l'aide au développement du médicament en vue d'améliorer l'efficacité du criblage, d'évaluer précocement la toxicité et la biodisponibilité des candidats médicaments, d'optimiser la délivrance du médicament vers sa cible ou encore de simplifier et d'accélérer le temps de développement des médicaments.
- **Le domaine des biotechnologies et de la bio-ingénierie** inclut les technologies de diagnostic, d'analyse *in vitro*, leur implantation dans le vivant, les développements de biomatériaux associés à la médecine régénérative ainsi que les technologies associées à la bioproduction.
- **Le domaine de la chirurgie, techniques interventionnelles et assistance au patient et à la personne**, concerne les technologies chirurgicales incluant la simulation, la navigation, la co-manipulation et la télé-opération, les instruments, les accessoires et appareillages associés. Il recouvre également la radiologie interventionnelle, la radiothérapie, les dispositifs implantables, les dispositifs de suppléance fonctionnelle et de compensation, les prothèses et orthèses, mais aussi la rééducation et l'assistance aux personnes âgées ou handicapées (personnes en situation de perte d'autonomie).
- **Le domaine de la e-santé** concerne l'application à la santé des technologies de l'information et de la communication, la santé ne se limitant pas ici à la seule dimension des maladies mais englobant également les limitations d'activités et les restrictions de participation à la vie en société. Cette définition couvre deux volets :  
i) l'ensemble des systèmes d'information dans le domaine de la Santé, incluant l'exploitation des données collectées, ii) la télésanté incluant télémédecine (diagnostics et suivi des traitements à distance), et télé-services (vigilance vis-à-vis des personnes fragiles et compensation de la perte d'autonomie).

En France, environ 320 unités de recherches consacrent au moins une partie de leurs activités dans le domaine des technologies pour la santé et impliquent environ 3900 statutaires équivalent temps plein auxquels s'ajoutent près de 1900 doctorants et 600 post-doctorants, soit près de 6400 équivalents temps plein, actifs dans le seul domaine des technologies pour la santé.

L'implication relative de chaque organisme dans les différents domaines de l'Institut des technologies pour la santé, révèle que : le CNRS et l'Inserm sont présents de façon significative dans tous les domaines ; l'Inria et le CEA sont relativement plus impliqués dans l'imagerie et les biotechnologies; l'Institut Curie intervenant exclusivement dans des technologies pour l'imagerie et le médicament.

Pour ce qui concerne les publications, le domaine des technologies pour la santé est un domaine multidisciplinaire et de ce fait, les standards de publications diffèrent de ceux rencontrés dans les domaines purement biologiques ou médicaux (facteurs d'impacts différents, nombre de citations moins élevé,...). Néanmoins, la qualité des travaux français dans les technologies pour la santé est attestée par une bonne contribution des publications dans le TOP10% avec 15,78% des publications pour la France sur la période 2006-2007. Par ailleurs, ces publications représentent de 5,3 à 6% de la part mondiale des publications en technologies pour la santé quand la part mondiale des publications françaises atteignait 4,5% en 2006 dans le domaine de la biologie fondamentale et de la recherche médicale (étude Biomed).

Dans la suite de ce document avant d'analyser en détail les cinq domaines décrits précédemment nous avons voulu faire émerger des enjeux et recommandations plus transversales qui, pour certaines d'entre elles, s'appliquent probablement aussi aux domaines couverts par d'autres ITMOs.

#### I- LES ENJEUX ET RECOMMANDATIONS TRANSVERSALES.

- **Renforcer la liaison entre d'un côté les chercheurs (scientifiques et technologues), et de l'autre côté les cliniciens et les industriels.** Du côté des chercheurs l'interdisciplinarité est devenue la règle dans tous les domaines des Technologies pour la Santé. Un contact plus étroit avec le monde de la clinique s'avère aujourd'hui indispensable, d'abord, pour s'assurer que les développements technologiques sont pertinents du point de vue de la mise en pratique clinique et ensuite pour accélérer et faciliter le transfert vers les applications cliniques innovantes. Il est également nécessaire d'assurer une meilleure connexion (et souvent une connexion plus précoce) avec le monde industriel de façon à favoriser et accélérer le transfert de technologie. C'est d'abord le seul moyen de mettre à la disposition du plus grand nombre les avancées enregistrées mais c'est aussi un facteur important pour l'économie et l'emploi. A cet égard, il faut souligner le rôle que devrait jouer le Consortium de Valorisation Thématique Aviesan (CVT Aviesan) qui vise à mettre en place, dans des domaines stratégiques pour la valorisation de la recherche, des réflexions permettant de prendre en compte, de façon précoce, les propositions des chercheurs, les attentes des industriels et/ou des usagers concernés (cliniciens, patients ou personnes en perte d'autonomie). Par ailleurs, l'ITMO TS regrette que les programmes ANR partenariaux (TecSan et RPIB) qui représentent depuis leur création un élément essentiel pour promouvoir dans le domaine de la santé les applications de technologies innovantes aient vu leur crédits très fortement diminuer en 2013 (par exemple pour Tecsan 18M€ en 2007, 8M€ en 2013), avec une menace de disparition en 2014. Il est indispensable que l'ANR poursuive de manière dynamique le financement de la recherche partenariale entre les laboratoires académiques et les entreprises du secteur, compte tenu des enjeux décrits dans le présent document.

- **Encourager la modélisation et la simulation.** Le recours à la simulation, permettrait notamment d'accélérer certains développements et d'en diminuer le coût, comme cela est observé dans d'autres domaines technologiques (automobile, aviation, énergie ...) L'ITMO TS est en train de mettre en place un groupe de travail dédié à ce sujet, il aura pour objectif de faire le point sur les forces en présence et les pratiques actuelles avant de proposer une stratégie visant à augmenter le recours aux méthodes de modélisation et de simulation numérique dans les domaines de la biologie et de la santé (lien avec Allistène).
- **Développer une culture de la validation précoce des développements par l'usage.** En effet, quel que soit le domaine technologique concerné, il arrive encore trop souvent que des travaux, après de longues années de recherche, débouchent sur une impasse parce que les porteurs du projet n'ont pas eu assez tôt une bonne vision de leur domaine applicatif. Que l'usage soit clinique ou lié à la vie de tous les jours, cette démarche doit aussi intégrer une meilleure prise en compte des aspects éthiques et environnementaux pour l'acceptabilité sociale et sociétale (liaison avec l'alliance Athena) et doit se faire en concertation avec les associations de malades et d'usagers.
- **Mieux maîtriser les problèmes juridiques, économiques et réglementaires qui conditionnent souvent le succès d'un développement appliqué.** A ce titre, l'ITMO TS a mis en place l'outil « Vademecum réglementaire » (en collaboration avec l'ANSM, la HAS et L'ARIIS) maintenant disponible sur le site Web d'Aviesan. Il soutient aussi la création d'un réseau clinique (proposition faite à FCRIN) pour l'assistance au développement des dispositifs médicaux.
- **Mieux exploiter l'immense quantité de données médicales recueillies lors de la prise en charge des patients à l'hôpital ou dans le cadre de la médecine libérale.** Ces données si elles étaient accessibles et interopérables seraient analysables à grande échelle et fourniraient des informations très précieuses en matière de diagnostic, pharmaco et matériovigilance évitant ainsi la découverte tardive d'effets indésirables. L'exploitation de ces données (équivalentes à un très grand nombre d'études cliniques structurées) permettrait aussi d'identifier les meilleures pratiques médicales concourant ainsi à une amélioration de la prise en charge médicale.
- **Modifier les critères d'évaluation des chercheurs aux interfaces de différents domaines et introduire des indicateurs plus adaptés.** En effet, les **chercheurs** qui travaillent dans les domaines des sciences fondamentales (mathématiques, physique, chimie...) ou dans des domaines technologiques (robotique, informatique, mécanique, micro et nanotechnologies, bioproduction ...) appliqués à la biologie et à la santé, ainsi que ceux qui travaillent aux interfaces de ces différents domaines, **ne sont souvent pas évalués à leur juste valeur.** Il en est de même pour ceux qui consacrent une énergie significative à la valorisation de la recherche. Plusieurs raisons expliquent cet état de fait :
  - o Une recherche spécialisée, difficilement compréhensible par une large portion de la communauté scientifique qui est publiée dans des revues à faible facteur d'impact

- Beaucoup d'énergie consacrée à des tâches qui ne seront pas concrétisées par des publications (brevets, développements technologiques de base, interactions avec les industriels ....)
- Une moindre visibilité des technologues par rapport aux biologistes et cliniciens lorsqu'ils réalisent ensemble un travail de recherche, ce qui aboutit souvent à des positions moins favorables dans l'ordre des signatures dans les grandes publications à fort facteur d'impact
- Une mauvaise représentation des chercheurs technologues dans les instances d'évaluation.

**L'analyse des différents domaines couverts par l'ITMO TS fait ressortir un évident besoin d'interactions entre ces différents domaines.** Par exemple, les besoins en imagerie sont importants dans presque tous les domaines de même que les besoins en traitement et analyses de données. Il est donc indispensable de faciliter la communication entre les différentes communautés. C'est une des fonctions principales de la réunion annuelle de l'ITMO et des groupes de travail mis en place.

## II – L'IMAGERIE

### Les grands enjeux

L'imagerie biologique et médicale joue un rôle croissant dans la recherche et la pratique clinique et s'impose comme une technologie clé de la médecine personnalisée. Véritable enjeu médical de demain et de santé publique, la médecine personnalisée contribuera à l'amélioration de la santé et du bien-être tout au long de la vie et impliquera une modification profonde du mode de gestion des dépenses de santé. Qu'elle soit structurale, fonctionnelle, métabolique ou moléculaire, l'imagerie vise au diagnostic précoce des maladies, à l'évaluation et au suivi thérapeutique, ainsi qu'à l'accompagnement d'actes thérapeutiques guidés par l'imagerie.

La recherche française contribue largement à cette évolution et devrait permettre des avancées majeures directement valorisables par les acteurs économiques. Pour cela, trois grands enjeux doivent être considérés comme prioritaires :

- Soutenir de façon continue la recherche amont dans nos domaines d'excellence ;
- Stimuler la recherche scientifique et technologique en les inscrivant dans une démarche intégrative, multi-échelle, translationnelle, à l'interface avec les autres domaines de recherche en technologie de santé ;
- Renforcer le transfert vers l'industrie des technologies d'imagerie développées en France. Il s'agit d'un double enjeu : (i) augmenter la compétitivité économique à l'échelle nationale et européenne, (ii) optimiser les dépenses globales de santé.

## **Contexte et objectifs**

La recherche française en imagerie s'est récemment structurée à l'échelle nationale. Elle s'appuie sur de nombreux domaines d'excellence scientifique à fort potentiel d'innovation technologique.

On observe cependant une efficacité insuffisante pour le transfert des technologies d'imagerie vers l'industrie avec en particulier des freins sur la partie aval de la chaîne de valeur : manque de standardisation des pratiques en clinique, manque de régulation du marché, manque d'investisseurs français pour la création d'entreprises, manque de maturité des produits issus de la recherche académique pour un transfert de technologie efficace vers l'industrie, etc ... Il existe pourtant une véritable filière économique française en imagerie qui se caractérise par plus de 200 entreprises de type PME ou ETI, mais avec seulement 20 entreprises ayant une activité de R&D propre. Un renforcement des partenariats Public-Privé apparaît comme essentiel d'autant que les chaînes de valeurs de ce secteur sont en pleines mutation et offrent des opportunités réelles.

Cette chaîne de valeur est associée soit au cycle de développement des dispositifs médicaux (instrumentation et logiciel), soit au cycle de développement du médicament (agent d'imagerie). Pour tendre vers la médecine personnalisée, l'approche traditionnelle par domaine scientifique (physique, chimie, mathématique, etc) est remplacée progressivement par une approche beaucoup plus ciblée vers le patient. La chaîne de valeur actuelle fondée sur une vision linéaire (recherche amont, recherche préclinique, développement, évaluations cliniques, autorisation) est remise en cause. Les nouveaux modèles de cycle de développement sont basés sur des approches intégrées en réseau pour permettre des interactions beaucoup plus fortes entre toutes les phases de R&D et pour être plus ciblés sur des familles de pathologies. Cette évolution n'a pas comme objectif de transformer le schéma de chaîne de valeur traditionnelle mais permettra de le « croiser » avec la chaîne de valeur du médicament (par exemple pour le suivi par l'imagerie de l'efficacité des nouvelles thérapies en oncologie). En effet, on observe que les industriels de l'imagerie et de la pharmacie travaillent ensemble pour proposer conjointement le traitement thérapeutique et les outils d'imagerie permettant d'évaluer son efficacité. Parallèlement au renforcement des partenariats entre les acteurs académiques et les industriels français de l'imagerie, il est essentiel de positionner la recherche française au cœur de cette évolution en mettant en place des partenariats stratégiques majeurs avec les grands industriels européens de l'imagerie et de la pharmacie.

La recherche scientifique et technologique en imagerie a largement bénéficié depuis 30 ans des progrès de l'électronique et de l'informatique. L'intégration des télécommunications, l'exploitation à des fins médicales des grandes masses de données acquises, la modélisation du vivant par l'imagerie et pour l'imagerie, l'utilisation des matériaux innovants et des nanotechnologies dans les agents d'imagerie et les systèmes de détection constituent les grandes ruptures technologiques du domaine.

L'objectif est de permettre l'intégration de ces technologies émergentes dans des applications cliniques qui permettront par exemple d'utiliser l'imagerie comme une technique de routine pour l'identification des biomarqueurs, d'intégrer la modélisation comme un outil d'aide au diagnostic personnalisé exploitant les données d'imagerie structurale, fonctionnelle ou métabolique, d'exploiter l'imagerie des populations et ses grandes bases de données comme un outil d'analyse comparative pour un diagnostic personnalisé, etc.

## **Propositions**

La France dispose de points forts importants pour relever ces défis avec une structuration récente de la communauté autour de ses grandes plateformes. Cette communauté est par ailleurs reconnue internationalement dans les domaines de l'acquisition, de l'analyse, de la modélisation et du traitement numérique des données, dans le domaine de la physique appliquée que ce soit pour les détecteurs en physique nucléaire et optique, les ultrasons ou les aimants supraconducteurs, ainsi que dans le domaine de la chimie pour les agents d'imagerie.

Pour mieux positionner les acteurs français sur ces défis, une recommandation serait de focaliser les efforts sur les 3 actions suivantes :

- Standardiser les pratiques cliniques : protocoles d'acquisition, de traitement, stockage, et interprétation des données ;  
→ création d'un réseau d'imagerie clinique appuyé sur l'infrastructure nationale « France Life Imaging »
- Développer les modélisations et la simulation numérique du vivant (lien avec l'alliance Allistene) ;
- Faciliter la recherche préclinique, en particulier pour l'identification des biomarqueurs (développement des modèles animaux, diffusion des méthodes de traitement des données,...).

## **III – BIOTECHNOLOGIES ET BIO-INGENIERIE**

### **Les grands enjeux**

La personnalisation de la médecine, à partir d'une connaissance améliorée de l'état de la personne, avec une meilleure fiabilité du diagnostic et une accélération de la prise de décision, constitue le grand enjeu médical pour les prochaines années. De la même façon, en complément des approches médicamenteuses, les dispositifs innovants pour la santé seront amenés à jouer un rôle prépondérant, offrant des perspectives industrielles majeures. Les développements dans ce domaine s'appuieront sur un certain nombre d'avancées scientifiques et technologiques afin :

- De développer de nouvelles approches innovantes dans le domaine du diagnostic in vitro dans le but d'accéder rapidement et à moindre coût à la mesure des « biomarqueurs » et faciliter la mise en place de la médecine personnalisée.
- De remplacer les fonctions biologiques altérées ou insuffisantes (bio-ingénierie, biomatériaux),
- De renforcer la production à grande échelle de molécules pharmacologiquement actives (bioproduction, purification à grande échelle et formulation). Dans ce domaine, les compétences en biochimie font cruellement défaut.
- De préserver ou de suppléer les fonctions biologiques à l'aide de technologies issues des micro-nano-technologie et de l'électronique (stimulateur, implants...)

## **Contexte et objectifs**

A partir d'un paysage relativement fractionné, la recherche française a connu récemment un renforcement des approches interdisciplinaires et inter-organismes. Plusieurs réseaux thématiques se sont construits ou renforcés (biomécanique, STIC, nanosciences, vectorologie, systèmes embarqués pour la santé,...) Accompagnant cette dynamique, le secteur a intégré une meilleure prise en compte des aspects éthiques et environnementaux pour l'acceptabilité sociale et sociétale, même si cela doit être encore renforcé. Les laboratoires et réseaux français de recherche apparaissent bien intégrés dans la dynamique européenne et internationale (vectorisation, nanosciences, biomécanique, biomatériaux), même si, là encore, un renforcement serait souhaitable. Il en est de même des liens avec le tissu industriel. Les réseaux réunissant biologistes et cliniciens de même que la structuration des ressources biologiques humaines apportent un terrain très favorable pour la recherche translationnelle.

Du point de vue de la recherche, les approches devront être intégratives et nécessiteront des développements nouveaux. Ainsi, l'amélioration du diagnostic et des thérapies impose une métrologie objective et subjective qui suppose l'identification des constantes (in)- variantes des paramètres biologiques, génériques et individuels. En particulier, l'intégration des données polyomiques à grande échelle, comme celles issues du séquençage humain, reste un problème majeur et le développement de solutions pour l'analyse des données issues de ces analyses dans le contexte clinico-pathologique devra être fortement soutenu.

De même, il conviendra de développer une biomécanique intégrative, de la cellule à l'organisme, aussi bien dans le domaine du remplacement / renforcement thérapeutique (prothèse, orthèse, implants) que de la robotique médicale (pour un meilleur guidage). Enfin, le développement d'outils pour étudier, modéliser et orienter le comportement des tissus biologiques (pour l'ingénierie tissulaire et les biomatériaux incorporés) apparaît essentiel. Il suppose la levée d'un certain nombre de verrous parmi lesquels l'amélioration de l'interface entre les systèmes implantés et les tissus environnants, le développement de nouvelles méthodologies de biocompatibilité/toxicologie prédictive (fibres, électrodes) ou encore l'orchestration du « design tissulaire » pour accroître l'efficacité de la médecine régénérative. Dans le domaine de la bioproduction, l'introduction d'approches multi-échelles de la bioproduction, de la purification et de la formulation se révèle indispensable.

Le développement de ces technologies

Dans tous les cas, il conviendra d'une part d'intégrer les évolutions technologiques dans un cadre social, éthique, législatif et réglementaire (liens avec Alliance Athéna) et, d'autre part, de mettre en place de nouvelles méthodologies et des centres dédiés au transfert clinique de l'innovation, qui constituent un verrou majeur pour valider le bénéfice médical dans le cadre d'une évaluation médico-économique rigoureuse, en accord avec les nouvelles normes européennes.

## **Propositions**

Au niveau de l'innovation, la complexité et parfois l'incompréhension entre les différents interlocuteurs ne favorisent pas les liens entre la recherche académique, la recherche clinique et le monde industriel.

C'est notamment vrai dans les domaines suivants: autonomie, dispositifs médicaux, innovation en vaccinologie, vectorisation, génie des procédés. Les priorités doivent s'inscrire dans une approche technologique au service à la personne (médecine personnalisée, aide au maintien de l'autonomie et toute technologie de soutien permettant d'aider et rassurer les personnes fragiles) et prendre en compte, de façon précoce, les propositions des chercheurs et les attentes des industriels ou des usagers concernés (industriels, usagers, soignants).

Pour relever ces défis et de façon non exhaustive, quatre axes ont pu être identifiés visant à :

- Améliorer l'autonomie et la qualité de vie avec par exemple, le développement d'outils et objets pour la maintenance à domicile ou de l'altérité, le renforcement ou le maintien du potentiel de mobilité et de fonctionnalité (prothèses, orthèses, renforcement et/ou remplacement d'organes ou de tissus) ;
- Améliorer les techniques de diagnostic et de thérapeutique en intégrant l'imagerie, le développement de nouveaux marqueurs métaboliques et de capteurs physiologiques, ainsi que la délivrance pharmacologique ciblée ;
- Mettre en place des liens transversaux entre les technologies amonts et les indispensables validations cliniques dans le domaine des micro et nanosystèmes pour la santé tout en s'attachant à développer des stratégies de rupture pour l'énergétique des dispositifs médicaux (liens avec l'assistance à la personne)
- Acquérir et structurer des bases de données personnelles (en lien avec e-santé), en intégrant les « omiques », les aspects éthiques et la notion d'appropriation des données par les usagers.

#### **IV - LE DEVELOPPEMENT DU MEDICAMENT**

##### **Les grands enjeux**

L'innovation thérapeutique contribue, *via* le médicament, à augmenter l'espérance de vie et la qualité de vie. Cependant, les maladies rares, dites encore orphelines, sont encore insuffisamment prises en charge, en France et dans le monde, avec environ 8000 pathologies répertoriées, pour certaines très mal connues. Des milliers de patients sont touchés dont un grand nombre qui ne pourront bénéficier d'un traitement, en raison d'une focalisation de la recherche sur les « grandes pathologies ». Les pathologies infectieuses et parasitaires représentent un autre enjeu médical majeur au niveau de la planète à l'origine de véritables pandémies, décimant les populations. L'arsenal thérapeutique mis à disposition n'a pas suffisamment évolué, sans doute en raison d'une moindre rentabilité économique. D'autre part, le traitement de pathologies résistant aux médicaments actuels est un autre défi qui concerne aussi bien les maladies cancéreuses qu'infectieuses. Face au nombre croissant de patients atteints de maladies neurodégénératives qui, pour la plupart, se trouvent dans une impasse thérapeutique, la recherche de traitements efficaces devient une nécessité d'autant plus aiguë que la durée de vie s'allonge. Enfin, la pharmacovigilance constitue également un enjeu de santé publique majeur. Les données scientifiques et cliniques disponibles pour un médicament sont potentiellement considérables ; une exploitation optimale de ces données serait susceptible d'identifier précocement certains accidents thérapeutiques.



Les défis scientifiques qui en découlent visent donc à :

- Déchiffrer l'hétérogénéité moléculaire des maladies et élucider de façon détaillée leurs mécanismes physiopathologiques. Cette première étape est indispensable pour identifier correctement une (des) cible(s) thérapeutique(s) la(les) plus pertinente (s) possible dans leur contexte médical et permettre la conception de systèmes de criblage beaucoup plus pertinents pour la découverte de bons « leads ».
- Parvenir le plus rapidement possible au candidat-médicament, en réinventant le modèle de preuve de concept dans le cadre d'un développement préclinique et clinique précoce, mais aussi en tirant le meilleur profit des outils mis à la disposition des chercheurs: la modélisation moléculaire, les outils de criblage moléculaire *in silico* ou *in vitro*, les technologies modernes de formulation permettant un adressage du principe actif au niveau du tissu atteint.
- Mettre en place de façon plus précoce des essais cliniques plus informatifs et donc plus décisionnels.

### **Contexte et objectifs**

Les forces et atouts sont représentés d'abord par les opérateurs (Inserm, CNRS, CEA, Institut Pasteur, Institut Curie, Universités, CHU,...), dont la complémentarité scientifique est évidente et rend possible une recherche translationnelle aux interfaces chimie-physique-biologie-clinique. Mais ils sont aussi constitués aussi par les laboratoires d'excellence dont l'expertise est internationalement reconnue dans les divers domaines de la chaîne du médicament : chimie pharmaceutique, chimio-informatique, recherche et ciblage de molécules biologiquement actives (hits, lead and target discovery), adressage du principe actif, pharmacocinétique, pharmacogénétique ou encore essais cliniques. La présence de centres de recherche de l'Industrie pharmaceutique et l'implantation de sociétés de biotechnologie en France constituent aussi un atout précieux dans le cadre d'un partenariat public-privé. Les réseaux (nationaux et régionaux) constitués par les Pôles de compétitivité complètent le dispositif. La recherche pharmaceutique nécessite des moyens financiers importants, abondés par le programme « Investissement d'avenir » avec les LabEx, EquipEx, DHU...La formation scientifique de haut niveau, dispensée en France dans les différentes disciplines qui intéressent le médicament, du fondamental à la clinique, représente une force indéniable.

Dans ce paysage national et depuis la création de la première cellule synthétique par Craig Venter en 2010, la biologie de synthèse fait irruption dans tous les domaines en raison de ses vastes champs d'applications possibles (la plupart restant à découvrir). A l'évidence, elle devrait donner accès à de nouvelles molécules (par exemple en ayant recours à des systèmes multi-enzymatiques intégrés dans un micro-organisme) qui sont difficiles à produire par synthèse chimique.

A côté de ces perspectives, la R&D pharmaceutique doit repenser un modèle extrêmement onéreux et gaspilleur ; ainsi, environ une molécule sur dix entrants en phase préclinique obtient l'AMM. Comment limiter l'hécatombe ? Dans un premier temps, la mise au point de modèles animaux ou cellulaires plus pertinents apparaît comme une priorité.

Dans un avenir plus lointain, une meilleure compréhension de la physiologie humaine et des mécanismes à l'origine des maladies permettra, à dix ans selon les prévisionnistes, de reconstituer « un homme virtuel » à partir d'un « modèle mathématique complet des composants moléculaires et cellulaire du corps humain ». L'analyse des candidats médicaments sera alors réalisée « dans une représentation digitale du corps humain qui pourra être ajustée en fonction des variations génétiques et des caractéristiques les plus courantes de la maladie ». Des essais cliniques virtuels seront ainsi réalisés très tôt dans le développement, permettant d'évaluer l'efficacité de la molécule, ses éventuels effets indésirables. Bien évidemment, les essais cliniques, qui resteront indispensables, seront alors réservés aux candidats-médicaments sélectionnés par le modèle prédictif.

### **Propositions**

Pour accompagner ces évolutions, il est essentiel d'offrir aux chercheurs travaillant dans le domaine du médicament des outils d'assistance. L'ITMO TS a mis en place un groupe de travail « Développement du médicament » qui a recensé d'une part, les attentes des différents acteurs (laboratoires académiques et start-ups) impliqués dans la recherche pharmaceutique et qui, d'autre part, va mettre à leur disposition une description précise des ressources disponibles sur le territoire national sous la forme d'un site web), dans le but de permettre un développement optimal de leur projet. Les compétences par grands domaines scientifiques y seront répertoriées tant dans le privé que dans le public. Cette première initiative devrait déboucher vers la création d'un « Institut du Médicament » sans murs. Ses missions seraient de :

- accueillir et faire émerger des projets transversaux thérapeutiques et technologiques issus de la recherche publique ;
- créer un réseau de compétences scientifiques, techniques et réglementaires capables d'accompagner le développement d'un médicament du criblage jusqu'aux phases cliniques de phase I/II ;
- fédérer un réseau de plateformes technologiques de haut niveau permettant d'offrir aux chercheurs les services les plus performants.

Dans ce dispositif, F-CRIN, qui propose de rassembler tous les acteurs institutionnels de la recherche clinique, trouverait naturellement sa place, en concourant à renforcer la compétitivité de la recherche clinique française dans l'initiation et la conduite de grands essais cliniques multinationaux.

En complément de cette coordination, il s'agira :

- D'exploiter les nouveaux développements technologiques afin de détecter, puis d'éliminer rapidement les « mauvais candidats médicaments » et de faire le plus tôt possible la preuve de concept. Dans cette intention, il est important de développer les nouveaux moyens d'étude par approche globale des effets du principe actif (imagerie).
- De mettre en place une coordination efficace des programmes de recherche entre les différents acteurs publics et privés, en entretenant par exemple des relations étroites avec les centres de recherche de l'industrie pharmaceutique, les CHU et les agences réglementaires... Cette priorité doit prendre en compte le caractère multidisciplinaire et translationnel de la recherche pharmaceutique.

## V – CHIRURGIE, TECHNIQUES INTERVENTIONNELLES ET ASSISTANCE AU PATIENT ET A LA PERSONNE

### Les grands enjeux

En chirurgie, l'enjeu, pour le patient, est d'améliorer l'efficacité de l'intervention tout en diminuant les risques de complications. Cela implique de réduire l'ampleur des cicatrices, de minimiser les douleurs péri-opératoires et raccourcir les durées d'intervention et d'hospitalisation. On assiste grâce aux progrès rapides de la vitesse de traitement de l'image à l'émergence de techniques chirurgicales s'appuyant sur des modalités d'imagerie peropératoire de plus en plus performantes notamment en imagerie tridimensionnelle.

En radiothérapie, l'enjeu central est d'optimiser le traitement en concentrant le rayonnement dans le volume tumoral (augmentation de l'efficacité du traitement) et en épargnant les tissus sains (diminution des effets indésirables). Plus récemment, la nécessité de prendre en compte la « radiosensibilité individuelle » des patients est apparue.

Pour l'assistance à la personne malade, âgée ou handicapée et la compensation, ainsi que pour l'assistance aux aidants, l'enjeu est le développement de systèmes d'assistance ergonomiques, peu encombrants, adaptables à l'environnement habituel de vie, acceptables sur le plan de l'usage et du respect de l'environnement social. Il doit permettre d'accompagner un handicap, de permettre à une personne âgée ou handicapée de rester autonome dans son domicile et sur son lieu de travail.

Par ailleurs, il importe de garantir un niveau suffisant de sécurité au domicile en relation avec cette capacité à être autonome.

Les dispositifs médicaux implantés autonomes (DMIA), comme les prothèses et orthèses actives, sont des systèmes de haute technologie qui peuvent adresser les déficiences les plus sévères et peuvent limiter grandement les conséquences dramatiques d'une autonomie très limitée et de pathologies secondaires. De même, la rééducation est un domaine où le développement d'assistants robotiques permet d'assister le personnel soignant et d'optimiser le travail de rééducation.

Les principaux défis scientifiques qui en résultent visent donc à :

- Développer de nouvelles techniques pour la chirurgie mini-invasive (chirurgie endoluminale, trocard unique, endoscope flexible) ;
- Développer des systèmes de co-manipulation et de télémanipulation robotisés pour la réalisation de gestes chirurgicaux ;
- Prendre en compte les mouvements physiologiques du patient, en chirurgie, radiothérapie, en hadronthérapie et radiologie interventionnelle ;
- Assurer une simulation préopératoire réaliste d'actes médicaux et chirurgicaux complexes sur le modèle du patient ;
- Mener de nouveaux développements instrumentaux pour réduire le coût des appareils produisant des faisceaux de protons et de carbone dans le domaine de la radiothérapie et développer des tests rapides et simples permettant d'identifier les personnes qui présentent une radiosensibilité accrue ;
- Développer des interfaces intuitive et riche entre les orthèses, prothèses robotisées ou certains DMIA (pour le mouvement en particulier), éventuellement contrôlées par le système nerveux central (BCI) ou périphérique (ENG afférente et efférente implantée) ;

- Développer des prothèses actives et des orthèses robotisées légères, ergonomiques présentant une autonomie énergétique ;
- Contrôler en temps réel et de manière sécurisée l'interaction (position, force, télécommande, tâche collaborative) entre l'utilisateur et les dispositifs de suppléance et de rééducation.

### **Contexte et objectifs**

La France se caractérise dans le domaine de la chirurgie par la qualité de son Ecole Française de Chirurgie, la qualité de la formation des ingénieurs et de la recherche en robotique. Les investissements d'avenir ont contribué à une structuration nationale du domaine autour d'Equipex, Labex et IHU dans un paysage qui se caractérise par une certaine dynamique d'intégration d'équipes de recherches en ingénierie dans des centres hospitaliers. Ainsi existe-t-il des centres d'investigation clinique en innovation technologique consacrés au domaine de la chirurgie assistée par ordinateur ou encore de certains domaines liés à l'innovation technologique médicale en prise avec la recherche clinique et l'évaluation des dispositifs et procédures.

Quelques start-up innovantes dans le domaine ont été créées dans le contexte d'un marché mondial en croissance annuelle avec une demande forte des patients et de l'assurance maladie pour des actes moins invasifs.

Dans ce contexte, les objectifs visent donc à proposer une assistance des chirurgiens aux interventions par la réalité augmentée et la robotique chirurgicale ou encore à permettre le développement de dispositifs médicaux (notamment DMIA, prothèses et orthèses) capables d'observer l'état du patient pour corriger l'action en boucle fermée ou interagir avec le patient de manière autonome. Ce saut conceptuel et technologique est incontournable pour étendre les indications à des pathologies aujourd'hui sans solution en particulier en cardiologie, en neurologie, en ophtalmologie et en diabétologie.

### **Propositions**

L'interaction intime dès les premières étapes de la recherche, avec le milieu clinique est fondamentale. Si la recherche clinique et les essais cliniques sont bien ancrés dans la tradition des chercheurs médecins, les recherches très en amont, risquées, sur quelques cas voire des cas uniques, demandent une implication dès les premiers instants. Elles restent difficiles à monter et pas toujours comprises des CPP.

Il importe également de réduire les frontières entre les spécialités médicales qui utilisent des technologies semblables. La formation dans les facultés de médecine, aux technologies les plus pointues doit mettre en correspondance à la fois l'indication, les fondements physiologiques de l'interaction de la technologie avec le système biologique déficient et la pratique clinique de réglage personnalisé et de suivi est un enjeu.

Cette culture de la multidisciplinaire doit être favorisée pour relever les défis qui se posent au domaine de la chirurgie, des techniques interventionnelles et de l'assistance au patient et à la personne. Il importe donc :

- Développer et structurer la création d'équipes mixtes intégrant chercheurs, ingénieurs et cliniciens.
- Développer la formation technologique des futurs médecins.

- Favoriser la combinaison des approches thérapeutiques, palliatives et restauratrices où l'action combinée de médicaments, DMIA, thérapie génique et chirurgie se combinent pour répondre à une impasse thérapeutique
- Assurer l'interconnexion entre dispositifs médicaux implantables et réseaux de capteurs domotiques (maison intelligente) pour obtenir un ensemble de données multimodales/multiformes pour extraire une décision robuste sur un état donné du patient (détresse, chute, normal, dégradations....) en liaison avec la **e-santé**.
- Développer des capteurs pour l'intégration de la mesure des constantes physiologiques dans le pilotage du dispositif d'assistance en lien avec les **biomatériaux**.
- Le domaine des prothèses chirurgicales est en pleine évolution grâce à l'arrivée de nouveaux matériaux et d'outils et ancillaires de mise en place mini invasive et guidée par **imagerie** peropératoire.

## VI – E-SANTE

### Les grands enjeux

Les enjeux de l'E-Santé s'inscrivent dans le cadre des politiques d'adaptation de l'offre de soins et de compensation à l'évolution démographique, à la transition épidémiologique et à la spécialisation de la médecine. Ces enjeux visent d'une part à développer des outils d'aide à la décision médicale et à augmenter de la qualité des soins en exploitant au mieux tous les systèmes d'information disponibles et en favorisant le partage de l'information et le transfert de savoir-faire entre professionnels. D'autre part, il importe de faciliter l'accès de tous les patients au diagnostic et aux soins avec le souci d'offrir des solutions économiquement viables aux questions du vieillissement, de la dépendance et du maintien ou de la restauration de l'autonomie.

Les questions éthiques sont au cœur des enjeux de l'E-santé (responsabilité des acteurs, consentement informé, protection des données personnelles, interrelations entre les acteurs, etc...) La compréhension des logiques d'actions de la personne malade, fragile, en situation de handicap, des aidants naturels, mais aussi de la personne bien portante désireuse de gérer son « capital santé » ou son « capital autonomie » (lien avec la thématique V) sont essentiels. Ces enjeux concernent aussi les logiques de travail des professionnels impliqués et la modification radicale de la relation entre la personne et les professionnels.

Les défis scientifiques qui en résultent visent, pour ce qui concerne les systèmes d'information de santé, à :

- **développer l'interopérabilité syntaxique et sémantique** pour l'organisation des échanges entre dossiers médicaux et le partage d'information entre professionnels. Le partage de l'information est un enjeu majeur qui passe par l'élaboration de terminologies, qui décrivent le domaine médical. Cet axe implique des recherches sur la construction d'ontologies et leur alignement aux autres terminologies. Parce qu'il conditionne les liens entre modèles de dossier patient et recherche clinique, cet axe est au cœur de la recherche translationnelle.

- **développer les entrepôts et la fouille de données.** En santé, l'analyse de données pose de difficiles problèmes liés aux caractéristiques temporelles de ces données, à leur variabilité individuelle, et à la rareté des événements à détecter. Les autres problèmes posés sont liés à leur modélisation, différente selon qu'on considère le dossier médical en routine – orienté vers la saisie et les interfaces – ou les entrepôts multidimensionnels qui vont permettre l'analyse de ces données et qui ouvrent des potentialités liées à la connexion des bases de données d'origine médico-administrative avec les bases de données issues de la recherche.
- **aider à la décision.** L'aide à la décision, thématique historique de l'Informatique médicale, se renouvelle depuis quelques années avec la nécessité de colliger les données médicales (point précédent) pour élaborer des guides de bonnes pratiques fondés sur les meilleures pratiques médicales (*Evidence-Based Medicine*). Dans ce cadre, les axes de recherche s'articulent principalement autour de la modélisation de la décision médicale dans des systèmes d'aide à la décision intégrés à la prescription informatisée ou au dossier informatisé du patient.

Et, pour ce qui concerne la Télésanté, à :

- développer des capteurs et dispositifs spécifiques. C'est un domaine de recherche en soi, afin de permettre ou faciliter le diagnostic ou la surveillance des patients à distance. La conception de tels dispositifs doit prendre en compte simultanément les dimensions technologiques, ergonomiques, économiques, sociales et éthiques. Ces contraintes requièrent impérativement la coopération des sciences de l'ingénieur et des sciences humaines et sociales.
- à permettre un traitement réparti et une interprétation distante des données capteurs. Il s'agit d'identifier en temps réel les événements significatifs et de pouvoir les mettre en relation avec d'autres éléments cliniques (prescription de médicaments, modifications des paramètres biologiques) afin de fournir les éléments d'une prise de décision argumentée.
- à analyser de signaux hétérogènes multidimensionnels. Cet axe aborde les questions de synchronisation entre événements enregistrés, et l'extraction de paramètres à caractère diagnostique validés par une confrontation clinique.
- à prendre en compte d'une santé personnalisée. Cet axe passe par le recueil de volumes de données pertinents pour l'élaboration de modèles physiologiques et biologiques intégrés multi-échelles confrontés ensuite aux données individuelles.

