

Physiopathologie, métabolisme, nutrition

Stratégie Nationale de la Recherche 2015

Domaines

***Circulation et Hémostase, Pneumologie, Endocrinologie,
Hépatologie, Gastroentérologie, Uro-Néphrologie,
Diabète-Nutrition-Métabolisme, Dermatologie,
Systèmes ostéo-articulaires***

Mots clés

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

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

Contributions

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

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

Sophie Lotersztajn, Richard Moreau, Valérie Paradis

Francis Berenbaum, Dominique Heymann, Christian Jorgensen, Didier Ménard

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

Jean-François Arnal, Barbara Demeneix, Paul Kelly

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

Christophe Junot, Michel Sorine

Marc Humbert, Roger Marthan

Chloé Feral

SOMMAIRE

PERIMETRE DE L'INSTITUT <i>PHYSIOPATHOLOGIE, METABOLISME & NUTRITION (PMN)</i>	- 3 -
ENJEUX	- 3 -
ENJEUX DE SANTE PUBLIQUE	- 3 -
ENJEUX SCIENTIFIQUES	- 3 -
1) <i>Etudes gène-fonction et interactions génome-environnement.</i>	- 3 -
2) <i>Mécanismes cellulaires et moléculaires d'initiation et progression des maladies.</i>	- 4 -
3) <i>Inflammation et vieillissement.</i>	- 4 -
4) <i>Une physiopathologie intégrée.</i>	- 4 -
5) <i>Modèles précliniques, Phénotypage à haut débit et Thérapies innovantes.</i>	- 5 -
DEFIS TECHNOLOGIQUES	- 5 -
DEFIS ORGANISATIONNELS	- 5 -
PRIORITES	- 6 -
CARDIOVASCULAIRE	- 8 -
FOIE	- 8 -
GLANDES ENDOCRINES	- 9 -
URO-NEPHROLOGIE	- 10 -
DIABETE- NUTRITION- METABOLISME	- 10 -
OSTEOARTICULAIRE	- 11 -
TUBE DIGESTIF	- 12 -
PNEUMOLOGIE	- 12 -
HEMOSTASE	- 13 -
DERMATOLOGIE	- 14 -
ANNEXE : ETAT DES LIEUX NATIONAL – ITMO PMN	- 16 -
STRUCTURES DE RECHERCHE.....	- 16 -
BIBLIOMETRIE	- 20 -

DIX PRIORITES SCIENTIFIQUES

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

NEUF PRIORITES ORGANISATIONNELLES

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

PERIMETRE DE L'INSTITUT *PHYSIOPATHOLOGIE, METABOLISME & NUTRITION (PMN)*

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

ENJEUX

Enjeux de santé publique

Les maladies métaboliques et nutritionnelles sont un défi de santé publique du fait de leurs complications, en particulier cardiovasculaires, première cause de mortalité dans les pays industrialisés. La pathologie coronarienne, les accidents vasculaires cérébraux et l'insuffisance cardiaque (IC) expliquent 29% des décès en France, et représentent 75% des décès d'origine cardiovasculaire. La prévalence des maladies thrombotiques est élevée, la thrombose artérielle (maladies ischémiques) et veineuse (maladie thrombo-embolique) étant la première cause de mortalité au monde. La prévalence des maladies hémorragiques constitutionnelles est limitée, mais leur impact social et économique est important, comme dans le cas de l'hémophilie. La persistance d'une incidence forte des maladies cardiovasculaires malgré des avancées thérapeutiques majeures s'explique par la prévalence en amont du diabète (> 6% en France), de l'obésité (15% en 2012) et par le vieillissement de la population. Le risque coronarien des sujets diabétiques égale celui de la population générale après infarctus. Aux complications ophtalmologiques, rénales, neurologiques du diabète, à l'hypertension artérielle qui lui est associée dans 60% des cas, il faut ajouter la fréquence croissante de la stéatose hépatique dans les grandes maladies métaboliques ou de l'arthrose dans l'obésité. L'épidémie mondiale des maladies métaboliques et cardiovasculaires est majeure dans les populations non-européennes natives d'Amérique, du Pacifique, de l'Océan indien ou d'Asie. Paradoxalement, la dénutrition qui explique la disparition de 3 millions d'enfants chaque année dans les pays en développement, est observée dans 40% des maladies chroniques, chez 30 à 50% des patients hospitalisés et, en France, chez 5% des sujets de plus de 65 ans. C'est un facteur indépendant de morbi/mortalité. De même, les maladies ostéo-articulaires représentent 50% des maladies chroniques après 65 ans et l'arthrose est la première cause de handicap après 40 ans. Les maladies respiratoires touchent des millions de personnes en France et leur incidence augmente. La seule bronco-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) représente déjà la troisième cause de mortalité en Europe, la sixième dans le monde.). Les maladies cutanées recouvrent des affections allergiques ou inflammatoires chroniques ; parmi ces dernières, le psoriasis, touche entre deux et trois millions de personnes en France et est associé à une altération importante de la qualité de vie, entraînant souvent un handicap social grave. D'autres maladies entrant dans les champs thématiques de l'Institut PMN sont plus rares, parfois graves, mais sont des modèles importants dans la compréhension des maladies communes.

