



HAL
open science

INSERM - Rapport d'activité 2006 : les scientifiques de l'institut national de la santé et de la recherche médicale travaillent à améliorer la santé humaine

Institut National de La Santé Et de La Recherche Médicale (inserm)

► **To cite this version:**

Institut National de La Santé Et de La Recherche Médicale (inserm). INSERM - Rapport d'activité 2006 : les scientifiques de l'institut national de la santé et de la recherche médicale travaillent à améliorer la santé humaine. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM). 2006, 77 p., illustrations, graphiques. hal-01571755

HAL Id: hal-01571755

<https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01571755>

Submitted on 3 Aug 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



RAPPORT D'ACTIVITÉ

2006



Les scientifiques
de l'Institut national de la santé
et de la recherche médicale
travaillent à améliorer
la santé humaine



Inserm

SOMMAIRE

L'Inserm est le seul organisme public français entièrement dédié à la recherche biologique, médicale et en santé des populations. Ses chercheurs ont pour vocation l'étude de toutes les maladies humaines, des plus fréquentes aux plus rares.

03 AVANT-PROPOS



04 Rapport scientifique

05 L'INSERM : UNE DÉMARCHÉ DE RECHERCHE RÉSOLUMENT TOURNÉE VERS LE PATIENT ET SA MALADIE

- Une recherche fondamentale multithématique, ancrée dans la réalité clinique et la santé publique
- Une mission de valorisation et de diffusion des connaissances

13 FAITS MARQUANTS 2006 : DE NOUVELLES PISTES DE PRÉVENTION, DE DIAGNOSTIC ET DE SOIN

- Les traitements de demain
- Santé publique et prévention
- Nouveaux outils diagnostiques
- Pronostic et traitements à la carte

32 Accompagnement de la recherche

33 ORGANISER ET ÉVALUER LA RECHERCHE

- Département des ressources humaines (DRH)
- Département animation et partenariats scientifiques (DAPS)
- Département de la recherche clinique et thérapeutique (DRCT)
- Département de la politique régionale et européenne (DPRE)
- Département des relations internationales (DRI)
- Département de l'évaluation scientifique (DES)

51 GÉRER ET VALORISER LA RECHERCHE

- Département des affaires juridiques (DAJ)
- Département du système d'information (DSI)
- Département des affaires financières (DAF)
- Inserm Transfert

63 INFORMER ET COMMUNIQUER

- Centre d'expertise collective
- Comité d'éthique en recherche médicale et santé (Ermes)
- Département de l'information scientifique et de la communication (DISC)

70 PERSPECTIVES POUR 2007

- Recherche clinique
- Politique régionale et européenne
- Rayonnement international
- Évaluation scientifique
- Ressources humaines
- Système d'information
- Affaires financières
- Affaires juridiques
- Valorisation
- Expertise collective
- Information et communication



L'année 2006 a été celle de la mise en œuvre de la loi de programme pour la recherche, votée en avril. Cette étape a été décisive pour les grands choix de la politique de recherche et d'innovation de notre pays. Le Pacte pour la recherche a représenté pour l'Inserm l'occasion de mettre en synergie sa propre stratégie et les nouveaux instruments introduits par la loi.

Dans ce contexte, le dynamisme de l'Institut s'est exprimé à travers les nombreux projets retenus par l'Agence nationale de la recherche (ANR), par les pôles de compétitivité ou au sein des réseaux thématiques de recherche avancée (RTRA). Ces avancées témoignent de la bonne adaptation des outils innovants d'organisation, de gestion et de valorisation de la recherche que l'Inserm met en place depuis quelques années.

Car 2006 fut aussi l'occasion de poursuivre la stratégie de l'Institut autour de ses quatre objectifs prioritaires :

- la définition de nouveaux profils de carrière, en équilibre entre un statut français parfois trop conservateur et des modèles étrangers souvent trop axés sur l'emploi temporaire ;
- la mission d'assurer et renforcer le continuum entre la recherche fondamentale, la recherche clinique, l'application thérapeutique et la santé publique ;
- le développement scientifique, médical et éthique résolument ouvert au contexte européen et international ;
- le partenariat industriel, le transfert technologique et la valorisation de la recherche, à travers des innovations diagnostiques et thérapeutiques au service du patient.

Ces grandes orientations stratégiques serviront de base à la conclusion en 2007 d'un contrat d'objectifs entre l'Etat et l'Institut, sur ses objectifs scientifiques et organisationnels pour les cinq années à venir.

Christian Bréchet, Directeur général



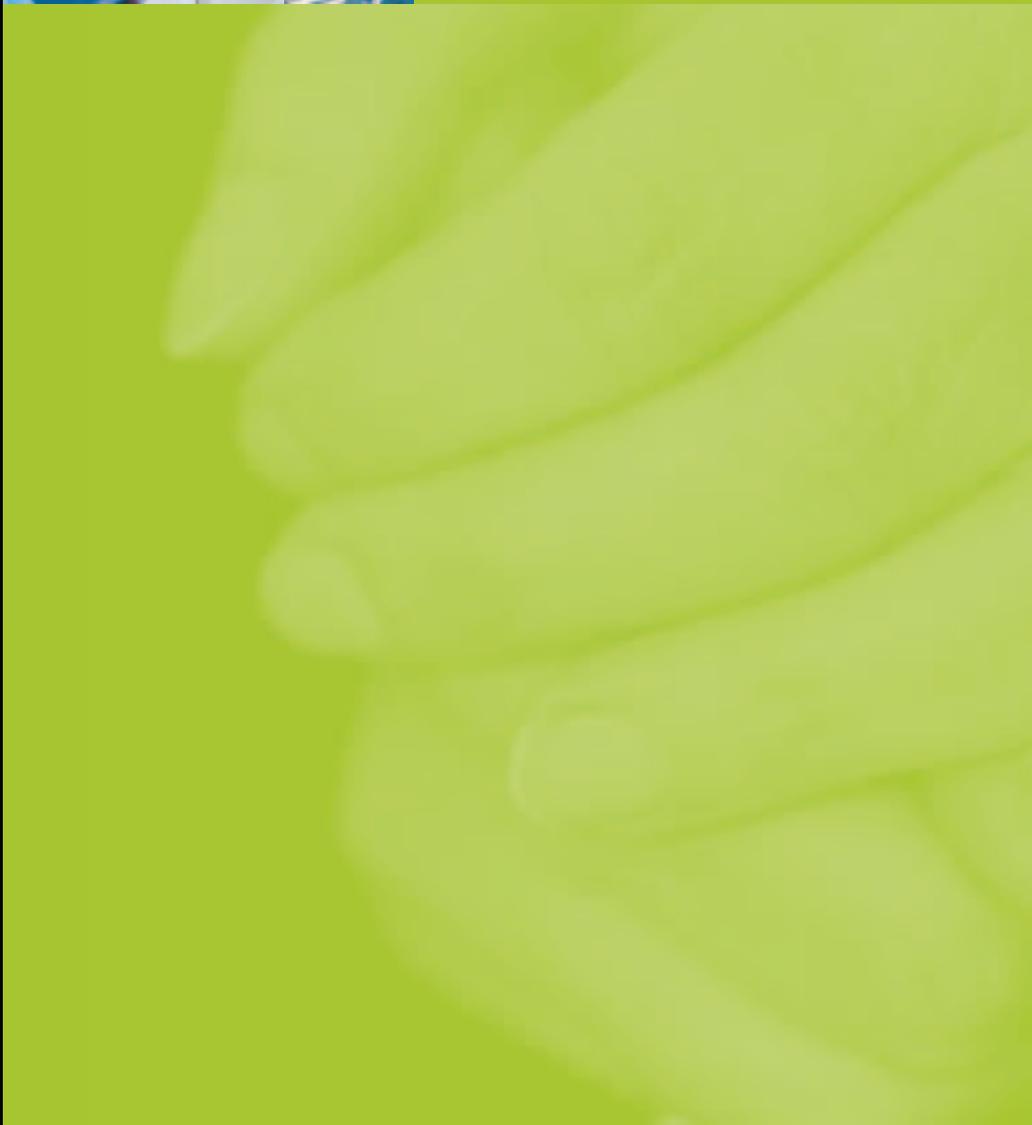
Inserm



RAPPORT D'ACTIVITÉ
2006
SCIENTIFIQUE



Les scientifiques
de l'Institut national de la santé
et de la recherche médicale
travaillent à améliorer
la santé humaine



L'INSERM : UNE DÉMARCHE DE RECHERCHE RÉSOLUMENT TOURNÉE VERS LE PATIENT ET SA MALADIE

- 06 UNE RECHERCHE FONDAMENTALE
MULTITHÉMATIQUE, ANCRÉE
DANS LA RÉALITÉ CLINIQUE ET
LA SANTÉ PUBLIQUE
- 11 UNE MISSION DE VALORISATION
ET DE DIFFUSION
DES CONNAISSANCES



Créé en 1964, l'Inserm est le seul institut public de recherche entièrement dédié à la recherche biomédicale et en santé publique. Il dispose pour cela d'atouts décisifs : un important potentiel de recherche fondamentale multidisciplinaire, un engagement fort vers la recherche clinique et en santé publique et des personnels motivés. Plus de 5 700 chercheurs, ingénieurs et techniciens appartenant à l'Inserm, et près de 2 500 hospitalo-universitaires travaillent dans ses laboratoires. Un réseau de partenaires lui permet d'initier et de développer des collaborations scientifiques, et de favoriser le transfert des connaissances produites vers les utilisateurs. L'Inserm s'implique fortement dans des activités de valorisation et de diffusion des connaissances, avec le souci constant d'utiliser les connaissances acquises et d'informer les patients et la société.



Une recherche fondamentale multithématique, ancrée dans la réalité clinique et la santé publique

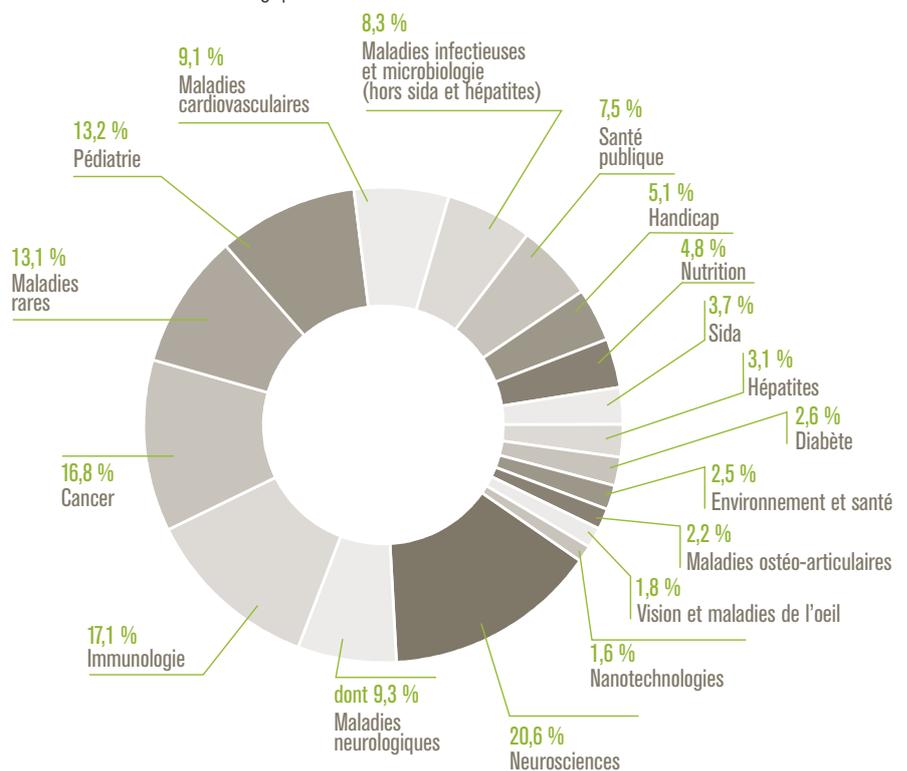
Les travaux mis en œuvre dans les laboratoires de l'Inserm s'intéressent à un large éventail de disciplines et permettent de développer, avec des approches diversifiées, des recherches sur la plupart des pathologies humaines, y compris les maladies rares.

L'Inserm est le creuset d'une alchimie complexe qui met en contact des individus et des structures de formation, d'objectifs et de sensibilité différents. Cette alliance lui permet, à partir de questions cliniques et de moyens expérimentaux pertinents, d'analyser les mécanismes fondamentaux impliqués et de dégager de nouvelles pistes pour la prévention, le diagnostic et le soin. Ces pistes peuvent être évaluées ultérieurement, notamment dans le cadre d'études menées dans des centres d'investigation clinique, créés en partenariat avec les hôpitaux. L'ensemble de ces études respecte les principes éthiques et les bonnes pratiques cliniques.

Des individus motivés

La recherche est avant tout affaire d'hommes et de femmes. La volonté de l'Inserm est d'attirer et retenir les meilleurs. Pour cela, l'Institut s'est doté d'une politique des carrières définie autour de deux axes

La dimension multidisciplinaire de la recherche à l'Inserm, traduite dans ce schéma par la répartition de l'engagement financier de l'Institut, est le reflet de son investissement dans l'ensemble des domaines des sciences biologiques et médicales.



NB : Un laboratoire étant souvent engagé dans plusieurs domaines de recherche, la somme des pourcentages présentés ici est supérieure à 100 %.

majeurs : l'un consiste à favoriser le retour de chercheurs français et la venue de chercheurs étrangers de grande notoriété, l'autre à assurer une formation de qualité aux étudiants qui travaillent dans ses laboratoires.

Des contrats d'interface, pour augmenter l'attractivité des carrières

Ces contrats ont pour objectifs de renforcer

le transfert des connaissances à la clinique, à la santé publique, à l'enseignement ou à l'industrie, ou de participer à la diffusion des connaissances vers la société. Ce dispositif peut aussi ouvrir la voie au développement de parcours de carrière européens, permettant à un chercheur Inserm de travailler à l'étranger en bénéficiant d'un contrat avec un hôpital ou une université étrangers.

