

Institut thématique multi-organismes

**Immunologie,
hématologie, pneumologie**

Orientations stratégiques

Domaines :

Immunologie, Hématologie, Pneumologie, Hémostase, Dermatologie,
Thérapie cellulaire, Thérapie Génique et Transplantation

Mars 2010

SOMMAIRE

INTRODUCTION	3
ETAT DES LIEUX DE LA RECHERCHE FRANCAISE POUR LES DOMAINES L'IHP	4
Immunologie	5
Allergologie	8
La pneumologie	9
L'hématologie	10
Les biothérapies	13
Biothérapies cellulaires	13
Biothérapie génique	14
ANALYSE STRATEGIQUE	15
LES DEFIS SCIENTIFIQUES	19
Défi 1 : Nouvelles approches expérimentales	19
Défi 2 : Maintenir l'approche analytique des bases moléculaires des systèmes biologiques	19
Défi 3 : Développer une biologie intégrée	19
Défi 4 : Etude des pathologies	19
4.1 : Pathologies monogéniques et pathologies multifactorielles	20
4.2 : Etude des pathologies iatrogènes et biomarqueurs	20
Défi 5 : Thérapies nouvelles	20
LES DEFIS ORGANISATIONNELS	22
Défi 1 : Structurer les sites de recherche	22
Défi 2 : Renforcer l'attrait de certaines disciplines	23
Défi 3 : Permettre à la communauté scientifique de réagir rapidement à l'innovation, de maintenir sa compétitivité et de répondre à l'urgence sanitaire	23
Défi 4 : Organiser les ressources et leur accessibilité	23
Défi 5 : Attirer, former et retenir le capital humain	24
Défi 6 : Renforcer la visibilité de la recherche de l'IHP et de ses équipes	24
Défi 7 : Simplifier les évaluations et les financements	24
Défi 8 : Structurer le système d'information	25
Défi 9 : Développer la communication et la culture scientifique	25
ANNEXE 1	26
PROSPECTIVES ET MESURES SPECIFIQUES DE CHACUNE DES THEMATIQUES DE L'INSTITUT	26
Bibliométrie	34

INTRODUCTION

Depuis le 8 avril 2009, l'Institut Thématique Multi-Organismes « **Immunologie, hématologie, pneumologie (IHP)** » a vocation à couvrir les domaines de recherche suivants : immunologie, hématologie, hémostase, allergologie, dermatologie, pneumologie, transplantation, thérapie cellulaire et thérapie génique. Son action est effectuée en concertation et en coordination avec les correspondants désignés par les différents organismes institutionnels participant à cette recherche et en interaction avec le Ministère de la Recherche, le Ministère de la Santé, les sociétés savantes et les associations impliquées dans la recherche relevant de l'IHP. L'IHP est amené à intervenir dans la formation des générations futures de chercheurs et est ainsi associé à des activités éducationnelles à destination des professionnels, des étudiants en médecine et/ou en sciences et du public. Enfin, l'IHP contribue à l'animation de la communauté scientifique, à coordonner les actions incitatives et à organiser, 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.

Les équipes de recherche associées à l'IHP possèdent une excellence professionnelle qui leur a permis d'obtenir des résultats, qui ont fait école en biologie et en médecine. Nous souhaitons construire sur ces accomplissements et avons pour ambition de donner une meilleure visibilité au travail de ces équipes de recherche et d'assurer un niveau d'excellence à la recherche française effectuée dans tous les domaines de la biologie et de la santé couverts par l'IHP. Dans ce but, nous allons, en partenariat avec l'ensemble des instances institutionnelles de la recherche française, déployer un plan stratégique pour les cinq prochaines années. Les propositions décrites dans ce plan stratégique ont pour objectif d'aider les chercheurs à produire des connaissances qui permettront de mieux comprendre les processus physiologiques et pathologiques et, ainsi à terme d'améliorer la prise en charge des maladies.

Les réponses aux défis scientifiques et structuraux identifiés par l'IHP seront analysées au cours de la durée de ce plan, en partenariat avec les conseils scientifiques des membres de l'Alliance, les associations de malades, les représentants des industries et des sociétés pharmaceutiques et de biotechnologies et les pouvoirs politiques. Ce plan stratégique devra aussi stimuler le développement de collaborations avec des organismes gouvernementaux français et étrangers, ainsi qu'avec des organismes non gouvernementaux, à la fois publics et privés. Enfin, ce plan stratégique vise à renforcer la recherche translationnelle et la valorisation tant en qualité qu'en quantité. L'ampleur des succès obtenus par les équipes de recherche relevant de l'IHP sera le meilleur indicateur de la bonne mise en œuvre de ce plan stratégique.

Pour assurer un rôle de programmation et l'image de l'Institut du Cancer et de l'Institut des Maladies Infectieuses, qui s'appuient respectivement sur l'INCa et sur l'ANRS, une part du budget géré actuellement par l'ANR devra servir au financement d'appels d'offres issus de réflexions conjointes de l'ANR et de l'IHP. Enfin, la mise en œuvre du plan stratégique proposé nécessitera que l'IHP dispose, à terme, d'une responsabilité opérationnelle en matière de création d'unités, d'attribution des moyens des laboratoires et d'organisation des partenariats institutionnels, en particulier avec les universités et les industriels.

Le plan stratégique proposé reflète l'expérience, le discernement et les conseils de nombreux chercheurs et représentants d'associations, qui ont participé à sa préparation et qui sont toutes listées dans les annexes. Nous leur sommes reconnaissants, ainsi qu'à toutes les communautés qu'elles représentent, pour leur engagement à l'excellence, à la transmission du savoir et à la productivité de l'IHP. Leur future participation à la mise en œuvre du plan stratégique contribuera à son succès et à son évolution en réponses aux nouvelles découvertes et aux nouveaux défis.

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

La recherche effectuée dans les domaines couverts par l'IHP a un aspect fondamental et un aspect médical qui la rendent pionnière et génératrice de découvertes, de modèles et de concepts nouveaux dans toutes les sciences du vivant et de la santé. Elle associe une recherche d'amont très développée et très productive, la génération de modèles animaux mimant des pathologies humaines et une recherche sur les pathologies. Cette association s'est révélée tout à fait pertinente et fructueuse dans la compréhension des bases moléculaires et cellulaires du fonctionnement des systèmes biologiques relevant de l'IHP. Elle a permis l'identification de réseaux moléculaires et a montré leur implication dans des mécanismes clefs régulant le fonctionnement de ces systèmes biologiques complexes. L'accroissement constant de connaissance en physiologie ou en physiopathologie a aussi permis le développement de nouvelles méthodes de ciblage thérapeutique, de diagnostic prénatal ou de suivi thérapeutique, qui ont grandement amélioré la prise en charge de certains malades et permis à la transplantation, aux biothérapies cellulaire et génique de se développer en France. Ces résultats montrent l'importance du dialogue entre chercheurs effectuant une recherche d'amont et biologistes médicaux, cliniciens et industriels. En France, ce dialogue est possible grâce à la qualité des équipes de recherche, à leurs interactions avec les cliniciens mais aussi grâce à l'ensemble des dispositifs entourant l'organisation des soins ainsi qu'à l'information aux malades et aux professionnels.

A l'exception des biothérapies cellulaires et géniques qui n'existent que depuis peu, la plupart des disciplines couvertes par l'IHP sont établies depuis plus d'un demi-siècle. Cependant, la recherche effectuée par les équipes de recherche rattachées à l'IHP présente un degré de maturité différent selon le domaine, qui est dû à l'histoire particulière de chaque domaine en France. Nous présenterons, dans un premier temps, l'état des lieux de chacune des disciplines couvertes par l'IHP.

Immunologie

Le système immunitaire est un des grands systèmes biologiques qui assurent l'homéostasie de l'organisme, dont il contrôle les interactions avec le milieu extérieur. Il est constitué de multiples populations cellulaires, équipées de récepteurs divers, qui assurent une *immunité innée* et une *immunité acquise*. Ses anomalies ou ses dérégulations sont à l'origine de pathologies multiples. L'immunologie est donc l'étude, par des approches qu'elle partage avec les autres disciplines de la biologie, d'un système de molécules et de cellules impliquées dans des processus physiologiques fondamentaux et dans de multiples pathologies. Elle a fourni à la médecine et à la biologie des concepts, *i.e.* la transplantation, la vaccination, et des outils, *i.e.* les anticorps, utilisés par la plupart des disciplines, médicales et biologiques. Des approches méthodologiques, empruntées à d'autres disciplines de la biologie, ont permis à plusieurs équipes françaises de faire des contributions scientifiques majeures, qui leur ont valu une reconnaissance internationale. D'autres approches, prometteuses, sont insuffisamment utilisées en France.

Génétique humaine

La recherche sur les pathologies du système immunitaire s'est révélée être une approche particulièrement efficace dans l'identification des molécules et des mécanismes clés régulant les fonctions physiologiques du système immunitaire. Des recherches de ce type, particulièrement performantes et compétitives, ont été menées, par un petit nombre d'équipes françaises de grande qualité. Ces résultats ont été favorisés par le tissu médico-social propre à la France et par la qualité des interactions qui ont pu s'établir, entre recherche fondamentale et recherche clinique de cette discipline, à l'initiative de personnalités marquantes.

Génétique de la souris

Des équipes françaises ont grandement participé à la construction et/ou l'analyse de souris génétiquement modifiées naturellement ou délibérément, souris qui offrent une panoplie exceptionnelle d'outils particulièrement puissants pour étudier le fonctionnement du système immunitaire normal et pathologique, *in vivo* et *in vitro*. Des démarches visant à « humaniser » des souris ont été entreprises par plusieurs groupes français, afin d'améliorer les modèles murins utilisés pour étudier la physiologie et la pathologie humaines. Un effort important est cependant nécessaire pour favoriser la production de nouvelles souris et l'établissement de nouveaux modèles murins, qui permettront d'étudier les réponses immunitaires dans les maladies infectieuses, inflammatoires autoimmunes et cancéreuses. En parallèle, le développement de modèles de souris "knock-in" permettant la visualisation, le "fate mapping" et/ou la délétion conditionnelle et sélective de populations cellulaires définies restent des enjeux centraux à la compréhension des phénomènes biologiques. Enfin, le développement de cribles génétiques à grande échelle par introduction de mutations aléatoires chez la souris représente une approche complémentaire aux approches gènes-candidats. Quelques groupes français ont acquis une expertise et une renommée internationale dans ce domaine et continuent à développer ces deux types de modèles, qui sont d'intérêt à la fois fondamental et pré-clinique, et méritent d'être encouragés dans ces démarches.

Autres modèles animaux

Il existe d'autres modèles animaux d'intérêt immunitaire que la souris. Certains laboratoires français sont leaders dans l'étude des réponses immunitaires chez la drosophile, *C. elegans* ou le poisson zèbre.