Enjeux scientifiques

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

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

Les outils actuels donnent un large accès au génome, à la fonction des gènes et à de nouveaux modèles expérimentaux pour lesquels les équipes de l'Institut PMN ont développé une expertise

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

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

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

3) *Inflammation et vieillissement.*

Ce sont deux axes étroitement liés. La compréhension de l'environnement tissulaire et du rôle de l'inflammation dans la progression de nombreuses maladies sont de vrais enjeux. Les mécanismes d'inflammation, d'angiogenèse, de réparation et de remodelage tissulaire, l'interaction du système immunitaire inné et adaptatif avec les tissus sont ainsi des axes prioritaires. Les maladies inflammatoires et/ou auto-immunes affectant de nombreux organes, la réponse immunitaire innée à tout dérèglement cellulaire, la présentation des antigènes aux lymphocytes, la dimension physique des mécanismes de réparation tissulaire sont des enjeux cruciaux. Le vieillissement imprime lui aussi des modifications coordonnées dans tout l'organisme, mais aussi propres à chaque tissu. La sénescence cellulaire et le vieillissement posent leur empreinte sur tous les tissus et organes – vaisseaux, cœur, glandes endocrines, rein, os et articulations. De nombreux gènes conservés modulant la longévité contrôlent des signaux métaboliques et hormonaux touchant à des mécanismes fondamentaux de la biologie des organismes vivants. Il en est de même des mécanismes de lésion et réparation de l'ADN ou des mécanismes du renouvellement cellulaire.

4) *Une physiopathologie intégrée.*

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

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

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

Défis technologiques

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

Défis organisationnels

L'Institut PMN porte 365 équipes, 41% sont mixtes INSERM-Université, 19% INRA et 10 % CNRS en mixité ou non avec des universités ou écoles d'ingénieurs, 10% universitaires et 0.7 % CEA ; les 20 % restant étant des équipes affichant plusieurs tutelles. Au total : 2629 chercheurs, dont 1499 chercheurs statutaires et universitaires et 1130 chercheurs hospitalo-universitaires ; dans 35 Universités ; 190 équipes sont dans 71 unités isolées, 175 dans 29 centres, avec une évolution vers l'intégration dans des centres. Nombre des équipes ont une appartenance secondaire à un

autre ITMO, leur domaine de recherche relevant également du cancer, de l'immunologie, de la santé publique, de la génétique, de la biologie cellulaire. La richesse du tissu technologique des équipes souligne l'importance de maintenir un pool de techniciens et ingénieurs important, au sein des plates-formes sur les sites de recherche, mais aussi au sein des équipes dont techniciens et ingénieurs sont une mémoire active. L'importance des financements sur projets impose aussi de corriger la rigidité de l'organisation du travail qui est mal adaptée aux spécificités de la recherche, à la nécessaire diffusion des savoir-faire et à leur pérennité.

Les équipes sont réparties sur le territoire français, avec une présence plus importante en région : 62% des équipes sont implantées hors Ile-de-France. En Ile-de-France, les équipes sont réparties sur 29 sites, certaines au sein de centres plurithématiques (Les Cordeliers, Saint-Antoine, Necker, Créteil, Cochin). On observe aussi des regroupements monothématiques (cardiovasculaire à l'hôpital Européen Georges-Pompidou, inflammation et foie à Bichat, diabète et métabolisme dans un des trois départements de l'Institut Cochin, métabolisme et cardiologie à La Pitié Salpêtrière, nutrition à Jouy-en-Josas), identifiant des sites associant des masses critiques significatives, cliniques et de recherche, offrant une visibilité, des opportunités d'interactions nouvelles et des partenariats plus larges, institutionnels mais aussi industriels. Il en est de même à Bordeaux, Clermont-Ferrand, Dijon, Lille, Lyon, Nantes, Nice, Toulouse et Strasbourg. Certains regroupements ont été favorisés par les investissements d'avenir (labex, IHU ...) ou des initiatives locales (DHU, FHU). Cet effort doit être poursuivi dans certains domaines (ostéoarticulaire, néphrologie).

La place de la recherche clinique dans l'Institut PMN souligne l'importance de structures faisant le lien entre la recherche des unités mixtes et la recherche clinique : 1- les Centres d'Investigation Clinique (CIC), placés sous la double tutelle de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) et de l'Inserm, implantés dans des centres hospitaliers universitaires, répartis sur tout le territoire, dédiés à l'organisation, la coordination et la réalisation de protocoles de physiologie, physiopathologie et/ou thérapeutique en vue d'une meilleure compréhension des maladies, et de la mise en place ou de l'évaluation des traitements. Certains sont regroupés en réseaux thématiques actifs (Cardiovasculaire, Foie/tube digestif, Thrombose) ; 2- les Centres de Recherche en Nutrition Humaine (CRNH), au nombre de 4 localisés en Auvergne, Rhône Alpes, Pays de Loire et Ile de France, groupements d'intérêt public rassemblant les acteurs français de la recherche en nutrition, regroupant, à la différence des CIC des équipes cliniques et des unités de recherche. La place de l'INRA et de l'INSERM dans les CRNH en fait des structures d'interface privilégiée entre les deux organismes, complémentaires dans les différents aspects de la recherche en nutrition. 3- les réseaux « Investigation Networks Initiative (INI) », réseaux thématiques d'investigation clinique d'excellence labellisés F-CRIN. Cinq d'entre eux sont dans les domaines couverts par l'ITMO PMN. Ils ont pour mission d'aider les investigateurs et les promoteurs à la conception de protocoles originaux et au recrutement de patients dans une pathologie ciblée.

La production scientifique de la période 2009-2010, comparée à 2006-2007, montre une augmentation du nombre de publications (14,5%), et plus significativement de la part des publications dans le *Top1%* (de 2,2% à 2,6%) et *Top10%* (de 13,2% à 14,7%) tous domaines confondus. La possibilité d'obtenir des financements sur projets a probablement été déterminante dans cette évolution.

