Institut thématique multi-organismes

Circulation, métabolisme, nutrition

Orientations stratégiques

Mars 2010

Domaines

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

SOMMAIRE

PERIMETRE DE L'INSTITUT **4**

ENJEUX **4**

EN TERMES DE SANTE PUBLIQUE 4
DEFIS SCIENTIFIQUES 5
1) Etudes gène-fonction et interactions génome-environnement. 6
2) Identification des mécanismes initiateurs des maladies, cellulaires et moléculaires..... 7
3) Etude des mécanismes de progression des maladies jusqu'à la destruction tissulaire. 7
4) Etude des effets du vieillissement..... 7
5) Développement de thérapies innovantes..... 8
DEFIS TECHNOLOGIQUES 9

ETAT DES LIEUX **10**

STRUCTURES DE RECHERCHE INSERM 10
1) Association primaire 10
2) Association secondaire..... 13
AUTRES STRUCTURES DE RECHERCHE..... 18
1) Commissariat à l'Energie Atomique 18
2) Centre d'Investigation Clinique..... 18
3) Centre de Recherche en Nutrition Humaine 19
RESSOURCES HUMAINES..... 19
1) Chercheurs/Ingénieurs de recherche 19
2) Personnel technique (ITA)..... 21
FORMATION..... 22
1) Doctorants 22
2) Post-doctorants..... 22
PRODUCTION SCIENTIFIQUE 22
PROGRAMMES DE RECHERCHE..... 23
1) Agence Nationale de la Recherche..... 23
2) Inserm..... 24
3) Hôpital..... 25
PROGRAMMES DE SOUTIEN AUX JEUNES CHERCHEURS 25
1) Agence Nationale de la Recherche..... 25
2) Inserm..... 25
3) CNRS..... 26

ANALYSE STRATEGIQUE **26**

FORCES 26
FAIBLESSES 27
RISQUES 28

ORIENTATIONS ET PRIORITES DE RECHERCHE **28**

ORIENTATIONS GENERALES..... 28
PRIORITES SCIENTIFIQUES 29
Contrôle des grandes fonctions. 29
Identification des mécanismes d'initiation des maladies, cellulaires et moléculaires..... 29
Identification des mécanismes de progression des maladies. 30
Thérapies innovantes..... 30

PRIORITES **30**

MOTS CLES **31**

CONTRIBUTIONS **31**

CIRCULATION **33**

ENDOCRINOLOGIE **38**
LES MALADIES DU FOIE ET DES VOIES BILIAIRES **42**
TUBE DIGESTIF ET PANCRÉAS **45**
URO-NEPHROLOGIE **50**
LES MALADIES DES OS ET DES ARTICULATIONS **53**
LE DIABETE **56**
NUTRITION METABOLISME **60**

PERIMETRE DE L'INSTITUT

L'Institut *Circulation, Métabolisme & Nutrition* couvre un champ très large de la physiologie, de la médecine expérimentale et de maladies humaines que réunissent leur association possible et leur interdépendance fréquente. Les maladies concernées soulèvent des problèmes physiopathologiques qui souvent se rejoignent et posent le problème de l'absence habituelle de traitements fondés sur des mécanismes physiopathologiques identifiés. Les domaines couverts sont le cœur et les vaisseaux, les glandes endocrines, le foie, le rein, les os et les articulations, et l'ensemble des organes mis en jeu par l'alimentation, depuis le contrôle de la prise alimentaire et du comportement alimentaire jusqu'aux processus digestifs et au contrôle de l'utilisation et de la mise en réserve des substrats. L'intitulé clinique des différents domaines de l'Institut ne doit pas masquer l'importance de la recherche fondamentale qui doit demeurer centrale dans les développements qui seront privilégiés dans chacun de ces domaines. L'un des objectifs de sera de privilégier des interactions larges, favorisant les partenariats associant chercheurs, biologistes, médecins des hôpitaux et industriels. Sur un plan organisationnel, les missions de l'Institut seront de coordonner, au sein de l'Alliance, la recherche institutionnelle dans les domaines précités, d'en assurer la programmation scientifique, de répondre à la complémentarité entre recherche institutionnelle et recherche biotechnologique et industrielle, enfin d'assurer le lien avec les sociétés savantes et les associations de patients.

ENJEUX

En termes de santé publique

Les maladies métaboliques et nutritionnelles sont un enjeu majeur de santé publique en raison de leurs complications, particulièrement cardiovasculaires. Diabète, hyperlipidémie, obésité, insuffisance rénale sont les grands pourvoyeurs des maladies cardiovasculaires, première cause de mortalité dans les pays industrialisés. Elles compliquent le plus souvent la maladie athéromateuse. La pathologie coronarienne, les accidents vasculaires cérébraux et l'insuffisance cardiaque sont responsables de 29 % des décès en France, presque autant que le cancer (30 %) et 75 % des décès d'origine cardiovasculaire. Les dyslipidémies sont un facteur de risque cardiovasculaire majeur. A toute diminution de 1 mmol/l du taux de cholestérol plasmatique a pu être rapportée une réduction de 15 à 50% de la mortalité en fonction des tranches d'âge observées et selon les niveaux tensionnels considérés et une réduction de ~ 20% du nombre d'évènements coronariens. La persistance d'une incidence forte des accidents cardiovasculaires malgré des avancées thérapeutiques majeures s'explique par l'augmentation de l'incidence du diabète, de l'obésité et par le vieillissement de la population. Le diabète touche 6,2 % de la population française de 20 à 70 ans, une prévalence en forte augmentation, parallèle à celle de l'obésité (11,3 % en 2003). La toxicité vasculaire de l'hyperglycémie chronique fait du diabète la première cause de cécité ou d'insuffisance rénale terminale de l'adulte ; 60% des diabétiques ont une hypertension artérielle (HTA), 60 % une neuropathie périphérique ; le risque

coronarien des sujets diabétiques égale celui de la population générale après infarctus. On peut ajouter la fréquence croissante de la stéatose hépatique non alcoolique dans les grandes maladies métaboliques ou de l'arthrose dans l'obésité. La véritable épidémie des maladies métaboliques et cardio-vasculaires observée à l'échelle mondiale, est particulièrement prononcée dans les populations non-européennes, comme l'ont montré les études réalisées dans les populations natives d'Amérique, les populations des îles du Pacifique et de l'Océan indien ou les populations asiatiques.

Paradoxalement, la malnutrition est également un problème majeur. Des estimations récentes soulignent la responsabilité de la dénutrition dans la disparition de 3 millions d'enfants chaque année dans les pays en développement. Les approches interventionnelles destinées à pallier à cette situation se heurtent à de nombreux obstacles dont la compréhension insuffisante du métabolisme des nutriments chez l'homme n'est pas le moindre. La dénutrition, observée dans 40% des maladies chroniques, chez 30 à 50 % des patients hospitalisés toutes pathologies confondues, est un facteur indépendant de morbi/mortalité. La nécessité d'un effort accru de la recherche sur la nutrition et les maladies qu'elle sous-tend, particulièrement les relations avec l'environnement, le microbiome humain, la physiologie digestive, les comportements alimentaires ou la sécurité alimentaire est une préoccupation première.

D'autres maladies entrant dans les champs thématiques de l'Institut sont fréquentes et/ou graves. Elles posent des questions fondamentales, qu'il s'agisse:

- des mécanismes des maladies auto-immunes et inflammatoires, exemple même des maladies multigéniques et multifactorielles, dont une cause univoque est rarement identifiable,
- des maladies génétiques monogéniques, souvent invalidantes,
- du vieillissement et ses liens avec des maladies souvent chroniques,

Défis scientifiques

L'ensemble de ces maladies touche des organes ou tissus définis mais que l'on ne saurait considérer indépendamment des interactions multiples qu'ils établissent avec le reste de l'organisme et avec l'environnement. Les problèmes biologiques posés intéressent un vaste éventail de champs disciplinaires impliquant des partenariats divers, institutionnels mais aussi industriels. Une attention particulière sera portée au sein de l'Institut à des aspects transversaux de la physiologie et de la pathologie. Les maladies concernées ont en commun : 1- la méconnaissance de la fonction de nombreux gènes exprimés par les cellules dont elles sont la cible, 2- la connaissance incomplète des gènes, souvent multiples, favorisant leur développement, malgré les avancées significatives des techniques de balayage du génome aujourd'hui largement développées dans nombre de ces maladies, 3- la méconnaissance de la nature exacte de l'interaction des gènes identifiés avec un environnement évolutif, 4- la méconnaissance qui en résulte des mécanismes physiopathologiques sous-jacents, en particulier des mécanismes d'initiation et de progression qui assurent leur développement, 5- l'insuffisance des traitements accessibles, souvent palliatifs, 6- le balbutiement des stratégies de remplacement cellulaire dont certaines de ces maladies pourraient bénéficier, 7- la nécessité

d'approches thérapeutiques préventives que seule peut guider une meilleure connaissance de leur physiopathologie, 8- l'importance de développer de nouveaux biomarqueurs diagnostiques, pronostiques et utilisables dans le suivi thérapeutique de ces maladies.

La recherche dans les domaines de compétence de l'Institut repose sur des équipes EPST qui développent des modèles de physiologie ou de physiopathologie expérimentale, de façon souvent dispersée, non toujours coordonnée avec des centres cliniques travaillant dans les mêmes domaines, souvent sans fil fédérateur. Contrairement à plusieurs pays étrangers, les sites qui concentrent en France les moyens nécessaires à la création d'une force déterminée par un projet, avec pour objectif de coordonner recherche clinique et institutionnelle sur les grandes questions des 5 années à venir sont rarement identifiables. L'Institut devra favoriser les interactions dans le champ des priorités scientifiques retenues et identifier dans chaque domaine les sites qui permettraient de rassembler des forces de recherche sur des thématiques complémentaires chaque fois que sera ainsi optimisé le potentiel de chaque équipe. Le but sera de stimuler les rapprochements entre recherche fondamentale et recherche appliquée à des maladies. L'identification de forces qui bénéficieraient d'actions nationales, d'une coopération européenne ou du développement de la coopération Nord-Sud dans certaines thématiques (maladies métaboliques, malnutrition) sera également un objectif.

Les enjeux scientifiques de l'Institut peuvent être résumés autour des grandes questions scientifiques suivantes:

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

L'accès à la séquence de nombreux gènes nouvellement identifiés, codant pour des protéines dont les fonctions sont inconnues, ouvre la voie à l'identification des tissus qui les expriment, à des études gène-fonction approfondies et au développement de nouveaux modèles expérimentaux. Au centre des mécanismes physiologiques et de leur dérèglement en pathologie figurent des aspects qui peuvent être du ressort de la biologie du développement, de l'étude des mécanismes du vieillissement cellulaire et tissulaire, des études de génomique comparative, des approches de physiologie intégrative dont le but est de caractériser les interactions en jeu au niveau des voies de signalisation et des voies métaboliques dans l'organisme entier, de la compréhension des interactions géniques et de l'identification des réseaux de gènes intervenant dans la fonction des cellules et des tissus. La connaissance d'un nombre croissant de génomes humains ouvre la voie à la compréhension du rôle de la diversité des gènes humains et des variantes post-transcriptionnelles exprimées au sein des cellules, des tissus et des organes. L'étude des interactions gène-environnement est susceptible de bénéficier des approches épigénétiques et de l'étude du métagénome dont on peut attendre un développement rapide dans les 5 années à venir. Les gènes cibles des miRNA et les mécanismes par lesquels ils contrôlent l'expression des gènes sont pour une grande part inconnus en l'absence de techniques fiables qui devront être développées.

2) Identification des mécanismes initiateurs des maladies, cellulaires et moléculaires.

Ces mécanismes sont rarement connus. En dehors de maladies monogéniques rares, les maladies communes se développent sur un terrain multigénique où seule l'association complexe de variants normaux de gènes contrôlant autant de traits phénotypiques intermédiaires explique une prédisposition génétique à l'interface de facteurs d'environnement diversement définis. Les facteurs d'initiation n'ayant pas le plus souvent été identifiés par les approches d'épidémiologie classique assimilant une maladie à une cause, de nouvelles hypothèses devront être testées comme la part d'évènements stochastiques, l'intervention précoce, périnatale ou prénatale, de facteurs externes ou le rôle de facteurs d'environnement multiples, parfois protecteurs, intervenant séquentiellement dans l'histoire naturelle de ces maladies. Les modifications parfois spectaculaires de l'incidence de maladies humaines communes est probablement à rechercher dans l'environnement et son interaction avec un génome dont la diversité et la variabilité devient accessible à des outils nouveaux. L'identification des facteurs d'initiation des maladies est un défi à au moins trois niveaux : la prédisposition génétique, les voies cellulaires impliquées, le rôle de l'environnement. De même que certains gènes peuvent contribuer à l'initiation d'un processus pathologique, d'autres contribueront à sa progression; certains facteurs d'environnement peuvent participer à l'induction d'une maladie là où d'autres modulent sa progression. Ces maladies posent en aval la nécessité de disposer de biomarqueurs et de paramètres prédictifs du déclenchement ou de la progression de la maladie. La nécessité de développer des modèles précliniques pertinents chez l'animal et de soutenir la collection de cohortes de patients phénotypés de façon extensive sera un aspect prioritaire dans les maladies concernées.

3) Etude des mécanismes de progression des maladies jusqu'à la destruction tissulaire.

L'importance de l'inflammation dans la destruction tissulaire et la progression de nombreuses maladies, souvent chroniques, qui sont dans le champ de l'Institut font des mécanismes de l'inflammation et des mécanismes locaux d'angiogénèse, de réparation et de cicatrisation tissulaire, de l'immunité innée et adaptative et de leur interaction avec les tissus des axes prioritaires de recherche. Dans les maladies inflammatoires et/ou auto-immunes rénales, hépatiques, ostéo-articulaires, pancréatiques, digestives, endocriniennes, cardiovasculaires, les mécanismes d'interaction physiologique entre système immunitaire et tissus normaux, la réponse de l'immunité innée à tout dérèglement fonctionnel cellulaire et au stress, les mécanismes de présentation des antigènes tissulaires aux lymphocytes, les mécanismes de réparation cellulaire et tissulaire apparaissent cruciaux et largement méconnus.

4) Etude des effets du vieillissement.

Le vieillissement est au cœur de la biologie de l'athérosclérose, de l'HTA, de l'insuffisance cardiaque, du diabète de type 2, de l'insuffisance rénale, des maladies ostéo-articulaires. De nombreux gènes conservés modulant la longévité des organismes adultes contrôlent des signaux métaboliques et hormonaux. La

relation nutrition-reproduction-stress-vieillissement apparaît dans de nombreux systèmes biologiques et touchent à des mécanismes fondamentaux de la biologie des organismes vivants. Il en est de même des mécanismes générant les lésions et des mécanismes de réparation de l'ADN, ou dans un tissu des mécanismes du renouvellement cellulaire. Le vieillissement met en jeu des modifications coordonnées dans l'ensemble de l'organisme, mais aussi des modifications particulières à chaque tissu qu'il faudra démembrer.

5) Développement de thérapies innovantes.

Ce type de recherche est quasi inexistant en France au niveau clinique et expérimental malgré les résultats insuffisants des traitements actuels dans nombre des maladies qui sont dans le champ thématique de l'Institut. Dans de nombreuses maladies, les traitements disponibles demeurent insuffisants, exclusivement symptomatiques ou palliatifs (par exemple le traitement des maladies cardiaques chroniques, le traitement substitutif des grandes maladies par déficit de sécrétion d'une hormone, la dialyse dans l'insuffisance rénale terminale, la greffe d'organe dans l'insuffisance rénale, hépatique, digestive … terminale). Dans certaines maladies, les traitements disponibles demeurent insuffisamment spécifiques, à l'origine d'effets secondaires majeurs (par exemple les traitements immunosuppresseurs dans les maladies inflammatoires ou auto-immunes). De nouvelles stratégies destinées à contrôler les réponses inflammatoires devront être développées (nouvelles molécules bloquant les voies de l'inflammation, anticorps monoclonaux, approches vaccinales). Dans certaines maladies, comme l'athérosclérose, des stratégies préventives existent mais sont limitées au ciblage de facteurs de risque associés, lesquelles ne sauraient résumer les processus physiopathologiques en jeu (par exemple le contrôle de l'obésité dans la prévention des maladies métaboliques et cardiovasculaires). Dans les principales maladies en rapport avec l'athérosclérose (maladies cardiaques, rénales, artérielles périphériques), il n'existe pas de traitements permettant de protéger les tissus cibles des conséquences de l'ischémie.
Les stratégies de remplacement d'organe, largement développées depuis le milieu des années 50, aujourd'hui généralisées dans de nombreux champs de la médecine, par exemple la transplantation rénale dont le rapport risque/bénéfice par rapport à la dialyse n'est plus discuté ou la transplantation hépatique ou cardiaque qui seules permettent de prendre en charge les insuffisances hépatiques ou cardiaques terminales, se heurtent à l'insuffisance de donneurs, aux effets secondaires limitant des immunosuppresseurs ou à la complexité du geste chirurgical. Plusieurs évolutions paraissent inéluctables qui permettront de générer *in vitro* des cellules ou tissus utilisables en greffe ou de développer des stratégies d'induction directe *in vivo* de la régénération de cellules déficientes à partir de cellules adultes ou de cellules précurseurs. De telles stratégies supposent en amont des avancées fondamentales dans les domaines de la pharmacologie, de la toxicologie, de la biologie du développement, de la biologie des cellules souches et des mécanismes de réplication et maturation cellulaire. On peut également attendre des avancées, malgré des résultats décevants au cours des 30 dernières années, dans le développement d'organes artificiels.
Un objectif prioritaire sera de favoriser des projets visant l'émergence de molécules ou stratégies thérapeutiques « innovantes » au niveau préclinique,

issues d'axes de recherche fondamentale ou physiopathologique et utilisant les outils définis en 1, 2, 3 et 4.

Défis technologiques

Poursuivre ces objectifs dans la connaissance de la physiologie et des mécanismes physiopathologiques des maladies entrant dans les champs thématiques de l'Institut suppose des défis technologiques majeurs. La connaissance du génome humain ouvre la voie à une meilleure compréhension des mécanismes de régulation de l'expression des gènes et leur interaction avec l'environnement, tant en physiologie qu'en pathologie. Les techniques de séquençage de l'ADN génomique à haut débit ont pour prolongement logique leur application à l'étude de l'expression des gènes, à l'épigénétique et à la métagénomique. A l'opposé de ces champs d'activité de la biologie, la nécessité d'un phénotypage clinique optimisé sera nécessaire à une classification affinée des maladies communes dont l'étiologie demeure inconnue en l'absence de biomarqueurs pertinents. De tels développements ne sauraient se circonscrire au seul Institut Circulation, Métabolisme & Nutrition, soulignant l'importance d'interactions étroites avec les Instituts de Biologie cellulaire, Développement & Evolution, Immunologie, Hématologie et Pneumologie, Technologie pour la Santé ou Santé publique. Un certain nombre de défis spécifiques peuvent ainsi être avancés :

1) Développement de modèles adaptés aux avancées de la génomique, de la transcriptomique et de la protéomique dans l'étude des gènes et de la fonction des protéines et création de plates-formes permettant l'analyse génomique des programmes épigénétiques et de plates-formes intégrées d'étude des modifications de cellules individuelles ou de petits groupes de cellules.

2) Développement de plates-formes d'étude des petits organismes et des grands animaux de laboratoire dans lesquels il sera possible de poser des questions moléculaires, physiologiques et physiopathologiques ou thérapeutiques par l'étude des mécanismes sous-jacents dans un contexte intégré. Cela inclut le développement de techniques nouvelles, favorisées par les avancées de l'imagerie (imagerie cellulaire, imagerie à haute résolution, microscopie multiphoton, imagerie du petit animal …).

3) Développement de réseaux de recherche translationnelle au carrefour des laboratoires de recherche et des départements hospitaliers, et utilisation de la complémentarité entre recherche institutionnelle et recherche biotechnologique et industrielle pour faire émerger et optimiser des projets dans le but de caractériser de nouveaux biomarqueurs et mettre en place des stratégies thérapeutiques innovantes.

4) Optimisation de l'utilisation des banques de ressources biologiques (sang, plasma, ADN, tissus) dans les champs couverts par l'Institut et de leur utilisation dans des projets originaux utilisant des technologies de pointe.

5) Etablissement de centres de ressources concentrant l'exploitation de larges banques de données quantitatives et qualitatives : mise en place de plates-

formes nationales coordonnées et complémentaires de traitement des données, utilisables dans des projets de modélisation et des projets de biologie systémique susceptibles de contribuer à la compréhension de mécanismes fondamentaux de la biologie et des régulations en jeu dans des processus pathologiques (exemple du SIDR, *Standards based Infrastructure with Distributed Resources*, projet CNRS/INIST).