UNE MALADIE RARE touche un nombre restreint de patients en regard de la population générale : sa prévalence est ainsi inférieure ou égale à 1/2 000, ce qui équivaut, en France, à un nombre de patients inférieur ou égal à 30 000. L'Inserm occupe de longue date une position phare dans la lutte contre les maladies rares, puisqu'il est à la tête de la *Task force* européenne éponyme et qu'il consacre près de 15 % de son activité à ce thème, avec un intérêt double. Il s'agit avant tout d'un intérêt compassionnel : près de la moitié de ces affections atteignent des enfants dès la naissance, et elles sont dans la majorité des cas graves, chroniques et évolutives, la survie des patients étant souvent en jeu. D'un autre côté, les recherches sur ces maladies rares peuvent également déboucher sur des découvertes applicables à des affections plus répandues, comme l'hypertension artérielle ou le diabète, maladies multifactorielles dont l'une des composantes peut reposer sur un mécanisme semblable à celui affecté dans une maladie rare. L'engagement de l'Inserm vis-à-vis des maladies rares ne se résume pas à la recherche menée par ses propres équipes, mais prend également une dimension d'information : l'Institut est ainsi à l'origine, avec la Direction générale de la Santé, de la création d'Orphanet qui, en plus de la production d'une base de données, européenne, sur les maladies rares et les médicaments orphelins, développe des produits d'information à destination des malades, de leur famille et de leurs soignants.

Des contrats (chercheurs juniors, Avenir) pour attirer les jeunes

S'il est fondamental de maintenir l'offre de positions permanentes afin de garantir que les projets pourront s'inscrire dans la durée, il est également essentiel, pour l'avenir de la recherche, de fournir aux jeunes la possibilité de démontrer leur valeur dans des conditions réelles.

L'Inserm propose à de jeunes chercheurs un véritable parcours professionnel leur permettant de développer un projet de recherche sur cinq ans, avec une évaluation à 3 ans, en bénéficiant des garanties dont disposent leurs aînés. Ce dispositif présente l'avantage de permettre aux lauréats de démontrer leur capacité d'autonomie et de s'assurer de leur désir de poursuivre une carrière dans la recherche, avant de poser leur candidature sur un poste permanent.

Des stages post-doctoraux à l'étranger

Dans le cadre d'une collaboration avec les *National Institutes of Health* américains, l'Inserm propose à de jeunes doctorants sélectionnés d'effectuer un stage post-doctoral, financé par les NIH, dans des laboratoires dont la qualité et la capacité d'accueil sont garanties. Ce dispositif est appelé à s'élargir à d'autres institutions, notamment européennes.

L'École de l'Inserm, pour renforcer les liens entre recherche et médecine

La formation et la participation accrue du milieu médical constituent un enjeu fondamental de la recherche biomédicale. L'Inserm propose à des étudiants en médecine ou en pharmacie, sélectionnés sur concours, d'accéder, dès le début de leurs études, à une formation à la recherche sanctionnée par un master. Ce dispositif s'inscrit dans la mise en place d'une filière *MD-PhD*. L'École de l'Inserm propose également une formation médicale à ses personnels non médecins, afin de les sensibiliser au transfert et à la recherche clinique. Enfin, l'Inserm cherche à favoriser l'intégration des médecins dans des unités de recherche, notamment par le biais des postes d'accueil pour internes et des contrats d'interface pour médecins hospitaliers ou hospitalo-universitaires.

Une organisation de la recherche en constante évolution

Pour servir au mieux sa mission, l'Inserm fait évoluer son organisation afin d'accroître l'efficacité de ses structures et son intégration dans les grands programmes de recherche nationaux et européens. Cette évolution s'inscrit également dans la mise en œuvre de partenariats forts avec les universités,

les hôpitaux, les autres EPST (CNRS, CEA et INRA, en particulier), ainsi qu'avec les associations de malades. L'ensemble de ces partenariats est fondé sur la notion d'échanges, et sur la prise en compte de la demande sociétale et celle des malades.

Un renforcement de la masse critique des laboratoires

L'équipe est l'élément clef de la recherche biomédicale, et c'est de l'acuité de la sélection des équipes et de l'attention portée à leur renouvellement que dépendra la qualité de la recherche de demain. Pour accroître leur efficacité, ces équipes doivent se rassembler pour obtenir une masse critique scientifique et opérationnelle. C'est l'objectif de la politique de centres de recherche initiée depuis quelques années par l'Institut.

Une mutualisation des plateformes de recherche

L'Inserm est, avec le CNRS, l'INRA et le CEA, partie prenante du comité RIO

UNE PLATEFORME permet le regroupement, sur un même site, des équipements et des moyens humains destinés à offrir à une communauté d'utilisateurs des ressources technologiques de haut niveau. Les domaines couverts par ces structures sont, en sciences du vivant, au nombre de six : séquençage, transcriptome, protéome ; imagerie *in vivo*, imagerie cellulaire, microscopie électronique ; animaleries, explorations fonctionnelles, expérimentations végétales ; banques et collections ; biologie structurale ; bio-informatique. Ces structures veillent à répondre aux critères de la charte des plateformes, comprenant notamment l'ouverture à la communauté scientifique, la réalisation d'activités de recherche propres, une démarche de qualité type ISO 9001 et des activités de formation et de valorisation.

(réseau interorganismes). Ce réseau permet de mutualiser les efforts financiers et les ressources humaines des établissements de recherche autour de plateformes technologiques.

Des programmes de recherche conjoints à l'échelle nationale

L'Inserm a pris l'initiative de plusieurs programmes nationaux de recherche, véritables *task forces* associant à des chercheurs et médecins spécialistes d'un domaine, issus du secteur public ou privé, des représentants de la société civile : associations de malades ou caritatives, fondations, caisses d'assurance maladie, mutuelles... Au nombre de huit aujourd'hui, ces programmes nationaux de recherche s'intéressent aux principaux problèmes de santé, notamment à ceux liés à l'allongement de la longévité et à la modification des modes de vie : maladies cardiovasculaires, diabète, nutrition, maladies ostéo-articulaires, hépato-gastro-entérologie, reproduction-endocrinologie, dermatologie et organes sensoriels.

Un soutien à la recherche clinique

L'Inserm est également promoteur d'essais et d'investigations cliniques dans tous ses domaines de compétences : physiopathologie, prévention et diagnostic. Un département a été créé pour encadrer et soutenir cette activité. Il assure aux investigateurs travaillant dans les unités de l'Institut une aide au montage d'essais cliniques et à leur présentation devant les différentes autorités de régulation.

Les centres d'investigation clinique, créés avec la même logique de mutualisation, il y a plus de dix ans, avec les centres hospitaliers universitaires (CHU) et le soutien du ministère de la Santé, constituent un outil

majeur pour la recherche clinique. Aujourd'hui mis en réseau, ils offrent, en partenariat avec les CHU, les centres de lutte contre le cancer et certaines universités, un support logistique et technique à des projets de recherche sur l'homme, ouverts aux unités Inserm, aux services hospitaliers et aux industriels.

En parallèle, l'Inserm soutient la constitution et le suivi de cohortes à des fins épidémiologiques, ainsi que la création de centres de ressources biologiques permettant, à travers l'organisation de collections d'échantillons biologiques, la mise à disposition de matériel d'étude pour la recherche.

Un partenariat d'exception avec les patients

Depuis trois ans, l'Inserm renforce sa politique de dialogue et de partenariat avec les associations de malades. La Mission Inserm-Associations veille à inscrire le rôle des patients et de leur famille dans la politique

de recherche de l'Institut, notamment par leur présence au sein du comité d'orientation stratégique de plusieurs programmes nationaux de recherche.

Une ouverture vers l'international

L'Inserm mène une action volontariste pour s'inscrire dans la dynamique de mondialisation.

Une présence renforcée dans le monde

L'Institut s'est attaché à développer, en liaison avec ses partenaires internationaux, des binômes laboratoires français-laboratoires étrangers (LEA ou LIA) et des unités Inserm à l'étranger. Le positionnement international de l'Inserm est aujourd'hui une réalité.

Une participation croissante aux programmes européens ou mondiaux

La participation de l'Inserm aux programmes du 6^e PCRDT (Programme cadre de recherche et de développement technologique) a été particulièrement importante. Elle a impliqué 127 équipes Inserm, dont 32 coordinatrices de projets.

L'Inserm est également l'instigateur de la mise en réseau des centres de recherche clinique au niveau européen, et participe à la réflexion actuelle sur l'ouverture des programmes communautaires aux infrastructures de recherche dans le domaine biomédical. Il collabore également au suivi du développement de la plateforme technologique européenne *Innovative medicine initiative*.

L'Institut a parallèlement rencontré des succès importants dans le cadre du programme Euryi, dont l'objectif est de soutenir les projets de jeunes chercheurs post-doctorants d'un très haut niveau scientifique, en leur offrant l'opportunité de constituer une équipe de grande visibilité

LA MISSION INSERM-ASSOCIATIONS

a pour vocation de renforcer les liens entre la recherche et les associations de malades, de personnes handicapées et de leur famille, avec l'objectif de prendre en compte leurs demandes et leur avis, de la définition des programmes de recherche jusqu'à la diffusion des connaissances acquises. Les actions mises en œuvre prévoient une participation des associations aux comités d'orientation stratégique des programmes de recherche et aux instances évaluant les dossiers d'essais cliniques ; des formations spécifiques, dispensées par l'Inserm, leur permettent de s'approprier les concepts et méthodologies de la recherche, et de faciliter ainsi leur dialogue avec les chercheurs et cliniciens ; enfin, l'information des patients est privilégiée grâce à la création d'un site web dédié à la Mission Inserm-Associations et grâce à l'organisation régulière de rencontres entre les partenaires concernés.

L'implantation de l'Inserm à l'international lui permet aujourd'hui d'être présent sur l'ensemble des continents de l'hémisphère nord.



internationale. En 2006, deux nouveaux lauréats ont été récompensés, portant leur nombre à six au total depuis 2004.

Les actions en faveur de la mobilité internationale des chercheurs connaissent aujourd'hui une nouvelle impulsion avec la signature récente, par l'Inserm, de la Charte européenne des chercheurs et du Code de conduite pour le recrutement des chercheurs. L'Inserm prépare également l'ouverture à l'Europe du dispositif des contrats d'interface chercheurs.

Enfin, au niveau mondial, l'Inserm collabore avec les NIH sur plusieurs thématiques développées dans le cadre de programmes nationaux de recherche (sur les maladies cardiovasculaires, notamment) ou d'actions thématiques concertées (par exemple sur l'alcool).

Une évaluation de qualité

L'Inserm fait évoluer ses procédures d'évaluation et l'internationalise en ayant,

de plus en plus, recours à des experts européens. Cette évaluation prend en compte les différents aspects du travail des chercheurs, la qualité et l'originalité de leur projet, la production scientifique (avec un recours accru aux analyses bibliométriques), la qualité de la formation des jeunes, le transfert des connaissances dans et en dehors du monde académique et les applications issues des recherches.

Des résultats à la hauteur de l'investissement consenti

L'Inserm produit un nombre de publications d'excellence comparable à celui du *Medical Research Council* (MRC) britannique ou des *National Institutes of Health* (*intramuros*) (NIH) américains, comme en témoigne le tableau ci-dessous.

Indice H et présence au Top 1 % : comparaison internationale

	1996	2000	2005	1995-2005
	Indice H	Indice H	Indice H	Top 1 %
NIH	166	153	47	-
Inserm	145	110	37	535
MRC	142	113	36	513

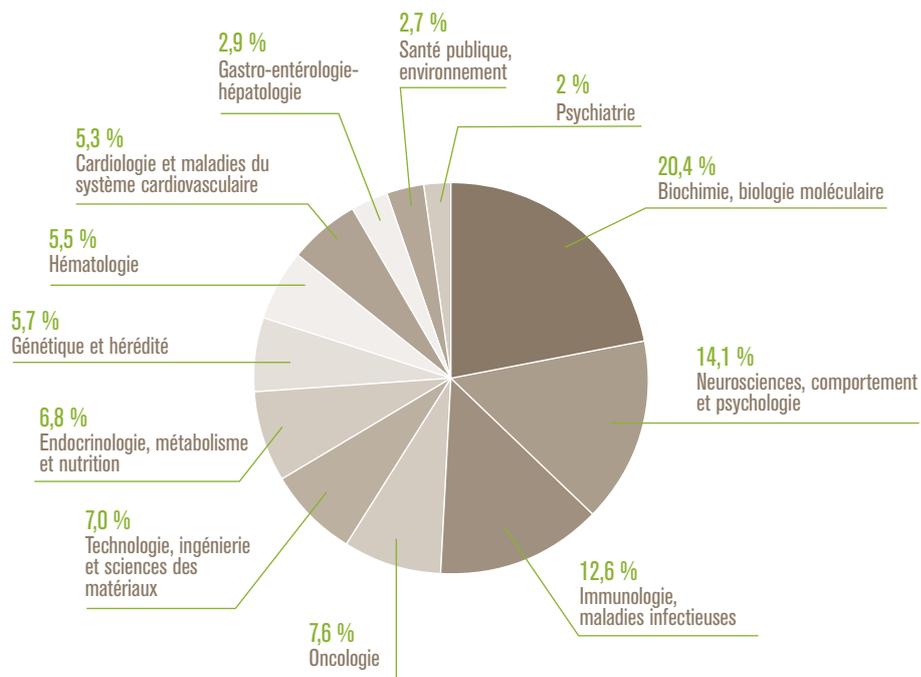
L'indice H correspond au nombre n d'articles cités au moins n fois.

Le Top 1 % correspond, par domaine de recherche et par année, au 1^{er} centième des publications classées par fréquence de citation.