PRIORITES

Sera poursuivi par l'Institut PMN l'objectif d'assurer un équilibre entre émergence et recherche ciblée, en concertation avec les universités, afin de favoriser une concentration des laboratoires autour de plateaux techniques performants, assurer une masse critique significative chaque fois que les forces locales le permettent et inciter au développement de recherches dans des domaines de santé publique importants ou émergents. Mais il sera aussi important de favoriser l'émergence de nouveaux champs de recherche dont les grandes avancées des 10 dernières années montrent que, bien que peu prévisibles, ils ont été à l'origine de progrès médicaux majeurs. C'est aussi souligner la priorité qui doit être donnée à la recherche fondamentale qui, dans la majorité des cas, est à l'origine des avancées les plus significatives dans les domaines appliqués. Dans le domaine de la physiopathologie, le déficit des groupes français, illustré par de

faibles taux de succès en réponse aux appels d'offres ATIP/Avenir ou ERC, s'est en partie corrigé. En revanche, la diminution récente des essais thérapeutiques menés par des groupes français doit alerter. Un fossé persiste en France entre l'identification de cibles biologiques qui demeure à un niveau élevé et le transfert à l'application clinique, souvent défailant.

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

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

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

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

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

CARDIOVASCULAIRE

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

Forces françaises

- Génétique moléculaire et épidémiologie des maladies cardiovasculaires (génétique des cardiomyopathies, canalopathies et hypertension artérielle). Forte visibilité de certains groupes en génomique des coronaropathies.
- Mécanismes moléculaires du remodelage cardiaque et vasculaire, et physiopathologie de l'athérosclérose et de l'anévrisme (effets vasculoprotecteurs des oestrogènes, rôle de l'immunité adaptative).
- Développement vasculaire et angiogenèse post-ischémique.
- Recherche translationnelle sur la thérapie cellulaire myocardique et la protection myocardique par post-conditionnement au moment de la phase d'ischémie/reperfusion.
- Grands essais multi-centriques dans l'insuffisance cardiaque, les accidents coronariens aigus et les accidents vasculaires cérébraux.

Avancées significatives des 5 dernières années

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

Avancées prévisibles à 5 ans

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

Axes prioritaires à développer

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

FOIE

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

Forces Françaises :

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

Avancées significatives des 5 dernières années

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

Avancées prévisibles à 5 ans

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

Axes prioritaires à développer

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

GLANDES ENDOCRINES

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

Forces Françaises :

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

Avancées significatives des 5 dernières années :

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

Avancées prévisibles à 5 ans

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

Axes prioritaires à développer

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

URO-NEPHROLOGIE

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

Forces françaises

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

Avancées significatives des 5 dernières années :

- Identification de gènes impliqués dans les maladies génétiques rénales,
- Caractérisation de protéines glomérulaires cibles dans les glomérulonéphrites,
- Identification des mécanismes des réponses immunitaire et inflammatoire intra-rénales,
- Caractérisation de transporteurs et canaux ioniques et de leurs voies de signalisation,
- Identification de nouveaux mécanismes de progression de la maladie rénale chronique,
- Essais thérapeutiques innovants en néphrologie et en transplantation rénale.

Avancées prévisibles à 5 ans

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

Axes prioritaires à développer

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

DIABETE- NUTRITION- METABOLISME

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

Forces Françaises :

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

Avancées significatives des 5 dernières années

- Les relations immunité- inflammation-maladies métaboliques
- La mise en place de modèles humains des cellules insulinosécrétrices (β)
- La compréhension du terrain génétique et l'identification de gènes majeurs associés aux différentes formes de diabètes, aux lipodystrophies, et à l'obésité.

- La caractérisation de la flore intestinale et de son impact métabolique
- Les mécanismes de l'insulino-résistance (mitochondrie, réticulum endoplasmique)
- Le contrôle central du métabolisme et son impact sur la prise alimentaire et l'insulino-résistance
- Le rôle des miRNA dans les maladies métaboliques

Axes prioritaires à développer

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

OSTEOARTICULAIRE

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

Forces françaises

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

Avancée des 5 dernières années

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

Axes prioritaires à développer

- Interactions hôte-environnement dans les maladies ostéoarticulaires (inflammation, métagénome, métabolisme et maladies ostéoarticulaires, stress mécanique)
- Application des données de régulation génique/épigénique/post-transcriptionnelle des cellules immunitaires et des cellules mésenchymateuses à la thérapeutique et aux biomarqueurs
- Nouvelles stratégies thérapeutiques en immunothérapie (tolérance, vaccination)
- Développement de modèles précliniques phénotypiquement pertinents fondés sur la reprogrammation (iPS).
- Médecine régénératrice cellulaire et tissulaire des maladies ostéoarticulaires et orales
- Identification de nouvelles cibles pour des traitements anaboliques de l'os et du cartilage

- Réseau national de compétence favorisant les interactions entre équipes dispersées sur le territoire afin de mutualiser les accès aux technologies d'imagerie et à haut-débit.

TUBE DIGESTIF

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

Forces françaises

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

Avancées des 5 dernières années

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

Avancées prévisibles à 5 ans

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

Axes prioritaires à développer

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

PNEUMOLOGIE

Les maladies respiratoires, asthme, broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO), fibroses pulmonaires et hypertension pulmonaire (HTP) 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.

Forces françaises

- Reconnaissance internationale des équipes travaillant sur l'hypertension artérielle pulmonaire, l'asthme, et le contrôle de la ventilation
- Cohortes nationales de patients bien phénotypés cliniquement : COBRA (Asthme et BPCO), COFI (fibrose pulmonaire), registre national de l'HTP...
- Banques d'échantillons biologiques pour ces différentes pathologies
- Mise en place d'un programme de coopération scientifique franco/allemande (échanges de post-doc, école d'été...) avec l'association Helmholtz, en vue de la constitution d'un réseau Européen dans le domaine des maladies respiratoires

Avancées significatives des 5 dernières années

- Progrès thérapeutiques avec un meilleur contrôle des maladies respiratoires bronchiques sur le plan symptomatique liés à une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires qui régulent l'inflammation et le remodelage tissulaire des voies aériennes et des vaisseaux pulmonaires

Avancées prévisibles à 5 ans

- Progression dans l'élucidation des mécanismes cellulaires et moléculaires du remodelage pulmonaire
- Nouveaux biomarqueurs prédictifs et évolutifs des maladies respiratoires chroniques
- Avancées dans le domaine de la médecine régénératrice et de l'ingénierie tissulaire des maladies respiratoires chroniques (emphysème, asthme sévère...)