ETAT DES LIEUX

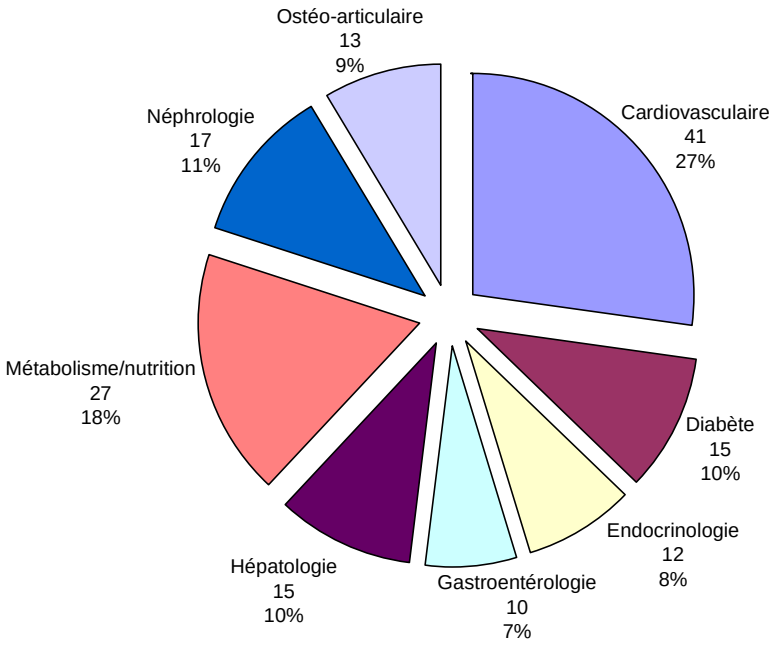
La première partie de cet état des lieux porte sur le paysage de la recherche dans les laboratoires Inserm tel qu'il apparaissait pour l'année 2008.

Structures de recherche Inserm

1) Association primaire

150 équipes Inserm (dont 3 ESPRI) parmi les 961 équipes (dont 15 ESPRI) au total à l'Inserm (soit 15,9 %) sont associées à l'Institut Circulation, métabolisme, nutrition.
Ces équipes se répartissent en nombre décroissant dans les domaines suivants : Circulation, Métabolisme/Nutrition, Néphrologie, Diabète, Hépatologie, Systèmes Ostéo-articulaires et Odontologie, Endocrinologie, Gastro-entérologie.

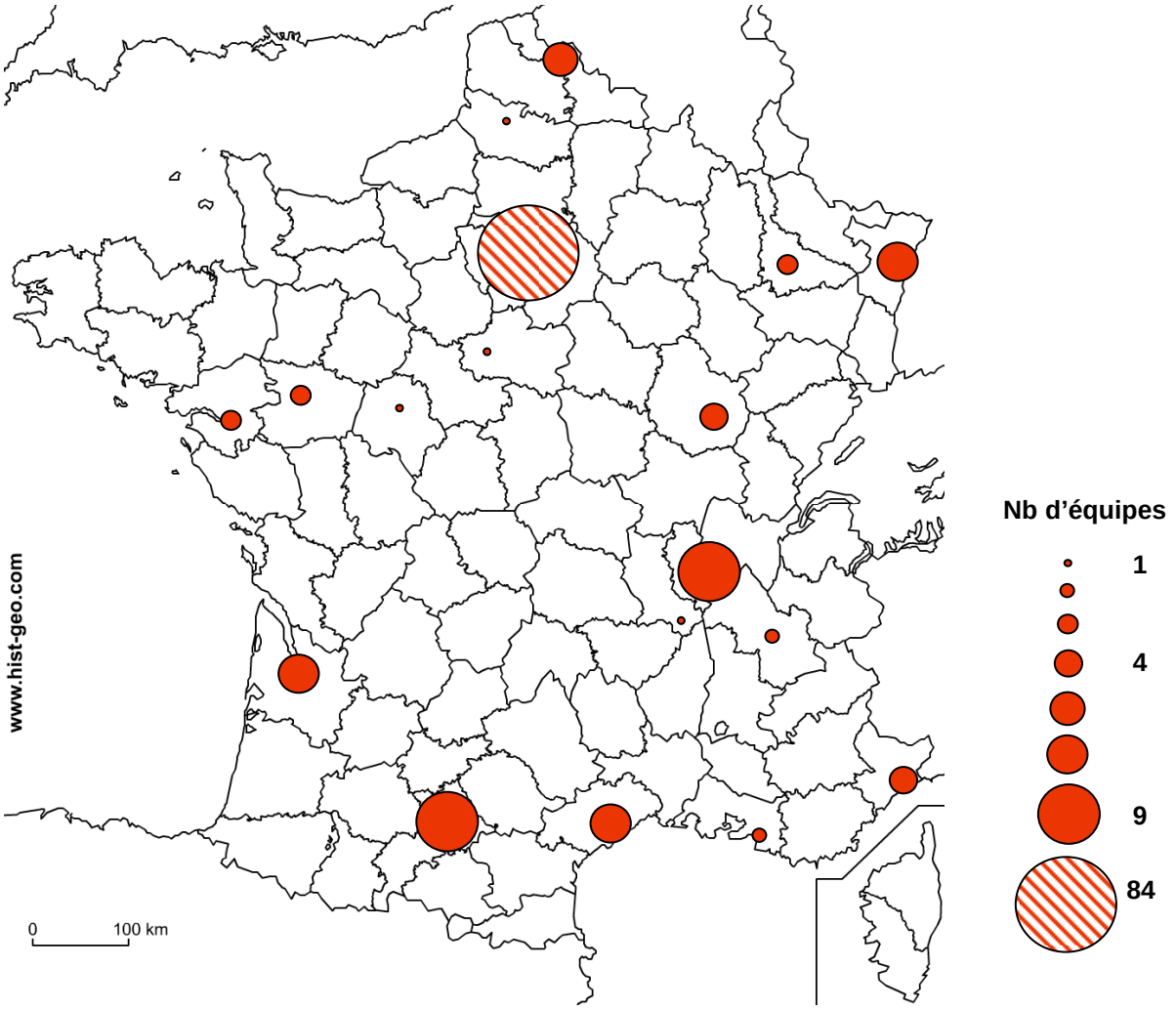
Répartition des équipes



L'implantation géographique de ces équipes se distribue entre régions et Ile de France. 84 des 150 (soit 56 %) équipes associées à l'institut CMN sont localisées en Ile de France. Ce rapport est supérieur à la moyenne générale des équipes Inserm tous Instituts confondus (49%). Ces équipes sont rattachées à 23 universités françaises (dont 5 à Paris) et deux grandes écoles (dont 1 à Paris).

Tous domaines de recherche de l'Institut confondus, la distribution géographique est la suivante :

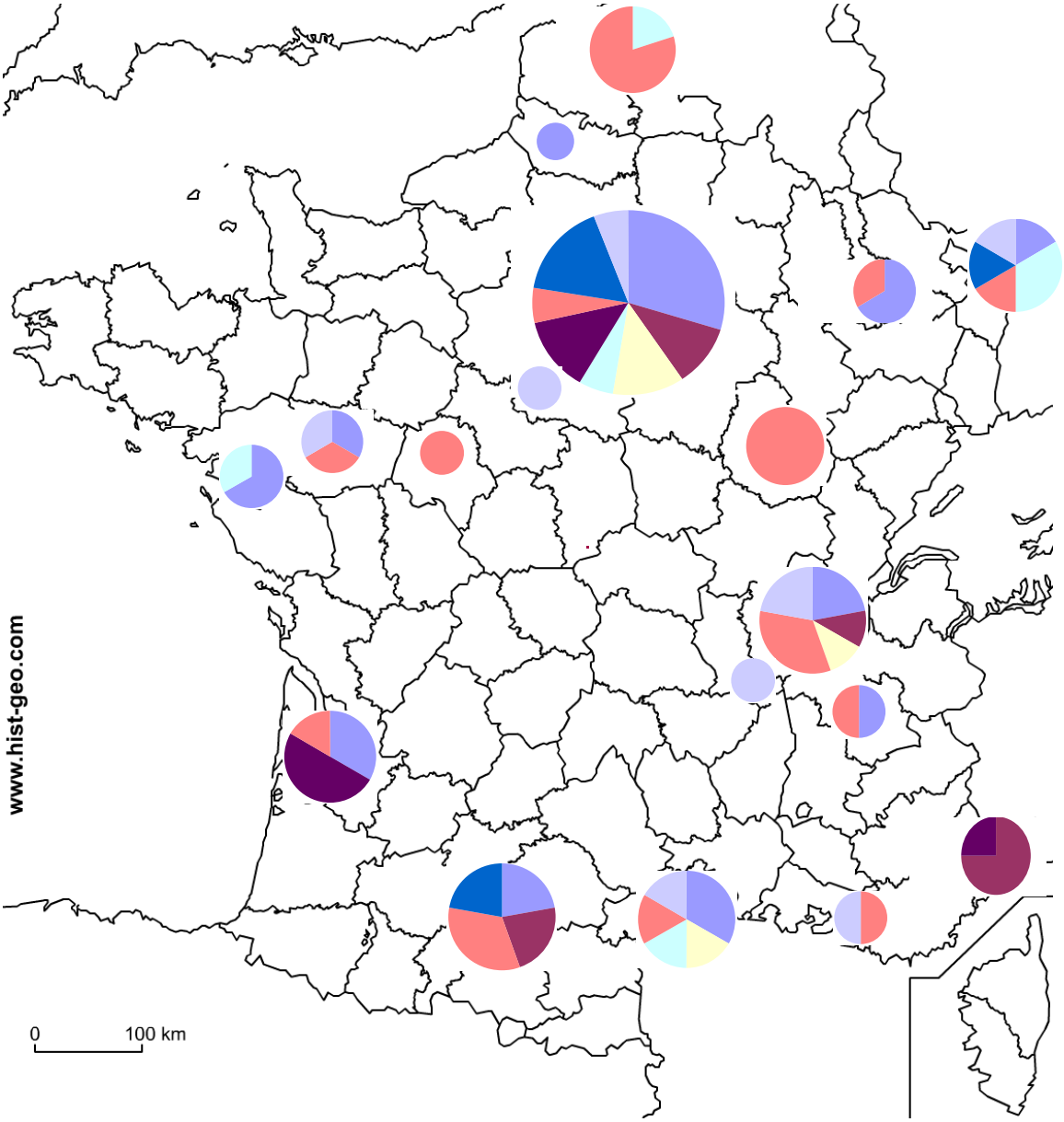
Distribution des équipes Inserm par zone géographique[1]



[1] les aires représentées sont proportionnelles au nombre d'équipes

Pour chaque zone géographique, la répartition des domaines de recherche est la suivante :

Répartition des domaines de recherche par zone géographique [2]



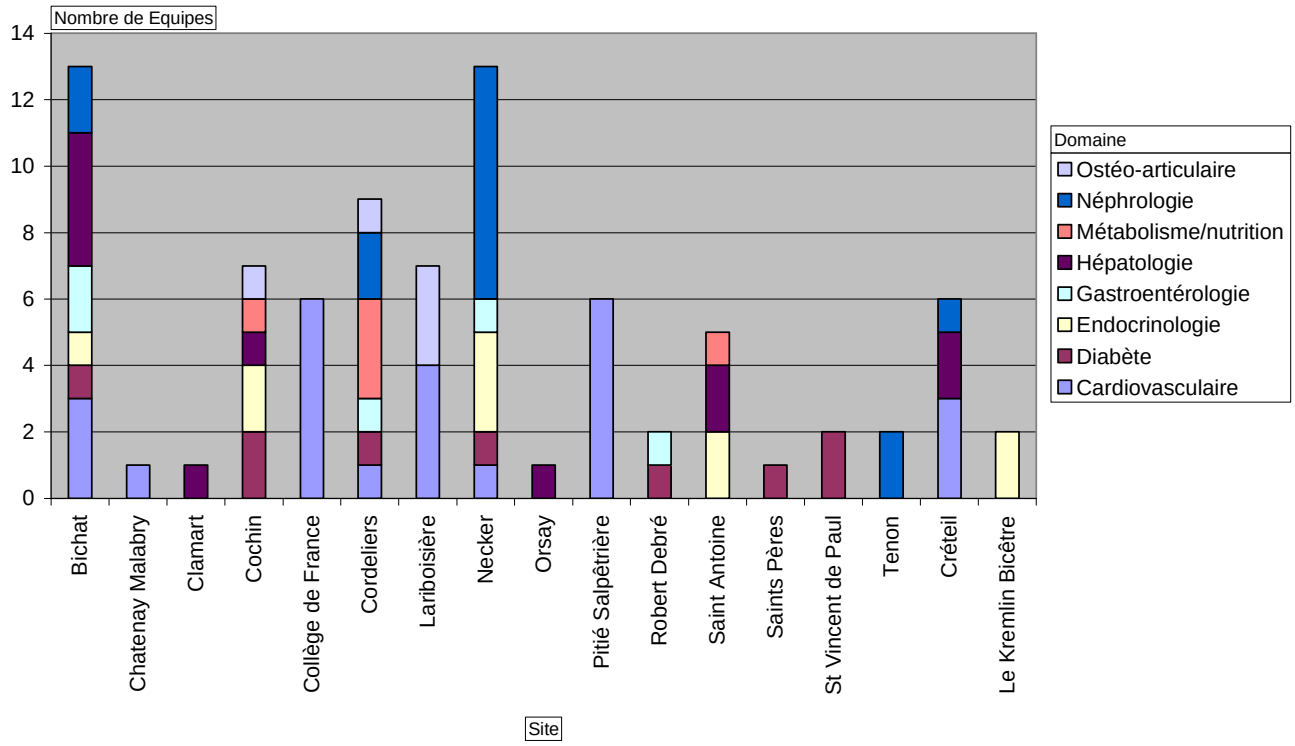
- Cardiovasculaire
- Diabète
- Endocrinologie
- Gastroentérologie
- Hépatologie
- Métabolisme/nutrition
- Néphrologie
- Ostéo-articulaire

[2] Pour des raisons de meilleure visibilité, la taille des camemberts n'est pas strictement proportionnelle au nombre d'équipes

Cette répartition révèle la présence de pôle thématique de recherche, tel que le pôle de recherche sur le métabolisme/nutrition à Dijon.
D'autres sites présentent une certaine concentration d'équipes sur des domaines spécifiques comme le métabolisme/nutrition à Lille, le cardiovasculaire à Nantes et à Nancy ou le diabète à Nice.

Mais d'une manière générale, les forces de recherche sont plutôt dispersées.

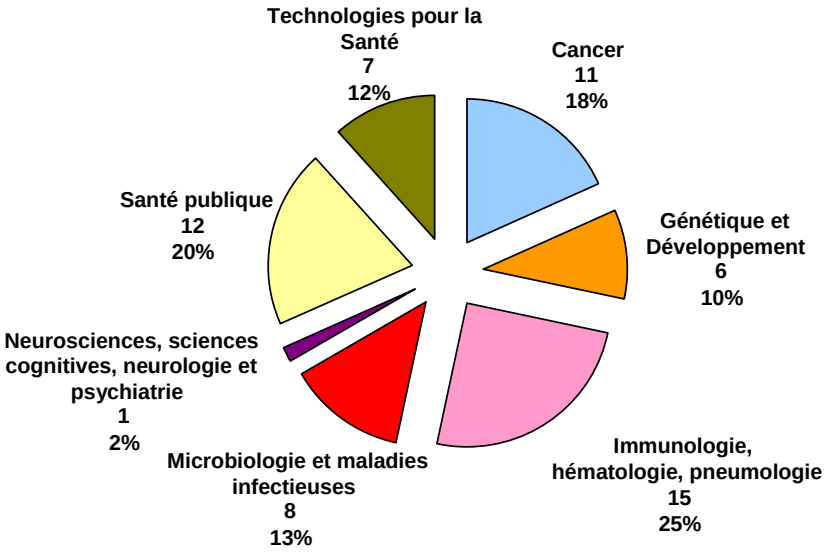
Concernant la région parisienne, les équipes sont réparties sur 17 sites. On observe également des regroupements par thématique comme la néphrologie à Necker, et le cardiovasculaire à la Pitié Salpêtrière et au Collège de France.



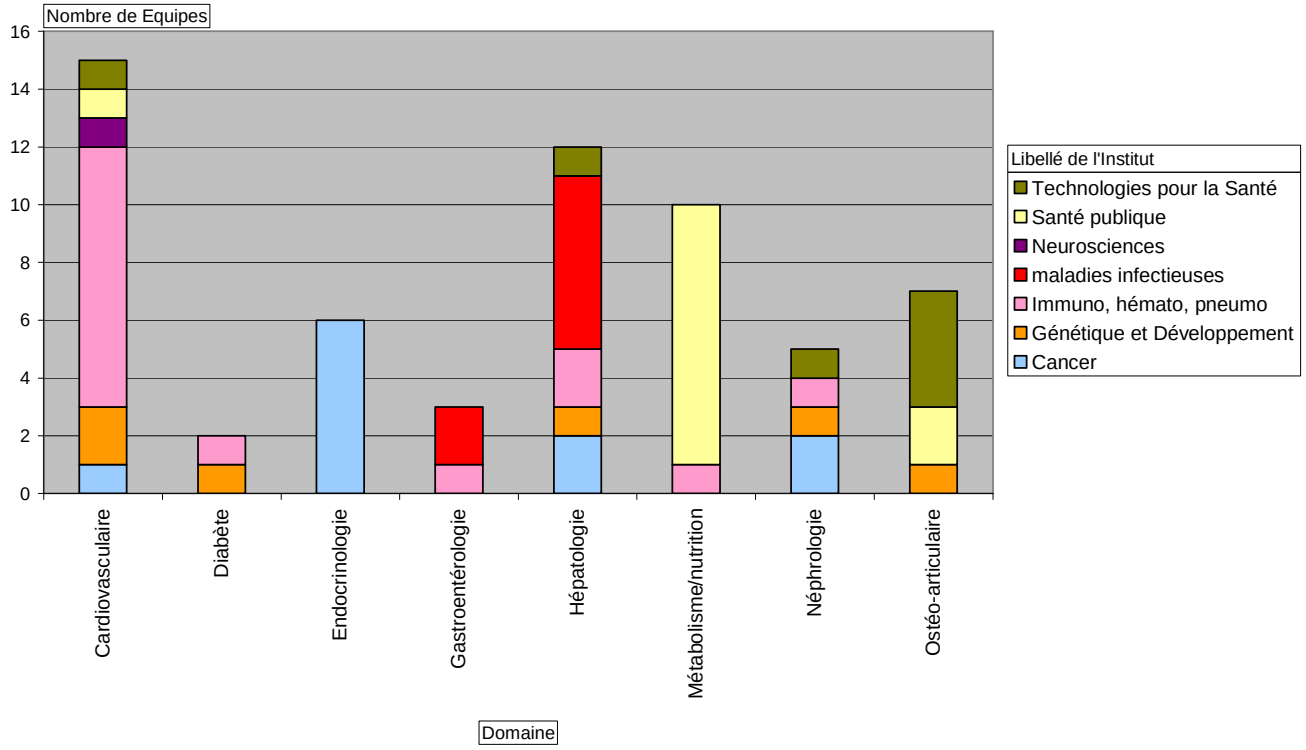
2) Association secondaire

Un certain nombre d'équipes INSERM associées de façon primaire à un autre institut thématique se retrouve néanmoins étroitement liée à l'un des domaines de l'Institut. Ceci concerne 60 équipes (dont 2 ESPRI).
Ces équipes se répartissent de façon inégale parmi les autres instituts, le quart des équipes se concentrant dans l'institut Immunologie, hématologie, pneumologie.

Répartition des équipes Inserm

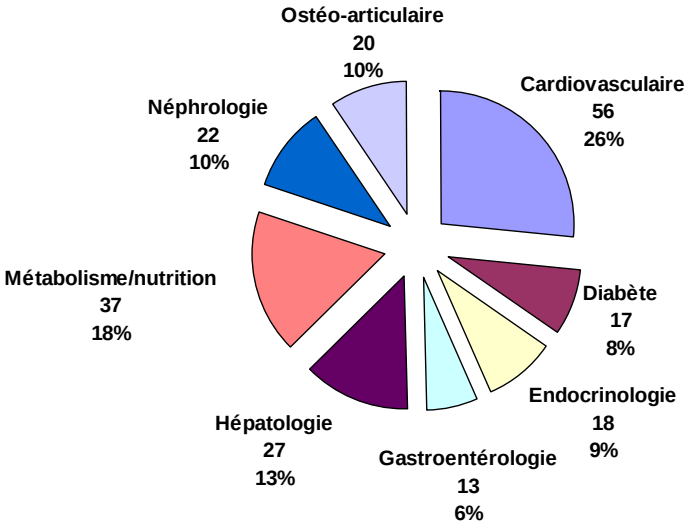


Pour chaque domaine de l'Institut CMN, on remarque une association privilégiée des équipes à un institut thématique donné. En d'autres termes, les équipes travaillant dans le domaine du Métabolisme/Nutrition se répartissent dans les Instituts CMN et Santé Publique alors que les équipes travaillant dans le domaine de l'Endocrinologie se répartissent dans les Instituts CMN et Cancer.