Biologie cellulaire

Les approches de biologie cellulaire ont révélé la complexité de la dynamique intracellulaire à la base des multiples fonctions des cellules du système immunitaire. Un petit nombre d'équipes françaises ont acquis une reconnaissance internationale par leurs travaux sur les mécanismes de la présentation antigénique ou de la formation des synapses immunologiques. Des efforts doivent être faits pour élucider les mécanismes qui déterminent la conformation des molécules et la formation des complexes multi-moléculaires dans le reticulum endoplasmique au cours de la biogenèse et de la sécrétion des protéines dans les cellules immunitaires.

Imagerie dynamique

L'imagerie dynamique permet une analyse spatio-temporelle, aussi bien aux niveaux subcellulaire, cellulaire, tissulaire qu'au niveau de l'organisme entier. Quelques équipes françaises pionnières ont contribué significativement à décrire la dynamique des interactions entre cellules du système immunitaire dans différents tissus, au cours des différentes étapes de la réponse immunitaire. Il serait nécessaire de favoriser la mise en commun d'outils et les échanges de savoir-faire entre ces équipes et vers le reste de la communauté scientifique.

Approches systématiques

Ce type d'approches regroupe les analyses à grande échelle du génome, du transcriptome, du protéome et du métabolome et les criblages fonctionnels des cellules du système immunitaire. Il nécessite une analyse bioinformatique des données obtenues et leur intégration dans des modèles systémiques. Trop peu d'équipes, en France, se sont engagées dans ce type d'approche, qui nécessite des infrastructures lourdes et des compétences débordant la biologie proprement dite, et qui ne peut se faire sans le soutien de plateformes spécialisées.

Ces approches ont fait progresser considérablement nos connaissances du système immunitaire et de son fonctionnement en situation physiologique et pathologique dans les domaines suivants :

Physiologie

- Développement et ontogénie du système immunitaire. Des équipes françaises ont fait des contributions majeures dans la compréhension de l'ontogénie des cellules lymphoïdes et myéloïdes participant à l'immunité et dans l'analyse des programmes génétiques qui contrôlent l'émergence, l'autorenouvellement et la détermination des différentes lignées de cellules du système immunitaire.
- Différenciation, fonctions effectrices et homéostasie des cellules du système immunitaire. L'acquisition des fonctions effectrices et régulatrices des cellules lymphoïdes et myéloïdes conditionne la mise en place et l'efficacité des réponses immunitaires et la France est bien positionnée dans cette recherche.
- Les immunorécepteurs et la signalisation intracellulaire. La France a joué et continue à jouer un rôle de premier plan dans la compréhension des mécanismes à l'origine de la diversité du répertoire lymphocytaire T et B, dans la description des récepteurs des cellules effectrices de la cytotoxicité naturelle, dans l'identification des récepteurs pour la portion Fc des anticorps et leurs fonctions biologiques, dans la dissection des voies de transduction mises en route. Ces travaux ont permis des développements thérapeutiques majeurs, qui ont démontré leur efficacité en clinique. Peu d'équipes françaises participent cependant aux recherches cliniques menées dans ce domaine.
- Récepteurs et cellules de l'immunité innée. Identifiés initialement chez les invertébrés, les récepteurs liés à l'immunité innée reconnaissent des déterminants associés aux microorganismes, au stress et à l'inflammation. La France, qui a joué un rôle précurseur dans la découverte et la caractérisation d'une des voies principales impliquées dans la reconnaissance des pathogènes (la voie *Toll*) chez les insectes, est peu présente dans les recherches visant à identifier les multiples « sensors » des pathogènes et de l'inflammation et à caractériser les voies de signalisation mises en

route. Les récepteurs de l'immunité innée et les cellules qui les expriment jouent un rôle majeur non seulement dans l'immunité innée mais également dans l'immunité adaptative. Il en résulte que la France est peu présente dans les applications de ces connaissances et notamment dans le domaine des adjuvants.

- Cytokines, chimiokines et leurs récepteurs. Très présente à l'origine de ce champ scientifique, la France n'a pas su garder un rôle dominant. Des travaux de qualité sont néanmoins menés par des équipes françaises sur les récepteurs de cytokines et sur leurs voies de signalisation et les travaux sur les chimiokines et leurs récepteurs doivent être soutenus.

Pathologies

- Immunodéficiences. Les recherches sur les immunodéficiences acquises constituent un autre domaine d'excellence en France et la compréhension de la physiopathologie des immunodéficiences d'origine génétique. Il est important que des recherches de qualité puissent se poursuivre en France dans ce domaine.
- Infection. Les relations hôte-pathogènes, dans lesquelles le système immunitaire joue un rôle essentiel, et les facteurs déterminant la susceptibilité et la résistance aux infections représentent une problématique majeure. Celle-ci appelle une approche pluridisciplinaire, intégrant notamment l'infectiologie et l'immunologie, qui doit être mise en place et soutenue.
- Inflammation. La réaction inflammatoire, composante normale et nécessaire de la réponse immunitaire, peut devenir pathogène par son intensité ou sa chronicité. Les allergies, dont la fréquence a augmenté de façon exponentielle au cours des 30-40 dernières années, sont des réactions inflammatoires, dont on ne connaît que le versant pathologique. Les recherches sur l'inflammation, qui nécessitent l'intégration de nombreuses disciplines, ne sont pas suffisamment développées en France.
- Auto-immunité. Les progrès des connaissances en immunologie permettent aujourd'hui de mieux reconnaître les maladies auto-immunes, dont la fréquence a augmenté au cours des dernières décennies. La France a joué un rôle important aussi bien dans la caractérisation moléculaire de certaines maladies auto-immunes, que dans le développement d'approches thérapeutiques nouvelles.
- Greffes et transplantation. La mise en place de protocoles de greffes d'organes ou de précurseurs hématopoïétiques a permis de comprendre le potentiel d'immuno-manipulation que représente la transplantation. Les conséquences sont d'ordre fondamental, mais aussi pharmacologique et clinique. Plusieurs équipes françaises ont largement participé au développement de ces protocoles chez l'homme, comme à la dissection des mécanismes sous-jacents chez l'homme et la souris. L'enjeu médical et fondamental de la compréhension de la transplantation implique le soutien des équipes travaillant sur ces thématiques.
- Cancer. Le système immunitaire peut répondre aux stimulations apportées par des cellules cancéreuses mais se révèle souvent incapable de contrôler la croissance tumorale. L'analyse des réponses immunitaires anti-tumorales et des mécanismes par lesquels les cellules tumorales y échappent est indispensable pour développer des approches thérapeutiques.

Allergologie

L'état de la recherche en allergologie en France est le résultat d'une histoire particulière. Celle-ci commence par deux Prix Nobel récompensant la découverte du choc anaphylactique et la description du premier anti-histaminique par des chercheurs français. Des événements regrettables conjugués à une pauvreté de la recherche clinique ont, par la suite, entraîné une désaffection progressive des chercheurs fondamentaux pour cette discipline qui s'est peu à peu marginalisée. Cet état des lieux contraste avec la vigueur de la recherche en allergologie aux Etats Unis et en Grande Bretagne et, surtout, avec l'augmentation exponentielle de la fréquence et de la gravité des maladies allergiques dans les pays développés au cours des 30 dernières années. Face à cette « épidémie » d'allergies, l'OMS a reconnu ces affections comme un problème de santé publique majeur, et des politiques scientifiques incitatives ont été mises en œuvre dans les pays anglo-saxons, mais pas en France. On peut regretter également que pneumologues et dermatologues se disputent l'allergologie qui n'est pas une spécialité médicale en France, que beaucoup d'immunologistes n'aient pas une attitude bienveillante envers cette discipline et que la formation à l'immunologie des cliniciens allergologues soit très insuffisante. Une recherche fondamentale de qualité est néanmoins menée en allergologie, mais dans peu de laboratoires français.

Cette situation est préoccupante mais pas irréversible. L'appel d'offre intitulé « Défis de la Recherche en Allergologie », lancé en 2005 par la FRM, a en effet révélé l'existence d'un potentiel de grande qualité, capable de se mobiliser lorsque des moyens suffisants sont affichés et affectés à cette discipline. Il a aussi montré qu'on pouvait attirer les meilleurs chercheurs dans ce champ délaissé.

La pneumologie

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^{ème} cause de décès dans le monde et la 3^{ème} 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. De plus, des pathologies aiguës par lésions alvéolaires responsables de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) sont fréquentes (25 à 30 000 cas en France par an) et grevées d'une mortalité importante (40 %). Les mécanismes physiopathologiques du SDRA sont encore très incomplètement identifiés, et n'ont pas encore abouti à la mise à disposition de marqueurs pronostiques et de nouvelles approches thérapeutiques.

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. Ces 15 dernières années, du fait des progrès thérapeutiques liés à une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires qui régulent l'inflammation des voies aériennes, les maladies respiratoires bronchiques sont beaucoup mieux contrôlées sur le plan symptomatique. Cependant, aucun traitement n'est capable de modifier l'histoire naturelle de ces pathologies.

L'enjeu pour les années à venir est de comprendre quels sont les phénomènes cellulaires et moléculaires qui régulent le remodelage tissulaire 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.

Points forts

Les équipes travaillant sur l'hypertension artérielle pulmonaire, l'asthme, le contrôle de la ventilation sont reconnues sur le plan international, du fait de leurs interactions fortes avec des équipes cliniques de pointe, de la constitution depuis plusieurs années de cohortes nationales de patients, dont le phénotype a été bien établi, et de banques d'échantillons biologiques dans ces différentes pathologies.

Principal point de réflexion

Diminution du potentiel de recherche depuis une dizaine d'années liée à un départ des chercheurs et à leur non renouvellement, et à un défaut d'interface avec l'immunologie, l'infectiologie et la cancérologie.

L'hématologie

L'hématologie représente un des modèles cellulaires majeurs de différenciation, d'où a émergé la notion de cellules souches adultes, de progéniteurs et de cellules effectrices. Ce système de différenciation a permis d'appréhender, mais encore très partiellement, les mécanismes moléculaires impliqués dans l'émergence des cellules souches, leur auto-renouvellement et les mécanismes régulant leur détermination de lignage. Plus récemment, les études sur l'hématopoïèse se sont orientées, d'une part vers le rôle du microenvironnement médullaire et des interactions des cellules hématopoïétiques avec les cellules du stroma médullaire, composant qui avait été longuement ignoré, et d'autre part vers les interactions entre les cellules hématopoïétiques et les cellules endocrines ou nerveuses. Parallèlement à ces développements, il y a eu une désaffection pour la recherche sur la biogenèse et les fonctions de cellules matures comme les globules rouges, les polynucléaires neutrophiles ou les plaquettes, recherches où historiquement l'Inserm était au premier plan, car ces secteurs n'ont plus été jugés prioritaires par rapport à d'autres sujets. Cette désaffection a pour conséquence dramatique la prise en charge hospitalière de nombreuses maladies hématologiques par les spécialistes de médecine interne.

Les études fondamentales en hématologie ont eu des répercussions importantes sur la clinique et la thérapeutique. Parmi les progrès majeurs réalisés, on peut citer 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 la greffe de cellules souches hématopoïétiques modifiées ou non génétiquement. Les progrès fondamentaux ont aussi permis de mieux comprendre la physiopathologie de maladies rares et inversement la compréhension des événements génétiques impliqués dans certaines maladies rares a eu des répercussions sur la compréhension de la biologie des cellules du sang. Enfin, 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, si bien qu'il existe un dialogue entre ces thématiques qu'il faudra absolument intégrer.

