.. Juillet 2015

De nouveaux ITMO en phase avec la dynamique de la recherche



L'actualité d'Aviesan, Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé



SOMMAIRE

P.2 > 3 questions à... Étienne Hirsch, président du comité de pilotage pour la recherche du Plan Maladies neurodégénératives

> L'expérimentation animale Une nécessité dans la quête du progrès

P.3 > Ebola: de JIKI1 à JIKI2 > Rencontre Aviesan Bruxelles 2015

Une édition réussie P.4 > Programmation de la recherche

en santé: pour une approche réaliste, participative et évolutive

> Agenda

es instituts thématiques multi-organismes (ITMO) ont été créés dans le cadre d'Aviesan en 2009. Leur objectif: coordonner l'analyse stratégique, la programmation scientifique et la mise en œuvre opérationnelle de la recherche en sciences de la vie et de la santé.

Depuis cette création, les enjeux scientifiques de certaines disciplines ont évolué et sont devenus des priorités majeures, comme par exemple l'inflammation. Certains angles d'investigation, comme la physiopathologie, se sont révélés communs aux approches cliniques de divers domaines.

Grâce à de nombreux échanges au sein des communautés scientifiques et de leurs partenaires, l'analyse des périmètres thématiques comme l'observation des expériences européennes et internationales (ERC, BIH) ont progressivement dégagé des cohérences et des synergies.

En phase avec cette dynamique de la recherche. l'Alliance a redéfini certains champs disciplinaires au sein des ITMO.

Les thématiques immunologie, hématologie, pneumologie, dermatologie, hémostase, transplantation, biothérapies cellulaires et géniques ont été redistribuées dans trois ITMO: Cancer (qui conserve son nom et intègre une forte composante en hématologie), Immunologie, inflammation, infectiologie et microbiologie (« I3M », qui remplace Microbiologie et maladies infectieuses) et Physiopathologie, métabolisme, nutrition (« PMN », qui remplace Circulation,

Six ans après leur création, le bilan des ITMO est très positif. Ils ont permis à l'Alliance de cartographier avec précision les dimensions

giques, sanitaires, sociales et économiques de la recherche biomédicale. Cette efficacité s'est traduite récemment dans les contributions d'Aviesan aux stratégies nationales de santé et de recherche, au plan d'action pour l'amélioration de la programmation de la recherche en santé ou encore au Plan Maladies neurodégénératives et au

scientifiques,

technolo-

Une recherche française plus lisible et plus concertée, plus performante et plus rayonnante : à travers le travail des ITMO, les enjeux fondateurs de l'Alliance sont notre défi permanent.

Yves Lévy

Plan Cancer.

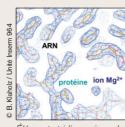
Le ribosome se dévoile.

L'équipe de Bruno Klaholz, à l'IGBMC, vient de révéler la structure tridimensionnelle du ribosome humain avec une résolution supérieure à 3 angströms (0,3 nm). Le modèle obtenu permet d'explorer son agencement et ses interactions en détail.

Des résultats rendus possibles par un ensemble de technologies de pointe, et notamment l'utilisation du cryo-microscope électronique Titan Krios, de FRISBI (FRench infrastructure for Integrated Structural Blology), réseau français de plateformes dédiées à la biologie

structurale intégrée, dont l'Inserm, le CEA et le CNRS sont partenaires.

métabolisme, nutrition).



Éléments tridimensionnels distingués au sein de la structure atomique du ribosome humain

De son côté, l'équipe de Catherine Schuster et Jean-Luc Imler a montré que RACK1, l'une des 80 sous-unités du ribosome, constitue une porte d'entrée pour plusieurs virus, dont celui de l'hépatite C. Outre ses impacts fondamentaux. cette découverte ouvre des

perspectives thérapeutiques fondées sur le blocage de ce point

de connexion du virus sur le ribosome de la cellule.