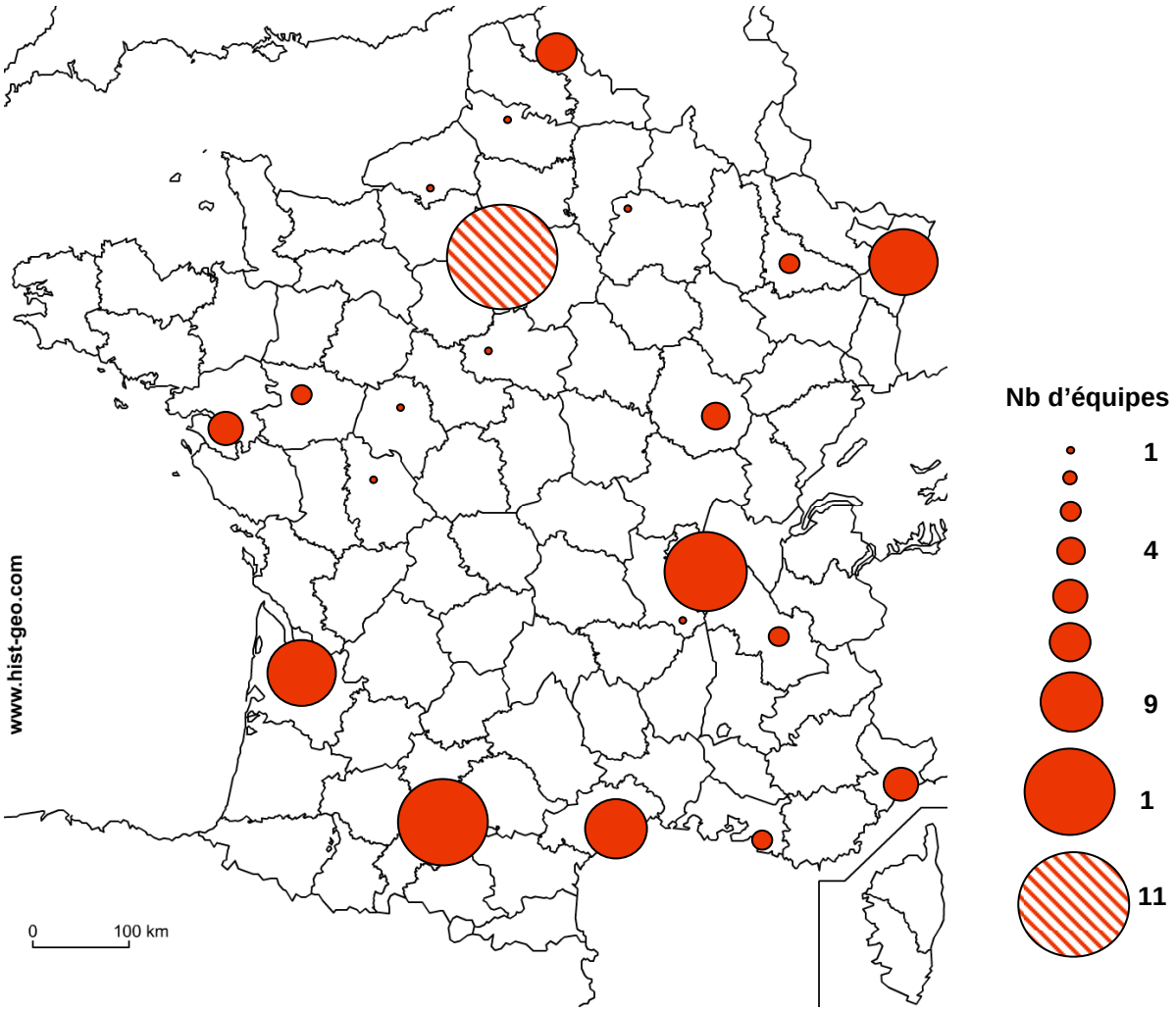
D'une façon globale, l'inclusion des équipes associées secondairement à l'Institut modifie peu la répartition des équipes par domaine. A noter toutefois que dans le domaine de l'hépatologie, la moitié environ des équipes Inserm sont associées de façon primaire à l'institut CMN.

Répartition par domaine des équipes Inserm



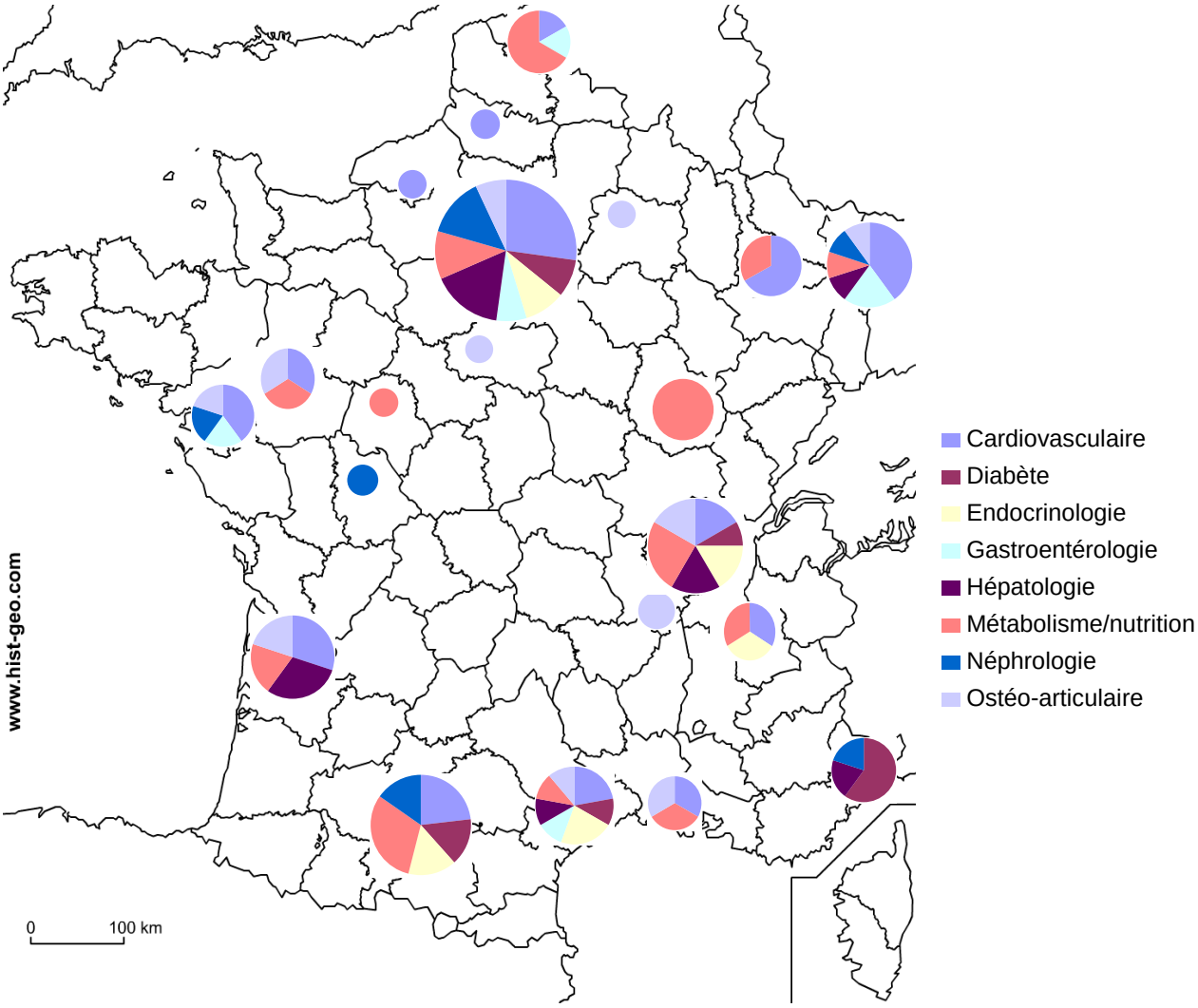
La distribution géographique entre la région Ile de France et la province n'est pas modifiée par l'inclusion des équipes associées secondairement à l'Institut CMN : 55% des équipes sont localisées en Ile de France. Par contre, de nouveaux sites d'implantation apparaissent comme les sites de Poitiers, Reims et Rouen. De même, en Ile de France apparaissent les sites de recherche de Bobigny, la Faculté de Pharmacie Paris 5, Georges Pompidou, Institut Pasteur et Villejuif.

Distribution des équipes Inserm par zone géographique[1]
(associations I et II)



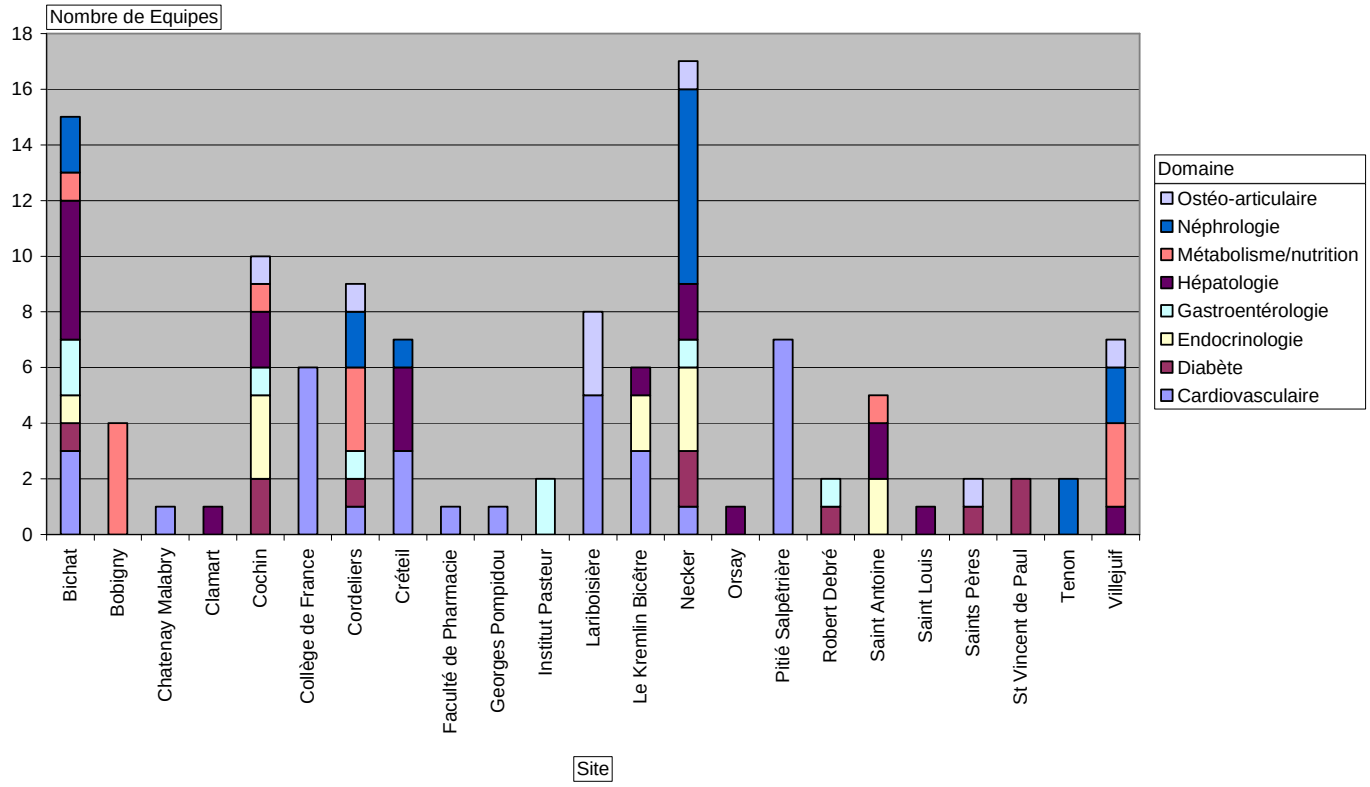
[1] les aires représentées sont proportionnelles au nombre d'équipes

Répartition des domaines de recherche par zone géographique[2]
(associations I et II)



[2] Pour des raisons de meilleure visibilité, la taille des camemberts n'est pas strictement proportionnelle au nombre d'équipes

Répartition des équipes en Ile de France



Autres structures de recherche

1) Commissariat à l'Energie Atomique

Trois laboratoires du CEA travaillent sur une thématique couverte par l'Institut CMN. Deux d'entre eux sont implantés dans l'Institut de biologie et de technologies de Saclay ; leurs thématiques de recherche relèvent du domaine du métabolisme/ nutrition. Le 3ème laboratoire, implanté à Grenoble au sein de l'Institut de Recherche en Technologie et Sciences du Vivant, traite du domaine du cardiovasculaire.

2) Centre d'Investigation Clinique

Placés sous la double tutelle de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) et de l'Inserm, les Centres d'Investigation Clinique (CIC) sont des infrastructures de recherche clinique dédiées 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 de prévention et de traitement appropriés.
Les CIC sont implantés dans des centres hospitaliers universitaires et répartis sur toute la France. Sur les 54 CIC existants, 26 ont été classés pluri-thématiques. Ces 26 CIC se sont regroupés, au niveau national et en fonction de leurs axes thématiques prioritaires, en 8 réseaux thématiques parmi lesquels 3 sont dans le champ direct de l'Institut CMN : « Diabète, Maladie métabolique », « Cardiovasculaire » et « Gastro-Entéro-Hépatologie ». Il est à noter que 44 % des protocoles de recherche développés au sein des CIC pluri-thématiques, sur la période 2004-2007, sont dans des domaines couverts par l'Institut CMN.

3) Centre de Recherche en Nutrition Humaine

Les Centres de Recherche en Nutrition Humaine (CRNH) sont des groupements d'intérêt public qui rassemblent les différents acteurs français de la recherche en nutrition. Les CRNH sont des centres dédiés à la recherche, mais aussi à la formation et l'information.
Il existe actuellement 4 centres localisés en Auvergne, Rhône Alpes, Pays de Loire et Ile de France.

Ressources humaines

1) Chercheurs/Ingénieurs de recherche

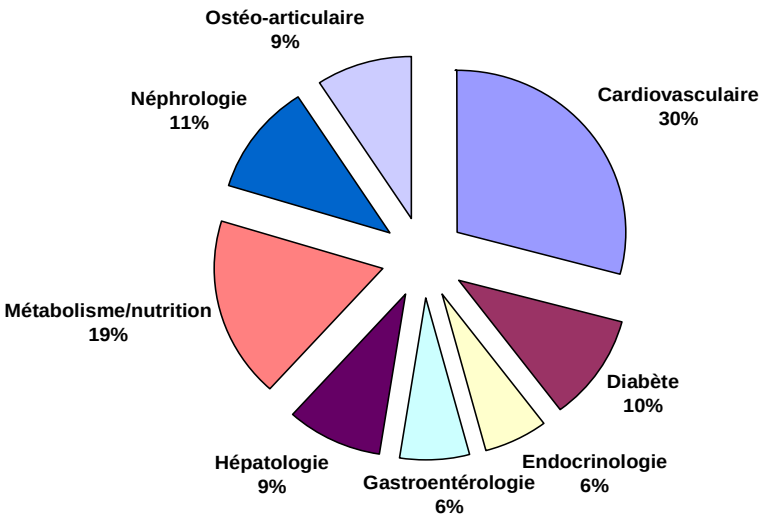
Parmi le personnel des équipes Inserm associées à l'institut, on dénombre :

- 465 chercheurs/ingénieurs de recherche appartenant à une EPST (dont 309 chercheurs Inserm, 102 chercheurs CNRS et 8 chercheurs INRA)
- 183 enseignants-chercheurs (91,5 etp)[3]
- 667 chercheurs hospitaliers et hospitalo-universitaires (222,33 etp)[3]

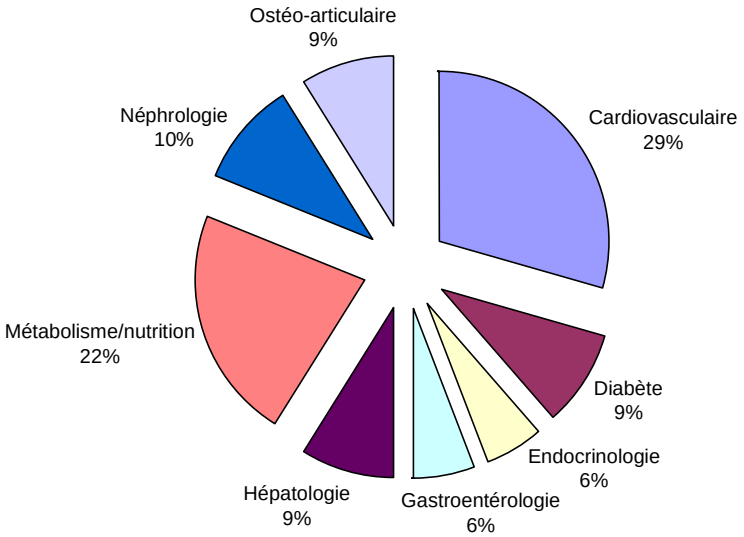
Ce qui correspond à un total de 1315 chercheurs/Ingénieurs (779 etp).

[3] Pour les enseignants-chercheurs, l'équivalent temps plein considéré (etp) est de 0,5. Pour les chercheurs hospitaliers et hospitalo-universitaires, il est de 0,33.

Répartition par domaine des chercheurs EPST



Répartition par domaine des chercheurs (ETP)

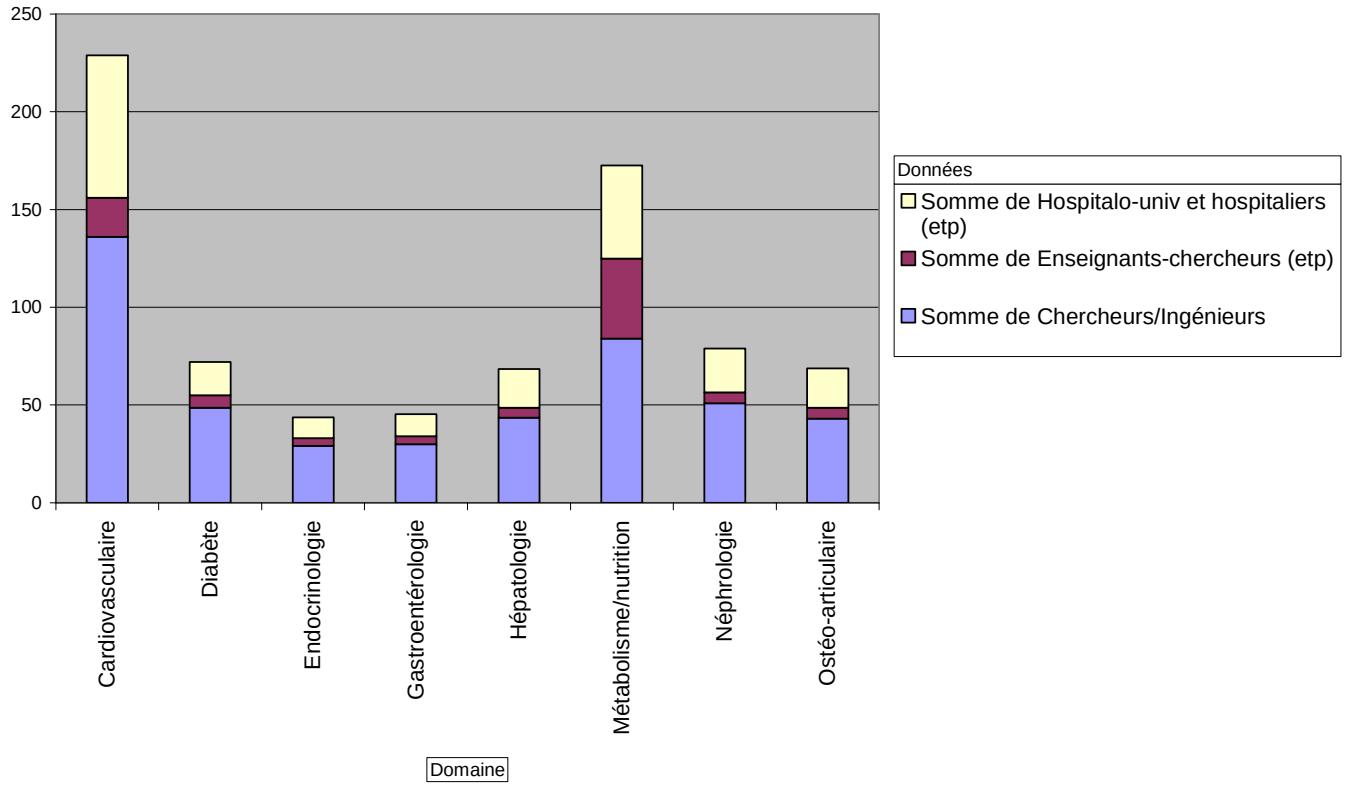


L'inclusion des chercheurs non EPST ne modifie pas la proportion respective de chacun des domaines au sein de l'institut

Le nombre moyen de chercheurs/Ingénieurs EPST par équipe est comparable parmi les domaines (3,10 chercheurs par équipe en moyenne). Seule, l'endocrinologie se détache nettement de cette valeur moyenne avec 2,42 chercheurs. La valeur la plus élevée (3,32 chercheurs/ingénieurs par équipe) est atteinte dans le cardiovasculaire et les systèmes ostéo-articulaires.

Si l'on comptabilise toutes les catégories de chercheurs, incluant les enseignants-chercheurs et les chercheurs hospitaliers, le nombre moyen de chercheurs, en équivalent temps plein, est de 5,19 par équipe. La fourchette est alors beaucoup plus large, avec 3,64 etp chercheurs en endocrinologie et 6,39 etp chercheurs en Métabolisme/Nutrition.