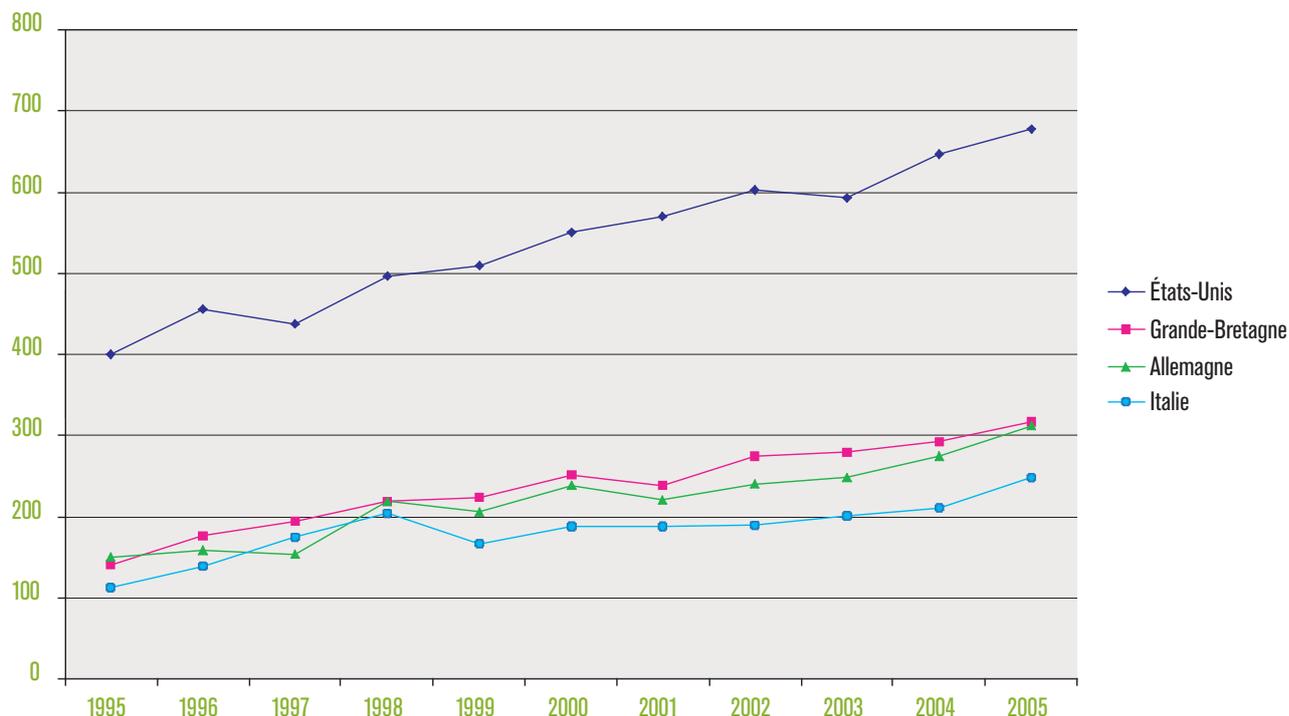
L'Inserm a publié 5 738 articles en 2006, notamment dans les domaines où l'Institut a une spécificité importante : neurosciences et immunologie, mais aussi oncologie et endocrinologie-métabolisme-nutrition.

Il importe également de souligner que l'ouverture de l'Inserm à l'international se traduit de façon très claire au niveau des publications, qui montrent un nombre croissant de travaux réalisés en collaboration avec de nombreux partenaires étrangers.

Répartition (%) 2006 des publications par grandes thématiques (sous-domaines ISI)



Évolution 1995-2005 des publications collaboratives de l'Inserm avec ses principaux partenaires internationaux



Une mission de valorisation et de diffusion des connaissances

La mission de l'Inserm ne se limite pas à la production de connaissances, mais s'étend aussi à leur valorisation, *via* un transfert vers la clinique, l'industrie et les pouvoirs publics. L'Institut s'implique également dans la diffusion de l'information scientifique et médicale, acquise dans ses laboratoires, vers la société civile. L'ensemble s'inscrit dans une nécessaire réflexion éthique liée, notamment, à l'accélération actuelle des avancées scientifiques.

Une politique volontariste de valorisation de la recherche

Créée en 2001, Inserm Transfert a pour mission d'établir une collaboration entre des équipes de recherche de l'Inserm et des industriels, afin de promouvoir le développement de produits de santé issus de leurs découvertes. Cette filiale privée de l'Inserm aide les chercheurs à établir la preuve de concept de leur innovation, étape indispensable pour passer d'un concept émergent, issu de la recherche, au développement de méthodes

LA PREUVE DE CONCEPT

apporte la confirmation de la faisabilité technique et économique d'une invention. Cette étape consiste, par exemple, à apporter la preuve expérimentale, sur un modèle animal reconnu, qu'un candidat médicament peut concrètement atténuer ou corriger une pathologie définie. Dans une industrie où une molécule sur 100 000 devient finalement un médicament, les étapes de preuve de concept sont autant d'écueils que les chercheurs parviennent à franchir plus aisément avec l'aide d'Inserm Transfert. Cette démarche d'accompagnement permet aux équipes de recherche de l'Inserm de porter davantage de projets de recherche à leur terme, afin d'aboutir à une meilleure offre de soins : le transfert de la recherche fondamentale au chevet du patient devient plus encore une réalité.

ou de produits innovants. Elle intervient pour le dépôt des brevets et pour la recherche de partenaires industriels. À terme, les développements et les études complémentaires permettent de renforcer la protection et l'exploitation de la découverte et d'en faciliter la valorisation, soit par un transfert vers un partenaire industriel, soit par la création d'une entreprise attractive pour des investisseurs. Cette activité reçoit aujourd'hui un écho très favorable, à la fois dans la communauté scientifique et chez les industriels.

Les activités d'expertise

L'Inserm développe depuis près de quinze ans une activité d'expertise destinée aux pouvoirs publics et aux décideurs privés

L'EXPERTISE COLLECTIVE fournit aux partenaires de l'Inserm un éclairage scientifique réalisé à partir de l'analyse critique de la littérature internationale. La synthèse qui en est faite, ainsi que d'éventuelles recommandations, permettent de guider les décideurs dans la définition de leurs actions de recherche, de prévention et de soins. Au-delà de cette réponse donnée aux commanditaires, les rapports d'expertise font également l'objet d'un débat avec les professionnels du domaine concerné et d'une diffusion, sous une forme vulgarisée, vers un plus large public.

(ministères, offices parlementaires, caisses d'assurance maladie, associations, mutuelles, industriels...). De nombreuses expertises, qui constituent des documents d'aide à la décision, ont été produites pour répondre à leur demande.

Un souci constant d'informer

Le renforcement des liens entre sciences et société est une préoccupation forte de l'Institut. Au-delà de sa présence auprès des médias et sur des manifestations

destinées au grand public (Fête de la science, salons du livre ou de l'éducation...) ou aux professionnels (Carrefour européen des biotechnologies, salons médicaux...), l'Inserm a imaginé des actions qui lui sont propres.

Les Cafés Santé Inserm sont organisés autour de la rencontre, sur un thème précis, de chercheurs, praticiens hospitaliers, personnalités des domaines de l'éthique, de la santé publique, de la sociologie, du monde industriel ou économique, représentants d'association de malades ou, enfin, personnes simplement intéressées. Ces débats sont nés du souhait de l'Institut que s'instaure un dialogue entre personnes partageant, à titre professionnel ou personnel, des préoccupations communes en termes de recherche en santé.

Les Réseaux Inserm Jeunes sont, quant à eux, destinés aux jeunes de 15 à 20 ans intéressés par la recherche médicale. Encadrés par une équipe d'animation, ils abordent, tout au long de l'année, les grandes problématiques de la recherche en santé, de ses approches les plus fondamentales à ses implications économiques, sociologiques et éthiques. Ils s'informent en découvrant les métiers de la recherche et en s'initiant à la démarche scientifique, se forment en menant une réflexion personnelle et collective sur les progrès de la recherche biomédicale et de ses applications en santé, et communiquent en menant des actions concrètes de diffusion des connaissances vers le grand public.

Une préoccupation éthique

L'Inserm s'est également engagé dans une réflexion éthique liée à son activité de recherche dans le domaine biomédical. Le comité Ermes a pour missions de favoriser l'intégration de la réflexion éthique à la pratique de la recherche biomédicale, de

sensibiliser et former le personnel de recherche au questionnement éthique et d'être un acteur, à part entière, du dialogue entre la communauté scientifique et médicale de l'Inserm et la société.

L'importance prise aujourd'hui par le **QUESTIONNEMENT ÉTHIQUE** reflète à la fois les évolutions de la recherche biomédicale et le souhait de la société de s'y impliquer. Et l'actualité, ces dernières années, a largement alimenté la réflexion autour de l'éthique en santé - recherches sur les cellules souches, mise sur le marché de tests génétiques, notion de déterminisme génétique dans le domaine du handicap ou des maladies complexes, en particulier celles qui affectent le comportement, menaces de pandémies virales, mais aussi autour de l'intégrité scientifique, des conflits d'intérêts des équipes de recherche . . . Parallèlement, l'Inserm anime une démarche de réflexion prospective, notamment autour des enjeux éthiques des relations entre la recherche et les associations de malades, et de la communication scientifique à destination de la société.

FAITS MARQUANTS 2006 : DE NOUVELLES PISTES DE PRÉVENTION, DE DIAGNOSTIC ET DE SOIN

14 LES TRAITEMENTS DE DEMAIN

24 SANTÉ PUBLIQUE ET PRÉVENTION

27 NOUVEAUX OUTILS
DIAGNOSTIQUES

29 PRONOSTIC ET TRAITEMENTS
À LA CARTE



Ce chapitre propose un choix de publications, brevets, essais cliniques, projets européens et contrats Avenir, témoins de l'effort de recherche de l'Institut. Cette sélection a été, pour cette année, guidée par le souhait de mettre en avant le continuum entre la recherche fondamentale et ses retombées dans le domaine de la santé, aussi bien sur le plan thérapeutique que diagnostique ou pronostique.



LES TRAITEMENTS DE DEMAIN

L'interféron au cœur du syndrome de Sjögren

Gottenberg JE, et al. *Proc Natl Acad Sci* 2006 ; 103 : 2770-5

Le syndrome de Sjögren est une maladie auto-immune systémique, qui se caractérise principalement par une sécheresse très invalidante de la bouche et des yeux, ainsi que par des douleurs diffuses, une inflammation des articulations, une grande fatigue et l'atteinte de différents organes (peau, poumons, reins, cerveau...). Primitif ou secondaire à une autre maladie auto-immune, il est également associé dans 5 % des cas au développement d'un lymphome à cellules B non hodgkinien. Son caractère relativement commun explique le nombre important de travaux menés pour tenter d'expliquer les mécanismes physiopathologiques qui président à son apparition. Bien que cette maladie fasse clairement intervenir des facteurs génétiques et environnementaux, aucune forme familiale n'a encore pu être isolée, ce qui limite l'intérêt de cartographier le génome à la recherche de gènes particuliers.

Une équipe emmenée par Xavier Mariette (unité Inserm 802, Le Kremlin-Bicêtre) s'est attachée à élucider l'étiologie du syndrome de Sjögren en pratiquant une

analyse globale, comparative entre patients et sujets contrôles, des gènes exprimés dans un de ses organes cibles, les glandes salivaires. Les résultats montrent que ce syndrome est associé à une augmentation de l'expression de 21 gènes inductibles par les interférons α ou γ , et par une diminution de l'expression de deux protéines impliquées, quant à elles, dans l'inhibition de l'inflammation. Parmi les protéines dont le niveau d'expression est augmenté, on retrouve notamment deux récepteurs *Toll-like* et trois membres de la famille IFITM (*interferon-induced transmembrane protein*), ainsi que la protéine BAFF (*B-cell activating factor of the TNF family*), également surexprimée dans les cellules épithéliales oculaires des sujets malades. TLR9, l'un des facteurs surexprimés, est un récepteur de l'immunité innée présent à la surface des cellules dendritiques plamacytoïdes, et le marquage par immuno-histochimie d'échantillons salivaires a effectivement permis d'identifier la présence de ces cellules chez les patients, alors qu'elles sont absentes chez les sujets contrôles.

Ces résultats indiquent que le syndrome de Sjögren pourrait résulter de l'existence d'un cercle vicieux au cours duquel interagissent immunité innée (notamment

via une activation de certains TLR) et immunité adaptative (via l'activation des cellules dendritiques plamacytoïdes productrices d'interféron), aboutissant à l'installation et à la persistance d'un état inflammatoire. Dès lors, les pistes pour un traitement de cette maladie, aujourd'hui orpheline, semblent devoir s'orienter vers un blocage des effets de l'interféron, une inhibition de sa synthèse exposant en effet les patients à un risque infectieux ou cancéreux accru. Dans ce contexte, la protéine BAFF semble être un candidat prometteur, non seulement dans le traitement du syndrome de Sjögren, mais également dans celui d'autres maladies auto-immunes au cours desquelles son expression est augmentée.

XIAP, syndrome lymphoprolifératif et traitement du cancer

Rigaud S, et al. *Nature* 2006 ; 444 : 110-4

Le syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X (XLP) est une pathologie rare du système immunitaire. Il se traduit par une susceptibilité forte aux infections par le virus Epstein-Barr. Ce dernier, appartenant à la famille des herpès virus, provoque des mononucléoses infectieuses

et est impliqué dans certaines formes de cancer. Chez les enfants sains, l'infection par le virus Epstein-Barr est habituellement inoffensive, souvent asymptomatique. Mais chez sujets atteints par le XLP, elle se traduit par une mononucléose infectieuse fulminante et divers symptômes : syndrome d'activation macrophagique (lymphohistiocytose hémophagocytaire), hypogammaglobulinémie progressive, lymphomes. L'issue peut être fatale. L'équipe de Sylvain Latour (unité Inserm 768, Paris) a étudié une cohorte de 18 familles atteintes par le XLP. Le profil génétique des individus a révélé que trois familles ne présentaient pas les mutations du gène *SAP*, habituellement impliquées dans le XLP (60 % des cas). En revanche, les chercheurs ont identifié des mutations jusqu'alors inconnues du gène *XIAP*, qui code pour une molécule (*X-linked inhibitor of apoptosis*) impliquée dans la régulation de l'apoptose, c'est-à-dire la mort cellulaire. L'expression défectueuse du gène *XIAP* se traduit par des perturbations significatives dans la survie et la différenciation des lymphocytes T *natural killer*, dont le rôle est notamment de protéger l'organisme contre les infections. Cette étude montre qu'un défaut de *XIAP* peut entraîner l'apparition d'un syndrome lymphoprolifératif. Or *XIAP* a été considérée récemment comme une cible intéressante pour le traitement des cancers et des inhibiteurs de *XIAP* font même actuellement l'objet d'essais cliniques. Il faudra certainement être très vigilant sur l'existence possible d'effets secondaires de ces molécules.

Une bithérapie prometteuse pour combattre le cancer de la prostate

Annicotte JS, et al. *Mol Cell Biol* 2006 ; 26 : 7561-74

S'attaquer au cancer de la prostate, c'est lutter contre le cancer masculin le plus

fréquent et l'une des trois premières causes de mortalité par cancer chez l'homme. Aujourd'hui, la thérapie par inactivation du récepteur des androgènes constitue l'alternative à l'ablation de la prostate en cas de cancer hormonodépendant, situation la plus courante. Toutefois, de nombreux patients rechutent au décours du traitement et développent un cancer non hormonodépendant, rapidement progressif, à haut potentiel métastatique et, pour l'heure, incurable. Il devenait impératif de se tourner vers la recherche d'autres molécules impliquées dans la prolifération, l'apoptose et la différenciation cellulaires.