SOURCE

Bruno Klaholz: unité 964 Inserm/UMR CNRS 7104 - Université de Strasbourg

Catherine Schuster, Jean-Luc Imler: unité 1110 Inserm -Université de Strasbourg, Institut de recherche

sur les maladies virales et hépatiques

K. Majzoub et al. Cell. 20 novembre 2014; 159 (5): 1086-95 H. Khatter, A. G. Myasnikov et al. Nature, 30 avril 2015; 520 (7549): 640-5

3 QUESTIONS 6...

ÉTIENNE HIRSCH

directeur de l'ITMO Neurosciences, président du comité de pilotage pour la recherche du Plan



PMND 2014-2019: Accompagner les malades, dynamiser la recherche, repenser la

OctUO: Pourquoi un Plan Maladies neurodégénératives (PMND) aujourd'hui? **Étienne Hirsch :** La France a déjà connu trois plans concernant la maladie d'Alzheimer. Le quatrième innove en étant élargi aux maladies neurodégénératives, ciblant trois pathologies : Alzheimer (un million de patients), Parkinson (150 000) et la sclérose en plaques (80 à 100 000). Le risque augmentant avec l'âge, un nombre croissant de nos concitoyens seront touchés dans les années à venir. Cela implique beaucoup de souffrances personnelles, et pour l'économie de la santé, un problème de prise en charge à l'échelle nationale. Construire des instruments communs démultipliera nos capacités d'action face à ces défis.

OCTUO: L'innovation concerne-t-elle aussi la gouvernance du Plan?

É. H.: En effet, le PMND a été lancé à l'initiative de trois tutelles : santé et affaires sociales, recherche et enseignement supérieur, familles, personnes âgées et autonomie. À l'instar de ce qui a été réussi pour le sida, le Plan associe de manière étroite les professionnels, les malades, les aidants et les associations. Nous voulons construire un nouveau modèle pour les politiques publiques de santé. Outre la direction interministérielle, trois alliances sont impliquées dans le comité de pilotage recherche: Aviesan, qui coordonne l'action, Athena et Allistene. Au sein d'Aviesan, l'ITMO Neurosciences est mobilisé aux côtés des ITMO Technologies pour la santé et Santé publique.

OCTUO: Qu'en est-il du volet recherche?

É. H.: Le PMND déploie 26 mesures pour la recherche, avec deux enjeux forts. Nous devons d'abord mieux coordonner nos forces de recherche à travers la politique de site et la participation aux grands programmes européens tels le JPND. Ainsi, nous avons déjà lancé un appel d'offres pour identifier 5 à 7 centres d'excellence en France, capables d'intégrer le réseau européen COEN (Centers of Excellence in Neurodegeneration).

O OFINION

L'expérimentation animale

Une nécessité dans la quête du progrès

initiative citoyenne européenne « Stop Vivisection », examinée par la Commission européenne depuis mai 2015, a relancé le débat sur l'expérimentation animale, véhiculant dans l'opinion un certain nombre d'approximations et d'inexactitudes.

Tout d'abord, il faut rappeler que la recherche sur l'animal est interdite en Europe dès lors qu'il existe une méthodologie de substitution. Dans sa Directive 2010, l'Union a posé le cadre législatif, réglementaire et éthique le plus rigoureux au monde, transposé en droit français avec réactivité et vigilance

Nos pays offrent les protections les plus avancées pour l'animal, et les contraintes les plus fortes pour l'expérimentateur : obligation de formation continue du personnel ; autorisation préalable à tout projet incluant un examen éthique ; livrets individuels pour les carnivores et les primates non humains ; surfaces d'hébergement accrus ; contrôle régulier des structures et pratiques indispensables à la préservation du bien-être animal et à la minimisation ou l'annulation de sa souffrance.

Pourra-t-on un jour se passer d'expérimentation animale ? Pas dans un horizon prévisible. Les modèles in vitro cantonnent les études à un niveau cellulaire, les modèles numériques *in silico* sont très loin de reproduire toute la complexité du vivant. Quand on étudie une fonction physiologique, il



L'expérimentation animale est un choix nécessaire

devient rapidement nécessaire de l'appréhender à l'échelle de l'organisme entier. C'est par le biais d'échanges permanents et complexes entre tous ses constituants – gènes, cellules, tissus ou organes – que l'organisme fonctionne dans sa totalité. Seuls les modèles in vivo sur l'organisme entier – sur l'animal donc – permettent d'observer et comprendre pleinement le vivant.