Points forts

- La recherche sur les différenciations mégacaryocytaire et érythroblastique
- La recherche sur les cellules souches hématopoïétiques
- La recherche sur le développement du système hématopoïétique
- Réseaux sur les maladies rares sur les globules rouges, plaquettes, neutrophiles, éosinophiles et mastocytes et aplasies médullaires.
- Centres de compétence qui permettent les contacts avec les cliniciens.
- Biothérapies et la transfusion sanguine

Points de réflexion

- Peu de recherche intégrée
- Peu de recherches sur les polynucléaires, les monocytes, les cytokines et les chimiokines
- Morcellement de l'hématologie entre l'hématologie maligne et non maligne, entre l'hématologie, l'hémostase et les biothérapies.
- Peu de recherche sur le microenvironnement médullaire
- Pas d'équipes leaders sur les cellules souches au niveau international

- Pas ou peu de recherche fondamentale sur la biologie de la transplantation des cellules souches hématopoïétiques
- Equipes de recherche vieillissantes
- Peu d'appels à financement sur la thématique

L'hémostase

L'hémostase, discipline biologique issue de l'hématologie, est aussi le processus physiologique qui permet d'arrêter les saignements. Si la prévalence des maladies hémorragiques constitutionnelles est limitée, leur impact social et économique est important, comme dans le cas de l'hémophilie et elles font l'objet de recherches de thérapies de substitutions géniques ciblées. En revanche, le déclenchement inadapté 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 thromboses et a considérablement contribué à la compréhension de l'homéostasie sanguine et joué un rôle critique dans le développement thérapeutique.

La maladie thromboembolique (thromboses veineuse profondes et embolies pulmonaires) est un réel problème de santé publique. Ainsi, les thromboses associées au cancer peuvent annihiler les efforts des thérapeutiques anticancéreuses. 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 vrai problème de santé publique avec une morbidité très élevée. Par ailleurs, l'hémostase intègre maintenant le vaisseau qui est sa niche biologique. Son champ d'action s'élargit au delà de ses composantes sanguines du maintien de la fluidité sanguine (balance hémorragies/thrombose) avec une dimension cellulaire particulièrement importante dans le remodelage tissulaire (cicatrisation, angiogenèse) et en relation avec des processus variés, inflammation, immunité et cancer. Ces pathologies multifactorielles nécessitent un important travail de biologie intégrative afin d'identifier des facteurs de risque, des biomarqueurs et des cibles thérapeutiques.

Points forts

- Etudes plaquettaires : Reconnaissance internationale avec des approches fondamentales, fonctionnelles et d'innovation thérapeutique.

- Recherche clinique et épidémiologie génétique de la thrombose : structurée autour de CIC et d'équipes Inserm avec un rôle important du Groupe Français d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT).

- Hémostase cellulaire : Compréhension du rôle des cellules endothéliales et mise en évidence et caractérisation des microparticules produites lors de l'activation cellulaire comme vecteur d'activité biologique.

- Interactions entre hémostase et réparation vasculaire grâce aux interactions entre des équipes d'hémostase et d'angiologie, et par le développement de thérapies cellulaires réparatrices.

Points de réflexion

- L'implication dans les études thérapeutiques concernant les molécules anti-thrombotiques est insuffisante, celles ci étant majoritairement effectuées par des équipes de cardiologie.

- Renouvellement limité des équipes dû à la dualité de la spécialité entre maladies du sang et maladies cardiovasculaires, au caractère biologique de la spécialité et à une distension du lien à la clinique.

La dermatologie

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 abordés dans le plan stratégique de l'ITMO « Cancer ».

De par son accessibilité, ses fonctions immunologiques et endocriniennes, associées à ses fonctions de barrière, la peau représente un excellent modèle en recherche biomédicale. La recherche dermatologique a ainsi permis des avancées fondamentales, qui ont bénéficié à l'ensemble des disciplines.

La recherche dermatologique française bénéficie d'atouts majeurs : L'existence dans les CHU de services de soins spécifiquement dermatologiques qui n'ont pas d'équivalent dans les pays anglo-saxons, un environnement industriel très favorable avec notamment une industrie dermo-cosmétique qui est la première mondiale et une recherche clinique très active, animée dans les CHU et structurée en multiples réseaux nationaux, qui est internationalement considérée comme l'une des plus performantes. De plus, la recherche et l'enseignement en dermatologie sont animés par la Société Recherche en Dermatologie, la Société Française de Dermatologie et le Collège des Enseignants de Dermatologie de France. Malgré cette remarquable structuration, le développement de la recherche en dermatologie reste très en deçà de son potentiel.

Actuellement, plusieurs laboratoires se consacrent exclusivement à la dermatologie tandis que d'autres, multi-thématiques, possèdent une équipe de recherche dermatologique. En plus des laboratoires de recherche industriels dermo-cosmétiques et pharmaceutiques, des sociétés de biotechnologie existent sur le territoire national. Quelques structures d'évaluation des produits cosmétiques ou de recherche partenariales entre CHU, Universités, EPST et ces laboratoires ont vu le jour. Ainsi, la recherche sur la peau s'effectue dans une grande diversité de lieux, d'organisations et avec des sources de financement diverses.

La recherche dermatologique comporte une recherche fondamentale en biologie cellulaire cutanée, une recherche génétique et une recherche clinique et thérapeutique finalisée vers les maladies cutanées.

Points forts

- Le développement de modèles de culture cellulaire et de peau reconstruite, outils de recherche fondamentale, modèles pour l'étude de la différenciation, la cicatrisation, la cancérogenèse, les études pharmacologiques, mais aussi matériel biologique pour les thérapies cellulaire et génique.
- La différenciation du follicule pileux, excellent modèle d'organogenèse.
- L'identification de nouveaux acteurs moléculaires, des cellules et structures constitutives de la peau, leur rôle physiologique et leur implication dans diverses maladies cutanées.
- Les mécanismes d'adaptation de la barrière cutanée à l'environnement.
- L'identification des gènes responsables de diverses génodermatoses permettant le développement de nouvelles méthodes de diagnostic moléculaire, la compréhension des mécanismes physiopathologiques de ces maladies et ouvrant la voie à leur correction par thérapie génique.

- Leaders internationaux dans certains domaines de recherche clinique (toxidermies, maladies bulleuses auto-immunes, psoriasis, photodermatoses,...) ou épidémiologique (dermatite atopique, toxidermies, ...) et émergence de centres de référence des maladies rares.
- Le développement et la validation de thérapies novatrices.
- Evaluation de la qualité de vie dans diverses maladies cutanées chroniques.

Les biothérapies

Biothérapies cellulaires

Les biothérapies cellulaires comprennent l'ensemble des interventions thérapeutiques utilisant des cellules isolées ou associées sous forme de tissu ou d'organe et englobent donc la transplantation et la transfusion ainsi que les recherches sur l'embryon, les gamètes, les cellules souches embryonnaires (ES) et les cellules souches pluripotentes induites (iPS). Les recherches en biothérapies combinent une recherche d'amont, une recherche translationnelle et une investigation clinique. Ces recherches peuvent être sources d'avancées considérables, sous condition d'une observation clinique et biologique rigoureuse et d'une forte association de cette observation à une excellente recherche d'amont et elles ont permis des évolutions conceptuelles notamment en embryologie, en immunologie et en thérapie génique. Les recherches en biothérapies sont donc une opportunité unique d'un échange productif entre science fondamentale et expérimentation clinique.

La mise œuvre des CIC de biothérapies (CIC-BT) et du Comité d'orientation stratégique et de suivi des essais cliniques (COSSEC) Biothérapie ont contribué à la structuration des recherches en biothérapies. Par ailleurs, le développement de plateformes technologiques de production et de ressources biologiques, ainsi que le soutien du PHRC et de l'AP-HP au développement des biothérapies, témoignent d'un investissement important des partenaires de l'Inserm.

En France, les recherches en biothérapie sont aujourd'hui très actives avec une production scientifique fréquemment de tout premier plan. Un tel dynamisme reste néanmoins fragile comme en atteste le retard pris dans plusieurs essais de thérapies cellulaires. De plus, les recherches fondamentales dans des domaines clés des biothérapies en interface étroite avec la recherche clinique apparaissent aujourd'hui souvent insuffisamment développées, l'expérimentation sur le gros animal reste limitée, les plateformes de production GMP insuffisantes et les partenariats industriels rares.

Transplantation

La transplantation d'organes demeure aujourd'hui la seule issue thérapeutique pour la plupart des pathologies conduisant à une perte irréversible de la fonction d'organes vitaux. Cette science transdisciplinaire, bien développée en France, prend appui sur les recherches fondamentale, biomédicale, clinique, technologique, épidémiologique, éthique, en sciences humaines et sociales et en santé publique. En retour, le suivi des patients transplantés permet d'explorer, dès leur initiation, les processus physiopathologiques complexes de tolérance et rejet ainsi que le développement de complications infectieuses, cardiovasculaires, métaboliques et de cancers. La transplantation fournit également un modèle idéal pour évaluer de nouvelles thérapeutiques immunosuppressives ou immunomodulatrices et ainsi générer de nouvelles connaissances et perspectives thérapeutiques dans le domaine de la greffe, mais également dans beaucoup d'autres domaines de la cancérologie à l'obstétrique.

Cellules souches et médecine régénérative

Les cellules souches qu'elles soient d'origine embryonnaire, fœtale ou adulte sont utilisées dans le domaine des biothérapies et ouvrent des horizons nouveaux pour la médecine régénératrice. En France, l'utilisation des cellules souches fœtales ou adultes en

médecine régénérative est particulièrement développée. Dans le domaine des cellules souches embryonnaires, en France, comme dans de nombreux pays occidentaux menant des recherches sur ces cellules, les orientations scientifiques ont été largement influencées par le contexte culturel et législatif, souvent aux dépens d'une réflexion rigoureuse sur le potentiel et les limites des différents modèles cellulaires. La France est bien placée pour créer des modèles de pathologies à partir d'iPS, modèles utilisables pour des applications pharmacologiques, pharmaco-toxicologiques, et pour l'identification de biomarqueurs de ces maladies. Enfin, l'INRA et le CEA disposent des infrastructures et de l'expertise leur permettant de développer des stratégies de thérapies cellulaires utilisant les cellules souches chez les gros animaux.

La recherche fondamentale sur les cellules souches est insuffisamment développée, un déficit qui est susceptible de conduire à des recherches translationnelles, voire des investigations cliniques, sur des bases fragiles. De même, il y a peu de recherche sur la tolérance immunitaire des cellules embryonnaires, la barrière de l'immunité de ces cellules devant être franchie pour une utilisation thérapeutique de ces cellules.