Un membre de la superfamille des récepteurs nucléaires d'hormones, PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor γ*), retient aujourd'hui toute l'attention. De fait, ce récepteur est surexprimé dans plusieurs types de tumeurs, dont celle de la prostate, et ses agonistes entraînent une inhibition de la prolifération et une augmentation de l'apoptose de cellules cancéreuses originaires du sein, de la prostate ou du poumon, notamment ; bien que leur mécanisme d'action soit encore mal connu (on connaît cependant leur interaction avec certaines cyclines, régulatrices du cycle cellulaire), ces ligands de PPAR γ semblent bien représenter une classe d'agents très prometteurs pour le traitement du cancer de la prostate.

Pourtant, le passage de la culture cellulaire à l'homme s'est accompagné d'une certaine désillusion : aucune des études menées n'a pu démontrer que le traitement par un agoniste de PPAR γ permettait d'améliorer le pronostic des patients cancéreux. Et pour cause : PPAR γ n'est activable par ses agonistes que si l'état de répression transcriptionnelle de la cellule est levé, par une inhibition de l'activité histone désacétylase. Lluís Fajas et ses collaborateurs (Équipe Avenir, unité Inserm 540, Montpellier) ont ainsi montré qu'un

traitement combiné « agoniste de PPAR γ (pioglitazone) + inhibiteur d'histone désacétylase (acide valproïque) » était plus efficace que chacun des agents isolés pour inhiber la croissance tumorale dans un modèle murin de xénogreffe de cancer de la prostate. Ce traitement combiné permet également de diminuer le potentiel invasif et métastatique de cellules tumorales par le biais d'une activation, par PPAR γ , du gène de l'E-cadhérine, une protéine notamment impliquée dans le maintien des jonctions adhérentes intercellulaires.

Ces résultats ouvrent des perspectives encourageantes pour le traitement du cancer de la prostate, qui atteint chaque année près de 40 000 nouveaux sujets en France.

Enfin une piste pour le traitement des métastases osseuses ?

Boucharaba A, et al. *Proc Natl Acad Sci* 2006 ; 103 : 9643-8

L'os est une localisation fréquente de métastases au cours de différents cancers, un phénomène qui s'accompagne d'une morbidité considérable en termes de douleur et de handicap. Si, à l'heure actuelle, la seule réelle prise en charge thérapeutique des métastases osseuses est palliative, et vise notamment à lutter contre la résorption osseuse déclenchée par la présence des cellules tumorales, c'est en raison de l'absence de molécules capables de s'opposer à la progression métastatique elle-même.

Olivier Peyruchaud et l'équipe d'Ahmed Boucharaba (unité Inserm 664, Lyon) se sont intéressés à l'acide lysophosphatidique (LPA), un lipide qui, sécrété par les plaquettes, porte une activité de type facteur de croissance et stimule *in vitro* la prolifération, la migration et l'invasion de cellules tumorales. Bien que son implication ait également été démontrée, *in vivo*, dans la formation des métastases osseuses au cours des cancers du sein ou de l'ovaire,

son mécanisme d'action restait jusque récemment en partie non élucidé.

Parmi les récepteurs du LPA exprimés par les cellules cancéreuses, c'est le type LPA₁ qui semble le principal responsable de son action sur la promotion des métastases et la destruction osseuses. De fait, sa mise sous silence ou son blocage entraînent une diminution de la charge tumorale, dans l'os comme dans les tissus mous, et de la résorption osseuse déclenchée par les cytokines pro-ostéoclastiques produites par les cellules tumorales.

L'utilisation d'agents antiplaquetaires pour contrer l'effet du LPA s'est révélée peu concluante, et même difficilement applicable chez des patients souffrant souvent de saignements liés à la toxicité plaquettaire des chimiothérapies qui leur sont administrées. La mise en évidence, ici, qu'une inhibition spécifique du récepteur LPA₁ permet de s'opposer aux interactions entre cellules tumorales et LPA, tout en épargnant les fonctions plaquettaires normales, constitue une avancée majeure. Ce traitement par un antagoniste du récepteur LPA₁, qui se traduit chez la souris par l'inhibition conjointe de la progression tumorale et de la synthèse des cytokines pro-ostéoclastiques, constitue un véritable espoir de disposer un jour d'une thérapie des métastases osseuses à visée curative.

Apoptose et leucémie aiguë myéloïde

Carvalho G, et al. *Oncogene* 2006 ; advance online publication 16/10/2006

Les syndromes myélodysplasiques (MDS) sont des affections clonales des cellules souches hématopoïétiques, qui présentent un trouble de différenciation aboutissant à un avortement intramédullaire des précurseurs myéloïdes et à des cytopénies sanguines. La

maladie évolue tardivement en leucémie aiguë myéloïde (AML), du fait de la suppression de la mort cellulaire programmée (apoptose) entraînant la prolifération clonale. L'équipe réunie autour de Guido Kroemer (unité Inserm 848, Villejuif) a analysé la manière dont l'activation du facteur de transcription NF- κ B dans les cellules blastiques infiltrant la moelle osseuse des patients conduit à l'arrêt de l'apoptose. Cette activation dépend elle-même du complexe protéique kinase IKK (IKK- α , - β et - γ), dont l'expression est régulée par le gène NEMO (*NF- κ B essential modulator*). Dans une culture de lignées cellulaires humaines MDS et AML (P39, MOLM13, THP1 et MV4-11), l'inhibition sélective de l'oligomérisation du sous-domaine IKK- γ conduit à restaurer l'apoptose défaillante et à bloquer l'apparition de la leucémie aiguë. Ce processus moléculaire représente donc une cible potentielle de futurs traitements, d'autant que l'utilisation de tels inhibiteurs sélectifs devrait limiter les effets secondaires du blocage de l'expression de la protéine IKK γ /NEMO.

Bloquer HSP70 pour renforcer la sensibilité des tumeurs à la chimiothérapie

Schmitt E, et al. *Cancer Res* 2006 ; 66 : 4191-7

La protéine de choc thermique HSP 70 (*heat shock protein 70 KDa*) inhibe le processus apoptotique en intervenant sur les voies dépendante et non dépendante de la caspase, par sa liaison aux protéines pro-apoptotiques Apaf-1 (*apoptotic protease activation factor-1*) et AIF (*apoptosis-inducing factor*), respectivement. Un grand nombre de cellules tumorales expriment de façon constitutive HSP 70, une expression qui, dans des cancers tels que celui du sein,

de l'endomètre ou du rein, ou dans les glioblastomes, est associée à une augmentation de la survenue de métastases, à une certaine résistance à la chimiothérapie et à la radiothérapie et, par là-même, à un pronostic défavorable.

L'équipe de Carmen Garrido (unité Inserm 517, Dijon) avait précédemment montré que le peptide synthétique ADD70, de séquence semblable à celle de la portion du facteur AIF impliquée dans son interaction avec HSP 70, était capable de neutraliser HSP 70 dans le cytosol et de rendre les cellules ainsi traitées plus sensibles, *in vitro*, à divers stimuli de mort. Cette fois, c'est *in vivo* que l'équipe a démontré le potentiel du peptide ADD70, dans des modèles animaux de cancer du côlon (rat) et de mélanome (souris) : l'expression du peptide ADD70 par les cellules tumorales injectées aux animaux retarde le développement de la tumeur et limite la formation des métastases. Ces phénomènes sont corrélés avec une infiltration plus importante des tumeurs par des lymphocytes CD8⁺, qui sont probablement responsables de cette moindre formation tumorale. De plus, la sensibilisation des cellules tumorales à la chimiothérapie, précédemment observée *in vitro*, est confirmée *in vivo* dans ces modèles animaux : ADD70 renforce l'effet du cisplatine, mais également celui du peptide 17AAG, un inhibiteur de la protéine HSP90 impliquée dans le contrôle négatif de l'apoptose caspase-dépendante. Ce dernier, seul inhibiteur des HSP disponible, fait actuellement l'objet d'un essai thérapeutique de phase II, avec de premiers résultats encourageants dans le traitement du mélanome.

Le peptide ADD70, quant à lui, démontre ici un potentiel intéressant comme adjuvant de thérapies anticancéreuses, notamment dans le cadre du cancer du côlon ou du mélanome.

Lutter contre les maladies inflammatoires intestinales : la leçon des shigelles

Kim DW, et al. *Proc Natl Acad Sci* 2006 ; 102 : 14046-51; Arbibe L, et al. *Nat Immunol* 2006 ; 8 : 47-56

La shigellose, ou dysenterie bacillaire, est une des maladies diarrhéiques les plus sévères, à l'origine de 600 000 à un million de décès par an. Les bactéries responsables de cette maladie, les shigelles, envahissent les cellules épithéliales intestinales, puis le tissu constituant la muqueuse recto-colique, ce qui aboutit à une recto-colite aiguë marquée par une destruction tissulaire inflammatoire sévère.

L'équipe de Philippe Sansonetti (unité Inserm 786, Paris) a démontré que les shigelles pouvaient manipuler le profil de la réponse inflammatoire intervenant en première ligne de défense de l'hôte, afin de survivre dans l'épithélium intestinal. L'activation des gènes pro-inflammatoires dans la cellule de l'hôte dépend en grande partie d'une activation de la signalisation impliquant NFκB, une voie que les shigelles sont capables de bloquer à deux niveaux. D'une part, les bactéries injectent dans les cellules cibles, par le biais d'une « seringue moléculaire », la protéine OspG, qui maintient le facteur NFκB inactif au sein d'un complexe cytoplasmique. D'autre part, une seconde protéine injectée par la bactérie, OspF, agit au niveau du noyau en empêchant une des modifications épigénétiques (phosphorylation de l'histone H3) favorisant l'accès de NFκB à ses promoteurs cibles, et donc l'activation de gènes pro-inflammatoires essentiels à la réponse innée.

Il est alors tentant de transposer ces découvertes au traitement des maladies inflammatoires de l'intestin, comme la recto-colite hémorragique ou la maladie de Crohn, en mimant les stratégies mises

au point par les shigelles pour déjouer les défenses de son hôte humain.

Ralentir la cirrhose en bloquant un récepteur des cannabinoïdes

Teixeira-Clerc F, et al. *Nat Med* 2006 ; 12 : 671-6

Le nombre de décès liés aux complications d'une cirrhose est, en France, d'environ 14 000 par an. La cirrhose est secondaire à l'accumulation progressive d'une fibrose dans le foie, en réponse à une agression chronique d'origine alcoolique, virale (virus de l'hépatite B ou C) ou métabolique (stéato-hépatite non alcoolique). Si réduire ou supprimer l'accumulation de fibrose est bien le moyen de s'opposer au développement d'une cirrhose, cet objectif bute aujourd'hui sur l'absence de molécule « antifibrosante » dont l'efficacité ait été établie chez l'homme.

Or, il a été observé que la consommation quotidienne de cannabis par des patients atteints d'une hépatite chronique C accélère leur évolution vers la cirrhose. L'équipe de Sophie Lotersztajn (unité Inserm 581, Paris) a donc évalué le rôle d'une stimulation des récepteurs des cannabinoïdes dans la progression de la fibrose. Si les récepteurs CB1 sont fortement exprimés dans le foie des patients cirrhotiques, leur activation accélère chez la souris le passage à la cirrhose en raison d'une stimulation des cellules génératrices de fibrose.

À partir de là, les auteurs ont montré qu'une molécule antagoniste du récepteur CB1 ralentit la progression de la fibrose aussi bien dans trois modèles de fibrose hépatique que chez des souris invalidées pour le gène de CB1 (souris *Cnr1^{-/-}*). De là à envisager l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs du récepteur CB1 des cannabinoïdes pour traiter la fibrose associée aux maladies chroniques du foie, il n'y a qu'un pas.

L'hepcidine comme traitement de l'hémochromatose

Viatte L, et al. *Blood* 2006 ; 7 : 2952-8

L'hémochromatose est une maladie génétique caractérisée par une surcharge en fer liée à son absorption digestive non contrôlée. Maladie génétique parmi les plus fréquentes dans les populations occidentales, elle est responsable, à l'âge adulte, de sévères complications viscérales et métaboliques, parmi lesquelles cirrhose, cancer du foie, diabète, atteinte articulaire ou, encore, insuffisance cardiaque. L'hepcidine, quant à elle, est un peptide synthétisé par le foie qui agit en bloquant le passage du fer des cellules intestinales vers la circulation sanguine, ainsi que sa sortie des macrophages.

La synthèse de l'hepcidine diminuant en cas de carence en fer, et donc lors de besoins augmentés, l'équipe de Sophie Vaulont (unité Inserm 567, Paris) a testé l'hypothèse selon laquelle l'augmentation de la quantité d'hepcidine pourrait limiter la surcharge en fer au cours de l'hémochromatose. Une lignée de souris a été créée, chez qui la synthèse de l'hepcidine peut être contrôlée dans le temps : le croisement de cette lignée avec des souris hémochromatosiques a dès lors permis de mimer les effets d'un traitement par l'hepcidine chez un malade. Même lorsque la surcharge en fer est établie, la production d'hepcidine chez ces souris induit une modification de la répartition du fer qui s'accumule dans les macrophages, en lieu et place des hépatocytes ; cette accumulation est bien tolérée, à l'inverse de ce qui se passe pour les hépatocytes qui sont détruits par une surcharge en fer.

Cette correction de l'hyperabsorption intestinale du fer, ainsi que la réduction de sa toxicité, confirment et élargissent l'intérêt thérapeutique de l'hepcidine, ou de ses

inducteurs, dans le traitement des hémochromatoses communes. Cependant, une réduction prolongée de l'absorption du fer chez les patients leur fait courir le risque d'une carence et d'une anémie, et le maintien d'un équilibre entre la diminution de la surcharge et la carence devient dès lors crucial pour l'usage thérapeutique de l'hepcidine.