Axes prioritaires à développer

- Biomarqueurs de dépistage et de suivi
- Nouvelles cibles thérapeutiques du remodelage
- Thérapie interventionnelle
- Structurer selon le modèle allemand du Helmholtz un réseau regroupant 3 à 4 gros pôles de recherche translationnelle, incluant les CIC associés aux Unités de recherche pneumologique
- Augmenter le nombre de coopération scientifique entre des pôles de recherche situés dans différents pays européens
- Améliorer les interfaces avec l'immunologie et l'allergologie

HEMOSTASE

L'hémostase, discipline biologique issue de l'hématologie, est aussi le processus physiologique qui permet d'arrêter les saignements. L'hémostase se caractérise par sa dualité entre pathologies hémorragiques et thromboses.

Forces françaises

- Etudes plaquettaires : reconnaissance internationale des équipes avec des approches fondamentales, fonctionnelles et d'innovation thérapeutique, détention de brevets
- 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

Avancées significatives des 5 dernières années

- Mise en évidence du rôle des plaquettes et de la coagulation dans des processus de défense incluant l'inflammation, l'immunité et le cancer
- Emergence du nouveau concept d'immunothrombose basé sur la découverte des interactions plaquettes-neutrophiles, plaquettes-monocytes et leurs conséquences sur la sécrétion de cytokines

- Utilisation des plaquettes pour la régénération et la cicatrisation de divers tissus

Avancées prévisibles à 5 ans

- nouveaux anticorps thérapeutiques en hémostase et thrombose
- progression dans la compréhension du rôle des microparticules dans la réponse immune et la thrombose au cours du cancer

Axes prioritaires à développer

- Recherche d'anti-thrombotiques de 3^e génération, minimisant le risque hémorragique
- Identification de nouvelles cibles thérapeutiques anti-inflammatoires
- Favoriser de nouvelles approches antifacteur X (peptides), anti-thrombines recombinants dans le domaine de la coagulation et de la fibrinolyse
- Améliorer la connaissance du rôle des cellules endothéliales et du rôle des microparticules produites lors de l'activation cellulaire comme vecteur d'activité biologique
- Identification de polymorphismes (ex: thrombopénies iatrogènes) permettant de futurs tests diagnostiques et le développement de thérapies personnalisées
- Favoriser les études génétiques de type GWAS ou SNPs (ou autres) de la thrombose en vue d'une répercussion importante en santé publique (AVC)
- Etudes de faisabilité de production de plaquettes *in vitro*, à visée transfusionnelle et études de méthodes de conservation des plaquettes
- Explorer le rôle dual des plaquettes dans l'hémostase et le cancer (implication dans certaines métastases et les thromboses tumorales), et rôle de certains facteurs de coagulation
- Prospector le rôle adjuvant potentiel des plaquettes (et de la fibrine?) dans le "nichage" des cellules souches en vue d'un développement thérapeutique prometteur
- Meilleure compréhension des mécanismes qui impliquent les plaquettes dans le processus de régénération et cicatrisation

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 ».

Forces françaises

- Développement de modèles de culture cellulaire et de peau reconstruite
- Identification de nouveaux acteurs moléculaires, des cellules et structures constitutives de la peau
- Identification des gènes responsables de diverses génodermatoses permettant le développement de nouvelles méthodes de diagnostic moléculaire
- Leaders internationaux dans certains domaines de recherche clinique ou épidémiologique et émergence de centres de référence des maladies rares
- Développement et validation de thérapies novatrices
- Evaluation de la qualité de vie dans diverses maladies cutanées chroniques

Avancées significatives des 5 dernières années

- iPS (induced pluripotent stem cells) permettant le reprogramming de cellules, (établies au départ à partir de fibroblastes cutanés)
- microbiote et microbiome cutanés
- mécanobiologie de la peau
- médecine régénérative (ingénierie tissulaire, bio-impression 3D)
- système " e-skin" qui est une peau artificielle (composée d'une matrice de nanofils et d'un film de polymère) composée de capteurs biométriques ultrafins enregistrant de nombreux paramètres physiologiques, et qui pourrait servir au suivi médical à distance.

Avancées prévisibles à 5 ans

- Amélioration des pathologies et problèmes cutanés (i.e renforcement du concept « from bench to bedside »)
- Applications concrètes en médecine régénérative issues des avancées sur les iPS ou la bio-impression 3D (par exemple, utilisation de cellules iPS d'un même patient pour remplacer les cellules perdues ou endommagées, en évitant un rejet immunitaire).