**Contexte et objectifs**

Les équipes françaises, même si elles sont peu nombreuses, sont bien placées internationalement pour la plupart, et très actives au niveau européen. Par ailleurs, il existe en France de très vastes bases de données de santé d'origine médico-administrative couvrant de façon exhaustive toute la population. Enfin, au plan européen, le thème « e-health » est fortement présent dans les appels à projets. Il est central dans « ICT » (Information and Communication Technologies) et le sera aussi très probablement aussi dans Horizon 2020. La France dispose des compétences pour relever les défis de l'e-santé explicités ci-avant.

## **Propositions**

Les équipes françaises auraient toutefois tout à gagner d'une meilleure visibilité et d'une plus grande structuration du secteur. Ainsi, est-il proposé :

- **Mettre ce domaine en visibilité** dans la stratégie nationale de recherche et prendre en compte ses spécificités, en particulier son interdisciplinarité, dans le cadre de l'évaluation. En effet, les chercheurs développent souvent leurs recherches en E-Santé dans le cadre d'équipes dont la visibilité n'est pas principalement dans ce champ. Une meilleure évaluation les inciterait à s'y investir complètement.
- **Aider à la structuration du domaine** en favorisant des structures de recherche (équipes, laboratoires, fédérations, réseaux) multidisciplinaires spécifiquement dédiées à ces thématiques (par exemple « Living Labs »).
- **Accompagner la recherche par la formation** d'une part en favorisant la mise en place de DIU associant des étudiants en médecine, SHS et STIC, d'autre part en fléchant des allocations doctorales et post-doctorales sur ce domaine.





# **Réflexions sur des problématiques transversales**



## **Valorisation de la recherche et partenariats public-privé**



**Favoriser l'innovation, faciliter les contacts, les échanges et la mise en œuvre de projets associant la recherche académique et le monde des entreprises, tels sont les objectifs d'Aviesan en matière de valorisation et de partenariats public-privé.**

La constitution d'Aviesan a permis d'organiser et de structurer la recherche académique en biologie santé pour accroître la visibilité, la réactivité et par voie de conséquence l'attractivité de la recherche académique française. Du point de vue des relations avec les partenaires industriels, Aviesan constitue ainsi désormais l'interlocuteur privilégié des industriels de la santé. La mise en place de l'Ariis, Alliance pour la recherche et l'innovation des industries de santé, en regard d'Aviesan a permis de mieux structurer ce dialogue.

Depuis 2009, Aviesan co-organise (maintenant avec l'ARIIS) les Rencontres Internationales de Recherche (RIR). Réunissant chaque année des chercheurs académiques et des décideurs de R&D des entreprises de santé sur une thématique donnée (neuroscience en 2009, cardiovasculaire et métabolisme en 2010, microbiologie et maladies infectieuses en 2011, cancer en 2012), ces rencontres facilitent le rapprochement entre ces deux types d'acteurs et créent les conditions favorables d'un continuum entre recherche publique et recherche privée en permettant l'émergence de projets innovants.

Parallèlement, dès 2010, Sanofi et Aviesan ont signé un accord de partenariat stratégique pour 3 ans, lequel s'est traduit par un soutien de Sanofi au programme Atip-Avenir (16 lauréats), de quatre projets innovants et ambitieux dans le cadre du Comité de pilotage inter-organisme (COPIO) et d'une dizaine de programmes de recherche collaborative ambitieux. Cet accord est actuellement en cours de renouvellement.

## **COVALLIANCE**

Dans la continuité de ces actions visant à favoriser l'innovation et les partenariats public-privé et afin de mieux structurer ces actions, Aviesan, suivant les recommandations émises par le Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS 2009), s'est dotée, fin 2009, **d'un comité permanent de coordination de la valorisation** de la recherche, **Covalliance**. Réunissant les organismes membres de l'Alliance Aviesan et leurs cellules de valorisation, Covalliance vise à **simplifier et favoriser les partenariats entre les opérateurs publics et les industries de santé**.

### **SIMPLIFIER les partenariats**

- En 2011, **une charte du mandataire unique**, réalisée sous l'égide de Covalliance, était adoptée par l'ensemble des membres d'Aviesan. Cette charte définit, dans le cadre du décret n°2009-645 du 9 juin 2009, les règles de désignation d'un mandataire unique, les responsabilités et obligations de ce dernier et va jusqu'à proposer une simplification des règles de calcul des retours financiers attendus pour les UMR.

- Début 2013, afin de **simplifier les démarches de contractualisation entre un membre d'Aviesan et Sanofi**, l'ensemble des membres d'Aviesan et Aviesan s'accordaient sur un modèle d'accord de collaboration.
- Aujourd'hui, suite à une recommandation du Conseil Stratégique des industries de Santé (CSIS), Covalliance pour le compte d'Aviesan et l'Ariis travaillent conjointement avec les SATTs à l'élaboration de **modèles d'accords de partenariats public-privé afin d'alléger et d'accélérer la démarche contractuelle**.

### **FAVORISER les partenariats**

- En 2009, afin d'**aider à l'émergence, au montage et à la maturation de projets innovants et ambitieux** qui contribueront au progrès médical et au développement des industries de santé, Aviesan s'est doté d'un Comité de Pilotage inter-organisme (COPIO) processus auquel Sanofi s'est associé. Cette expertise collective a permis de structurer et de soutenir cinq projets ambitieux en y adjoignant une analyse technico-économique. Cette expertise collective est aujourd'hui en partie reprise dans le projet de CVT Aviesan.
- En 2012, afin de **faciliter le transfert des produits de la recherche vers le marché** au bénéfice du citoyen, Covalliance développait en concertation avec l'Ariis, la HAS et l'ANSM, un vademecum réglementaire, plate-forme web visant à aider tous ceux qui souhaitent développer des produits de santé à **mieux appréhender le parcours réglementaire**.
- Afin d'accompagner le développement des partenariats publics-privés en bonne harmonie avec le tissu français des PME de prestations scientifiques et technologiques, Covalliance pour le compte d'Aviesan et l'Ariis, en association avec le GIS-Ibisa et les associations professionnelles ad'hoc ont élaboré une charte de **bonnes pratiques en matière de prestations de services et prestations de recherche**. Cette charte vise d'une part à **éviter les distorsions de concurrence** entre PME et laboratoires académiques et, d'autre part, à **créer les conditions du renforcement du partenariat public-privé tripartites** (grand-groupes, PME, structures académiques). Cette charte est en cours d'adoption par les membres d'Aviesan.
- Dans la continuité de cette Charte des Bonnes Pratiques, Covalliance s'attache aujourd'hui à définir une méthodologie simple pour la mise en place de comptes d'exploitations et la consolidation de ces comptes sur les plateformes multi-tutelles. L'objectif est de réunir les conditions permettant une facturation à coup complet pour les plateformes académiques.

## LE CVT AVIESAN

Fin 2012, dans la continuité des actions engagées, le Consortium de Valorisation Thématique de l'Alliance Aviesan (CVT Aviesan) était labellisé dans le cadre du Fond National de Valorisation des investissements d'avenir. Le CVT Aviesan s'attache à structurer au niveau national des domaines de valorisation stratégiques (DVS) couvrant des thématiques à fort enjeux socio-économiques. L'objectif : **favoriser et amplifier la détection et l'émergence de projets de recherche innovants à visées applicatives.**

Basé sur le principe d'une mutualisation des potentiels d'analyse stratégiques des acteurs de la recherche en biologie santé sur des domaines de valorisation stratégique (DVS) préalablement identifié, le CVT Aviesan a vocation, en synergie avec les industriels et les structures de valorisation (organismes, SATT, IHU, IRT ...), de **proposer une stratégie de valorisation, depuis l'identification et la structuration des « domaines de valorisation stratégiques » prometteurs, jusqu'à l'émergence de projets innovants de valorisation.**

Ces analyses essentiellement orientées par une « vision marché » permettront de mieux apprécier les besoins de chacun des domaines de valorisation stratégiques, les évolutions à attendre (nombre d'emplois, sociétés partenaires,...) et la PI ou les grappes de PI disponibles. Les analyses et recommandations issues de cette structuration nationale par domaines de valorisation sont accessibles aux différents partenaires : établissement, SATT, instituts, Comité de filières stratégiques industries et technologies pour la santé de la Conférence Nationale de l'Industrie,...

Début 2013, le Consortium de Valorisation Thématique, CVT Aviesan, labellisé dans le cadre des investissements d'avenir, a validé la mise en place des trois premiers domaines de valorisation stratégiques (DVS) concernant les agents d'imagerie, l'innovation en vaccinologie et l'innovation thérapeutique en oncologie. D'autres DVS sont d'ores et déjà en cours de constitution et concernent la neuropsychiatrie et l'Autonomie. Des réflexions sont par ailleurs engagées autour des dispositifs médicaux et du diagnostic in Vitro.





## **Recherche clinique**

Ce document a été préparé avec la participation des experts de Recherche Clinique de l'ITMO Santé Publique

- Serge Adnot, ITMO Immunologie, Hématologie, Pneumologie
- Francis Berenbaum, ITMO Circulation, Métabolisme, Nutrition
- Christian Chabannon, ITMO Cancer
- Jean- Marc Chalopin, ITMO Immunologie, Hématologie, Pneumologie
- Geneviève Chêne, ITMO Santé Publique
- Jacques Demotes, ECRIN
- Daniel Fagret, ITMO Technologies pour la Santé
- Odile Launay, Réseau National des Centres D'investigation Clinique
- Marion Leboyer, ITMO NeuroSciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie
- Stéphane Lehéricy, ITMO NeuroSciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie
- Vincent Lévy, ITMO Cancer
- Claire Lévy-Marchal, ITMO Santé Publique
- Jean-Paul Moatti, ITMO Santé Publique
- Richard Moreau, ITMO Circulation, Métabolisme, Nutrition
- Olivier Rascol, Réseau National des Centres D'investigation Clinique
- Pascal Roy, ITMO Santé Publique
- Eric Vicaut, ITMO Technologies pour la Santé
- Yazdan Yazdanpanah, ITMO Microbiologie et Maladies Infectieuses

## INTRODUCTION

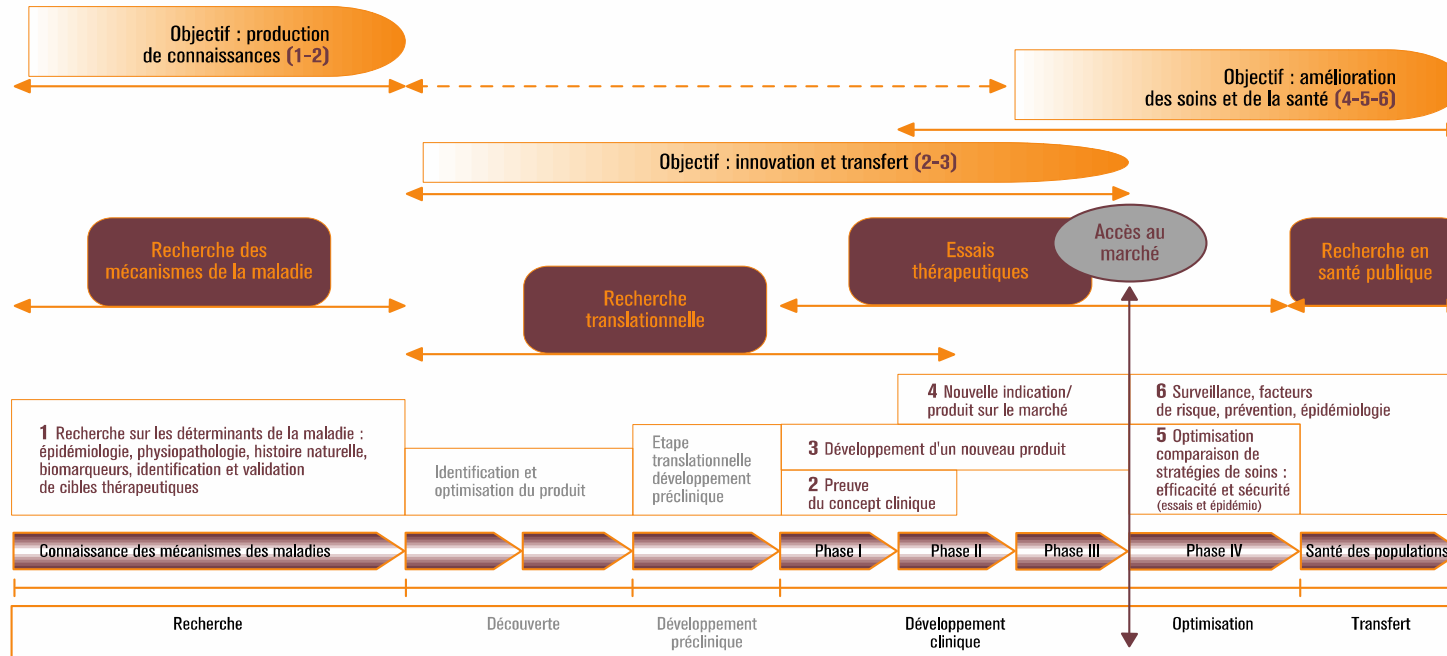
La présente contribution émane de l'ITMO Santé Publique d'AVIESAN mais s'appuie pour l'essentiel sur les réflexions du Comité d'Experts inter-ITMOs dédié à la recherche clinique.

La recherche clinique est située à l'interface de multiples acteurs : entre l'hôpital, l'Université et les organismes publics de recherches (EPST), entre le monde du soin et celui de la recherche, entre industrie et académie, entre pilotage administratif et pilotage scientifique, entre financement 'santé' et financement 'recherche'. De ce fait, elle est souvent perçue comme une recherche appliquée, et à tort moins gratifiée dans certaines instances scientifiques d'évaluation que les travaux fondamentaux. Elle est aussi est par ailleurs perçue comme une activité onéreuse. Une autre particularité de la recherche clinique est son horizon temporel qui implique fréquemment des périodes de suivi de plusieurs années et diffère d'autres domaines de la recherche dans les sciences de la vie et en santé aux résultats plus « immédiats ».

**La recherche clinique se définit comme la recherche biomédicale effectuée à partir de données recueillies sur des participants humains, avec ou sans intervention (thérapeutique ou diagnostique).** Elle correspond donc à un spectre large d'activités, souvent intriquées car une étude donnée peut avoir plusieurs objectifs – par exemple un essai thérapeutique de médicament comportant aussi une recherche sur le mécanisme de la maladie.

Il est toutefois nécessaire, pour analyser et proposer une clarification du rôle des différents acteurs de la recherche clinique en France, d'opérer certaines distinctions. L'excellence de la recherche clinique française est soutenue par la qualité et l'expertise des investigateurs en lien fort avec les structures de recherche clinique publique d'Aviesan, et de l'Inserm en particulier. La recherche clinique pâtit néanmoins d'opérateurs différents, de structures riches mais fragmentées et parfois redondantes et d'un financement aux sources multiples mais presque toujours partiel et souvent trop court dans le temps.

## Une typologie des objectifs et composantes de la recherche clinique



## 1- Enjeux de la Recherche Clinique

### 1.1- Enjeux stratégiques

La recherche clinique, telle que très largement définie ci-dessus, peut avoir 6 types d'objectifs, un projet particulier pouvant poursuivre simultanément plusieurs de ces objectifs :

**1 la connaissance des déterminants de la maladie :** recherche physiopathologique, étude de l'histoire naturelle de la maladie, identification de biomarqueurs diagnostiques, identification de potentielles cibles thérapeutiques. Les techniques sous-jacentes incluent la biologie, la génétique, l'imagerie, mais aussi l'épidémiologie lorsque l'étude porte par exemple sur l'identification de facteurs de risque (environnementaux ou comportementaux) en tant que déterminants de la maladie. Il s'agit d'une recherche visant à produire des connaissances, au même titre que l'étude de modèles cellulaires ou d'animaux transgéniques. Classiquement cette recherche d'amont est menée par les institutions académiques, mais les industriels s'intéressent de plus en plus précocement au mécanisme de la maladie afin d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles fiables. Cette recherche génère avant tout de la connaissance, avec éventuellement un impact pratique sur la santé dès lors qu'elle débouche sur des innovations en matière de produits ou procédures de prévention, de diagnostic ou de traitement. Cette recherche prend une place croissante dans la collaboration entre le secteur académique et les industriels.

**2 la recherche translationnelle, incluant la preuve du concept clinique** représente, une fois identifiée la cible thérapeutique potentielle, l'étape de découverte et d'optimisation du produit, puis son développement préclinique et les premières étapes du développement clinique. Cette étape, à forte attrition, volontiers comparée à une 'vallée de la mort', a pour objectif direct l'innovation. Il s'agit classiquement d'une activité industrielle. Cependant l'émergence d'une capacité de recherche translationnelle en milieu académique (dont la mise en place d'Instituts Hospitalo-Universitaires -IHUs- par grands domaines a constitué une avancée récente en France), ou en partenariat avec des PME de biotechnologie ou de dispositif médical, fait qu'un nombre substantiel d'études de preuve du concept clinique sont maintenant initiées par des investigateurs académiques – en particulier dans le domaine des biopharmaceutiques ou des biothérapies. Cette recherche génère des connaissances tout en constituant directement une étape du développement de produits innovants.

**3 le développement clinique d'un nouveau produit de santé** (phases I-II-III) jusqu'à l'accès au marché, relève dans la majorité des cas d'un promoteur industriel (grand groupe ou PME), avec toutefois une composante académique en particulier dans les biothérapies et les phases précoces, enjeu majeur de l'innovation thérapeutique où l'expertise du milieu académique est recherchée tant dans la composante méthodologique que celle de l'investigation et des outils. Cette recherche profite donc directement au développement industriel et économique en promouvant l'innovation, et les patients en sont bien entendu les premiers bénéficiaires.

**4 l'exploration de nouvelles indications pour un produit déjà commercialisé** (« repurposing trials »). Il s'agit typiquement d'études de phase II-III initiées par des investigateurs académiques (plus rarement par l'industrie, surtout quand il y a une incitation en termes d'extension du brevet, ce qui est souvent le cas en pédiatrie). Elle vise à établir de nouvelles indications pour des produits existants dans les maladies rares, les cancers, ou pour de nouvelles populations.

**5 l'optimisation des stratégies de prise en charge** (comparaison de stratégies thérapeutiques faisant partie du soin courant, avec des produits déjà sur le marché ou des procédés établis par la pratique, ou comparaison de stratégies incluant diagnostic et prise en charge). Ces études sont essentiellement initiées par des investigateurs académiques. Leur objectif est de déterminer quelle est la meilleure stratégie de prise en charge en termes de sécurité, d'efficacité clinique et de rapport coût/efficacité. Cette recherche, par essence indépendante du fabricant, centrée non pas sur le produit mais sur le patient profite donc aux patients, aux professionnels de santé, et aux autorités de santé (HAS, ANSM). Elle contribue à améliorer l'état de santé de la population et optimiser la prise en charge médicale et l'allocation des ressources aux soins. Elle s'appuie le plus souvent sur des essais de stratégies qui reposent sur un grand nombre de patients pour lesquels une collaboration multicentrique, voire multinationale, est nécessaire.

**6 enfin les études portant sur la santé des populations** ont pour objectif principal la surveillance de la maladie dans une perspective d'identification des facteurs de risque et de prévention. Cette activité s'appuie sur les outils de l'épidémiologie et des sciences humaines et sociales, comme les cohortes de patients ou en population générale. Il convient de distinguer les grandes cohortes, instruments construits pour répondre à plusieurs questions dont la plupart des hypothèses ne sont pas définies par avance, des cohortes (souvent de moindre taille) destinées à répondre à une question précise et à tester des hypothèses d'intervention. En dépit des progrès permis par les Investissements d'Avenir dans ce domaine, la question du volume et de la pérennité de du financement des cohortes demeure posée. Cette activité de recherche à la fois clinique et épidémiologique profite essentiellement au système de santé, dans toutes ses composantes.

## **7 Les essais européens**

Les essais d'optimisation de prise en charge ou de nouvelles indications de molécules anciennes vont prendre de plus en plus d'importance dans les années à venir. Ils nécessitent l'inclusion d'un grand nombre de malades associée au savoir-faire d'investigateurs expérimentés. Ces essais seront donc nécessairement européens, et la plupart du temps à promotion académique. Ce fait est encore plus évident dans les maladies rares où tester un médicament en vue de son indication spécifique ne se conçoit qu'à l'échelon européen. Cette approche nécessite des réseaux d'investigateurs, des structures d'investigation et le lien vers les structures européennes. C'est ce que fait ECRIN (voir plus bas), hébergé par la France. Malheureusement, la France n'a été porteur d'aucun des grands essais financés par le 7<sup>e</sup> PCRD lors de l'appel d'offres de 2010.

## 1.2-Enjeux structurels

### 1.2.1- Les structures de recherche clinique

#### a Infrastructures

En recherche clinique, le besoin d'équipement reste moindre que dans d'autres domaines des sciences de la vie et de la santé, mais la pérennité organisationnelle des structures de support est capitale pour maintenir le savoir-faire, s'appuyer sur l'expérience passée, et pour assurer la continuité dans le recueil et le traitement des données (comme me déjà mentionné, la quasi-totalité des essais cliniques dure plusieurs années). Un financement récurrent de l'infrastructure est donc nécessaire mais la part entre ce qui relève de l'infrastructure et ce qui relève des projets spécifiques d'étude varie considérablement d'un pays à l'autre. De plus le financement de l'infrastructure inclut dans certains pays l'accès aux services de soins eux-mêmes, qui apparaissent gratuits pour l'utilisateur (c'est le cas des projets acceptés, sur la base de l'excellence scientifique dans le portefeuille du NIHR-CRN anglais, qui supporte dans ce cas les coûts d'investigation).

Les premiers **Centres d'Investigation Clinique (CIC)** ont été créés en 1992. Ces centres apportaient des moyens nouveaux pour renforcer et promouvoir autour d'un projet scientifique animé par des investigateurs, chercheurs et cliniciens, les applications de la recherche d'amont au profit des malades. Il existe désormais un CIC dans la quasi-totalité des CHUs en France, qui relèvent de la double tutelle de la DGOS et de l'INSERM. Quarante-et-un CIC sont organisés autour de 54 modules (qu'ils soient pluri-thématiques, ou spécialisés en biothérapies, innovations technologiques ou en épidémiologie clinique) et d'une dizaine de réseaux nationaux que nous envient bien des pays.

Leur activité embrasse l'ensemble du continuum de la recherche clinique et translationnelle, depuis ses interfaces avec la recherche fondamentale jusqu'à ses applications en Santé Publique. Les CIC agissent ainsi "à double sens", facilitant l'accès des cliniciens et des malades aux progrès de la recherche d'amont comme l'accès des chercheurs fondamentalistes aux investigations chez l'homme sain ou malade.

Tous les CIC sont ouverts aux investigateurs et promoteurs d'origines diverses (institutionnelle ou industrielle) pour réaliser des recherches portant sur l'homme sain ou malade, dans des domaines aussi divers que la physiologie, la physiopathologie, la génétique, la recherche thérapeutique, la technologique, l'épidémiologie... Leur objectif principal reste de favoriser la production de données scientifiques médicales nouvelles, collectées dans des conditions optimales de qualité et de sécurité, et d'en faciliter l'application aux malades grâce à leur expertise scientifique, à leur compétence logistique et technique et à leur action de formation des médecins, des pharmaciens et des professions paramédicales à la recherche clinique.

Vingt-huit **Centres de Recherche Clinique (CRC)** ont été créés par un appel d'offre de la DGOS en 2011 s'adressant à tous les établissements de santé. Les CRC sont des outils définis comme purement dédiés à la réalisation de la recherche clinique, à l'acquisition de données, à l'aide aux inclusions et à la coordination logistique des moyens dédiés à l'investigation.

Ils sont chargés d'assurer une mission spécifique d'appui à l'activité de recherche clinique au niveau local par leur rôle de plateforme institutionnelle d'aide à la recherche clinique, d'appui à l'inclusion et à la réalisation des essais et d'interface investigateur / patient ou volontaire sain. En pratique, leur mise en place a contribué à renforcer le maillage de l'infrastructure de recherche clinique sur l'ensemble du territoire national mais a pu alimenter une complexification et une difficulté de coordination entre structures institutionnelles différentes.

### **b Des réseaux**

L'activité en réseau donne aux CIC une dimension de recherche interactive avec l'amont, les structures de recherche académiques et industrielles et avec l'aval avec les services des CHU, les réseaux d'investigateurs et les structures ville-hôpital. Cette activité, initiée depuis 2005 est encore en construction mais certains réseaux sont déjà d'envergure internationale et de grande visibilité par des publications d'excellence qui ont influencé les pratiques cliniques. Les réseaux de recherche clinique structurés favorisent l'émergence et surtout la réalisation de nouveaux projets dans des conditions optimales de qualité et d'efficacité.

Cette activité en réseau est déjà solidement ancrée avec les Instituts Thématiques Multi-Organismes d'AVIESAN et aussi avec les Centres de Maladies Rares. Certains de ces réseaux sont également financés par le CeNGEPS, structure partenariale entre secteur public et industrie, et contribuent ainsi à la recherche clinique industrielle.

### **c Grandes plateformes de Recherche Clinique : F-CRIN**

La Plateforme de recherche clinique « *F-CRIN/French clinical research infrastructure network* » est l'un des lauréats de l'édition 2010 de l'appel à projets: « *Infrastructures Nationales en biologie et en santé* » lancé par l'Agence Nationale de la Recherche. L'initiative s'inscrit dans le cadre des « Investissements d'Avenir » pour la recherche et l'innovation.

« F-CRIN » associe les grands opérateurs de recherche clinique, qu'ils soient publics avec les Universités, l'Inserm et les représentations hospitalières, ou privés avec ARIIS<sup>1</sup> représentant les industries de santé. L'implication des Universités représentées par leur conférence démontre l'intérêt qu'elles portent à la recherche clinique et l'implication de leurs personnels hospitalo-universitaires.

L'objectif de F-CRIN est de renforcer la compétitivité française dans des domaines ciblés à forte valeur scientifique ajoutée :

- essais cliniques de taille critique, capables de rivaliser dans la compétition internationale pour assurer la mise en œuvre, le déroulement et l'analyse des études, en particulier académiques, sur les stratégies diagnostiques ou thérapeutiques. F-CRIN contribuera ainsi à promouvoir à l'Europe et à l'international les organisations, les structures et les thématiques où la France est la plus performante, et capables de prendre en charge un essai de sa conception jusqu'au traitement des données

---

<sup>1</sup> ARIIS : Alliance pour la recherche et l'innovation des industries de santé



- études de preuve de concept en phase précoce, en particulier en partenariat avec l'industrie, ceux dont la complexité nécessite le recours à des compétences et des techniques de pointe, la France a des atouts et une carte à jouer. C'est un segment d'excellence à soutenir en priorité

### 1.2.2- Ouverture à l'Europe

ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network) est une infrastructure pan-Européenne distribuée, dotée d'un statut d'organisation internationale, s'appuyant dans chaque pays sur un partenaire scientifique constitué d'un réseau national d'infrastructures coordonné par un hub (c'est F-CRIN pour la France). Son objectif est de faciliter les essais académiques paneuropéens. ECRIN offre des services coordonnés à travers les infrastructures et les unités de recherche clinique nationales. ECRIN est actif depuis 2009 et a déjà coordonné une vingtaine d'essais paneuropéens. Tout d'abord financé par les programmes cadre européens (6<sup>e</sup> puis 7<sup>e</sup>), ECRIN va devenir une des premières ERIC (European Research Infrastructure Consortium) dont les membres fondateurs sont la France, l'Allemagne, l'Italie et l'Espagne. Entièrement dédiée à la recherche clinique, ECRIN est un réseau de 23 pays offrant des services distribués destinés à aider les promoteurs d'essais paneuropéens dans le montage et le déroulement de leurs études. F-CRIN en représente la composante française et a donc l'ambition d'aider les investigateurs et les promoteurs français à accroître la place des essais européens à portage français.

## 2 Etat des Lieux

### 2.1- Forces

#### 2.1.1- Excellence des CIC

Dès leur création, le principe d'une évaluation quadriennale sur le modèle de l'évaluation des unités de recherche de l'INSERM sur lesquelles ils s'appuyaient a été retenu pour les CIC. Cette culture et cette démarche d'évaluation ont constitué l'un des points déterminants de la vie et du développement des CIC.

Près de 5 000 protocoles ont été réalisés dans les CIC entre 2008 et 2012, soit une moyenne de *20 projets par module et par an*. Les domaines d'investigation dans lesquels ces projets ont été conduits intéressent en premier lieu les Neurosciences, le Cancer et les Maladies Cardiovasculaires et la thématique Métabolisme-Nutrition. Globalement, 58 % de ces protocoles concernent des protocoles de recherche clinique évaluant des interventions thérapeutiques, qu'elles soient pharmacologiques ou du domaine des dispositifs médicaux ou des biothérapies ; 25 % de ces protocoles intéressent le champ de la recherche « mécanistique » et « physiopathologique », alors que 17 % concernent l'épidémiologie.

Ces protocoles ont été financés par l'industrie dans 37 % des cas, par des organismes institutionnels ou des associations dans 22% des cas, par le PHRC dans 19 % des cas, par un CHU dans 11 %. Seulement 2 % des projets ont été financés par l'appel d'offre INSERM/DGOS de recherche clinique translationnelle, 2 % par l'ANR et 1 % par des appels d'offre européens.

Au cours des 5 années 2008-2012, plus de 4 000 publications scientifiques ont découlé de l'activité développée dans les CIC. La qualité de cette production scientifique est illustrée par le fait que 33 % de ces publications l'ont été dans des journaux de facteur d'impact supérieur à 5, alors que 18 % l'ont été dans le " top 10% " des journaux de la discipline correspondante et 5 % dans le " top 1%." Ces performances sont clairement au-dessus de la moyenne des standards bibliométriques internationaux en matière de recherche clinique.

## **2.2- Faiblesses**

### **2.2.1- Modalités de financement**

Les modalités de financement de la recherche clinique, que ce soit pour les infrastructures comme pour les projets souffrent de leur excessive fragmentation. Les CIC sont financés à la fois par la DGOS (majoritairement) et par l'Inserm. Les réseaux peuvent prétendre à trois sources de financement public. Pour ce qui est des projets, on peut recenser au moins une douzaine de sources pour la recherche académique sans compter les fondations et sociétés savantes. Une part majoritaire de ces financements relève de la DGOS qui assure la gestion de fonds émanant de l'Assurance Maladie.

Parallèlement à cette fragmentation, la recherche clinique souffre de la segmentation thématique, voire géographique de ces financements. Cette situation contribue au "mille-feuille" qui sous-tend aujourd'hui la réalisation de tout projet d'essai ou d'étude de grande envergure générant une complexité de gestion et administrative, un manque de lisibilité tant pour les investigateurs que pour les financeurs et une incertitude sur l'obtention des montants totaux indispensables alors que le projet est déjà initié.

### **2.2.2- Multiplicité des structures**

La multiplicité des structures de recherche clinique rend complexe le paysage de la recherche clinique française et nuit à sa lisibilité à l'extérieur. Certains promoteurs sont nationaux tel l'Inserm, d'autres sont régionaux tel les DRCI qui sont rattachées aux CHU ou à d'autres établissements de santé, elles-mêmes réunies régionalement au sein des GIRCI. Le même phénomène a été renforcé avec la création des structures additionnelles de recherche clinique comme les CRC, déjà mentionnée plus haut.

Ce mouvement va à l'encontre du souhait des investigateurs et des industriels qui espèrent la création d'un "guichet unique" où le continuum de la recherche clinique pourrait être traité avec des structures, des compétences et des moyens méthodologiques d'investigation, statistiques et administratifs compétitifs au plan européen et international.

### 3 Propositions

#### 1. Corriger les défauts de financement pour la recherche translationnelle et pour l'infrastructure des cohortes cliniques

- Le défaut de financement le plus patent concerne le financement public pour les projets (précliniques, mais aussi en partie cliniques) de recherche translationnelle en France. Cette recherche constitue clairement une priorité scientifique internationale, comme l'illustre par exemple la récente création par les NIH américains d'un National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) doté d'un budget annuel de 575 millionsUS\$<sup>2</sup>. Elle est un maillon clé de la chaîne de l'innovation biomédicale. Pourtant, en l'état actuel, la plupart des projets de recherche translationnelle ne « cadrent » pas avec les principales sources de financement : trop « aval » pour les appels à projets « blancs » de l'ANR, trop « amont » pour le PHRC. Pourtant, les investissements d'avenir ont créé six IHU (ainsi que l'infrastructure Neuratris et un IRT) dont la mission centrale est précisément d'agir comme des infrastructures de recherche translationnelle, permettant à des projets issus du secteur académique de s'y dérouler pour développer de nouveaux produits de santé au sein du secteur public et promouvoir les partenariats public/privé aux fins d'innovations. Seul l'appel RPIB de l'ANR finance explicitement des projets translationnels, mais ils doivent être pilotés par une PME. Ceci a un impact sur le potentiel de valorisation et de transfert du secteur académique, y compris pour l'étape clinique finale qui consiste en la preuve du concept clinique. L'AAP Inserm/DGOS de recherche clinique translationnelle ne couvrait pas les étapes à haut risque du développement préclinique, et son volume financier n'est pas à la hauteur des enjeux. Une démarche a été engagée au cours de l'année 2012 pour **étendre l'AAP recherche clinique translationnelle**, au-delà de la DGOS et de l'INSERM, d'une part à l'ensemble des partenaires d'AVIESAN, d'autre part à la programmation de l'ANR. Ceci devrait permettre une montée en puissance, les besoins estimés s'établissant au **quadruplement des financements actuels pour atteindre 12M€/an** en régime de croisière.
- Comme mentionné ci-dessus, les avancées récentes pour assurer la pérennité de la collecte des données longitudinales pour de « grandes cohortes » n'ont pas résolu ce même problème pour les multiples recherches cliniques longitudinales indispensables pour répondre à de nombreuses questions permettant d'optimiser la prise en charge des principales pathologies. Il est indispensable de mettre en place **un dispositif spécifique pour les cohortes cliniques**, soit à travers un appel d'offres propre, soit à travers un fléchage inclus dans le PHRC.

---

<sup>2</sup> Source: NIH Press Release – 3 May 2012

<http://www.nih.gov/news/health/may2012/od-03.htm>

## 2. Réduire la segmentation excessive des dispositifs

Le PHRC a débuté en 1992 comme un AAP national unique finançant la recherche clinique sur la base d'un projet de recherche bien défini. Il a joué un rôle précurseur car, à cette époque, le mode de financement public de la recherche clinique reposait avant tout sur la décision individuelle d'investigateurs d'y consacrer une part des dotations récurrentes d'unités de recherche relevant des universités ou des organismes. En Europe, il a aussi joué un rôle précurseur car le financement public de la recherche clinique était à cette époque peu répandu.

Cependant il a connu par la suite une segmentation qui peut sembler préjudiciable à l'excellence scientifique. En réduisant le champ de la compétition entre les projets, de bons projets peuvent ne pas être retenus tandis que d'autres projets sont susceptibles d'être sélectionnés pour des raisons principalement liées à leur thématique ou à leur origine géographique.

Cette tendance à la segmentation est certainement favorisée par le fait que seule une minorité de dispositifs, correspondant à des montants de financement limités (comme l'AAP recherche clinique translationnelle DGOS/INSERM), relèvent d'une gouvernance conjointe entre la santé et la recherche.

La solution la plus radicale serait de **constituer un appel à projet unique de recherche clinique, alimenté par la conjonction de toutes les sources de financement 'recherche', santé' et 'industrie et partenariats'**. Le Swedish Research Council fonctionne de cette façon, recevant des fonds de différents ministères pour organiser un AAP unique. Sans forcément aller jusque-là, il est indispensable de redéfinir les champs respectifs, d'assurer une meilleure complémentarité entre les dispositifs de financement (et c'est en ce sens que s'inscrivent les différentes propositions d'évolution contenues dans ce rapport) et à l'intérieur d'un même dispositif, de proposer des découpages qui garantissent la comparabilité de l'ensemble des projets relevant d'un même domaine.

- **Segmentation géographique**

Le PHRC a été scindé à la fin des années 90 en un AAP national, en partie thématique, et un PHRC régional, puis interrégional, souvent plus ouvert dans ses choix thématiques. Cependant ces enveloppes inter-régionales sont fixées a priori, et tendent à multiplier les projets sous-financés. La sélection ne porte pas nécessairement sur les meilleurs projets à l'échelon français, ce qui n'incite pas les régions à attirer les meilleurs talents, et ne prépare pas non plus à entrer dans la compétition internationale.

La question de la segmentation régionale mérite une évaluation sur le long terme. Plutôt que de réduire la compétition à une région, au risque de l'enkyster dans un environnement faiblement compétitif, il serait préférable d'utiliser ces moyens dans un AAP national, souple et évolutif dans le temps, pour promouvoir des projets émergents, ou apporter un soutien transitoire (3 ans) à des thématiques en émergence.

- **Segmentation thématique**

Avec la création de l'INCa, le PHRC a été scindé en PHRC cancer et hors-cancer, avec les mêmes inconvénients que la segmentation géographique car ici aussi les montants des enveloppes respectives sont fixés a priori. De même, le PHRC ne couvre pas les domaines d'intervention de l'ANRS. Les STIC font l'objet d'un AAP distinct du PHRC, alors même que ces projets pourraient faire l'objet d'un seul et même AAP, avec par exemple un fléchage par la Haute Autorité de Santé (HAS) de thématiques qui nécessitent une évaluation comparative efficacité/ sécurité ou coût/bénéfice. Enfin l'ANSM vient de lancer son AAP, mais il eut également été possible d'allouer ce montant à un fléchage, au sein du PHRC, de projets concernant la sécurité et l'évaluation du médicament.