Quand il s'agit de tester un médicament, une greffe, une prothèse ou un biomatériau, on ne peut, éthiquement, passer directement d'un modèle in vitro ou *in silico* à une application sur l'homme. Cette utilisation de « cobayes humains » révolterait évidemment les consciences. Par ailleurs, on connaît nombre de thérapies efficaces dont les mécanismes d'action demeurent obscurs : identifier les cibles de ces thérapies et l'ensemble des réactions de l'organisme, c'est faire

L'expérimentation animale en Europe...

12 millions d'animaux chaque année **46%** pour la recherche fondamentale

+ de 80 % : rongeurs et lagomorphes 12,5 % : poissons et amphibiens

6% : oiseaux

0,05%: primates non humains

... et en France

La recherche sur l'animal est réglementée depuis 1987. Sans attendre cette Directive de 2010, l'expérimentation animale a régulièrement reculé dans notre pays :

4,8 millions d'animaux utilisés en 1984 contre **2,2 millions** en 2011.

avancer en profondeur notre savoir, qu'il soit fondamental ou médical.

La recherche sur l'animal est une nécessité : elle contribue au progrès des connaissances et elle permet de sauver des millions de vies humaines. En cela, l'expérimentation animale est morale, c'est un choix nécessaire.

Catherine Jessus Vice-présidente d'Aviesan Directrice de l'Institut des sciences biologiques du CNRS

Ce volet organisation inclut une animation de la communauté académique et de ses partenaires industriels (Ariis). Second grand enjeu: la compréhension des mécanismes des pathologies. Cette démarche translationnelle part des patients et des cohortes, avec trois types

d'essais et évaluations: volet pharmacologique, volet non médicamenteux sur la prise en charge globale et le bien-être du patient, volet technologique (objets connectés, stimulation profonde...). Un programme qui implique une forte

multidisciplinarité.

Rencontre Aviesan Bruxelles 2015

Une édition réussie

La 4^e Rencontre Aviesan Bruxelles s'est tenue le 31 mars 2015, pour la première fois au Club des organismes de recherches associés (CLORA) à Bruxelles. « Ces Rencontres ont pour objectif de faire connaître l'Alliance, ses travaux et son expertise aux décideurs européens, en particulier du Parlement et de la Commission », rappelle Richard Salives, responsable des relations européennes de l'Inserm et coordinateur du Groupe Europe Aviesan.

Ces Rencontres s'articulent autour de deux temps forts : un atelier scientifique thématique et un dîner de travail.

L'atelier 2015 a réuni une soixantaine de participants, dont Maria José Vidal-Ragout, chef d'unité de la direction Santé de Commission européenne. Il était consacré à deux thèmes : l'obésité et les cellules souches. Huit interventions ont permis de dresser un état de l'art de la recherche dans ces domaines tout en pointant les atouts de la recherche française.

Le dîner a réuni, aux côtés des membres du bureau exécutif d'Aviesan, trois parlementaires européens, Jean-Paul Denanot de la commission Budget, Françoise Grossetête de la commission Environnement, santé publique et sécurité alimentaire, Virginie Rozière de la commission du Marché intérieur et de la protection des consommateurs, ainsi que Theodoros Karapiperis, responsable de la prospective scientifique au STOA (Science and technology options assessment). Plusieurs sujets d'actualité ont été analysés par les convives : l'utilisation des animaux à des fins de recherche, la protection des données personnelles en santé, le budget d'Horizon 2020 en lien avec le plan d'investissement annoncé par le président de la Commission, Jean-Claude Juncker. Un échange fructueux, qui a permis de valoriser l'expertise et les positions des partenaires de l'Alliance.