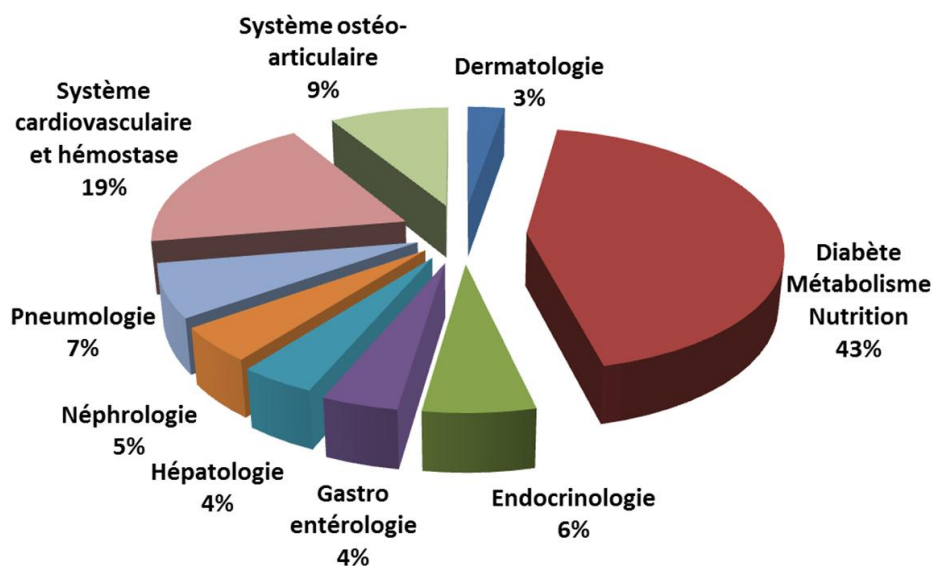
Axes prioritaires à développer

- Renforcer les études du microbiote et microbiome cutanés, avec analyse des variations selon l'âge et le siège
- Développer les analyses de la mécanobiologie dans l'homéostasie cutanée.
- Privilégier la biologie cellulaire et l'étude des interactions cellulaires
- Entreprendre des approches biologiques à grande échelle (« omiques ») visant à identifier les acteurs moléculaires spécifiques des cellules de la peau
- Approfondir la connaissance des processus physiologiques responsables du renouvellement cutané et du vieillissement biologique
- Développer la thérapie cellulaire cutanée régénératrice dans l'ensemble des troubles de la cicatrisation
- Caractériser le contexte génétique des maladies inflammatoires chroniques cutanées et à expression cutanée, et étudier leur physiopathologie cellulaire et moléculaire
- Favoriser le développement des méthodes d'exploration physique de la peau, notamment les méthodes d'imagerie
- Poursuivre et développer les réseaux multicentriques de recherche clinique et favoriser la constitution de cohortes régionales et nationales
- Poursuivre et favoriser l'intégration des équipes dermatologiques dans les grandes structures de recherche multi-thématiques des EPST/Universités
- Favoriser la synergie entre recherche institutionnelle (EPST, Universités, CHU) et recherche industrielle, pharmaceutique dermatologique et cosmétique

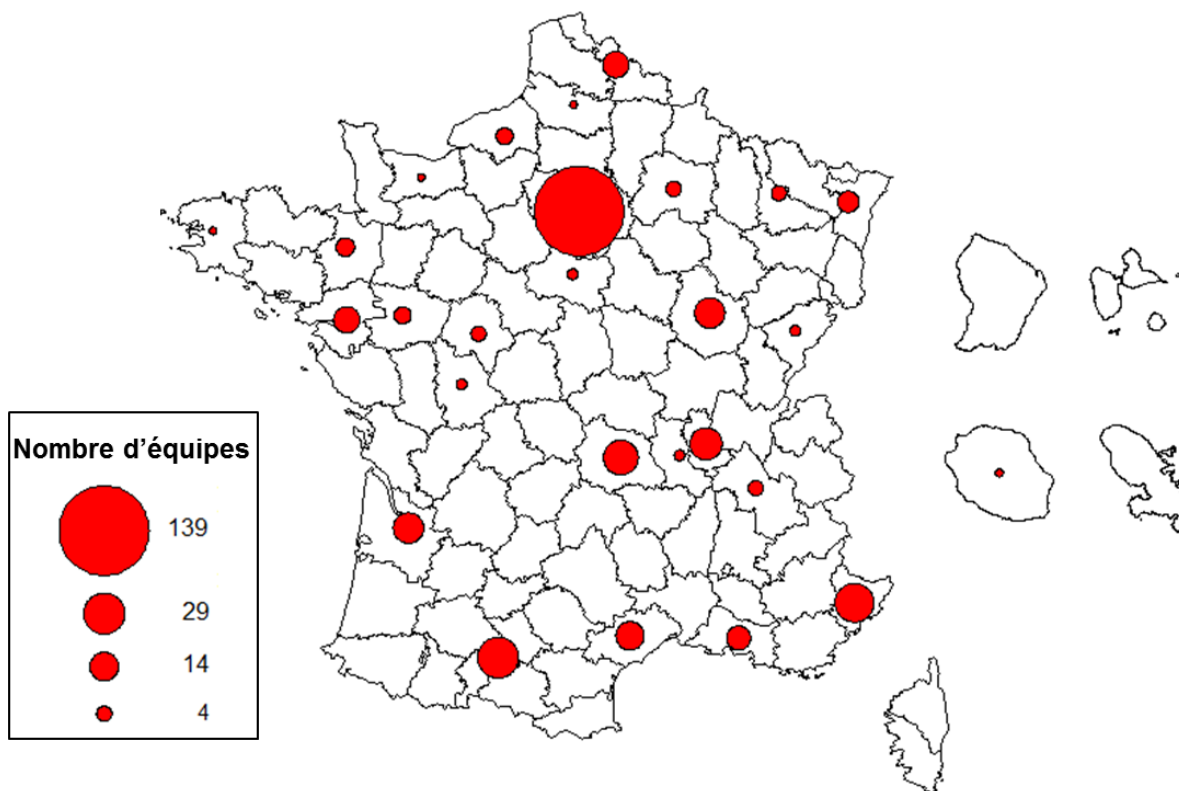
ANNEXE : ETAT DES LIEUX NATIONAL – ITMO PMN