Biothérapie génique

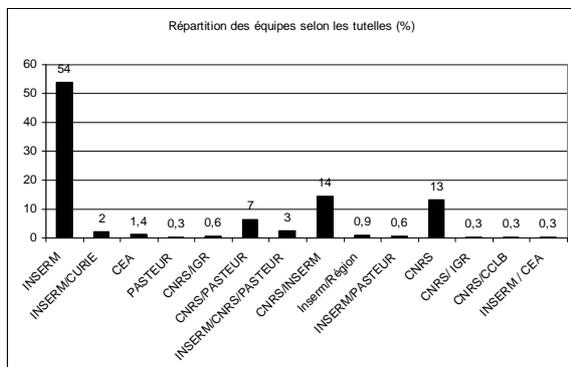
La thérapie génique a pour objectif l'utilisation de séquences d'acides nucléiques pour le traitement des maladies. Initialement imaginée pour traiter les maladies héréditaires, la thérapie génique a vu son champ d'application s'élargir avec son utilisation dans le traitement du cancer et des maladies infectieuses. Sur le plan des outils, l'évolution rapide des systèmes vecteurs de transfert de gène, en particulier dans le domaine des vecteurs viraux, a largement bénéficié de la recherche d'amont en virologie, qui est particulièrement compétitive en France. Parallèlement à cette évolution des vecteurs, l'interférence ARN a ouvert des perspectives entièrement nouvelles dans les approches thérapeutiques de nombreuses pathologies.

L'état des lieux de la thérapie génique en France est au premier abord satisfaisant. Il faut en premier lieu souligner que la France, et en particulier l'INSERM sont aujourd'hui à la pointe du progrès dans le domaine de la thérapie génique pré-clinique et clinique et que la France est un des premiers pays à avoir autorisé des essais cliniques utilisant des lentivirus recombinants pour le transfert de gène dans les cellules souches hématopoïétiques. Enfin, les infrastructures de recherche et les infrastructures cliniques en thérapie génique ont tardé à se mettre en place, mais leur développement est maintenant bien avancé.

Deux grandes catégories de thérapie génique sont aujourd'hui possibles, la thérapie génique *ex vivo* et la thérapie génique *in vivo*. En dehors des problèmes liés aux intégrations des acides nucléiques dans les cellules, la problématique principale de la thérapie génique *ex vivo* et *in vivo* concerne les méthodes permettant la délivrance des acides nucléiques aux cellules et l'expression régulée de ces acides nucléiques dans les cellules cibles. Dans ces domaines, le manque d'interdisciplinarité avec, en particulier, la chimie, la virologie, la physique et la chirurgie est un handicap.

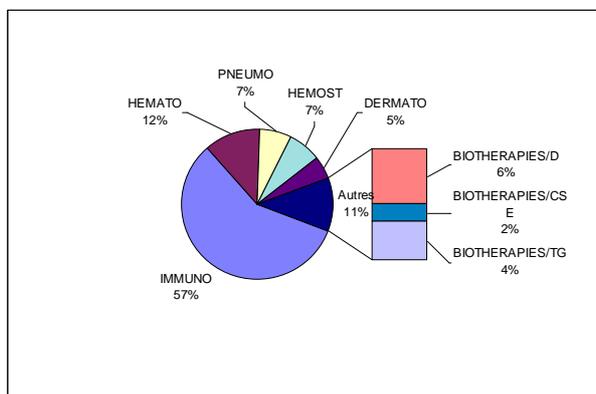
ANALYSE STRATEGIQUE

Répartition des équipes par co-tutelle(s)



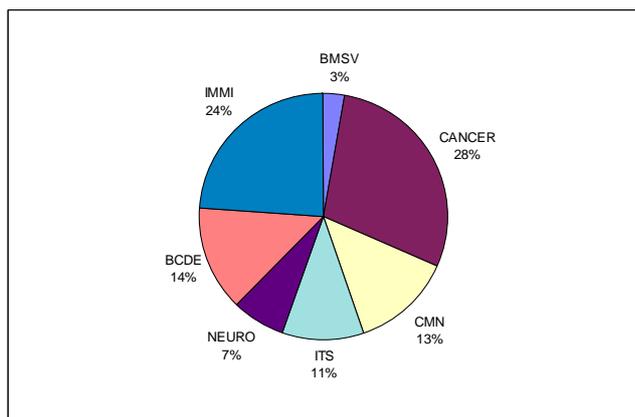
A l'intérieur de l'IHP, pour les rattachements principaux, l'Inserm représente la tutelle majoritaire (54%), viennent ensuite le CNRS (13%) puis les co-tutelles CNRS/Inserm (14%) et CNRS/Pasteur (7%). Les autres organismes et co-tutelles entre organismes sont minoritaires (<4%).

Répartition des équipes par domaine de l'IHP



Le domaine majoritaire de l'IHP est l'immunologie, avec 57% des équipes, toutes tutelles confondues. Viennent ensuite l'hématologie (12%) puis les autres domaines dans lesquels le reste des équipes est réparti de manière quasi-homogène (7 à 2%). L'allergologie, présente dans de nombreux domaines, n'est pas représentée ici en tant que discipline isolée.

Représentation des équipes ayant des thématiques relevant de l'IHP et d'autre(s) ITMO



n = 125

Des équipes des autres ITMO ont des activités qui se superposent en partie avec l'IHP, mais ont choisi un rattachement à un autre ITMO : Principalement en cancérologie (Cancer), microbiologie et maladies infectieuses (IMMI), Biologie Cellulaire, Développement et Evolution (BCDE), circulation-métabolisme et nutrition (CMN), et Technologies pour la santé (ITS).

Répartition de la production scientifique par domaine

Tableau en annexe

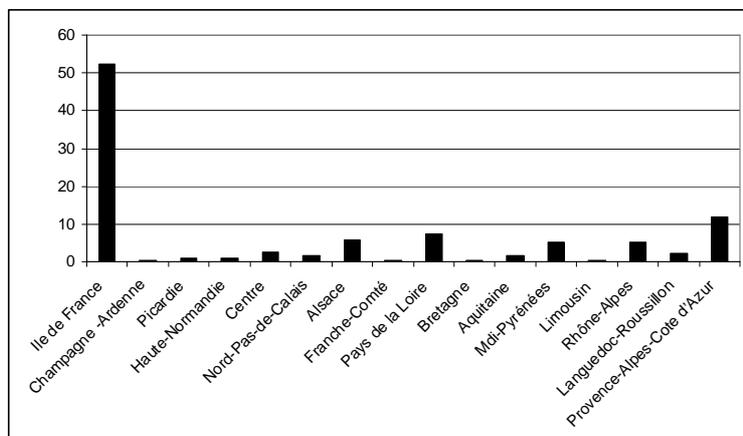
Répartition géographique

Tableau en attente

Répartition de la production scientifique par région

Tableau en attente

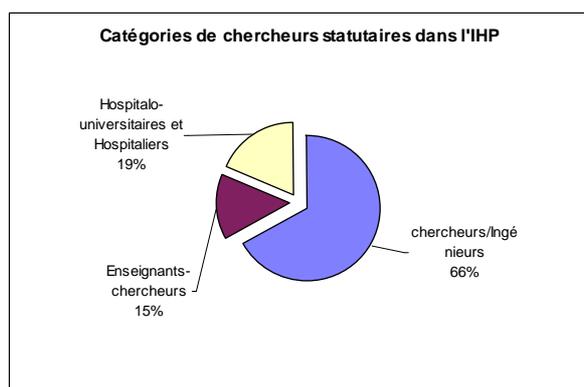
Répartition des équipes par régions



La majorité des équipes de recherche associées à l'IHP sont regroupées sur l'Ile de France (52 sur 22 sites) ou en Provence-Alpes-Côte d'Azur. Dans les autres régions, les activités sont concentrées dans des villes. L'immunologie est présente principalement dans 5 régions comprenant chacune plus de 10 équipes de recherche puis dans 8 autres régions comprenant entre 1 et 7 équipes. Dans les autres disciplines, près de la moitié des structures sont regroupées en Ile de France. L'autre partie des structures est clairsemée, avec un nombre d'équipes variant de 1 à 3 par région avec cependant, les Biothérapies/Diverses qui présentent un pôle en Pays de la Loire.

Répartition des chercheurs en rattachement principal

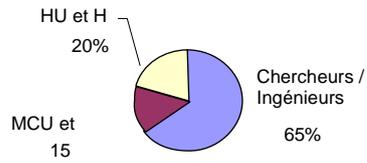
La recherche de l'IHP est principalement réalisée par les chercheurs des EPST, les enseignants-chercheurs et hospitalo-universitaires / Hospitaliers étant minoritaires et présents en proportions similaires.



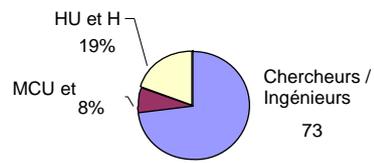
Répartition des chercheurs dans les domaines de l'IHP

La recherche en immunologie, hématologie, dermatologie et biothérapies cellules souches est réalisée majoritairement par des chercheurs des EPST.

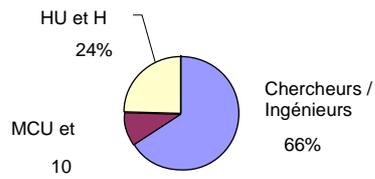
IMMUNOLOGIE



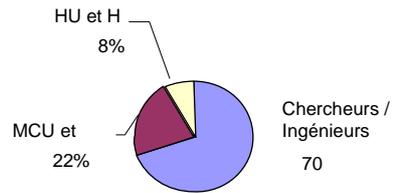
HEMATOLOGIE



DERMATOLOGIE

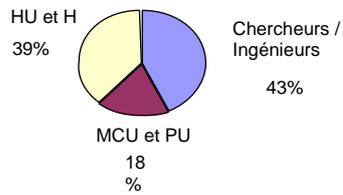


BIOThERAPIES/CS

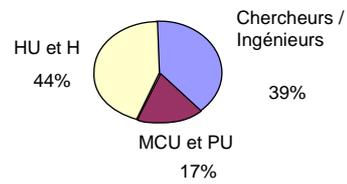


Les chercheurs hospitalo-universitaires et hospitaliers sont plus présents en hémostase, pneumologie et biothérapies :

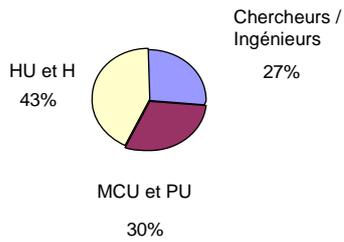
HEMOSTASE



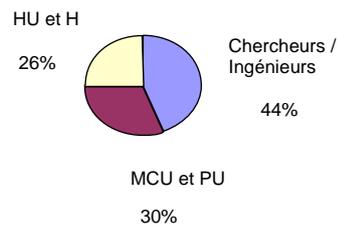
PNEUMOLOGIE



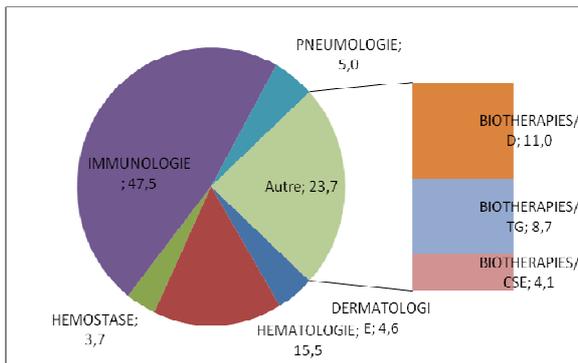
BIOThERAPIES/DIVERS



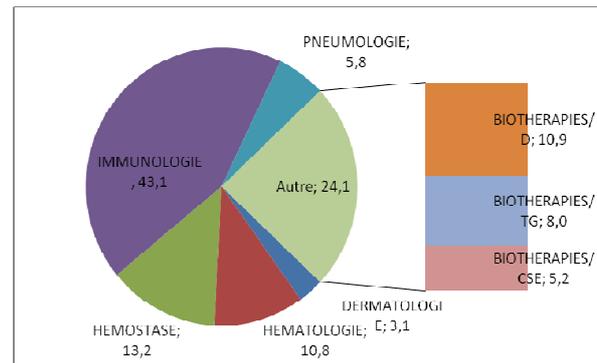
BIOThERAPIES/TG



Les chercheurs post-doctorants



Les doctorants



La répartition des doctorants et des chercheurs post-doctorants est équivalente. L'immunologie représente ici aussi presque la moitié des effectifs. L'hémostase étant le domaine ayant visiblement plus de succès auprès des doctorants que des post-doctorants. A l'inverse, l'hématologie recrute attire plus de chercheurs post-doctorants que de doctorants.