Vers un traitement du tremblement essentiel

Jeanneteau F, et al. Proc Natl Acad Sci 2006 ; 103 : 10753-28

Le tremblement essentiel est une maladie qui touche le plus souvent les mains et les bras, mais peut également atteindre la tête et la voix, celle-ci devenant « chevrotante ». S'il apparaît dès l'enfance, il peut compromettre l'apprentissage de l'écriture ; dans tous les cas, le patient court le risque d'être handicapé jusque dans la réalisation des gestes de la vie quotidienne. Cette affection est l'une des maladies neurologiques les plus courantes, puisque environ 300 000 personnes en sont atteintes en France. Enfin, il existe une forme familiale du tremblement essentiel, qui concerne près de la moitié des cas et se transmet, le plus souvent, de façon autosomique dominante. L'hypothèse d'un rôle du récepteur D3 de la dopamine dans la survenue du tremblement essentiel familial a été émise en raison de différentes observations : la diminution de son expression au cours de la maladie de Parkinson, et sa mutation (variant Ser9Gly) ou son fonctionnement augmenté dans certains troubles moteurs ; la localisation de son gène sur le chromosome 3, alors qu'une région potentiellement associée à la transmission de la maladie a été identifiée sur ce même chromosome ; enfin, sa distribution cérébrale dans des zones

impliquées dans le contrôle des mouvements. L'équipe de Pierre Sokoloff (unité Inserm 573, Paris) a donc étudié 30 familles françaises touchées par la maladie : chez 23 d'entre elles, le tremblement essentiel était effectivement cotransmis avec la mutation Ser9Gly du récepteur D3 de la dopamine. Cette association a été confirmée ultérieurement par les résultats d'une étude réalisée sur un échantillon important de sujets nord-américains réunis au sein d'une étude cas-témoin. Ce génotypage a également montré que les patients homozygotes, et donc porteurs de deux exemplaires mutés du gène, sont plus gravement atteints que les sujets hétérozygotes, le tremblement survenant plus précocement et les symptômes étant plus intenses. L'analyse montre que le récepteur muté est hyperactif (mutation « gain de fonction ») : il est plus sensible à la dopamine et son activation entraîne une augmentation des réponses intracellulaires, en termes de durée et d'intensité.

Dans ces conditions, le développement de molécules permettant d'inhiber totalement ou partiellement ce récepteur hyperactif est un espoir pour le traitement de cette forme familiale du trouble essentiel.

Aux origines de la douleur

Alloui A, et al. EMBO J 2006 ; 25 : 2368-76

Brûlure, coupure, piqûre, fracture, infection... toute lésion s'accompagne d'une réaction inflammatoire dont la douleur fait partie. Les nocicepteurs associés aux terminaisons périphériques des neurones sensoriels nous envoient un message de sensibilisation depuis la zone lésée.

L'équipe d'Alain Eschalié (unité Inserm 766, Clermont-Ferrand) s'est penchée sur les mécanismes moléculaires de la douleur, et plus particulièrement sur le rôle des

canaux potassiques TREK-1, de la famille K_{2p} . Ces canaux se comportent comme des détecteurs de la douleur, dont ils conditionnent le seuil de sensibilité dans les domaines mécaniques, thermiques et osmotiques. Les canaux TREK-1 sont particulièrement exprimés dans les neurones sensoriels de petit calibre du GRD (ganglion de la racine dorsale), peptidergiques ou non peptidergiques, où s'expriment également dans 40 % à 60 % des cas les récepteurs TRPV1, des canaux ioniques non sélectifs activés par la capsaïcine. Afin d'analyser les variations de la nociception en relation aux canaux TREK-1, l'équipe a observé la sensibilité à la douleur de souris invalidées pour leur gène (*TREK-1^{-/-}*). Celles-ci se sont montrées hypersensibles aux stimulations thermiques, entre 46 °C et 50 °C, mais avec une réponse déjà exacerbée à la chaleur entre 30 °C et 45 °C. Cette différence s'atténuait pour des seuils thermiques plus élevés. Les souris aux canaux potassiques désactivés ont également réagi de façon plus marquée au test des filaments de von Frey sur les afférences nociceptives cutanées. Dans les deux cas, les animaux invalidés ont montré une réaction exacerbée sur les seuils bas à modéré des stimuli thermiques et mécaniques, mais un comportement comparable à celui de leurs congénères non modifiés pour les seuils les plus élevés. Les canaux TREK-1 sont donc bien impliqués dans le seuil de détection de la douleur, à la limite des stimulations nocives. Une régulation anormale ou un fonctionnement déficient de ces canaux potassiques sont probablement associés à une grande variété d'états douloureux chez les êtres humains.

Cette meilleure compréhension des signaux moléculaires de la douleur est une première étape pour le développement de nouveaux analgésiques.

Utilisation thérapeutique de dérivés de la 1,4-bis (3-aminoalkyl) pipérazine

Brevet déposé par Nicolas Sergeant, Luc Buée et André Delacourte (unité Inserm 837, Lille) et Patricia Melnyk (UMR 8525, Université Lille 2)

L'équipe d'André Delacourte a développé des modèles expérimentaux de maladie d'Alzheimer, une maladie neurodégénérative fréquente et incurable, permettant de suivre les dysfonctionnements métaboliques précoces de la protéine APP (*amyloid precursor protein*). En collaboration avec l'équipe du Pr Patricia Melnyk, un criblage pharmacologique d'une chimiothèque a permis de repérer une nouvelle famille de molécules à visée thérapeutique potentielle. En effet, les résultats de cette approche montrent que ces molécules possèdent la propriété de rectifier favorablement le métabolisme de la protéine APP sur trois points fondamentaux de son métabolisme : une diminution de la sécrétion de son métabolite neurotoxique, le peptide A β 1-42, impliqué dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer, une augmentation des fragments APP de la voie non amyloïdogénique, métabolites fonctionnels dont la concentration baisse au cours de la maladie d'Alzheimer, mais pas de modification de la maturation normale de l'APP. Ces résultats constituent une nouvelle approche extrêmement prometteuse concernant le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Mécanismes moléculaires de l'adaptation comportementale

Giovanni Marsicano, unité Inserm 862, Bordeaux – Contrat Avenir

La principale activité de recherche de Giovanni Marsicano est l'étude du rôle physiologique et pathophysiologique du système endocannabinoïde dans le cerveau.

Il a produit des souris mutantes chez lesquelles le principal récepteur des endocannabinoïdes du cerveau, le récepteur CB1, a été supprimé dans toutes les cellules de l'animal ou dans des populations neuronales spécifiques, neurones glutamatergiques ou interneurons GABAergiques. De précédents travaux ont montré, à partir de l'étude de ces animaux, que le système endocannabinoïde, au travers du récepteur CB1, facilite la prise alimentaire et l'accumulation des graisses, est nécessaire pour l'extinction de la peur acquise et contribue fortement à la protection contre les crises épileptiques induites par l'excitotoxicité. Dorénavant, l'un des objectifs est d'identifier les cellules, circuits cérébraux et récepteurs spécifiques utilisés par le système endocannabinoïde pour exercer ses fonctions, avec la possibilité, à terme, de proposer des thérapies spécifiques fondées sur la manipulation de l'activité physiopathologique du système endocannabinoïde. En second lieu, il s'agira de mieux définir par quels mécanismes psychologiques le système endocannabinoïde interfère avec l'acquisition des réponses de peur et la motivation pour des renforcements positifs tels que la nourriture, deux processus comportementaux impliqués dans le développement de plusieurs pathologies neuropsychiatriques. Enfin, un dernier objectif est d'explorer les mécanismes moléculaires des fonctions du système endocannabinoïde au niveau cellulaire.

Les résultats de ces travaux devraient aider à mieux comprendre les aspects comportementaux et moléculaires et le rôle du système endocannabinoïde dans des désordres psychiatriques tels que l'anxiété et la prise alimentaire excessive, et contribuer à la mise en place d'approches thérapeutiques visant à améliorer le traitement de ces pathologies comportementales.

Résurrection de *Deinococcus radiodurans* : un rêve pour la médecine régénérative ?

Zahrada K, et al. *Nature* 2006 ; 443 : 569-73

Deinococcus radiodurans, la bactérie de tous les extrêmes découverte il y a un demi-siècle, n'en finissait pas d'intriguer la communauté scientifique : résistante à une irradiation 5 000 fois supérieure à la dose mortelle chez l'homme, elle parvient également à survivre dans les milieux les plus hostiles, là où la plupart des formes de vie sont impossibles. Sous l'effet d'une irradiation massive, l'ADN de la bactérie se fragmente en plusieurs centaines de morceaux et les structures chromosomiques sont détruites. Pourtant, en quelques heures seulement, *D. radiodurans* reconstitue entièrement son patrimoine génétique et revient à la vie.

C'est à l'explication de ce phénomène que l'équipe dirigée par Miroslav Radman (unité Inserm 571, Paris) s'est attelée. Pour lui, le mécanisme de réparation des chromosomes imaginé par la bactérie nécessite au moins deux copies du patrimoine génétique de la bactérie, ce qui est effectivement le cas puisque l'ADN circulaire portant l'information génétique de *D. radiodurans* est présent en 6 à 8 exemplaires dans chaque cellule. À l'issue de la fragmentation des chromosomes, on assiste à un réassemblage de certains morceaux entre eux, en raison de l'existence de portions complémentaires, et à la naissance de grands brins d'ADN. Ensuite, la reconstitution des anneaux chromosomiques peut avoir lieu grâce à RecA, une protéine spécialisée dans la réparation des erreurs de copie de l'ADN. Une fois que le génome est restauré à l'identique, la synthèse des protéines est à nouveau opérationnelle, et la cellule vivante.

Cette découverte ouvre la voie à de nombreuses perspectives : pourquoi ne pas imaginer pouvoir régénérer des neurones morts, et vaincre ainsi les maladies cérébrales dégénératives ? Comment ne pas entrevoir la possibilité de créer, grâce à une reproduction de ce processus de rassemblement de l'ADN, des mosaïques génomiques à partir du patrimoine génétique de tous les organismes vivants, jetant ainsi les fondements d'une future biologie synthétique ?

Recouvrer la vue par thérapie génique

Le Meur G, et al. Gene Ther 2007 ; 14 : 292-303 (Epub 5 octobre 2006)

Les dystrophies rétinales hérissables forment un groupe hétérogène de pathologies de la rétine. La plus répandue d'entre elles, l'amaurose congénitale de Leber, se traduit par une mauvaise communication entre les cellules photoréceptrices et l'épithélium pigmentaire rétinien. Elle se manifeste par une dégénérescence progressive de la vue chez l'enfant, et s'achève par une quasi-cécité (électrorétinogramme sévèrement réduit). L'amaurose de Leber a une prévalence de 3 naissances sur 100 000 environ, 1 000 à 2 000 enfants étant concernés en France. À ce jour, huit gènes associés à la pathologie ont été identifiés.

L'équipe de Fabienne Rolling (unité Inserm 649, Nantes) a mis au point un protocole de thérapie génique sur un modèle canin (huit chiens de race berger briard). Le gène ciblé, *RPE65*, code pour une protéine exprimée dans l'épithélium rétinien. Cette enzyme joue un rôle clé dans le métabolisme de la vitamine A et dans la synthèse du chromophore 11-*cis* rétinien, pigment indispensable à la vision. L'équipe nantaise a testé l'utilisation d'un

vecteur rAAV2/4 (*adeno-associated virus 2/4*), porteur du promoteur humain sain, pour obtenir l'expression du transgène dans la région spécifique de l'épithélium pigmentaire. De précédents travaux sur les chiens, les rongeurs et les primates avaient en effet montré la meilleure sélectivité de ce vecteur par rapport au rAAV2/2.

Les huit chiens étaient âgés de 8 à 30 mois au moment du traitement. Leur vision a été testée avant l'opération, ainsi que leur comportement associé à la vision, à travers un parcours d'obstacles. Chez tous les animaux traités âgés de 8 à 11 mois, les chercheurs ont observé un retour de l'activité électrique rétinienne et une amélioration comportementale. La restauration des cellules photoréceptrices a été sensible 15 jours après l'injection, a atteint sa fonctionnalité maximale après 3 mois et est demeurée stable par la suite. La thérapie génique est, en revanche, restée sans effet sur le chien le plus âgé (30 mois), ce qui indique probablement une atrophie trop avancée des photorécepteurs et la nécessité d'un soin précoce.

La prochaine étape pour l'équipe nantaise est désormais la mise au point d'un essai clinique chez l'homme.

Greffe de neurones fœtaux : l'espoir d'une rémission durable dans la maladie de Huntington

Bachoud-Levi AC, et al. Lancet Neurol 2006 ; 5 : 303-9

La maladie de Huntington est une maladie génétique neurodégénérative dont l'évolution naturelle conduit inéluctablement à la démence et à la mort dans un délai d'une vingtaine d'années après l'apparition des premiers symptômes cliniques. Elle débute généralement à l'âge adulte, vers 30 à 40 ans,

et se manifeste par des troubles moteurs, psychiatriques et cognitifs. Elle concerne en France près de 6 000 sujets cliniquement atteints, et 12 000 porteurs du gène provisoirement indemnes de signes cliniques. À l'heure actuelle, cette affection est malheureusement incurable. Un espoir est pourtant né en 2000, avec la publication des premiers résultats montrant une amélioration du statut clinique et du fonctionnement cérébral chez trois patients (sur cinq au total) ayant bénéficié d'une greffe intracérébrale de neurones provenant de striatum fœtal humain. Aujourd'hui, apprécier la durée de ce bénéfice à plus long terme est un critère essentiel pour évaluer l'avantage réel de ce type de thérapeutique, en regard des risques liés au geste chirurgical et à l'immunosuppression nécessaire au maintien de l'implant.

L'équipe d'Anne-Catherine Bachoud-Lévi (unité Inserm 421, Créteil), à l'origine des travaux *princeps*, a donc évalué le bénéfice de la greffe de neurones striataux au cours des six années ayant suivi sa mise en œuvre. L'amélioration qui s'est progressivement installée les deux premières années est restée globalement stable pendant une durée de quatre à cinq ans en ce qui concerne les fonctions motrices, et persistait encore, pour l'aspect cognitif, à l'issue de l'étude (c'est-à-dire six ans après l'opération). L'hétérogénéité de l'amélioration selon les patients, notée dans cette observation, l'a également été dans une autre étude ; il est probable que cette hétérogénéité soit liée non pas à la méthode *per se*, semblable pour tous les patients, mais plutôt à certaines caractéristiques de ces derniers portant sur leur génotype, leur phénotype ou, encore, leur histocompatibilité avec les neurones greffés.

Enfin, si l'implantation de neurones fœtaux permet, en substituant des cellules

fonctionnelles aux neurones défaillants, une récupération dans le striatum et les zones corticales qui lui sont connectées, elle n'a aucun effet protecteur sur les cellules propres du patient, ni sur la détérioration des autres régions cérébrales au fur et à mesure de la progression de la maladie. Dans ces conditions, il semble impossible d'envisager une prise en charge des malades reposant seulement sur une greffe de neurones fœtaux, en faisant l'économie de l'administration de facteurs neuroprotecteurs chargés de limiter la destruction cérébrale.

Pour valider cette thérapeutique de traitement de la maladie de Huntington, l'AP-HP finance l'étude MIGHD (*Multicentric intracerebral grafting in Huntington's disease*), un essai de phase II multicentrique, contrôlé avec randomisation, réalisé chez 60 patients à un stade précoce de la maladie et réparti sur 6 centres en France et en Belgique. Anne-Catherine Bachoud-Levi en est l'investigateur principal.