INTERNATIONAL

Ebola: de JIKI 1 à JIKI 2

La forte mortalité due au virus Ebola a rendu indispensable la mobilisation des équipes scientifiques et des acteurs de santé. Dans le cadre de la mission qui a été confiée à Aviesan d'organiser la recherche en situation d'urgence face à l'épidémie, l'essai clinique JIKI, essai de phase II, multicentrique et non comparatif, a débuté le 17 décembre 2014 en Guinée. Son objectif : tester la capacité du favipiravir (T705) à réduire la mortalité chez les personnes infectées. Cet antiviral est déjà bien toléré chez l'humain adulte contre le virus de la grippe. Il a démontré une efficacité in vitro et sur des modèles animaux d'Ebola.

L'essai JIKI est promu par l'Inserm et co-financé par la Commission européenne dans le cadre du projet européen REACTION de l'Initiative Horizon 2020. Il est soutenu et réalisé au niveau des centres de traitement Ebola en Guinée par trois ONG (Médecins Sans Frontières, Alliance for International Medical Action, la Croix-Rouge française) et le Service de santé des armées.

L'essai JIKI 1 est un bon exemple de la complexité de la recherche en situation d'urgence

Les résultats préliminaires de l'essai JIKI ont été dévoilés le 25 février dernier, lors de la CROI (Conference on retroviruses and opportunistic infections) de Seattle. Deux enseignements sont à retenir : une absence d'efficacité chez les personnes montrant un niveau très élevé de réplication virale et des atteintes viscérales graves ; des signes encourageants

d'efficacité chez les malades présentant une réplication virale plus faible.

Fin avril 2015, plus de 120 patients avaient été inclus dans l'essai JIKI. Ces résultats ont été présentés aux autorités guinéennes, qui ont pris la décision de mettre à disposition du favipiravir dans l'ensemble des centres de traitement Ebola du pays.

« Au vu de ces premières données, l'Inserm devait débuter avec les National Institutes of Health un essai randomisé de combinaison de deux médicaments, comparant l'association favipiravir et Zmapp versus favipiravir seul, explique Jean-François Delfraissy, directeur de l'ITMO I3M et coordinateur interministériel de la lutte contre Ebola. On peut penser que des combinaisons d'antiviraux seront plus efficaces. » Cet essai JIKI 2 est en cours d'installation en Guinée.



« L'essai JIKI 1 est un bon exemple de la complexité de la recherche en situation d'urgence. Il a apporté un certain nombre d'enseignements sur les rapports entre des institutions de recherche, comme Aviesan, et des ONG en tant que partenaires dans un contexte de crise sanitaire », conclut J.-F. Delfraissy.

Pour une approche réaliste, participative et évolutive

La France est l'un des principaux producteurs de recherche scientifique en santé. Mais notre pays doit affronter plusieurs freins, parmi lesquels la gouvernance de sa programmation de recherche.

« Tous les acteurs partagent le même constat, que ce soit les financeurs ou les chercheurs, explique Geneviève Chêne, directrice de l'ITMO Santé publique et de l'Institut de recherche en santé publique. Notre programmation de recherche en santé est morcelée, peu lisible, pas assez concertée et coordonnée. »

En avril 2014, le Président de la République a souhaité un plan d'action pour une meilleure organisation de la programmation de la recherche en santé, dans la continuité des Stratégies nationales de santé et de recherche. La demande a été relayée par les ministres de la Santé et de la Recherche sous la forme d'une lettre de mission adressée à Aviesan. « Cette démarche avait déjà été entreprise de

longue date aux États-Unis, plus récemment au Royaume-Uni. Nous ne pouvions plus ignorer les standards internationaux auxquels on veut se comparer en termes de performance scientifique », observe Geneviève Chêne, dont l'ITMO assure transitoirement le secrétariat général de la mission.



François Hollande souhaite un plan d'action pour une meilleure organisation de la programmation de la recherche en santé. Ici lors de son allocution à l'occasion de la célébration des 50 ans de l'Inserm.

La démarche porte sur la recherche translationnelle et clinique et en santé publique, hors recherche fondamentale. Premier bénéfice du travail sur la programmation : une certaine lisibilité. « Pour la première fois, nous avons établi l'importance des financements mobilisés (environ 200 M€ par an) et du nombre de projets financés (environ 800). Quand on sait que pour un projet financé, 4 à 10 ont

été déposés en lettre d'intention, on imagine les sollicitations permanentes d'appels à projets pour les chercheurs. » Faut-il pour autant réunir tout ce financement dans un « pot commun » ? « Les efforts de convergence n'ont pas vocation à fusionner les circuits existants, qui relèveront toujours d'une responsabilité clairement identifiable des entités auxquelles ils sont alloués (INCa, ANRS, PHRC, etc.) », précise Geneviève Chêne.