Le rapport entre les différentes catégories de chercheurs varie selon les domaines thématiques. On retrouve cependant une distribution similaire avec 59 à 66 % de chercheurs/ingénieurs EPST, 7 à 9 % d'enseignants-chercheurs et 24-31 % de chercheurs hospitaliers. Seul le domaine du Métabolisme/Nutrition présente une forte communauté d'enseignants-chercheurs (24 %) et en conséquence une plus faible proportion de chercheurs/ingénieurs EPST (49 %)



La moitié des unités de recherche est dirigée par des hospitalo-universitaires (51,6%). Les unités de recherche restantes sont sous la direction de chercheurs INSERM (40,3 %), universitaires (4,8 %) et CNRS (3,2 %).

2) Personnel technique (ITA)

Le personnel technique comprend les ingénieurs d'étude, assistants ingénieurs et techniciens. Au sein des équipes Inserm associées à l'institut, on comptabilise 368 personnes, soit 2,45 ITA par équipe, avec une fourchette de 1,75 (Endocrinologie) à 3,38 (Systèmes ostéo-articulaires). Si on rapporte cet effectif à la population de chercheurs toutes catégories confondues, on dénombre une moyenne de 1 ITA pour 2,11 équivalents temps plein chercheurs, avec des valeurs extrêmes de 1,56 (Systèmes ostéo-articulaires) et 2,52 (Gastro-entérologie).

Formation

1) Doctorants

433 Doctorants (soit 2,89 en moyenne par équipe) sont formés dans les équipes Inserm associées à l'Institut. Rapporté à la population de chercheurs/ingénieurs toutes catégories confondus, le ratio moyen est de 0,56 Doctorants pour 1 etp chercheur/ingénieur. Néanmoins, le rapport varie de 0,40 pour l'hépatologie à 0,66 pour le diabète et l'endocrinologie.

2) Post-doctorants

93 Post-doctorants travaillent dans les 150 équipes Inserm associées à l'Institut, soit 0,62 Post-doctorants par équipe. Les domaines des Systèmes ostéo-articulaires et du Métabolisme/Nutrition se distinguent avec respectivement 0,31 et 1,07 Post-doctorants par équipe.
Cette population de Post Doctorants représente en moyenne 10,7 % des chercheurs/ingénieurs (en etp). Les variations sont importantes d'un domaine à l'autre puisque dans les équipes travaillant sur les Systèmes ostéo-articulaires, les Post doctorants ne représentent que 5,5 % des chercheurs alors que dans les domaines Métabolisme/Nutrition et Néphrologie, la proportion est supérieure à 14 %.

Production scientifique

Publications 2006-2007 de la France (Articles, lettres et revues)

Sous-Domaines	Nb Pub	Total Citations[1]	Indice de Citation moyen	H-Index[2]	IFm	Nb Top1% WOS**	% Top1%	Nb Top10% WOS**	% Top 10% WOS***
Circulation	7793	55756	7,2	77	3,65	214	2,7	1306	16,8
Diabète	1954	19362	9,9	53	4,23	92	4,7	446	22,8
Métabolisme/Nutrition	4619	34247	7,4	58	3,63	134	2,9	873	18,9
Endocrinologie	3658	27042	7,4	53	3,90	97	2,7	634	17,3
Gastroentérologie	3639	29596	8,1	59	4,02	133	3,7	720	19,8
Hépatologie	2000	13985	7,0	43	3,97	58	2,9	387	19,4
Néphrologie	3294	22390	6,8	47	3,60	68	2,1	531	16,1
Ostéo-articulaire	3202	17698	5,5	41	2,89	54	1,7	426	13,3
Global sans doublons	*19884*	*134759*	*6,8*	*97*	*3,64*	*500*	*2,5*	*2790*	*14,0*

1. Total des citations reçues jusqu'au 25-03-2009
2 Le H-index représente le maximum de publications n qui sont au moins citées n fois.
*** Les Top 1% WOS représentent les publications de la France dans le premier percentile à partir des seuils de citations dans les 22 domaines du corpus mondial par année*
**** Les Top 10% WOS représentent les publications de la France dans le premier décile à partir des seuils de citations dans les 22 domaines du corpus mondial par année*

Dans le tableau ci-dessus sont détaillés pour chaque domaine de l'Institut CMN le nombre de publications françaises et les indicateurs bibliométriques, pour les années 2006 et 2007. La part des publications relevant du Top 1% et Top 10% atteint 4,7 et 22,8 % pour le diabète.

Programmes de recherche

Dans la rédaction de cet état des lieux ne sont recensés que les projets financés en 2007 et 2008. Les financements attribués en 2009 ne sont présentés que pour certains programmes. Ce recensement n'est pas exhaustif et n'ont été pris en considération que les programmes de financements principaux concernant l'ensemble des domaines couverts par l'Institut CMN.

La liste détaillée des projets est fournie en annexe. Parmi les projets recensés, un certain nombre porte sur différentes thématiques qui intéressent plusieurs ITMO tels que les Instituts Cancer, Microbiologie et maladies infectieuses, Technologie pour la Santé. Il a été délibérément décidé de les inclure dans cet état des lieux.

1) Agence Nationale de la Recherche

Avec la création de l'Agence Nationale de la Recherche en 2005, le financement de la recherche sur projets est devenu un moyen privilégié.
Dans le domaine des sciences de la vie et de la santé, ces financements couvrent à la fois la recherche fondamentale et appliquée. Par ailleurs, des programmes à visée de transfert technologique et de valorisation sont proposés en partenariat avec les industriels.

Pour les années 2007 et 2008, les disciplines couvertes par l'Institut CMN se retrouvent principalement dans quatre programmes thématiques

- Physiopathologie des maladies humaines (PHYSIO) 2007
- Des gènes à la physiopathologie des maladies rares aux maladies communes (GENOPAT) 2008
- Programme National de Recherche en Alimentation (PNRA) 2007
- Alimentation et Industries alimentaires (ALIA) 2008
-

	PHYSIO 2007	GENOPAT 2008	PNRA 2007	ALIA 2008
Nb total de projets financés	30	40	30	16
Nb de projets de domaines CMN	22	23	18	9

Parmi les projets financés dans le cadre des autres programmes thématiques de l'ANR, un nombre plus ou moins restreint entre dans le champ de l'Institut CMN.

	TecSan 2007	TecSan 2008	Emergence 2007	Emergence-Bio 2008	Emergence-Tec 2008	RIB 2007	BiotecS 2008
Nb total de projets financés	26	21	36	23	6	23	22
Nb de projets de domaines CMN	9	5	8	7	3	5	5

	MRAR 2007	SEST 2007	CES 2008	PCV 2007	PCV 2008	BIOSYS 2007	SYSCOMM 2008
Nb total de projets financés	22	24	21	39	36	10	19
Nb de projets de domaines CMN	8	2	2	6	1	1	2

Un petit nombre de projets, portant sur un domaine couvert par l'institut, a par ailleurs été financés dans des programmes non thématiques.

	Blanc 2007	Blanc 2008	ChEx 2008
Nb total de projets financés	79	65	15
Nb de projets de domaines CMN	8	3	2

2) Inserm

En partenariat avec la Direction de l'Hospitalisation et Organisation des Soins, l'Inserm lance annuellement un appel d'offres destiné à financer des projets de recherche clinique translationnelle. Ces projets qui assurent le continuum entre la recherche fondamentale et la recherche clinique, sont adossés aux centres d'investigation clinique (CIC).
L'AO lancé en 2007 a abouti au financement de 23 projets à hauteur de 2,06 M€. Parmi ceux-ci, 8 projets entrent dans le champ de l'Institut CMN.

En 2008, sur les 20 projets financés, pour un montant total de 2 M€, 6 projets portent sur des thématiques couvertes par l'Institut CMN.
Enfin, en 2009, 21 projets ont été financés pour un montant total de 2,06 M€ et 9 projets sont dans le champ thématique de l'Institut CMN.

3) Hôpital

Le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) finance annuellement et depuis 1993 des projets de recherche clinique.
En 2007, 74 projets classés « hors cancer » et 76 projets classés « cancer » ont été financés. Parmi ceux-ci, 28 et 37 projets respectivement portent sur une thématique de l'Institut CMN.
En 2008, 54 projets sur les 140 projets classés « hors cancer » et 28 projets sur les 50 classés « cancer » entrent dans le champ thématique de l'Institut CMN.

Programmes de soutien aux jeunes chercheurs

Les organismes de recherche ainsi que l'ANR ont développé des programmes destinés à favoriser l'émergence de jeunes équipes. La liste détaillée des lauréats de ces programmes est fournie en annexe.

1) Agence Nationale de la Recherche

Programme Jeunes Chercheurs – Jeunes Chercheuses
Ce programme soutient des projets pour une durée de 3 ou 4 ans.
En 2005, 63 projets portés par des jeunes chercheurs ont été financés en biologie et santé. Parmi ces projets, 8 entrent dans le champ thématique de l'Institut CMN. En 2006, sur les 34 projets financés en biologie et santé, 5 portent sur un domaine couvert par l'Institut CMN.
Cinq projets sur 33 et 1 projet sur 21 financés respectivement en 2007 et 2008, en biologie et santé, entrent dans le champ thématique de l'Institut CMN.

2) Inserm

Programme AVENIR
Ce programme soutient des projets pour une durée de 3 ans, avec une prolongation possible de 2 ans après évaluation positive. L'Inserm finance actuellement 83 programmes AVENIR. Parmi ceux-ci, 17 portent sur un domaine couvert par l'Institut CMN.

3) CNRS

Programme ATIP
Ce programme soutient des projets pour une durée de 3 ans, avec une prolongation possible de 2 ans après évaluation positive. Depuis 2004, 77 programmes ATIP ont été financés. Parmi ceux-ci, 3 portent sur un domaine couvert par l'Institut CMN.

ANALYSE STRATEGIQUE

La recherche dans les champs couverts par l'Institut est développée dans des laboratoires utilisant des modèles expérimentaux de physiologie et de physiopathologie ou des modèles se concentrant sur des approches épidémiologiques et/ou génétiques. Ces laboratoires sont souvent géographiquement dispersés et mal coordonnés avec les centres cliniques actifs dans les mêmes domaines. Les équipes de l'Institut ont pourtant concentré, en collaboration avec des équipes cliniques, environ 35 % des projets retenus en 2006-2008 à la suite de l'appel d'offres INSERM/DHOS. De même, 147 programmes hospitaliers de recherche clinique ont concerné des domaines touchant à l'Institut pendant la période 2007-2008. Il sera nécessaire d'identifier au cours de cinq prochaines années des sites concentrant des forces de recherche atteignant une masse critique significative et compétitive au niveau international, multidisciplinaire, associant des équipes de recherche fondamentale et des équipes cliniques, si possible dans des structures coordonnées permettant de développer des projets majeurs. Un objectif prioritaire de l'Institut sera ainsi de favoriser les interactions entre recherche fondamentale et recherche appliquée en favorisant le développement d'une recherche translationnelle pertinente. L'identification des sites permettant de développer ces approches coordonnées devra intégrer la dimension nationale mais aussi européenne et, particulièrement dans les pathologies métaboliques et nutritionnelles, la dimension Nord-Sud qui devra faire l'objet d'actions concertées.

Un autre objectif de l'Institut sera d'assurer un équilibre entre émergence et recherche ciblée, en concertation avec les universités, de façon à favoriser une concentration des laboratoires autour de plateaux techniques sophistiqués, 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 émergents. Mais il sera aussi de favoriser l'émergence de nouveaux champs de recherche dont l'analyse des grandes avancées des 10 dernières années montre que, bien que peu prévisibles, ils ont été à l'origine d'avancées médicales majeures. C'est aussi souligner la priorité qui doit être donnée à la recherche fondamentale qui, dans la grande majorité des cas, se positionne en amont des avancées qu'elle induit dans les domaines appliqués.

Forces

Base historiquement forte de la recherche fondamentale et clinique dans les champs couverts par l'Institut.

Forces dans des domaines d'interactions potentielles, parfois effectives, des laboratoires de biologie avec les mathématiques, la physique et la chimie.

Contribution de nombreuses équipes françaises de l'Institut à des avancées majeures de la biologie des dix dernières années (voir analyse par domaines).

Organisation de la recherche offrant des positions pérennes autorisant le développement de projets à risque.

Tissu de services et départements cliniques offrant l'opportunité d'un phénotypage au meilleur niveau de maladies dont la classification demeure souvent incomplète.

Structuration des CIC.

Faiblesses

Faiblesses structurelles

Dispersion des équipes de recherche au sein d'organismes différents et nombreux (INSERM, CNRS, INRA, IRD, INRIA…).

Faiblesse fréquente du financement récurrent attribué sur projet d'équipe par les organismes, conduisant à la multiplication de demandes de financement dont les montants sont rarement à la hauteur des projets présentés.

Absence de financement assurant l'entretien des locaux et équipements de recherche obligeant à de subtils mélanges des genres et négociations dans l'utilisation des financements de fonctionnement et des financements sur projet.

Faiblesse de la formation à la biologie dès le niveau du secondaire au cours des études pré-universitaires.

Faiblesse de la dimension universitaire dans l'organisation et l'évaluation de la recherche.

Attractivité insuffisante des professions de la recherche expliquant la désaffection en France des formations scientifiques orientées vers la recherche (par opposition aux formations d'ingénieurs) et la désaffection de la profession médicale pour la recherche fondamentale et expérimentale.

Insuffisance des programmes permettant l'implantation de jeunes chercheurs autonomes, dotés de moyens de fonctionnement, d'équipement et de moyens humains suffisants, sur des sites dont la masse critique assure leur développement dans des conditions optimales.

Inadaptation des modalités de recrutement des chercheurs sur des positions pérennes au sein des organismes de recherche : absence de prise en compte d'une dimension universitaire, sélection sur des critères souvent purement académiques selon des modalités qu'aucun pays avancé ou en voie d'avancement ne partage.

Insuffisance du nombre des techniciens et surtout des ingénieurs au sein des organismes publics de recherche.

Dispersion géographique fréquente des équipes de recherche que ne saurait masquer la création d'Instituts de recherche « hors murs », y compris au sein de sites identifiés.

Visibilité politique et sociétale insuffisante de la recherche.

Multiplicité des organismes et agences de recherche dans le domaine des sciences de la vie et absence à ce jour de coordination directe de la programmation (ANR) qui contribue au financement de la recherche sur projet et des instituts nationaux de recherche (INSERM, CNRS, INRA, CEA …) qui contribuent au financement du salaire de chercheurs, ingénieurs et techniciens et à la dotation récurrente des unités.

Faiblesses propres aux champs de l'Institut

Insuffisance dans les domaines entrant dans le champ de l'Institut, d'une coordination efficace de l'action des laboratoires de recherche avec les hôpitaux, et du développement de projets concertés, par exemple dans le cadre des programmes hospitaliers de recherche clinique, en dehors d'actions individuelles qui ne sauraient résumer une volonté nationale.

Faiblesse des partenariats industriels, particulièrement des laboratoires de recherche fondamentale dans le champ de l'innovation thérapeutique.

Manque de programmes de formation adaptés aux champs d'intérêt de l'Institut au niveau licence et master pouvant expliquer l'attractivité insuffisante des recrutements de chercheurs dans les domaines correspondants (voir par domaine le nombre de laboratoires dans des champs thématiques dans lesquels la France a eu historiquement une place majeure).

Risques

Disparition de savoirs technologiques du fait de la difficulté de recrutement de techniciens et ingénieurs sur des postes pérennes au sein des équipes de recherche.

Disparition de domaines du fait de modalités d'évaluation de la recherche pouvant prendre moins en compte l'innovation ou la place d'un domaine au niveau international que des facteurs d'impact qui sont un reflet incomplet de ce qui est réalisé.

Inadaptation du système de recherche actuel aux exigences des développements scientifiques prévisibles à terme de 5 ans : mobilité et réactivité inadaptées à la vitesse actuelle d'évolution des connaissances, systèmes de financement souvent parcellaires malgré des évolutions positives récentes, masses critiques insuffisantes, coordination insuffisante de la recherche clinique et fondamentale, gouvernance dissociée de la recherche et des hôpitaux universitaires, organisation inadaptée de la recherche européenne.

ORIENTATIONS ET PRIORITES DE RECHERCHE

Orientations générales

L'Institut définit les objectifs suivants dans son champ d'action: 1- coordonner la recherche fondamentale, translationnelle et clinique, en partenariat avec l'ensemble des partenaires institutionnels actifs dans ses domaines de compétence, 2- créer les conditions de l'élucidation des mécanismes moléculaires et cellulaires des processus fondamentaux conduisant aux maladies, en utilisant des techniques performantes combinant biochimie, biologie cellulaire et moléculaire, génétique, imagerie moléculaire non invasive, physiologie intégrative, 3- favoriser la concentration et la

cohérence d'attribution des moyens de recherche en assurant à un équilibre optimal des fonds distribués sur demande spécifique des équipes et sur appels d'offres nationaux thématisés, 4- favoriser la création ou l'utilisation des outils bio-informatiques et biostatistiques, de la génomique, de la protéomique, de la métabolomique pour permettre le développement de projets hautement compétitifs de biologie fondamentale, 5- favoriser le continuum de la recherche fondamentale vers le champ de la recherche clinique avec pour objectif le développement de stratégies diagnostiques et thérapeutiques innovantes, 6- améliorer la compétitivité des chercheurs de l'Institut en disséminant savoir et connaissance et en participant à la formation des futurs responsables de la recherche dans le domaine, 7- favoriser les relations avec les Instituts étrangers impliqués dans les mêmes domaines de recherche, 8- favoriser les liens avec les associations de malades des champs thématiques de l'Institut.

Priorités scientifiques

Contrôle des grandes fonctions.

Seront prioritaires, dans les champs thématiques de l'Institut, l'identification de nouveaux gènes, de leur expression et leur distribution tissulaire, de leur fonction et le développement de modèles optimisant ces études, la compréhension des interactions géniques et l'identification des réseaux de gènes intervenant dans la fonction des cellules et des tissus, l'intégration de la dimension épigénétique dans leur régulation, les approches de génomique comparative, les aspects de biologie du développement et les mécanismes de vieillissement cellulaire et tissulaire. Seront également développées les approches de physiologie intégrative et la caractérisation des interactions en jeu au niveau des voies de signalisation et des voies métaboliques dans l'organisme entier. L'étude des interactions gène-environnement intégrera les approches épigénétiques et l'étude du métagénome. Les gènes cibles des miRNA et les mécanismes par lesquels ils contrôlent l'expression des gènes seront également favorisés.

Identification des mécanismes d'initiation des maladies, cellulaires et moléculaires.

L'étude des maladies monogéniques rejoint les questions posées par les études gène-fonction et constitue à ce titre autant de modèles uniques tant en physiologie humaine que dans leur application à des modèles physiopathologiques complexes. Les problèmes posés par ces maladies rejoignent souvent des problèmes de biologie du développement et de physiologie intégrée des organes atteints. Dans les maladies complexes, souvent des maladies communes, multigéniques et multifactorielles, la caractérisation des mécanismes physiopathologiques en jeu requiert chez l'homme l'identification de biomarqueurs et de paramètres prédictifs reflétant les étapes initiales de la maladie et le développement de modèles précliniques permettant leur étude *in vitro* et *in vivo*. Les modèles animaux disponibles répondent rarement aux mécanismes d'initiation de ces maladies, justifiant la recherche de nouveaux modèles pertinents. Le développement de cohortes de patients phénotypés de façon extensive sera favorisé au même titre que le développement de plates-formes de phénotypage. La nécessité de tester de nouveaux modèles épidémiologiques sera favorisée au même titre que l'étude des relations gènes-environnement ainsi que l'étude des voies cellulaires mises en jeu

par le processus pathologique. La compréhension des interactions entre tissus normaux et système immunitaire font de l'immunité innée, dans les maladies immunitaires mais aussi métaboliques, un nouveau champ d'exploration.

Identification des mécanismes de progression des maladies.

La compréhension des mécanismes de stress cellulaire et d'inflammation, tant en physiologie que dans la progression des maladies chroniques, ainsi que des mécanismes de mort cellulaire, d'angiogenèse, de remodelage et de réparation tissulaire, au centre de la progression de nombreuses maladies chroniques, figure parmi les priorités de l'Institut. L'intégration fonctionnelle et moléculaire des voies de réponse aux agents infectieux et de différentes voies métaboliques et la conservation de ces voies au cours de l'évolution définissent des mécanismes d'homéostasie majeurs qui expliquent les liens existant entre nutrition et inflammation chronique et dont la dérégulation intervient dans des maladies métaboliques chroniques. Les mécanismes moléculaires et cellulaires du vieillissement sont au même titre déterminants dans l'évolution de nombreuses maladies chroniques entrant dans le champ de l'Institut.

Thérapies innovantes.

L'inadaptation fréquente des traitements disponibles dans de nombreuses maladies chroniques conduit à faire de la recherche de traitements innovants une priorité : nouvelles molécules, nouvelles stratégies thérapeutiques fondées sur des données physiopathologiques ou de la recherche fondamentale, ciblage des mécanismes de mort cellulaire, d'inflammation, de réparation tissulaire, de régénération cellulaire, biothérapies, approches vaccinales (maladies immunitaires), stratégies de remplacement d'organes couplées à des stratégies d'induction de tolérance immunitaire, développement d'organes artificiels.

