

Stratégie nationale de recherche de l'ITMO IHP

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

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

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

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

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

Depuis 2012, les investissements d'avenir ont modifié l'environnement de la recherche. Les laboratoires de l'IHP ont directement bénéficié de la mise en place d'un IHU en immunologie / génétique, de deux démonstrateurs en vectorologie clinique et en immunologie, de quatre équipex en immunologie, de deux infrastructures pour les biothérapies cellulaires et d'une en immunologie, d'un IRT en immuno-infectieux, d'une participation à la mise en place de cohortes nationales, de douze Labex, et d'un nombre similaire de structures dans d'autres thématiques liées à l'immunologie (diabète, cancer, anti-infectieux). En revanche, la thématique de la transplantation, qui reste l'ultime solution pour remplacer un organe défaillant, n'a pas été soutenue à la hauteur des enjeux de santé publique. Un véritable IHU doté de personnel et de moyens financiers adéquats permettrait de combler cette insuffisance.

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

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

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

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

Formation

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

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

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

Structuration IHP-Europe

Les équipes de l'IHP ont coordonné 11 projets du FP7 et l'IHP est conscient de la nécessité de participer ET de coordonner de grandes études européennes en réponse aux appels d'offres d'Horizon 2020. Cependant, plusieurs limites et obstacles à cette participation, le plus souvent d'ordre administratif, ont été identifiés et pourraient être levés par un effort commun des organismes membres d'aviesan. Le premier obstacle réside dans le choix des thématiques des appels d'offre au niveau européen. L'expérience indique que le lobbying auprès de l'Europe favorise la parution d'appels d'offre très ciblés qui pourraient intéresser des disciplines relevant de l'IHP et la France est faible dans ce type de lobbying. Au niveau des équipes, la coordination d'un projet européen de grande ampleur

demande une logistique adaptée qui n'est pas fournie par les administrations dont dépendent ces équipes. Ainsi, les cellules Europe des principaux EPST, des universités et AP-HP sont insuffisamment dotées de personnels anglophones. L'absence de coordination entre les différentes administrations, et en particulier, le renvoi des demandes de promotion des études cliniques de l'un à l'autre a pour conséquence de faire perdre un temps précieux aux chercheurs et d'augmenter le risque de devoir reverser de l'argent à l'UE. L'IHP peut aider à la constitution de réseaux thématiques européens dans le but de répondre aux appels d'offres de recherche Horizon2020

Relations avec les industries & valorisation des résultats de recherche

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

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

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

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

I. Etat des lieux en Immunologie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

II. Etat des lieux en Allergologie

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

Enjeux médicaux et de santé publique en allergologie: La prévalence et de la sévérité des maladies allergiques, en particulier l'asthme, la dermatite atopique et les allergies alimentaires, ont augmenté et continuent à augmenter de façon exponentielle dans les pays développés principalement, mais pas uniquement. Les allergies sont reconnues par l'OMS comme un des problèmes de santé publique majeurs. La plupart des traitements de l'allergie sont symptomatiques et, parce qu'on en connaît mal les causes, on ne dispose pas de véritables traitements étiologiques.

Enjeux scientifiques en Allergologie :

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

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

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

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

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

Priorités scientifiques en allergologie :

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

III. Etat des lieux en Hématologie

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

1. Enjeux scientifiques de l'hématologie

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

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

2. Enjeux médicaux et de santé publique

Contrairement aux opinions répandues, les maladies hématologiques sont très fréquentes tant pour les maladies génétiques (la drépanocytose et les thalassémies sont les maladies génétiques les plus fréquentes) que pour les cancers, les hémopathies malignes représentant plus de 15% de tous

les cancers. De plus, la fréquence des hémopathies malignes augmente de manière exponentielle avec l'âge au-delà de 60 ans ce qui place l'hématologie comme un système modèle pour étudier le vieillissement et ses conséquences pathologiques.