### **3. Assurer la cohérence d'ensemble des programmes thématiques**

Certains programmes sont thématiques par essence du fait qu'ils relèvent d'agences spécialisées sur des pathologies particulières (ANRS, INCA). Quant à eux, l'ANR comme le PHRC ont pour habitude d'associer des programmes thématiques ou des fléchages, volontiers en phase avec les plans nationaux santé..

En pratique, le PHRC est assez 'blanc' tant sur le plan thématique que concernant les catégories de recherche soutenues (qui vont des études du mécanisme de la maladie aux biomarqueurs, aux essais randomisés, et aux études portant sur l'organisation des soins). En revanche d'autres programmes sont fortement thématiques ; c'est le cas par exemple de l'AAP 'investigator-driven clinical trials' du 7<sup>e</sup>PCRD.

S'il est parfaitement légitime de se donner les moyens de privilégier une thématique donnée du fait d'une crise sanitaire, d'une priorité de santé publique ou des nécessités de renforcer un domaine spécifique de recherche dans la compétition internationale, l'absence d'un pilotage cohérent, associant systématiquement santé et recherche, ne permet guère de faire évoluer les thématiques au cours du temps et de garantir que la thématization ne conduit pas à déséquilibrer la dynamique d'ensemble de la recherche et à sous-dimensionner d'autres domaines importants.

### **3. Homogénéiser les modalités d'évaluation des projets**

- La pratique dans de nombreux pays (Allemagne, 7<sup>e</sup>PCRD, IMI, etc.) est d'effectuer une sélection à deux tours, avec une première évaluation sur la base d'un synopsis, puis une seconde sur la base du protocole complet. Ceci permet d'économiser beaucoup de ressources dans le processus de sélection.
- Pour les essais cliniques, il est indispensable de disposer du protocole complet, au moins pour le second tour d'évaluation. Ceci signifie qu'il est difficile d'employer le même panel d'experts pour les essais cliniques et pour le reste des recherches biomédicales. Cependant il faut aussi réduire autant que possible la segmentation. Une possibilité serait de faire un premier tour commun, puis un second tour avec un panel spécifique pour les projets cliniques.

- Le standard international est enfin de recourir à un jury international et donc de demander une rédaction des projets en langue anglaise. Ceci a au passage l'avantage de préparer les équipes à déposer aux AAP du 7ePCRD.
- Comme mentionné ci-dessus, la séparation du soutien aux infrastructures en deux appels d'offres distincts (CIC/CRC) conduit à une multiplication des structures qui ne répond pas forcément, en pratique, à des différences fonctionnelles marquées.
- Enfin la transparence de l'évaluation, avec la mise à disposition systématique d'un rapport d'évaluation explicitant les forces et les faiblesses du projet est nécessaire pour faire progresser les équipes.

#### 4. Trouver le bon équilibre entre financement 'intramural' et 'extramural'

Le PHRC a été créé à une époque où le modèle de financement essentiel en France correspondait à une modalité que l'on pourrait qualifier d'intramurale, c'est-à-dire dans laquelle chaque institution finance, via essentiellement des salaires, des équipements et de la dotation récurrente, ses propres équipes de recherche. En matière de recherche clinique, ce modèle essentiellement « intramural » pouvait réduire le nombre d'équipes prêtes à s'engager dans cette recherche en général, dans ses domaines les plus à risque et, comme la segmentation des dispositifs évoquée ci-dessus, réduisait le champ de la compétition inter-projets.

Depuis l'avènement de l'ANR (et l'accroissement du budget du PCRD qui distribue en France plus d'argent que l'ANR), la situation s'est modifiée, avec une insistance vers le financement sur projet (ce en quoi le PHRC était précurseur) mais aussi une culture de financement extramural : l'ANR finance par exemple les projets sélectionnés par ses jurys d'experts, indépendamment de la nature de l'institution qui soumet le projet (Université, Hôpital, INSERM, Pasteur, PME, etc...).

La recherche clinique se trouve de ce point de vue dans une situation particulièrement exacerbée d'asymétrie : le PHRC finance selon une logique intramurale les projets réalisés en milieu hospitalier puisque la nécessité d'un investigateur principal médecin hospitalier et d'une promotion hospitalière en sont la condition, tandis que les autres financeurs supportent les projets quelle que soit l'institution-hôte. Cette différence dans les conditions d'éligibilité des investigateurs porteurs des projets est l'une des raisons qui font que l'Université et les laboratoires de recherche (en particulier CNRS) ne comportant pas de cliniciens exerçant dans un service hospitalier, n'ont pas accès direct au PHRC. Ces équipes restent dès lors peu impliquées dans la recherche clinique en France, à l'opposé de nombreux pays voisins où son expertise scientifique et méthodologique et sa dimension transdisciplinaire, par-delà le secteur médical, sont valorisées. Ce qui doit importer *in fine* pour le financeur est qu'il **sélectionne**, selon ses objectifs propres, **les projets porteurs du meilleur retour sur investissement, indépendamment du site institutionnel où la recherche est effectuée et gérée**. Là encore, une gouvernance conjointe santé/recherche des dispositifs ne pourrait que contribuer à un décloisonnement institutionnel porteur de gains en qualité et productivité scientifiques.

## 5. Renforcer la lisibilité de la recherche clinique académique vers l'Europe

La recherche clinique, comme d'ailleurs la recherche en santé publique, constitueront très certainement une des priorités mise en avant par les programmes de l'Union Européenne pour l'Horizon 2020 (2014-2020). Ainsi, l' European Medical Research Councils (EMRC) qui coordonne l'ensemble des organismes de recherche de l'Union Européenne dans le cadre de l'European Science Foundation a-t-il récemment diffusé son rapport sur « le transfert de la recherche médicale vers la pratique clinique » qui consacre l'essentiel de ses recommandations « *au renforcement d'une recherche clinique rigoureuse et de qualité capable de répondre aux attentes des patients, des professionnels de la santé et de la société, et dont les priorités devraient être guidées par les manques de connaissances et les incertitudes identifiées par des revues systématiques de la littérature scientifique sur les différents sujets* »<sup>3</sup>.

A cet égard, il est nécessaire que la France se donne les moyens d'initier de grands essais internationaux. En dehors des questions de financement, certaines infrastructures doivent être renforcées dans cette perspective européenne. C'est une des missions de F-CRIN qui pour atteindre ce but va soutenir de véritables réseaux de recherche clinique bien thématiques, avec des objectifs translationnels compétitifs et une ambition européenne clairement affichée. Ils seront aidés en cela par le développement de deux plateformes de ressources de haute performance pour le montage et le déroulement de larges essais d'intervention académiques ou industriels à haute valeur scientifique ajoutée. Ces infrastructures représenteront le pivot français du dispositif européen dédié à la recherche clinique inscrit sur la feuille de route des grandes infrastructures de recherche : **European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN)**.

Dans cette démarche, il ne faudra pas oublier la réflexion nécessaire sur l'harmonisation des pratiques autour des coûts et de la qualité des essais pour faciliter le montage d'essais complexes et multicentriques que le promoteur soit français ou européen.

Le succès d'un essai clinique dépend en grande partie de la qualité des investigateurs et des centres en recherche clinique. L'évaluation de cette qualité n'est à l'heure actuelle absolument pas standardisée alors qu'il sera nécessaire d'aboutir, à terme, à une certification des investigateurs et/ou des centres, valable au plan national.

## 6. Permettre le financement de grands projets

- Réduire le nombre de projets retenus et augmenter les montants alloués va aussi dans le sens d'un allègement du travail de sélection (les taux de succès au PHRC oscillent entre 30 et 45%, au-delà des 20 à 25% considérés en général comme gage de bonne sélectivité pour les projets retenus). Il serait souhaitable, pour des essais cliniques, de pouvoir allouer des montants allant de 1 à 5 millions, voire plus, pour permettre la réalisation de grands essais

---

<sup>3</sup> EMRC, "Implementation of Medical Research in Clinical Practice" May 2011: [www.esf.org/publications](http://www.esf.org/publications)

susceptibles d'avoir un fort impact non seulement en termes de publication, mais surtout sur le système de soins et sur la santé.

- Pouvoir réaliser de grandes études signifie aussi que, le cas échéant, ces financements puissent être mobilisés pour couvrir les coûts de l'investigation hors de France (au moins en Europe). Les études initiées en France doivent aller au terme de leur recrutement et de leurs objectifs pour atteindre le niveau approprié de puissance statistique.
- Les grands projets ont indirectement une action structurante en permettant l'organisation de réseaux qui renforcent la capacité à mener ultérieurement d'autres essais académiques ou industriels.
- Enfin les systèmes d'évaluation de la recherche et des chercheurs doivent promouvoir la participation à de grands projets en valorisant l'obtention des financements nécessaires, et en prenant en compte tous les auteurs et acteurs de ces projets (par exemple la communauté de la physique des particules, habituée des grands projets, signe ses articles en ordre alphabétique, favorisant la collaboration plutôt que la compétition individuelle).

## **7. Renforcer l'usage de la recherche clinique comme instrument de support à la décision pour les autorités de santé**

- Les essais cliniques comparant des stratégies thérapeutiques dans le cadre de leur autorisation (ou hors des conditions d'autorisation), ainsi que les études de pharmaco-épidémiologie sont des instruments de recherche en appui des politiques de santé publique. Il importe donc que les autorités de santé puissent commanditer ce type d'étude ou intervenir pour établir des priorités dans les AAP correspondants. En Italie, l'AIFA (qui regroupe les missions de l'ANSM, de l'HAS et du CEPS) a pris l'initiative de financer des essais cliniques indépendants, dont un certain nombre correspondaient à des questions fléchées par l'AIFA elle-même.
- En France l'HAS n'exploite pas la possibilité de commanditer, lorsque l'incertitude nécessite d'être levée, des essais cliniques comparant deux ou plusieurs stratégies thérapeutiques dans une affection donnée afin d'émettre des recommandations 'fondées sur la preuve'. **L'HAS devrait pouvoir flécher, dans un AAP commun, des questions qui ont impact sur ses recommandations, ou sur la décision de rembourser** (ce qui est en partie la mission des STIC actuellement, mais mériterait d'être mieux canalisé par les autorités de santé). Les autres acteurs du système de santé (patients, professionnels de santé) peuvent aussi être invités à intervenir dans le choix d'éventuelles priorités. Enfin la collaboration des agences avec leurs homologues internationaux serait aussi un moyen de gagner en puissance et en qualité de l'évidence, au bénéfice des patients et du système de santé français.



## **8. Favoriser le décloisonnement et la simplification institutionnelles pour assurer une couverture des besoins de financement sans duplication ni défaut de financement.**

La condition *sine qua non* des évolutions proposées ci-dessus est d'assurer une clarification institutionnelle des dispositifs existants afin d'assurer leur complémentarité et leur cohérence d'ensemble.

Une première avancée consisterait à **garantir une gouvernance commune santé et recherche de tous les dispositifs** et ceci quelle que soit l'origine des financements mobilisés.

Une deuxième avancée serait de **supprimer les conditions institutionnelles d'éligibilité qui restreignent l'accès à certains dispositifs**. En particulier, l'appartenance au secteur hospitalier et la promotion hospitalière ne devraient plus être une condition exclusive pour le dépôt comme investigateur principal aux appels à projets PHRC et PREPS.

Une troisième avancée consisterait à **intégrer les financements en provenance des agences « thématiques »** (ANRS, ANSM, INCA etc.) **dans les appels à projets et appels d'offres généraux**, quitte à laisser ces agences leur liberté de choix quant au soutien apporté aux projets sélectionnés et à les associer activement à la programmation de ces appels généraux dont une partie devra être thématisée en fonction des besoins.

Ces avancées générales permettraient **d'aboutir à un paysage « simplifié »** du soutien public à la recherche clinique dont les grands traits seraient alors les suivants :

- **Un appel d'offres unique et des modalités d'évaluation communes pour les infrastructures de recherches cliniques (CIC, CRC)**, la différenciation entre ces structures qui devraient à l'avenir avoir une même dénomination (CRIC par exemple) se faisant sur la base de leurs capacités modulaires à remplir une ou plusieurs fonctions (recherche translationnelle, grands essais multicentriques internationaux, essais cliniques, appui méthodologique).
- **Un appel à projets de recherche clinique translationnelle** piloté par l'ANR, AVIESAN et la DGOS permettant une montée en puissance des financements consacrés à ce domaine.
- **Le maintien d'un dispositif spécifique pour les « grandes cohortes »** avec possibilité d'étendre autant que nécessaire leur nombre par rapport au périmètre identifié par les Initiatives d'Excellence.
- **Un redécoupage des appels à projets PHRC, PREPS, STIC, et des différentes agences sanitaires** de façon à assurer la comparabilité entre des types de projet relevant d'un même domaine et à mutualiser les différentes sources de financement des partenaires concernés. Ce redécoupage pourrait concerner les 4 domaines suivants :

- **L'ensemble des recherches cliniques visant à comprendre les mécanismes de la maladie** regroupant les études physiopathologiques, les études interventionnelles hors essais thérapeutiques sur l'homme, et les études épidémiologiques des déterminants de la maladie.
- **Les essais cliniques proprement dits** avec un budget combinant différentes sources. Ceci se justifie car les essais cliniques sont évalués sur la base de leur protocole, et il est difficile de les expertiser dans le même panel que des études de physiopathologie.
- **Les cohortes cliniques et autres études de suivi longitudinal** visant à tester des hypothèses explicatives ou d'amélioration de la prise en charge thérapeutique (hors « grandes cohortes »).
- **L'ensemble des recherches visant à optimiser le fonctionnement du système de soins** et la diffusion des innovations diagnostiques et thérapeutiques (avec une attention particulière à l'ouverture aux sciences humaines, économiques et sociales ainsi qu'aux questions d'amélioration de la sécurité du patient).

L'ensemble des propositions ci-dessus visent notamment à mettre la recherche française dans une meilleure position pour se saisir des opportunités qui vont être offertes dans la période 2014-2020 par l'insistance croissante sur la recherche clinique dans les programmes européens.

**Initiative Française de Recherche en  
Environnement Santé  
(projet)**

## Feuille de route Transition Ecologique

### Initiative française pour la recherche en environnement santé

Références : Feuille de route Pour une Transition Ecologique septembre 2012

Contributions :

- Groupe Inter Alliance Allenvi Aviesan Toxicologie Ecotoxicologie
- Groupes Thématiques AllEnvi Risques Naturels et Environnementaux, Biologie Végétale et Biotechnologies- Chimie durable
- ITMO Santé Publique, Santé-Environnement
- Groupe Epidémiologie
- Groupe Sciences Humaines et Sociales
- Groupe DGCIS sur la toxicologie industrielle
- Groupe GOSS Chlordécone

## Avant propos

A l'occasion de la conférence environnementale, le gouvernement a affirmé le caractère prioritaire de la recherche dans le domaine environnement-santé. Il a demandé un plan d'action pour dégager les objectifs de recherche, identifier les moyens à mettre en œuvre et organiser le suivi.

Ce plan d'action doit se situer dans une perspective européenne et internationale. Dans ce cadre, on peut constater que :

- L'Europe, et la France en particulier, sont pionniers dans le domaine de la réglementation des substances chimiques, notamment par la mise en place de REACH, les méthodes alternatives pour les tests de cosmétique, etc. La France a été précurseur dans certains domaines réglementaires comme la restriction du Bisphénol A et les expertises des agences sanitaires tenant largement compte des résultats de la recherche.
- Cet effort réglementaire ne s'est pas accompagné d'un effort identique en termes de recherche. Malgré quelques programmes européens et français, la visibilité de la recherche nord-américaine est plus forte, notamment en raison de grands projets impliquant des instituts et des agences (par exemple Tox21<sup>1</sup>). Il y a donc un hiatus entre effort réglementaire et effort de recherche : « We have the rules, they have the tools ».
- Le domaine santé environnement affecte plusieurs secteurs industriels comme la chimie, les nanotechnologies, la pharmacie, l'agriculture, etc. L'investissement de ces différents secteurs en toxicologie et écotoxicologie est inégal. Les industriels réclament un guichet unique public pour exprimer leurs besoins.
- La délocalisation des tests toxicologiques traditionnels vers des pays émergents nécessite une focalisation des entreprises vers des tests innovants et donc un rapport étroit avec la recherche.
- La demande sociétale s'exprime à l'échelle européenne et mondiale, notamment au travers d'ONG très actives dans le domaine.

Nous proposons donc une **Initiative Française pour la Recherche en Environnement Santé** (IFRES) coordonnée par l'inter-alliance et visant à définir la stratégie de recherche, assurer le suivi, représenter les forces de recherche auprès des institutions et des agences internationales et nationales.

Le présent plan d'action, établi par les alliances Allenvi, Aviesan et Athéna prévoit une série d'actions de recherche qui constituent un effort significatif qui tient compte malgré tout des contraintes budgétaires actuelles. Le bon achèvement de ce plan dépendra de l'efficacité de sa coordination mais également de la contribution effective que les nombreux acteurs (organismes de recherche, agences de financement, structures de coopération diverses, ministères, etc) consacreront à ces actions. Il est proposé une analyse régulière des efforts de chacun sous la forme d'un rapport annuel établi par le groupe inter-alliances à destination du gouvernement.

**Ce plan d'action constitue une proposition du Groupe inter-alliances aux présidents des alliances, il n'engage évidemment pas les représentants des ministères et agences invités aux réunions du GIA.**

---

<sup>1</sup><http://epa.gov/ncct/Tox21/>

## Résumé

Les conséquences de la dégradation de l'environnement sur la santé humaine et sur celle des écosystèmes sont l'une des préoccupations majeures de nos concitoyens. Alors que certains de ces effets sont avérés, d'autres demeurent incertains ; un effort de recherche sans précédent est nécessaire pour comprendre ces effets, réduire ces incertitudes et éclairer les pouvoirs publics et la population.

L'Initiative Française pour la Recherche en Environnement-Santé (IFRES) constitue la réponse proposée à la ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche en réponse à la feuille de route du Premier ministre dans le cadre de la transition écologique. Cette initiative a pour objectif de structurer la recherche dans les domaines de la toxicologie, de l'écotoxicologie, de l'épidémiologie et des sciences humaines et sociales pour mieux comprendre, prédire et prévenir les risques liés à la dissémination de substances chimiques dans l'environnement. Ces risques s'entendent aussi bien pour les impacts sur la biodiversité et le fonctionnement des écosystèmes que pour la santé humaine.

Pour répondre aux défis scientifiques, L'IFRES propose de faire évoluer les approches actuelles dans le domaine au profit d'une nouvelle vision plus intégrée en Toxicologie, en Écotoxicologie et plus généralement en Environnement-Santé :

1. Adopter une approche systémique des effets toxiques. Les approches traditionnelles très focalisées, de type « un contaminant-une cible », sont nécessaires et utiles mais ont trouvé leurs limites. Il est donc nécessaire de s'approprier les concepts de la biologie des systèmes, de la théorie des réseaux, de la physiopathologie humaine intégrée, de l'épigénétique, de l'écologie de la biodiversité et d'une vision intégrée des écosystèmes pour affiner nos connaissances sur la toxicité des contaminants et proposer une transformation ambitieuse des sciences réglementaires.
2. Intégrer l'ensemble des expositions. L'objectif est de passer d'une approche fragmentée par contaminant et par stress à une approche intégrée de l'ensemble des expositions et des stress. Cela implique d'aborder progressivement l'exposome et les effets multistress sur les écosystèmes et sur les populations humaines. Une intégration des stress psychologiques et socio-économiques avec les stress physiques est nécessaire pour une analyse plus complète des effets sur la santé.
3. Se doter des infrastructures et des moyens multidisciplinaires pour répondre aux défis scientifiques notamment en sciences analytiques, en modélisation, en biologie moléculaire et cellulaire, en imagerie, en cohortes environnementales et en sciences humaines et sociales.

Sur le plan organisationnel, les objectifs de l'IFRES sont de :

1. Proposer une organisation unique pour mobiliser la recherche rapidement dans un domaine d'intérêt, par exemple les Perturbateurs Endocriniens, les nanomatériaux, les produits de substitution, etc. Cette mobilisation peut s'avérer nécessaire en cas de crise sanitaire et environnementale
2. Proposer un guichet unique pour les industriels et promouvoir le développement de la formation et de l'expertise à l'échelle internationale.

L'Initiative prévoit de renforcer et de poursuivre les programmes nationaux de recherche qui soutiennent la communauté scientifique en environnement-santé en s'attachant à bien couvrir l'ensemble des disciplines concernées. Outre des programmes (ANR) de périmètre général, Le caractère préoccupant de certains polluants ou les besoins des agences de sécurité sanitaire nécessite de prévoir des programmes spécifiques. L'initiative propose également une série de mesures afin de créer et entretenir des capacités d'expertise pour les pouvoirs publics et les industriels. Elle comporte 18 actions dont 16 sont opérationnelles et 2 concernent la gouvernance et le suivi par les trois alliances Allenvi, Aviesan et Athéna.

Le présent document identifie la cadre global du thème traité par l'Initiative qui associe les disciplines citées dans la mesure où ces sciences abordent les questions relatives aux substances toxiques en termes d'exposition environnementale ou alimentaire et d'effet sur les écosystèmes et la santé humaine. Il explore l'état des forces de recherches dans ce domaine en s'appuyant notamment sur les travaux des alliances et une analyse des plate-formes scientifiques en appui aux besoins d'investigation du domaine environnement-santé et des analyses bibliométriques. Il souligne les principaux enjeux scientifiques et défis de connaissance auxquels est confrontée l'impérieuse nécessité de prédire les risques liés aux substances chimiques. Il analyse enfin, avant de proposer un plan d'action, les programmes de recherche en cours au niveau national, européen et international.

Les actions du plan impliquent l'engagement de nombreux partenaires, engagement coordonné par les alliances à l'aide d'un groupe inter-alliances constitué d'experts de disciplines diverses. Cet engagement qui concerne autant les établissements publics d'enseignement supérieur et de recherche, les organismes de recherche que les agences de financement et les ministères nécessite des arbitrages au plus haut niveau sur les priorités de tous ces acteurs publics. Les alliances auront à cet égard un rôle d'appui au ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche pour l'exercice de sa tutelle et l'établissement des priorités budgétaires.

Aujourd'hui, alors que de nombreuses pistes de recherche bouleversent la chimie et l'ingénierie en général, et leurs nombreuses applications, les difficultés de l'évaluation des risques font planer une menace sur les processus d'innovation eux-mêmes. Il s'agit autant des échecs liés à l'apparition non anticipée de maladies ou d'impacts environnementaux intolérables après que des efforts d'investissement auront été consentis que de la levée d'une méfiance sociale liée à l'insuffisance des procédures d'évaluation ou de concertation. C'est dans une innovation responsable pour un développement durable que se situe l'ambition réelle de ce plan d'action

# Sommaire

Avant propos.....	
Résumé.....	
<b>1.Cadrage global .....</b>	
1.1.Périmètre .....	
1.2.Méthode de travail .....	
1.3.Agenda et livrables .....	
<b>2.État des lieux des forces de recherches.....</b>	
2.1.Les infrastructures de recherche .....	
2.2.Besoins Méthodologiques et Technologiques .....	
2.3.Les projets de recherche nationaux, européens et internationaux .....	
<b>2.3.1.Niveau national .....</b>	
<b>2.3.2.Niveau européen .....</b>	
<b>2.3.3.Niveau international.....</b>	
2.4.Analyse bibliométrique.....	
<b>2.4.1.Revues scientifiques et médicales du champ de l'Aviesan .....</b>	
<b>2.4.2.Revues du champ d'AllEnvi. ....</b>	
<b>2.4.3.Revues de sciences humaines et sociales.....</b>	
<b>3.Objectifs scientifiques.....</b>	
3.1.Mieux comprendre les expositions : sur le chemin de l'exposome .....	
<b>3.1.1.Identifier, caractériser et quantifier la contamination, la mesure chimique et biologique. ....</b>	
<b>3.1.2.Caractériser la métabolisation et le transfert des contaminants. ....</b>	
3.2.Mieux comprendre et prédire les effets des contaminants et la vulnérabilité des écosystèmes et des populations humaines .....	
<b>3.2.1.Analyser les mécanismes toxiques dans le domaine des faibles et très faibles doses, des mélanges et des effets chroniques qui en résultent. ....</b>	
<b>3.2.2.Comprendre la vulnérabilité des écosystèmes des populations et des individus. ....</b>	
3.3.Mieux comprendre les expositions multiples et les interactions avec d'autres stress « environnementaux » : une vision intégrée .....	
<b>3.3.1.Une nouvelle approche de l'étude des mélanges de toxiques. ....</b>	
<b>3.3.2.Interaction avec des stress psychologiques, sociaux et économiques. ....</b>	
<b>3.3.3.Effets de pressions multiples sur les écosystèmes .....</b>	
3.4.Mieux comprendre les facteurs économiques, sociaux et culturels qui déterminent l'exposition des populations.....	
<b>3.4.1.Comportements et expositions aux risques « santé environnement ».....</b>	
<b>3.4.2.Les perceptions profanes des risques « santé environnement ».....</b>	
<b>3.4.3.Vulnérabilités et inégalités. ....</b>	
<b>3.4.4.Justice environnementale. ....</b>	
<b>3.4.5.Santé, environnement : dynamiques sociales des risques, déterminants sociaux de la santé et de la maladie, représentations et pratiques face aux épidémies .....</b>	
Dynamiques sociales des risques : victimes, expertises, normes, réparation.....	



Déterminants sociaux de la santé et de la maladie .....	
Gestion des épidémies : représentations, connaissance, pratiques .....	
Santé et travail.....	
<b>3.4.6.Place des sciences humaines et sociales dans les méthodes intégrées (recueil et couplage de données, modélisation) et la connaissance des populations .....</b>	
Approches socio-historiques des normes et des imputations causales .....	
Perceptions, pratiques sociales, comportements, rôles des acteurs publics et privés .....	
Connaissances des populations.....	
Émergence et gestion des risques et des crises .....	
Action collective et politiques publiques .....	
Enjeux économiques.....	
<b>3.5.Développer la modélisation pour mieux comprendre et prédire.....</b>	
<b>3.5.1.Modèles physiologiques de type PBTk.....</b>	
<b>3.5.2.Relations Structure-Activité.....</b>	
<b>3.5.3.Biologie de systèmes : intégration des omiques, réseaux, identification de voies de toxicité, modélisation des interactions .....</b>	
<b>3.5.4.Modélisation des structures et processus biologiques .....</b>	
<b>3.5.5.Modélisation des écosystèmes.....</b>	
<b>3.6.Développer une analyse réflexive à l'égard des dispositifs passés et présents de prévention et de gestion des risques. ....</b>	
<b>3.6.1.Comment évaluer le système actuel d'évaluation et de gestion des risques ?.....</b>	
<b>3.6.2.L'expertise scientifique : comment mieux articuler le savant et le politique ?.....</b>	
<b>3.6.3.Que peuvent nous enseigner les crises passées ?.....</b>	
<b>3.6.4.Comment prévenir efficacement les risques à un coût économiquement acceptable ? ..</b>	
<b>4.Programmes spécifiques .....</b>	
<b>4.1.Les perturbateurs endocriniens et les produits de substitution. ....</b>	
<b>4.1.1.Programmes nationaux .....</b>	
<b>4.1.2.Programmes sur les PE aux USA .....</b>	
Agence de protection de l'environnement américaine (US EPA) .....	
ToxCast et Tox21 .....	
Human toxome .....	
Autres programmes .....	
<b>4.2.Les pesticides, y compris la Chlordécone. ....</b>	
<b>4.3.Les nanomatériaux et particules fines. ....</b>	
<b>4.4.Les ondes électromagnétiques. ....</b>	
<b>4.5.Les substances radioactives / les rayonnements ionisants.....</b>	
<b>4.6.OGM, biologie synthétique et ingénierie biologique.....</b>	
<b>4.7.Voies d'exposition : air, eaux, sols, alimentation .....</b>	
<b>4.8.Les pathologies.....</b>	
<b>4.9.Méthodes alternatives à l'expérimentation animale .....</b>	
<b>5.Structurer la recherche pour éclairer les politiques publiques.....</b>	
<b>5.1.Organisation générale : Initiative nationale interalliances .....</b>	
<b>5.1.1.Objectifs : .....</b>	
<b>5.1.2.Gouvernance :.....</b>	
<b>5.1.3.La question des moyens .....</b>	
<b>5.2.Le plan d'action.....</b>	
<b>5.2.1.Mission 1 : Renforcer les capacités de recherche.....</b>	
Action 1 : Renforcer l'épidémiologie.....	

Action 2 : Renforcer les Sciences humaines et Sociales dans le champ environnement, santé et toxicité .....	
Action 3 : Renforcer les plate-formes de recherche.....	
<b>5.2.2.Mission 2 : organisation de réseaux capables de mener des projets d'envergure nationales ou internationale.....</b>	
Action 4 : Pérenniser le réseau Antiope avec une vision internationale .....	
Action 5 : Renforcer les sites et les pôles régionaux .....	
Action 6 : Coordonner les efforts des organismes et universités .....	
Action 7 : Créer un centre de prévalidation méthodologique .....	
<b>5.2.3.Mission 3 : programmation et soutien à des appels d'offre nationaux et régionaux .....</b>	
Action 8 : Créer un programme de cinq ans à l'ANR .....	
Action 9 : Soutenir le Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE).....	
Action 10 : Maintenir le Programme national de recherche Environnement-Santé-Travail (PNREST) de l'ANSES .....	
Action 11 : Interagir avec les Plans Santé .....	
Action 12 : Renforcer les actions de recherche du plan Ecophyto.....	
Action 13 : Favoriser le développement inter-organisme du Programme de recherche pluridisciplinaire en Toxicologie Nucléaire et en Nanotoxicologie .....	
<b>5.2.4.Mission 4 : créer des capacités d'expertise pour les pouvoirs publics et les industriels</b>	
Action 14 : Développer la formation .....	
Action 15 : Mobiliser l'expertise pour les pouvoirs publics.....	
Action 16 : Participer aux travaux internationaux.....	
Action 17 : Apporter des services aux industriels .....	
<b>Évaluer et rendre-compte.....</b>	
Action 18 : Implication des alliances dans l'animation de l'Initiative .....	
<b>Tableau des actions.....</b>	
Action 19 : Etablir et publier un bilan annuel .....	
<b>Conclusion .....</b>	
<b>Annexe 1 : Proposition comité épidémiologie.....</b>	
<b>Annexe 2 : Proposition AllEnvi .....</b>	
<b>Annexe 2 : Proposition AllEnvi .....</b>	
<b>Annexe 3 : Fiche « Groupe de travail interalliances » Toxicologie Ecotoxicologie .....</b>	
<b>Annexe 4 : Point d'étape sur le programme Chlordécone .....</b>	
<b>Annexe 5 : Devenir du programme CESA de l'ANR.....</b>	

## **1. Cadrage global**

La conférence environnementale a traité la question essentielle, selon les termes du Président de la République, des risques associés à des polluants mal appréhendés ainsi que des conséquences de la dégradation de notre environnement sur l'augmentation d'un certain nombre de pathologies chroniques auxquelles nous résistons aujourd'hui.

La table ronde environnement-santé a fait émerger les enjeux importants : mieux connaître les effets des substances et de leurs substituts, mettre en place les évaluations de risque nécessaires, assurer l'information du public, développer la formation de tous les secteurs professionnels de la société

La feuille de route pour une transition écologique traduit ces attentes sous la forme de propositions d'actions prioritaires pour prévenir les risques sanitaires environnementaux. Elle relève spécifiquement la nécessité de mobiliser les acteurs de la recherche actuellement dispersés afin de favoriser la convergence des laboratoires sur des thèmes relevant du champ «santé environnement » et l'implication conjointe des acteurs de l'expertise scientifique.

Les alliances AllEnvi, Aviesan et Athena sont ainsi sollicitées pour proposer un plan d'action conjoint, faisant le lien entre la prévention, l'épidémiologie et la recherche fondamentale en liaison étroite avec les ministères concernés et l'ANR, impliquant les établissements d'enseignement supérieur, les organismes de recherche et les agences comme l'Anses, l'Inca, l'IRSN et l'Ineris. Il est nécessaire de développer une recherche en toxicologie et éco-toxicologie préventive.

A l'instar du plan proposé pour la Chlordécone<sup>1</sup>, dans un périmètre plus restreint, les alliances ont montré leur capacité à répondre de manière conjointe à une sollicitation dans ce champ d'activité. Le plan d'action Chlordécone concerté au sein du Groupe d'orientation et de suivi scientifique (GOSS) issu d'AllEnvi et d'Aviesan a permis de prendre en compte des éléments essentiels dans la mise en œuvre d'une stratégie de recherche et d'expertise sur un contaminant, son transfert dans les milieux, les risques associés et les hypothèses de remédiation.

Les propositions faites ici visent à traiter des points critiques identifiés i) proposer une vision globale sur la question, ii) mobiliser une communauté scientifique élargie, iii) favoriser une coordination entre les organismes de recherches concernés et iv) avancer significativement du point de vue connaissance vis-à-vis des grandes questions posées.

Ce document propose enfin une méthode de travail et un calendrier pour l'établissement d'un plan d'action.

### **1.1. Périmètre**

Ces propositions visent à appréhender globalement la recherche sur les dangers et les risques liés aux contaminants physiques, chimiques et biologiques de l'environnement.

Elles mobilisent conjointement les sciences de l'environnement au sens large au sein d'AllEnvi et les sciences de la vie et de la santé au sein d'Aviesan ainsi que les sciences humaines et sociales au sein d'Athena, dans la mesure où ces sciences abordent les questions relatives aux substances toxiques en termes d'exposition environnementale ou alimentaire et d'effet sur les écosystèmes et la santé humaine.

---

<sup>1</sup>[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_d\\_action\\_contre\\_la\\_pollution\\_par\\_la\\_chlordecone\\_en\\_Guadeloupe\\_et\\_en\\_Martinique\\_2011-2013.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_d_action_contre_la_pollution_par_la_chlordecone_en_Guadeloupe_et_en_Martinique_2011-2013.pdf)

Le plan d'action se donnera comme ambition d'intégrer l'ensemble du cycle de vie des contaminants, en considérant la caractérisation des sources et des voies de transferts des contaminants dans l'environnement, l'exposition et les effets sur les écosystèmes ainsi que sur l'Homme et la société. Résolument préventif, ce plan n'aborde pas les technologies de production propre ou de remédiation qui sont de la responsabilité des acteurs économiques. En revanche les outils d'évaluation des risques qu'il développe pourront être utilisés pour caractériser l'efficacité des mesures de gestion et de remédiation des risques.

Il faudra également considérer, tout en privilégiant une vision intégrée et globale, les interrogations grandissantes concernant les contaminations multiples et diffuses, étendues sur une large échelle géographique comme par exemple dans le milieu marin, les effets chroniques à faible dose, les contaminants émergents, les interactions entre différents facteurs de stress et les états de vulnérabilité.

Enfin, les enjeux de perception des risques, le lien bénéfice – risque, les comportements face au risque, les interactions entre exposition et pauvreté et l'exploration des possibilités de prévention dans un contexte de mondialisation des marchés font également partie de ce périmètre. Ce dernier point impliquera notamment les chercheurs des sciences humaines et sociales.

Cette proposition prend en compte l'expertise et les applications possibles des recherches. Le développement d'outils d'évaluation, de mesure ou de surveillance de l'exposition et des effets constitue un champ d'application avec notamment les systèmes de gestion de l'information spatiale et de modélisation géo-référencée, l'interopérabilité de ces systèmes, c'est à dire leur capacité à partager des informations, les méthodes alternatives pour réduire l'usage des modèles animaux, les biomarqueurs d'exposition et les biomarqueurs prédictifs d'effets, la mise en œuvre de divers systèmes d'assurance qualité (programme QUASIMEME en chimie et BEQUALM en biologie), la proposition de seuils de contaminations chimiques et d'effets biologiques dans le cadre de la convention marine OSPAR, les outils intégrateurs de cartographie des vulnérabilités. L'expertise concerne : l'évaluation des risques en appui de la réglementation qui devrait être abordée avec les agences compétentes, l'Anses, et les instituts tels que l'Inca, l'Ineris, l'Invs ; l'identification de produits de substitution dénués de toxicité ou de persistance dans l'environnement ; les actions de prévention destinées à réduire les émissions de polluants ; et les instruments économiques de régulation des pressions anthropiques.

Cette proposition envisagera également les mesures permettant d'accroître la présence d'experts français au sein des instances européennes et internationales d'harmonisation des outils techniques et de concertation scientifique en amont des décisions. Enfin comme l'a souligné la conférence environnementale, il est important de considérer le besoin d'information et de formation de tous les secteurs professionnels de la société, de communiquer vers le public et le monde éducatif.

## **1.2. Méthode de travail**

Le Groupe Inter-Alliances AllEnvi, Aviesan (GIA) a été sollicité par les alliances pour construire un plan d'action. Ce groupe, basé sur des compétences en toxicologie et écotoxicologie, y compris le devenir des toxiques dans l'environnement, a été élargi pour intégrer des experts d'autres disciplines (épidémiologie, sciences humaines et sociales). La mise en place d'un dialogue avec l'alliance Athena a pour but de compléter les priorités de recherche du domaine par des questions plus spécifiques des enjeux sociaux liés aux risques sanitaires environnementaux.

Le GIA ainsi élargi a analysé les différentes attentes et propositions de la feuille de route Transition Ecologique et s'est appuyé sur les éléments de réflexion suivants : état des lieux des compétences et du dispositif de recherche, besoin en infrastructures de recherche, projets de recherches existants, état des connaissances et pistes de recherche. Il a rassemblé et analysé les documents existants produits par le Groupe InterAlliance, par l'ANR et par certains organismes. Le GIA a actualisé ces éléments d'état des lieux et de proposition de pistes de recherche. Des études complémentaires (Bibliométrie, Infrastructures...) ont complété les informations nécessaires pour proposer un plan d'action.