LES DEFIS SCIENTIFIQUES

Ces défis sont communs à l'ensemble des domaines relevant de l'IHP. Ils sont issus de la consultation de la communauté scientifique et des représentants des différentes parties concernées par le futur de notre recherche. Ces défis correspondent aux nombreuses dimensions de la complexité du vivant et nécessitent le développement d'une recherche permettant de lier la structure des molécules aux fonctions cellulaires et à intégrer ces fonctions cellulaires au niveau d'un système biologique.

Défi 1 : Nouvelles approches expérimentales

Les sauts technologiques ont permis des avancées conceptuelles majeures en biologie, aussi nous incorporons dans « les défis scientifiques » le développement de nouvelles approches expérimentales. Les défis technologiques identifiés par l'IHP concernent :

1. Le développement de nouvelles méthodes d'imagerie permettant le suivi cellulaire *in vivo* dans les organes superficiels ou profonds.
2. Le développement de nouvelles méthodes de criblage phénotypique et génétique *in vivo* ou *ex vivo*.
3. Le développement de cultures organotypiques basées sur de nouveaux biomatériaux.

Défi 2 : Maintenir l'approche analytique des bases moléculaires des systèmes biologiques

Les constantes avancées technologiques offrent de nouvelles approches des mécanismes moléculaires impliqués dans le fonctionnement de la cellule, dans l'homéostasie tissulaire et dans le vieillissement. L'identification des molécules impliquées dans les fonctions cellulaires qui soutiennent les systèmes biologiques relevant de l'IHP, la définition précise de leur(s) fonction(s) et de la régulation de leur(s) activité(s) ainsi que des réseaux régulateurs auxquels elles participent doivent se développer en parallèle d'études à grande échelle pour analyser les mécanismes génétique et épigénétiques liés à la fonction et/ou la régulation de l'activité de ces molécules.

Défi 3 : Développer une biologie intégrée

En complément de l'approche analytique des composantes de ces systèmes, l'appréhension d'un phénomène biologique ou pathologique dans toute sa complexité requiert d'une part, le développement d'une « biologie des systèmes » et d'autre part, l'étude des interactions moléculaires et cellulaires entre les différents systèmes biologiques constituant un organisme vivant. Elle doit aussi étudier les relations agent pathogène/système immunitaire de l'hôte. Cette recherche intégrée nécessite le développement de différents types de modèles, *in silico* pour les modèles prédictifs, *in vitro*, *in vivo* dans des modèles animaux, complété si possible par une approche *in natura* des hypothèses, chez des individus sains, chez des malades et dans des modèles spontanés chez les animaux.

Défi 4 : Etude des pathologies

Les recherches effectuées sur les pathologies humaines ou animales monogéniques ont prouvé leur extraordinaire efficacité pour le décryptage de la complexité du vivant et pour l'amélioration de la santé. Les défis identifiés par l'IHP et relevant de cette recherche sont les suivants :

4.1 : Pathologies monogéniques et pathologies multifactorielles

Modéliser l'impact des mutations des gènes liés à des maladies monogéniques sur l'organisme entier et déterminer les mécanismes épigénétiques régulateurs du phénotype de ces pathologies. Identifier les gènes de susceptibilité aux maladies multifactorielles et déterminer leurs fonctions dans la réponse des individus à la composante environnementale.

4.2 : Etude des pathologies iatrogènes et biomarqueurs

Modéliser et étudier les pathologies iatrogènes induites par les nouvelles molécules thérapeutiques notamment celles qui nécessitent des traitements au long cours.

Identifier de nouveaux marqueurs diagnostiques, pronostiques et de sensibilité aux traitements. Etudier leurs fonctions.

Défi 5 : Thérapies nouvelles

Dans le domaine des thérapies nouvelles, l'IHP a identifié six types de thérapies qui font chacune face à des défis majeurs.

La médecine régénérative et le contrôle de l'expansion et/ou la détermination des cellules souches somatiques, embryonnaires ou IPS *in vivo* et *ex vivo*. La compréhension et la maîtrise de l'alloréactivité en immunothérapie anti-tumorale. La transplantation ou la thérapie cellulaire et l'obtention d'une tolérance spécifique opérationnelle ou au contraire des réponses effectrices efficaces. La thérapie génique et le transfert de gènes *in vivo*. Les immunothérapies passives ou actives et la détermination des composants cellulaires et moléculaires régulant efficacement la réponse immune.

LES GRANDES ORIENTATIONS ET PRIORITES DE RECHERCHE

Les priorités de l'IHP sont que les chercheurs restent concentrés sur leurs activités de recherche et que les équipes travaillant en recherche fondamentale ne subissent pas de pression, financière ou autre, qui les orienterait vers une recherche plus finalisée. Cependant, l'IHP souhaite donner des orientations stratégiques vers certaines thématiques à travers des appels d'offres incitatifs, qui seront gérés par l'ANR. Les grandes orientations et priorités scientifiques présentées ci-dessous sont issues de l'état de l'art, des défis scientifiques identifiés et des impératifs sociétaux.

- 1- Les recherches sur les mécanismes biologiques qui sous-tendent l'auto-renouvellement et/ou la détermination des cellules souches somatiques, germinales et embryonnaires chez un être vivant.
- 2- Les recherches sur les réseaux cellulaires, génétiques, protéiques, enzymatiques et/ou métaboliques qui régulent l'homéostasie des différents systèmes biologiques relevant de l'IHP; les mises en marche et arrêts des réponses cellulaires et/ou organiques face à une agression.
- 3- Le vieillissement cellulaire et organique et les pathologies associées à ce vieillissement ; le rôle des modifications génétiques ou épigénétiques liées au vieillissement et entraînant des pertes de fonctions ou et/ou des fonctions anormales des systèmes biologiques relevant de l'IHP.
- 4- L'étude des interactions moléculaires et cellulaires entre les différents systèmes biologiques constituant un organisme vivant. Cette recherche ne sera pas limitée aux systèmes relevant de l'IHP, les recherches sur les interactions entre le système nerveux et les systèmes immunitaire, hématopoïétique, respiratoire et aussi la peau seront incitées.
- 5- Les études des gènes et des facteurs épigénétiques modificateurs des maladies monogéniques.
- 6- Parmi les maladies multifactorielles, une priorité sera donnée aux recherches sur la thrombose, les pathologies inflammatoires et auto-immunes et les maladies respiratoires, qui sont parmi les premières causes de morbidité/mortalité au monde.
- 7- Le développement de modèles animaux pour l'étude des conséquences des traitements au long cours utilisant les nouvelles molécules thérapeutiques.
- 8- L'identification et la détermination des fonctions de biomarqueurs de maladies, d'immunocompétence ou de toxicité iatrogène.
- 9- Les recherches pouvant amener une thérapie génique *in vivo*.
- 10- La compréhension et l'efficacité des immunothérapies existantes pour le cancer et les pathologies liées au dysfonctionnement du système immunitaire.
- 11- Le développement de stratégies de vaccination préventive adaptées à l'état du système immunitaire et l'obtention d'une immunité efficace et durable. L'évaluation de l'impact, à moyen et long terme, des stratégies de vaccination sur le système immunitaire.
- 12- Les recherches sur les modèles animaux non murins, celles-ci allant de l'utilisation des primates non humains à l'utilisation des modèles animaux simples comme le poisson Zèbre.
- 13- Réussir le transfert de concepts innovants vers la clinique et la mise en œuvre d'essais précoces de thérapie cellulaire.

LES DEFIS ORGANISATIONNELS

Défi 1 : Structurer les sites de recherche

L'avenir de la recherche dans les disciplines relevant de l'IHP nécessite des structures qui disposent sur le même site de plateformes très performantes et très spécifiques en cytométrie de flux, production de vecteurs viraux, animalerie expérimentale performante capable de travailler sur des animaux immunodéficients, génération et maintenance des modèles animaux, plateformes – omiques (comprenant du séquençage à haut débit et une bio-informatique de haut niveau), imagerie cellulaire et du petit animal, anatomo-pathologie du petit animal, plateformes translationnelles et de production GMP pour la thérapie cellulaire et génique.

Il semble donc crucial d'agréger la recherche effectuée dans cet institut autour de quelques grands centres qui permettront cette recherche intégrée nécessitant des masses critiques importantes. Ces centres seront de préférence rattachés à des structures hospitalières dédiées aux pathologies relevant des disciplines abordées dans cet institut pour instaurer des interfaces fortes. Cependant, l'organisation de ces grands centres ne doit pas entraîner une désertification ailleurs d'où la nécessité que les universités et les CHU favorisent l'émergence et le soutien d'équipes locales d'excellences. Cette future politique de sites doit aussi être accompagnée d'une politique sur le devenir local des chercheurs, ingénieurs et techniciens et personnels administratifs. Il faut donc coordonner par un accord entre les EPST/EPIC, les universités et les CHU la mise en œuvre de cette réforme de fond du système de la recherche en biologie. L'IHP par le biais d'appels d'offre dans ce domaine catalysera le développement de projets locaux financés par diverses instances (Régions, Universités, CHU et industries).

Parallèlement au développement de structures de recherche, l'IHP a identifié quatre types d'infrastructures nationales à développer et à coordonner rapidement.