Structures de recherche

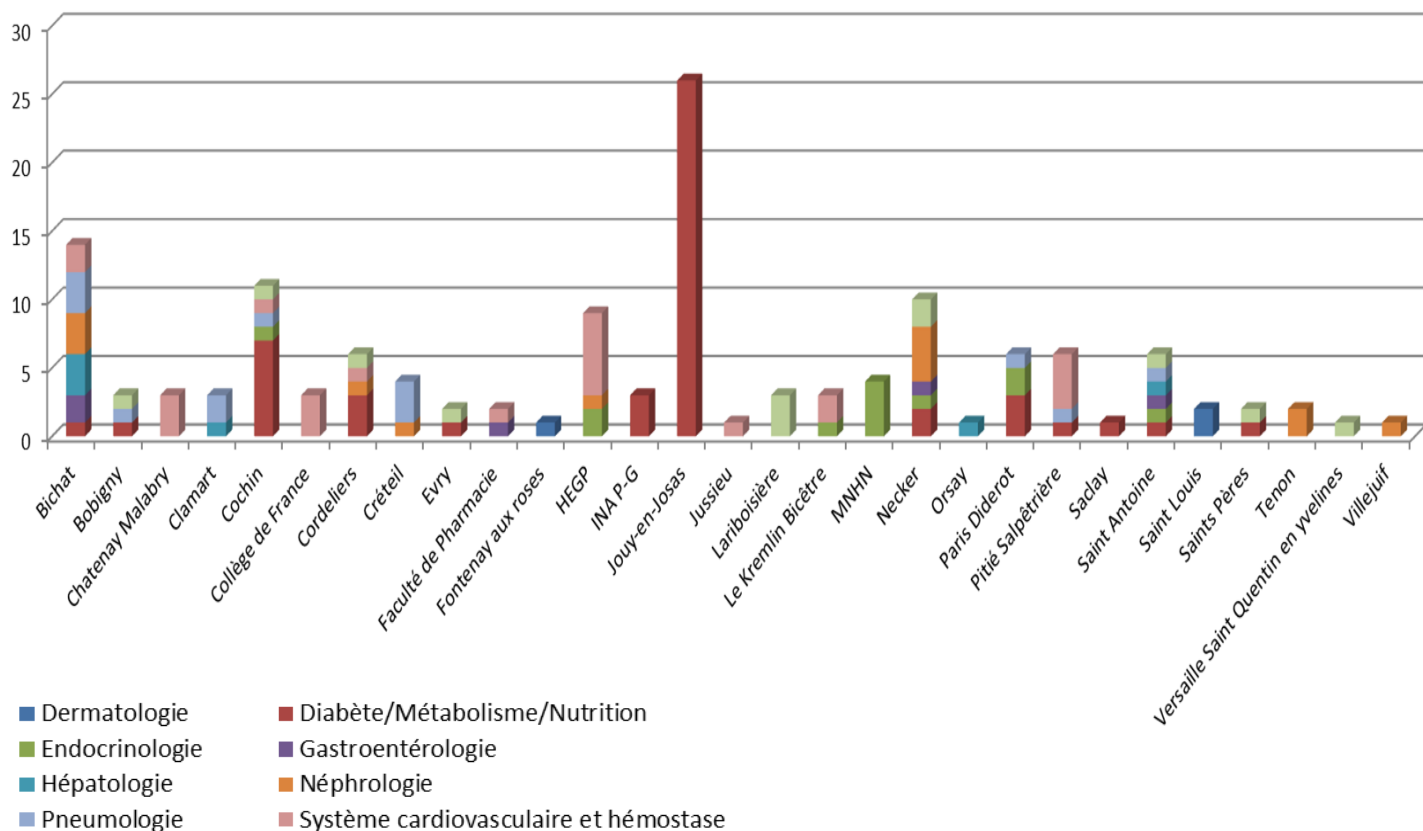
Répartition des équipes par domaine
(365 équipes)