Le plan prévoit la mise en place d'un mécanisme de soutien à la recherche interdisciplinaire en Toxicologie, Écotoxicologie et Épidémiologie et fait des propositions concrètes pour sa mise en œuvre, sans pour autant prévoir de structure dédiée à cet effet. Il traite également les questions relatives à l'expertise et à la formation en s'appuyant sur les agences et instituts compétents.

### **1.3. Agenda et livrables**

Le Groupe InterAlliance AllEnvi, Aviesan animé par Robert Barouki et Eric Vindimian a été chargé de définir un plan d'action national. Le groupe a organisé deux réunions pour synthétiser l'ensemble des informations et poser les bases du plan d'action. Les comptes-rendus de ces réunions sont annexés au présent document

#### ***État des lieux des forces de recherches***

La feuille de route « Pour une Transition Écologique » acte le fait que les activités de recherche et d'expertise dans les domaines respectifs de la santé et de l'environnement sont souvent menées dans des laboratoires ou des structures différentes. On le voit clairement dans la constitution de deux alliances nationales (AllEnvi et Aviesan), l'une dans le domaine de la santé et l'autre dans le domaine de l'environnement.

Ce constat était déjà porté par le groupe de travail SNRI<sup>2</sup> qui identifiait des sous-ensembles disjoints avec 4 grands pôles interrégionaux en toxicologie et 7 pôles régionaux ou interrégionaux en écotoxicologie et soulignait la nécessité d'une coordination nationale pour donner une visibilité à la toxicologie et l'écotoxicologie et développer de façon coordonnée une toxicologie et une écotoxicologie prédictives. Le groupe s'est appuyé sur l'analyse du groupe de travail SNRI, qui est toujours d'actualité, pour proposer dans son rapport la création d'un « Partenariat national de recherche en toxicologie et écotoxicologie », entité qui jouerait un rôle central de coordination des efforts et de favoriser le rapprochement de communautés scientifiques complémentaires.

La conférence environnementale recommande, qu'outre la toxicologie et l'écotoxicologie, l'épidémiologie et les sciences humaines et sociales soient associées au plan d'action, ce qui lui donnerait un périmètre large dans le domaine santé et environnement.

Des éléments d'actualisation pourraient être apportés par une analyse bibliométrique pour connaître les acteurs et les domaines thématiques couverts mais aussi le positionnement international de ce domaine. Cette analyse sera réalisée par les services bibliométriques des établissements membres des alliances sous le pilotage du GIA.

---

<sup>2</sup>Rapport du groupe de travail sur la stratégie nationale de recherche en Toxicologie et Écotoxicologie. Groupe de travail MESR/DGRI/SSRI-A4 disponible à l'adresse : [http://media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/2010/95/0/Rapport\\_Tox-ecotox-v6final\\_148950.pdf](http://media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/2010/95/0/Rapport_Tox-ecotox-v6final_148950.pdf)

#### 1.4. Les infrastructures de recherche

Le terme infrastructure de recherche englobe un spectre large, depuis des observatoires in situ, des plates-formes expérimentales et analytiques, des plateaux techniques notamment pour les modèles cellulaires et d'organes in vitro et pour les approches omiques, des animaleries dédiées ainsi que des bases de données et des plates formes de recherche in silico et modélisation.

Avant d'être sollicité pour établir un plan d'action, le GIA avait identifié les infrastructures comme un enjeu important pour le développement des recherches en toxicologie et écotoxicologie. Différents projets d'infrastructure spécifiques avaient été déposés dans le cadre du programme investissements d'avenir, mais seuls quelques rares projets très ciblés ont été retenus : NanoID (détection de nano particules), MARSS & EcoX (plates formes analytiques éléments traces métalliques dans l'environnement). Un projet plus intégré d'infrastructure en biologie-santé a été proposé fin 2011 mais il n'a pas été retenu. Cette infrastructure, PEPITE (pour Partnership for Effect Prediction in Toxicology and Ecotoxicology), correspondait à un réseau de plateformes expérimentales essentiellement liées à la toxicologie et l'écotoxicologie à différentes échelles (de l'in vitro aux écosystèmes reconstitués) et des infrastructures analytiques, notamment celles dédiées aux outils – omiques, associées mais aussi au développement d'approches globales comme la modélisation. L'objectif n'était pas d'inclure tout le monde de l'observation de l'environnement mais de focaliser sur les instruments qui permettent la prédiction des risques.

Une étude réalisée par le Groupe Inter Alliance, dresse un état des lieux de ces infrastructures. Voici les conclusions de cette étude :

Le comité a observé des typologies de 30 Plateaux Techniques/Plates-Formes (PT/PF) très variées qui, pour partie, dépendent du domaine d'activité, de l'historique du laboratoire, de la politique interne au laboratoire, de l'impact de la région et des actions stratégiques des EPST et EPIC. Les modèles économiques vont du plateau interne au laboratoire avec une ouverture qui de fait correspond à un travail collaboratif, aux véritables plates-formes, avec des recrutements de CDD et parfois de CDI. Cette diversité se répercute sur la tarification des prestations qui va de l'approximation au calcul de leur coût avec en général un prix en interne et un autre en externe avec prise en compte des salaires.

En termes de personnel, la taille des PT/PF est très variable, d'une personne à 50 (un cas), avec une moyenne d'environ 4,8. Lorsque la structure est de type plate-forme, des personnels titulaires (EPST, EPIC, Universités...) sont mis à disposition temps-plein, ce qui illustre le soutien des laboratoires pour la création de ces structures. Cette implication des directions de laboratoire avec, par ailleurs, une recherche de financement, en particulier régional et européen (dans le cadre du CPER), a pour conséquence de maintenir presque toujours un lien fort entre la plate-forme et l'activité de recherche en interne. Cependant, certaines plates-formes ont un budget indépendant de celui du laboratoire, tout en maintenant un lien avec le laboratoire, alors que d'autres évoluent vers une structure de type UMS. Nous ne privilégions pas de modèle, tout dépend de l'historique, du domaine d'activité, du responsable de plate-forme, de considérations de stratégie des organismes de recherche, voire de la région.

Des instrumentations telles que la RMN ou la spectrométrie de masse sont spécifiquement utilisées pour répondre à des programmes de toxicologie humaine ou environnementale. De même des compétences analytiques en géologie et géosciences sont pour partie orientées vers l'écotoxicologie en raison soit d'appel d'offre, soit la présence d'un biologiste dans un laboratoire de chimie. Le plan d'action devra prévoir des leviers spécifiques afin d'attirer de

nouveaux PT/PF vers l'(eco)toxicologie. Cet ensemble de plates-forme n'a pas pour vocation une structuration avec un management national pour au moins deux raisons:

Une structuration nationale requiert une certaine homogénéité soit d'instrumentation, soit thématique. Or les instruments sont très variés et si la toxicologie et l'écotoxicologie partagent certains instruments analytiques et approches, des différences sont notables entre une recherche qui nécessite une utilisation de PT d'imagerie cellulaire et celle qui utilise des cosmes, ne serait-ce que pour la durée de l'expérimentation.

Avec l'appel d'offre grand emprunt et le programme INBS, des réseaux ont été financés qui ont de fait une organisation nationale.

En revanche la cartographie PEPITE nous permet d'évaluer les forces et faiblesses du support instrumental pour la recherche en toxicologie et écotoxicologie.

**Forces :** Quelques structures de niveau national, ouvertes avec une recherche technologique de haut niveau et une stratégie de développement réfléchie et concertée. Mise en réseau de plates-formes soit en région, soit au plan national par exemple avec le financement du programme grand emprunt

**Faiblesses :** Faible taille de la communauté des toxicologues et écotoxicologues. Trop de PT internes aux laboratoires avec un faible intérêt pour une politique d'assurance qualité et ouverture faible. Quasi-absence de plate-forme de niveau européen et de lien avec les réseaux européens. Peu d'interactions avec le secteur industriel. Absence d'implication des sciences humaines et sociales dans le dispositif.

En conclusion, une cartographie est présentée ci-dessous et elle a vocation à être complétée. Sur la base de ce travail centré sur la toxicologie et écotoxicologie, il conviendra d'élargir le champ aux infrastructures susceptibles de renseigner les épidémiologistes et les écologues sur l'imprégnation spatiale et temporelle de tous les milieux (réseaux de mesures de terrain, observatoires, bases de données environnementales). Beaucoup de ces outils sont situés hors du domaine de la recherche, il s'agit de les rendre interopérables et de garantir un accès facilité à l'ensemble des données.

Par ailleurs, le développement de nouvelles PF à visée européenne devrait être décidé dans le cadre d'un pilotage national par le GIA avec une localisation en rapport avec les forces en recherche académique. Parmi les propositions, il y a le développement d'une PF d'imagerie avec criblage haut débit destinée à la toxicologie et l'écotoxicologie, d'un réseau national de modélisateurs, d'une structure de phénotypage haut débit sur un système modèle utilisé en (éco)toxicologie et d'une structure de méthodes cellulaires haut débit. Enfin, le rapprochement avec le monde industriel est souhaitable et sa participation dans la valorisation des outils développés est recommandée, dans le cadre d'un partenariat public-privé, afin que les innovations



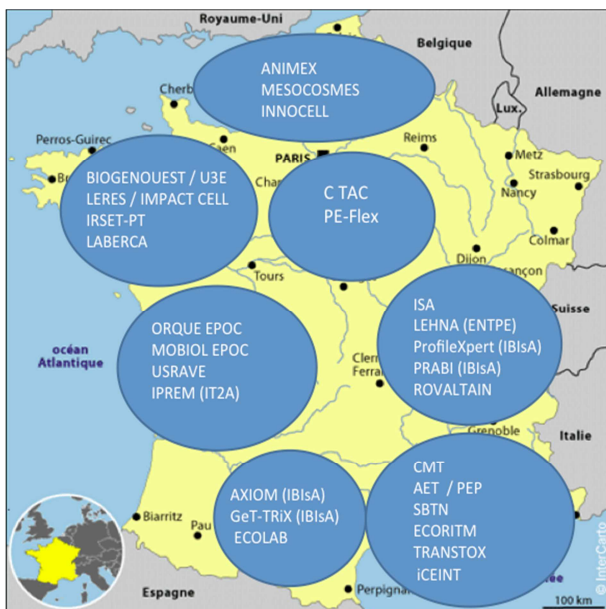
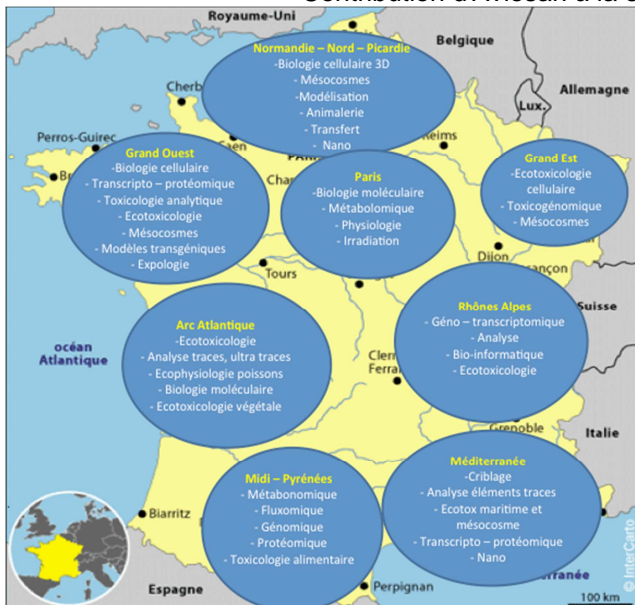


Illustration 1: Cartographie des plates-formes et plateaux techniques nationaux



## 1.5. Besoins Méthodologiques et Technologiques

La cartographie des plateaux techniques et des plate-formes que nous avons réalisée révèle des manques tant dans certains domaines technologiques ou dans les échanges de données de base, que dans l'interaction entre eux et l'ouverture de ces structures. En ce qui concerne le développement de nouvelles technologies, l'IFRES soutiendra des plate-formes dans les secteurs suivants :

Un réseau national de modélisateurs dans le domaine de la toxicologie-épidémiologie et de l'écotoxicologie. Un rapprochement avec des réseaux existants pourra être bénéfique.

Plate-forme d'imagerie avec criblage haut débit destinée à la toxicologie et l'écotoxicologie. Il peut aussi s'agir d'un réseau de plateaux spécialisés

Une structure (ou plusieurs) de méthodes cellulaires haut débit.

Une structure de phénotypage haut débit sur les systèmes modèles de laboratoire et de terrain utilisés en (éco)toxicologie.

Le développement et la mise à niveau de cohortes, notamment de cohortes longitudinales conçues de façon à permettre l'étude des toxicités différées via notamment un effort de connaissance des expositions individuelles.

Développement analytique (caractérisation de l'exposition et des teneurs in vivo, mesures en micro échantillons)

Système d'information unifié (via l'interopérabilité des systèmes) sur la contamination de l'environnement, et les effets observés sur la santé, la biodiversité et le fonctionnement des écosystèmes.

Il semble important d'organiser un réseau de plates-formes dans le domaine et une distribution de celles-ci sur le territoire répondant à des besoins stratégiques (sur le modèle de la proposition Pepite). Ce réseau pourrait être consolidé par l'instauration de journées thématiques communes à la toxicologie et à l'écotoxicologie sur la base des résultats obtenus sur les PT/PF. D'autre part, la mise en place de financements pour faciliter les échanges et les formations sur les PT/PF est à considérer. Par ailleurs, le développement de nouvelles PF à visée européenne devrait être décidé dans le cadre d'un pilotage national par l'IFRES avec une localisation en rapport avec les forces en recherche académique. La nature de cette PF ambitieuse sera parmi les priorités mentionnées ci-dessus.

L'initiative devrait aussi se préoccuper du devenir des biomarqueurs qui sont développés par un grand nombre de PT/PF. Il s'agit d'abord de mettre ces PT/PF en réseau comme mentionné ci-dessus notamment pour faciliter le transfert des techniques. Par ailleurs, le développement et la valorisation des biomarqueurs achoppent fréquemment sur la question de la validation des protocoles qui est chronophage et pour laquelle beaucoup de laboratoires ne sont pas bien armés. L'IFRES envisagera la création d'un ou deux laboratoires ou PF spécialisés dans la validation des méthodes et leur normalisation, étapes nécessaires pour leur transfert vers le réglementaire.

A plusieurs reprises, la question des données de base nécessaires à la prise de décision a été évoquée, tant au niveau des besoins en matière de collecte, d'accès aux données existantes, que de la validation de leur utilisation et des interprétations. Il convient donc mettre en œuvre les moyens permettant une interopérabilité de ces données. L'expérience acquise dans le domaine de l'environnement (cf. cadre européen qui définit un cadre à la fois technique et institutionnel – d'ordre

Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013 réglementaire pour INSPIRE, incitatif pour GEO) pourrait être adapté pour le domaine Santé – Environnement. Rappelons qu'à ce jour, GEO recense un million de « data core » (jeux de données communs), découvrables et accessibles via le broker de GEOSS développé dans le cadre du projet européen FP7 EuroGeoss. Des travaux de recherche spécifiques seront cependant nécessaires pour pallier aux différences sémantiques et prendre en compte les incertitudes spécifiques dans les modélisations à mettre en œuvre.

Enfin, le rapprochement avec le monde industriel est souhaitable et sa participation dans la valorisation des outils développés est recommandée, dans le cadre d'un partenariat public-privé, afin que les innovations issues des PT/PF puissent être utilisées pour répondre à questions opérationnelles des industriels. Cependant, ces relations devront être bien encadrées pour éviter tout conflit d'intérêt de la part des laboratoires publics, eux-mêmes impliqués dans des développements à potentialité réglementaire. A cet égard, toute plate-forme qui envisage des collaborations avec l'industrie ou des prestations devrait se doter d'un comité de déontologie comportant des experts extérieurs.

## 1.6. Les projets de recherche nationaux, européens et internationaux

### 1.6.1. Niveau national

Concernant les projets nationaux, l'ANR vient de dresser le bilan de 8 ans de recherche sur la problématique Environnement-Santé<sup>1</sup>. Le bilan quantitatif de l'ANR est basé principalement sur les appels d'offres dédiés SEST (Santé Environnement Santé au Travail), CES (Contaminants Ecosystèmes Santé) et CESA (Contaminants Environnement Santé Adaptabilité, Usage) qui ont permis de financer 197 projets (Cf tableau 1). La communauté est donc susceptible de proposer une centaine de projets chaque année, avec une fourchette de 20 à 40 projets retenus<sup>2</sup>. Il y aurait environ 80 à 100 projets en cours soutenus par l'ANR principalement dans des appels d'offre spécifiques sur la thématique santé environnement mais aussi sur d'autres appels d'offre.

Appel Offre	Année	Projets déposés	Projets Retenus
SEST*	2005		49
	2006	137	41
	2007	97	24
CES**	2008	102	24
	2009		18
	2010		19
CESA**	2011		22

Tableau 1: Nombre de projets dans les appels offre Santé environnement de l'ANR

La part relative des projets Toxicologie et Écotoxicologie analysée par l'ANR dans les derniers appels d'offre semble équilibrée (5 vs 4 en 2010 et 10 vs 9 en 2011). L'analyse plus fine sur le programme CES (cf 2008 et 2009) montre que la répartition dans 3 grands domaines : i) Devenir des contaminants, ii) contaminants et écosystèmes et iii) Contaminants et santé est également équilibrée.

<sup>1</sup>Contaminants et Environnements : constater, diffuser, décider. Les cahiers de l'ANR N°6. Décembre 2012

<sup>2</sup>La diminution du nombre des projets est pour partie imputable à la réduction des moyens disponibles mais aussi à une plus grande coordination de la communauté scientifique qui propose des projets plus intégrés.

\*SEST La thématique santé au travail était couplée à celle de santé environnement.

\*\*Les projets sont de plus en plus intégrés, un même projet contribue à différents domaines

Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013  
Concernant la nature des contaminants étudiés, la plus grosse partie concerne les contaminants chimiques : POP (31), métaux lourds (10) et médicaments (1) présents dans l'eau et dans les sols. La contamination aérienne au sens large est moins abordée (5). Les contaminants et les risques physiques s'adressent principalement aux nanoparticules (10) ainsi qu'aux radiations et aux ondes (6). Enfin les contaminants biologiques concernent un nombre plus limité de projets (6)

La synthèse réalisée par l'ANR, identifie 85 projets emblématiques parmi l'ensemble des projets financés dans ce domaine. Une part de ces projets (25 %) émerge à d'autres programmes de l'ANR : programmes blanc (6), PRECODD Ecotechnologies et développement durable co-financé par l'ADEME (10), CD2I Chimie Durable Industries Innovation (3), PNRA Programme National de Recherche sur l'Alimentation (2), EMPB Emergence et Maturation de Projet de Biotechnologie (1) et VMC Vulnérabilité Milieux et Climat (1). Il faudrait également prendre en compte des programmes en sciences du vivant qui concernent la réponse biologique des organismes aux contaminants et bioagresseurs (BIOADAPT 2 projets sur 17) ainsi que des programmes ingénierie, procédés et sécurité qui concernent le développement d'outils de suivi des contaminants et des méthodes pour traiter les environnements pollués (ECOTECH 10 projets sur 14), et deux projets de Déterminants sociaux de la santé. Le périmètre des projets soutenus par l'ANR sur le thème de ce plan d'action n'est donc pas limité au noyau Toxicologie Écotoxicologie.

Les autres projets nationaux concernent notamment des programmes comme le [PNREST3](#) de l'ANSES avec son prolongement européen [ERA-ENVHEALTH4](#), les programmes du service de la recherche du MEDDE (programmes [PNRPE](#), [Pesticides5](#), [REPERE](#), [RiskOGM](#)), le plan Chlordécone qui a coordonné une vingtaine de projets sans les financer directement (cf annexe 2).

### **1.6.2. Niveau européen**

Les projets européens dans le domaine Toxicologie Écotoxicologie sont peu nombreux, cela étant lié probablement à l'existence de l'Institut de l'Environnement du Centre commun de recherches (JRC- d'Ispra dédié en partie aux thématiques Toxicologie Écotoxicologie et qui mobilise donc une partie des moyens de recherche Européens. Les projets soutenus par le FP7, tous pays confondus, sont au nombre de 25 projets en Toxicologie et 18 en Écotoxicologie (2008-2012), la plus grande partie de ces projets étant financée par des programmes Marie Curie. Il n'y a en fait que 4 projets Écotoxicologie rattachés aux programmes FP7-Environnement et 15 projets Toxicologie retenus par les programmes FP7-Santé (7), FP7 Nanotechnologies (6), FP7-ERC (2), FP7- KBBE (2), citons notamment le programme EUROECOTOX European network for alternative testing strategies in ecotoxicology. Il faut également mentionner la participation de cohortes ou d'équipes françaises à plusieurs projets européens FP7 coordonnés entre autres le CREAL de Barcelone. D'autres parties du 7ème PCRD peuvent faire appel à ou nécessiter des compétences toxicologie, écotoxicologie ou épidémiologie (ex. : Euratom, IST, GEO). Toutefois, la demande est diffuse et ne permet pas une lisibilité de la demande et une consolidation des compétences.

D'autre part, la France ne coordonne aucun projet d'écotoxicologie et porte seulement 2 projets de toxicologie FP7-Santé sur les approches alternatives d'évaluation. En revanche grâce à l'action conjointe du MEDDE et de l'AFSSET (aujourd'hui ANSES), la

---

<sup>3</sup>Programme national de recherche en environnement, santé et travail

<sup>4</sup>Programme EraNet associant plusieurs états membres de l'Union Européenne coordonné par l'ANSES

<sup>5</sup>Programme de recherche du MEDDE contribuant au plan Ecophyto qui le finance en partie.

Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013  
France a coordonné un réseau ERANET, financé par le FP7, [ENVHEALTH](#). Cet ERANET a mis en réseau des agences et ministères des états membres concernés par le champ santé-Environnement, il se poursuit maintenant sans financement européen. Cet ERANET a permis de lancer deux appels à projets. Le second a été ouvert en janvier 2012 sur le thème des effets sanitaires de la pollution de l'air urbaine sur les populations vulnérables. Il était financé par l'ADEME et l'ANSES en France, BelSPO en Belgique, l'Agence de protection de l'environnement suédoise (Swedish EPA) et l'agence de l'environnement allemande (UBA). Un seul projet de 1,17 M€ a été financé, il associe 10 équipes et vise l'évaluation des changements, des politiques environnementales, des budgets temps et exposition et des maladies. Un des intérêts de ce réseau est le partage d'information et de collaborations entre agences homologues au niveau européen, Son programme de recherches pourrait certainement être renforcé, par exemple en étant le support d'une action de programmation conjointe portée par la France avec ses partenaires européens.

Il faut signaler dans le paysage européen la plate-forme ECETOC<sup>6</sup>, issue de l'industrie, qui se présente comme « une association scientifique non-commerciale et sans but lucratif, qui compte parmi ses membres les principales sociétés actives dans la production et l'utilisation des produits chimiques ». De fait si ECETOC est un acteur de lobbying des industries chimiques auprès de la commission européenne, elle développe une stratégie de recherche sur les axes suivants : Chemicals in humans ; Chemicals in the environment ; Effects on humans and ecosystems ; Methods ; Science of risk assessment. ECETOC ne peut donc pas jouer de rôle en matière d'expertise, en revanche la recherche publique pourrait se mobiliser pour collaborer avec cette plate-forme afin de partager avec les industriels les efforts de recherche sur les nouveaux outils de la toxicologie et de l'écotoxicologie en respectant l'indépendance des chercheurs et la transparence des résultats.

Concernant les recherches relatives aux substances radioactives (et les infrastructures associés) dans le domaine des faibles doses associées à l'exposition, aux effets et aux risques pour l'homme et les écosystèmes, le domaine EURATOM supporte deux réseaux d'excellence : DOREMI pour les aspects sanitaires (2010-2015), STAR pour les aspects environnementaux (2011-2015). Parallèlement, le paysage européen s'est structuré avec la naissance de deux plate-formes (MELODI et l'Alliance ERA en Radio-écologie, couvrant respectivement le volet « homme » et « environnement ») qui ont chacune produit un agenda stratégique de recherches mis à jour régulièrement. La préparation de l'horizon 2020 est amorcé avec le soutien financier par EURATOM de deux nouveaux projets dans ce domaine : OPERRA (2013-2017) et COMET) (2013-2017).

### **1.6.3. Niveau international**

D'autres guichets et agences internationales participent au financement de projets thématiques associant des compétences en toxicologie – écotoxicologie (ex : OMS, FAO, UNEP / UNIDO, Banque mondiale...). Comme pour d'autres programmes de financement nationaux ou européens, le plus souvent, la demande est orientée par rapport à des priorités thématiques (ex. : changement climatique, sécurité alimentaire, ville durable ou mise en commun de données<sup>7</sup> -). Prétendre à terme mieux valoriser ces fonds internationaux pour contribuer au renforcement des actions de R&D dans le domaine de la toxicologie et de l'écotoxicologie doit passer à la fois par une meilleure connaissance et utilisation de ces fonds et par les organismes et structures françaises ainsi que par la mise en place d'un lobbying voire d'une politique internationale.

---

<sup>6</sup>Centre européen d'écotoxicologie et de toxicologie des produits chimiques.

<sup>7</sup>[http://www.earthobservations.org/geoss\\_he\\_tar.shtml](http://www.earthobservations.org/geoss_he_tar.shtml)

## 1.7. Analyse bibliométrique

Afin d'objectiver notre travail et d'évaluer la cartographie des forces de recherche concernées nous avons sollicité les services chargés de l'information scientifique et technique au sein des organismes des alliances afin de procéder à des analyses bibliométriques. Nous disposons de trois analyses dont les rapports sont annexés au présent document. L'analyse de l'Inserm s'intéresse au champ environnement-santé en privilégiant les articles les plus cités du champ de l'Aviesan. L'Inra a centré les investigations du champ d'Allenvi avec une vision des réseaux de collaborations, de la géographie du thème et de la dynamique de publication. Enfin, Irstea s'est focalisé sur le secteur des sciences humaines et sociales, domaine plus difficile car ses publications sont encore peu référencées dans les bases de données internationales.

### 1.7.1. *Revue scientifique et médicales du champ de l'Aviesan*

Une analyse bibliométrique a été conduite récemment par les services de l'Inserm. Les publications ont été sélectionnées entre 2003 et 2012 sur une base de mots clés (voir annexe) et de journaux dédiés au domaine. La sélection des publications bien que majoritairement orientée sur les domaines des sciences environnementales, la toxicologie, la santé publique et la pharmacologie comprennent aussi des publications en chimie physique et analytique, en géosciences, physique, ingénierie environnementale liées aux travaux sur les composés chimiques et les métaux indiqués dans les mots clés de la sélection.

Les publications de l'ensemble du monde entre 2003 et 2012 regroupent plus de 200 000 articles, lettres ou revues. Ces publications ont été citées entre 2003 et mars 2013 plus de 2 millions de fois (tableau). Les USA occupent une position dominante avec une participation à près de 27% des publications mondiales du domaine et la France se situe à la 6ème place en nombre de publications. Une analyse bibliométrique plus détaillée a été effectuée pour les 5 pays européens présents dans le Top10.

La visibilité des travaux a été caractérisée par l'indice de citation moyen normé par rapport à la moyenne mondiale des domaines et par la part de publications de très forte visibilité qui est mesurée par la participation de publications au Top1% et au Top10% mondial des publications les plus citées. En ce qui concerne la notoriété des travaux, elle a été caractérisée d'une part par l'impact facteur moyen (IF-m) des journaux normé par domaine et par la part de publications dans les journaux de très fort impact (Jnx Top soit journaux au Top1% des IF pour chacun des 22 domaines et premier journal (hors journaux exclusivement de revues) de chaque sous-domaine du JCR5).



	Nb publications	part modiale de pub (%)	Nb citations	part mondiale de citation (%)	ICm Norm
<b>Monde</b>	192 830		2 558 410		1,00
<b>1 USA</b>	54 981	26,8	946 637	37,0	1,30
<b>2 Chine</b>	21 838	10,6	207 935	8,1	0,72
<b>3 Japon</b>	12 466	6,1	153 021	6,0	0,93
<b>4 UK</b>	12 162	5,9	211 394	8,3	1,31
<b>5 Allemagne</b>	12 389	6,0	192 045	7,5	1,17
<b>6 France</b>	9 514	4,6	124 929	4,9	0,99
<b>7 Inde</b>	9 402	4,6	85 520	3,3	0,69
<b>8 Canada</b>	9 045	4,4	142 713	5,6	1,19
<b>9 Italie</b>	8 110	3,9	107 506	4,2	1,00
<b>10 Espagne</b>	7 965	3,9	105 779	4,1	1,00
<i>* L'Indice de Citations Moyen du pays/Indice de Citation Moyen Mondial du domaine</i>					

Les indicateurs bibliométriques de visibilité et de notoriété, tous domaines confondus des champs disciplinaires Santé, Environnement et Substances toxiques, sont présentés pour les 5 pays européens et la période 2003-2012 dans le tableau 3. Pour l'ensemble des indicateurs, le Royaume-Uni est en première place avec une visibilité bien supérieure à la norme mondiale. L'Espagne prend la deuxième place en part de publications au Top10% et en part de publications dans les journaux au Top10%. Pour les indicateurs de visibilité et de notoriété la France est globalement à la 4ème place devant l'Italie. En ce qui concerne les publications dans les journaux d'excellence (IF>20), le Royaume Uni est en première position avec 12,4% de ses publications dans les journaux à très fort impact. La France selon ce critère est en 2ème position avec plus de 10% de publications dans ces journaux. On note que l'Italie et l'Allemagne ont des scores très proches (respectivement 9,82 et 9,91%). Selon ce critère, l'Espagne est 5ème.

Les Pays bas n'ont pas été inclus dans cette étude comparative. Mais si le nombre total de publications ils se situent à la 12ème place, les indices de qualité (ICm normé) sont très bons et ils frôlent ceux des États-Unis.

	Nb Pub	IF normé moyen	Nb Pub Jnx IFTop10	Part Pub Jnx IFTop10	NbPub Journaux Excellence	Part Pub Exceller
Royaume-Uni	12162	1,74	4692	38,58	120	12,39
Espagne	7952	1,63	2778	34,93	32	8,50
Allemagne	12389	1,57	4196	33,87	61	9,91
France	9514	1,54	3077	32,34	50	10,35
Italie	8110	1,51	2519	31,06	39	9,82

Cette analyse montre une assez bonne production française mais qui reste inférieure celle du Royaume uni et de l'Allemagne. En termes qualitatifs, il semble que cette production est très différenciée avec une petite partie de haute qualité expliquant le bon positionnement dans les publications d'excellence et sans doute trop de publications à IF faibles et peu citées ce qui augmente le dénominateur de certains indices et affaiblit les indices moyens. C'est donc plus vers une augmentation de la qualité plutôt que de la quantité de publications qu'il faut aller.

### 1.7.2. *Revue du champ d'Allenvi.*

Le service de bibliométrie de l'Inra a effectué une analyse bibliométrique du champ de l'écotoxicologie. Cette analyse montre que 139 pays publient dans le domaine. Parmi ceux-ci les USA arrivent nettement en tête avec 24,1% du total des articles, devant la Chine (9,9%), le Royaume-Uni (6,8%), et un groupe de trois pays très proches les uns des autres : la France (5,7%), le Canada (5,7%), et l'Allemagne (5,5%) (CF illustration 2 page 21). La dynamique de ce secteur est forte puisque le nombre annuel d'articles passe de 1979 à 4598 dans les dix dernières années, soit un taux d'accroissement global de 132% sur la période, avec une variation inter-annuelle de l'ordre de 10%. Dans cette dynamique les pays émergents (Chine, Inde, Brésil), la Corée du Sud ainsi que les pays du sud de l'Europe (Portugal, Espagne, Turquie) progressent le plus. La France qui était classée sixième en 2004 a rattrapé, quoique modestement, son retard en dépassant l'Allemagne et le Canada. Ces données sont à relativiser en fonction de la taille et de la situation économique de chaque pays, si on divise le nombre d'article par le PIB le classement s'inverse. La France est au 15<sup>ème</sup> rang loin derrière le Portugal, le Danemark, La Pologne et la Suède, tandis que les USA et le Japon ferment la marche.

Le réseau des collaborations internationales est fortement structuré autour de collaborations impliquant les États-Unis avec le Canada, la Chine, le Royaume-Uni et, dans une moindre mesure l'Allemagne. On note aussi une partition assez nette entre un réseau de collaboratif positionné sur l'Europe et un autre sur la zone Amérique du Nord – Asie, le Royaume-Uni se situant à l'interface de ces deux zones. Les principales collaborations de la France se font avec l'Amérique du Nord : États-Unis (16,2%), Canada (12%) et l'Europe, principalement avec le Royaume-Uni (15,7%), l'Allemagne (12,8%), l'Italie (12,8%) et l'Espagne (9,6%). La place de la France dans le monde peut s'analyser en observant les domaines dans lesquels le taux de publications françaises est supérieur à sa part globale en écotoxicologie de 5,7 %. Les thématiques concernées sont les sciences de l'environnement (36%), la toxicologie (16%), la santé environnementale et au travail (9%) et l'hydrobiologie continentale et marine (7 %).





Institutions françaises	Nombre d'articles	Part du corpus français	Part des articles de l'institution en collaboration internationale
CNRS	544	30,6%	37%
INRA	342	19,2%	34%
INSERM	129	7,3%	35%
Univ Lorraine	109	6,1%	39%
Irstea	92	5,2%	17%
IRD	82	4,6%	52%
Univ Paris 06 Pierre et Marie Curie	80	4,5%	45%
IFREMER	76	4,3%	22%
AP HParis	70	3,9%	24%
Univ Bordeaux 1	61	3,4%	39%
Univ Aix Marseille	58	3,3%	40%
Univ Toulouse 3 Paul Sabatier	56	3,2%	32%
Ineris	53	3,0%	28%
Anses	51	2,9%	22%
Univ Lyon 1 Claude Bernard	51	2,9%	27%
CEA	43	2,4%	37%
Univ Paris 11 Paris Sud	43	2,4%	37%
Univ Grenoble 1 Joseph Fourier	42	2,4%	40%
INVS Institut de Veille Sanitaire	40	2,3%	28%
Univ Montpellier 2	38	2,1%	47%

Tableau 4: Nombre de publications des vingt premiers établissements français en écotoxicologie

En ce qui concerne les organismes français les plus présents sur la thématique on note que le CNRS, l'Inra et l'Inserm représentent 57 % des publications nationales, quelques universités : Lorraine, Paris 6, Bordeaux 1, Aix-Marseille, Toulouse 3, Lyon 1, Paris 11, Grenoble 1 et Montpellier 2 correspondent aux pôles régionaux identifiés. Il est intéressant de noter que les publications universitaires sont du même ordre de grandeur que celles du CNRS. De fait, dans une logique de construction de grands sites régionaux il sera pertinent de s'appuyer sur ces centres universitaires. La mesure des efforts faits ces dernières années peut être basée sur le taux d'accroissement des publications entre 2003-2004 et 2011-2012. Ce sont alors l'Ineris, Irstea, l'Université Paris 06 et l'IRD qui se distinguent. Pour la co-publication internationale quelques universités se distinguent (Paris 6, Montpellier 2, Bordeaux, La Rochelle, Bourgogne, Pau, Nice) aux cotés des organismes à vocation internationale spécifique que sont l'IRD et le CIRAD.

### 1.7.3. Revues de sciences humaines et sociales

Une analyse des résultats du domaine des SHS montre que la France arrive en 5<sup>ème</sup> position avec un taux de publication de presque 3% juste derrière la Chine mais loin derrière les États-Unis qui représentent presque 42% de la recherche mondiale et largement derrière le Royaume-Uni (8,37%) et le Canada (5,87%). Il est probable que la bibliométrie souffre du biais linguistique, les SHS se concevant avec une subtilité de l'écrit qui ne s'accommode pas de la publication en anglais.

Les sciences humaines et sociales se sont avant tout intéressées au domaine de la pollution de l'air qui regroupe 99 références pour seulement 15 concernant l'eau et 2 les sols. C'est bien compréhensible quand on sait le coût estimé de la pollution de l'air en termes de santé humaine. En revanche cela pointe sur l'enjeu important de développer des recherches concernant l'eau et les sols, compartiments qui, si l'effet sanitaire n'est pas immédiat, jouent un rôle majeur en termes de transfert des polluants.

Les disciplines concernées montrent une prédominance de l'épidémiologie devant l'économie et le droit. À noter que l'épidémiologie apparaît ici, ce qui doit être considéré comme complémentaire de ce qui précède, l'épidémiologie étant, d'après ses classements des revues internationales, à mi-chemin entre les sciences et les

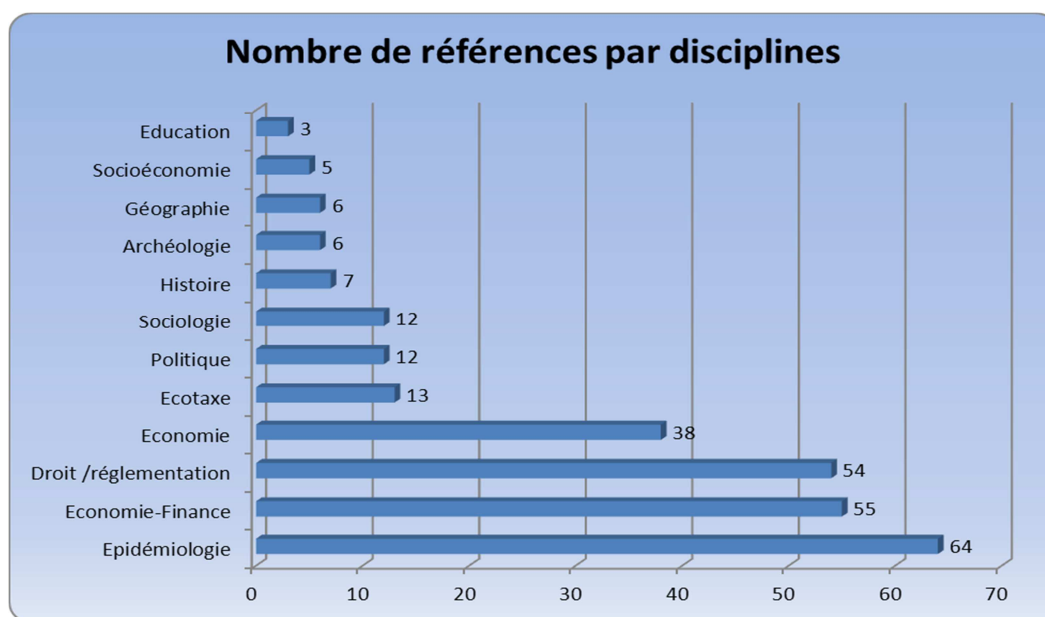


Illustration 4: Répartition des disciplines de SHS concernées par les enjeux de toxicologie et d'écotoxicologie.

humanités.