PRIORITES

Organisationnelles : développement de sites de recherche éventuellement thématisés assurant une masse critique significative et permettant le développement de plateaux techniques compétitifs en coordination avec les universités ; **développement de réseaux** nationaux et européens ; **prise en compte de 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 des Centres d'Investigations Cliniques performants et en favorisant les contrats d'interface; **politique incitative favorisant l'émergence de jeunes équipes** au sein de sites de recherche identifiés par le niveau scientifique et la masse critique qu'ils représentent ; démarche active de recherche des projets susceptibles de donner lieu à valorisation ; développement des **interactions entre laboratoires académiques et laboratoires de biotechnologie et industriels** sur la base d'une complémentarité dont la mise en pratique est nécessaire au développement d'approches diagnostiques ou thérapeutiques novatrices.

Scientifiques : fonder sur une recherche fondamentale forte des projets innovants trouvant des applications physiopathologiques ; **fonder sur l'étude des interactions gènes-environnement** la compréhension des bouleversements physiopathologiques observés dans les maladies multifactorielles communes ; **développer des stratégies thérapeutiques** nouvelles.

Recherche translationnelle : rechercher et développer de nouveaux **biomarqueurs** ; développer des **modèles pré-cliniques** comblant le fossé entre modèles animaux actuels et maladies humaines ; **évaluer des stratégies thérapeutiques nouvelles** dans les maladies humaines ; **favoriser les stratégies de remplacement** cellulaire ou d'organe.

Priorités technologiques : mise en place de plates-formes de métabolome coordonnées avec les plates-formes déjà existantes de génomique, transcriptomique, métabolomique et les plates-formes de bio-informatique et biostastistiques en discussion.

MOTS CLES

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

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

CONTRIBUTIONS

CIRCULATION

Alain Tedgui, François Cambien, Albert-Alain Hagège, Joël Nargeot et Pierre Pacaud

ENDOCRINOLOGIE

Barbara Demeneix, Jérôme Bertherat, Philippe Chemineau, Alain Enjalbert, Paul Kelly, Micheline Misrahi et Philippe Touraine

HEPATOLOGIE

Richard Moreau, Chantal Housset, Olivier Loréal, Sophie Lotersztajn, Jean Rosenbaum et Thierry Tordjmann

GASTROENTEROLOGIE

Pierre Desreumaux, Lionel Bueno, Nadine Cerf Bensussan, Jean Frédéric Colombel, Jean Noël Freund, Jean Pierre Hugot et Juan Iovanna

URO-NÉPHROLOGIE

Renato Monteiro, Corinne Antignac, Gérard Friedlander, Angelo Parini, Pierre Ronco et Alain Vandewalle

SYSTEMES OSTEO-ARTICULAIRES

Francis Berenbaum, Ariane Berdal, Gilles Chiocchia, Maité Corvol, Christian Jorgensen, Didier Mainard et Marie-Christine de Vernejoul

DIABETE

Christian Boitard, Pascal Ferré, Jean Girard, Raphaël Scharfmann, Bart Staels et Emmanuel Van Obberghen

METABOLISME/NUTRITION

Xavier Leverve, Luc Pénicaud, Monique Axelos, Noël Cano, Karine Clément, Patrick Etiévant, Jean Fioramonti, Martine Laville, Charles Henri Malbert, Michel Rigoulet et Bart Staels

CIRCULATION

1 – Présentation du domaine

Les maladies cardiovasculaires (MCV) demeurent la première cause de mortalité dans les pays industrialisés malgré une baisse de la mortalité enregistrée depuis 25 ans. En France, elles sont responsables de 150 000 décès par an, soit 29 % de la mortalité (30 % pour les cancers). Les cardiopathies ischémiques (notamment l'infarctus du myocarde), les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et l'insuffisance cardiaque (IC), responsables respectivement de 27 %, 25 % et 23 % des décès d'origine cardiovasculaire. S'y ajoutent les séquelles et les handicaps provoqués par les MCV. En France 120 000 personnes sont soignées chaque année pour un infarctus du myocarde, 130 000 pour un AVC et autant pour IC. Les accidents ischémiques aigus sont le plus souvent la traduction clinique de l'évolution de la maladie athéromateuse.

La forte incidence des MCV, en dépit de progrès thérapeutiques réels au cours des 20 dernières années de certaines pathologies, en particulier coronariennes, s'explique par l'incidence croissante du diabète, de l'obésité et par le vieillissement de la population. Entre 1985 et 1999, la mortalité hospitalière par infarctus est passée chez l'homme de 15 % à 6 % ; celle de l'IC a diminué de 50 % avec la généralisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des bétabloquants et de techniques non médicamenteuses de traitement (défibrillateur, resynchronisation). Ces avancées ont été favorisées par un fort investissement dans la recherche, une meilleure prise en charge de l'hypertension artérielle et des dyslipidémies, le développement d'unités de soins intensifs, la généralisation des techniques de reperfusion précoce (angioplastie ou thrombolyse). Mais ces avancées n'ont bénéficié qu'à une partie de la population, relativement peu aux patients atteints d'AVC, aux sujets diabétiques, obèses et aux personnes âgées, en particulier les femmes dont la mortalité hospitalière après infarctus reste élevée (14,8 %). L'amélioration de la survie après infarctus, particulièrement dans le contexte d'un diabète ou d'une obésité, explique l'augmentation de l'incidence de pathologies comme l'IC, caractérisée par une perte progressive de la fonction des cellules cardiaques et en conséquence de la performance ventriculaire. Si la prise en charge de l'hypertension ou des hypercholestérolémies s'est améliorée avec les antihypertenseurs et les hypocholestérolémiants (statines) modernes, celle du diabète demeure problématique. Le risque d'événements coronaires ou d'AVC est chez les diabétiques de 34 % supérieur à celui de la population non diabétique. Ce risque est fonction de la prise en charge du diabète et des co-morbidités associées, qui apparaissent plus difficiles à prendre en compte chez les personnes âgées.

L'élaboration du plan stratégique s'appuie sur un état des lieux, pour lequel ont été définis les sous domaines suivants : Génomique/Génétique – Insuffisance cardiaque – Arythmies/Electrophysiologie – Athérosclérose – Hypertension artérielle – Angiogenèse – Recherche clinique

2 – Avancées des 5 à 10 ans passés

Des avancées majeures en biologie fondamentale, physiologie cellulaire, épidémiologie et génétique ont été réalisées au cours des 10 dernières années :

- identification de facteurs prédictifs de la mort subite,

- caractérisation génétique de nombreuses formes de cardiomyopathies, canalopathies, et maladies vasculaires (anévrysme de l'aorte thoracique),
- analyses pan-génomiques (GWAS) et identification de variants génétiques associés à l'infarctus du myocarde,
- découverte de plusieurs voies de signalisation et mécanismes moléculaires responsables du remodelage cellulaire au cours de l'hypertrophie et l'IC,
- reconnaissance de l'importance des altérations du métabolisme énergétique cardiaque et musculaire conduisant à la myopathie de l'IC,
- Reconnaissance de l'importance de l'immunité innée et adaptative dans la physiopathologie de l'athérosclérose,
- découverte des facteurs contrôlant la différentiation artérielle et veineuse, et la formation des réseaux vasculaires,
- utilisation des anti-VEGF, comme agents anti-angiogéniques en cancérologie,
- découverte des cellules souches progénitrices endothéliales et cardiaques,
- thérapie cellulaire appliquée la préservation myocardique.

3 – Avancées prévisibles à 5 ans

Les défis majeurs à venir portent sur le dépistage des sujets à risque (porteurs de cardiomyopathies ou d'athérosclérose instable), la mise en place de stratégies de prévention, et le développement de thérapeutiques innovantes destinées à préserver ou régénérer le capital vasculaire et myocardique.

1. *Mort subite*. L'identification des patients à risque reste le problème principal (~ 50 000 décès/an en France), le traitement ayant fait d'énormes progrès (développement des défibrillateurs implantables, DAI). L'épidémiologie et la génétique (GWAs) devraient aider à mieux cerner les facteurs de risque de la mort subite.

2. *Insuffisance cardiaque*. Elle est marquée par la relative inefficacité des traitements actuels dans ses formes les plus graves. La mortalité atteint 10 %/an après une 1ère hospitalisation. L'épidémie actuelle d'IC est appelée à croître avec le vieillissement de la population et l'efficacité du traitement de l'infarctus en phase aiguë. L'IC touche 2 % de la population, avec 1 M de cas en France, dont 500 000 graves. Il s'agit de la 1ère cause d'hospitalisation après 65 ans (incidence de 1/100 après 65 ans) et une probabilité de développer une IC durant sa vie de 1/5. Le traitement de l'IC représente 2,5 % des dépenses de santé. L'IC explique 70 % des hospitalisations. Une meilleure connaissance des voies de signalisation et du métabolisme énergétique du myocarde devront identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

3. *Maladies valvulaires cardiaques*. Parmi les valvulopathies de l'adulte, le rétrécissement aortique calcifié (RAC) occupe une place importante et croissante, en raison de l'augmentation de la longévité. Plus de 50 % des patients opérés d'un RAC ont plus de 70 ans, 40 % plus de 75 ans. Le remplacement valvulaire percutané (bioprothèses implantables) est un progrès considérable qui diminue la morbidité post-opératoire et les coûts. Un progrès majeur sera l 'élucidation des mécanismes de calcification des valves et de leur malformation (20 % des RAC sont associés à une bicuspidie). En outre, le prolapsus de la valve mitrale, touchant 2 à 5 % de la population, résulte d'une dégénérescence de mécanismes inconnus. Il est important d'en déterminer les causes génétiques et la physiopathologie.

4. *Maladie coronaire*. L'enjeu est ici aussi de dépister les patients à risque d'un 1er accident ischémique aigu. Pour caractériser et identifier les plaques instables, à risque de rupture, il sera déterminant d'approfondir notre compréhension du rôle de l'inflammation et son contrôle par l'immunité innée et adaptative dans l'athérosclérose. Les techniques d'imagerie devront visualiser les composantes structurelles et fonctionnelles de la paroi pathologique : chape collagène, cœur lipidique, microcalcifications, macrophages, inflammation, en alliant résonance magnétique nucléaire permettant la description des composants de la plaque, techniques ultrasonores pour l'étude de la biomécanique pariétale, et traceurs isotopiques pour le ciblage spécifique des acteurs de la progression.

5. *Biomarqueurs du risque cardiovasculaire*. Malgré l'accès à des algorithmes d'évaluation du risque CV (Framingham, système Européen SCORE), seul 50% du risque CV est expliqué par les facteurs de risque classiques. De nouveaux marqueurs de risque (inflammation, plaque instable, épaisseur intima-media, rigidité artérielle, dysfonction endothéliale) sont devenus des biomarqueurs du risque CV, sans que l'on puisse leur attribuer avec certitude un rôle étiologique. Le dépistage, diagnostic et pronostic de l'IC a bénéficié de paramètres spécifiques (peptides natriurétiques). Il est important de faire émerger et valider de nouveaux biomarqueurs, et d'assurer la coordination et le développement concerté des moyens d'exploration fonctionnelle et structurale chez l'homme afin de dépister précocement la présence d'anomalies biologiques, fonctionnelles et structurales des artères et des organes cibles (cœur, cerveau, rein et œil).

6. *Cellules souches*. Les recherches sur les cellules souches adultes et embryonnaires devront être poursuivies dans la perspective de stratégies de thérapie cellulaire destinées à favoriser la néo-angiogenèse et la préservation/régénération du tissu myocardique. La compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires en jeu dans la reprogrammation des cellules somatiques en cellules endothéliales ou myocardiques devra être approfondie.

7. *Etudes pan-génomiques*. Il sera déterminant de renforcer la coordination des approches de génomique à haut débit rendues possiibles par la mise au point de puces de génotypage à très haute densité, en particulier les études d'association pan-génomiques (GWAS , Genome Wide Association Studies). Ces technologies permettent aujourd'hui des mesures globales au niveau génomique, transcriptomique et protéomique. Le traitement bioinformatique, biostatistique et l'interprétation de données massives sont l'un des enjeux des années à venir. Un second enjeu est le suivi biologique des résultats de ces études par le développement de programmes de physiologie classique.

8. *Prévention des MCV*. Les approches de prévention de la survenue et de l'évolution des MCV ont montré leur efficacité. Qu'il s'agisse d'approches nutritionnelles ou des bénéfices de l'activité physique, il est important de développer les recherches tant fondamentales que cliniques permettant d'asseoir une politique de prévention validée et adaptée aux patients à risque.

9. *Innovation thérapeutique*. Un axe important sera de développer de nouvelles approches pharmacologiques fondées sur une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques des MCV, sur la caractérisation de voies de

signalisation permettant d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, et éventuellement sur des marqueurs moléculaires d'efficacité ou de tolérance (pharmacogénétique).

4 – Forces françaises

- Excellence de la recherche et reconnaissance internationale des groupes français dans le domaine de la génétique moléculaire et l'épidémiologie des maladies cardiovasculaires, en particulier génétique des cardiomyopathies, canalopathies et hypertension artérielle. Forte visibilité de certains groupes en génomique des coronaropathies.
- Equipes académiques françaises en première ligne dans l'identification des mécanismes moléculaires du remodelage cardiaque et vasculaire, et dans le domaine de la physiopathologie de l'athérosclérose et de l'anévrysme (effets vasculoprotecteurs des oestrogènes, rôle anti-athérogène des cytokines anti-inflammatoires et de l'immunité adapative régulatrice).
- Excellent positionnement international des équipes de recherche sur le développement vasculaire et l'angiogenèse post-ischémique.
- Forte visibilité des équipes de recherche translationnelle sur la thérapie cellulaire myocardique et la protection myocardique par post-conditionnement au moment de la phase d'ischémie/reperfusion.
- Recherche clinique de pointe avec forte participation des chercheurs cliniciens aux grands essais multi-centriques dans les domaines de l'insuffisance cardiaque, des accidents coronariens aigus et des accidents vasculaires cérébraux

5 – Faiblesses françaises

- Une faiblesse notable est la perte progressive de compétences dans le domaine de la biologie cardiaque, en particulier en électrophysiologie, et de la physiologie intégrée cardiovasculaire. Un effort doit être entrepris pour attirer et/ou former les jeunes chercheurs dans ces disciplines.
- Maladies cardiovasculaires rares. Bien qu'elles ne représentent qu'un faible pourcentage de la population, ces maladies (Marfan, Ehlers-Danlos, ..) sont souvent sévères, rapidement fatales et sans solution thérapeutique efficace. L'effort entrepris au cours des dernières années (centre de référence clinique, développement de modèles cellulaires et animaux, recherche de nouvelles cibles thérapeutiques) nécessite d'être développé.
- Besoin de développer la recherche clinique à visée physiopathologique cognitive, sur le modèle des CIC.

6 – Axes prioritaires à développer

- Recherche sur le rôle de l'inflammation dans les pathologies cardiovasculaires, l'inflammation se retrouvant au point de convergence de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, dont l'obésité, le diabète, l'hypertension artérielle, le tabagisme et la sédentarité.
- Recherche sur l'angiogenèse, thématique transversale qui regroupe des chercheurs s'intéressant au développement, au cancer, aux maladies cardiovasculaires, inflammatoires ou neurodégénératives, ainsi qu'aux cellules souches.
- Recherche sur l'insuffisance cardiaque, orientée vers l'identification des voies de signalisation et du métabolisme énergétique du myocarde afin de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques.

- Recherche sur les cellules souches à visée thérapeutique pour favoriser la régénérescence et/ou la préservation cardiaque et vasculaire.
- Recherche translationnelle pour valider de nouveaux biomarqueurs et tests diagnostic et pronostic, en s'appuyant sur les cohortes déjà en place et à venir
- imagerie du petit animal, imageries tissulaire et cellulaire
- Toute bonne recherche créative et compétitive au meilleur niveau doit pouvoir s'exprimer et être représentée dans les thématiques de l'ITMO CMN.

7 – Défis technologiques et organisationnels

Comme dans d'autres disciplines, il existe un fort besoin d'augmenter des capacités des plateformes offrant des approches pan-génomique pour définir et proposer des modèles de réseaux et des interactions entre réseaux. Accroître nos capacités en bioinformatique est essentiel dans ce domaine.

8 – Dimension européenne

Forte participation des équipes françaises aux programmes cardres européens FP6 et FP7 :
- Coordination du réseau d'excellence FP6 *EVGN* (European Vascular Genomic Networks)
- Coordination du projet européen collaboratif FP7 : *FAD* (Fighting Aneurismal Disease)
- Participation au réseau d'excellence FP6 *InGenious HyperCare*
- Participations aux projets intégrés FP7*: HYPERGENES, EUNEFRON, TOLERAGE, ENCITE*.

ENDOCRINOLOGIE

1 – Présentation du domaine

Aucun processus physiologique n'est indépendant des régulations endocriniennes et neuroendocriniennes. Les signaux endocrines contrôlent toutes les grandes fonctions, du développement à la reproduction, le métabolisme, des fonctions immunes à la sénescence. On a chiffré à 50 milliards d'Euros le marché annuel des drogues ciblant les récepteurs nucléaires, qui incluent les récepteurs des hormones stéroïdes, des hormones thyroïdiennes et des dérivés du cholestérol. Ils restent des cibles de choix pour des approches nouvelles en pharmacologie. La fréquence de plusieurs pathologies est à souligner : une femme sur huit a par exemple une maladie thyroïdienne et une sur dix un cancer du sein, souvent hormono-dépendant.
L'élaboration du plan stratégique s'appuie sur un état des lieux, pour lequel ont été définis les sous domaines suivants : Endocrinologie & vieillissement & développement – Perturbateurs endocriniens – Endocrinologie comparée – Neuroendocrinologie – Tumeurs endocriniennes et hormono-dépendantes – Maladies endocriniennes rares

2 – Avancées des 5 à 10 ans passés

Plusieurs avancées de l'endocrinologie illustrent la place de ce domaine en biologie et l'impact de la biologie fondamentale en clinique :

- La méthylation du promoteur du récepteur des glucocorticoïdes dans le cerveau est modifiée par l'environnement (stress précoce) et cette « programmation prénatale » dure la vie entière,
- La régulation de la transcription par le récepteur de l'œstradiol implique les changements cycliques et rapides (<2h) de la méthylation de l'ADN,
- Les hormones thyroïdiennes régulent des cellules souches du cerveau et de l'intestin,
- La régulation de la migration des neurones à GnRH et du contrôle de la libération de la GnRH,
- L'implication fonctionnelle de la plasticité neurogliale dans la mise en place et la physiologie des axes neuroendocriniens et le contrôle de la rythmicité,
- Plusieurs avancées sur l'action des neurostéroïdes,
- L'identification d'altérations moléculaires dans des pathologies endocriniennes déficitaires, activantes, ou tumorales (comme la première mutation du récepteur de la prolactine dans des tumeurs bénignes du sein) a eu des implications cliniques très directes et permet d'orienter le conseil génétique.

3 – Avancées prévisibles à 5 ans

Une meilleure compréhension des interactions entre réseaux de régulations endocriniennes à différents stades du développement et lors du vieillissement, avec implications translationnelles majeures.

4 – Forces françaises

- L'analyse des cascades de facteurs de transcription impliqués dans le développement hypophysaire, domaine où l'interaction est forte entre réseaux de cliniciens et fondamentalistes.

- L'étude de la génétique de l'axe gonadique où des équipes Françaises sont au premier plan a permis d'identifier de nouveaux mécanismes de contrôle et de redéfinir des concepts établis en physiologie humaine comme le déclenchement normal de la spermatogénèse.
- Des travaux sur les anomalies de signalisation et la génétique moléculaire des tumeurs endocrines représentent un atout majeur au niveau national; des développements importants ont été obtenus dans les syndromes de prédisposition génétique aux tumeurs endocrines et des études clinico-biologiques translationnelles.
- Dans tous ces cas, l'existence de réseaux de recherche clinique a permis la constitution unique de collections biologiques d'intérêt international.
- L'analyse des mécanismes des rétrocontrôles hormonaux constitue un domaine important.
- Les récepteurs nucléaires et les modèles animaux génétiquement modifiés pour leur étude.

5 – Faiblesses françaises

- La part de l'endocrinologie dans les publications Françaises a baissé entre 2005-2008 de 5,1 % à 3,4 %, diminution qui ne s'observe pas en Allemagne ou en Angleterre, soulignant la nécessité de renforcer la recherche et la formation dans ce domaine pour garder notre compétitivité.
- Il y a peu de structures de recherche dédiées à des maladies rares, surtout endocriniennes.
- Les équipes françaises de Neuroendocrinologie ont diminué depuis 2000, fait aggravé par la séparation de la recherche fondamentale, souvent inscrite dans le champ des Neurosciences, de la physiopathologie et des applications cliniques inscrites en Endocrinologie ou Métabolisme.
- Les forces cliniques dans le champ thyroïdien sont importantes mais une vraie structuration de la recherche physiopathologique avec les forces fondamentales existantes, en particulier dans le domaine de l'auto-immunité (10 % des femmes) et de l'hypothyroïdie congénitale, ne s'est pas développée.
- Peu de groupes en France exploitent des approches de physiologie/ **endocrinologie comparée**, privant l'effort national des avantages puissants de ces modèles à l'époque où la génomique comparée révolutionne le domaine avec plusieurs possibilités translationnelles.