Dystrophie musculaire de Duchenne : le projet européen MyoAmp

En Europe, plus de 30 000 jeunes sont affectés de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), transmise de façon héréditaire ou, dans 1/3 des cas, résultant de nouvelles mutations. Parmi les dystrophies musculaires, la DMD présente un des pronostics les plus sévères.

Financé par l'Union européenne à hauteur de 2,48 M€, coordonné par l'Inserm (Vincent Mouly, UMR CNRS 787, Paris), ce projet a trois objectifs :

- évaluer le couplage de la thérapie cellulaire au saut d'exon, grâce à l'intégration du micro-gène *U7*, codant pour la séquence antisens permettant le saut d'exon) dans

des cellules souches myogéniques, et à la mise en place des conditions préalables à de futurs essais cliniques dans la myopathie de Duchenne ;

- produire des protocoles standardisés, fiables et sécurisés d'amplification de cellules souches humaines à potentiel myogénique, pour une utilisation en thérapie cellulaire autologue ;
 - mener une réflexion sur les aspects réglementaires, notamment GMP (*good manufacturing practice*), afin que, au terme du projet, les résultats et des recommandations puissent être transférés à des médecins ou à des entreprises de biotechnologies pour des applications cliniques.
- Se donnant trois ans pour rejoindre ces objectifs, les partenaires du projet espèrent qu'il favorisera la mise en place d'essais cliniques en Europe, notamment dans le cadre du réseau Treat-NMD.

Accidents vasculaires cérébraux : le projet européen Stems

Avec près de 150 000 nouveaux cas par an, les accidents vasculaires cérébraux constituent la troisième cause de mortalité, la première cause de handicap acquis et la deuxième cause de démences. Pour 40 % des survivants, les séquelles résiduelles nécessitent une prise en charge de longue durée. Il n'existe à l'heure actuelle aucune approche neuroprotectrice qui permette de limiter les conséquences fonctionnelles d'un accident vasculaire cérébral.

Le réseau européen Stems (*Preclinical evaluation of stem cell therapy in stroke*), financé à hauteur de 4,2 M€, et coordonné par Brigitte Onteniente (Inserm UMR 549, Paris), a été constitué en réponse à ce besoin. Rassemblant neuf partenaires européens, dont deux équipes françaises, il a pour objectif de définir l'étendue et les limites de la thérapie cellulaire, après

lésion cérébrale ischémique, par utilisation de dérivés de cellules souches. Deux sources de cellules souches humaines, embryonnaires et adultes, doivent être comparées, avec une transplantation de leurs dérivés à plusieurs stades de différenciation chez le rongeur puis, selon les résultats de cette première étude, chez le primate non humain. La différenciation et l'intégration des greffons doivent être quantifiées en fonction de variables qui incluent le délai post-ischémie, la durée de l'ischémie et l'âge des animaux. Les analyses mettront particulièrement l'accent sur les aspects de sécurité et de compatibilité, et sur l'utilisation de techniques d'analyse non invasives (aspects fonctionnels et imagerie) telles qu'elles sont utilisées chez l'homme, afin d'augmenter la pertinence d'une transposition clinique des résultats.

Interactions micro-organisme/barrières de l'hôte

Marc Lecuit, unité Inserm 604, Paris – Contrat Avenir

De nombreux micro-organismes (virus, bactéries ou protozoaires) sont capables de franchir les membranes de l'hôte, qu'il s'agisse des muqueuses ou des barrières hémato-encéphalique et foetomaternelle.

L'objectif du projet de Marc Lecuit est, à partir des connaissances précédemment acquises avec le modèle de *Listeria monocytogenes*, d'explorer les mécanismes, impliqués dans ces phénomènes, mis en jeu par des micro-organismes de tropisme comparable, tels que certains streptocoques du groupe B et différents virus (entérovirus, flavivirus et alphavirus).

Différentes approches *in vivo*, *ex vivo* et *in vitro*, ainsi que des techniques de biologie moléculaire et cellulaire, doivent être combinées pour étudier, au niveau de l'organisme, des tissus et de la cellule, les

cibles de l'hôte impliquées dans le franchissement des barrières, identifier les éléments microbiens et de l'hôte interagissant au cours de ce phénomène, et analyser la réaction immunitaire qui se développe au niveau de ces barrières.

Des techniques d'imagerie devraient permettre d'analyser, *in vivo*, les lésions induites aux niveaux cérébral et foetoplacentaire. Au niveau tissulaire, différents types de barrières devraient être reproduits outre celui, classique, de barrière muco-sale : barrière épithéliale à l'image du plexus choroïde, barrière microvasculaire épithéliale cérébrale, barrières placentaire et amniotique, et ce chez différents rongeurs.

La combinaison de ces techniques de « microbiologie tissulaire » avec les méthodes classiques de biologie cellulaire et moléculaire devrait aider à mieux comprendre les mécanismes déployés par les micro-organismes pour accéder au cerveau ou à l'unité foetoplacentaire de leur hôte ; ces données, à terme, pourraient permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de faciliter, dans le même temps, le transfert de molécules d'intérêt à travers ces membranes hémato-encéphalique et foetoplacentaire.

Délivrance de protéines médicaments *in vivo* : le projet européen Nano4Drugs

Si le rôle potentiel de certaines protéines dans le traitement d'affections telles que les maladies neurodégénératives ou le cancer est de plus en plus proposé, l'usage thérapeutique de celles-ci se heurte encore souvent à un obstacle important : leur acheminement au cœur des cellules.

Le projet Nano4Drugs, financé par l'Union européenne à hauteur de 2,45 M€, coordonné par Inserm Transfert et impliquant huit équipes de recherche académiques

(5 françaises, 1 italienne et 2 allemandes), et deux entreprises (en France et en Italie), a pour objectif de mettre au point un système de délivrance de ces protéines médicaments qui utilise des nanoparticules de diamant. D'un diamètre de l'ordre du millionième de millimètre, ces particules constituent en effet de bons candidats pour le transport de molécules thérapeutiques, notamment parce qu'elles franchissent facilement la membrane des cellules et qu'elles peuvent être photoluminescentes, et donc pistées au sein de l'organisme.

Pour Patrick Curmi (Laboratoire Structure et reconnaissance des biomolécules, Génopôle d'Évry), coordinateur scientifique du projet, la composante « biologie » du projet revêt un intérêt tout particulier : son équipe a effectivement montré que des peptides étaient capables d'inhiber la formation des microtubules, indispensables à la division des cellules et la mise en place des neurones. Dotés d'un potentiel tout à fait prometteur pour le traitement des cancers ou de certaines maladies neurodégénératives impliquant le réseau de microtubules (Alzheimer, paraplégie spastique...), ces peptides couplés à des nanoparticules de diamant devraient être testés dans le cadre du projet.

Un antidépresseur pour soigner l'hypertension artérielle pulmonaire...

Guignabert C, et al. Circ Res 2006 ; 98 : 1323-30 ; Eddahibi S, et al. Circulation 2006 ; 113 : 1857-64

L'hypertension artérielle pulmonaire est une maladie fatale dans ses formes graves. Elle peut être primitive (et parfois génétique), ou secondaire à une infection (par le VIH, par exemple) ou à la prise de médicaments (notamment de coupe-faim). L'élévation des résistances artérielles pulmonaires qui la caractérise est liée à une hypertrophie de

la paroi artérielle qui entraîne une réduction du lit vasculaire pulmonaire. Ces altérations impliquent notamment une prolifération excessive des cellules musculaires lisses vasculaires pulmonaires. Or, ce phénomène a récemment été associé à une surexpression du transporteur de la sérotonine chez des sujets malades.

L'équipe de Saadia Eddahibi (unité Inserm 651, Créteil) a confirmé cette hypothèse en montrant que des souris transgéniques surexprimant le transporteur de la sérotonine développent une hypertension artérielle pulmonaire spontanée à 8 semaines de vie. Certes, ce modèle ne permet pas de savoir si l'augmentation de l'expression du transporteur est primitive ou secondaire au cours de la maladie humaine, mais il devrait être utile pour étudier les facteurs génétiques ou environnementaux qui influencent la maladie. Parallèlement, une étude réalisée *in vitro* a permis de confirmer le rôle clé joué par la sérotonine dans la physiopathologie de l'affection : des milieux de culture conditionnés par des cellules endothéliales provenant de sujets malades induisent la prolifération de cellules musculaires lisses, qu'elles soient normales ou, plus encore, pathologiques. Cet effet sur la croissance cellulaire semble en majeure partie dû à la sérotonine, puisqu'il est réduit de 60 % par un inhibiteur spécifique de sa synthèse.

S'opposer à l'action des facteurs de croissance synthétisés par la cellule endothéliale, et notamment ici à celle de la sérotonine par l'utilisation d'inhibiteurs employés jusqu'ici comme antidépresseurs, constitue une stratégie tout à fait pertinente pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, aujourd'hui incurable, au sens strict du terme, en dehors de la transplantation : de fait, aucune des molécules disponibles (antagonistes du récepteur de l'endothéline, inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 et

prostacycline ou ses dérivés) ne permet actuellement d'obtenir une amélioration satisfaisante des symptômes de la maladie.

Rôle du récepteur DDR1 dans le développement de la fibrose rénale

Flamant M, et al. J Am Soc Nephrol 2006 ; 17 : 3374-81

L'hypertension artérielle, qui est un problème majeur de santé publique, se complique fréquemment d'une insuffisance rénale dont aucun traitement ne peut prévenir la progression ni, mieux encore, venir à bout en restaurant une fonction rénale normale. L'équipe de Jean-Claude Dussaule (unité Inserm 702, Paris) a vérifié l'hypothèse de l'implication du récepteur au collagène DDR1 (*discoïdine domain receptor 1*) dans le développement de la fibrose rénale, la preuve ayant été obtenue qu'il joue un rôle dans les remaniements de la paroi artérielle lésée. Alors que l'hypertension artérielle induite par l'angiotensine est comparable chez des souris sauvages ou invalidées pour le gène *DDR1*, les lésions de destruction ou de fibrose rénale, associées à une protéinurie, sont importantes dans le premier groupe, au bout de 6 semaines, alors que l'absence du récepteur DDR1 permet de limiter ces lésions et de prévenir l'apparition de la protéinurie chez les souris mutantes.

Plus encore, l'absence du récepteur DDR1 chez les animaux invalidés s'accompagne d'une diminution notable de l'infiltration cellulaire par rapport à ce qui est observé chez les souris sauvages, traduisant en cela une nette réduction du phénomène inflammatoire. Si le récepteur DDR1 agit donc bien comme un amplificateur des lésions de fibrose rénale, il est également un médiateur majeur de l'inflammation, ici au cours de la progression de l'insuffisance rénale. DDR1 constitue donc une cible très intéressante

dans le cadre du traitement de l'insuffisance rénale, et probablement aussi dans celui d'autres pathologies à dimension inflammatoire. On peut donc formuler l'hypothèse selon laquelle des antagonistes des récepteurs DDR1 pourraient représenter une nouvelle voie dans le traitement des néphropathies d'origine hypertensive ou inflammatoire.

Des cellules immunitaires au secours de la paroi artérielle

Ait-Oufella H, et al. Nat Med 2006 ; 12 : 178-80

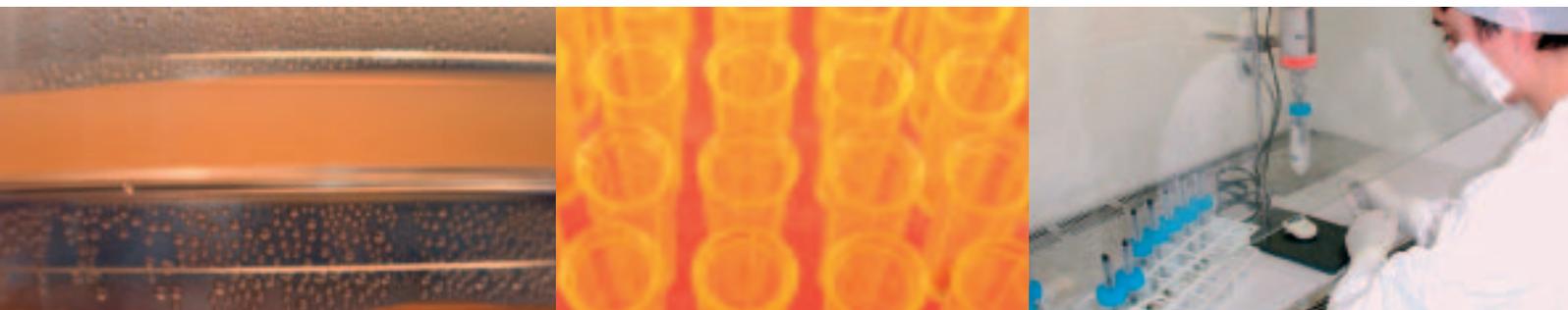
Outre l'hypercholestérolémie, le tabagisme, le diabète, le sexe et l'âge, il est admis depuis peu que le système immunitaire joue un rôle clé dans le déclenchement ou l'évolution de l'athérosclérose, une maladie chronique inflammatoire caractérisée par une accumulation de lipides sur la paroi artérielle. Dans ce contexte, l'équipe de Ziad Mallat (unité Inserm 689, Paris) a testé le rôle d'un déséquilibre entre immunité régulatrice et immunité pathogène, impliquant les lymphocytes T régulateurs, dans le développement de l'athérosclérose. À cette fin, le système immunitaire de souris transgéniques *rldl^{-/-}*, modèles d'athérosclérose car dépourvues de récepteurs des LDL, a été manipulé : la diminution du nombre des cellules T régulatrices entraîne une accélération du développement des plaques d'athérome, un phénomène qui est stoppé, et même réversé, lorsque ces cellules régulatrices sont ré-injectées. Il semble ainsi que cette sous-population de lymphocytes, qui par ailleurs protège contre des maladies auto-immunes telles que le diabète ou la polyarthrite, est également capable de s'opposer au développement de l'athérosclérose. Ces résultats mettent en évidence une cible potentielle pour le développement de nouveaux traitements de l'athérosclérose, qui reste à l'heure actuelle la première cause de mortalité dans le monde.