Points forts de la recherche en hématologie en France

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

Points faibles de la recherche en hématologie en France

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

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

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

1. L'ensemble de l'hématologie soit regroupé dans les structures d'évaluation des EPST et que l'enseignement de l'hématologie à l'université commence dès le 2ème cycle.
2. L'accès de médecins à la recherche en hématologie soit facilité.
3. L'hématologie s'ouvre aux mathématiques, physique, chimie et bioinformatique
4. Des partenariats avec l'industrie pour des criblages à haut débit et pour la génération ou l'amplification de cellules souches fonctionnelles soient facilités.
5. Le développement d'une recherche à l'interface de l'industrie pharmacologique.
6. Le développement d'une biologie intégrative en hématologie.
7. La recherche fondamentale en transplantation de cellules souches hématopoïétiques

IV. Etat des lieux en Hémostase

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

1. Enjeux médicaux et de santé publique

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

Les thromboses artérielles sont responsables des accidents cardiovasculaires aigus, cause majeure de morbi-mortalité. Si la fréquence des **infarctus** du myocarde tend à baisser dans les pays industrialisés, elle est en croissance rapide dans les pays en cours de développement. Les **accidents vasculaires cérébraux** d'origine thrombotique sont un problème de santé publique avec une morbidité très élevée, et sont notamment associés au vieillissement de la population. La **maladie thrombo-embolique** est également un réel problème de santé publique, d'autant qu'elle complique souvent d'autres pathologies: ainsi, les thromboses associées au cancer peuvent annihiler les efforts des thérapeutiques anticancéreuses, ou encore sont une complication fatale du diabète.

Par ailleurs, l'hémostase intègre *de facto* le vaisseau qui est sa niche biologique. Ainsi son champ d'action s'étend du maintien de la fluidité sanguine (balance hémorragies/thrombose), au remodelage tissulaire (cicatrisation, angiogenèse) avec une participation cellulaire particulièrement importante. Les données des études récentes mettent en évidence le rôle des plaquettes et de la

coagulation dans des processus de défense incluant l'**inflammation**, l'**immunité** et le **cancer**. Le dérèglement de ces interactions, en revanche, induit des effets délétères sévères (cas du sepsis par exemple).

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

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

2. Enjeux scientifiques de l'hémostase

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

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

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

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

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

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

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

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

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

V. Etat des lieux en Pneumologie

Enjeux scientifiques

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

Enjeux médicaux et de santé publique

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

Inventaire des forces et faiblesses en pneumologie

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

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

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

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

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

III. Propositions en pneumologie

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

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

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

VI. Etat des lieux en dermatologie

Enjeux médicaux et de santé publique

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

Enjeux scientifiques en dermatologie

1. Privilégier la biologie cellulaire : étude des kératinocytes et des cellules-souches épidermiques, des mélanocytes, cellules de Langerhans, cellules de Merkel, fibroblastes dermiques,

mastocytes, sous-populations lymphocytaires et monocytaires résidentes, cellules épithéliales annexielles ; étude de leurs interactions ; étude de leurs rôles dans la cicatrisation, le vieillissement cutané, la physiopathologie des maladies cutanées.

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

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

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

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

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

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

Mesures recommandées en dermatologie

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

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

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

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

5. Recréer un enseignement spécialisé de haut niveau, type M2R national, doté d'un nombre conséquent de bourses de thèse ; soutenir le « Cours de Biologie de la Peau » (Lyon) et étendre son audience ; inciter les internes dermatologues à la recherche (année recherche, M2R, mobilité inter-CHU, ...).

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

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

VII. Etat des lieux en transplantation et en thérapies cellulaire et génique

Les biothérapies cellulaires comprennent l'ensemble des interventions thérapeutiques utilisant des cellules isolées ou associées sous forme de tissu, de biomatériaux ou d'organe et la thérapie génique implique l'utilisation de virus ou micro-organismes à visée thérapeutique. Initialement imaginée pour traiter les maladies héréditaires, la thérapie génique a vu son champ d'application

s'élargir avec son utilisation dans le traitement du cancer et des maladies infectieuses. Le champ des biothérapies comprend la transplantation, la transfusion sanguine, les thérapies cellulaires et tissulaires utilisant des cellules différenciées, des cellules génétiquement modifiées ou des cellules souches adultes, pluripotentes induites ou embryonnaires. Ainsi, les recherches dans ces domaines ont permis des révolutions conceptuelles notamment dans les domaines de l'embryologie, l'immunologie, la cancérologie, la génomique et plus récemment la régénération cellulaire. Les recherches en biothérapies sont donc une opportunité unique d'un continuum optimisé bi-directionnel entre science fondamentale et expérimentation clinique.

Forces en présence

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

Faiblesses

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

Prospectives et mesures recommandées

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

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

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

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

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

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

Les CIC-BT sont une opportunité importante de structuration et de recherche en biothérapies cellulaires. Ceux-ci doivent accélérer leurs maturations au travers d'une meilleure lisibilité de leurs

actions, d'interfaces plus efficaces avec les laboratoires de recherche et les industriels, d'une priorité à l'innovation et enfin d'un soutien plus marqué en matière de promotion, de valorisation et d'adaptation au cadre réglementaire.

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