L'analyse a permis de faire ressortir quelques laboratoires français dans les différents domaines thématiques. En économie, deux UMR CNRS, Inra et Université de Toulouse 1 sont visibles : le GREMAQ (Groupe de Recherche en Economie Mathématique et Quantitative) et le LERNA (Laboratoire d'Economie des ressources naturelles), suivis par Paris 10, le GREQAM (Groupement de Recherche en Economie Quantitative) d'Aix Marseille et le Lameta (Inra, MontpellierSupAgro, Université de Montpellier 1). Dans les autres disciplines le faible de nombre d'article ne permet pas une analyse sérieuse.

Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013  
Les collaborations internationales ciblent essentiellement les USA le Canada et le Royaume-Uni, ce qui signe probablement encore le biais linguistique : les laboratoires publient en anglais dans le cadre de relations avec les pays anglo-saxons.

### **Objectifs scientifiques**

Il s'agit avant tout de répondre aux préoccupations soulevées au cours de la conférence environnementale et de proposer des programmes dans le champ Environnement-Santé. Ceux-ci iraient dans le sens de la prévention en s'appuyant sur l'ensemble des disciplines impliquées dans l'étude des milieux, des écosystèmes et de la santé humaine, y compris l'écotoxicologie, la toxicologie, l'épidémiologie et les sciences humaines et sociales. Les sujets traités s'inscrivent dans le champ de l'évaluation des risques avec une forte dimension prédictive, afin d'aider la décision avant que des problèmes sanitaires ou environnementaux se produisent. Dans cette acception, les recherches sur la remédiation des sites pollués, notamment dans sa dimension ingénierie, ne sont pas abordés en tant que tels, il reste que les outils développés par ce plan d'action peuvent être particulièrement utiles pour définir des objectifs de remédiation ou de gestion, établir des priorités vis-à-vis des substances toxiques ou suivre les processus qui restaurent les milieux et diminuent les expositions. En revanche, les principes de détoxification des organismes sont abordés dans la mesure où ils découlent des mécanismes de distribution et de métabolisme.

Une prévention efficace nécessite de :

1. mieux connaître la distribution et la dynamique des toxiques pour mieux appréhender les expositions, notamment en vue d'éventuelles mesures complémentaires de prévention ;
2. mieux comprendre et prédire les effets des contaminants et la vulnérabilité des écosystèmes et des populations humaines ;
3. mieux comprendre les multi-expositions et les interactions avec d'autres stress « environnementaux » (sociaux, économiques, psychologiques pour ce qui concerne la santé ; changements environnementaux planétaires et locaux, modification des habitats, invasions biologiques, surexploitation pour les écosystèmes) ;
4. mieux comprendre le rôle des comportements et des facteurs sociaux et économiques ;
5. mieux modéliser l'ensemble afin de comprendre les mécanismes à l'œuvre et de développer des outils prédictifs ;
6. construire les instruments de politique publique pour réduire les risques.

Ces objectifs réunissent les différentes disciplines mentionnées ci-dessus d'une manière intégrée et non séparée

### **1.8. Mieux comprendre les expositions : sur le chemin de l'exposome**

Une bonne connaissance des expositions est la condition sine qua non d'une bonne évaluation des risques. La notion très ambitieuse d'exposome résume bien l'importance et la complexité de cet objectif. En effet, il s'agit idéalement d'évaluer les expositions d'un individu sur la vie entière ou bien d'un écosystème sur plusieurs décennies ou parfois plusieurs siècles. En épidémiologie humaine, des approches EWAS (Environment-Wide Association Study) ont vu le jour et la même exigence sera attendue au niveau des écosystèmes. Trois orientations sont privilégiées :

### **1.8.1. Identifier, caractériser et quantifier la contamination, la mesure chimique et biologique.**

L'optique de l'exposome, dans laquelle nous nous plaçons, exige une connaissance de l'exposition à des contaminants et des polluants, ainsi que les mécanismes contrôlant leur transformation et leur transfert, en prenant en compte leurs diverses formes chimiques (spéciation) sur une durée suffisamment longue.

L'exposome permet notamment d'aborder les interactions entre contaminants. Cette caractérisation doit être résolue dans l'espace et le temps, afin de construire des modèles d'exposition qui tiennent compte des budgets espace temps des personnes exposées ou bien, dans le cas des écosystèmes d'intégrer la contamination comme variable d'habitat au fil du cycle de vie des individus assemblés en populations et communautés. Elle nécessite de renforcer les recherches visant au développement et la validation de techniques analytiques, de capteurs et de biomarqueurs témoins des expositions accidentelles ou chroniques applicables à différentes matrices (solide, liquide, atmosphérique, biote) et sur des microéchantillons (matrices vivantes notamment).

Il est devenu indispensable de s'orienter vers des méthodes de criblage moléculaire non dirigées, en raison de la diversité des contaminants. Leur identification nécessite de disposer de moyens analytiques très performants. D'autre part l'identification ne suffit pas. Elle doit être couplée à des outils de diagnostic de toxicité potentielle. L'intérêt d'un tel couplage identification-analyse de toxicité réside dans la complémentarité des tests biologiques ou toxicologiques et de la caractérisation chimique approfondie. Les premiers permettent de balayer un large spectre d'effets toxiques potentiels, tandis que les différents moyens analytiques modernes rendent possible une caractérisation approfondie de l'exposition dans toute sa complexité, notamment via les méthodes de couplage entre séparation et quantification<sup>8</sup>.

Les techniques analytiques sont également essentielles, lorsqu'il s'agit d'exploiter de nombreuses cohortes épidémiologiques. L'exploitation des cohortes est en effet handicapée par un manque évident de capacités analytiques en France et il est nécessaire de les augmenter voire de créer des plates-formes permettant de mettre au point des techniques de dosage notamment à partir de faibles quantités d'échantillons biologiques ou environnementaux. Outre les développements nécessaires pour le dosage de polluants et de leurs métabolites, les méthodes analytiques sont essentielles dans le domaine des « OMIQUES ».

Un effort particulier doit être entrepris pour les polluants organiques persistants et les métaux lourds notamment parce que ce sont aussi des perturbateurs endocriniens (ou de la physiologie en général) et que la remédiation et la détoxification posent des problèmes particuliers, ainsi que la spéciation pour ce qui concerne les métaux.

### **1.8.2. Caractériser la métabolisation et le transfert des contaminants.**

Il s'agit d'étudier le devenir des contaminants dans tous les types de milieux (air, eau, sédiment, sol), notamment les processus de transformations chimiques, biotiques ou abiotiques, les mécanismes de spéciation chimique (formation de complexes inorganiques ou organiques sous forme dissoute, colloïdale ou particulaire), les processus de transfert entre les compartiments et de dispersion de l'échelle locale et à l'échelle globale, etc. Tous ces processus conditionnent leur biodisponibilité, notion fondamentale lorsqu'il s'agit d'évaluer les expositions. Il s'agit par exemple de comprendre quelles formes chimiques sont susceptibles d'interaction avec leur

---

<sup>8</sup>L'importance de telles approches intégrées est bien illustrée par la crise qui frappe la filière ostréicole du Bassin d'Arcachon qui voit ses huîtres interdites à la commercialisation suite à des bio-essais positifs (test souris) mais dont la toxicité reste d'origine inconnue.

Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013  
environnement ou d'absorption à la surface des barrières biologiques (revêtement cutané, épithélium branchial ou pulmonaire, paroi stomacale et épithélium intestinal,...) selon les différentes voies d'exposition des êtres vivants.

Les interactions des contaminants avec ces barrières plus ou moins complexes (simple membrane plasmique ou structures épithéliales spécialisées) peuvent représenter un premier niveau d'impact toxique, mais elles déterminent également le transport de ces contaminants dans les différents organes au sein de l'organisme. Il s'agit alors d'étudier les mécanismes de transport, de bioaccumulation, d'excrétion et de biotransformation, qui conditionnent d'une part les phénomènes de toxicité pour l'organisme lui-même, et d'autre part les capacités de transfert des contaminants les plus rémanents le long des réseaux trophiques.

En fonction du potentiel de bio-amplification ou de bio accumulation de ces substances, un risque majeur pour les organismes des niveaux trophiques supérieurs et notamment pour l'homme peut être attendu et doit être documenté. Un effort considérable est à également apporter pour la recherche des métabolites, des substances biotransformées par les organismes et les micro-organismes et pour la caractérisation de leur toxicité. Cet axe est résolument pluridisciplinaire et nécessite de mobiliser des compétences en chimie, physico-chimie, bio-géochimie, hydrologie, biologie, physiologie, écologie.

Les mécanismes de détoxification des organismes sont dans l'ensemble assez connus, mais il y a très peu de travaux sur les méthodes pour accélérer l'élimination des contaminants des organismes. Tout en orientant l'essentiel des efforts vers la prévention, c'est-à-dire l'absence de contamination de l'environnement, il est utile de soutenir des recherches en ce sens, notamment pour les polluants persistants. Pour cela, une meilleure connaissance de la répartition et de la cinétique de ces composés est nécessaire tant au sein des compartiments de l'environnement que chez l'Homme. Dans ce dernier cas il convient notamment de s'intéresser aux régimes alimentaires différents, aux épisodes d'amaigrissement et d'interventions pharmacologiques.

Généralement, la compréhension des situations environnementales réelles passera par une approche à plusieurs échelles spatiales et temporelles. Cela nécessite de développer les outils et méthodes appropriés pour la gestion de ces changements d'échelle.

## **1.9. Mieux comprendre et prédire les effets des contaminants et la vulnérabilité des écosystèmes et des populations humaines**

### **1.9.1. Analyser les mécanismes toxiques dans le domaine des faibles et très faibles doses, des mélanges et des effets chroniques qui en résultent.**

Les études aux niveaux cellulaire et moléculaire (chimique et biologique) permettent de caractériser les mécanismes fondamentaux des processus de toxicité, tandis que celles développées à des niveaux d'organisation plus élevés (individus, populations, communautés) permettent d'en appréhender les conséquences potentielles sur les grandes fonctions physiologiques (e.g., croissance, reproduction, comportement) et offrent une meilleure représentativité des processus complexes se déroulant en milieu naturel. La complémentarité de ces approches, développées conjointement en laboratoire et sur le terrain, associées à une modélisation intégrée, garantit une meilleure compréhension des atteintes toxiques des contaminants pour l'environnement et l'Homme.

La compréhension des mécanismes de toxicité nécessite des approches physiques, chimiques et biologiques. Par exemple, la compréhension des mécanismes d'interaction d'agents chimiques et physiques avec des macromolécules et des

Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013  
barrières est essentiel. De même les mécanismes chimiques de métabolisation et de reconnaissance sont nécessaires pour la prédiction des effets toxiques.

Une approche faisant appel à la biologie systémique est à présent possible et permettra de mieux définir les effets toxiques et de les intégrer dans un cadre plus global. Elle nécessitera des compétences en bio-informatique.

Un des défis actuels est d'aborder ces atteintes toxiques à de faibles voire très faibles doses, dans des conditions chroniques d'exposition, ainsi qu'en présence d'autres contaminants sous forme de mélanges complexes soumis à l'influence de facteurs environnementaux variables dans l'espace et dans le temps. Les travaux expérimentaux et les approches populationnelles doivent répondre à ces objectifs grâce à des modèles expérimentaux adéquats, à des cohortes longitudinales et au suivi des populations animales et végétales dans le cadre d'observatoires des écosystèmes.

### ***1.9.2. Comprendre la vulnérabilité des écosystèmes des populations et des individus.***

Un autre défi est l'appréhension des mécanismes qui conditionnent la toxicité des polluants chimiques tout au long du cycle de vie des espèces (certains stades étant plus sensibles que d'autres et de façon variable selon les polluants). Ce volet comprend l'étude des effets transgénérationnels et à différents niveaux d'organisation biologique ou écologique. Cette problématique est actuellement au cœur des questions sur l'augmentation de l'incidence de certaines pathologies, pour lesquelles on suspecte que des facteurs environnementaux pourraient parfois agir de manière différée. Elle est très complexe et peut être abordée par l'étude des interactions entre les grandes voies de toxicité et le développement de modèles pertinents. Elle se démarque de l'approche toxicologique traditionnelle (relation dose-effet) dans la mesure où elle implique la compréhension de modulations physiologiques qui ne se manifestent pas par une toxicité à court terme mais qui peuvent entraîner des pathologies humaines, des altérations de la biodiversité ou des dysfonctionnements des écosystèmes sur le long terme. Elle nécessite aussi d'intégrer les connaissances les plus récentes sur les réseaux de gènes et la biologie systémique, l'épigénétique, la structure et le fonctionnement des écosystèmes, ainsi que l'amélioration des dispositifs d'observation. L'analyse des mécanismes de toxicité à moyen/long terme représente un véritable enjeu scientifique, face à la question de l'impact de faibles doses d'exposition et des contaminations multiples sur tout un cycle de vie.

Le défi d'une écotoxicologie prédictive est de préserver la diversité spécifique et fonctionnelle des écosystèmes, et d'aborder le nouveau champ de recherche d'une « écologie sous stress chimique ». Ce défi impose en particulier d'aller au-delà de l'acquisition de données d'effet de substances isolées sur les modèles de la toxicologie environnementale et de comprendre la diversité des effets dus aux substances chimiques, du niveau de l'individu à celui de la population, effets qui vont dépendre de leur phylogénie et de leur biologie (morphologie, traits d'histoire de vie, physiologie). Il s'agit de développer des connaissances sur les mécanismes toxiques et leurs cibles biologiques, les mécanismes de sensibilité des populations, depuis les microbes jusqu'aux formes biologiques les plus complexes, ainsi qu'une métrologie de l'exposition et de l'effet qui tienne compte de cette diversité génétique, spécifique et fonctionnelle. Les différences de sensibilité interindividuelle se posent aussi en toxicologie humaine et dépendent également de facteurs génétiques, épigénétiques et physiopathologiques insuffisamment compris à ce jour.



## **1.10. Mieux comprendre les expositions multiples et les interactions avec d'autres stress « environnementaux » : une vision intégrée**

### **1.10.1. Une nouvelle approche de l'étude des mélanges de toxiques.**

Les populations humaines et les écosystèmes sont exposés à de multiples toxiques. Or, si nous commençons à comprendre les effets de certains toxiques pris individuellement, les effets des mélanges demeurent généralement incompris. Ces effets peuvent être synergiques, additifs ou antagonistes. Les implications en toxicologie réglementaire sont majeures. Il est aisé de voir qu'une approche itérative et systématique est impraticable en raison de la complexité de l'univers chimique (énorme combinatoire à laquelle il faudrait rajouter les agents physiques et biologiques). Il est donc nécessaire de simplifier le système pour pouvoir aborder les interactions entre toxiques. Une des approches provient de la toxicologie systémique et mécanistique qui permet de définir un nombre limité de voies toxiques (explorées aux États unis dans le cadre du programme Tox 21). Ce nombre de voies toxiques est limité (20 à 25). Il sera donc plus simple d'en étudier les combinaisons. Il s'agit là d'un effort international dans lequel la France pourra jouer un rôle, notamment en identifiant des tests révélant les voies toxiques et en analysant les interactions entre certaines de ces voies.

### **1.10.2. Interaction avec des stress psychologiques, sociaux et économiques.**

Grâce aux approches épidémiologiques, il est possible d'intégrer les effets de multiples stress, chimiques, physiques, biologiques, mais aussi psychologique et socio-économique. Très récemment, l'épigénétique a permis de révéler des marqueurs biologiques de l'ensemble de ces stress, même si, à ce stade, la signification de ces marqueurs demeure incomprise. Des efforts devraient être faits pour comprendre cette signification, afin de pouvoir les utiliser comme de véritables biomarqueurs prédictifs. Par ailleurs, des systèmes expérimentaux permettent d'étudier les effets d'agents toxiques comme ceux de l'environnement au sens large (environnement enrichi, appauvri, stressant, etc.). Il sera donc possible de progresser dans l'élucidation des effets sanitaires de facteurs des stress multiples associés en développant ce type d'expérimentation.

### **1.10.3. Effets de pressions multiples sur les écosystèmes**

Les substances toxiques sont rarement isolées quand elles se répandent au sein de l'environnement. Ainsi un écosystème est-il le réceptacle de nombreuses substances et de leurs produits de dégradation. Les communautés vivantes sont donc soumises à l'addition des effets de diverses substances et à d'éventuelles synergies des toxicités. Or les procédures d'évaluation des risques sont, de façon extrêmement majoritaire, construites à partir des risques liés à une substance isolée. Une des difficultés conceptuelle vient de la notion de seuil. Dire qu'un seuil d'effet existe pour une substance donnée sur un système biologique donné, c'est admettre qu'en dessous de cette dose seuil aucun effet n'est attendu. Il suffit d'une simple expérience de pensée pour saisir l'absurdité du concept. Imaginons 1000 substances dont le mécanisme d'action est très similaire et dont la présence est très légèrement inférieure à leur seuil d'effet. Comme aucune ne dépasse le seuil aucun effet n'est attendu, pourtant nous sommes à près de 1000 fois le seuil !

Une des difficultés est de concevoir des expérimentations qui permettent de mesurer les effets conjoints des substances toxiques, notamment de déterminer s'il existe des synergies, c'est-à-dire des effets supérieurs à ce qu'on attendrait d'une simple addition des effets unitaires. La combinatoire des scénarios possibles est infinie. Seule l'étude

Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013  
des mécanismes d'action et le classement subséquent des molécules en fonction de leurs profils de toxicité permettrait d'inférer sur les effets conjoints au-delà de l'additivité.

La généralisation de cette approche à la biodiversité reste néanmoins soumise à nos connaissances sur l'évolution phylogénétique des cibles biologiques et de leurs fonctions.

D'autres facteurs de stress sont présents au sein des écosystèmes, notamment les modifications diverses de l'habitat, par modification de l'usage des sols, et les conséquences des changements planétaires, réchauffement, baisse de la disponibilité en eau, modifications du cycle de l'azote, acidification des milieux, etc. Seule une connaissance fine du fonctionnement des écosystèmes et de l'influence mutuelle sur le comportement des contaminants permettra d'accéder aux impacts sur la dynamique de la biodiversité et à la compréhension de ces phénomènes complexes<sup>9</sup> et leurs interactions avec la présence de toxiques.

### **1.11. Mieux comprendre les facteurs économiques, sociaux et culturels qui déterminent l'exposition des populations.**

Le domaine Santé Environnement mobilise différents champs des sciences humaines et sociales, notamment la sociologie, l'économie, les sciences politiques, la psychologie... Ces disciplines sont notamment nécessaires pour prendre en compte les comportements, les attitudes et les croyances des populations (ainsi que leur éventuelle différenciation sociale) susceptibles d'être exposées à des risques environnementaux.

#### **1.11.1. Comportements et expositions aux risques « santé environnement ».**

Le rôle des pratiques et des comportements est important pour comprendre l'influence des acteurs sur leur propre exposition. Les contraintes psychologiques, économiques et sociales qui induisent ces comportements, les phénomènes culturels, les dynamiques collectives, l'appréhension par les acteurs des situations méritent d'être étudiées. En effet, l'exposition à des risques environnementaux sur le lieu de vie dépend largement des différentes manières dont ce lieu est investi par les résidents, des usages qui y sont associés et valorisés par le groupe social auquel on appartient. De même, la culture et l'identité professionnelles influencent tous les aspects des pratiques sur le lieu de travail, y compris l'exposition aux toxiques, le respect des règles de sécurité, ou encore l'acceptabilité de nouvelles mesures préventives.

#### **1.11.2. Les perceptions profanes des risques « santé environnement ».**

Les crises sanitaires survenues au cours des dernières décennies (la « crise de la vache folle » par exemple...) ont clairement montré que les perceptions profanes des risques environnementaux constituent un élément déterminant de la gestion de ces risques, dans la mesure où ces perceptions peuvent entraîner des comportements adaptatifs qui parfois contrecarrent ou rendent inopérantes les mesures mises en œuvre par les autorités, ou encore induisent des dommages économiques et sociaux substantiels. C'est pourquoi il importe de mieux comprendre la façon dont le public perçoit les risques « santé environnement », sachant que les travaux menés notamment en psychologie, en économie et en sociologie montrent que ces

---

<sup>9</sup>Ces éléments montrent que les stress multiples sur les écosystèmes sont des sujets de recherche importants avec une vision à long terme, la complexité est telle qu'il est illusoire d'attendre des résultats rapides. En attendant, il est sage de limiter le plus possible les flux polluants, l'innocuité supposée lors de l'évaluation des risques n'incluant pas le risque lié aux interactions entre les contaminants, et très mal celui de la diversité des sensibilités toxicologiques et écologiques.



Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013  
perceptions profanes sont diverses et complexes, et reposent en général sur une forme de rationalité distincte de la rationalité des experts, voire concurrente (comme dans le cas des « lanceurs d'alerte » et des mobilisations de riverains d'une installation « à risque »).

#### **1.11.3. Vulnérabilités et inégalités.**

Les convergences entre stress psychologiques, socioéconomiques et physiques ont été évoquées ci-dessus et leur analyse doit constituer une priorité dans un programme insistant sur la prévention des risques. Dans ce cadre, des travaux sur les inégalités sociales et écologiques, les publics vulnérables, les exclus sont nécessaires. En effet, les expositions environnementales, dans le cadre de vie comme sur le lieu de travail, se cumulent fréquemment avec des handicaps socio-économiques, et peuvent durablement affecter les perceptions, les attitudes et les comportements des populations (par exemple en induisant un sentiment de vulnérabilité diffus, des attitudes fatalistes, un horizon temporel court, qui auront en retour des incidences sur les comportements de santé notamment).

#### **1.11.4. Justice environnementale.**

En complément du point précédent, il importe d'étudier les inégalités écologiques, lesquelles constituent un enjeu de société à la croisée des trois dimensions du développement durable : social, environnemental et économique. Si les populations les plus pauvres sont le plus souvent celles qui vivent dans les environnements les plus pollués, tant à l'extérieur qu'à l'intérieur, elles ont aussi un moindre accès à la nature et une espérance de vie plus faible. Il est important de considérer la part éventuelle de l'exposition à des substances toxiques dans la genèse de ces inégalités, de préciser les voies d'exposition et de proposer des moyens de remédier à une inégalité environnementale qui s'ajoute aux inégalités économiques et sociales. En outre, les plus pauvres sont aussi les plus vulnérables aux efforts de régulation environnementale. Toutes les velléités de renchérissement des droits à polluer, les écotaxes, les transferts modaux des systèmes de transport, les programmes de rénovation de l'habitat ou le développement de productions alimentaires plus saines butent sur un risque d'accroissement des inégalités sociales et de santé. Il est donc important de mieux comprendre les phénomènes sous-jacents et de concevoir des outils de régulation environnementale qui, a minima, n'accroissent pas les inégalités.

#### **1.11.5. Santé, environnement : dynamiques sociales des risques, déterminants sociaux de la santé et de la maladie, représentations et pratiques face aux épidémies**

Les approches en sciences humaines et sociale dans le domaine santé environnement ont permis des apports dans le domaine des dynamiques sociales à l'œuvre dans la construction des risques comme objet d'action publique, dans les déterminants sociaux de la santé ou de la maladie, et dans les représentations et les pratiques face aux épidémies.

#### ***Dynamiques sociales des risques : victimes, expertises, normes, réparation***

Depuis les années 1990 les risques sanitaires sont marqués par deux grands types d'évolutions. Le premier concerne l'espace public qui se trouve confronté à la multiplication des alertes et des controverses, voir des procès, à l'apparition de collectifs de victimes. Le second concerne la gestion de la sécurité sanitaire caractérisée par une mobilisation accrue de l'expertise scientifique et le renouvellement de son organisation, ainsi que par des transformations du dispositif institutionnel. Ces évolutions se sont accompagnées de questionnements autour des dispositifs de gestion des risques ou de réparation des dommages et sur les modalités

Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013  
de définition des normes qu'elles soient juridiques, techniques, scientifiques ou sanitaires.

Pollutions atmosphériques urbaines, pesticides, incinérateurs, risques et maladies professionnelles, accidents médicaux, sang contaminé, hormones contaminées, essais nucléaires, radioactivité, nanoparticules ont fait l'objet de travaux de recherche qu'il est indispensable de poursuivre en ayant à l'esprit le souci de la mise à disposition rapide de ses travaux en privilégiant la diffusion des recherches en open access.

Ces travaux ont permis des avancées sur des questions telles que les processus impliqués dans la visibilité publique (ou dans l'invisibilité) des risques et problèmes, les mécanismes d'imputation des causes et de constitution des preuves, l'expérience et le statut des victimes, les mobilisations, les évolutions des institutions en charge de l'expertise, de la gestion et de la réparation, les débats publics.

### **Déterminants sociaux de la santé et de la maladie**

Les conditions de constitution de symptômes en « entité clinique » à travers l'étude du cas des allergies et les déterminants sociaux de l'état de santé sont des sujets majeurs.

Les conditions qui rendent possibles (ou non) la constitution des allergies en dispositifs de santé publique peuvent être analysées à travers la dynamique interne au champ médical pour laquelle les allergies se constituent en enjeu scientifique ou professionnel et, à travers un mouvement social, porteur de revendications et promoteur de solutions sociales liées au « problème des allergies », qui remplissent une fonction de socialisation des malades en élaborant une « identité sociale » autour de ces maladies. Ce processus est aussi marqué par une perception de l'environnement comme se dégradant.

### **Gestion des épidémies : représentations, connaissance, pratiques**

Les travaux en SHS sur la connaissance des représentations, des perceptions, des attitudes et des comportements des populations et des différents acteurs face aux risques de contamination, aux actions de prévention, aux stratégies thérapeutiques et de lutte sont trop rares et doivent être soutenus car ils peuvent contribuer aux champs santé environnement.

### **Santé et travail**

En mobilisant des approches sociologiques, historiques, anthropologiques, juridiques, ergonomiques, économiques, statistiques, épidémiologiques, cliniques, les travaux montrent le caractère multifactoriel de l'apparition des troubles ou pathologies liées au travail et des processus permettant leur reconnaissance et leur prise en charge. L'avancée des connaissances s'appuie sur la prise en compte des dimensions cliniques, des facteurs de risques comme des contraintes qui pèsent sur l'activité et des ressources que les salariés peuvent mobiliser ou encore du contexte organisationnel

Les différentes recherches peuvent être regroupées autour de cinq grands domaines : déterminants organisationnels, activité de travail et santé ; transformations socio-historiques des normes et de la reconnaissance des pathologies au travail ; des données, des savoirs pour agir ; caractérisation des populations et des expositions aux risques ; connaissance et prévention des Troubles Musculo Squelettiques.

#### **1.11.6. Place des sciences humaines et sociales dans les méthodes intégrées (recueil et couplage de données, modélisation) et la connaissance des populations**

Les méthodes intégrées permettent d'appréhender la diversité des expositions humaines et de leurs conséquences de façon à identifier les populations et les zones sensibles ou à risques. Il est nécessaire pour cela de développer des bases de données, de coupler des données environnementales, de santé avec des données de population, afin de construire des modèles statistiques prédictifs.

De la même manière, comprendre les conditions d'exposition d'une population à des contaminations chimiques issues d'activités industrielles implique de coupler les données de détection et de transfert des contaminants dans les milieux, avec la caractérisation des expositions des populations selon leurs facteurs socio-économiques et démographiques, les réponses biologiques des individus et les données de santé. Ce type d'étude a montré sa faisabilité dans l'étude de la contamination par pollution polymétallique d'une population d'une ville minière de l'altiplano bolivien.

Des approches originales basées sur la collaboration entre historiens et médecins permettent un renouvellement de l'appréciation du poids de la silicose ou entre ergonomes, épidémiologistes et médecins ont contribué à saisir les déterminants des pathologies et des troubles de santé au travail.

Les sciences humaines et sociales ont ainsi leur place pour la connaissance fines des inégalités de santé (âge, appartenance socioprofessionnelle, sexe,...) et des mécanismes qui conduisent à l'exposition des populations à des risques environnementaux, sanitaires ou professionnels en collaboration avec l'épidémiologie, la modélisation mathématique, les sciences de la vie et de la nature.

#### **Approches socio-historiques des normes et des imputations causales**

La conception de l'environnement et de la santé, des liens entre environnement et santé, de l'hygiène, les frontières du sain et du malsain varient en fonction des qualités des différents milieux de vie et de travail, mais également des représentations culturelles, des savoirs (scientifiques, techniques, statistiques, ordinaires) et des techniques de mesure. L'analyse des explications causales de la santé et des pathologies, des pratiques des acteurs et des représentations, que ce soit dans le domaine des différents modes d'expositions aux polluants, de la gestion des milieux et des villes, du rapport au corps et à la technique, ou encore des modes de prévention et de prise en charge pourraient faire l'objet de nouveaux travaux. L'analyse des dynamiques socio-historiques dans lesquelles s'inscrivent les constats dans les domaines santé-environnement permettrait de mettre à jour les ruptures et les permanences. Suivant les problèmes considérés, la nature des faits et des preuves mobilisées méritent examen. Les passages entre savoirs et normes et les conditions socio-historiques de production et de transformation des normes peuvent être des sources d'interrogation nouvelle.

#### **Perceptions, pratiques sociales, comportements, rôles des acteurs publics et privés**

Les modalités de production de savoirs (ou de données) adaptés, les perceptions, les pratiques, les comportements des différents acteurs (privés et publics, individuels et collectifs), les registres d'action (anticipation, prévention, gestion, information, réparation...), les modalités d'apprentissages collectifs et de coordination... ouvrent autant de questions fondamentales qui méritent des travaux approfondis. Ces questions appellent des approches aux différentes échelles temporelles (urgence, long terme...) et spatiales (micro, meso, macro). Les démarches comparatives entre différentes zones géographiques et culturelles pourraient être mobilisées.

### **Connaissances des populations**

Les conditions socio-économiques, démographiques et organisationnelles d'émergence des problèmes de santé-environnement ou de réduction de leur incidence, doivent également faire l'objet de travaux renouvelés ; de même que la connaissance des caractéristiques des populations et de la part respectives des multiples déterminants des pathologies et de la santé. Des analyses des déterminants spatiaux et des zones à risques pourraient également être envisagées.

### **Émergence et gestion des risques et des crises**

Les travaux dans les domaines des risques collectifs et des crises méritent d'être poursuivis car il permettent de mieux comprendre : les conditions d'émergence d'un risque comme problème public (alerte, mobilisations des acteurs, controverses) ; les argumentaires mobilisés par les acteurs pour définir les risques, ainsi que les solutions préconisées ; la genèse des crises ; les modalités de gestion effective des risques par les différents acteurs ; les modalités de construction des savoirs et d'organisation de l'expertise.

L'observation des conditions concrètes de prise en charge de la sécurité ou de la protection, de la place qui leur sont données parmi l'ensemble des règles, les contraintes et nécessités qui pèsent sur les activités, constituent également un domaine de recherche à explorer.

### **Action collective et politiques publiques**

L'analyse de l'influence de la multiplication des acteurs et des espaces d'action, des modes de régulation intermédiaire (consultations de citoyens, mobilisations collectives, délégation à des agences...), des processus de décision, des dispositifs mis en œuvre, sont des questions centrales, qui doivent être mises en regard des modes de réception des politiques (de prévention, de lutte, de réparation) par les populations et les citoyens. Les travaux permettant d'explorer le développement de la législation, les interconnexions entre les différents espaces, national, européen ou international, le champ d'application et l'effectivité des règles et des normes sont également à développer.

### **Enjeux économiques**

La répartition temporelle des coûts et des bénéfices sanitaires et environnementaux selon les mesures prises, la prise en compte des expositions à des risques multiples et de l'incertitude sont autant de thématiques de recherches qui peuvent participer utilement à l'optimisation des mesures de protection de la santé comme de l'environnement.

## **1.12. Développer la modélisation pour mieux comprendre et prédire**

Comme nous l'avons vu, la modélisation est une étape essentielle dans les approches prédictives et préventives que nous proposons de développer. Elle seule permet d'aborder la complexité des systèmes étudiés et de proposer une interprétation des phénomènes confrontable à l'expérience et porteuse de généralisation.

- Pour mieux comprendre les expositions et les prévenir, il est indispensable de modéliser le devenir des substances dans les écosystèmes et chez l'homme en intégrant l'ensemble des processus de transfert et transformation des molécules dans les milieux.

- Pour prédire les effets sur l'homme et les écosystèmes il est indispensable de savoir relier l'exposition aux différents paramètres biologiques et écologiques qui caractérisent les effets toxiques. Ces modèles permettent également de mieux définir les doses au niveau des cibles et dans certains cas de reconstituer l'historique d'une exposition à partir des données environnementales disponibles. Nous illustrons ci-

Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013  
dessous différentes orientations qui nous semblent nécessaires sans prétention à l'exhaustivité. Cet effort de modélisation constitue un point essentiel du plan d'action. Il devra être pris en compte par les structures de toxicologie et écotoxicologie mais aussi par interaction avec des instituts ou groupement dédiés comme l'INRIA ou le GIS systèmes complexes.

### **1.12.1. Modèles physiologiques de type PBTK**

Les méthodes de type PBTK<sup>10</sup> considèrent un organisme vivant comme un ensemble de compartiments entre lesquels les substances chimiques s'échangent et circulent et au sein desquels elles se métabolisent et peuvent interagir avec leur cible toxique. Ces modèles prennent en compte deux jeux de paramètres fondamentaux : les paramètres physiologiques qui dépendent du phénotype de l'individu (taille, volumes des organes, vitesse de perfusion, etc) et les paramètres cinétiques liés à la molécule d'intérêt. Le calage des paramètres physiologiques et cinétiques du modèle à partir de données expérimentales permet de relier exposition et effet pour un individu donné.

On peut ensuite calculer l'effet pour tout individu qui diffère du modèle expérimental par ses paramètres physiologiques et donc accéder à des outils de transposition de l'animal à l'homme, voire inter-espèce, ou d'un individu standard à l'ensemble d'une population hétérogène. Grâce à l'utilisation de statistiques bayésiennes, ce type de modélisation permet de raccorder des expérimentations diverses comme des essais de toxicité in vivo et in vitro, des mesures biologiques sur l'espèce d'intérêt et pour l'homme et des études épidémiologiques pour mieux comprendre la relation exposition réponse.

### **1.12.2. Relations Structure-Activité**

Les méthodes de type QSAR<sup>11</sup> utilisent toutes les informations physiques, chimiques et structurales des molécules (solubilité, lipophilie, descripteurs moléculaires, structure tridimensionnelle, cartographie des charges, etc) afin de prédire leurs propriétés toxiques. On peut ainsi accéder à la biodisponibilité, la bioconcentration, la biotransformation ou l'effet toxique sur différents individus et cibles (reproduction, survie, etc) à partir de la seule connaissance de la structure de la molécule. Les progrès de la chimie théorique et de la capacité des calculateurs permettent d'espérer, sinon une prédiction totale de la toxicité sans aucune expérimentation, au moins un niveau de précision suffisant pour aider à la décision de développement de nouvelles molécules très en amont ou tout simplement pour orienter les expérimentations en fonction des résultats des modèles.

### **1.12.3. Biologie de systèmes : intégration des omiques, réseaux, identification de voies de toxicité, modélisation des interactions**

Si les QSAR sont à la base des méthodes de régression construites à partir d'échantillons pour lesquels on dispose de données biologiques et toxicologiques, l'expansion formidable des outils à haut débit et le développement des outils de fouille de données et d'analyse multivariée ouvre de nouvelles possibilités. Il devrait ainsi être possible de classer les molécules sur la base de l'ensemble de leurs propriétés chimiques et biologiques. La proximité, dans l'espace de ces variables, d'une molécule dont la toxicité est inconnue avec une série d'autres dont le profil toxicologique est bien cerné est également un facteur de prédiction important. Cette approche implique un effort considérable de description des informations issues de différentes sources (omiques, chimique, physique, toxicologique, etc), d'archivage de ces données au sein de bases accessibles et de développement des outils informatiques et mathématiques

---

<sup>10</sup>Toxico-cinétique à base physiologique (Physiology based toxico-kinetics)

<sup>11</sup>Relation structure activité quantitative (Quantitative structure activity relationship)



Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013 adaptés. L'enjeu est une amélioration considérable du caractère prédictif de la toxicologie et la réduction des coûts par le partage de l'information.

#### **1.12.4. Modélisation des structures et processus biologiques**

La construction de modèles numériques de tissus et d'organes et la simulation de leur évolution au cours du développement est une des orientations actuelles très prometteuses de la modélisation. Ce sont souvent des organismes modèles qui sont l'objet de ces travaux. Une application possible est l'étude *in silico* de perturbations du développement normal. Cela permettrait de tester rapidement des molécules dans un système relativement complexe.

#### **1.12.5. Modélisation des écosystèmes**

L'intrusion d'une substance toxique, et a fortiori de plusieurs, dans un écosystème vient s'ajouter aux diverses modifications du biotope susceptibles de perturber la dynamique de la communauté. Cette dynamique est liée aux innombrables interactions entre les populations en termes de compétition pour l'accès aux ressources trophiques, à la lumière, l'eau, l'oxygène, la matière organique et minérale, l'habitat. Toute modification des traits biologiques des différents taxons induite par des toxiques est susceptible d'impact.