Utilisation d'un antagoniste de la protéine EPAC dans le traitement de l'hypertrophie cardiaque humaine

Brevet déposé par Monique Gastineau, Eric Morel, Grégoire Vandecasteele et Frank Lezoualc'h (unité Inserm 769, Chatenay-Malabry)

Les résultats à la base de cette déclaration d'invention montrent que l'activation de la protéine EPAC (*exchange protein directly activated by cAMP*) dans les myocytes cardiaques provoque l'augmentation de la concentration calcique intracellulaire, et l'activation de la protéine Rac, inductrice de l'hypertrophie et de dysfonctionnements cardiaques. Dans ce cadre, l'utilisation d'un antagoniste d'un facteur d'échange des protéines G activé par l'AMPc constitue une cible thérapeutique totalement originale dans le traitement de l'hypertrophie cardiaque. [Morel E, *et al. Circ Res* 2005 ; 97 : 1296-304]

SANTÉ PUBLIQUE ET PRÉVENTION



Un vaccin nasal contre la coqueluche efficace chez les nouveau-nés

Mielcarek N, et al. *Plos Pathog* 2006 ; 2 : e65

Bien que la vaccination en ait considérablement diminué la prévalence, la coqueluche est encore responsable de 300 000 morts par an, essentiellement dans les pays en développement. Ces dernières années ont également vu sa ré-émergence dans des pays où elle semblait sous contrôle, touchant essentiellement des populations d'adolescents ou d'adultes en raison, probablement, d'une diminution de la protection vaccinale au cours du temps. Le risque devient alors celui d'une transmission de la maladie à de jeunes enfants non encore couverts par la vaccination (ie, âgés de moins de 6 mois), chez lesquels la coqueluche peut prendre des formes gravissimes. Dès lors, disposer d'un moyen d'immuniser les tout-petits, si possible dès la naissance, devient une nécessité, un principe qui se heurte au fait que le système immunitaire du nouveau-né est incapable, en réponse au vaccin acellulaire actuellement disponible, de développer une immunité de type Th1 (productrice, notamment, d'interféron γ) essentielle à la protection contre *Bordetella pertussis*. Pourtant, l'infection d'un individu par *Bordetella pertussis* s'accompagne de l'acquisition d'une immunité forte,

durable et de type Th1, y compris chez le très jeune enfant (âgé de moins d'un mois). En s'inspirant de ces observations, et afin de reproduire au mieux les conditions d'une infection naturelle par *B. pertussis*, l'équipe de Camille Locht (unité Inserm 629, Lille) a construit un vaccin vivant atténué, dont le potentiel immunogène a été testé après son administration à des souris par voie nasale. Génétiquement « dépourvue » de trois de ses toxines majeures, cette souche vaccinale, nommée BPZE1, ne déclenche aucun phénomène pathogène, mais garde sa capacité à coloniser, aussi bien que la souche sauvage, le tractus respiratoire de la souris. Si la protection des animaux adultes contre une infection ultérieure par *B. pertussis* ne varie pas suivant le type de vaccin utilisé, les souriceaux sont, en revanche, mieux protégés par une seule administration nasale du vaccin atténué BPZE1 que par deux injections du vaccin acellulaire. Plus encore, et à la différence du vaccin acellulaire, la souche atténuée protège les animaux contre *B. parapertussis*, une espèce bactérienne également à l'origine de cas de coqueluche.

Ce vaccin vivant atténué semble donc très prometteur pour une application chez les tout-petits, en raison de son immunogénicité dès les premiers mois de la vie et de son mode d'administration non invasif. De plus, et il s'agit là d'un argument de poids

en sa faveur, son coût de fabrication, peu élevé, pourrait faciliter la mise en œuvre d'un programme de vaccination anticoquelucheuse dans les pays en développement.

Résistance aux antimicrobiens : le projet européen MOSAR

Coordonné par Christian Brun-Buisson (unité Inserm 657, Paris), et impliquant également les unités Inserm 567 et 707, le réseau MOSAR (*Mastering hospital antimicrobial resistance and its spread into the community*) intègre et coordonne les activités de chercheurs issus de 10 pays européens. Son objectif est de mieux comprendre et contrôler l'émergence et la diffusion de la résistance aux antimicrobiens (notamment aux antibiotiques) de certains micro-organismes responsables de maladies nosocomiales. Ce réseau multidisciplinaire est organisé en 10 groupes de travail complémentaires, qui regroupent des experts en épidémiologie, microbiologie, médecine, sciences du comportement, modélisation mathématique ou socio-économie. L'un des objectifs de ce projet est de diffuser auprès des professionnels de santé, des décideurs politiques et du grand public européens le nouveau savoir produit au sein de ce réseau, ainsi que les bonnes pratiques identifiées, afin de diminuer les risques d'infection encourus par les patients lors de leur séjour en structure de soin (bloc opératoires, unités de soins

intensifs et centres de rééducation), et plus généralement par la communauté.

Étude cas-témoin du rôle de l'exposition aux pesticides et de la susceptibilité génétique dans le développement d'une maladie de Parkinson

Alexis Elbaz, unité Inserm 708, Paris – Essai clinique

L'objectif principal est d'étudier la relation entre l'exposition professionnelle aux pesticides, déterminée à partir d'une matrice « région par période par culture par pesticide », certains polymorphismes génétiques et la maladie de Parkinson, dans une population caractérisée par une forte prévalence de l'exposition, affiliée à la Mutualité sociale agricole (MSA). L'objectif secondaire est d'étudier le rôle de l'interaction entre des polymorphismes de gènes impliqués dans la détoxification des xénobiotiques et l'exposition aux pesticides dans la maladie de Parkinson.

Les cas prévalents (<10 ans d'évolution) et incidents de maladie de Parkinson (sujets âgés de 18 à 80 ans), recrutés dans quatre caisses MSA (2006/7), sont identifiés à partir de bases de demandes de mise en ALD (affection de longue durée) et de prescriptions de médicaments antiparkinsoniens. Deux témoins par cas sont prévus, avec à terme la possibilité de disposer d'au moins 420 cas et 840 témoins.

L'examen prévoit une interrogation des sujets cas et témoins par un enquêteur, afin de recueillir des données détaillées sur leur histoire professionnelle et le type d'agriculture qu'ils ont pratiqué, informations qui seront couplées à la matrice professionnelle. Les cas doivent être examinés par un neurologue de l'étude, et l'ADN des participants prélevé par des brossettes buccales ; les analyses génétiques

concernent des gènes impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques et dans certains processus neurodégénératifs.

Les critères de jugement et d'évaluation sont les suivants : comparaison de la fréquence de l'exposition aux principales familles de pesticides, déterminée à partir d'une matrice professionnelle, et de variants génétiques, entre cas et témoins ; analyse de l'interaction entre l'exposition aux pesticides et les gènes de susceptibilité.

Inégalité devant le dépistage de la trisomie 21

Khoshnood B, et al. *Am J Public Health* 2006 ; 96 : 1-6

La trisomie 21 (syndrome de Down) est l'anomalie chromosomique la plus répandue, avec une incidence d'une naissance sur 1 000 environ. Depuis trois décennies, de grands progrès ont été réalisés dans son dépistage précoce, grâce à la valeur pronostique des marqueurs échographiques et sériques, au diagnostic par amniocentèse et biopsie du trophoblaste et au récent développement des techniques de détection de l'ADN foetal dans le sang maternel. Mais ces méthodes prénatales de dépistage et de diagnostic sont-elles également accessibles à toutes les couches de population ?

Pour répondre à cette question, Babak Khoshnood et ses collaborateurs (unité Inserm 149, Villejuif) ont analysé le registre parisien des malformations congénitales sur la période 1983-2002 : 1 433 cas de syndrome de Down ont été isolés, et comparés à un groupe contrôle de 3 731 naissances. Au total, 70,6 % des cas de trisomie ont été détectés avant la naissance. Mais cette moyenne cache des disparités importantes : ainsi, 84,0 % des femmes situées dans les catégories socioprofessionnelles les plus élevées ont bénéficié de ce

diagnostic, contre 57,6 % seulement pour les femmes sans emploi. Cette inégalité sociale se double d'une inégalité selon le statut de nationalité : 55,2 % des patientes d'origine nord-africaine et 59,5 % des patientes d'origine africaine ont ainsi pratiqué le dépistage, contre 73,9 % pour la population française.

Après le diagnostic, le choix de poursuivre ou non la grossesse reflète de semblables divergences : en moyenne, 5,5 % des femmes ont choisi de donner naissance à l'enfant trisomique, mais ce chiffre monte à 11,4 % chez les femmes sans emploi, et se situe entre 15,9 % et 21,4 % pour les femmes d'origine nord-africaine ou africaine, respectivement, signe d'une spécificité culturelle.

Il n'existe pas de différence socio-économique dans le risque relatif face au syndrome de Down. Pourtant, comme le concluent les chercheurs, la prévalence de la malformation à la naissance varie bel et bien selon les catégories socioprofessionnelles, en raison d'un usage inégal des nouvelles techniques de dépistage mises en place depuis trente ans. « Les préférences et les valeurs culturelles doivent clairement être prises en compte dans l'évaluation des politiques de dépistage prénatal, soulignent-ils. En même temps, on doit résoudre la question des différences socio-économiques face à ce dépistage, qui résultent des barrières à l'accès et à l'information. »

Santé et insécurité routière

Emmanuel Lagarde, unité Inserm 593, Bordeaux – Contrat Avenir

Ce projet se situe à l'interface entre le domaine de la santé et celui de la sécurité des transports, et explore les trois axes de sécurité routière : primaire (les déterminants de l'accident), secondaire (la diminution des conséquences de l'accident) et

tertiaire (la prise en charge des victimes). Ainsi, le programme CESIR, mené en collaboration avec l'Afssaps et la CNAMTS, consiste à mettre en place un observatoire national permettant de mettre en évidence les risques d'accidents liés à la consommation de médicaments. Le projet « accidents de la circulation dans la cohorte GAZEL » se poursuit avec l'étude des interactions entre attitudes, comportements et accidents. Une série d'expérimentations a également débuté, en lien avec Siemens-VDO, sur la détection des états de conduite dégradés (projet ATLAS). Enfin, un projet de recherche est en gestation sur le thème « vision et accident », avec le département des urgences du CHU de Bordeaux. Dans le domaine de la sécurité secondaire, les études préliminaires du projet CASC sur l'usage du casque chez les cyclistes sont en passe d'être achevées. Enfin, dans le domaine de la sécurité

tertiaire, le projet PERICLES a maintenant commencé, qui étudie la prise en charge des traumatisés crâniens légers.

On peut également mentionner, pour finir, que des recherches sont sur le point de débiter dans les pays en développement, avec une étude au Cameroun cofinancée par la Communauté européenne (démarrage en février 2007), et un projet d'étude de l'accidentologie au Pakistan.

Dyslexie : le projet européen Neurodys

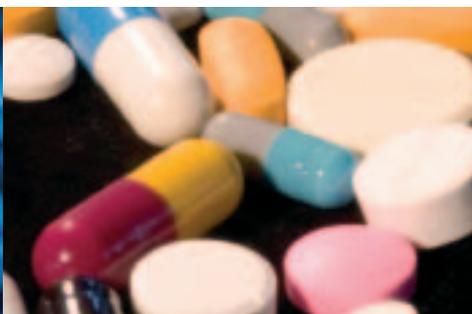
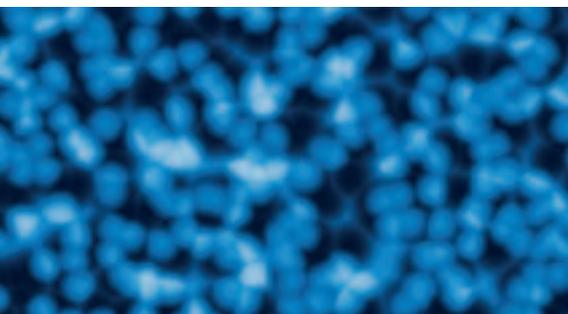
La dyslexie est un trouble de l'apprentissage fréquent, qui affecte environ 5 % des enfants scolarisés et a une forte composante biologique. L'exploration des liens entre la dyslexie, les aires cérébrales sous-jacentes et les gènes de susceptibilité nécessite d'étudier de grandes populations, à travers diverses langues et cultures.

Le projet Neurodys, financé par la

Commission européenne à hauteur de 3 M€, est sous la responsabilité, en France, d'unités du CNRS et de l'Inserm (Jean-François Demonet, unité Inserm 455, Toulouse). Il a pour objectif de déterminer les facteurs biologiques et environnementaux impliqués dans la dyslexie développementale (trouble spécifique de la lecture et de l'écriture). Les 4 000 enfants prévus dans l'étude seront originaires de neuf pays européens, ce qui devrait permettre de prendre en considération, outre les causes générales de la dyslexie, les aspects spécifiques à chaque langue.

En trois ans, ce projet devrait aboutir à la construction de la plus grande base de données biologiques mondiale sur la dyslexie, facilitant ainsi une compréhension approfondie des aspects de la dyslexie universels ou spécifiques à chaque langue.

NOUVEAUX OUTILS DIAGNOSTIQUES



Quantifier la démyélinisation cérébrale *in vivo*

Stankoff B, et al. *Proc Natl Acad Sci* 2006, 103 : 9304-9

Aujourd'hui, les maladies touchant le processus de myélinisation, qu'elles soient acquises, comme la sclérose en plaques, ou congénitales, comme la leucodystrophie, entraînent une invalidité chez un nombre important de sujets souvent jeunes. Liées à une perte ou à un défaut de production de myéline, ces affections se caractérisent par un trouble de la conduction de l'influx nerveux le long des axones, avec pour corollaire un dysfonctionnement neurologique. Fabriquée par les oligodendrocytes, la myéline s'enroule autour des axones sous forme de portions séparées entre elles par un espace libre : sautant d'espace en espace, le signal neurologique est ainsi transmis plus vite. Il existe au niveau du système nerveux central une activité spontanée de remyélinisation qui, si elle aboutit à la formation de portions de myéline plus courtes et plus fines que la « normale », permet cependant, dans une certaine mesure, une récupération fonctionnelle. Ce phénomène, qui peut être complet chez le petit mammifère jeune, ne l'est jamais qu'à moitié, au maximum, chez les sujets atteints de sclérose en plaques. Les recherches thérapeutiques menées actuellement ont donc pour objectif de

stimuler cette remyélinisation, soit par une activation du processus endogène, soit par l'apport de myéline exogène. Cependant, et au-delà des difficultés qui peuvent être rencontrées dans cette entreprise, un écueil important réside dans l'absence de méthodes permettant d'évaluer précisément la qualité et l'étendue de la réparation. De fait, si l'imagerie par résonance magnétique, utilisée jusqu'à maintenant pour diagnostiquer et apprécier les troubles de la myélinisation, possède une grande sensibilité et une bonne résolution spatiale, elle souffre d'un manque de spécificité pour quantifier la démyélinisation et, éventuellement, visualiser le processus de remyélinisation.