6 – Axes prioritaires à développer

Des défis importants peuvent être identifiés :

- La compréhension des **effets environnementaux** sur l'expression de gènes et de réseaux de gènes cibles des **signaux endocrines**, notamment les modifications **épigénétiques** induites lors du développement pendant la vie **fœtale** et la vie **post-natale** et les effets des **xénobiotiques.**
- Les interactions neuroendocriniennes et l'intégration des **contrôles hypothalamiques et hypophysaires**, notamment les régulations affectant le **comportement alimentaire, l'équilibre énergétique et maladies métaboliques.** Interactions avec des régulations neurovégétatives.
- Mécanismes (neuro)-endocriniens impliqués dans la **rythmicité circadienne,** notamment des sécrétions hormonales, et le développement et le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

- La neuroendocrinologie du **vieillissemen**t, et la perspective de traitements substitutifs permettant de préserver une qualité de vie chez les personnes âgées.
- **contrôle endocrinien de la reproduction,** notamment, les facteurs internes et externes gouvernant l'activité pulsatile des neurones à GnRH ; la construction d'un modèle mathématique du mécanisme de recrutement et de sélection des follicules ; la compréhension des **mécanismes de la gamétogénèse** avec applications dans les **infertilités** (1 couple sur 10) dont l'impact économique en santé est important, et le développement de nouvelle **contraception.**
- la compréhension des interactions métabolisme-reproduction en particulier chez la femme et du rôle des xénobiotiques et de l'environnement sur la fonction de reproduction surtout chez l'homme.
- **L'étude des tumeurs endocrines et neuroendocrines, des tumeurs hormono-dépendantes** fréquentes chez la femme qui correspondent à un problème de **santé publique** ainsi que **l'endométriose,** pathologie frontière avec lésions disséminantes (10 % des femmes en âge de procréer). L'étude des mécanismes d'initiation et de croissance des lésions bénignes ou malignes, de l'hormono-dépendance (cancers du sein et prostate), de l'hypersécrétion hormonale, des traitements substitutifs et des facteurs génétiques et environnementaux (perturbateurs endocriniens) impliqués doit permettre d'expliquer certaines augmentations d'incidence (cancers du testicule) et de développer des méthodes de prévention ou des thérapeutiques innovantes.
- **Les maladies endocriniennes rares :** ces modèles permettent de disséquer le contrôle des fonctions endocrines et d'envisager de nouvelles thérapeutiques. C'est le cas des **maladies rares de la reproduction** (insuffisances ovariennes ou testiculaires et hypogonadismes hypogonadotropes), des pathologies **du métabolisme phospho-calcique**. Grâce à la constitution de **cohortes de patients dans les centres de maladies rares**, une recherche translationnelle avec des Unités de recherche est à promouvoir *via* des programmes de financements spécifiques.
- Les **mécanismes** moléculaires à la base des régulations **endocriniennes,** leurs **interactions centrales et périphériques**, avec des approches d'étude de génome entier et de **génomique comparée** entre autres, permettront de nouvelles avancées notamment dans l'identification des perturbateurs endocriniens et de leurs actions sur la santé humaine et l'environnement.

7 – Défis technologiques et organisationnels

Il faut augmenter la capacité de plateformes offrant des approches d'étude de criblage "génome-entier" pour définir et proposer des modèles de réseaux et des interactions entre réseaux régulés par signaux endocriniens.

8 – Dimension européenne

PROJETS EU AVEC CO-ORDINATION FRANÇAISE EN ENDOCRINOLOGIE :

- CRESCENDO, Integrated Project. Research on Nuclear Receptors from Development to Aging. Co-ordinator B. Demeneix CNRS/MNHN 2006-2011
- CLONET: training network on novel animal models for medical purposes. INRA-BDR Jouy J.P. Renard. 2006-2010 215 RTN
- EMBIC: The control of embryo implantation: Studies on gene expression, protein profiles/functions at the utero embryonic level. INRA-BDR Jouy. JP Renard. 2004-2008. 297 NoE
- LIPGENE: Diet, genomics and the metabolic syndrome: an integrated nutrition,

agrofood, social and economic analysis. INRA-URH Theix Y. Chilliard. 2004-2009.528. IP

- REEF: Reproductive Effects of Environmental Chemicals in Females Environment INRA-BDR Jouy C Cotinot. 2008-2011. 511 Small project
- ENSAT : EU Network for the Study of Adrenal Tumors. INSERM U567, X Bertagna, ESF 2009.
- Le prochain appel « Santé » cite 2 domaines où l'endocrinologie a une importance majeure:« Homeostasis in development and ageing »/ « Epigenetics in development and ageing. »

LES MALADIES DU FOIE ET DES VOIES BILIAIRES

1 – Présentation du domaine

Environ 2 à 3 % des adultes ont une maladie chronique du foie ou une cirrhose et 12 % ont une maladie des voies biliaires. Les maladies chroniques du foie les plus fréquentes sont : la maladie alcoolique du foie, l'hépatite virale chronique due au virus de l'hépatite C ou au virus de l'hépatite B, la stéatose et la stéato-hépatite non alcoolique compliquant l'obésité ou le diabète de type 2, les maladies auto-immunes hépatiques, les maladies métaboliques, et les hépatites médicamenteuses. Les maladies biliaires les plus fréquentes sont les calculs, les atteintes auto-immunes et l'atrésie des voies biliaires. La conséquence la plus importante des maladies chroniques du foie est le développement d'une cirrhose qui est en principe irréversible et progresse sur plusieurs années. Pour un type d'agression donné le risque de développement d'une maladie chronique évoluant vers la cirrhose n'est pas le même d'un individu à l'autre. Par exemple, certains buveurs excessifs ne développent pas de stéato-hépatite alcoolique alors que d'autres sujets absorbant des quantités plus faibles d'alcool développent rapidement une cirrhose. De même, si la stéatose associée à l'obésité est une lésion très banale, tous les obèses ne sont pas pour autant candidats à développer une stéato-hépatite et une cirrhose. Une fois constituée, la cirrhose prédispose au développement du cancer primitif du foie : le carcinome hépatocellulaire. Par ailleurs, des complications aigues, liées à l'hypertension portale et à l'insuffisance hépatocellulaire (due à une perte de « réserve hépatique »), peuvent survenir et sont souvent fatales. Actuellement le seul traitement curatif de la cirrhose en fin d'évolution est la transplantation hépatique. Hors cancers, les organes sont attribués selon la règle du « sickest first ». Une double transplantation foie-rein peut être réalisée chez les malades atteints de cirrhose avancée associée à des lésions rénales susceptibles de s'aggraver avec le traitement anti-rejet. Aucun « foie artificiel » n'est disponible actuellement en pratique clinique. La cirrhose est la 8ème cause de décès dans le monde et elle est à l'origine de 10 000 décès annuels en France. Aux Etats-Unis, les maladies chroniques du foie et la cirrhose sont les maladies « digestives » les plus coûteuses engendrant des coûts totaux de 1,6 milliards de dollars/an. Les maladies de la vésicule biliaire sont à l'origine de coûts importants. En raison de leur fréquence, du coût élevé de la cholécystectomie, les maladies de la vésicule biliaire ont un coût annuel estimé à 6 milliards de dollars.

L'élaboration du plan stratégique s'appuie sur un état des lieux, pour lequel ont été définis les sous domaines suivants : Stéatopathie non alcoolique – Fibrose hépatique, inflammation et tumeurs du foie – Régénération hépatique – Anomalies du métabolisme du fer dans le mécanisme des maladies chroniques du foie – Toxicologie hépatique – Cholestase et maladies hépatiques auto-immunes – Complications de la cirrhose

2 – Avancées des 5 à 10 ans passés

- Avancées génétiques permettant l'identification des gènes en cause dans plusieurs maladies hépatiques (comme l'hémochromatose), ou de variants associés à des maladies hépatiques multigéniques : identification du variant génétique *PNPLA3* associé à la stéatose hépatique, d'un « QTL » fibrogénique incluant *C5*,
- Avancées physiopathologiques : début de compréhension des mécanismes de la régénération hépatique ; meilleure connaissance des relations entre a)

inflammation hépatique et insulino-résistance, b) inflammation et fibrogénèse, réparation, c) inflammation, sexe et carcinome hépatocellulaire ; meilleure connaissance des mécanismes de l'hypertension portale ; mise en évidence de la possible implication d'une translocation bactérienne intestinale dans certaines maladies du foie ; mise en évidence d'une réponse immune innée excessive (de type pro-inflammatoire) expliquant la sévérité des infections bactériennes dans la cirrhose ; identification des syndrome myélo-prolifératifs comme étant à l'origine de certaines maladies vasculaires du foie,

- avancées diagnostiques : progrès dans l'évaluation anatomo-pathologique du stade évolutif des maladies chroniques du foie, développement du diagnostic non invasif (bio-marqueurs sanguins, imagerie), définition de stratégies de dépistage des maladies hépatiques d'origine génétique,
- avancées thérapeutiques dans plusieurs domaines : transplantation hépatique, vaccins (hépatite A et B) ; élimination de l'hépatite C post-transfusionnelle ; développement de traitements spécifiques des causes de la maladie chronique du foie (par exemple, traitements anti-viraux pour les hépatites virales chroniques ; acide ursodésoxycholique pour la cirrhose biliaire primitive) ; prévention et traitement des complications de la cirrhose ; stratégies nouvelles dérivées des recherches sur les mécanismes de l'angiogénèse dans le traitement le carcinome hépatocellulaire.

3 – Avancées prévisibles à 5 ans

- multiplication des approches « omics » ;
- développement de nouveaux modèles pré cliniques, de nouveaux bio-marqueurs sanguins du degré d'inflammation/fibrose hépatique ;
- développements dans l'imagerie tissulaire ou cellulaire ;
- nouveaux traitements (notamment, anti viraux, stratégies contrôlant le syndrome métabolique,
- stratégies s'opposant à la translocation bactérienne intestinale ou à l'inflammation hépatique/systémique, thérapies de remplacement hépatique).

4 – Forces françaises

Des équipes académiques françaises de niveau international ont joué un rôle moteur dans la plupart des avancées qui sont énumérées dans ce document et en annexe. Ces équipes sont inscrites au profil de l'Institut CMN. Cependant, un certain nombre d'équipes associées à d'autres Instituts thématiques contribuent significativement à la recherche en hépatologie. Le réseau hospitalier national a une expertise pour le phénotypage précis des malades, est engagé dans de nombreux PHRC, est à l'origine de cohortes (par exemple, CHC 2000 (close) : 1200 malades inclus, CIRVIR (en cours) ayant déjà inclus 1000 malades, CIRAL (ouverte en 2009)). Il existe de nombreuses collections biologiques « locales ». Les laboratoires d'anatomo-pathologie représentent à eux seuls une force française.

5 – Faiblesses françaises

- faiblesses organisationnelles : manque d'attractivité pour les jeunes chercheurs ; dispersion des équipes ; difficile coordination de la recherche translationnelle avec les PHRC, les cohortes ; morcellement de la spécialité en 3 Instituts (CMN, Cancer, Maladies infectieuses) ;
- manque d'accès aux plateformes « haut débit » ;
- manque de modèles pré cliniques appropriés ;

- manque d'intérêt de l'industrie (hors virus, hors cancer).

6 – Axes prioritaires à développer

Certains aspects peuvent faire l'objet de **développements significatifs** en France :

- l'étude des facteurs génétiques et/ou environnementaux expliquant la progression de la stéatose à la stéato-hépatite (alcoolique, non alcoolique) ;
- l'étude de la filiation inflammation hépatique-carcinome hépatocellulaire et identification de facteurs prédictifs de la « transition » du stade pré cancéreux au cancer ;
- l'étude des mécanismes de la régénération hépatique (ce qui est un pré-requis au développement attendu de système de foie « bio-artificiel ») ;
- l'étude du rôle du fer dans les maladies du foie ;
- l'étude des mécanismes de l'hépato-toxicité ;
- l'étude des mécanismes de la choléstase et des maladies auto-immunes ;
- l'étude du rôle de la translocation bactérienne intestinale dans la progression des maladies chroniques du foie (y compris la cirrhose) ;
- l'étude des mécanismes expliquant les anomalies de l'immunité innée dans la cirrhose ;
- l'étude du mécanisme des lésions rénales associées à la cirrhose et le développement des doubles transplantations foie-rein.

7 – Défis technologiques et organisationnels

- développer les plateformes « omiques » et en faciliter l'accès ;
- développer l'imagerie tissulaire et cellulaire ;
- développer les marqueurs non invasifs ; organiser la recherche transversale entre les différents les Instituts thématiques qui sont intéressés par l'hépatologie ;
- organiser la recherche translationnelle « branchée » de façon « opportuniste » sur les PHRC, les cohortes, les collections biologiques déjà existantes ;
- augmenter le recrutement des jeunes chercheurs.

8 – Dimension européenne

Les équipes françaises sont très actives au sein de la société savante européenne (Association for the Study of the Liver, EASL). Le prochain Rédacteur en Chef du « Journal of Hepatology » (facteur d'impact 6,6, organe officiel de l'EASL) sera français Un projet intitulé FLIP (*Fatty Liver: Inhibition of Progression*) vient de recevoir un financement dans le cadre du FP7-HEALTH (Medium Scale) ; l'investigateur principal est Vlad Ratziu (Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris). Vlad Ratziu est au profil de l'Institut CMN. Des équipes ont été fondatrices ou co-fondatrices de *consortia* européens, par exemple, « Euroiron1 », pour les anomalies du métabolisme du fer ou bien EASL-CLIF (*Chronic Liver Failure*) pour les complications de la cirrhose. D'autres vont encore émerger dans les prochains mois sous le patronage de l'EASL.

TUBE DIGESTIF ET PANCRÉAS

1 – Présentation du domaine

La gastroentérologie est, avec l'hépatologie, une discipline clinique et technique (endoscopie, explorations fonctionnelles, échographie) dont le champ d'action étendu couvre plus de 800 affections différentes, constituant le premier motif d'hospitalisation publique et privée en France (PMSI 1998), plus de 12% de l'ensemble des séjours hospitaliers et 16% de l'activité hospitalière (pathologie tumorale non comptée). Les maladies de l'appareil digestif et du foie sont responsables en France de 13% des décès (hors cancer). Les cancers digestifs représentent 25% des cancers et le cancer colorectal se situe au 1er rang des cancers en France avec le cancer du sein.

L'élaboration du plan stratégique s'appuie sur un état des lieux, pour lequel ont été définis les sous domaines suivants : Maladies inflammatoires intestinales et la maladie coeliaque – Cellules souches endodermiques intestinales – Hôte-flore intestinale/barrière épithéliale – Inflammations, lésions précancéreuses et cancer – Imagerie, endoscopie diagnostique et thérapeutique

2 – Avancées des 5 à 10 ans passés

- Avancées génétiques : caractérisation de gènes candidats pour les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin,
- Avancées physiopathologiques : reconnaissance de l'importance de la flore et de la barrière intestinale dans les maladies inflammatoires intestinales et les troubles fonctionnels digestifs ; identification de *Helicobacter pylory* responsable des ulcères gastro-duodénaux et de *Tropheryma whipplei* responsable de la maladie de Whipple ; caractérisation de facteurs de l'immunité innée et adaptative et du rôle du système nerveux entérique dans l'inflammation associée notamment aux maladies chroniques et troubles fonctionnels de l'intestin,
- Décryptage des mécanismes impliqués dans la douleur viscérale,
- Avancées diagnostiques : développement et identification de biomarqueurs dans la maladie coeliaque et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin,
- Développement des biothérapies dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et le cancer du colon,
- Caractérisation des canaux chlorés et des guanyl cyclases dans la cellule épithéliale et développement de nouveaux traitements pour les troubles fonctionnels intestinaux (lubiprostone et linaclotide),
- Développement à visée thérapeutique de bactéries génétiquement modifiées,
- Caractérisation des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), du récepteur tyrosine kinase KIT dans ces tumeurs et de l'utilisation thérapeutique d'inhibiteurs de tyrosine kinase,
- Développement de l'imagerie digestive : vidéocapsules de l'intestin grêle et du côlon, chromoendoscopie, endoscopie confocale,
- Multiplication des gestes thérapeutiques par voie endoscopique (résection, dilatation, prothèse, ballon …) et développement des NOTES : Natural Orifices Trans Endoscopic Surgery.

3 – Avancées prévisibles à 5 ans

- Modèles expérimentaux cre-lox et luminescents in vivo, utilisation des poissons zèbres en gastroentérologie,
- Caractérisation plus précise des constituants de la barrière intestinale et développement de nouvelles cibles thérapeutiques,
- Identification de nouveaux microorganismes responsables de pathologies inflammatoires / troubles fonctionnels intestinaux,
- Identification de nouveaux facteurs environnementaux dans les maladies inflammatoires intestinales,
- Identification plus précoce de lésions pré-cancéreuses, récidives ou complications de cancer colorectal, maladies inflammatoires … par des biomarqueurs et nouvelles techniques d'imagerie,
- Poursuite du développement de biothérapies dirigées contre de nouvelles cibles,
- Développement de la thérapie cellulaire,
- Utilisation d'organismes génétiquement modifiés ou sélectionnés pour apporter des facteurs thérapeutiques dans les tissus,
- Développement des NOTES.

4 – Forces françaises

- Qualité, implication forte et complémentaire des recherches développées par des médecins et scientifiques dans la plupart des domaines génétique, épidémiologique, immunologique, microbiologique, recherche clinique à l'origine d'un développement privilégié de la recherche translationnelle,
- Reconnaissance internationale de médecins et scientifiques, responsabilité dans les structures européennes, les protocoles de recherche et les groupes d'experts (recommandations, prospectives, conseils aux entreprises, etc.),
- Localisation des équipes d'accueil et unités de recherche dans les CHU à proximité de plateformes techniques et des CIC,
- Maillage sur le territoire français de structures d'excellence nationales dans les domaines de l'inflammation, la génétique, l'immunité muqueuse, la microbiologie, la sensibilité viscérale, la recherche clinique, réparties dans les 5 grandes villes françaises,
- Partenariat fort avec les associations de patients, les industries (agroalimentaires plus que pharmaceutiques), les fondations.

5 – Faiblesses françaises

- Faiblesse organisationnelle avec absence de coordination et de visibilité nationale,
- Absence de plans régionaux, nationaux, européens sur les maladies inflammatoires intestinales et les troubles fonctionnels ,
- Manque de moyens en ressources humaines : seulement une vingtaine de chercheurs statutaires et une recherche qui repose essentiellement sur des hospitalo-universitaires dont la part de travail dédié à la recherche reste faible,
- Groupes de petites tailles et inadaptation des modalités de recrutement du personnel et des chercheurs notamment étrangers, INSERM, CNRS, INRA ou universitaires. Discordance entre autonomie financière des universités et libre utilisation de ces budgets pour le recrutement de chercheurs. Manque d'attractivité des professions de la recherche en gastroentérologie,

- Manque de projets structurants de grande ampleur et de nouvelles approches,
- Essaimage des budgets parfois inutilisables en raison des courts deadline et d'une attribution trop stricte (fonctionnement, personnel, petit matériel, gros matériel, déplacements ….),
- Carence dans les recherches sur l'organogenèse digestive, les facteurs environnementaux notamment dans les pays émergents, la modélisation, le développement des modèles animaux, la bioinformatique et les lésions pré-cancéreuses,
- Absence d'intégration fonctionnelle de la recherche avec les histologistes,
- Morcellement de la recherche en cancérologie digestive,
- Inexistence de projets liants les maladies intestinales, où une part infectieuse et alimentaire semble important, à la santé animale,
- Faiblesse de la France dans les projets européens.

6 – Axes prioritaires à développer

Cinq axes prioritaires de développement sont définis où la recherche française apparaît avoir un bénéfice particulièrement favorable et peut espérer conserver une place dans la compétition internationale.

a) Les maladies inflammatoires intestinales et la maladie coeliaque.

Fréquentes, elles sont un vrai problème de santé publique. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) incluent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), maladies de l'adolescent et de l'adulte jeune avec une forte morbidité, qui évoluent toute la vie par poussées ou sur un mode continu. Elles affectent 2 millions de personnes en occident et sont émergentes dans les pays en voie de développement. En France, les MICI sont aussi fréquentes que le diabète insulinodépendant. Avec les cancers digestifs chez l'adulte et l'insuffisance intestinale chez l'enfant, ce sont les causes principales de prise en charge à 100% en gastroentérologie. D'étiologies mal connues, les MICI ne sont pas curables mais les rapides progrès ont déjà entrainé une révolution dans leur prise en charge thérapeutique. La maladie cœliaque est une intolérance permanente au gluten, protéine contenue dans le blé et des céréales apparentées. C'est une maladie de l'enfant et de l'adulte qui dure toute la vie. Une personne sur 200 a une réponse immunitaire anormale au gluten. Ces maladies ont une forte morbidité, associées chez plus de 20% des patients à des maladies autoimmunes ou malignes (lymphomes). Le seul traitement disponible aujourd'hui est le régime sans gluten à vie dont la réalisation est contraignante et la compliance médiocre.