La gravité de cet impact est très difficile à prévoir d'autant que l'effet n'est en général renseigné que sur quelques individus sélectionnés pour leur aptitude à l'expérimentation au laboratoire. Il s'ajoute à cette difficulté une très grande variabilité génétique de la sensibilité aux toxiques, des clones différents d'une même espèce peuvent par exemple présenter des différences de sensibilité en termes de survie d'un facteur supérieur à 100. Les prédictions réalisées à partir des essais de laboratoire sont donc très peu représentatives de la réalité *in situ*.

La modélisation en écotoxicologie s'est longtemps appuyée sur des outils simples de prédiction d'exposition et d'effet au sein d'un écosystème modèle générique. Ainsi, via la résolution d'équations simples de fugacité et de cinétiques de dégradation, peut-on prédire grossièrement (facteur 10 à 100 près) la concentration d'une substance dans l'eau, le sol, le sédiment et l'atmosphère. Cette concentration environnementale prédite est elle-même comparée à une concentration, dite sans effet, construite à l'aide de quelques essais de laboratoire. Cette manière de procéder qui est utilisée pour la réglementation des produits chimiques dans le cadre du règlement REACH est largement insuffisante.

Aujourd'hui les chercheurs essaient de mettre au point des outils géo-référencés qui établissent des concentrations d'exposition localisées pour chacun des compartiments en tenant compte des cadastres d'émissions des substances, lorsqu'ils sont accessibles, et des propriétés des territoires concernés. L'observation au sein d'essais biologiques, ou l'estimation des impacts des substances sur les traits biologiques des taxons appartenant aux communautés exposées sur les territoires fournit les données d'entrées de modèles de fonctionnement des écosystèmes qui tiennent compte des interactions entre ces différents taxons. L'impact écotoxique est ainsi défini comme la cartographie du ratio entre exposition et vulnérabilité. Ces outils, encore au stade de la recherche permettront d'aborder à l'avenir les effets des stress environnementaux multiples en permettant de focaliser l'analyse sur le cocktail de contaminants effectivement présents et sur les communautés cibles à chaque lieu d'intérêt. Ils ouvrent la voie du remplacement d'une écotoxicologie générique qui considère tous les environnements comme équivalents à une écologie du stress chimique qui s'attache à protéger la biodiversité sur les territoires. Ils permettent enfin de tenir compte des sources diffuses de pollution actuellement encore très mal prises en compte.

L'apport des outils de l'information spatiale : télédétection, modélisation géo-référencée, systèmes d'information géographique est crucial pour l'émergence des outils de modélisation écotoxicologiques modernes. Leur calage sur des données environnementales existantes au sein de sites ateliers est nécessaire à leur validation. Les mésocosmes, véritables plate-formes d'essais sur des écosystèmes reconstitués, intermédiaires entre le laboratoire et le terrain sont des instruments précieux pour établir et tester les modèles qui relient les traits biologiques à l'évolution de la communauté.

### **1.13. Développer une analyse réflexive à l'égard des dispositifs passés et présents de prévention et de gestion des risques.**

Il s'agit ici de s'appuyer encore une fois sur les sciences humaines et sociales, et en particulier les sciences politiques, la sociologie des organisations, l'économie, le droit et l'histoire, pour analyser les dispositifs institutionnels de prévention et de gestion des risques (réglementations, organisations dédiées...), passés comme présents, afin de mieux apprécier leurs atouts et leurs failles, de mieux comprendre leurs (dys)fonctionnements. Il s'agira en particulier de s'intéresser aux points suivants :

#### **1.13.1. Comment évaluer le système actuel d'évaluation et de gestion des risques ?**

Ces dernières années ont été marquées par le renforcement de l'évaluation des risques (création des agences françaises de sécurité sanitaire en 1998 : Invs, Afsse devenue Afsset, qui a fusionné en 2010 avec l'Afssa pour créer l'Anses). Toutefois, si l'évaluation des risques a été renforcée, certaines crises ont échappé au système de détection mis en place (comme la canicule de 2003), sachant que dans le même temps ce renforcement de la surveillance sanitaire a induit une « chronicisation » des crises, qui tendent à devenir le « régime normal » de gestion des risques. En outre, dans le modèle français, l'évaluation et la gestion des risques restent séparées, ce qui peut poser des problèmes spécifiques.

#### **1.13.2. L'expertise scientifique : comment mieux articuler le savant et le politique ?**

Au cours des dernières années, plusieurs scandales ont mis en lumière le caractère très sensible de l'expertise scientifique, avec des problèmes de conflit d'intérêt et des cas de judiciarisation. Au-delà, l'expert devient une figure essentielle des politiques publiques, alors même que son statut et son rôle restent flous. Dans le domaine des risques environnementaux, les expertises menées aujourd'hui sont-elles bien contradictoires, transparentes et indépendantes ? Plus généralement, comment s'articulent la recherche et l'action publique dans ce domaine ? Comment les savoirs sont-ils produits, par qui et comment sont ils transmis, et comment sont ils reçus ?

#### **1.13.3. Que peuvent nous enseigner les crises passées ?**

Il est nécessaire de réaliser un retour d'expérience sur les crises sanitaires survenues ces dernières années, même si elles ne s'inscrivent pas toutes dans le périmètre « santé environnement » (crises de la vache folle, canicule, grippe H1N1...) afin d'en tirer des leçons pour éviter ou mieux gérer les crises à venir. Parmi les premiers constats qui sont à approfondir, ces exemples (souvent à ne pas suivre) montrent notamment que la gestion des crises sanitaires est aujourd'hui de plus en plus médiatisée et judiciarisée, qu'une mauvaise gestion d'un risque peut avoir des conséquences plus délétères que le risque lui-même, qu'une bonne prévention en amont est la meilleure garantie d'une bonne gestion de la crise, ou encore que la question de la place du citoyen et de la société civile dans la gestion des risques se pose avec acuité dès lors que la crise s'inscrit dans la durée.

#### **1.13.4. Comment prévenir efficacement les risques à un coût économiquement acceptable ?**

Cette question se pose avec une acuité particulière depuis la popularisation du « principe de précaution », inscrit dans le droit international depuis les années 1990. Ce principe est aujourd'hui systématiquement invoqué, de multiples manières, parfois très approximatives et contradictoires, en omettant les garde-fous initialement inscrits dans les textes législatifs (avec notamment la notion de précaution « proportionnée », et à un « coût acceptable »). Il importe donc de se réinterroger sur ce principe de précaution et sur ses conditions d'application. Plus généralement, il apparaît nécessaire de renforcer l'analyse économique dans ce domaine, en développant un déploiement conjoint des méthodes d'évaluations « économie de l'environnement » et « économie de la santé » en vue notamment de quantifier les coûts pour l'économie liés à l'amélioration des objectifs Santé – Environnement et d'aider à la prise en décision en cas de nécessité d'arbitrage (ex. : Pesticides / Agriculture / sécurité alimentaire – quantités et qualité / protection des milieux naturels).

#### **Programmes spécifiques**

Les objectifs scientifiques généraux énoncés ci-dessus et qui intéressent l'ensemble de la communauté peuvent être déclinés de manière plus spécifique concernant certains agents chimiques ou physiques ou biologiques et certaines cibles pathologiques ou écosystémiques. Des programmes plus spécifiques sont prévus dans ce cadre souvent avec des objectifs plus finalisés. L'initiative inter-alliances soutient le principe de la coexistence de programmes de financement généralistes et de programmes plus ciblés. Les programmes ciblés sont nécessaires pour créer des communautés scientifiques et des réservoirs d'experts sur de sujets majeurs de santé publique ou de risque environnemental. En complément, les programmes généralistes permettent d'aborder des recherches qui construisent les outils innovants et font évoluer les concepts des disciplines convoquées pour les programmes ciblés.

Le temps imparti pour la rédaction d'un plan d'action n'a pas permis une analyse fine et exhaustive des programmes internationaux. Il serait pertinent que dans le cadre de ce plan la dimension internationale de la recherche soit amplifiée. Nous illustrons cela dans le domaine des perturbateurs endocriniens (Chapitre 349 page 349 et proposons de confier à Antiopes, sous le contrôle des alliances, un travail approfondi de coopération internationale (Cf Action 4 : Pérenniser le réseau Antiopes avec une vision internationale page 359)

### **1.14. Les perturbateurs endocriniens et les produits de substitution.**

#### **1.14.1. Programmes nationaux**

Il y a plusieurs raisons majeures qui conduisent à faire un effort particulier sur les perturbateurs endocriniens (PE). Le récent rapport du Programme des nations unies pour l'environnement et de l'Organisation mondiale de la santé<sup>12</sup> constate que des troubles endocriniens sont fréquents et s'accroissent chez l'Homme, que des effets endocriniens sont constatés dans la faune sauvage, et que des substances à effet endocrinien sont identifiées au laboratoire. La baisse de la qualité du sperme des hommes jeunes (jusqu'à 40 % en 50 ans), l'accroissement des anomalies génitales, des cancers liés au système endocrinien, les troubles neurologiques liés à la thyroïde seraient liés à près de 800 substances chimiques suspectes dont seule une petite partie est connue sur le plan toxicologique. Ces constatations justifient un effort

---

<sup>12</sup>State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012 / edited by Åke Bergman, Jerrold J. Heindel, Susan Jobling, Karen A. Kidd and R. Thomas Zoeller. United Nations Environment Programme and the World Health Organization, 2013



Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013  
significatif qui devra être entrepris notamment dans le cadre du PNRPE à condition qu'il soit doté de façon récurrente et régulière. Cet effort de recherche concernera les domaines suivants :

- le mécanisme d'action. Les PE ont un mécanisme d'action original puisqu'ils interfèrent avec les mécanismes physiologiques et entraînent ainsi une toxicité. C'est sans doute ce qui explique des profils de dose-effet inhabituels. Dans ce sens, ils inaugurent un nouveau type de mécanisme par perturbation et sont des modèles pour certaines classes de toxiques. De plus, les PE ciblent particulièrement des phases vulnérables du cycle de vie des individus (foetus, puberté) ou, dans les milieux, des traits d'histoire de vie clés pour la dynamique des populations (reproduction, sexe-ratio).

Des produits chimiques courants. De très nombreux produits chimiques entrant dans la composition des plastiques, des conserves, de différentes préparations alimentaires ou cosmétiques voire médicamenteuses ont des propriétés de PE ou sont suspectés d'en avoir. De même, de nombreux Polluants Organiques Persistants et certains métaux ont une activité de perturbateurs endocriniens. Or les huit cent molécules concernées sont très peu renseignées, ce qui est préoccupant d'un point de vue de la santé publique.

Des questions spécifiques sont posées sur la définition, le rôle des mélanges, l'interaction avec l'épigénétique et les effets transgénérationnels. Une amélioration de la connaissance de ces substances, pour tout ce qui permet d'évaluer les risques, devra donc être engagée, de préférence de façon coordonnée à l'échelle internationale. Les PE constituent un objet de discussions à l'échelle européenne et mondiale, notamment du point de vue réglementaire, la France doit alimenter ce débat<sup>13</sup>. Une vigoureuse action de la France à l'international doit être engagée.

Les PE soulèvent la question des produits de substitution et de leur sécurité (notamment pour le Bisphénol A). Il est clair qu'un effort particulier doit être fait dans ce domaine et que la demande publique et celle des agences sont très fortes. Les tests réglementaires ne sont pas suffisants pour s'assurer de l'innocuité des alternatives au PE connus, il est donc nécessaire de mobiliser les laboratoires publics, ceux là-mêmes qui avaient mis en évidence la toxicité du BPA et des phtalates pour les tester. L'IFRES devrait avoir la capacité de répondre à cette demande par exemple dans le cadre d'un programme très spécifique soutenu par plusieurs ministères, instituts et agences à l'instar des NTP américains. Ce programme sera coordonné par le PNRPE avec un volet sur appel d'offre et un autre volet de coordination (sur commande)

#### **1.14.2. Programmes sur les PE aux USA**

Au niveau américain, plusieurs programmes d'envergure ont été soutenus :

##### **Agence de protection de l'environnement américaine (US EPA)**

Un programme de screening des perturbateurs endocriniens a été élaboré en 2005 (Endocrine Disruptor Screening Program-EDSP<sup>14</sup>) pour déterminer dans une première étape, avec une batterie de tests in vitro et in vivo, si certaines substances chimiques ont un effet de perturbation endocrinienne. Une première liste comportait 67 substances, sélectionnées parmi des substances phytopharmaceutiques ou susceptibles d'être présentes dans les eaux potables. Certains industriels français ont participé à ce programme. Une deuxième liste de 134 substances devrait être étudiée en 2013.

---

<sup>13</sup>A titre d'exemple un seul expert français était impliqué dans le travail international d'élaboration du rapport du PNUE et de l'OMS déjà cité !

<sup>14</sup><http://www.epa.gov/scipoly/oscpendo/>

### **ToxCast et Tox21**

Les programmes ToxCast et Tox 21 qui sont soutenus par plusieurs agences et instituts américains ont pour objectif la mise en évidence des effets de contaminants sur des l'expression des gènes (toxicogénomique) et sur un panel de voies de toxicité. Plusieurs centaines voire plusieurs milliers de produits chimiques ont été testés. Ce programme ne concerne pas uniquement les PE mais un panel plus large de contaminants.

### **Human toxome**

Le programme Toxome humain<sup>15</sup> soutenu par le NIH vise à appliquer les méthodes large spectre de la biologie systémique à l'étude de la toxicité des contaminants. Le périmètre de ce programme est plus large que celui des PE, mais les premiers travaux concerneront certains PE oestrogénomimétiques.

### **Autres programmes**

Des programmes associant secteur public et secteur privé (Hamner Institute<sup>16</sup>) ont des objectifs similaires et visent à identifier les tests permettant d'identifier rapidement les composés à caractère de PE. Le NIH/NIEHS soutient plusieurs programmes de toxicologie portant sur les PE. Ce soutien a permis un développement important de ces recherches aux Etats unis.

Il existe une certaine coordination entre l'ensemble de ces grands projets. Malgré l'importance de ces efforts, de nombreuses inconnues persistent et justifient les efforts à faire au niveau national. Les projets de plus grande envergure doivent quant à eux être coordonnés à une échelle internationale pour éviter les redondances.

#### **1.15. Les pesticides, y compris la Chlordécone.**

Les pesticides posent des problèmes particuliers qui justifient un volet spécifique. Ils ont été conçus au départ comme des poisons, puisqu'il s'agissait de protéger les cultures contre de nombreux parasites. Donc leur toxicité intrinsèque est élevée. Ces substances illustrent donc particulièrement bien la notion de risque du fait que, comme on ne peut en réduire la toxicité, c'est sur les facteurs de réduction de l'exposition, liée à leur devenir dans l'environnement et sur les lieux de travail qu'il faut concevoir les actions de prévention.

Un très grand effort doit être porté sur l'évaluation des risques pour les agriculteurs et les riverains des parcelles agricoles ainsi que pour les écosystèmes et la biodiversité (notamment les impacts sur les insectes pollinisateurs). Il convient pour cela de combiner épidémiologie, toxicologie, et expologie de façon coordonnée. Il est indispensable d'ajouter à cela un volet sciences humaines et sociales afin de comprendre également quelle est la part du comportement des acteurs et quels sont les leviers pour jouer sur ce point clé.

La contamination généralisée des eaux par les pesticides, soulignée dans le cadre de l'expertise collective coordonnée par l'Inra et le Cemagref (aujourd'hui Irstea) pousse à agir pour la préservation des milieux. Des outils de surveillance et de modélisation géoréférencés prédictifs précis doivent être développés afin de prévoir, dès la demande de mise sur le marché d'une formulation phytosanitaire quels seront les expositions et les impacts sur les sols, les eaux de surfaces et souterraines et l'atmosphère ainsi que les conséquences de ces expositions pour la santé et la biodiversité.

---

<sup>15</sup><http://humantoxome.com/>

<sup>16</sup><http://www.thehamner.org/>

La connaissance précise des risques à l'échelle des territoires ouvre le champ des actions de prévention, tant sur le plan sanitaire que vis-à-vis des écosystèmes. Les recherches sur les pesticides devront intégrer les outils mis au point pour proposer des mesures de gestion des pratiques agricoles (équipements de protection, modification des pulvérisateurs, zones tampon et bandes enherbées...) instruments de coercition et d'incitation qui pourront fonder les politiques publiques de réduction des risques.

Un programme du MEDDE, le programme Pesticides, partiellement financé par le plan Ecophyto est susceptible d'aborder ces questions. Le présent plan propose de renforcer ce programme et d'y inscrire explicitement les priorités ci-dessus.

Il faut également mentionner le cas de la Chlordécone qui fait l'objet d'un plan particulier. Ce plan illustre l'intérêt d'un appel à projets très orienté pour résoudre une question spécifique. Il est également exemplaire du coût de l'inaction environnementale et sanitaire puisqu'il s'agit aujourd'hui de gérer les conséquences catastrophiques d'une décision d'interdiction trop tardive d'un pesticide dont les effets délétères sont bien connus depuis longtemps.

Il ne faut pas oublier non plus que les Antilles sont aussi contaminées par d'autres pesticides et que la question des mélanges est d'actualité sur ces îles.

#### **1.16. Les nanomatériaux et particules fines.**

Les nanomatériaux préoccupent la population, posent des questions de réglementation à l'échelle française et internationale et présentent de nouveaux mécanismes de toxicité et de toxicocinétique qui sont loin d'être élucidés. Leurs propriétés de toxicité et leur évolution dans l'environnement ne sont plus seulement dépendantes de leur composition chimique mais également de leurs propriétés physiques, parfois difficiles à caractériser. L'évaluation des risques nécessite donc le développement de nouveaux concepts. Comme souvent les efforts consentis pour la recherche sur les risques liés à ces innovations technologiques majeures sont très faibles quand on les compare aux recherches sur le développement des technologies elles-mêmes<sup>17</sup>, ce fait est source de rejet et donc peut entraver le développement technologique et les bénéfices économiques ou même environnementaux subséquents. Il existe des programmes européens sur ce sujet, mais un financement dédié à partir de taxes sur les industriels à l'instar des radiofréquences serait parfaitement justifié. Les points suivants méritent d'être développés :

- **Particules fines :** Les connaissances ne sont pas complètement absentes dans le domaine des risques liés aux particules fines, on sait notamment que les particules liées à la combustion des moteurs diesel et des foyers ouverts de cheminées domestiques ont un impact sanitaire majeur. Les plus gros efforts de recherche doivent certainement être portés d'une part sur la caractérisation, la compréhension et la modélisation des émissions ou des processus de formation de particules atmosphériques ainsi que leurs comportements physico-chimiques dans l'atmosphère, d'autre part sur leurs effets toxiques propres et les mécanismes impliqués. De fait, les aérosols représentent aujourd'hui la classe de polluants atmosphériques la plus préoccupante en matière de santé publique et d'impact environnemental. De par la

---

<sup>17</sup>L'Agence Européenne de l'environnement estime ceux-ci inférieurs à 1 % dans une étude : <http://www.eea.europa.eu/publications/late-lessons-2> : « Over the past decade, public research funding in the European Union on nanotechnology, biotechnology as well as Information and Communications Technology (ICT) is heavily biased towards product development with about 1 % being spent on their potential hazards. A more equal division of funding between known and emerging issues, and between products and their hazards, would enrich science and help avoid future harm to people and ecosystems and to the long term economic success of those technologies. »

Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013

multiplicité de leurs sources d'émissions (mal connues) et de leurs processus de formation, elles ont une composition chimique complexe et insuffisamment documentée. On connaît mal les mécanismes de formation d'aérosols organiques secondaires faute de moyens et méthodes disponibles permettant de décrire les processus de formation (nucléation, condensation, agglomération,...) les précurseurs et leur évolution spatiale et temporelle. Des recherches doivent également être conduites pour mieux connaître leurs effets sur la santé via le développement d'outils de toxicologie prédictive. Pour cela une meilleure connaissance de leurs mécanismes d'action est nécessaire. De plus, il est nécessaire de développer des systèmes de caractérisation des expositions personnelles pour améliorer la connaissance des relations causales dans les études épidémiologiques.

Les nanotechnologies mettent en œuvre une grande diversité de matériaux particuliers naturels ou synthétiques à base d'oxydes métalliques (TiO<sub>2</sub>, CeO<sub>2</sub>, FeO, etc.), de molécules organiques ou hybrides organiques et inorganiques. Ils peuvent aussi avoir une structure à base d'assemblages bio-macromoléculaires.

De très nombreux paramètres sont invoqués dans les mécanismes de toxicité des nanomatériaux, l'identification du ou des facteurs prépondérants dans divers modèles biologiques est un enjeu majeur des recherches en toxicologie. De par leur taille et leur structure, ces particules soulèvent de nouvelles questions non encore résolues quant à leurs mécanismes d'action. Il est nécessaire de développer des appareils et des méthodes de mesure spécifiques à chaque type de nanoparticule afin d'obtenir une caractérisation précise, d'abaisser les limites de détection et développer des systèmes normatifs de concentrations ou d'indicateurs d'activités biologiques limites. L'étude des mécanismes du devenir des nanoparticules dans les différents milieux doit également être renforcée. Les études de toxicité devront se concentrer sur les effets à long terme d'expositions chroniques aux faibles doses. Les études de cycle de vie des nanomatériaux manufacturés devront être systématiquement entreprises.

### **1.17. Les ondes électromagnétiques.**

Dans le domaine des champs électromagnétiques de basses fréquences (ELF) les questions de recherche portent sur la compréhension des mécanismes explicatifs des effets éventuels des champs environnementaux de faible puissance sur la leucémie chez l'enfant. Il convient de développer des méthodes et des modèles in vitro et in vivo pour étudier ces effets.

En ce qui concerne les radiofréquences c'est un sujet qui fait l'objet de fortes controverses. Plus que dans d'autres domaines, il y a une forte demande pour une recherche indépendante sur financement public. Les questions concernent la recherche d'effet sur les personnes exposées, notamment à travers des études épidémiologiques (tumeurs, maladies neurodégénératives, effets sur la reproduction,...), la recherche de mécanismes non thermiques par lesquels les ondes pourraient avoir des effets biologiques.

Les micro-ondes de forte puissance (MFP) connaissent un fort développement dans des applications militaires et civiles sécuritaires (anti-terrorisme, anti-manifestation, radars aéronautiques). Il est important de réaliser des travaux de recherche sur leurs effets biologiques et sanitaires potentiels.

Sur ce sujet un mécanisme de financement intéressant a été mis au point, il implique les industriels potentiellement pollueurs sous la forme d'une taxe radiofréquences dont le produit est mis en commun par l'ANSES qui organise la recherche via l'appel PNREST. ce mécanisme devra être maintenu pendant ce plan.

### **1.18. Les substances radioactives / les rayonnements ionisants**

Les effets résultant d'expositions à de faibles doses de rayonnements ionisants font l'objet d'une prise de conscience et de préoccupations croissantes de la société, non seulement pour les populations humaines exposées (public, travailleurs, patients), mais aussi pour les espèces non humaines représentatives de la biodiversité. Les enjeux associés sont majeurs et renforcés (i) par le retour d'expérience de l'accident de la centrale de Fukushima Daiichi et ses conséquences environnementales et sanitaires, (ii) par les implications économiques, industrielles et sociétales de la situation unique de la France, pays fortement nucléarisé, et (iii) la perspective liée au maintien, voire à l'expansion, des programmes futurs de l'industrie nucléaire au niveau international (mise en place de nouvelles installations telles que l'EPR, démantèlement d'installations anciennes, mise en œuvre de sites de stockage de déchets, gestion d'anciens sites miniers d'uranium...).

Les questions de recherche portent pour l'homme et les espèces non humaines, sur la toxico-cinétique (nature physico-chimique des contaminants, voies de transferts, devenir des radionucléides au sein des organismes impactés) et la toxicodynamique (modifications biologiques des cibles moléculaires, cellulaires et tissulaires), de manière à aboutir à terme à une vision intégrée des conséquences d'expositions chroniques sur les principales fonctions physiologiques des individus et groupes d'individus impactés (populations, voire communautés pour les écosystèmes). L'un des défis identifiés par les agendas stratégiques de recherche en Europe dans ce domaine est la mise en œuvre d'outils de criblage haut débit et d'approches avancées utilisant des biomarqueurs spécifiques pour qualifier et quantifier les dommages du génome et de l'épigénome afin d'explorer de nouvelles pistes pour comprendre les mécanismes gouvernant la propagation des réponses multi-échelles d'organisation du vivant et les réponses multi-générationnelles des populations d'espèces non-humaines pertinentes lors de leur exposition chronique (effet maternel, effets héréditaires, réponses adaptatives, instabilité génomique).

Une autre question de recherche prioritaire revient à mettre en évidence les facteurs biologiques influençant les différences de radiosensibilité au sein d'une espèce (e.g., entre les divers types cellulaires, les divers tissus, les différents stades du cycle de vie, les différents individus) et entre espèces (e.g., facteurs écologiques décrivant les traits d'histoire de vie, les habitats, les positions au sein des réseaux trophiques) ; ces connaissances sont nécessaires pour inférer les effets toxiques d'une espèce à l'autre sur des bases rationnelles en s'appuyant sur des concepts de modélisation intégrée pour extrapoler les signaux issus des modes d'action moléculaires jusqu'à des fonctions biologiques ou traits d'histoire de vie (et conséquences populationnelles) : modèle de dynamique du budget énergétique et approche de type « biologie des systèmes ».

### **1.19. OGM, biologie synthétique et ingénierie biologique**

Le développement des organismes génétiquement modifiés ou de la biologie synthétique est aujourd'hui en latence dans notre pays. Dès lors que des innovations dans ce domaine porteraient de réels bénéfices sociaux (e.g. plantes résistantes à la sécheresse ou aux ravageurs des cultures, production de médicaments, organismes producteurs d'énergie stockable,) et que leur exploitation serait envisagée, la question des risques serait au premier plan, comme elle l'a été pour certains OGM encore récemment. Les questions de recherche, permettant d'apporter des connaissances sur l'évaluation des risques en amont, portent sur les enjeux suivants : évaluation de la stabilité des transgènes dans l'environnement et des mécanismes de leur transfert à d'autres organismes ; compétition entre OGM ou 'organismes synthétiques' et



Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013  
espèces ou génotypes 'sauvages' ; effets directs ou indirects sur la biodiversité cultivée et sauvage ; conséquences écologiques et socio-économiques ; impact des OGM sur la santé des consommateurs ; définition des conditions d'une coexistence éventuelle des cultures OGM et non OGM ; limites scientifiques et psycho-sociologiques de l'ingénierie du vivant, perception sociale du risque biologique.

Au moment où l'enjeu des énergies renouvelables se renforce considérablement, notamment du fait des émissions de gaz à effet de serre liés à la combustion des combustibles fossiles, certaines innovations issues des biotechnologies, comme les « Electrocarburants ou Electrofuels<sup>18</sup> » pourraient bien convaincre de leur intérêt économique et environnemental. Ces électrocarburants utilisent des micro-organismes génétiquement modifiés afin de convertir de l'énergie électrique en carburant liquide.

Dans l'hypothèse d'une origine photovoltaïque de l'électricité le rendement surfacique serait augmenté d'un facteur 10 par rapport aux agrocarburants. Ce double dividende de telles innovations : production de carburant liquide à partir d'énergie solaire et stockage d'électricité lèvera certainement les réticences sur les bénéfices sociaux, Une condition importante est que les études sur le risque précèdent la diffusion de ces organismes. Il convient donc d'anticiper les études de risques écologiques et sanitaires pour les biotechnologies par le lancement dès aujourd'hui des programmes de recherche idoines.

#### **1.20. Voies d'exposition : air, eaux, sols, alimentation**

Une confusion fréquente chez les non-spécialistes du domaine est celle entre le risque et le danger. Si, bien entendu, il convient de connaître les dangers liés aux substances chimiques présentes dans l'environnement, c'est-à-dire les effets négatifs qu'elles sont susceptibles de provoquer sur les humains et sur les écosystèmes, ces effets ne se produiront qu'en cas d'exposition aux toxiques. Le volet exposition est donc l'autre clé de l'évaluation des risques en santé-environnement. Ce facteur exposition dépend notamment de trois grandes familles de paramètres : les nombreuses sources d'émission de substances chimiques ; les transferts des substances entre les différents compartiments de l'environnement (sols naturels et artificialisés, eaux de surface et souterraines, océans et mers, sédiments des milieux aquatiques, atmosphère locale et planétaire et biosphère) ; les différentes transformations des substances chimiques dans les différents compartiments, notamment biologiques, pouvant conduire à la dégradation ou à la modification des produits initialement émis.

L'approche la plus classique est celle de la chimie analytique dont les derniers développements autorisent la détection et la quantification d'un nombre toujours plus élevé de substances à des concentrations de plus en plus faibles dans différentes matrices. Cette approche restera absolument fondamentale et de nombreux nouveaux développements sont attendus, notamment pour les épidémiologistes, lesquels ont besoin de tracer les expositions des individus afin d'inférer sur les causes des pathologies observées. A cet égard un programme de recherche en chimie analytique environnementale, intégré au département chargé de la recherche en chimie à l'ANR, serait le bienvenu afin de soutenir les nombreuses initiatives de structuration de plateformes de recherche dans le domaine.

Une approche plus directement prédictive est celle de la modélisation qui, si elle ne remplace pas l'analyse chimique car elle ne pourra jamais prétendre au même niveau de précision, a l'avantage de prédire le devenir des substances toxiques avant<sup>19</sup>

---

<sup>18</sup>Un programme de l'Arpa (Advanced Research Projects Agency) du Département de l'énergie (DOE) des États-Unis : <http://arpa-e.energy.gov/?q=arpa-e-site-page/view-programs>

<sup>19</sup>Cet « avant » est un excès de langage qui s'applique aussi à des substances qui ne seront

Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013  
qu'elles soient présentes dans l'environnement. Aujourd'hui la tendance est aux modélisations géo-référencées et à la mise en place de grandes banques de données géoréférencées qui utilisent toutes les techniques de l'information spatiale pour inférer la présence de substances au sein des compartiments. Les initiatives de Météo France, du BRGM, de l'Ineris et d'Irstea dans le domaine (CF Annexe) sont à soutenir.

### 1.21. Les pathologies

**Le Cancer.** L'étude des effets de l'environnement sur le cancer est relativement ancienne. Elle était traditionnellement axée sur les effets génotoxiques. Plus récemment, de nouveaux mécanismes d'action ont été révélés, notamment les effets sur le cycle cellulaire, les propriétés de migration et d'adhérence, sur le système immunitaire et l'interaction entre les cellules cancéreuses et leur environnement immédiat

De plus, des effets plus systémiques ont été mis en évidence notamment pour les cancers hormono-dépendants. Enfin, le rôle de l'épigénétique est évoqué. L'ensemble de ces observations a induit des travaux supplémentaires visant à comprendre les mécanismes, identifier des biomarqueurs, des populations vulnérables et des cibles thérapeutiques. L'INCa, conscient des nécessités de recherche dans le domaine environnement santé prévoit 15% de ses dotations pour ce domaine. L'IFRES pourra être l'interlocuteur privilégié de l'INCa et de l'ITMO Cancer pour cette orientation.

**Nutrition, Obésité et pathologies métaboliques.** Des arguments de plus en plus solides établissent des liens entre certains polluants et contaminants et l'apparition de pathologies métabolique et le développement de l'obésité. Le rôle du tissu adipeux dans le stockage et la libération de polluants est particulièrement étudié. Certains polluants favorisent l'inflammation de ce tissu, alors que d'autres jouent un rôle dans la programmation au cours de la période foetale de l'obésité à l'âge adulte (« obésogènes »). L'IFRES pourra être l'interlocuteur du plan obésité et du Programme National Nutrition et Santé pour ces aspects.

**Maladies neurologiques et neurocomportementales.** Dans ce cas aussi, il existe des arguments expérimentaux et des données cliniques et épidémiologiques suggérant un rôle de l'environnement dans le développement cognitif et neurologique. Par ailleurs, certains polluants sont suspectés d'avoir des effets sur les maladies neurodégénératives et sur certaines maladies psychiatriques, même si la force de ces arguments est inégale. Il est important d'explorer ces effets et de les analyser. L'IFRES pourra interagir avec différents réseaux et avec la fondation Alzheimer.

**Reproduction et Fertilité.** Ces aspects sont en général étudiés dans le cadre des perturbateurs endocriniens, mais il est important de rappeler que divers mécanismes toxiques sont à l'œuvre.

**Immunité.** Il s'agit d'une cible qui est explorée depuis quelques années. Il existe une interaction entre les défenses contre les xénobiotiques et les défenses contre les agents infectieux et les protéines. Les effets des polluants et contaminants sur le système immunitaire pourraient expliquer les interactions multi-stress qui sont parfois observés.

---

jamais présentes dans l'environnement, précisément parce que la modélisation de leur devenir a été suffisamment prédictive pour fonder, dans une logique préventive, la décision de les proscrire !

## **1.22. Méthodes alternatives à l'expérimentation animale**

Ces aspects sont traités par le GIS Méthodes alternatives et il ne faut pas multiplier les intervenants. Il est proposé de soutenir ce GIS pour progresser dans ce domaine et pour pouvoir renforcer la présence française au niveau européen et international

### ***Structurer la recherche pour éclairer les politiques publiques***

Le renforcement de la toxicologie et de l'écotoxicologie dans un objectif de prévention, en interaction avec l'épidémiologie et les SHS, est une nécessité identifiée dans la feuille de route de la conférence environnementale. Nous avons vu, dans la première partie, les nombreux enjeux scientifiques qui s'attachent à ce thème. Le plan d'action aborde dans cette deuxième partie les éléments concrets de mise en œuvre. Cela concerne la structuration de la recherche ; l'augmentation progressive des capacités des laboratoires ; la formation initiale et continue et l'expertise dont nous voulons accroître la mobilisation au service des pouvoirs publics et des industriels. Nous proposons également un suivi du plan d'action avec un rapport annuel d'évaluation remis par les alliances.

Dans un contexte de stabilité globale du budget de la recherche publique nous proposons plusieurs éléments d'évolution des moyens affectés à la thématique, ce qui suppose un redéploiement à partir des crédits existants au sein de la mission interministérielle de recherche et d'enseignement supérieur (MIREs). Ce redéploiement concerne les ministères en responsabilité de financer la recherche, l'ANR et les organismes dans le cadre de leur contrat d'objectifs et des engagements affichés dans le cadre des alliances.

## **1.23. Organisation générale : Initiative nationale interalliances**

Nous proposons une Initiative Française pour la Recherche en Santé et Environnement de nature et de gouvernance souples, par exemple sous forme d'un simple accord de partenariat entre les alliances. Cette Initiative s'appuiera sur les organismes, les agences et différentes actions incitatives gouvernementales pour dégager des moyens humains et matériels pour la réalisation de ses missions.

### **1.23.1. Objectifs :**

L'objectif principal de ce plan est la définition d'une stratégie nationale, la coordination et l'impulsion de la recherche dans le domaine Santé et Environnement. L'Initiative pourra s'appuyer sur des réseaux existants et constituer de nouveaux réseaux : Antiopes, réseau de plate-formes PEPITE, réseau de modélisateurs, de chercheurs SHS du domaine, etc. L'IFRES identifiera et soutiendra le renforcement de quelques sites de recherche et de pôles régionaux dans le domaine pour les hisser à un niveau international.

Le plan vise également l'appui scientifique aux programmes de financement pour s'assurer du volume des moyens accordés, de leur complémentarité et de leur exhaustivité pour réaliser les objectifs prévus :

Appui aux ministères concernés, à l'ANR, l'ANSES, l'INCA, etc.

Interaction et point d'appui scientifique aux différents plans dans les domaines de la santé et dans ceux de l'environnement (Plans Cancer, Obésité, Alzheimer, écophyto, etc.)

Interaction avec les agences sanitaires et les EPIC pour renforcer la position de la France dans le réglementaire. Il peut s'agir notamment de conduire et de soutenir une contribution française à des projets ambitieux internationaux, un laboratoire de validation des techniques utilisables pour la réglementation des risques, de soutenir la formation d'experts pour des instances internationales, etc.



Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013  
Représentation au niveau international pour des questions relevant de la recherche en environnement et santé : Europe, NIEHS, Asie

Constitution d'un guichet unique pour les industriels et soutien des besoins des PME pour le développement de leurs nouveaux produits.

Impulsion du développement de la formation et de l'expertise dans le domaine en interagissant avec les pôles universitaires.

### **1.23.2. Gouvernance :**

Une assemblée d'experts issue du GIA actuel, d'experts de l'ITMO Santé publique, du GT9 « Risques naturels et écotoxiques » d'Allenvi, et de l'alliance Athéna. Cette assemblée comprend aussi les représentants de l'ANR, des ministères et des agences, de l'Inca et des représentants des autres plans pertinents. Rôle dans la définition de la stratégie et le suivi. Cette assemblée assez large est chargée de maintenir la cohésion du système et la participation de tous les acteurs concernés. Elle se réunira au moins une fois par an. Un bureau d'une dizaine de personnes issu de l'assemblée pour les autres missions citées ci-dessus. Ce bureau sera animé par des représentants des 3 alliances

### **1.23.3. La question des moyens**

La question des moyens financiers à déployer pour la mise en œuvre du plan d'action a été évoquée dès l'initiation de ce travail. Le représentant du ministère chargé de la recherche à la réunion initiale du groupe de travail a indiqué qu'il n'y aurait pas de moyen supplémentaire. Le financement du plan d'action ne peut donc s'appuyer que sur un redéploiement de crédits. Cette mobilisation des crédits implique donc pour chacune des parties prenantes d'opérer des choix, ce qui veut dire concrètement de réduire certaines activités au profit des objectifs de ce plan.

Ainsi, le système de gouvernance de l'Initiative aura-t-il un rôle majeur de vérification de la mobilisation des crédits de chacun des organismes impliqués.