1. Pour l'hébergement de modèles animaux

-Les souris : Il s'agit d'accroître d'au moins 2 à 3 fois les capacités d'hébergement de souris au CDTA d'Orléans afin que celui-ci puisse servir de plate-forme d'importation et de décontamination de toutes les souches de souris disponibles dans le monde. De plus, le CDTA importerait en connexion avec le projet européen Mouse Mutant Archive (www.emmanet.org) les souris, réaliserait les croisements nécessaires et enverrait aux demandeurs les embryons congelés. Cette structure devrait également maintenir sous la forme « respirant » une collection de souris transgéniques et déficientes utiles aux différentes thématiques.

-Les animaux de grande taille et toxicologie de sécurité : La France dispose d'infrastructures lourdes pour l'hébergement d'espèces animales de grande taille et l'expérimentation sur ces animaux. Ce savoir-faire doit être mis à profit pour développer et soutenir une recherche pré-clinique chez le primate non humain, le porc ou le lapin qui constituent d'excellents modèles pour les études de thérapie cellulaire de pathologies neuro-dégénératives, cardiaques, pulmonaires et cutanés. Chez ces différentes espèces, le développement des technologies de transgénèse *via* les cellules ES et iPS permettrait de produire des modèles expérimentaux de pathologies monogéniques humaines. En corollaire, il conviendrait de développer et coordonner des infrastructures de toxicologie de sécurité permettant l'utilisation de primates non humains pour la vectorologie de transfert de gènes.

2. Pour la production de vecteurs de transfert de gènes

Suite à un état des lieux précis de l'offre proposée par les sites privés et publics de production de vecteurs et de la demande de vecteurs pour les années qui viennent, l'IHP proposera un plan d'harmonisation nationale de l'activité des différentes plate formes pour améliorer leur efficacité et rentabiliser les investissements lourds déjà mis en place.

3. Pour le stockage de cellules souches pluripotentes

La génération des cellules ES et iPS humaines, leur qualification par l'analyse de leur profil d'expression ou par des tests fonctionnels, et enfin leur stockage en particulier dans des conditions de sécurité suffisantes, sont très contraignantes et nécessitent des ressources en personnel et une expertise technique importante. Une centralisation de ces activités en plateformes de service permettrait une économie d'échelle et une démocratisation de ces cellules vers le plus grand nombre de laboratoires français. Cette démarche a déjà été initiée dans d'autres pays pour les cellules ES humaines : Etats-Unis (The U.S. National Stem Cell Bank (NSCB)) ou Grande-Bretagne (UK Stem Cell Bank).

4. Pour la production de bio-molécules

Il existe une rupture entre l'élaboration d'une bio-molécule (anticorps, protéines recombinantes ou autres) dans les laboratoires académiques et la mise en place de production semi-industrielle et/ou industrielle de ces bio-molécules permettant la réalisation des études précliniques ou des phases I/II. La mise en place de plateformes nationales de production permettrait aux laboratoires d'assurer un continuum entre leur recherche et les étapes pré-cliniques.

Défi 2 : Renforcer l'attrait de certaines disciplines

La recherche fondamentale dans certaines des disciplines de l'IHP a très nettement diminué, notamment, en allergologie, dermatologie et pneumologie et dans l'étude de la fonction effectrice des cellules hématopoïétiques. La désaffection pour ces thématiques par effet de mode ou par absence d'appels d'offres permettant de financer ces thèmes et également par l'absence d'interactions structurées entre la clinique et la recherche comme cela a été réalisé dans des domaines comme l'immunologie ou l'hémostase, a entraîné la perte de masse critique préjudiciable à la compétitivité de notre système de recherche. Nous proposerons des actions incitatives dans les domaines concernés pour amener des équipes d'excellent niveau vers ces disciplines négligées. Sans cet apport incitatif et l'établissement rapide d'une compétitivité de la recherche effectuée dans ces domaines, il faudra envisager de faire des choix dans les thématiques soutenues par l'IHP.

Défi 3 : Permettre à la communauté scientifique de réagir rapidement à l'innovation, de maintenir sa compétitivité et de répondre à l'urgence sanitaire.

La réactivité des laboratoires face à des avancées majeures nécessite un engagement rapide d'équipes de recherche vers une thématique nouvelle et compétitive. Cet engagement doit être accompagné de moyens humains et financiers permettant une rapide compétitivité, moyens que devra rapidement procurer l'IHP grâce à des interactions rapides avec les membres de l'Alliance et l'ANR. De même la compétitivité de travaux issus d'une découverte majeure faite par une équipe de recherche sera augmentée par un rapide et exceptionnel abondement financier et humain que l'IHP pourra coordonner.

Dans le cas de l'urgence sanitaire, la direction de l'IHP, après concertation avec les directeurs des structures et les chercheurs, incitera de nouveaux programmes de recherche par des financements sur des fonds spécifiques.

Défi 4 : Organiser les ressources et leur accessibilité

La compétitivité de la recherche médicale liée à l'étude des pathologies nécessite l'instauration ou le renforcement de registres nationaux labellisés permettant le recueil précis des données essentielles liées à ces pathologies. La constitution de ces registres devra s'appuyer sur l'expertise des équipes médicales en charge du diagnostic et/ou du traitement de ces pathologies et sur les centres de références mis en place. L'IHP facilitera les liens entre les cliniciens, les biologistes médicaux et les chercheurs travaillant sur les pathologies relevant de l'IHP. En particulier, une cellule assurant la partie technico-réglementaire imposée par l'HAS sur la recherche sur les échantillons humains et les études chez l'homme sera mise à la disposition des chercheurs pour faciliter et accélérer ces démarches qui sont longues et souvent difficiles. Enfin, l'IHP demande à ce que les appels d'offres récurrents du PHRC, qui financent les essais promus par l'APHP et par

les autres CHU de province, soient généralisés aux protocoles de recherche clinique promus par les membres de l'Alliance.

Enfin, l'IHP devra faciliter le développement des biothérapies et en particulier de la thérapie génique. Les instances réglementaires, qu'elles soient nationales (AFSSAPS) ou européennes (EMA) sont souvent accusées à tort ou à raison, de ralentir ou d'empêcher le développement des programmes de thérapie cellulaire et génique de par les complications administratives qui résultent de la multiplication des commissions impliquées particulièrement en France. L'IHP participera au développement de services spécialisés dans les affaires réglementaires, notamment au sein des CIC-BT et du COSSEC-Biothérapie. Trois ans après leur création, les CIC-BT représentent une opportunité importante de structuration et de recherche pour les CHU et doivent accélérer leur maturation au travers d'une meilleure lisibilité de leurs actions, des interfaces plus efficaces avec les laboratoires de recherche et enfin d'un soutien plus marqué en matière de promotion, de « réglementaire » et de valorisation. De telles évolutions permettront une crédibilité et donc une attractivité accrue auprès des collègues investigateurs cliniques, aujourd'hui encore souvent tentés de mener seuls leurs recherches.

Défi 5 : Attirer, former et retenir le capital humain

La richesse de la recherche repose essentiellement sur le capital humain. Il est donc primordial de favoriser l'attractivité des métiers de la recherche par des mesures dynamiques, former les personnes tout au long de leur carrière pour donner du sens à leur travail. Ces mesures passent par la revalorisation des carrières et des salaires ; par la création ou le renforcement de nouveaux métiers qui faciliteront le travail des équipes de recherche et le transfert de connaissances et par la mobilité des personnes dans des thématiques ou des activités diverses de la recherche, qui est un facteur essentiel d'enrichissement intellectuel. En outre, des efforts concernant la pérennisation des personnels contractuels, l'accueil de médecins dans les laboratoires, la création d'un statut spécifique aux métiers des systèmes d'information et de la bioinformatique sont essentiels au développement de notre recherche.

L'implication de l'IHP dans la coordination et le soutien de l'enseignement spécialisé de haut niveau dans les domaines couverts par l'IHP est une nécessité qui permettra de favoriser le recrutement des étudiants passionnés par ces domaines. La création de double cursus, dont des véritables filières MD-PhD, et d'enseignements complémentaires permettront aux étudiants d'avoir une approche multidisciplinaire de la recherche. Enfin, une formation sur la valorisation de la recherche, dispensée lors du M2, pour que les futurs chercheurs appréhendent mieux les implications que la propriété intellectuelle peut avoir sur le développement d'un programme de recherche.

Défi 6 : Renforcer la visibilité de la recherche de l'IHP et de ses équipes

L'IHP renforcera les échanges d'idées et d'information entre les conseillers de l'IHP et les membres de la DG Recherche et de la DG Sanco de l'Union européenne ; facilitera l'utilisation des outils de prospective de l'ESF/EMRC à travers de Forward looks, Science Policy Briefing ; renforcera la politique de création de liens inter-institutionnels avec d'autres pays, par des propositions d'accord cadre de coopération institutionnelle bilatérale et permettra l'échange régulier d'informations et la mobilité des chercheurs et post-doctorants pour des séjours de formation et de collaboration.

Défi 7 : Simplifier les évaluations et les financements

L'évaluation des structures de recherche, réalisée par l'Agence d'Evaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur (AERES), porte sur la recherche déjà effectuée et sur le (les) projet(s) de la structure évaluée. Cette évaluation n'est pas comparative et se traduit par une liste de constatations, recommandations et notes que les comités d'évaluation des différents organismes doivent utiliser pour classer les structures demandant une labellisation. Ce système ne sera performant que s'il est fortement à une évaluation comparative nationale des structures demandant une labellisation.

Le financement de la recherche doit aussi être repensé non pas en termes de quantité d'argent destinée à la recherche en biologie et santé mais en terme de répartition de cet argent. Actuellement, la création d'une structure de recherche ne s'accompagne pas du financement des projets de recherche qui ont été présentés et évalués favorablement par l'AERES puis par les comités d'évaluation des différents organismes. Une grande partie du financement de ces projets est apportée par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR), agence qui a ses propres appels d'offres et qui expertise à nouveau les projets de recherche. Le système actuel nécessite donc de soumettre un même projet de recherche à au moins deux instances indépendantes qui ont chacune leurs propres experts et peut conduire à la création d'une structure dont le projet scientifique, reconnu par l'AERES, ne sera pas financé par l'ANR et devra faire l'objet de nouvelles demandes, auprès d'autres organismes. Cette multiplication des demandes de financement, et leur soumission à de multiples agences sous des formats différents, occupe actuellement une part importante du temps et de l'énergie des chercheurs. De plus, elle aboutit à un morcellement des financements, une augmentation de l'incertitude sur la possibilité de réaliser le projet, une difficulté à recruter les chercheurs (post-doctorants le plus souvent) impliqués dans le programme, une réduction des efforts pouvant être consacrés à la science et, finalement, une diminution de la productivité des équipes.

Enfin, l'expertise demandée par les agences d'évaluation ou de financement nécessite une participation de plus en plus grande des chercheurs statutaires qui partagent beaucoup de leur temps entre soumission de projets et évaluations de projets. L'IHP demande à ce qu'une même évaluation aboutisse à la création d'une structure et au financement des projets de recherche qui ont été évalués et à avoir la responsabilité du lancement et du suivi d'appels d'offres ANR dans les disciplines de l'IHP. Enfin, l'IHP regroupant les équipes de recherche travaillant dans des disciplines liées à la santé, il est important que l'IHP participe à la sélection et à l'évaluation des projets PHRC soumis dans ces disciplines.