Les atouts de la recherche française dans ce domaine sont : la sensibilisation, la cohésion et la structuration des communautés médicale et scientifique sur ces problèmes de santé publique, la prise de responsabilité de leaders nationaux dans les instances scientifiques internationales, le soutien du monde industriel et des associations de patients, des découvertes françaises majeures dans les domaines de l'épidémiologie, la génétique, la bactériologie, l'immunité muqueuse et la thérapeutique.

Les défis scientifiques pour ces maladies multifactorielles mettent en jeu de nombreuses disciplines pour mieux évaluer/comprendre/définir : les gènes impliqués et leurs fonctions, les facteurs environnementaux, les mécanismes d'initiation-progression-cicatrisation des lésions, les biomarqueurs et nouvelles techniques d'imagerie, les cibles thérapeutiques.

b) Les cellules souches endodermiques intestinales.

L'endoderme embryonnaire est à l'origine de la composante épithéliale des organes du tube digestif et des glandes annexes. La caractérisation des cellules souches digestives est un enjeu essentiel pour la compréhension de la physiologie/physiopathologie digestive notamment dans les domaines des cancers (concept de cellule souche cancéreuse intestinale) et des MICI où plus d'une dizaine d'essais de thérapie cellulaire sont en cours d'évaluation depuis 2007.

Les atouts de la recherche française dans ce domaine sont la bonne reconnaissance d'équipes nationales dans le domaine des mécanismes moléculaires et cellulaires qui contrôlent la prolifération et la différenciation des cellules souches et des cellules progénitrices ainsi que le soutien de biotechs/industries/fondation à la thérapie cellulaire dans les pathologies digestives.

c) Hôte-flore intestinale et barrière intestinale

Le tube digestif est caractérisé par une symbiose, association durable, profitable et coopérative, entre la flore composée de plus de 10^{14} microorganismes (bactéries, virus et levures) et la paroi intestinale, représentant quantitativement le premier organe immunologique du corps humain et une surface de plus de 300 m^2. Cette flore intestinale est propre à chaque individu, régulée par les gènes humains, l'alimentation, l'âge, les modes de vie et le lieu géographique. Au cours des 10 dernières années, les relations hôte-flore intestinale et le rôle de la perméabilité de la barrière intestinale ont été mis au centre des mécanismes physiopathologiques de maladies digestives (MICI, troubles fonctionnels digestifs, maladie cœliaque), allergiques, métaboliques …

Les atouts de la recherche française dans ce domaine sont la bonne reconnaissance d'équipes nationales spécialisées dans les études métagénomiques et la description des bactéries ou levures de la flore intestinale, la contribution française à des découvertes majeures dans les domaines génétiques et immunologiques de facteurs impliqués dans la relation hôte-bactéries et l'organogenèse du tube digestif, la description de mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la barrière intestinale, la forte implication de l'industrie française agroalimentaire dans le soutien pour la recherche sur les probiotiques.

d) Inflammation, lésions précancéreuses et cancer

L'inflammation est le principal facteur de risque des cancers et plus de 15% des cancers sont initiés par une inflammation. Cette association est particulièrement importante pour les cancers qui compliquent les maladies inflammatoires intestinales et pancréatiques. L'identification des facteurs moléculaires et cellulaires impliqués dans l'initiation ou comme marqueurs de lésions précancéreuses, le développement de nouveaux modèles animaux et d'outils technologiques d'imagerie sont des défis scientifiques prioritaires dans ce domaine.

Les atouts de la recherche française dans ce domaine sont la bonne reconnaissance d'équipes nationales dans les domaines de l'inflammation intestinale et pancréatique et dans l'identification d'oncogènes et de facteurs contrôlant la prolifération/différenciation de cellules épithéliales, la place privilégiée des gastroentérologues pour le développement et l'utilisation de techniques endoscopiques de dépistage, le soutien des compagnies d'imagerie.

e) Imagerie, endoscopie diagnostique et thérapeutique

Le développement des nouvelles techniques d'imagerie et d'endoscopie est fondamental dans une stratégie de prévention par la détection précoce de lésions, pour aider au diagnostique des pathologies, pour mieux comprendre la physiopathologie des maladies par l'utilisation de marqueurs cellulaires ou moléculaires, et à visée thérapeutique avec la résection de tumeurs voire d'organes adjacent par voie transdigestive (NOTES).

7 - Défis technologiques et organisationnels

- Développer les plateformes omiques,
- Développer les plateformes d'exploration *in situ* tissulaires et les liens avec les histologistes/anatomopathologistes,
- Développer les nouvelles techniques d'imagerie expérimentale chez l'animal vivant et le modèle de poisson zèbre,
- Développer les marqueurs non invasifs,
- Médiatiser et favoriser auprès des jeunes gastroentérologues universitaires la création de jeunes équipes AVENIR-ATIP,
- Assurer une coordination nationale de la recherche en gastroentérologie regroupant les universités, les différents EPST, les associations de malades, les fondations, les industriels privés intéressés
- Structurer une coordination nationale et régionale capable de médiatiser les travaux et faire reconnaitre localement et nationalement certaines pathologies et axes de recherche comme prioritaires,
- Efforts structuraux en créant des « locaux propres » de recherche ou des « maisons » sur les maladies intestinales assurant une bonne visibilité des activités et regroupant sur un même lieu différents axes scientifiques et médicaux complémentaires.

8 – Dimension européenne

- Implication de leaders nationaux dans les instances européennes et dans les boards de plusieurs journaux de gastroentérologie à bon facteur d'impact (GUT, IF>10),
- Equipes françaises actives dans les essais thérapeutiques multicentriques européens,
- Nécessité d'établir des réseaux européens de recherche fondamentale en gastroentérologie et de constituer des cohortes avec biothèques,
- Nécessité d'obtenir des financements européens pour des projets structurants à forte visibilité.

URO-NEPHROLOGIE

1 – Présentation du domaine

L'insuffisance rénale chronique (IRC) représente un enjeu majeur de santé publique. Le nombre de patients actuellement traités en France par dialyse ou transplantation est de 60.000 dont 35.000 dialysés et 25.000 transplantés, correspondant à 2 % du total des dépenses de l'assurance maladie. L'épidémiologie des maladies rénales reste mal connue en raison de leur caractère silencieux notamment celle des néphropathies primitives. Une étude publiée en 2008 par l'Agence de la Biomédecine (Réseau d'Epidémiologie et Information en Néphrologie), indiquait que fin 2006, 22,6 % des maladies rénales étaient dues à l'hypertension artérielle, 22,3 % au diabète et environ 55 % à des néphropathies primitives. Il y aurait en France environ 3 millions de patients en insuffisance rénale chronique. L'efficacité des traitements préventifs et la recherche sur les traitements de suppléance restent insuffisantes.

La France est, malgré des moyens limités un des leaders mondiaux dans la recherche en néphrologie. Les équipes françaises dans le domaine de la néphrologie ont développé une recherche translationnelle allant des études les plus fondamentales jusqu'aux essais cliniques. Cette stratégie s'est concrétisée par des publications de haut niveau dans des revues à haut facteur d'impact aussi bien dans le domaine de la recherche fondamentale qu'en clinique.

La transplantation d'organe, privilégiée dans le traitement de l'insuffisance rénale, mais aussi des défaillances hépatiques ou cardiaques, mérite un développement particulier. Historiquement, ce domaine a été développé conjointement par des néphrologues, des chirurgiens, des immunologistes, multidisciplinarité qui a contribué au succès de la recherche en transplantation. La prise en compte de problèmes de pathophysiologie rénale (liés par exemple à l'ischémie-reperfusion, aux mécanismes de trans-différenciation cellulaire liés aux immunosuppresseurs et/ou aux rejets de greffe, au rejet chronique) est un aspect important de ce domaine.

L'élaboration du plan stratégique s'appuie sur un état des lieux, pour lequel ont été définis les sous domaines suivants : Maladies génétiques mono et multi factorielles – Maladies glomérulaires – Mécanismes de la progression de l'insuffisance rénale chronique – Canaux et transports ioniques – Mécanismes immunologiques intra-rénaux de la réponse inflammatoire

2 – Avancées des 5 à 10 ans passés

- identification de gènes impliqués dans les maladies génétiques rénales,
- caractérisation de protéines et récepteurs de cellules glomérulaires impliqués 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.

3 – Avancées prévisibles à 5 ans

- identification de gènes à visée thérapeutique,
- identification de mécanismes en jeu dans la progression des maladies rénales,

- nouveaux essais thérapeutiques innovants basés sur la physiopathologie.

4 – Forces françaises

- existence de cohortes de maladies rénales adultes et pédiatriques, du réseau REIN,
- équipes *leader* sur le plan international dans les domaines suivants :
    a. gènes impliqués dans le développement du rein et des maladies génétiques rénales
    b. immunopathologie rénale
    c. canaux ioniques et transporteurs
    d. mécanismes de progression de l'IRC,
- forte intégration entre recherche fondamentale et recherche clinique par le biais de modèles animaux,
- essais thérapeutiques innovant de molécules immunosuppressives en transplantation rénale.

5 – Faiblesses françaises

- dispersion de certaines équipes,
- affaiblissement de certaines disciplines (comme l'anatomo-pathologie),
- manque d'équipes de recherche en urologie,
- manque d'accès aux plates-formes technologiques,
- manque de traitements basés sur la physiopathologie.

6 – Axes prioritaires à développer

Il est nécessaire de capitaliser les « niches » et le savoir-faire français. Les priorités sont :

- mener des études épidémiologiques,
- constituer et amplifier de larges cohortes de malades avec biothèques et développer des études à large échelle,
- développer les études type gène/fonction en néphrologie,
- développer la recherche sur les cellules souches à visée thérapeutique pour favoriser la réparation du rein,
- développer des modèles animaux de lésions rénales de préférence humanisés,
- identifier des biomarqueurs diagnostiques et pronostiques non invasifs,
- comprendre les stades précoces des maladies rénales adultes,
- comprendre les voies métaboliques impliquées dans la néphropathie diabétique,
- élucider les mécanismes d'immunité innée impliqués dans les maladies du système urinaire,
- élucider les mécanismes des atteintes vasculaires du rein et définir le terrain génétique de leur survenue,
- disséquer les mécanismes de progression et de régression de la fibrose rénale,
- développer la recherche sur les maladies urologiques fréquentes comme la lithiase, l'incontinence urinaire, le cancer du rein et de la prostate,
- améliorer les traitements de substitutions (dialyse) vers le développement d'un système rein artificiel d'épuration continue ou semi-continue,
- explorer les mécanismes de toxicité urémique particulièrement sur le système cardiovasculaire
- développer de nouvelles approches thérapeutiques en néphrologie et transplantation.

- développement de projets transversaux sur la transplantation intégrant des aspects immunologiques, de biologie cellulaire, de physiopathologie rénale.

7 – Défis technologiques et organisationnels

- développer les techniques *d'imagerie* expérimentale chez l'animal vivant,
- développer une plateforme d'étude *d'inflammation* rénale et *signalisation* tissulaire,
- développer des études en *épigénétique et métagénomique* sur les maladies rénales,
- regrouper des équipes dispersées ou isolées,
- recruter de *jeunes chercheurs* et équipes Avenir-ATIP,
- renforcer l'expertise en *anatomopathologie* et les équipes en électrophysiologie,
- stimuler la recherche translationnelle,
- développer la valorisation thérapeutique des résultats expérimentaux.

8 – Dimension européenne

- établir des réseaux de recherche fondamentale en néphrologie,
- établir des réseaux de recherche et d'investigation clinique sur les maladies rénales chroniques (un appel d'offre est en cours dans FP7),
- établir et/ou renforcer des cohortes européennes avec biothèques et développer des études à large échelle,
- développement de grands essais thérapeutiques.

LES MALADIES DES OS ET DES ARTICULATIONS
(inclus l'odontologie)

1 – Présentation du domaine

Les affections des os et des articulations regroupent de très nombreuses pathologies qui ont comme point commun de s'accompagner le plus souvent d'un handicap locomoteur et de douleurs. Les maladies ostéo-articulaires représentent 50 % des maladies chroniques après 65 ans. Quarante pour cent des femmes de plus de 50 ans feront une fracture ostéoporotique ; l'arthrose est la seconde cause de handicap chez la femme ; les rhumatismes inflammatoires chroniques touchent entre 500 000 et 1 000 000 de personnes en France, à tous les âges de la vie. L'impact en terme de santé publique est majeur dans tous les pays du monde et va croissant du fait essentiellement du vieillissement de la population et du coût provoqué par les prothèses articulaires : toutes articulations confondues, 200 000 implants sont posés par an. De plus, l'épidémie mondiale d'obésité (facteur de risque d'arthrose et de cancer, donc de métastases osseuses), et la présence croissante de facteurs environnementaux (tabac, alcool) propices à l'initiation de pathologies dysimmunitaires et inflammatoires (PR, SPA) alourdit ce coût. Les pathologies orales sont multiples, parmi lesquelles on peut citer les dysmorphologies (1/2000 naissances), la maladie parodontale et les cancers oro-pharyngés (1000 morts/an en France).

L'élaboration du plan stratégique s'appuie sur un état des lieux, pour lequel ont été définis les sous domaines suivants : Ingénierie tissulaire et explorations ostéo-articulaires – Inflammation, immunité et système ostéo-articulaire – Sénescence et vieillissement des tissus ostéo-articulaires – Développement et progéniteurs ostéo-articulaires et dentaires – Cancer et microenvironnement osseux

2 – Avancées des 5 à 10 ans

- Meilleure connaissance des étapes de différenciation des progéniteurs ostéoarticulaires et dentaires,
- Définition d'une nouvelle classe d'auto-anticorps, les anti-CCP,
- Implication de facteurs environnementaux dans ces pathologies (tabac, obésité, alcool, etc.),
- Dissections moléculaires de signatures géniques dans plusieurs pathologies du domaine,
- Mise sur le marché de plusieurs biothérapies (anti-TNF, abatacept, denosumab etc..),
- Développement et progrès en ingénierie tissulaire (substituts osseux phosphocalciques injectables, substituts de cartilage)

3 – Avancées prévisibles à 5 ans

- Meilleure connaissance des interactions gènes-environnement (épigénétique),
- Utilisation thérapeutique des connaissances fondamentales obtenues en différenciation cellulaire (Wnt, Notch, BMPs, Th17, RunX2, etc.),
- Rôles détaillés de nouvelles cytokines (IL-17, adipokines, BMPs, etc.),
- Nouveaux marqueurs pronostiques (biologique, imagerie) pour la recherche clinique,

- Meilleure connaissance des interactions cellulaires et tissulaires au sein de l'articulation (tissu synovial, os, cartilage),
- Développement et meilleure caractérisation de différents modèles animaux,
- Identification de nouvelles voies moléculaires de régulation des cellules de l'os et de l'articulation (ARN non codants par exemple),
- Meilleure compréhension des liens entre nutrition, obésité et certaines maladies ostéoarticulaires dégénératives et inflammatoires,
- Meilleure compréhension des liens entre sénescence cellulaire et l'impact sur l'initiation et le développement des maladies ostéoarticulaires liées à l'âge,
- Elaboration de nouveaux matériaux innovants à partir des découvertes en nanotechnologie,
- Premiers essais cliniques de thérapie cellulaire dans l'arthrite et/ou arthrose.

4 – Forces françaises

Dans plusieurs de ces domaines, la communauté scientifique nationale s'impose, lui permettant de jouer un rôle important au niveau européen. On peut ainsi citer la contribution française à des avancées parfois majeures :

- découverte des anticorps anti-CCP désormais marqueur diagnostique standard pour la PR,
- mise en place de cohortes reconnues au niveau internationale (« ESPOIR », « DESIR », « OPHELY »),
- modélisation de l'arthrite expérimentale, thérapie génique, cellulaire et ingénierie tissulaire, cellules souches progénitrices ostéo-articulaires et dentaires, mécanosignalisation.

On note des forces importantes et bien regroupées géographiquement dans le domaine de la fragilité osseuse, sur Paris et Lyon.

5 – Faiblesses françaises

- Recherche orthopédique insuffisamment développée, en particulier par comparaison avec ce qui est réalisé dans les pays anglosaxons,
- Dispersion des équipes, en particulier dans le domaine des maladies dysimmunitaires,
- Développement insuffisant des recherches sur les rhumatismes inflammatoires de l'enfant,
- Manque de coordination entre recherche clinique et recherche fondamentale,
- Manque de recherche clinique dans le domaine des métastases osseuses,
- Manque de reconnaissance publique de la morbidité de ces maladies.

6 – Axes prioritaires à développer

- L'amélioration des interactions transversales entre différentes expertises (biologistes, médecins, physiciens, bioinformaticiens, mécaniciens, etc), en particulier dans les domaines de la thérapie cellulaire, génique et de l'ingénierie tissulaire,
- Une plus grande utilisation des techniques nouvelles d'imagerie, en particulier imagerie du petit animal, imageries tissulaire et cellulaire,
- Un plus grand accès aux plateformes haut-débit existantes et une participation de notre communauté à la mise en place de nouvelles technologies haut-débit (séquençage, analyse protéique, criblage, calcul intensif, plateformes « omics »,

- Favoriser la recherche translationnelle pour valider des tests diagnostic et pronostic, en s'appuyant sur les cohortes déjà en place et à venir,
- Lobbying pour une reconnaissance accrue des besoins de recherche,
- Recherche dans le domaine des progéniteurs ostéoarticulaires et dentaires.

7– Défis technologiques et organisationnels

- Nécessité d'accéder aux nouveaux outils de recherche : plateformes génomique et protémique qui permettront de traduire les données obtenues à partir de ces outils en nouvelles cibles diagnostiques, pronostiques, et thérapeutiques,
- Lobbying pour une reconnaissance accrue des besoins de recherche,
- Faciliter les regroupements et les renforcements d'équipes qui travaillent dans des domaines où la France est compétitive,
- Création d'un ou plusieurs centres de recherche dédiés aux maladies des os et des articulations, au contact de services cliniques (recherche translationnelle plus efficace).

8 – Dimension européenne

Plusieurs équipes françaises sont PI ou participent à des programmes européens, en particulier dans le domaine des cellules souches ostéoarticulaires et dentaires. Des liens forts existent aussi avec l'EULAR (la ligue européenne contre les rhumatismes) à un niveau exécutif.

LE DIABETE

1 – Présentation du domaine

Le Diabète est **un ensemble de maladies** touchant 7,3 % de la population mondiale de 20 à 70 ans (IDF, 2007), auxquels il faut ajouter ~ 6 % de sujets non diabétiques dont la glycémie est déjà anormale ; 396 millions de sujets seront affectés par le diabète de type 2 (T2D) d'ici à 2025 avec une croissance > 20%/an du T2D dans les pays émergents. Le coût sociétal du T2D et de l'obésité était évalué à 231 milliards € en 2008, la part la plus importante revenant aux complications. Près de 4% de la population française est aujourd'hui traitée pour un diabète. Deux maladies dont la fréquence croît de façon inquiétante tant dans les populations jeunes qu'âgées, le diabète de type 1 (T1D), insulino-dépendant, et le T2D, non insulino-dépendant, expliquent ces chiffres. La prise en charge des différentes formes de diabète se heurte à la complexité des mécanismes en jeu et à l'absence de traitement adapté. La toxicité vasculaire de l'hyperglycémie chronique est la rançon des formes communes de diabète, première cause de cécité ou d'insuffisance rénale terminale chez l'adulte ; 60 % des diabétiques ont une hypertension artérielle, 60 % une neuropathie périphérique ; 50 % des amputations sont réalisées chez de diabétiques. Le risque coronarien des sujets diabétiques atteint celui des non-diabétiques ayant fait un infarctus ; le risque cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral est chez eux multiplié par 2 à 4. Aux USA, 10 % des dépenses de santé étaient attribués au diabète en 2002, avec une croissance de 50 % entre 1994 et 2007. Le diabète est un enjeu médical (les complications), scientifique (la connaissance de ses mécanismes), économique (le coût élevé) et industriel (la recherche de médicaments adaptés).

Des **obstacles majeurs à la prise en charge** du diabète demeurent : échappement de nombreux patients ayant un T2D à une prévention des complications ; arsenal thérapeutique pour le traitement du T2D limité (ne permettant pas d'enrayer le processus physiopathologique et encore moins d'en traiter la cause) ; croissance de l'obésité dans les populations pédiatriques ; poids social et économique du T1D en l'absence actuelle de traitements autres que substitutifs. Un fossé demeure entre : 1- les besoins scientifiques et médicaux identifiés par les sociétés savantes et autorités de santé [OMS, NIH ou pour la France DGS] qui font de la prévention et du traitement du T2D un enjeu majeur de santé publique et recommandent une meilleure prise en charge des facteurs de risque, le développement de nouveaux outils diagnostiques précoces (biomarqueurs), l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et un arsenal thérapeutique adapté aux besoins individuels et 2- les demandes des autorités : critères de sécurité-efficacité de plus en plus exigeants pour les nouvelles mises sur le marché, efficacité sur la prévention des complications vasculaires qui nécessitent des essais thérapeutiques longs.