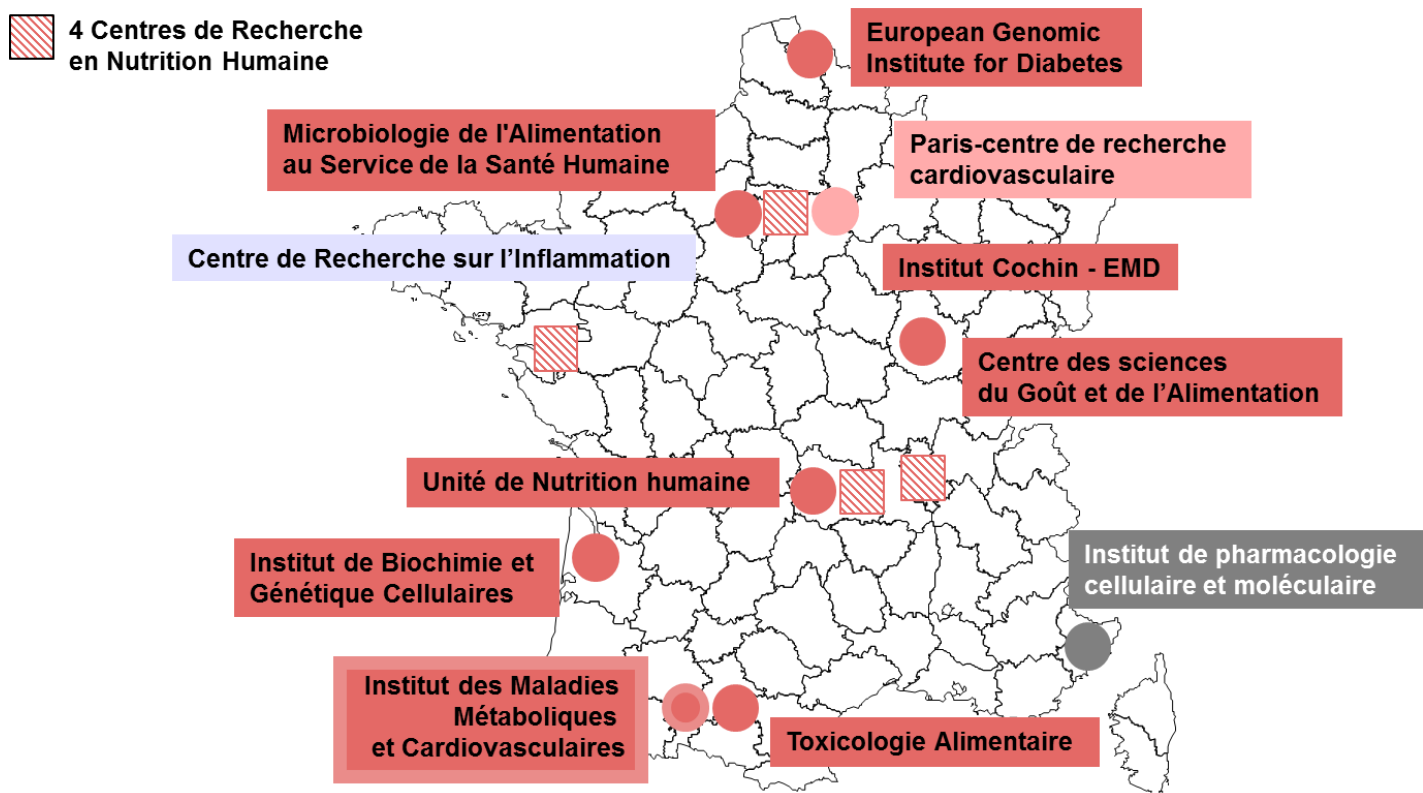
Distribution géographique des équipes



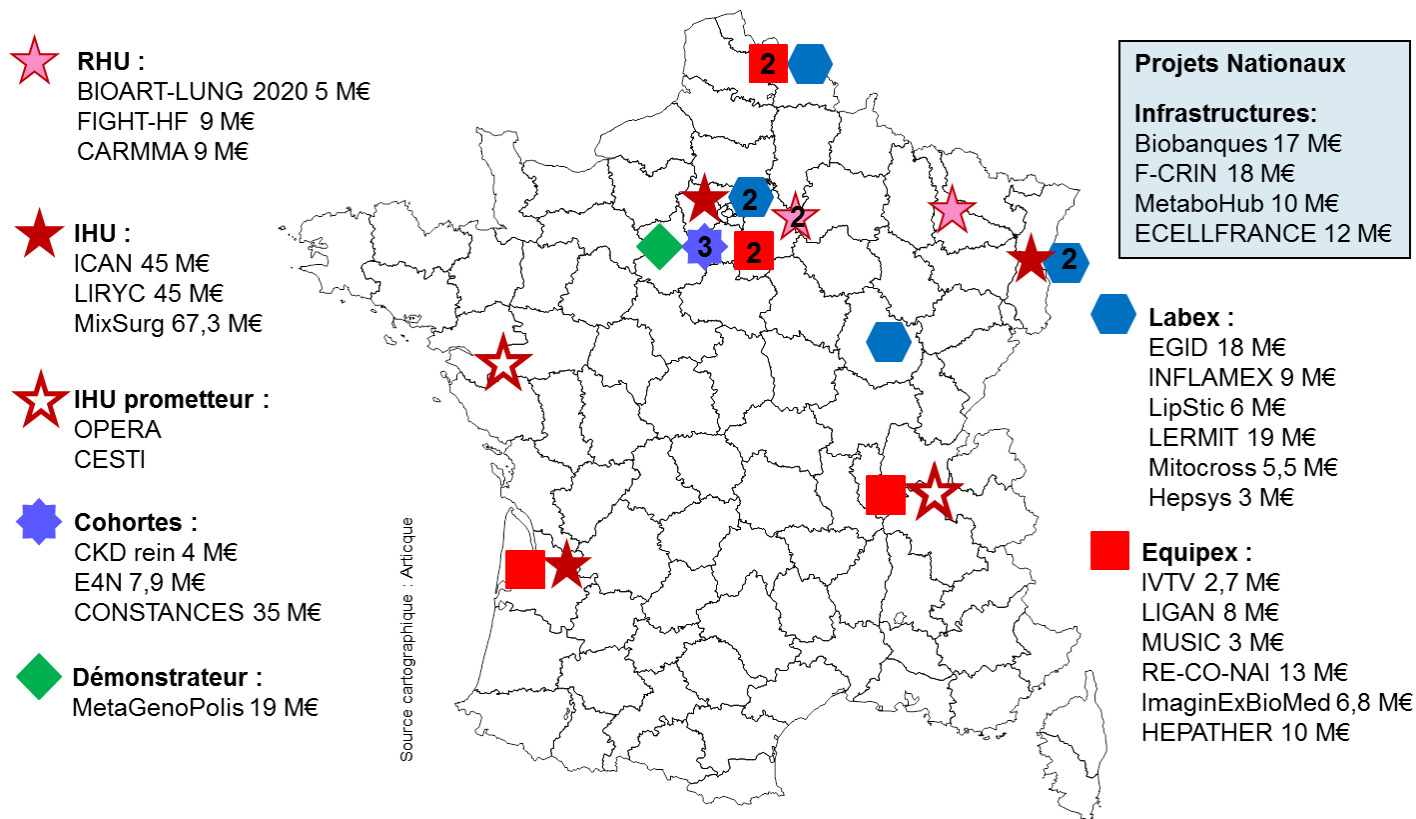
Distribution géographique et répartition des équipes en Ile-de-France (139 équipes/29 sites)