Cette mobilisation dans un contexte budgétaire tendu constitue le point le plus difficile du plan d'action. Le développement de la toxicologie et de l'écotoxicologie, auquel il convient d'ajouter aujourd'hui l'épidémiologie et les sciences humaines et sociales a déjà fait l'objet de plusieurs initiatives politiques dans le passé. Le Grenelle de l'environnement avait identifié la toxicologie et l'écotoxicologie comme des priorités fortes au sein d'une recherche environnementale qui devait croître significativement. Le comité opérationnel recherche avait prévu 200M€ sur quatre ans pour des programmes de l'ANR. Le ministère chargé de l'écologie devait lancer des recherches sur les risques liés aux OGM et soutenir le développement de la toxicologie et l'écotoxicologie en s'appuyant sur l'Ineris. Le bilan de ces engagements est très décevant. Le département Écosystèmes et développement durable de l'ANR concerné a vu ses crédits diminuer drastiquement (de 60,1 M€ en 2008 à 31,5 M€ en 2011<sup>20</sup>), le service de la recherche du ministère chargé de l'écologie a vu ses crédits incitatifs de recherche divisés par plus de deux (de 18 M€ en 2010 à 8 M€ en 2013) et le financement spécifique de l'Ineris est passé de 5 M€ en 2008 à 1 M€ aujourd'hui. Il est important de souligner que cette forte baisse des crédits s'est produite alors que l'ensemble des crédits publics de recherche augmentait légèrement.

Ainsi, concevoir un tel plan d'action aujourd'hui implique la mobilisation de toutes les entités responsables de l'affectation de crédits publics de recherche. Les organismes de recherche et les agences de financement de la recherche doivent s'engager à mettre en priorité le financement des actions de ce plan, sous la coordination des

---

<sup>20</sup>PLF 2013. Rapport sur les politiques nationales de recherche et de formations supérieures. P.37.

Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013 alliances. Dans le même temps les ministères concernés doivent utiliser toutes les marges de manœuvre de la gestion de la MIREs pour faciliter la mise en œuvre de ce plan. Ainsi avons-nous indiqué pour chacune des actions de ce plan les opérateurs concernés et les leviers à actionner afin de le mettre en œuvre. Cet ensemble d'actions est récapitulé dans le tableau 5 page 57.

## **1.24. Le plan d'action**

Le plan d'action est structuré en quatre missions qui comportent en tout 16 actions complétées par deux actions de suivi. Les quatre missions correspondent aux grands enjeux que nous avons identifiés : structurer la recherche, programmer les recherches et valoriser les recherches par l'expertise.

### **1.24.1. Mission 1 : Renforcer les capacités de recherche.**

Si la toxicologie et l'écotoxicologie sont le plus souvent citées comme disciplines concernées par la prédiction des effets des substances toxiques dans l'environnement, la vision exhaustive de ce champ dépend également d'autres disciplines comme l'épidémiologie et les sciences humaines et sociales. L'ensemble ainsi consolidé doit pouvoir s'appuyer sur de grandes plate-formes expérimentales partagées. Cette première mission propose les actions de renforcement des capacités nécessaires.

#### **Action 1 : Renforcer l'épidémiologie**

L'essentiel de l'épidémiologie du domaine est comprise dans l'ITMO Santé Publique, où elle interagit avec d'autres disciplines ; il ne semble donc pas nécessaire d'organiser des réseaux dans ce domaine précis.

En revanche, l'épidémiologie pourrait bénéficier des initiatives de l'Anses dans le domaine européen avec le programme EnvHealth et une évolution possible vers un dispositif plus ambitieux (Eranet nouvelle formule, Initiative de programmation conjointe, Article 185<sup>21</sup>...). Il y a aussi des besoins de soutien de cohortes environnementales notamment celles qui prennent en compte la période foetale.

#### **Action 2 : Renforcer les Sciences humaines et Sociales dans le champ environnement, santé et toxicité**

Le renforcement des SHS dans ce domaine précis est réclamé par l'ensemble de la communauté. Etant donné son éparpillement, cette constellation de disciplines (économie, sociologie, psychologie, droit, histoire...) pourrait bénéficier d'un regroupement au sein d'un réseau qui, à l'image d'Antiopes, serait en mesure de faire des propositions de projets ambitieux et pluridisciplinaires. Mais ce réseau ne devrait pas seulement être force de proposition autonome : il serait souhaitable que, pour chaque projet mené dans le cadre de l'Initiative Française pour la Recherche en Santé et Environnement, un volet SHS soit systématiquement envisagé, en particulier pour mener une analyse réflexive sur l'action publique et la production de connaissances, et pour évaluer l'impact du projet sur les inégalités sociales..

#### **Action 3 : Renforcer les plate-formes de recherche**

Le GIA avait réalisé précédemment une analyse exhaustive des plate-formes et plateaux technologiques dans le domaine dans le cadre du programme PEPITE (voir rapport en annexe). Il est proposé le renforcement de certains plateaux techniques grâce notamment au programme IBISA et à l'engagement des organismes de recherche et des universités à déployer du personnel et des moyens notamment en équipement selon les politiques des différents établissements. Les plateaux les plus

---

<sup>21</sup>L'article 185 du traité de l'Union européenne (ex article 169) permet à l'union européenne d'abonder financièrement des initiatives des états membres dès lors que le parlement européen et la commissions s'accordent pour le faire.

Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013

susceptibles de recevoir ce type de soutien sont clairement indiqués dans le rapport du GIA sur les plate-formes (en annexe). Par ailleurs, la mise en réseau de ces plate-formes serait très utile pour harmoniser leur développement et éviter les doublons inutiles. Cela peut se faire dans le cadre d'Antiopes pour ne pas multiplier les réseaux. Par ailleurs, une attention et un soutien particulier doivent être donnés aux technologies in silico qui bénéficieraient aussi d'une bonne coordination, de création de postes et de moyens.

#### **1.24.2. Mission 2 : organisation de réseaux capables de mener des projets d'envergure nationale ou internationale.**

Le domaine santé environnement se prête à des projets de grande envergure comme nous l'avons évoqué dans les objectifs scientifiques. Il s'agit notamment de l'application de la biologie systémique pour définir les grandes voies de toxicité, les effets des mélanges, les vulnérabilités. Ces projets peuvent avoir des implications directes en termes réglementaires. Ces projets sont au niveau européen et international, mais une organisation au niveau national est nécessaire pour initier ces projets, donner un effet levier, être l'interlocuteur de réseaux équivalents internationaux et participer à des demandes de financements internationaux.

#### **Action 4 : Pérenniser le réseau Antiopes avec une vision internationale**

Le réseau Antiopes est orienté vers la toxicologie et l'écotoxicologie prédictives et répond ainsi à une partie des missions de cette initiative. Il a déjà fait ses preuves dans la gestion de projets nationaux dans ce cadre. Il doit être pérennisé pour construire des projets ambitieux susceptibles de générer des financements européens et internationaux dans l'avenir. Cependant un amorçage est nécessaire pour crédibiliser ce réseau à l'échelle internationale.

En pratique les thématiques que ce réseau pourrait aborder sont :

- Toxicologie et écotoxicologie systémique et prédictive : identifier les voies de toxicité majeures grâce à des approches de biologie systémique. Des initiatives internationales sont déjà prises dans ce domaine (projet Toxome humain, Johns Hopkins) ; le réseau pourrait intégrer ces efforts, puis participer à des demandes de fonds et avoir une position de co-leadership au niveau européen.
- Organiser la recherche d'effets toxiques de substituants aux perturbateurs endocriniens (par exemple substituants au BPA) ; le réseau est bien armé pour mobiliser la recherche française dans le domaine et participer à un effort international. Le réseau devrait aussi s'ouvrir plus vers l'écotoxicologie et proposer des projets d'envergure dans ce domaine.
- En interaction avec d'autres réseaux, notamment en santé publique et en écologie, le réseau peut contribuer à des efforts pour l'étude de la vulnérabilité des populations et des écosystèmes. De même, il pourra contribuer aux travaux sur les effets des stress multiples.

Ces dernières années, le réseau Antiopes a surtout reçu des financements du MEDDE par l'intermédiaire de l'Ineris dans le cadre du programme 190 de la MIRES. Ces fonds sont à présent épuisés. Avec les nouveaux objectifs ambitieux du réseau, un financement conséquent devrait être mobilisé par redéploiement et fléchage des financements au sein de la MIRES vers le programme 190 auquel pourrait s'ajouter, selon les projets, des aides d'autres origines. L'objectif à terme est de permettre à ce réseau de solliciter des financements internationaux avec des réseaux équivalents étrangers.

Sur le plan international nous proposons qu'Antiopes soit chargé par les alliances d'une mission de recensement actif des programmes internationaux dans le domaine de ce plan d'action. Le terme « actif » fait référence au fait qu'il ne s'agit pas seulement

Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013  
d'un travail de compilation d'informations mais qu'il est complété par une série de prises de contact avec les responsables de ces programmes et de propositions de mise en commun des efforts et de coordination entre ces programmes. Ceux-ci pourront prendre des formes diverses comme des accords pour partager les substances à étudier, des programmes et projets de recherche communs, des ateliers de travail ou des colloques communs. Cette action nécessitera une coordination étroite avec les agences de financement nationales, la commission européenne, l'OMS et le PNUE.

#### **Action 5 : Renforcer les sites et les pôles régionaux**

Malgré la présence de très bonnes équipes de recherche, un des handicaps de la France est l'absence de grands centres de recherche dans le domaine atteignant un niveau international. L'IFRES devrait soutenir le développement de ces sites et de pôles régionaux dans cet objectif. Il existe plusieurs opérateurs proposant notamment des chaires qui peuvent être utilisés (ANR). De même les organismes et les universités peuvent être sollicités (Avenir-Atipe, chaire organisme université). Le rôle de l'IFRES sera de soutenir ces demandes en montrant leur rôle dans le développement de la discipline au niveau national et en soutenant les collaborations scientifiques.

#### **Action 6 : Coordonner les efforts des organismes et universités**

Pour atteindre les objectifs cités ci-dessus, il sera nécessaire d'aboutir à une coordination des efforts des organismes et des universités. Des soutiens à des réseaux, des plate-formes ou des centres de recherche peuvent être inscrits dans les contrats d'objectifs ou les contrats quinquennaux avec une différenciation des organismes selon leur stratégie dans le domaine. Ces engagements peuvent prendre la forme de bourses de thèses, d'engagements de priorisation des postes plus ou moins précis en fonction des pratiques d'affectation des priorités de recrutement ainsi que l'attribution de moyens et d'équipements.

#### **Action 7 : Créer un centre de prévalidation méthodologique**

Une partie des efforts de recherche ira vers la mise au point de tests in vitro ou in silico pour prédire la toxicité et remplacer progressivement, en tout cas optimiser l'expérimentation animale. Nos laboratoires sont assez bien armés pour concevoir ces tests, mais pas pour valider les méthodes de manière à pouvoir les proposer à l'OCDE. Un laboratoire national de pré-validation serait particulièrement utile pour cette étape-là. Il augmenterait la valorisation de la recherche française. Ce laboratoire devrait être associé à Antiope, mais il doit surtout être hébergé par un organisme comme l'Ineris.

**Mission 3 : programmation et soutien à des appels d'offres nationaux et régionaux**

L'analyse des objectifs scientifiques montre que des travaux de recherche sont nécessaires dans des domaines assez généraux comme les mécanismes, les études de la vulnérabilité, l'interaction entre différents stress et des domaines plus spécifiques de certaines familles de toxiques. Il nous semble donc important de prévoir des outils de financement dans ces deux cas. Nous sommes plus préoccupés par la pérennisation d'outils existants plutôt que par la création de nouveaux outils.

#### **Action 8 : Créer un programme de cinq ans à l'ANR**

Il nous paraît normal que l'ANR, Agence de financement de la Recherche en France, consacre des moyens spécifiques à un domaine aussi essentiel que l'Environnement Santé. D'autres pays comme les USA (NIEHS, NIOSH), y consacrent une part importante du budget de la recherche. Les programmes de l'ANR dans le domaine santé, environnement et toxicité ont pris plusieurs formes : SEST, CES puis CESA. Ces programmes ont permis de consolider la communauté. Ils ne continueront à jouer ce rôle que s'il y a une pérennisation sur un temps assez long. Nous pensons qu'un

Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013  
programme de ce type de 5 ans remplirait cet objectif. Certains projets du domaine santé environnement pourraient aussi être financés dans d'autres programmes de l'ANR.

Plusieurs types de programmes ANR peuvent être envisagés :

1- Des projets focalisés dans le cadre d'AP traditionnels :

Programme Toxiques Environnement et Santé d'une durée de 5 ans. Ce programme recouvrirait les axes de CESA en renforçant l'épidémiologie et les SHS. Il est important de distinguer ce programme des autres programmes de financement de ce domaine. Nous proposons qu'il privilégie les projets à risque, d'une grande originalité, technologiquement innovants et multidisciplinaires. Bien que, dans ce domaine, les perspectives d'application sont importantes, ce programme financerait des projets en amont qui s'appuient sur une bonne base fondamentale. Les projets plus focalisés pourraient s'adresser aux programmes plus spécifiques. Nous estimons qu'un budget de 10 M€ serait optimal pour ce programme.

Autres programmes ANR. Etant donnée la très grande diversité du domaine, il est normal que certains projets soient adressés à d'autres programmes ANR. Notamment certains projets du domaine pourraient être financés par les appels d'offre sur les Déterminants sociaux des inégalités, la chimie (chimie verte), les nanotechnologies, etc.

2- Des projets ambitieux regroupant plusieurs équipes de haut niveau, idéalement multidisciplinaires pour progresser rapidement dans un domaine prioritaire pour la recherche (épigénétique, critères de substitution, etc.) Ces projets peuvent recevoir l'appui d'autres organismes ou agences (par exemple l'ANSES ou l'ITMO cancer).

3- Des projets de type ERAnet dans lesquels l'ANR jouerait un rôle pilote. Là aussi une collaboration avec d'autres organismes et agences est envisageable. Les thématiques peuvent dépendre des équipes françaises et européennes. Parmi les thèmes possibles : La toxicologie et l'écotoxicologie systémiques; la validation d'un nouveau modèle de toxicité (invertébré, ingénierie cellulaire, etc.).

#### **Action 9 : Soutenir le Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE)**

Les perturbateurs endocriniens ont une importance considérable en santé publique. Ils agissent selon de nouveaux mécanismes de toxicité qui pourraient concerner de très nombreux autres toxiques. Un programme spécifique sur les PE serait tout à fait approprié d'autant qu'il y a des efforts de réglementation qui nécessitent une activité de recherche ciblée. Ce programme soutenu par le MEDDE et de nature multidisciplinaire devrait être pérennisé. Il devrait financer des travaux ciblés sur ces molécules. Un de ses objectifs est de combler les lacunes dans ce domaine et de contribuer ainsi à la décision publique. Un rythme annuel serait optimal et au moins bisannuel. Un budget de 2 M€ serait souhaitable. Cette proposition est conforme à celle qui est en cours d'élaboration dans le cadre de la stratégie nationale sur les PE.

#### **Action 10 : Maintenir le Programme national de recherche Environnement-Santé-Travail (PNREST) de l'ANSES**

Le PNREST a été un des programmes les plus stables dans le domaine santé environnement. Il est défini selon les objectifs de l'ANSES mais recouvre des champs assez différents notamment les radiofréquences, la santé travail, etc. Il a des objectifs de recherche plus directement transposables pour le soutien des activités de l'agence qui cherche aussi à alimenter son réseau d'experts. Le budget actuel est d'environ 5 M€ dont 2 M€ pour les radiofréquences et 1,2 M€ pour l'environnement et 0,7 M€ pour la santé travail. Ce programme de nature plus appliquée permet de couvrir des champs non couverts par les autres appels.



### **Action 11 : Interagir avec les Plans Santé**

Plusieurs plans ont été élaborés dans le domaine de la santé humaine. Certains de ces plans disposent de budget recherche et ont, à juste titre, inclus l'étude des effets de polluants et contaminants de l'environnement dans leurs objectifs. Ainsi le plan cancer devrait consacrer 15% de son budget recherche à l'étude des effets de l'environnement. Ce pourcentage semble raisonnable parce qu'il existe des incertitudes quant à l'importance du rôle de l'environnement qui nécessitent beaucoup de recherche préalable à la prévention. Par comparaison, en ce qui concerne les comportements, leurs rôles sont très bien établis, ce qui devrait axer les efforts sur les modes de prévention. L'IFRES pourra jouer un rôle d'appui scientifique à l'ITMO Cancer pour ses appels d'offre. Coordonnant la recherche dans ce domaine, l'IFRES s'assurera par ailleurs, qu'il n'y a pas un champ pathologique important qui ne soit pas traité par l'un ou l'autre des appels d'offre.

D'autres plans Santé ont été élaborés et sont connectés au domaine santé environnement. Il s'agit du Programme National Nutrition et Santé, du plan Obésité et du plan Alzheimer notamment. Là encore, l'IFRES peut servir d'appui scientifique et interagir avec les responsables de ces plans pour des interactions et des appels d'offre spécifiques.

### **Action 12 : Renforcer les actions de recherche du plan Ecophyto**

Le plan Ecophyto a été mis en place par le ministère de l'agriculture afin de réduire progressivement l'usage des pesticides en France tout en maintenant une agriculture économiquement performante. Ce plan comporte un axe 3 : recherche qui finance des recherches sur les pesticides, le plus souvent via des appels à projets existants qu'il abonde. Il appuie ainsi le programme de recherche de l'ANSES, le programme Pesticides du MEDDE et les programmes Agrobiosphère et CESA de l'ANR. Il est recommandé de poursuivre cette action en l'intensifiant et en échangeant le plus possible avec les alliances dans le cadre de ce plan d'action.

### **Action 13 : Favoriser le développement inter-organisme du Programme de recherche pluridisciplinaire en Toxicologie Nucléaire et en Nanotoxicologie**

Le programme de recherche en toxicologie animé par le CEA a pour vocation d'assurer une capacité de caractérisation pluri-disciplinaire des dangers associés aux applications du nucléaire (radionucléides, composés chimiques associés au cycle du combustible) et au développement des nanosciences et des nanotechnologies. Ce programme a embrassé plusieurs périmètres, en fonction des financeurs impliqués. Depuis 2008, "Le programme transversal de toxicologie" (PT-Tox), a été implanté en interne par le CEA, pour piloter, coordonner et animer les recherches, permettant d'aborder, par des approches pluridisciplinaires, les effets potentiels sur le Vivant de radionucléides, de nanomatériaux, de nouveaux produits et procédés issus de sa recherche. Les connaissances acquises ont été essentielles au développement d'actions applicatives en bio-remédiation environnementale ou en décontamination. Au sein du PT-Tox, les recherches en nanotoxicologie ont été renforcées afin de faire face aux nombreux défis à relever pour la santé publique et la santé au travail en termes de réglementation, d'identification et de compréhension des effets des NanoMatériaux manufacturés, tout au long de leur cycle de vie. Il s'agit notamment i) d'identifier, si elles existent, les propriétés des NM qui leur confèrent une toxicité particulière, ii) de définir les approches et stratégies spécifiques à mettre en œuvre pour évaluer les risques associés à l'exposition aux NM, ceci ayant pour objectif de permettre d'intégrer la gestion du risque dès la conception des nanomatériaux, selon une approche d'écoconception.

Ces dernières années, le CEA étant le seul financeur de ce programme, les actions collaboratives directement prises en charge ont été restreintes et ont été

Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013  
principalement favorisées à travers la mise en place de projets multipartenaires financés par l'ANR, l'ANSES, l'Europe.

L'objectif de cette action est d'inciter les opérateurs de recherche à co-financer les activités de recherches en Toxicologie nucléaire et nanotoxicologie afin de permettre de fédérer et d'impulser une dynamique forte pour l'ensemble des communautés scientifiques impliquées dans ces thématiques, augmentant ainsi les capacités de chaque partenaire à contribuer efficacement à la Mission 4 : créer des capacités d'expertise pour les pouvoirs publics et les industriels.

### **1.24.3. Mission 4 : créer des capacités d'expertise pour les pouvoirs publics et les industriels**

#### **Action 14 : Développer la formation**

La formation est un point très important de ce projet qui fera l'objet d'une attention spécifique des ministères dans le cadre des contrats d'objectifs des établissements d'enseignement supérieur. Le renforcement de la toxicologie et de l'écotoxicologie implique de disposer d'un vivier de chercheurs capables d'apporter un souffle nouveau aux laboratoires. Le monde industriel est actuellement en difficulté pour trouver de l'expertise et devrait rapidement procéder à des recrutements. Les besoins en formation continue sont également très forts par exemple au sein des entreprises qui souhaitent former leurs cadres afin notamment d'appliquer les nouvelles directives et règlements européens.

Le développement du volet formation implique de mobiliser les pôles régionaux en lien avec les établissements d'enseignement supérieur. Ceux-ci seront invités à participer à ces pôles en mettant en place des chaires d'enseignement de haut niveau. Le volet formation continue sera également développé. Les écoles d'ingénieur, notamment dans le domaine de la chimie, seront encouragées à mettre en place des modules d'initiation à l'évaluation des risques toxiques pour la santé et l'environnement, l'objectif est que tout ingénieur chimiste nouvellement formé soit capable de comprendre les enjeux de toxicité environnementale et donc puisse les anticiper dans le cadre de son travail en entreprise ou de ses recherches. Ces modules pourront bien entendu être mutualisés avec des formations universitaires, des écoles d'agronomie ou vétérinaire et également accueillir des auditeurs en formation permanente.

#### **Action 15 : Mobiliser l'expertise pour les pouvoirs publics**

Les pouvoirs publics manifestent fréquemment une demande d'appui scientifique à leur action et à leurs décisions. L'expertise dans le domaine de la santé est aujourd'hui bien organisée en France et en Europe. L'évaluation des risques et la surveillance sanitaire sont assurées par des agences spécialisées qui maintiennent des liens étroits avec la recherche. Dans le domaine des risques pour la biodiversité la situation est moins claire, cependant, la création en cours d'une agence nationale de la biodiversité devrait permettre de structurer l'expertise sur les risques toxiques pour la biodiversité et le fonctionnement des écosystèmes.

Il faut cependant avoir à l'esprit une difficulté de conciliation entre l'expertise et la recherche. L'évaluation des risques en appui à la décision, surtout dans le domaine de l'autorisation des substances chimiques, des biocides et des pesticides, s'appuie sur des procédures précises, validées via de long processus qui mobilisent des groupes d'experts internationaux. Seules les données de toxicité ou d'exposition obtenues selon les normes ainsi définies et issues de laboratoires agréés dans le cadre très strict d'assurance qualité « Bonnes pratiques de laboratoire » sont opposables. La communauté scientifique fonctionne différemment. Les protocoles sont construits au cas par cas afin de démontrer ou de réfuter des hypothèses scientifiques ou de valider

Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013 des modèles théoriques. Les résultats des recherches sont confrontés de façon continue à la communauté par un mécanisme de revue par les pairs et de débat permanent.

Un des objectifs de l'Initiative sera d'alimenter en permanence par des résultats issus de la littérature scientifique les panels d'experts des agences d'évaluation des risques, soit l'ANSES pour le risque sanitaire, l'ANSM pour le risque des médicaments et des dispositifs médicaux, l'IRSN pour le risque lié aux radioéléments et l'agence de la biodiversité pour les risques d'impact sur les milieux naturels. Cette activité serait incluse dans les missions de ces agences<sup>22</sup> qui devraient en rendre compte.

### **Action 16 : Participer aux travaux internationaux**

Le rayonnement international et européen de la toxicologie, de l'écotoxicologie et de l'épidémiologie françaises implique avant tout une mobilisation des pôles régionaux et des agrégats « clusters » thématiques disposant par ailleurs de domaines d'accueil pré-établis au niveau européen (e.g., EURATOM pour les substances radioactives). L'IFRES demandera explicitement aux pôles régionaux d'inclure dans leurs projets un volet européen dont les objectifs sont les suivants :

- engagement de participation des experts des pôles aux instances européennes et internationales (OCDE, Iso, Cen, etc.) ;
- programme ambitieux de participation aux programmes de recherche européens du PCRD (Programme cadre de recherche et de développement technologique) ;
- participation active aux sociétés savantes et aux colloques internationaux du domaine de la toxicologie et de l'écotoxicologie (Setac : Society of environmental toxicology and chemistry, SOT : American society of toxicology, EuroTox : Federation of European Toxicologists & European Societies of Toxicology...) ;
- engagement d'accroissement des publications internationales dans les revues à fort facteur d'impact du champ environnement-santé, même aux dépens du nombre total de publications ;
- accueil d'experts étrangers de haut niveau et organisation de missions longues à l'étranger pour les experts français.

En s'appuyant sur Antiopes, l'ITMO Santé publique et le GT9, l'IFRES aura comme mission d'établir et d'entretenir un répertoire des compétences et expertises publiques et privées française en toxicologie, écotoxicologie et épidémiologie. Antiopes mettra en place un volet spécifique de construction des capacités d'expertise de niveau international. Cela comportera une action de formation continue et la certification des compétences d'experts pour les instances internationales.

Les alliances Allenvi, Aviesan et Athéna mobiliseront leurs réseaux européens ainsi que les agences de financement de la recherche dans le but notamment de construire une initiative européenne de programmation conjointe de type JPI (Joint programming initiative). L'ANSES agira au sein du réseau ENVHEALTH qu'elle a initié pour poursuivre et amplifier les actions de recherche au niveau européen dans un des cadres prévus par le programme Horizon 2020 (Era-Net, Initiative de programmation conjointe ou article 185). Une telle approche pourra aussi être suivie par l'ANR.

---

<sup>22</sup>L'ANSES réalise régulièrement un bulletin de veille scientifique et l'IRSN possède une activité de recherche propre, cette mesure se situe donc largement en prolongement d'activités existantes.



### **Action 17 : Apporter des services aux industriels**

Le renforcement de la toxicologie, de l'écotoxicologie et de l'épidémiologie et le lien avec les SHS, n'a pas seulement pour finalité la prévention des risques toxiques pour la santé humaine et la biodiversité, il est porteur de retombées économiques positives.

L'industrie chimique et les industries utilisant les substances chimiques, l'agriculture et les industries agrochimiques et les industries des technologies de l'information et la communication ne pourront désormais se développer qu'en prenant en compte ces risques le plus tôt possible dans leur stratégie d'innovation. Il est donc indispensable de donner aux acteurs économiques un accès aux compétences en toxicologie et écotoxicologie.

En ce qui concerne la mise en conformité avec les règlements et directives européens beaucoup de grands groupes choisissent d'externaliser l'élaboration des dossiers réglementaires. La présence sur le territoire de centres de compétences est un atout majeur pour les petites et moyennes entreprises de services qui se spécialisent sur ces métiers. Il s'agit aussi bien de laboratoires capables de mettre en œuvre les essais réglementaires que de bureaux d'études qui prennent en charge l'intégralité des dossiers. Dans ce domaine la structuration en pôles régionaux de recherche est source de création d'entreprises et d'emplois.

A l'occasion du travail piloté par le ministère de l'industrie<sup>23</sup> les industriels ont manifesté les besoins suivants :

- nécessité d'un guichet unique représentant le monde académique ;
- besoin impératif d'accroître la représentation française en Europe et à l'international ;
- relance des initiatives de rencontres thématiques et de financement communs type Ecrin ;
- participation au financement de la recherche ;
- besoins de formation.

Nous proposons de confier à l'Ineris, dans le cadre du pôle applicatif, le rôle de guichet unique pour le monde industriel. A ce titre il s'engagera à répondre aux sollicitations des industriels notamment afin de les guider et de les aiguiller vers les bonnes compétences en fonction de leurs besoins. En lien avec les structures de transfert de technologie et l'Agence nationale de la recherche technologique (ANRT) il pourra, à la demande de l'industriel concerné, aider à la recherche de financements et au montage des projets de recherche partenariale. Ces financements comprendront notamment le montage de dossiers de thèse en convention industrielle de formation par la recherche (Cifre).

Le pôle applicatif éditera un catalogue de l'offre de formation initiale et continue en toxicologie et écotoxicologie. Il procédera au recueil des avis des participants à ces formations et les rendra publics. Le cas échéant il pourra initier de nouvelles formations dès lors qu'il analyse un besoin non ou mal satisfait. Ces formations seront construites en lien avec un ou plusieurs établissements d'enseignement supérieur. L'IFRES sera sollicité afin d'organiser la réflexion sur le contenu.

Le pôle applicatif mettra en place un groupe de réflexion stratégique industrie-recherche publique dont l'objectif principal sera d'organiser la réflexion sur les grands enjeux de recherche pré-compétitive dans le domaine. Ces réflexions pourront être

---

<sup>23</sup>État des lieux des moyens et compétences en toxicologie et écotoxicologie dans le secteur privé français : Formulation de recommandations et de propositions d'actions en vue du développement des moyens et compétences en toxicologie et écotoxicologie dans le secteur privé français. DGCIS 2010.

Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013  
organisées par ateliers thématiques et nourriront la programmation scientifique des alliances et l'expression des besoins de recherche auprès des agences de financement et des organismes et l'organisation ou la co-organisation de colloques en lien avec les sociétés savantes du domaine.

Le financement de cette activité devrait pouvoir être couvert par les « clients » industriels. L'Ineris mettra en place un prélèvement proportionnel forfaitaire sur les contrats de recherche engagés par les industriels auprès des laboratoires. Une déontologie stricte sera appliquée et validée par le comité de déontologie de l'établissement.

### ***Évaluer et rendre-compte***

L'existence de ce plan d'action est liée à la demande forte de l'État et des parties prenantes exprimée notamment au sein de l'atelier Santé-Environnement de la conférence environnementale. Sa mise en œuvre, et sa réussite, dépendent d'une mobilisation d'un grand nombre d'acteurs. Il est donc indispensable de mesurer l'avancement du plan et l'implication réelle de tous ces partenaires. Cette mesure sera portée à connaissance de toutes les parties prenantes.

### ***Action 18 : Implication des alliances dans l'animation de l'Initiative***

En tant que structures de coordination de la recherche, les alliances doivent avoir un rôle de premier plan dans l'animation scientifique du domaine, la coordination des engagements des organismes et le suivi de la mise en œuvre du plan d'action. Au-delà des bilans chiffrés, elles organiseront chaque année un colloque ouvert afin de partager les résultats des recherches avec l'ensemble des acteurs concernés : chercheurs, experts, responsables des politiques publiques de la santé et de l'environnement et organisations non gouvernementales. Les alliances joueront également un rôle majeur dans la définition de la stratégie scientifique de l'ANR. Elles procéderont à une analyse annuelle des résultats des appels à projets concernant le domaine toxicologie, écotoxicologie, épidémiologie et SHS et formuleront les besoins d'évolution de ces programmes.

**Tableau des actions**

Missions	Actions	Opérateurs	Leviers
Mission 1 : Renforcer les capacités de recherche.	Action 1 : Renforcer l'épidémiologie	Inserm	MESR via contrats d'objectifs
	Action 2 : Renforcer les Sciences humaines et Sociales dans le champ environnement, santé et toxicité	Organismes de recherche	MESR via les contrats d'objectifs
	Action 3 : Renforcer les plate-formes de recherche	Organismes de recherche	MESR via les contrats d'objectifs
Mission 2 : organisation de réseaux capables de mener des projets d'envergure nationale ou internationale.	Action 4 : Pérenniser le réseau Antiopes avec une vision internationale	Alliances, Ineris	MEDDE, MESR via MIRES
	Action 5 : Renforcer les sites et les pôles régionaux	Organismes de recherche et établissements d'enseignement supérieur	Contrats de site
	Action 6 : Coordonner les efforts des organismes et universités	Alliances	Animation de la recherche
	Action 7 : Créer un centre de prévalidation méthodologique	Ineris	MEDDE via contrat d'objectif
	Action 8 : Créer un programme de cinq ans à l'ANR	ANR	MESR et Alliances via programmation annuelle
Mission 3 : programmation et soutien à des appels d'offres nationaux et régionaux	Action 9 : Soutenir le Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE)	PNRPE/MEDDE	MEDDE et MESR via MIRES
	Action 10 : Maintenir le Programme national de recherche Environnement-Santé-Travail (PNREST) de l'ANSES	ANSES	MEDDE et MESR via MIRES
	Action 11 : Interagir avec les Plans Santé	ITMOs	Aviesan
	Action 12 : Renforcer les actions de recherche du plan Ecophyto	Organismes de recherche et établissements d'enseignement supérieur	MAAF, plan Ecophyto
Mission 4 : créer des capacités d'expertise pour les pouvoirs publics et les industriels	Action 13 : Favoriser le développement inter-organisme du Programme de recherche pluridisciplinaire en Toxicologie Nucléaire et en Nanotoxicologie	CEA en coopération avec les Organismes de recherche et les agences de sécurité sanitaire (ASN, ANSES, ANSM)	Alliances, opérateurs de recherche
	Action 14 : Développer la formation	Établissements d'enseignement supérieur	MESR via contrats d'établissement
	Action 15 : Mobiliser l'expertise pour les pouvoirs publics	Alliances, ANSES, Ineris	MEDDE via contrat d'objectifs
	Action 16 : Participer aux travaux internationaux	Alliances, ANSES, Ineris	MEDDE, MESR, Union européenne
	Action 17 : Apporter des services aux industriels	Ineris	MEDDE via contrat d'objectifs
<b>Erreur ! Source du renvoi introuvable.</b>	Action 18 : Implication des alliances dans l'animation de l'Initiative	Alliances	
	Action 19 : Etablir et publier un bilan annuel	Alliances	

*Tableau 5: Récapitulatif de l'ensemble des actions de ce plan réparties en trois missions avec les opérateurs concernés et les leviers d'action.*

**Action 19 : Etablir et publier un bilan annuel**

Les alliances établiront chaque année un bilan des actions engagées pour la mise en œuvre du présent plan d'action. Chacun des établissements publics et des agences de financement sera interrogé afin de fournir des éléments chiffrés de son activité. Le tableau 6 récapitule les points qui seront demandés à chacun des acteurs du plan d'action.

Action du plan	Action réalisée	Année N	Objectif N+1
Numéro de l'action	Création de poste permanent	Nombre	
	Financement de thèse	Nombre de doctorants entièrement financés	
	Recrutement de post-doctorant	Nombre	
	Programme incitatif	Budget alloué	
	Valorisation scientifique	Nombre de publications WoS	
	Expertise	Nombre de normes et tests de validation	
	Valorisation industrielle	Chiffre d'affaire des contrats de recherche, nombre de brevets	

*Tableau 6: Éléments types de rapportage pour chacun des acteurs du plan d'action*

À partir de ces données et de l'analyse qu'elles en feront les alliances établiront le rapport d'activité à la ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche. Ce rapport proposera des recommandations pour la poursuite du plan.

## Conclusion

Le plan d'action intitulé Initiative française pour la recherche en environnement-santé a pour but de développer une vision prédictive du devenir et des effets des substances toxiques (chimiques ou biologiques) dans l'environnement et les chaînes alimentaires ainsi que les effets induits sur les écosystèmes et la santé humaine. Le cadre scientifique et les questions de recherche sont posés, les forces en présence et les programmes identifiés ce qui conduit à la proposition de 18 actions dont 16 sont opérationnelles. L'engagement de nombreux acteurs est indispensable à la mise en œuvre du plan d'actions dont les alliances assureront la coordination et le suivi.

# Annexe 1 : Proposition comité épidémiologie

## PRIORITES POUR LA RECHERCHE EPIDEMIOLOGIQUE EN SANTE-ENVIRONNEMENT

### I. Constats

La place de l'épidémiologie dans la recherche en santé-environnement est centrale car elle intègre toute la longue chaîne d'événements qui conduisent de l'exposition environnementale aux effets sanitaires qui en résultent, qu'il s'agisse :

- 1) de **caractériser les expositions des populations humaines** (dans leur milieu de vie normal), leurs sources, leurs voies d'exposition, et leurs variations spatiales et temporelles ;
- 2) de mettre en relation l'évolution de cet environnement avec l'augmentation du nombre de certaines pathologies, qu'elles requièrent une prise en charge clinique (cancers, troubles de la fertilité, maladies métaboliques, syndrome d'hyperactivité...) ou pas (troubles de l'apprentissage,...) et de fournir des **relations dose-effets** sur ces relations chez l'humain;
- 3) de tenir compte, en plus des expositions environnementales, de **l'influence du contexte individuel** (génétique, psychologique, de l'histoire médicale, ...) mais aussi **socioculturel et économique** dans l'apparition de conséquences pathologiques ;
- 4) de traduire les relations dose-effets en proportion ou **nombre de cas attribuables à une exposition à l'échelle d'une population** (études d'impact sanitaire), information cruciale pour hiérarchiser les priorités de l'action publique.

L'épidémiologie est donc un maillon central de la recherche et de la gestion du risque en santé environnementale, permettant de faire le lien entre les données toxicologiques chez l'animal et les données de biosurveillance et de surveillance des milieux.

### II. Enjeux

Le nombre de co-facteurs qui entrent en jeu, et la longueur de la chaîne d'événements cellulaires ou moléculaires qui *in fine* conduiront à des dérèglements pathologiques, sont immenses. D'un côté, une approche possible est de chercher à isoler quelques maillons déterminants dans cette chaîne et de les étudier finement par un dispositif expérimental, posant alors le problème de l'extrapolation à l'espèce humaine. De façon complémentaire, une autre approche est de mettre en place des études épidémiologiques ambitieuses par leur taille, par la période concernée (prise en compte des expositions et événements prénatals dans les pathologies adultes par exemple), mais aussi par l'emploi d'outils sophistiqués (comme la modélisation mathématique et toxicocinétique des expositions, l'utilisation de biomarqueurs ou de dosimètres personnels...) pour caractériser des événements clés dans cette chaîne ou la chaîne dans sa globalité.

La contribution de l'épidémiologie aux connaissances en santé environnementale a été décisive dans le champ des effets sanitaires de la pollution atmosphérique ; ceci s'explique probablement par la relative disponibilité et accessibilité des données de surveillance environnementale sur ces polluants, au moins dans certains pays, et sur la puissance d'approches couplant les données de surveillance sanitaire et environnementale (approche des séries temporelles par exemple). Pour les autres polluants, schématiquement, des approches plus lourdes doivent être mises en œuvre, à la fois pour caractériser les expositions et leur impact sanitaire.