L'élaboration du plan stratégique s'appuie sur un état des lieux, pour lequel ont été définis les sous domaines suivants : Action de l'insuline, Métabolisme – Diabète de type 1 – Génétique, environnement, épidémiologie – Cellule beta : croissance, développement et physiologie – Complications, Clinique – Innovations technologiques

2 – Avancées des 5 à 10 ans passés

Des avancées majeures, souvent fondamentales, ont été réalisées:

- définition des facteurs de croissance et de transcription assurant le développement du pancréas et des cellules insulinosécrétrices (β) et des voies moléculaires de sécrétion de l'insuline ;
- caractérisation génétique des diabètes monogéniques ou observés dans le cadre de maladies génétiques complexes ;
- compréhension du terrain génétique et identification de variants de gènes majeurs associés aux T1D et T2D ;
- dissection des mécanismes immunitaires du T1D dans des modèles animaux, caractérisation des autoantigènes cibles de la maladie et démonstration que des immunosuppresseurs bloquent transitoirement l'évolution de la maladie ;
- caractérisation des voies de signalisation de l'insuline et l'IGF1 et de leur rôle ainsi que celui des mécanismes de dérégulation cellulaire dans l'insulinorésistance et les pathologies associées au T2D ;
- définition du rôle métabolique du tissu adipeux et caractérisation des mécanismes inflammatoires associés à l'obésité ;
- définition de circuits neuronaux contrôlant l'appétit et de leur association à l'obésité et l'insulinorésistance ;
- grandes études thérapeutiques dont la contribution à la connaissance de l'histoire naturelle des différentes formes de diabète a été déterminante ;
- lancement de nouvelles molécules agissant sur des cibles moléculaires dont le rôle paraît central au cours du T2D ;
- progrès des approches cliniques de greffes de pancréas et d'îlots de Langerhans;
- élucidation de mécanismes des complications macro et microvasculaires (rein, rétine) largement communes aux différentes formes de diabètes.

3 – Avancées prévisibles à 5 ans

Des défis majeurs devront être affrontés au cours des 5 prochaines années :

- caractérisation des gènes impliqués dans la fonction des cellules β et compréhension des mécanismes de leur déficit fonctionnel dans le T2D et de leur non-renouvellement efficace dans le T1D,
- reconstitution des étapes finales de développement *in vitro* de cellules β fonctionnelles à partir des précurseurs pour générer des cellules utilisables dans les greffes,
- compréhension des interactions gènes/environnement expliquant l'épidémie de T2D et l'augmentation de l'incidence du T1D, véritables clés dans la dissection des mécanismes d'initiation et/ou progression de ces maladies ;
- compréhension des voies neuro-métaboliques contrôlant la masse adipeuse et l'action périphérique de l'insuline ;
- développement de modèles précliniques de T1D et T2D qui permettront de tester des approches thérapeutiques efficaces chez l'homme ;
- développement de méthodes de mesure de la masse β anatomique et fonctionnelle, en particulier d'imagerie et le développement de tests cellulaires de diagnostic du T1D ;
- démembrement clinique et biologique des T2D ;
- compréhension des mécanismes des atteintes microvasculaires, en particulier la neuropathie périphérique, et définition du terrain génétique de leur survenue ;

- mise en place de stratégies thérapeutiques visant à restaurer une masse β significative et la tolérance immunitaire dans le T1D ;
- développement de systèmes miniaturisés, auto-asservis d'administration de l'insuline,
- prise en charge intégrée de l'épidémie actuelle du diabète de type 2.

4 – Forces françaises

Des **équipes académiques françaises** ont joué un rôle moteur dans certaines de ces avancées, particulièrement dans les domaines suivants: le développement du pancréas et des cellules β ; la génétique des diabètes monogéniques et de l'obésité ; l'immunologie du diabète de type 1 ; les voies de signalisation impliquées dans l'action de l'insuline/IGF1 et l'insulinorésistance.

Des initiatives de regroupement et/ou concentration de moyens permettant de réduire l'écart avec les niveaux de financements de la Biotech-Pharma anglo-saxones ont été prises (pôles de compétitivité, OSEO-ISI, ANR, initiatives régionales) et des initiatives européennes (FP7, IMI, Era-net) ont largement impliqué l'axe diabète_métabolisme-nutrition.

5 – Faiblesses françaises

Des **faiblesses françaises** méritent néanmoins d'être soulignées dans plusieurs domaines: la physiologie de la cellule β, dont l'étude fait apparaître une dispersion des équipes impliquées en France, et qui est beaucoup mieux représentée dans des pays voisins (Belgique, Suisse); la génétique du diabète de type 1 (Grande-Bretagne) ; l'histoire naturelle des diabètes (Grande Bretagne, Finlande) ; les approches de greffes (Belgique) ; les complications du diabète ; les grandes études thérapeutiques (Grande Bretagne). Des faiblesses structurales peuvent y être ajoutées, en particulier l'absence de structures de masse critique significative dédiées au diabète en France, contrairement à plusieurs pays étrangers, et le retard de mise en place de plates-formes efficaces qui permettraient de développer des modèles précliniques, en particulier chez l'animal.

6 – Axes prioritaires à développer

Certains aspects peuvent faire l'objet de **développements significatifs** en France :

- le développement de cellules β fonctionnelles à partir des cellules ES puis des progéniteurs pancréatiques ainsi que la prolifération des cellules β;
- la place respective du SNC, foie, tissu adipeux, muscle squelettique, pancréas dans la résistance à l'insuline et le diabète de type 2;
- les projets de physiologie intégrée destinés à étudier les interactions entre cellules β à ses différentes étapes de développement et les systèmes de surveillance de l'organisme.
- la compréhension de l'interface gènes/environnement dans le T1D et T2D ;
- le développement de modèles précliniques de diabète de type 1 avec l'objectif de restaurer la tolérance immunitaire vis-à-vis des cellules β,
- développement d'une recherche translationnelle pertinente appuyée sur des départements cliniques structurés et identification de nouveaux biomarqueurs en favorisant les projets de transfert chez l'homme des données générées chez le rongeur.

7– Défis technologiques et organisationnels

- développement de plates-formes de métabolome coordonnées avec les plates-formes déjà existantes de génomique, transcriptomique, les plates-formes de bio-informatique et biostastistiques en discussion et les plate-formes cliniques avec pour objectif de démembrer les différentes formes de diabète et constituer des cohortes nationales phénotypées de façon extensive ;
- identification de plates-formes de recherche translationnelle ;
- mise en place de nouvelles équipes AVENIR-ATIP fléchées diabète ;
- intégration dans la réflexion sur la recherche des associations de malades et sociétés savantes ;
- incitation à des projets fondés sur la complémentarité avec l'industrie ;
- émergence de regroupements assurant une masse critique significative dans la recherche diabétologique et favorisant les interactions multidisciplinaires (génétique, développement, immunologie, métabolisme), par exemple par la création d'un ou deux centres de recherche dédiés au diabète au contact de services cliniques.

8– Dimension européenne

Le diabète a été l'objet de lignes directes dans l'appel d'offres FP7 et de nouvelles lignes sont en cours de réflexion sur cet axe. Le diabète a également fait partie des thématiques retenues dans le cadre de l'appel à projets IMI ou EraSME. Il est essentiel d'intégrer de façon de plus en plus étroite au cours des 5 prochaines années la réflexion stratégique des organismes nationaux développée ici sur les axes environnement-nutrition-génome et inflammation dans le T2D, mais aussi dans le T1D, à une réflexion européenne.

NUTRITION METABOLISME

1 – Présentation du domaine

Les relations entre nutrition et santé publique représentent un **enjeu de premier plan**. Il concerne deux domaines opposés d'égale importance : les maladies de **surcharge** (obésité, dyslipidémies, diabète de type II) et les maladies de **carence** (dénutrition). Les anomalies de la consommation alimentaire sont à intégrer dans un vaste ensemble touchant, outre les aspects biologiques proprement dits, les déterminants comportementaux, c'est-à-dire les contextes sociologiques et économiques. Alors que dans les pays en voie de développement, la **dénutrition** est le fait de caractéristiques principalement économiques (pauvreté), dans nos pays elle est la conséquence de pathologies associées (pulmonaires, cardiaques, digestives, hépatiques, rénales, etc.). Sa fréquence chez les patients hospitalisés a été estimée dans plusieurs études à 30 à 50 % selon les pathologies en cause. Elle représente un facteur de morbidité indépendant fort et reconnu. D'un autre côté, l'augmentation considérable de la prévalence de **l'obésité** avec les différentes complications qui lui sont rattachées est devenue un problème majeur. Enfin, il faut prendre en compte l'importance des questions touchant à la **sécurité alimentaire**. .

Du fait de ses caractéristiques, les recherches dans ce secteur concernent un continuum qui va du **sujet sain** (incluant croissance et vieillissement) au **sujet pathologique** avec un éventail très vaste des champs disciplinaires à considérer : de la connaissance de l'aliment à celle de la nutrition et de ses effets (biologie sous toutes ses facettes, épidémiologie, psychologie, sociologie, économie).

L'élaboration du plan stratégique s'appuie sur un état des lieux, pour lequel ont été définis les sous domaines suivants : L'aliment : comprendre et modéliser sa transformation dans les différents segments du tube digestif – Sensorialité, Comportement alimentaire et du consommateur – Intestin et Métabolisme – Aspects moléculaires de la nutrition, nutrigénomique – Nutrition, aspects systémiques, communication inter-organes – Toxicologie et sécurité des aliments, allergie – Nutrition et maladies chroniques

2/3- Avancées des 5 à 10 ans et en cours

a) Génétique-Génomique et Nutrition.

Les principales avancées dans ce domaine concernent : (i) la mise en évidence de formes monogéniques et de gènes de prédisposition pour l'obésité et le diabète de type 2 et (ii) la compréhension des mécanismes de régulation de l'expression des gènes du métabolisme *in vivo* chez l'homme avec notamment le rôle de différents facteurs de transcription (PPAR, SREBP, ChREBP) ouvrant d'importantes perspectives thérapeutiques.

b) Une composante majeure du phénotype nutritionnel est apparue avec les travaux portant sur l'épigénétique, l'étude des empreintes métaboliques avec le rôle de l'exposition précoce in utéro et via l'alimentation maternelle sur les caractéristiques métaboliques, les préférences sensorielles et les comportements alimentaires ultérieurs.

c) L'utilisation de différents outils à haut débit (transcriptomique, protéomique, métabolomique) permet de mieux caractériser les situations métaboliques et de soulever de nouvelles hypothèses concernant la nutrition et ses anomalies mais aussi la toxicologie et la sécurité des aliments

d) La compréhension du comportement alimentaire et de ses anomalies a bénéficié des travaux portant sur la détection sensorielle et métabolique des nutriments, leur transmission et leur intégration : étude de la plasticité neuronale au niveau périphérique et central, détection métabolique des nutriments (tube digestif, cerveau), rôle des voies humorale et vagale, mécanismes moléculaires de sensibilité aux nutriments et leur intégration neuronale, modulation du signal olfactif par l'état de satiété au niveau périphérique, modulation en état de dépression.

e) Enfin la mise en évidence indiscutable d'une relation causale indépendante entre l'état nutritionnel et le pronostic de nombreuses affections chroniques notamment a conduit à considérer ce paramètre comme un élément majeur de pronostic et à le prendre en compte dans l'établissement des stratégies thérapeutiques (intérêt de l'administration de glutamine dans les états d'agression, démonstration de l'impact du support nutritionnel sur la survie de l'hémodialysé dénutri, chez le patient porteur d'une insuffisance respiratoire chronique, effet de la leucine sur la synthèse protéique du sujet âgé, intérêt de la citrulline comme indicateur de la fonction intestinale et comme substrat en nutrition artificielle).

4 – Forces françaises

a) Excellence de la recherche sur **l'obésité, le diabète de type 2 et la physiologie métabolique** en général alliant de manière pertinente des recherches *in vitro* et *in vivo*, sur des modèles animaux (création d'une souche de mini-porc comme modèle d'étude pour la nutrition et le métabolisme) ou chez l'homme avec les effets des différents nutriments (toutes disciplines). Il convient de souligner l'excellence des recherches touchant les aspects génétiques de l'obésité et du diabète de type 2.

b) Les recherches sur les relations entre **flore intestinale et santé** sont également d'un excellent niveau international et représentent un réel atout avec les capacités de séquençage métagénomique du microbiote humain et l'étude de l'implantation de la flore et de sa résilience en fonction des situations alimentaires et en relation avec la santé. Il faut souligner l'impact potentiel considérable de la construction de microorganismes génétiquement modifiés, vecteurs de fonctions bénéfiques sur la santé (vaccinantes, tolérogènes…).

c) Les forces de recherches sur le **comportement alimentaire et les aspects sensoriels** sont importantes allant des aspects fondamentaux aux recherches chez l'homme (notamment les aspects sensoriels et l'intégration multimodales des perceptions qui représentent un potentiel particulièrement compétitif).

d) Les recherches concernant le **statut nutritionnel et les risques de dénutrition**, physiologiques au cours du vieillissement (fonte musculaire ou sarcopénie) ou en liaison avec différentes pathologies, chroniques notamment (insuffisance rénale, respiratoire, maladies inflammatoires du tube digestif et cancer) sont également bien lisibles au niveau international. Si l'étude du maintien ou de la restauration de la masse protéique (musculaire principalement) est dominante dans ce secteur, les aspects concernant le statut nutritionnel (micronutriments, acides gras polyinsaturés, minéralisation osseuse, etc.) sont aussi relativement bien lisibles.

e) La structuration de plusieurs **pôles nationaux** doit être mentionnée comme un réel atout. On peut ainsi lister différentes plates-formes (génomique, métagénomique, métabolomique, lipidomique, phénotypage sensoriel, toxicologie

alimentaire), des pôles d'excellence (Lyon, Toulouse, Clermont Ferrand, Paris, Lille, etc.) ou des centres de recherches spécifiques en nutrition (CRNH Rhônes-Alpes, Auvergne, Nantes, Paris-Bobigny). De même, la structuration de quelques réseaux thématiques sur le territoire doit être soulignée (Epidémiologie à travers diverses cohortes (SUVIMAX, EDEN, 3 cités, etc.), Obésité-Insulino-résistance, *Meet*-ochondrie)

5 – Faiblesses françaises

a) Si plusieurs pôles sont indiscutablement bien structurés, la **disparité géographique et le manque de coordination** à travers le territoire national et entre les différentes tutelles sont une réelle faiblesse et la coordination à un niveau régional et supra régional reste insuffisante.

b) L'organisation et l'utilisation de **cohortes** constituées, vers des objectifs concernant la **nutrition** et la **toxicologie alimentaire** (exposition via l'alimentation) reste insuffisante malgré les exemples cités ci-dessus et doit faire l'objet d'une réflexion globale.

c) Les recherches sur **l'allergie alimentaire** ne sont pas d'une dimension et d'une qualité conforme aux enjeux de santé publique et industriels.

6 – Axes prioritaires à développer

Nutrition-Inflammation-Santé

La réduction drastique de la morbi-mortalité liée aux pathologies infectieuses et traumatiques associée à l'amélioration des conditions de vie a conduit à un allongement sans précédent de l'espérance de vie. Parallèlement l'augmentation de l'incidence des pathologies dites chroniques ou dégénératives (Cardiovasculaires, Métaboliques, Neurologiques, Articulaires et bien sûr les Cancers) est préoccupante. Parmi les éléments qui semblent intervenir dans les causalités de cette évolution, à côté de caractéristiques génétiques largement étudiées, l'influence de l'environnement apparaît comme un facteur de premier plan, l'alimentation en étant un constituant majeur. La question scientifique est celle de la compréhension des relations de causalité entre nutrition et santé. Ces relations peuvent se voir par un effet des nutriments sur l'expression du génome (directement : nutrigénomique, ou via des processus d'épigénèse), ou via le microbiote intestinal, élément d'une extrême diversité, largement inconnu et suspecté de liens forts avec la santé. Ces relations entre environnement et santé se font par différents signaux qui concernent notre système immunitaire et qui correspondent aux différents modes de réponses connus sous le nom d'inflammation.

Comportement alimentaire.

Comme pour tout acte fondamental dans la survie de l'espèce, le comportement alimentaire est le résultat de l'intégration d'un nombre important de données variées qui ne se comprend que dans le cadre très vaste de l'environnement psycho-social, de l'état physiologique et de la disponibilité en aliments. La relative impuissance face aux désordres de ce comportement alimentaire illustre bien l'extrême résilience de ses éléments constitutifs et leur rôle majeur dans le statut nutritionnel et les désordres pathologiques qui peuvent s'y rattacher. La question scientifique consiste

à décrire et à comprendre les différents mécanismes de signalisation (organoleptiques ou métaboliques) permettant de renseigner les besoins quantitatifs (faim et satiété) et qualitatifs (quels aliments) de l'organisme et à les intégrer (par exemple à l'aide d'outils d'imagerie) dans un vaste ensemble multimodal.

Biologie Systémique : étudier l'intégration métabolique.

La description de plus en plus fine et détaillée de voies métaboliques, de réseaux de signalisation et de facteurs de différenciation, de contrôle ou de régulation a permis de constater que plus les connaissances sont grandes plus leur intégration dans le cadre du monde vivant nous échappe. Ainsi les bases biologiques des priorités métaboliques et leur permanente réévaluation nous échappent totalement et les conséquences de la canalisation métabolique, de la compartimentation (micro- ou macro-), des échanges intercellulaires ou inter-organes sont seulement en cours d'investigation. Certains organelles comme les mitochondries ont vu leurs fonctions s'amplifier considérablement d'une simple machinerie productrice d'ATP à un rôle majeur d'intégration métabolique au centre de la signalisation cellulaire et de la décision des grandes orientations (mort cellulaire, différenciation, etc.). L'objectif scientifique consiste à privilégier des approches systémiques dans l'étude du métabolisme, de la nutrition et de leur relation avec la santé.

Programmes libres.

Si ces trois directions représentent des axes thématiques qui concernent des avancées décisives dans le domaine concerné, il est clair que de nombreux autres champs thématiques méritent d'être mentionnés pour leur qualité, leur lisibilité ou leur intérêt stratégique. Plutôt que de faire une liste plus ou moins exhaustive de ces différentes thématiques, il convient de préciser que toute bonne recherche créative et compétitive au meilleur niveau doit pouvoir s'exprimer et être représentée dans les thématiques de l'ITMO CMN.

7 – Défis technologiques et organisationnels

Constitution de ressources partagées permettant des phénotypages à haut débit.

L'arrivée des technologies « à haut débit » permet l'obtention de connaissances qui sont incontournables pour la compréhension de la complexité des systèmes biologiques et donc des relations entre nutrition et santé. Si les outils de haut débit sont disponibles et performants, dans leur ensemble, la progression des connaissances dans ce domaine se heurte à trois types de difficultés : (i) le phénotypage à large échelle des objets ou individus étudiés ; (ii) le partage et la mise en réseau des ressources et (iii) le traitement des données.

1) La nécessité de mettre en place des plates-formes partagées permettant le phénotypage des populations ou objets étudiés avec une profondeur et un débit suffisants est réellement un enjeu majeur. En effet qu'il s'agisse de génomique ou métagénomique, de protéomique, de métabolomique, de phénotypage sensoriel ou clinique l'utilisation à large échelle de ces données descriptives repose totalement sur la qualité des informations recueillies. De ce fait, le phénotypage devient un enjeu majeur dès lors qu'il nécessite haut débit et grande profondeur.
2) Le partage et la mise en réseau des ressources représentent un autre enjeu stratégique pour augmenter la lisibilité et l'efficacité des investissements matériels comme humains, mais aussi permettre un

partage optimal des données, dans des conditions bien définies, afin d'en accroître l'utilisation.

3) Cependant l'enjeu majeur, partagé par de nombreux autres champs disciplinaires, est représenté par les capacités de **traitement et d'analyse des données** (bioinformatique, modélisation, statistiques).

Constitution de réseaux de recherche.

La nécessité de constituer des pôles thématiques et opérationnels est une véritable nécessité mais il importe simultanément de ne pas « confisquer » les thématiques et de conserver des capacités d'émergence suffisante, par exemple propices à l'interdisciplinarité. Ceci peut passer par la constitution de réseaux thématiques, structurés et reconnus, permettant aux chercheurs juniors et seniors de se côtoyer, avec deux objectifs majeurs : le partage de connaissances et de leur analyse critique et l'ingénierie de projets afin d'améliorer la pertinence et l'efficacité des outils de recherche qui deviennent de plus en plus lourds et couteux. Cette activité pouvant être éventuellement comptabilisée comme une activité scientifique à part entière et de ce fait être évaluable et évaluée. L'institut CMN peut être le creuset de tels réseaux en les finançant et les évaluant afin de les faire évoluer si nécessaire.

Constitution/participation à des cohortes, constitution de biobanques.

L'objectif est de participer à (ou éventuellement de constituer) des cohortes de patients bien phénotypés en vue d'études concernant les déterminants du risque nutritionnel (identification des sujets à risque), la sensorialité et comportement alimentaire, les maladies chroniques, les essais thérapeutiques. Un autre objectif est de mettre en place une structure centralisée ou en réseau facilitant les accès à des biopsies ou à des prélèvements effectués au cours des suivis de cohortes en cohérence avec les initiatives étrangères dont la UK Biobank.

8 – Dimension européenne

La dimension européenne est bien prise en compte dans ce domaine (nombreux contrats FP6 et 7) au moins en ce qui concerne certains aspects (aliment, nutrigénomique, obésité…). Elle est certainement à renforcer pour d'autres et également en ce qui concerne les grands équipements (mise en réseau des plates formes et des cohortes par exemple).