Défi 8 : Structurer le système d'information

L'IHP et les départements de communication de l'Alliance mettront en place un système d'information (SI) qui permettra d'accroître les échanges avec le public. La mise en place d'une mutualisation des SI du ministère, des différents instituts multi-organismes, des agences nationales de la recherche et des Universités permettra un mode de gouvernance plus aisé et facilitera le quotidien des équipes de recherche et des services administratifs pour la gestion des données scientifiques et administratives, la diffusion des connaissances, la gestion financière et la gestion des ressources humaines.

Défi 9 : Développer la communication et la culture scientifique

Ce développement passera par la création d'un site web où l'IHP présentera les grandes avancées scientifiques des équipes de recherche. La diffusion de la culture scientifique à travers un plan d'actions culturelles scientifiques visera à améliorer le niveau de connaissances générales en sciences de la vie et en santé pour que les citoyens et futurs citoyens puissent participer à la prise de décisions politiques :

- Vers les jeunes pour stimuler leur curiosité et faire naître la passion pour la Recherche.
- Vers les associations de malades pour les informer aux mieux de l'état des connaissances sur leur domaine d'intérêt.
- Vers le grand public à travers des débats Sciences et Société.
- Vers des professionnels, par des actions vers et avec les sociétés médicales et savantes correspondant aux domaines IHP et des actions vers les médecins généralistes.

Défi 10 : Développer les interactions avec les partenaires industriels

Le développement de nouvelles molécules ou de biothérapies est un long processus qui nécessite des interactions étroites entre les structures de recherche et les partenaires industriels. L'IHP devra faciliter l'accompagnement des équipes de recherche et faciliter les rencontres entre les partenaires industriels et académiques, organiser des échanges entre ces partenaires et encadrer ces échanges pour respecter les intérêts des différents partenaires.

ANNEXE 1

PROSPECTIVES ET MESURES SPECIFIQUES DE CHACUNE DES THEMATIQUES DE L'INSTITUT

Immunologie

Il nous semble essentiel de maintenir et de renforcer les recherches dans les domaines d'excellence de l'immunologie française. Nous proposons également ci-dessus trois axes que nous estimons être particulièrement à soutenir à court terme :

1/ Inflammation

L'inflammation est une réaction physiologique de défense en réponse à une agression tissulaire. Le plus souvent aiguë, l'inflammation est régulée par des mécanismes qui, dans des conditions normales, préviennent l'apparition de manifestations cliniques. L'inflammation peut cependant engendrer une réaction pathologique lorsque les tissus sains voisins sont endommagés par les effecteurs immunitaires en réponses aux microorganismes, aux allergènes, aux autoantigènes. Enfin, lorsque l'inflammation évolue vers la chronicité, elle engendre des lésions souvent graves, souvent persistantes, voire irréversibles. Des travaux récents, qui ont identifié les mécanismes moléculaires de l'initiation et du développement des réactions inflammatoires, ont bouleversé notre conception du rôle de l'inflammation dans les réponses immunitaires et l'homéostasie et dans les pathologies inflammatoires. Il est essentiel d'encourager des équipes françaises à s'engager dans cette recherche.

2/ Immunothérapies

L'immunothérapie peut-être active ou passive. L'immunothérapie active comprend les vaccinations, utilisant des vecteurs cellulaires ou acellulaires, et d'autres manipulations du système immunitaire à visée thérapeutique. L'immunothérapie passive consiste à administrer des effecteurs de l'immunité, cellules effectrices, cytokines ou anticorps. La situation est différente selon que l'immunothérapie repose sur molécules ou des cellules. Dans le premier cas, l'enjeu consiste à améliorer des approches qui ont démontré leur efficacité et à les appliquer à d'autres situations pathologiques. Dans le deuxième cas, l'enjeu consiste à rendre ces approches efficaces. Dans les deux cas, il est nécessaire de répondre à des défis scientifiques et organisationnels. Le développement de modèles animaux permettant l'étude des réponses et de la mémoire immunitaires est nécessaire pour développer de nouvelles molécules immuno-modulatrices et mettre au point des nouveaux vaccins. Dans le cas de l'immunothérapie active, il semble important que la « vaccinologie » émerge comme un domaine d'étude à soutenir activement, aussi bien au niveau fondamental que translationnel.

3/ Projets d'interface avec la biophysique, la chimie, la bioinformatique, les mathématiques, ...

Les immunologistes disposent aujourd'hui d'outils qui les confrontent à une complexité et une multiplicité des données qu'ils sont incapables de gérer. Il leur faut faire appel à d'autres scientifiques, capables de maîtriser des outils mathématiques et informatiques, pour gérer ces données. Ceux-ci proposent souvent des modèles explicatifs et des hypothèses que les immunologistes, seuls, n'auraient pu concevoir. Par ailleurs, la biophysique et la chimie offrent aux immunologistes des outils nouveaux comme les nanoparticules, des membranes artificielles, des vecteurs, des banques de petites molécules chimiques... à l'origine de méthodes nouvelles.

L'interface entre l'immunologie et les mathématiques/bioinformatiques apparaît donc comme une source de concepts nouveaux, tandis que l'interface entre l'immunologie et la physique/chimie est une source de techniques nouvelles et, potentiellement, de thérapeutiques innovantes.

L'allergologie

L'allergologie est une discipline modèle pour l'IHP. Cet Institut regroupe en effet l'hématologie qui étudie le système hématopoïétique duquel dérivent et auquel appartiennent les cellules impliquées dans l'allergie, l'immunologie qui étudie les processus moléculaires et cellulaires impliqués dans l'allergie et leur régulation, la pneumologie qui étudie les organes dans lesquels se développe et se manifeste l'asthme, la dermatologie qui étudie l'autre grand organe-cible des affections allergiques. L'allergie est également un pur modèle de dysfonctionnement du système immunitaire dans ses relations avec l'environnement. Enfin, l'allergie est une énigme susceptible de révéler la composante physiologique de processus biologiques dont on ne connaît que les anomalies.

L'allergologie est donc aujourd'hui un domaine scientifique passionnant, où la recherche fondamentale et la recherche clinique se nourrissent mutuellement. Les maladies allergiques, dans lesquelles s'enchevêtrent les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux et qui ont vu leur fréquence augmenter au point d'en faire un véritable problème de santé publique, sont devenues l'objet d'une forte demande sociétale. Il serait important de répondre à cette demande.

Développer la recherche clinique et fondamentale en allergologie impliquerait la mise en œuvre d'un ensemble de mesures qui consisteraient à :

- Améliorer la formation scientifique des cliniciens en allergologie en mettant en place des enseignements théoriques de haut niveau regroupant les thématiques utilisées en allergologie et en incitant les cliniciens à se former à la démarche expérimentale dans des unités de recherche en allergologie et/ou en immunologie ;
- Développer des modèles murins de maladies allergiques, notamment dans des souris humanisées permettant une recherche in vivo sur les cellules humaines ;
- Encourager la recherche en allergologie fondamentale par des programmes incitatifs forts qui permettront d'attirer d'excellents immunologistes ;
- Faciliter les interactions entre chercheurs fondamentaux et chercheurs cliniciens, notamment dans des centres de recherche associant les disciplines liées à l'allergologie comme celles que regroupe l'Institut IHP.

Hématologie

1) Les maladies rares du système hématopoïétique permettent de mieux comprendre la biologie du système hématopoïétique et d'identifier des gènes qui jouent un rôle majeur dans la régulation de l'hématopoïèse. Les études génétique, moléculaire et cellulaire de ces maladies rares en particulier de celles qui affectent les cellules souches ou la production ou les fonctions des globules rouges, des plaquettes ou des cellules myéloïdes, ont été largement négligées alors que leur apport à la biologie fondamentale est très important. Ces études devraient déboucher sur de nouvelles thérapies innovantes soit médicamenteuses, soit géniques et cellulaires. Une solution serait d'associer une recherche fondamentale plus forte à ces réseaux en profitant d'appels comme les programmes de l'ANR de type Genopath et éventuellement de développer une recherche génétique sur les aplasies médullaires familiales, ou apparemment acquises, pour caractériser de nouveaux gènes impliqués dans la biologie des cellules souches.

2) Etudier les conséquences de la sénescence du système hématopoïétique sur les greffes de moelle, l'instabilité génétique et la prédisposition aux hémopathies.

3) Etudier les possibilités de reprogrammer en cellules souches hématopoïétiques des cellules plus différenciées.

4) Etudier les mécanismes de production de cellules hématopoïétiques matures en particulier les étapes terminales de production ainsi que leur régulation : rôle des interactions cellulaires et des mécanismes de sortie de la moelle des cellules matures.

5) Etudier les cellules matures, leurs fonctions et le rôle de leur contenu protéique et lipidique dans ces fonctions.

6) Développer les études sur l'ontogénie du système hématopoïétique, non seulement sur les cellules souches hématopoïétiques, mais également sur les cellules matures y compris les granulocytes et les monocytes, compte tenu de biothérapies possibles dans le futur à partir de cellules ES ou iPS

7) Développer les interactions avec la recherche fondamentale sur la biogenèse des cellules hématopoïétiques et les biothérapies.

8) Faciliter l'accès au séquençage à haut débit pour les gènes impliqués dans des maladies hématologiques héréditaires ou dans le développement des leucémies.

9) Faciliter l'obtention de financements rapides pour poursuivre des projets de recherche très compétitifs en finançant le développement de souris déficientes ou inductibles.

Ces recherches bénéficieraient grandement de la création d'instituts dédiés avec des moyens technologiques importants.

Hémostase

L'hémostase est maintenant à l'interface entre de multiples processus dans lesquels sont impliqués ses acteurs moléculaires et cellulaires, ce qui nécessite de :

- Développer une recherche fondamentale sur les fonctions des cellules et leurs interactions (plaquettes, leucocytes, cellules endothéliales) avec un recours accru aux modèles animaux, aux techniques d'imagerie moderne, aux approches de signalisation et de génomique fonctionnelle.

- Approfondir l'étude moléculaire des mécanismes de la formation du caillot et de sa régulation, en s'appuyant sur l'étude génétique, moléculaire et cellulaire des maladies rares de l'hémostase.

- Evaluer les contributions génétiques et épigénétiques dans les fonctions hémostatiques afin d'identifier les risques personnels et environnementaux des pathologies souvent multifactorielles de l'hémostase et les mécanismes modulant la réponse thérapeutique.

- Déterminer le retentissement sur les fonctions hémostatiques de la mise en place de nouvelles molécules thérapeutiques utilisées en oncologie et en hématologie.

- Approfondir les études intégratives entre le système hémostatique et son environnement vasculaire : Développer les études intégratives de l'hémostase avec l'inflammation, l'immunité et le cancer, en définissant l'impact de ces processus dans la balance hémostatique et, en corollaire le rôle de l'hémostase dans ces processus.

- Faire progresser l'exploration par la mise en place de biomarqueurs validés.

- Encourager le développement de biothérapies et leur ciblage cellulaire

- Renforcer la recherche clinique par la constitution de réseaux cohérents et étayés par le secteur fondamental en utilisant le rôle structurant du GEHT.