Principales structures thématiques

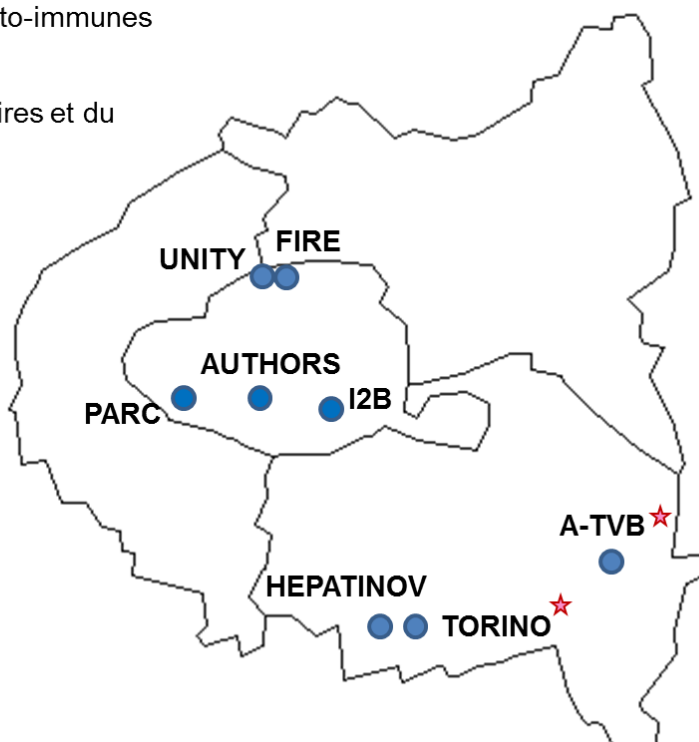


Projets financés dans le cadre des Investissements d'Avenir



Départements hospitalo-universitaires (DHU)

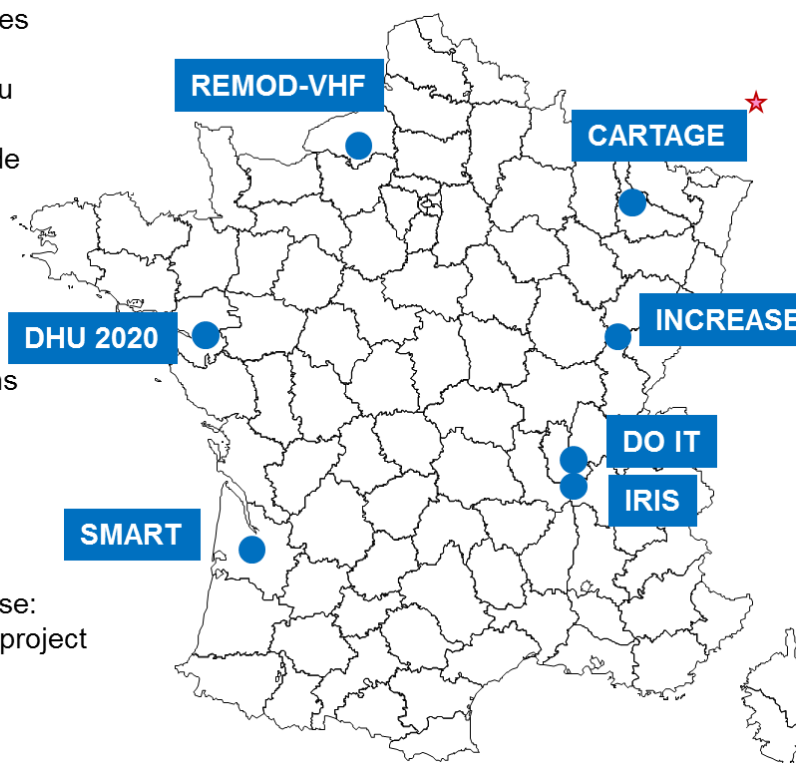
- AUTHORS : Maladies hormonales et auto-immunes
- A-TVb : Impact du vieillissement sur les pathologies cardio-vasculaires, respiratoires et du globule rouge
- FIRE : Fibrose, inflammation et remodelage tissulaire
- HEPATINOV : Pathologies hépatiques et innovations thérapeutiques
- I2B : Inflammation - Immunopathologie - Biothérapie
- PARC : Pathologies artérielles rares et communes
- TORINO : Thorax innovation
- UNITY : Maladies de l'appareil digestif de prise en charge difficile



★ Inclus dans un réseau hospitalo-universitaire (RHU)

Fédérations hospitalo-universitaires (FHU)

- Marqueurs précoces du remodelage cardiovasculaire au cours des valvulopathies et de l'insuffisance cardiaque
- Médecine personnalisée dans les maladies chroniques
- Small Artery disease: a Transdisciplinary project



- Cardiac and ARTERial AGEing
- INtegrated Centre for REsearch in Inflammatory diseASEs
- Dialogs on Obesity and Innovative Therapeutics
- Acute Ischemia Reperfusion Syndromes

★ Inclus dans un réseau hospitalo-universitaire (RHU)

Réseaux « INVESTIGATION NETWORKs INITIATIVE »

Coordinateur	Acronyme du projet	Thématique
Pr Decousus	ETIN	Thrombose
Prs Hachulla / Fautrel	IMIDIATE	Maladies auto-immunes et auto-inflammatoires
Pr Laville	FORCE	Obésité
Pr Rossignol	INI-CRCT	Maladie rénale chronique
Pr Steg	FACT	Maladies Cardiovasculaires

Bibliométrie**Publications de la France (articles, lettres, revues)**

Domaine	2006-2007					2009 - 2010				
	Nb Pub	Nb Top1%	% Top1%	Nb Top10%	% Top10%	Nb Pub	Nb Top1%	% Top1%	Nb Top10%	% Top10%
Ostéo-articulaire	2275	44	1,9	259	11,4	2856	64	2,2	369	12,9
Circulation	8556	192	2,2	1028	12	9878	287	2,9	1345	13,6
Diabète	2117	74	3,5	319	15,1	2601	93	3,6	431	16,6
Dermatologie	2973	37	1,2	326	11	3474	55	1,6	424	12,2
Endocrinologie	4590	107	2,3	668	14,6	5017	132	2,6	823	16,4
Hémostase	1631	46	2,8	217	13,3	1853	43	2,3	276	14,9
Hépatologie-Gastroentérologie	5237	158	3	793	15,1	5950	210	3,5	970	16,3
Néphrologie-Urologie	4039	60	1,5	480	11,9	4767	118	2,5	682	14,3
Nutrition-Métabolisme	3415	72	2,1	507	14,8	4250	110	2,6	691	16,3
Pneumologie	3112	43	1,4	410	13,2	3752	79	2,1	506	13,5

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