Pour faire de la programmation un instrument de pilotage cohérent, trois convergences ont été poursuivies : partage des procédures logistiques d'appels à projet, harmonisation des normes d'évaluation des projets et coordination de l'identification des priorités scientifiques. « C'est une démarche participative, évolutive et réaliste, souligne Geneviève Chêne. Elle a vocation à associer l'ensemble des acteurs: chercheurs, hôpitaux, universités, agences sanitaires, assurance maladie, etc., mais aussi, à terme, associations, représentants des patients et usagers, industriels. » Un cycle annuel de réflexion sur la programmation fera évoluer les priorités identifiées et les référentiels proposés, afin de satisfaire au mieux les objectifs stratégiques de la recherche en santé.



▶ Bases moléculaires et structurales du vivant ▶ Biologie cellulaire, développement et évolution ▶ Cancer ▶ Génétique, génomique et bioinformatique ▶ Immunologie, inflammation, infectiologie et microbiologie ▶ Neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychiatrie ▶ Physiopathologie, métabolisme, nutrition ▶ Santé publique ▶ Technologies pour la santé

• 9-10 septembre

Symposium Biologie cellulaire, développement et évolution

Organisé par l'**ITMO BCDE**, il s'agit de la 2^e rencontre franco-chinoise sur le thème. Biopark, Paris 13^e

• 23 septembre

Journée Recherche et santé Imagerie et questions de santé

Quelle place pour l'imagerie dans les questions de santé? En particulier dans les applications couvrant les domaines de l'ITMO PMN, avec lequel l'ITMO TS

organise cette journée. Auditorium Adicare, Paris 13^e

• 27 septembre au 2 octobre

Institut Imagine, Paris 15e

École thématique de bioinformatique Organisée par l'**ITMO GGB**, elle a pour objectif d'apporter aux biologistes des notions et une pratique leur permettant d'appréhender le traitement et l'analyse des données de séquençage à haut débit. Station biologique, Roscoff (29)

7 octobre

Journée Recherche et santé
Les recherches sur l'embryon humain in vitro :
aspects scientifiques éthiques
Organisée par l'ITMO BCDE et
le comité d'éthique de l'Inserm

■ 12 octobre

Journée Ensemble contre les rhumatismes Avec l'**ITMO PMN**, Inserm/Aviesan Sessions scientifiques et sessions dédiées aux associations de patients et aux patients, avec une séance plénière à mi-journée ouverte à tout public. Espace Charenton, Paris 12^e

• 19-20 octobre

Colloque franco-brésilien

Health technology transferral

Organisé par les ITMO TS et SP et
l'Institut Butantan. São Paulo, Brésil

• 17 au 21 octobre

L'**ITMO NNP** tiendra un stand au **Congrès de la Society for neurosciences** Chicago, États-Unis



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

www.aviesan.fr

CEA S CHRU S CNRS S CPU S INRA S INRIA S INSERM S INSTITUT PASTEUR S IRD
ARIIS S CIRAD S EFS S FONDATION MERIEUX S INERIS S INSTITUT CURIES INSTITUT MINES-TELECOM S IRBA S IRSN S UNICANCER

ΩCCUQ, l'actualité de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé

Directeur de la publication : Y. Lévy / Comité éditorial : C. Giry, C. Bréchot, C. Jessus, G. Cathelineau / Directeur de la rédaction : A. Benedetti / Rédactrice en chef : J. Coquart (julie.coquart@inserm.fr) / Rédaction : C. Muller / Conception graphique et direction artistique : M. Belkacem / Secrétaires de rédaction : C. Baud, M. Cournut, M.-C. Ferran / Réalisation : Advence Com / Impression : Inserm N°ISSN : 2272-2165 – Dépôt légal : juillet 2015