De nombreux développements techniques ou technologiques sont en cours dans les disciplines connexes pouvant contribuer à ces études épidémiologiques : en chimie analytique (pour des mesures sensibles multi-polluants appliquées à l'environnement ou à des échantillons biologiques humains), en expologie (développement de capteurs d'exposition fiables et à bas coût), en modélisation mathématique de la dispersion des polluants (dans l'air, dans l'eau), dans l'utilisation de données environnementales sur bases géographiques, en modélisation probabiliste de scénarios d'exposition (historique par exemple), dans les technologies haut-débit en génomique, protéomique, métabolomique..., en épigénétique, dans les techniques d'imagerie, d'enregistrement de mesures physiologiques etc.

Si elle est séduisante et porteuse d'avenir, l'application de ces nouvelles technologies aux études épidémiologiques nécessite en préalable un certain nombre d'étapes liées à la validation de ces marqueurs - d'expositions, de changements physiologiques ou de pathologies- dans les populations humaines, en termes de reproductibilité et d'interprétation pour une meilleure valeur prédictive. Les difficultés liées à la logistique de leur mise en place (acceptabilité, transport, stockage, coût...) doivent aussi être soigneusement évaluées. Cette nouvelle génération d'études épidémiologiques nécessite un soutien financier à la mesure du coût de ces nouveaux outils, appliqués à des populations d'étude de grande taille, suivies pendant plusieurs années.

### **III. Situation actuelle du financement des projets/chercheurs en épidémiologie en santé-environnement**

En France, la recherche en épidémiologie environnementale peut en théorie être financée par des APR orientés « environnement » dans lesquels les effets sanitaires de la pollution environnementale sont également évalués (Anses, ANR CESA, PNRPE (Perturbateurs Endocriniens), PRIMEQUAL (Pollution Atmosphérique)), ou par des APR orientés « santé » dans lesquels l'aspect environnement est inclus parmi tous les autres déterminants (par exemple Fondation Cœur et artères). A titre d'illustration une liste des appels à projets en cours en Santé Publique est disponible sur le site de l'IRESP (<http://www.iresp.net/>).

Pourtant dans le premier cas (versant environnement), les projets en épidémiologie sont en concurrence avec les projets en expologie ou en biologie déposés par une communauté beaucoup plus nombreuse, et dans l'autre cas (versant santé), ils sont en concurrence avec les projets en recherche clinique ou en sciences humaines et sociales (SHS). [NB : la Ligue Nationale contre le Cancer propose d'ailleurs en 2013, 3 APR séparés l'un en recherche clinique, un autre en recherche en SHS et un en recherche épidémiologique]. Le seul APR clairement ciblé à la fois « environnement » et « santé publique » est celui de la Fondation de France (« Recherche en Santé Publique et Environnement »), un dispositif qui permet de donner un réel coup d'accélérateur aux recherches en épidémiologie environnementale.

Parmi les outils privilégiés des recherches épidémiologiques, figurent les cohortes. Il y eu récemment un gros effort de rattrapage en France pour la mise en place d'un programme de développement de cohortes de toute nature. Pourtant les cohortes vraiment capables de contribuer à l'étude des relations environnement-santé (en particulier dans l'hypothèse DOHaD - Developmental Origins of Health and Disease - très pertinente dans ce domaine), cohortes qui nécessitent un recrutement précoce pendant la grossesse, des prélèvements biologiques répétés et un suivi du développement à long terme, n'ont fait l'objet d'aucun soutien spécifique.

Au cours du dernier appel d'offre de l'Anses en 2012, seulement 5 projets épidémiologiques figuraient parmi les 31 financés ; dans l'appel à projets de l'ANR CESA (2012-2013), un seul projet de recherche épidémiologique était inscrit dans la liste des 18 projets retenus. Un autre point à mentionner est la tendance de plus en plus forte au pilotage amont des projets de recherche en fonction de priorités à court terme, l'épidémiologie s'inscrivant bien souvent dans des échelles de temps de plusieurs années.

Il y a donc une urgente nécessité d'un soutien à une recherche épidémiologique dans le domaine santé-environnement en France. Ce besoin est un peu moins criant dans les domaines de pathologies traditionnellement associés à l'environnement et couverts par des APR spécifiques, comme c'est le cas pour le cancer (ITMO Cancer 2013, Ligue Nationale, ARC...) ou pour les effets sanitaires de la pollution atmosphérique (PRIMEQUAL).

### **IV. Propositions pour des priorités de recherches épidémiologiques en santé-environnement**

#### **A-Thématiques peu étudiées/peu soutenues en épidémiologie environnementale en France**

##### **Effets sanitaires**

- Les conséquences à court et moyen terme des expositions prénatales et dans l'enfance à des polluants de l'environnement ;
- les effets neurologiques ou neurocomportementaux, les maladies neurodégénératives ;
- les troubles de la fertilité, qu'ils soient d'origine masculine ou féminine ;
- les maladies métaboliques et cardiovasculaires

### **Expositions environnementales**

- les pesticides, les contaminants de l'eau
- l'étude des polluants selon leur mécanisme d'action (en lien avec la toxicologie): hormonal (perturbateurs endocriniens), immunotoxique, épigénétique

### **B-Type d'études à financer**

Les **approches longitudinales** suivant les expositions sur la vie entière (depuis la conception) au sein de cohortes (ou de réseaux de cohortes) avec des mesures répétées des expositions et autres marqueurs sont à soutenir en priorité.

La **mise au point** d'outils biologiques (par exemple le « total xeno-estrogenic burden »), d'outils de modélisation mathématique ou statistique (modèles bayésiens...) permettant par exemple la prise en compte de co-expositions fortement corrélées, ou l'interprétation de mesures biologiques d'exposition (modélisation pharmacocinétique) doit être approfondie pour aboutir rapidement à des produits utilisables à grande échelle. Ceci inclut aussi le développement d'outils précis et à faible coût d'estimation des expositions environnementales (capteurs, dosimètres, intégration avec internet, smartphone et liens avec les technologies de l'information et de communication).

Les études pilotes de **validation** de ces outils de mesure (exposition, effet biologique...) appliqués à l'étude des populations humaines sont nécessaires pour une meilleure efficacité des études épidémiologiques. Elles doivent être reconnues et financées comme des recherches à part entière, même si elles n'aboutissent pas à court terme à identifier un nouveau danger. Ex : étude de la variabilité de biomarqueurs urinaires de BPA avant et pendant la grossesse.

Le développement d'études sur l'**exposome** (représentant l'ensemble des facteurs environnementaux auxquels un sujet est exposé, idéalement sur la vie entière) serait important, à la fois pour bien caractériser les niveaux d'exposition et leurs relations, et pour étudier les synergies entre contaminants.

L'harmonisation et la **structuration de bases de mesures de pollution dans des Systèmes d'Information Géographiques (SIG)** à l'échelle nationale serait un apport très utile au développement de l'épidémiologie environnementale en France. Des données existent (pollution atmosphérique, pollution eau, pesticides, industries, sols pollués, etc.) mais à de très rares exceptions près, elles ne sont pas structurées, harmonisées ni disponibles de façon aisée pour la communauté scientifique avec une bonne résolution spatiale et temporelle. Le cas échéant, on pourra demander aux projets financés de mettre à disposition les données environnementales collectées (après un embargo), mais ceci est peu susceptible de pouvoir se substituer à un système de surveillance pérenne des expositions.



## Annexe 2 : Proposition AllEnvi

### Etat des connaissances et pistes de recherche

Le bilan réalisé par l'ANR sur les projets contaminants environnement santé propose une mise en perspective « Constater Diffuser Décider » des connaissances issues des projets soutenus par l'ANR sur les domaines suivants :

- les contaminants : historique, anthropisation, production de contaminants, définition de contaminants, contaminants émergents
- la contamination : métrologie (détection, analyses traces, nouveaux outils) utilisation et dispersion dans l'environnement naturel vs environnement urbain et cocktails industriels
- les interactions avec l'environnement :
  - impact des contaminants, sur l'environnement, biodiversité, bio accumulation (chaîne trophique), perturbations biologiques (défenses, dommages, tolérance, modification des traits de vie, perturbation des cycles biogéochimiques, effet sur la santé animale)
  - devenir des contaminants dans l'environnement : bio transformation, biodégradation partielle et totale, métabolites, bioremédiation, transformation et dégradation ; séquestration, modifications physico-chimiques
- les effets sur la santé humaine : approches expérimentales et mécanismes de toxicité, contaminants et effets toxiques, principales pathologies humaines causées par les contaminants

Le rapport du GIA a proposé une analyse sur les cibles prioritaires et les verrous scientifiques qui rassemblent les deux communautés disciplinaires toxicologie et écotoxicologie. Les recherches concernent principalement les contextes d'exposition chronique à des agents multiples à faible dose. Elles devraient se concentrer sur les mécanismes moléculaires et biologiques, l'intégration multi-échelles (e.g. temps, organisation du vivant) et la modélisation intégrative, le développement de bio-marqueurs et bio-indicateurs, l'utilisation des outils de criblage à haut débit et leur signification biologique, la métrologie des toxiques dans l'environnement et l'étude de leurs transformations au sein des milieux.

Devant l'amplitude des questions à traiter, l'ANR évoque fort justement le risque de grand écart tant entre les disciplines (écotoxicologie /toxicologie), entre les nécessaires approches fondamentales cognitives et celles à visée plus opérationnelles, dans la prise en compte des échelles d'espace et de temps. Ce grand écart concerne également la multiplicité des contaminants et des contextes à prendre en compte.

Pour ces raisons il sera proposé de focaliser les approches à mener sur des contextes où l'intégration sera possible depuis la production des contaminants jusqu'à l'exposition et leur effets dans les écosystèmes et chez l'homme. Sans pouvoir être exhaustif sont présentés à titre illustratif quelques cadres de ce type :

- **Chlordecone** : tous les éléments sont déjà en place dans le cadre du PNAC mais leur intégration nécessite une action supplémentaire. Par ailleurs il est proposé un élargissement de ce programme à la contamination par d'autres pesticides.
- **Perturbateurs endocriniens** : cela reste une question actuelle transversale identifiée spécifiquement dans le plan d'action de la feuille de route pour la transition écologique. Ces contaminants constituent un modèle pour les effets non monotones des faibles doses, pour les effets à long terme, pour l'analyse des multi-expositions.
- Les contaminations de l'ensemble de la **chaîne alimentaire**, de l'environnement jusqu'au consommateur en intégrant les processus agricoles et industriels ont déjà identifié comme axe de travail des programmes du PNSE. Ce cadre pourrait être abordé selon différents angles comme par exemple celui des **contaminants dans les produits animaux**. L'ANSES a des préoccupations croissantes sur les dioxines (alimentation animale, mais aussi herbages à proximité d'incinérateurs...) et on peut aussi pointer les antibiorésistances liées aux dispersions dans l'environnement des particules issues d'élevages intensifs.

Par ailleurs ce contexte peut s'appuyer sur des plans nationaux de réduction des contaminations (Ecophyto, Antibiotiques en élevage)



- **Contaminants atmosphériques** : La possibilité de pouvoir aborder les contaminants aériens sur l'ensemble de la vie d'un contaminant depuis les différentes sources d'émissions jusqu'à l'exposition multiple affectant les écosystèmes et l'homme, en intégrant les processus atmosphériques à différentes échelles devra être explorée. Ce cadre pourrait être abordé pour différents contaminant mais le cas des aérosols atmosphériques et plus particulièrement des particules fines est intéressant à considérer.
- Les **nouveaux contaminants** ouvrent pour chacun d'entre eux des contextes spécifiques mais il paraît difficile de les aborder tous. Certains contaminants comme les **nanoparticules** constituent certainement un modèle à considérer compte tenu de la multiplicité des émissions liées au développement croissant de leur usage par différentes industries, de l'ampleur potentielle de leur diffusion et des conditions variées d'exposition et d'effets dont certaines leurs sont spécifiques
- **Biotechnologies et OGM** : la question des risques liés aux biotechnologies doit être abordée. Les communautés scientifiques ne sont certainement pas prêtes pour porter une proposition complète sur la problématique spécifique des OGM, mais il est nécessaire d'envisager des recherches à caractère méthodologique (culture de cellules ?). Par ailleurs la biologie de synthèse est une biotechnologie en émergence et elle peut constituer un cadre pour aborder les risques majeurs au travers de scénario de diffusion de micro-organismes synthétiques dans l'environnement (bio terrorisme).

## Annexe 3 : Proposition Athéna

Ce texte constitue la première contribution de l'alliance. Il a été élaboré à partir des analyses des travaux réalisés ces dernières années (notamment en réponse aux appels à projets de l'ANR). A ce jour, il manque un bilan précis des forces de recherche (SHS) dans le domaine.

### **Santé, environnement : dynamiques sociales des risques, déterminants sociaux de la santé et de la maladie, représentations et pratiques face aux épidémies**

Les approches en sciences humaines et sociale dans le domaine santé environnement ont permis des apports dans le domaine des dynamiques sociales à l'œuvre dans la construction des risques comme objet d'action publique, dans les déterminants sociaux de la santé ou de la maladie, et dans les représentations et les pratiques face aux épidémies.

#### **Dynamiques sociales des risques : victimes, expertises, normes, réparation**

Depuis les années 1990 les risques sanitaires sont marqués par deux grands types d'évolutions. Le premier concerne l'espace public qui se trouve confronté à la multiplication des alertes et des controverses, voir des procès, à l'apparition de collectifs de victimes. Le second concerne la gestion de la sécurité sanitaire caractérisée par une mobilisation accrue de l'expertise scientifique et le renouvellement de son organisation, ainsi que par des transformations du dispositif institutionnel. Ces évolutions se sont accompagnées de questionnements autour des dispositifs de gestion des risques ou de réparation des dommages et sur les modalités de définition des normes qu'elles soient juridiques, techniques, scientifiques ou sanitaires.

Pollutions atmosphériques urbaines, pesticides, incinérateurs, risques et maladies professionnelles, accidents médicaux, sang contaminé, hormones contaminées, essais nucléaires, radioactivité, nanoparticules ont fait l'objet de travaux de recherche qu'il est indispensable de poursuivre en ayant à l'esprit le souci de la mise à disposition rapide de ses travaux en privilégiant la diffusion des recherches en open access. Ces travaux ont permis des avancées sur des questions telles que les processus impliqués dans la visibilité publique (ou dans l'invisibilité) des risques et problèmes, les mécanismes d'imputation des causes et de constitution des preuves, l'expérience et le statut des victimes, les mobilisations, les évolutions des institutions en charge de l'expertise, de la gestion et de la réparation, les débats publics.

#### **Déterminants sociaux de la santé et de la maladie**

Les conditions de constitution de symptômes en « entité clinique » à travers l'étude du cas des allergies et les déterminants sociaux de l'état de santé sont des sujets majeurs.

Les conditions qui rendent possibles (ou non) la constitution des allergies en dispositifs de santé publique peuvent être analysées à travers la dynamique interne au champ médical pour laquelle les allergies se constituent en enjeu scientifique ou professionnel et, à travers un mouvement social, porteur de revendications et promoteur de solutions sociales liées au « problème des allergies », qui remplissent une fonction de socialisation des malades en élaborant une « identité sociale » autour de ces maladies. Ce processus est aussi marqué par une perception de l'environnement comme se dégradant.

#### **Gestion des épidémies : représentations, connaissance, pratiques**

Les travaux en SHS sur la connaissance des représentations, des perceptions, des attitudes et des comportements des populations et des différents acteurs face aux risques de contamination, aux actions de prévention, aux stratégies thérapeutiques et de lutte sont trop rares et doivent être soutenus car ils peuvent contribuer aux champ santé environnement.

#### **Santé et travail**

En mobilisant des approches sociologiques, historiques, anthropologiques, juridiques, ergonomiques, économiques, statistiques, épidémiologiques, cliniques, les travaux montrent le caractère multifactoriel de l'apparition des troubles ou pathologies liées au travail et des processus permettant leur reconnaissance et leur prise en charge.

L'avancée des connaissances s'appuie sur la prise en compte des dimensions cliniques, des facteurs de risques comme des contraintes qui pèsent sur l'activité et des ressources que les salariés peuvent mobiliser ou encore du contexte organisationnel

Les différentes recherches peuvent être regroupées autour de cinq grands domaines : déterminants organisationnels, activité de travail et santé ; transformations socio-historiques

Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013  
des normes et de la reconnaissance des pathologies au travail ; des données, des savoirs pour agir ; caractérisation des populations et des expositions aux risques ; connaissance et prévention des Troubles Musculo Squelettiques.

### **Place des sciences humaines et sociales dans les méthodes intégrées (recueil et couplage de données, modélisation) et la connaissance des populations**

Les méthodes intégrées permettent d'appréhender la diversité des expositions humaines et de leurs conséquences de façon à identifier les populations et les zones sensibles ou à risques. Il est nécessaire pour cela de développer des bases de données, de coupler des données environnementales, de santé avec des données de population, afin de construire des modèles statistiques prédictifs.

De la même manière, comprendre les conditions d'exposition d'une population à des contaminations chimiques issues d'activités industrielles implique de coupler les données de détection et de transfert des contaminants dans les milieux, avec la caractérisation des expositions des populations selon leurs facteurs socio-économiques et démographiques, les réponses biologiques des individus et les données de santé. Ce type d'étude a montré sa faisabilité dans l'étude de la contamination par pollution polymétallique d'une population d'une ville minière de l'altiplano bolivien.

Des approches originales basées sur la collaboration entre historiens et médecins permettent un renouvellement de l'appréciation du poids de la silicose ou entre ergonomes, épidémiologistes et médecins ont contribué à saisir les déterminants des pathologies et des troubles de santé au travail.

Les sciences humaines et sociales ont ainsi leur place pour la connaissance fines des inégalités de santé (âge, appartenance socioprofessionnelle, sexe,...) et des mécanismes qui conduisent à l'exposition des populations à des risques environnementaux, sanitaires ou professionnels en collaboration avec l'épidémiologie, la modélisation mathématique, les sciences de la vie et de la nature.

### **Approches socio-historiques des normes et des imputations causales**

La conception de l'environnement et de la santé, des liens entre environnement et santé, de l'hygiène, les frontières du sain et du malsain varient en fonction des qualités des différents milieux de vie et de travail, mais également des représentations culturelles, des savoirs (scientifiques, techniques, statistiques, ordinaires) et des techniques de mesure. L'analyse des explications causales de la santé et des pathologies, des pratiques des acteurs et des représentations, que ce soit dans le domaine des différents modes d'expositions aux polluants, de la gestion des milieux et des villes, du rapport au corps et à la technique, ou encore des modes de prévention et de prise en charge pourraient faire l'objet de nouveaux travaux. L'analyse des dynamiques socio-historiques dans lesquelles s'inscrivent les constats dans les domaines santé-environnement permettrait de mettre à jour les ruptures et les permanences. Suivant les problèmes considérés, la nature des faits et des preuves mobilisées méritent examen. Les passages entre savoirs et normes et les conditions socio-historiques de production et de transformation des normes peuvent être des sources d'interrogation nouvelle.

### **Perceptions, pratiques sociales, comportements, rôles des acteurs publics et privés**

Les modalités de production de savoirs (ou de données) adaptés, les perceptions, les pratiques, les comportements des différents acteurs (privés et publics, individuels et collectifs), les registres d'action (anticipation, prévention, gestion, information, réparation...), les modalités d'apprentissages collectifs et de coordination... ouvrent autant de questions fondamentales qui méritent des travaux approfondis. Ces questions appellent des approches aux différentes échelles temporelles (urgence, long terme...) et spatiales (micro, meso, macro). Les démarches comparatives entre différentes zones géographiques et culturelles pourraient être mobilisées.

### **Connaissances des populations**

Les conditions socio-économiques, démographiques et organisationnelles d'émergence des problèmes de santé-environnement ou de réduction de leur incidence, doivent également faire l'objet de travaux renouvelés ; de même que la connaissance des caractéristiques des populations et de la part respectives des multiples déterminants des pathologies et de la santé. Des analyses des déterminants spatiaux et des zones à risques pourraient également être envisagées.

### **Emergence et gestion des risques et des crises**

Les travaux dans les domaines des risques collectifs et des crises méritent d'être poursuivis car il permettent de mieux comprendre : les conditions d'émergence d'un risque

Contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche - Mai 2013  
comme problème public (alerte, mobilisations des acteurs, controverses) ; les argumentaires mobilisés par les acteurs pour définir les risques, ainsi que les solutions préconisées ; la genèse des crises ; les modalités de gestion effective des risques par les différents acteurs ; les modalités de construction des savoirs et d'organisation de l'expertise. L'observation des conditions concrètes de prise en charge de la sécurité ou de la protection, de la place qui leur sont données parmi l'ensemble des règles, les contraintes et nécessités qui pèsent sur les activités, constituent également un domaine de recherche à explorer.

### **Action collective et politiques publiques**

L'analyse de l'influence de la multiplication des acteurs et des espaces d'action, des modes de régulation intermédiaire (consultations de citoyens, mobilisations collectives, délégation à des agences...), des processus de décision, des dispositifs mis en œuvre, sont des questions centrales, qui doivent être mises en regard des modes de réception des politiques (de prévention, de lutte, de réparation) par les populations et les citoyens. Les travaux permettant d'explorer le développement de la législation, les interconnexions entre les différents espaces, national, européen ou international, le champ d'application et l'effectivité des règles et des normes sont également à développer.

### **Enjeux économiques**

La répartition temporelle des coûts et des bénéfices sanitaires et environnementaux selon les mesures prises, la prise en compte des expositions à des risques multiples et de l'incertitude sont autant de thématiques de recherches qui peuvent participer utilement à l'optimisation des mesures de protection de la santé comme de l'environnement.

Pour renforcer l'apport des sciences humaines aux approches intégrées, il convient de continuer à développer les infrastructures de données notamment pour les données de populations (en termes de démographie, de caractéristiques socioéconomiques...) et leur spatialisation des données.

Par ailleurs, l'analyse des réponses aux plus récents appels d'offre consacrés à ces thématiques montrent le besoin de chercheurs dans ces domaines. Des bourses doctorales devraient être créées pour des doctorants particulièrement prometteurs ou/et ayant conduit un double cursus. Une attention particulière doit être globalement accordée aux ressources humaines afin que le potentiel scientifique soit en mesure de traiter les questions les plus vives.

## Annexe 4 : Fiche « Groupe de travail interalliances » Toxicologie Ecotoxicologie

Par courrier du 3 Juin 2010, le DGRI a saisi les présidents des deux alliances ALLENI et AVIESAN afin de proposer un plan d'action permettant de mettre en œuvre les recommandations du rapport du groupe de travail Toxicologie-Ecotoxicologie de la stratégie nationale de recherche et d'innovation<sup>1</sup> (SNRI), présidé par la professeure Francelyne Marano. Ce groupe s'était attaché à établir des propositions afin de mettre en œuvre les recommandations du Grenelle de l'environnement. La concertation du Grenelle avait en effet exprimé une forte demande sociale, tant du monde industriel que de la société civile, en faveur du renforcement des deux disciplines dans les domaines de la recherche, de la formation et de l'expertise.

Le rapport issu des travaux du groupe de travail SNRI recommande de développer de façon coordonnée une toxicologie et une écotoxicologie prédictives fondées sur la connaissance des mécanismes d'actions aux différents niveaux biologiques d'intégration. Il souligne la nécessité d'une **coordination nationale** pour donner une visibilité actuellement manquante à la toxicologie et l'écotoxicologie. Il insiste sur la nécessité de renforcer les moyens humains afin de viser la mise en place d'un dispositif pérenne. Il considère que le grand-emprunt est une réelle opportunité pour engager ce type d'action par le truchement d'un appel d'offres national.

Les alliances ont donc constitué un groupe inter-alliances (GIA) sous la responsabilité de Robert Barouki, Professeur de Biochimie, Directeur de l'UMR Inserm 747, Université Paris Descartes, pour l'Aviesan et Eric Vindimian, ingénieur général des ponts, des eaux et des forêts à Irstea, pour l'Allenvi. Plusieurs membres du groupe de travail SNRI, dont sa présidente, sont membres du GIA.

La première production du GIA a été un projet de rapport soumis aux alliances le 19 novembre 2010. Ce rapport n'a pas été accepté par les alliances et n'est donc pas communicable. Il proposait la création d'un « **Partenariat national de recherche en toxicologie et écotoxicologie** » avec l'ambition de devenir en trois ans une fondation de coopération scientifique (la modèle retenu était celui de la Fondation pour la recherche en biodiversité). Cette structure aurait eu pour vocation de jouer un rôle central de coordination des efforts, de favoriser le rapprochement de communautés scientifiques complémentaires, d'impulser une ambition internationale aux équipes placées au sein de pôles régionaux sélectionnés et d'assurer un guichet unique pour le soutien aux besoins du monde industriel et des politiques publiques. Des actions de structuration des pôles régionaux, de formation, de transfert de technologie et participation aux instances internationales étaient prévues. La recherche proprement dite était financée via les programmes ANR. Le plan de financement prévoyait la mise à disposition d'un capital de 100M€ dont 10 % était consommé après 10 ans afin de construire les capacités scientifiques dont la France a besoin et d'en garantir la pérennité. Il était suggéré de mobiliser les investissements d'avenir pour cela mais une alternative budgétaire via le recours à un financement annuel sur le budget d'un programme de la MIREs était également évoqué. Un calendrier précis de réalisation avec des étapes et des indicateurs de résultat était proposé.

Les alliances se sont opposées à la mise en place d'une structure dotée de la personnalité morale et ont estimé que c'était leur rôle de porter un tel projet. Elles n'ont pas jugé crédible la demande d'inscrire une ligne de 100M€ en capital au sein des investissements d'avenir. Elles ont également souhaité que le groupe propose une structuration régionale *a priori* ; sur ce point le GIA considère que cela est suffisamment explicite dans le rapport du groupe de travail SNRI et qu'au contraire il convient de faciliter l'émergence et la structuration des pôles, sous réserve de projets crédibles.

Les alliances ont également demandé que le GIA propose un projet en réponse à l'appel à projets des investissements d'avenir sur les infrastructures en biologie-santé<sup>1</sup>. Enfin elles ont suggéré que le GIA s'appuie sur le réseau Antiopes, animé par l'Ineris en partenariat avec les organismes et universités concernées ; cependant la DRGI a indiqué qu'elle s'opposait à cette proposition.

Le GIA a effectivement proposé fin 2011 un **projet d'infrastructure en biologie-santé** sous la forme d'un réseau de plateformes expérimentales essentiellement liées à la toxicologie et l'écotoxicologie. Il s'agissait notamment de développer des infrastructures dédiées aux outils omiques, de partager les efforts de modélisation, de développer des plateformes expérimentales à différentes échelles (de l'*in vitro* aux écosystèmes reconstitués). Des correspondants régionaux ont été nommés afin notamment de recenser les outils existants pour les mettre en réseau. Le projet n'a pas été retenu par le jury international qui l'a évalué début 2012. Si l'intérêt d'un tel réseau a été jugé important il a été souligné la faiblesse du projet en termes de questions de recherche spécifiques à résoudre, l'absence de stratégie internationale de valorisation des recherches, un manque de clarté du mécanisme de distribution des fonds et une gouvernance trop faible. Enfin, le jury aurait souhaité la mise en place de partenariats public-privé, élément important de l'appel à projet auquel le groupe avait décidé de ne pas souscrire du fait des risques de conflit d'intérêt bien présents dans notre domaine.

Ces remarques du jury sont cohérentes avec le projet présenté qui n'était que partiellement en phase avec le cahier des charges de l'appel à projets, notamment du fait qu'il avait vocation à fédérer et non pas à répondre à une série limitée de questions de recherche. Cela confirme également le point de vue du GIA qu'on ne construit pas des capacités de recherche par la compétition avec des disciplines déjà matures, même en s'appuyant sur l'existant. Toutefois, le travail de recensement, complémentaire et cohérent avec celui du groupe de travail SNRI, et le dialogue interdisciplinaire au sein du groupe constituent un acquis indéniable. Ces efforts sont toujours en cours et visent entre autres à établir une vision globale et critique des différentes plateformes du domaine à l'échelle nationale. D'autres actions plus ponctuelles du groupe ont eu lieu comme l'appui à l'ANR pour la rédaction de l'appel d'offres CESA qui a été *in fine* avancé en 2012 mais avec un financement en 2013.

Aujourd'hui le GT9 de l'AllEnvi, l'Itmo santé publique de l'Aviesan, le GIA et le réseau Antiopes constituent un ensemble cohérent et coordonné capable de produire des éléments de stratégie scientifique, de soutenir l'action de l'ANR, d'éclairer les pouvoirs publics sur les enjeux de la toxicologie et de l'écotoxicologie et surtout de produire des résultats scientifiques (Cf colloques du réseau Antiopes). Il reste que cet effort de coordination et de dialogue qui a mobilisé la communauté scientifique ne s'est pas traduit par la mobilisation des moyens nécessaires à son développement. Ainsi, les industriels ne disposent toujours pas du guichet unique qu'ils souhaitent, aucune action internationale de fond n'est lancée, la formation des experts pour la mise en œuvre des règlements REACH et Pesticides reste diffuse et les quelques actions de recherche du réseau Antiopes n'ont pas de perspectives de prolongation faute de financement. Cette situation est réversible, les concertations en cours sur la recherche d'une part, l'environnement d'autre part pourraient permettre de relancer ces actions.

Eric Vindimian  
AllEnvi GT9

RobertBarouki  
Aviesan, Itmo Santé publique

---

<sup>1</sup>A l'époque il était question de les ouvrir à l'environnement ce qui ne fut, *in fine*, pas le cas

## Annexe 5 : Point d'étape sur le programme Chlordécone

### **Rédacteurs : Groupe de coordination du GOSS :**

- **Pour le groupe Aviesan :** Gérard Bréart, Robert Barouki, Dominique Vuillaume - - Inserm
- **Pour le groupe AllEnvi :** Eric Malézieux - Cirad, Pierre Benoit - Inra

Les recherches conduites dans le cadre du Plan I ont produit dans un laps de temps court d'importants résultats mettant en évidence la forte réactivité des équipes de recherche locales dans les domaines de la santé et de l'environnement. De nombreux résultats ont permis d'appuyer la mise en œuvre de décisions publiques décisives, et ce avec une réactivité à souligner. La coordination entre les différentes institutions de recherche reste néanmoins largement insuffisante pour assurer une priorisation et une hiérarchisation des recherches à conduire et surtout pour assurer une harmonisation des moyens à déployer. Les nouvelles thématiques qui émergent ou la continuation des recherches entreprises nécessitent aujourd'hui de coordonner les efforts de plusieurs organismes pour offrir des recherches d'excellence sur des thèmes qui mobilisent plusieurs disciplines. Il faut souligner que de nombreux projets portent sur des recherches de long terme et ne porteront leurs fruits que si un financement durable leur est assuré. L'implication des Alliances pour une meilleure coordination de ces efforts apparaît nécessaire.

Les recommandations du GOSS pour le plan II portent en priorité sur les points suivants :

### **En termes de priorités de recherche, 5 axes ont été identifiés :**

- **Mieux connaître et mieux comprendre l'état de la pollution et la diffusion de la molécule dans l'écosystème** dans le continuum sol-eau-mer prenant en compte les aspects physiques et biologiques (réseaux trophiques).
- **Développer des recherches en faveur de la remédiation des pollutions extensives des sols**, notamment via la biodégradation et la capture par les plantes, en prenant soin de caractériser les molécules dérivées éventuelles et leur toxicité.
- **Concevoir des systèmes de culture et d'élevage** assurant remédiation et production d'aliments sains. Les systèmes s'appuieront sur les référentiels établis pour gérer le risque de transfert sol plante ou de bioaccumulation dans les animaux et permettront de proposer une aide à la décision (assolement pertinent, orientation vers des cultures non sensibles) prenant en compte les contraintes et spécificités des exploitations agricoles. **Evaluer les pistes de diversification et de reconversion**, en mettant en priorité les exigences alimentaires et environnementales.
- **Poursuivre et renforcer la recherche épidémiologique et le suivi des états de santé et des expositions**. A ce stade les priorités sont les études sur les effets du chlordécone sur le cancer (prostate, sein), les malformations congénitales, le développement neurocognitif et les maladies neuro-dégénératives ainsi que les maladies métaboliques. Au cours des mêmes études, les contaminations par d'autres pesticides et substances devraient être recherchées.
- **Développer et hiérarchiser les recherches amont en toxicologie**. Hiérarchiser les travaux sur les mécanismes d'action en privilégiant dans un premier temps l'étude de mode d'action du CLD sur la prostate et le sein, les effets neurologiques, les effets cocktail (avec d'autres pesticides notamment), les interactions avec d'autres agents toxiques ou pathologiques (alcool et virus notamment), l'étude des métabolites du CLD et de leur toxicité éventuelle.

- **Développer les recherches dans le domaine des Sciences Humaines et Sociales** pour la gestion des territoires pollués, l'évolution des filières de production, les comportements alimentaires et l'appui aux décisions publiques dans les domaines de la santé et de l'environnement. Cet axe, non pourvu dans le plan I et non prévu pour l'instant dans le plan II, doit être transversal aux deux champs environnement et santé.
- Il devra aborder la problématique de la reconversion des activités agricoles et de ses différents niveaux d'enjeux (enjeux environnementaux, dimensions proprement agronomiques, enjeux de marché et de débouchés pour les producteurs, capacités sociales et ressources culturelles mobilisables pour des reconversions d'activité, perception des risques par les producteurs mais aussi par les consommateurs, changements possibles d'habitudes et de comportements alimentaires, etc.).

***En termes de renforcement organisationnel et institutionnel 2 axes ont été définis :***

- **Améliorer la cohérence globale du Plan, favoriser et permettre la coordination et la programmation locale des recherches :**
  - Etablir un comité de suivi et d'évaluation du plan recherche PNAC II (GOSS/ALLENVI/AVIESAN). A ce jour (Aout 2012, la constitution de ce comité reste à définir.
  - Créer un SOERE Martinique / Guadeloupe sur la gestion des écosystèmes pollués constitué par un réseau concerté de bassins versants pour l'appui à la connaissance, à l'expérimentation de dispositifs et à la démonstration : responsabilité ALLENVI.
  - Structurer une équipe de recherche en santé-environnement adossée aux centres et réseaux métropolitains, notamment l'IRSET à Rennes (AVIESAN). Cette structuration est en bonne voie, il s'agit de la renforcer (personnel et moyens) et de la pérenniser.
  - Renforcer la surveillance épidémiologique aux Antilles (pérenniser et développer les registres de cancers et de malformations congénitales et poursuivre la mise en place du CTV). Envisager spécifiquement pour les Antilles un dépistage systématique du cancer de la prostate (AVIESAN). Reconstituer une cohorte de travailleurs ayant été exposés à la chlordécone en Martinique et en Guadeloupe (collaborations entre des structures nationales et des acteurs locaux (AVIESAN).
  - Encourager des recherches associant des acteurs locaux et des structures de recherche nationales, notamment dans des domaines pointus (analytique, mécanismes toxiques, etc.)
- **Renforcer le volet analytique et la diffusion de l'information**
  - Améliorer la diffusion d'information sur l'état de la contamination des sols entre organisme détenteur/gestionnaire des BDD et des autres équipes de recherches.
  - Elaborer un projet de dispositif de surveillance de la contamination par la chlordécone pour l'ensemble des milieux aquatiques et notamment le milieu marin en s'appuyant sur les réseaux de mesure existants et sur de nouvelles techniques d'analyses (ALLENVI)
  - Assurer la fiabilité des analyses avec l'appui des laboratoires de référence et notamment d'AQUAREF, le laboratoire national de référence pour la surveillance des milieux aquatiques (ALLENVI).



## Annexe 6 : Devenir du programme CESA de l'ANR

### **Avis du comité d'évaluation réuni du 3 au 5 Décembre 2012.**

A la suite de l'évaluation et du classement des demandes de financement 2012-2013, le comité s'est accordé une période de discussion et de réflexion sur l'avenir du programme CESA. Il a abouti à quelques recommandations consensuelles.

#### ***Faut-il poursuivre un programme de type CESA ?***

La réponse unanime est positive. A côté du programme blanc qui soutient principalement la recherche fondamentale et de programmes soutenant une recherche à valorisation économique, il est nécessaire de soutenir aussi des programmes dans le domaine environnement santé visant à étudier et prévenir la toxicité d'origine anthropogénique. Ces recherches correspondent à une attente forte de la société. Ils sont complémentaires des autres programmes. Dans ce cadre, il est utile de rassembler des expertises dans l'étude des écosystèmes et de la santé humaine. Un programme de type CESA va de la recherche fondamentale à la recherche appliquée et réunit ces compétences complémentaires.

Une répartition des différentes disciplines dans d'autres programmes serait délétère et conduirait à la disparition progressive de ces thématiques. Les collègues étrangers nous ont fait part de ce type d'éparpillement (notamment au Canada) avec des conséquences néfastes pour le domaine.

#### ***Faut-il modifier le périmètre du programme CESA ?***

Il serait utile d'élargir le périmètre du programme CESA pour inclure des compétences nouvelles et complémentaires. Il est apparu aux membres du comité nécessaire de renforcer l'épidémiologie et les sciences humaines et sociales (comme le faisait le programme SEST) sans perdre les acquis du programme CESA. Sur le plan des écosystèmes, il semble utile de renforcer la dimension décontamination qui est mal représentée dans l'ensemble du programme ANR et qui trouverais ici pleinement sa justification.

#### ***Positionnement d'un nouveau programme dans l'architecture de l'ANR.***

Ce nouveau programme serait à l'interface des domaines Santé, Environnement et SHS de l'ANR. En ce sens, il serait à l'image du partenariat inter-alliances en cours de constitution regroupant les expertises d'Aviesan, Allenvi et Athéna. Ce partenariat est une des recommandations de la conférence environnementale et fait suite aux travaux du Groupe inter-alliance de toxicologie et écotoxicologie dont le périmètre était plus réduit. Cette évolution parallèle aurait l'avantage de simplifier le paysage dans le domaine environnement et santé.