- Le domaine d'étude de l'hémostase s'est considérablement élargi à des processus variés hors du lit vasculaire, qui nécessitent des études fondamentales lourdes sans que cette nouvelle dimension intégrative bénéficie d'un investissement suffisant en hommes et en moyens.

- Le virage de l'hémostase intégrative doit pouvoir être pris grâce à la qualité des structures existantes (équipes Inserm, laboratoires hospitaliers et société savante) et à leur volonté de s'ouvrir à ces domaines en priorisant les études fondamentales et la transversalité.

- Production d'animaux transgéniques et à la mise en place de modèles expérimentaux de thrombose *in vivo*.

Dermatologie

Prospectives

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 « omiques » à grande échelle visant à identifier les acteurs moléculaires spécifiques des cellules de la peau.
3. Approfondir la connaissance des processus physiologiques responsables du renouvellement cutané et du vieillissement biologique.
4. Poursuivre la caractérisation génétique et physiopathologique des génodermatoses et leur thérapie génique.
4. Développer la thérapie cellulaire cutanée régénératrice dans l'ensemble des troubles de la cicatrisation (notamment brûlés, chirurgie réparatrice).
5. Caractériser le contexte génétique des maladies inflammatoires chroniques cutanées et à expression cutanée, et étudier leur physiopathologie cellulaire et moléculaire.
6. Structurer la recherche transversale en pharmacogénétique et immuno-modulation.
7. Favoriser le développement des méthodes d'exploration physique de la peau, notamment les méthodes d'imagerie.
8. 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, l'acné, 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

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 dermatologique, pharmaceutique 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, postes « Recherche » notamment, vers les pôles d'excellence.

8. Favoriser la génération de nouveaux outils thérapeutiques au sein de sociétés de biotechnologie.
9. Aider à la constitution de réseaux thématiques européens dans le but de répondre aux appels d'offres de recherche.

Pneumologie

Ces 15 dernières années, du fait des progrès thérapeutiques liés à une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires qui régulent l'inflammation des voies aériennes, les maladies respiratoires bronchiques sont beaucoup mieux contrôlées sur le plan symptomatique. Cependant, aucun traitement n'est capable de modifier l'histoire naturelle de ces pathologies.

L'enjeu pour les années à venir est de comprendre quels sont les phénomènes cellulaires et moléculaires qui régulent le remodelage tissulaire 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) et pour lesquelles aucun traitement efficace n'est actuellement disponible.

Prospectives

1- Identifier les mécanismes impliqués dans les réponses de l'épithélium respiratoire aux agressions et caractériser leur régulation au cours des processus inflammatoires chroniques bronchiques et alvéolaires.

2- Identifier les mécanismes cellulaires et moléculaires qui régulent le remodelage tissulaire au niveau des différentes structures de l'appareil respiratoire (bronches, alvéoles, vaisseaux)

3- Identifier les gènes régulateurs des maladies bronchiques (asthme, BPCO), alvéolaires aiguës et chroniques (fibrose pulmonaire et SDRA) et des maladies vasculaires pulmonaires (HTAP).

4- Identifier les facteurs de risques environnementaux et personnels des pathologies respiratoires aiguës et chroniques et caractériser les interactions entre l'environnement et le système immunitaire pulmonaire.

5- Identifier et valider des biomarqueurs pour la détection précoce, le pronostic (sévérité) et la réponse aux traitements de l'asthme, des BPCO, de l'HTAP et des fibroses pulmonaires.

6- Développer de nouvelles stratégies thérapeutiques : thérapies ciblées, thérapies cellulaires, traitements endobronchiques.

7- Améliorer le pronostic de la transplantation pulmonaire.

Mesures à mettre en place

1- Développer quelques grands centres en recherche respiratoire associant sur le même site, des équipes de recherche en immunologie, allergologie et pneumologie, disposant de plateaux techniques lourds et un ou plusieurs services cliniques de pointe, des équipes

2- Répertorier les cohortes de patients constituées (données phénotypiques et matériel biologique)

3- Développer les collaborations avec des équipes d'immunologie et de génétique

4- Augmenter le potentiel de chercheurs dans le domaine des maladies respiratoires en créant des postes fléchés pour des chercheurs début de carrière ou confirmés dans des domaines interagissant avec la pneumologie (immunologie, génétique, biologie cellulaire) souhaitant travailler dans le domaine des maladies respiratoires.

La recherche sur les mécanismes de rejet chronique de la greffe pulmonaire représente une thématique qui mérite d'être développée compte tenu de l'augmentation importante du nombre de greffés (patients atteints de fibrose pulmonaire et de BPCO sévère). Des interfaces avec les immunologistes sont indispensables pour développer cette thématique.

Les Biothérapies

-Encourager une recherche fondamentale dans des domaines clés des biothérapies et promouvoir des interactions fortes avec les autres disciplines biologiques et les autres instituts thématiques multi-organismes.

-Favoriser l'expérimentation *in vivo* pré-clinique au travers de la promotion et du développement de modèle animal *ad hoc* et des capacités d'analyse et d'intervention *in vivo*.

-Promouvoir une définition de cohortes bio-cliniques de grande qualité grâce à une observation bioclinique rigoureuse dans le domaine des biothérapies en prenant appui sur les CIC-BT, les plateformes de biomonitoring et les CRB. Ceci concerne des études phases I et II de biothérapies très innovantes, mais aussi effets à long terme des biothérapies ayant quitté la recherche clinique pour être « communément » mise en œuvre.

- Dans un souci de rationalisation et d'efficacité, un pas supplémentaire devrait être franchi pour faire du COSSEC biothérapie ou de son équivalent, une véritable structure de pilotage des projets cliniques de biothérapie relevant du monde académique.

Cette structure devrait intervenir pour :

-Conseiller sur le plan fondamental les chercheurs intéressés par des projets de biothérapies en favorisant les relations entre laboratoires et en participant à la formation de ces chercheurs.

Interagir avec les plateformes de production de vecteurs et de produits de thérapie annexe pour rationaliser les productions GMP.

-Favoriser les études de toxicologie de sécurité en particulier en créant des banques de données sur lesquelles pourraient s'appuyer de nouveaux programmes.

-Etre partenaire privilégié des instances réglementaires. Ces instances sont en retour souvent demandeuses de données scientifiques sur lesquelles fonder de futures recommandations. La gestion des études de toxicologie pourrait permettre ce type d'échanges et aboutir à des réglementations mieux applicables.

-Enfin cette structure pourrait interagir avec les financeurs potentiels des essais et, là encore, permettre une rationalisation des programmes qui devrait aboutir à une meilleure utilisation de l'argent public ou caritatif.

Mesures spécifiques aux différents champs des biothérapies

Transplantation :

-Mieux comprendre les déterminants de l'allo-immunisation ou l'allo-tolérance.

-Etudier les interactions entre l'inflammation et l'ischémie/reperfusion, l'immunosuppression et les complications cardio-vasculaires.

-Identifier et utiliser des biomarqueurs de tolérance pour développer de nouvelles approches d'immunosuppression ciblés ou à l'inverse des marqueurs de toxicité.

-Explorer et utiliser la régulation immunitaire *in vivo* après greffe.

-Explorer la physiopathologie et le potentiel de modulation des réactions allogéniques.

Thérapie cellulaire :

-Explorer le ciblage et le « nichage » de populations alloréactives dans la GvH et la GvL.

Générer des lymphocytes T régulateurs et autres populations cellulaires douées de propriétés régulatrices.

-Développer les vaccins cellulaires et explorer les fonctions immunorégulatrices des cellules présentatrices d'antigènes.

-Amplifier *ex-vivo* les cellules souches somatiques.

-Obtenir de grandes quantités de cellules matures *ex-vivo*.

-Explorer le potentiel des cellules souches présent dans un greffon médullaire ou placentaire

-Développer la recherche sur les cellules souches mésenchymateuses et les applications thérapeutiques de ces cellules.

- Explorer les mécanismes de l'auto-renouvellement, de la pluripotence et de l'engagement des cellules ES et iPS ainsi que les mécanismes de régulation de l'intégrité du génome de ces cellules
- Comprendre, explorer et maîtriser la variabilité phénotypique des cellules ES et iPS.
- Identifier de nouveaux gènes de reprogrammation permettant la production de cellules iPS dotées de potentialités restreintes.
- Développer des modèles cellulaires de pathologies à partir des cellules ES et iPS.
- Développer la technologie des cellules ES et iPS chez les espèces modèles utilisables aussi bien en transgénèse qu'en en thérapie cellulaire
- Explorer les risques associés à la transplantation de cellules dérivées d'ES/iPS chez le primate non humain.

Thérapie génique :

- Développer de nouveaux vecteurs de transfert de gènes d'origine virale ou non virale.
- Explorer de nouvelles méthodes permettant, *in vitro* et/ou *in vivo*, le ciblage de l'expression du transgène dans des populations cellulaires spécifiques et/ou l'amplification de populations cellulaires transduites.
- Analyser les conséquences du transfert de gènes : intégration, stabilité d'expression, mutagenèse insertionnelle et oncogenèse.
- Explorer les relations entre réponse immune et expression d'une protéine thérapeutique.
- Rationaliser et harmoniser le fonctionnement des plates-formes d'animalerie de gros animaux et de productions de vecteurs pour faciliter l'avancement des projets cliniques de thérapie génique.
- Création très rapide d'une plateforme de séquençage des sites d'intégration rétrovirale et de bioinformatique pour que la France, premier pays en terme de nombre de protocoles cliniques de thérapie génique, ne dépendent pas de l'étranger pour cette analyse absolument nécessaire.

Bibliométrie

Publications 2006 - 2007 (Articles, lettres et revues)

Institut	Sous-domaines	Nb pub	Total citations	Indice de citations moyen	h-index	IFm	Nb Top 1% ESI*	% Top 1%	Nb Top10% WOS**	% Top 10 WOS**
IHP	Immunologie	5064	42069	8,3	59	4,91	72	1,42	941	18,6
IHP	Allergologie	379	2095	5,5	20	2,95	3	0,79	52	13,7
IHP	Hématologie	2999	22569	7,5	54	4,48	42	1,40	653	21,8
IHP	Hémostase	1179	9890	8,4	40	4,43	22	1,87	271	23,0
IHP	Pneumologie	2571	16540	6,4	41	3,73	9	0,35	530	20,6
IHP	Dermatologie	2815	15544	5,5	38	3,10	8	0,28	450	16,0
IHP	Biothérapies	2074	17103	8,2	46	4,47	18	0,87	422	20,3

- Les Top 1% ESI représentent les publications de la France dans le premier percentile du corpus mondial (Base ESI réactualisée tous les 2 mois)
- ** Les Top 10% WOS représentent les publications de la France dans le premier décile à partir des seuils de citations établis pour chaque domaine et chaque année.
- Les bases ESI et WOS n'étant pas mises à jour de façon synchrone le nombre de publications du Top1% ESI peut varier de celui présent dans le WOS (base journalière dynamique)