L'équipe de Bernard Zalc (unité Inserm 711, Paris) a mis au point une méthode de marquage de la myéline par le BMB (1,41,4-bis(*p*-aminostyryl)-2-méthoxybenzène), un dérivé fluorescent du rouge Congo. Injecté de façon systémique, le BMB traverse la barrière hémato-encéphalique et se lie à la myéline, d'une façon réversible et dose-dépendante. Des lésions de démyélinisation ont ainsi pu être détectées dans le cerveau de souris souffrant d'une encéphalite auto-immune (modèle animal de démyélinisation) et même mesurées dans le cerveau d'animaux mutants présentant divers dysfonctionnement de la myélinisation.

Par ailleurs, sa structure lui permettant de

fixer un radionucléide, le BMB a été marqué par le ^{11}C et injecté par voie intraveineuse à un babouin : l'imagerie par TEP (tomographie par émission de positrons) a alors permis de visualiser, *in vivo*, les zones de myéline. Certes, des améliorations seront encore apportées à cette molécule, mais la méthode d'analyse présentée ici est tout à fait prometteuse pour améliorer le diagnostic des pathologies de la myéline et évaluer l'efficacité de traitements à venir.

Une nouvelle méthode diagnostique dans le cadre de la tolérance immunitaire à la greffe

Brevet déposé par Dominique Baeten, Christophe Braud, Magali Giral, Sophie Brouard et Jean-Paul Soullou (unité Inserm 643, Nantes)

Cette invention repose sur la mise en évidence d'un *cluster* de gènes permettant, par analyse transcriptionnelle à l'aide d'une puce à oligonucléotides dédiée, de diagnostiquer un état de tolérance immune chez des patients en transplantation rénale. Les données obtenues par cette approche ont permis la mise en place d'un algorithme permettant de différencier les patients tolérants des sujets en rejet chronique, offrant ainsi un outil performant de médecine personnalisée, c'est-à-dire d'aide à la décision thérapeutique, en suivi de transplantation.

Cette nouvelle approche méthodologique permet de compléter une approche préalable utilisant une puce à ADNc, par laquelle les inventeurs avaient déjà mis en évidence un premier jeu de gènes permettant de discriminer l'état de tolérance du rejet chronique. Cette invention, qui renforce le portefeuille de brevets de cette unité, sera valorisée par le biais de la société nantaise TC LAND, société créée en 2002 et soutenue en 2005 par Inserm Transfert.

Développement d'une méthode de tractographie cérébrale par IRM de tenseur de diffusion applicable en conditions cliniques

Pierre Celsis, unité Inserm 825, Toulouse – Essai clinique

L'objectif du projet est le développement et la validation des méthodes permettant, grâce aux techniques d'IRM de tenseur de diffusion, l'exploitation clinique de la tractographie cérébrale nécessaire pour l'étude de la continuité spatiale ou fonctionnelle des tractus cérébraux dans des pathologies impliquant directement ou indirectement la substance blanche (sclérose en plaques, tumeur, œdème, traumatisme crânien...). Le plan expérimental prévoit un examen clinique préalable et deux examens IRM, durant chacun 1 heure et demie (installation et séquences anatomiques comprises) à 1 mois d'intervalle. La population concernée est celle d'hommes sains, âgés de 18 à 60 ans.

L'objectif principal est de déterminer les jeux de paramètres satisfaisant le plus aux contraintes de temps et de qualité images qui, associés à des méthodes de suivi de fibres adaptées, permettront d'obtenir des résultats anatomiquement plausibles. L'étude portera à la fois sur l'exploitation des données acquises et sur les résultats des méthodes de *tracking*. Les critères d'évaluation sont doubles : déterminer, grâce à une étude préliminaire sur fantôme, les caractéristiques des images acquises (rapport signal sur bruit) en fonction des séquences d'acquisition (dimension des voxels, nombre de directions, temps d'examen) ; évaluer et comparer les performances des différents algorithmes de tractographie en fonction des caractéristiques de l'acquisition, permettant ainsi de définir les couples acquisition-post traitement les plus adaptés à l'exploitation clinique de la tractographie.

Espace et action

Allessandro Farnè, unité Inserm 864, Lyon – Contrat Avenir

Ce projet a pour objectif d'examiner, chez l'humain, la relation fonctionnelle entre l'action manuelle (préhension) et le codage multisensoriel de l'espace péricorporel, ainsi que ses fondements neuronaux.

La représentation cérébrale de l'espace péricorporel dépend de structures multisensorielles répondant aussi bien à un stimulus tactile qu'à un stimulus visuel,

pourvu que celui-ci soit présenté à une faible distance de la peau. Notre interrogation principale est de savoir si la représentation multisensorielle de l'espace est dynamique, et si l'intention du sujet d'agir sur les objets peut la modifier d'une façon temporaire (sujets sains) ou plus durable (patients cérébrolésés).

La stimulation magnétique transcrânienne permettra d'identifier les aires corticales responsables de l'interaction entre action et codage multisensoriel de l'espace. L'étude des patients cérébrolésés, ayant des déficits sélectifs de la saisie (ataxie, apraxie...), permettra de développer une approche multisensorielle de la rééducation de déficits neurologiques du contrôle moteur.

PRONOSTIC ET TRAITEMENTS À LA CARTE



Mieux évaluer le pronostic des patients dans le coma après un arrêt cardiaque prolongé

Fischer C, et al. Crit Care Med 2006 ; 34 : 1520-4

L'arrêt cardiaque prolongé est la 3^e cause de coma prolongé, après les traumatismes crâniens et les intoxications. Seulement 25 % des patients survivront, et moins de 10 % pourront reprendre une vie normale. Des prédicteurs fiables du devenir, favorable ou défavorable, des patients en coma post-anoxique sont importants pour l'utilisation des ressources, ainsi que pour le conseil aux familles et aux proches.

L'équipe de Catherine Fischer (unité Inserm 280, Lyon) a réalisé une étude de cohorte prospective sur 62 patients, en état de coma profond, hospitalisés en unités de soins intensifs à la suite d'un arrêt cardiaque. Les chercheurs ont analysé chez ces sujets les potentiels évoqués somatosensoriels (PES), auditifs et cognitifs, dans les huit jours (en moyenne) qui ont suivi l'arrêt cardiaque. Au terme d'une période de 12 mois, les patients ont été classifiés selon l'évolution de leur état (éveil, non-éveil, état végétatif permanent, mort), qui a ensuite été statistiquement reliée aux enregistrements électrophysiologiques et aux observations cliniques effectués au début du coma. Aucun des patients dont

les potentiels évoqués somatosensoriels étaient abolis n'a ré-accédé à la conscience : ils sont décédés ou restés en état végétatif au cours des douze mois de l'étude. Il en va de même pour les potentiels évoqués auditifs de moyenne latence. Inversement, les 12 patients ayant manifesté une négativité de discordance (MMN, une réponse pré-attentionnelle aux stimuli) ont connu une reprise de la conscience au cours de l'étude (l'évolution étant opposée pour les sujets où la MMN n'a pas été enregistrée). La négativité de discordance s'est ainsi révélée un meilleur prédicteur que le réflexe pupillaire à la lumière et que les potentiels somesthésiques pour le pronostic. L'arbre décisionnel proposé ici, qui comprend deux variables neurophysiologiques (MMN, PES) et une variable clinique (réflexe pupillaire), pourrait permettre d'évaluer la probabilité d'éveil des patients en coma post-anoxique. Ces résultats doivent cependant être confirmés.

De nouveaux facteurs pronostiques pour adapter le traitement des cancers du côlon

Galon J, et al. Science 2006 ; 313 : 1960-4

Plusieurs arguments plaident en faveur d'un rôle de l'immunité adaptative dans la surveillance anticancéreuse et, en cas de développement tumoral, dans le contrôle

de sa progression et de son éventuelle dissémination. Ainsi, l'infiltration lymphocytaire peut être associée à une inhibition de la croissance tumorale, tandis que les antigènes tumoraux déclenchent l'apparition d'une population de cellules mémoires persistant dans les tissus atteints même après ablation de la tumeur.

L'équipe de Jérôme Galon et de Franck Pagès (unité Inserm 255, Paris) avait déjà montré que la présence d'une forte quantité de lymphocytes T cytotoxiques et mémoires dans les tumeurs colorectales diminuait le risque de dissémination. Cette même équipe a cartographié la réponse immunitaire mise en œuvre dans ces tumeurs, à partir de l'analyse des gènes exprimés par les cellules immunitaires, de leur densité et de leur répartition spatiale. Mis en regard de l'évolution clinique des patients, ces critères de réponse immunitaire représentent un élément pronostique de premier ordre.

Ainsi, alors que les critères actuels de pronostic des cancers colorectaux sont essentiellement fondés sur l'évaluation de l'extension de la tumeur, il pourrait leur être substitué celui de la qualité de la réponse immunitaire mise en œuvre, un résultat probablement extensible à d'autres cancers... Ces marqueurs de la réponse immunitaire locale permettront de dépister les tumeurs à malignité de haut grade et d'associer des traitements adjuvants par rapport aux traitements conventionnels.

Quand le génotype tumoral guide le choix thérapeutique

Zucman-Rossi J, et al. *Hepatology* 2006 ; 43 : 515-24

Les progrès de l'imagerie médicale ont amélioré le diagnostic des tumeurs bénignes du foie, et notamment des adénomes. Cependant, l'attitude thérapeutique à adopter devant ces tumeurs reste aujourd'hui non résolu : faut-il en pratiquer l'ablation, ou une simple surveillance suffit-elle ? La réponse est difficile à donner, car si l'exérèse évite bien le risque de transformation maligne, ce geste chirurgical n'est pas dénué de risque lorsque l'adénome est peu accessible.

L'étude rétrospective de 96 adénomes a permis au groupe de Jessica Zucman-Rossi (unité Inserm 674, Paris) de dégager des corrélations entre le phénotype (description histologique) et le génotype (étude de l'ADN cellulaire) tumoral, et de proposer une classification moléculaire de ces adénomes afin de préciser le risque qu'ils dégénèrent et, à terme, de mieux évaluer la balance bénéfique/risque de l'intervention chirurgicale.

L'étude de la collection d'adénomes a permis de mettre en évidence trois classes de tumeurs : celles portant des mutations du gène *HNF1* (*hepatocyte nuclear factor 1 α*) qui, bien que les plus fréquentes (près 50 % des cas), ont un faible risque de transformation maligne ; celles portant une mutation activatrice de la β -caténine, plus rares, mais au potentiel de transformation 7 fois plus élevé (près de la moitié de ces tumeurs deviennent cancéreuses), et pour lesquelles l'option d'une intervention chirurgicale, même lourde, devrait donc être privilégiée ; enfin, et dans 40 % des cas environ, celles où aucune anomalie moléculaire n'a pu être détectée, mais qui

pouvaient être distinguées en fonction de la présence ou non d'un infiltrat inflammatoire. Pour les adénomes dénués d'anomalie moléculaire et d'infiltrat inflammatoire, une surveillance simple peut être envisagée, puisque aucun d'entre eux n'a pu être associé à un hépatocarcinome. Bien entendu, le bien-fondé de cette classification est appelé à être confirmé sur un nombre plus important de cas.

Des enfants sourds profonds appareillés grâce à l'identification du rôle de l'otoferline

Roux I, et al. *Cell* 2006 ; 127 : 277-89

La cochlée, organe auditif central chez les mammifères, est le siège de la transformation des signaux sonores en signaux électriques, qui se propagent ensuite le long des neurones des voies auditives et au sein du cortex auditif. Certaines surdités, pour lesquelles les tests audiométriques échouent à déterminer la nature de l'atteinte, sont considérées comme des neuropathies auditives, c'est-à-dire relevant d'un dysfonctionnement du cheminement de ces signaux, et sont inaccessibles à tout appareillage. Le risque, pourtant, est de passer à côté d'une anomalie de la cochlée, alors qu'il existe des appareils électro-acoustiques, les implants cochléaires, qui peuvent suppléer ses défaillances, et rendre l'audition à des enfants à condition d'être implantés de façon très précoce.

L'équipe de Christine Petit (Institut Pasteur et unité Inserm 587, Paris), en collaboration avec l'équipe de Tobias Moser (Université de Göttingen, Allemagne) et Paul Avan (Faculté de médecine, Clermont-Ferrand), a fait un grand pas dans la compréhension d'une surdité congénitale classée comme neuropathie auditive. Ils ont ainsi montré que le

gène défectueux dans cette surdité code pour une protéine, l'otoferline, qui est indispensable pour le codage du signal sonore en signal électrique par les cellules sensorielles de la cochlée. Celle-ci, bien que d'apparence normale, est en fait non fonctionnelle. La détection d'une mutation du gène de l'otoferline par un diagnostic moléculaire a déjà permis à deux enfants porteurs de cette forme génétique de surdité de bénéficier de la pose d'implants cochléaires, et de recouvrer l'audition. À terme, ce diagnostic moléculaire devrait être systématiquement proposé devant toute surdité classée comme neuropathie auditive en raison d'une identification impossible de son origine.

Prédisposition génétique à certaines infections : vers un traitement ciblé

Casrouge A, et al. *Science* 2006 ; 314 : 308-12

Les mutations des gènes impliqués dans la réponse immune sont le plus souvent associées à des déficits immunitaires généralisés. Toutefois, certaines mutations confèrent une résistance ou, au contraire, sont à l'origine d'une prédisposition génétique à une infection spécifique. Ces maladies ont conduit à la découverte de mécanismes de défense spécifiquement dirigés contre certains organismes pathogènes, cette identification permettant à son tour la mise en place de traitements ciblés.

L'encéphalite herpétique est une complication rare de l'infection, habituellement inoffensive et largement répandue, par le virus *Herpes simplex 1*. Jusque dans les années 80, et l'avènement des premiers traitements antiviraux, cette affection survenant surtout chez les enfants était mortelle dans

70 % des cas. Grâce à ces traitements, la plupart d'entre eux survivent, mais un grand nombre garde des séquelles neurologiques graves. Récemment, une équipe internationale coordonnée par Jean-Laurent Casanova (unité Inserm 550, Paris) a montré qu'un déficit immunitaire reposant sur une mutation de la protéine codée par le gène *UNC93B1* prédispose à l'encéphalite herpétique. Cette mutation, héréditaire, s'accompagne d'un déficit de la production d'interférons α , β et λ , des molécules anti-infectieuses nécessaires à la lutte contre l'invasion par le virus herpétique, notamment dans le tissu nerveux. Le traitement de ces patients par l'administration d'interféron, actuellement disponible dans la pharmacopée, est d'ores et déjà à l'étude.

Diabète de type 2 : certaines formes génétiques peuvent être traitées sans insulinothérapie

Babenko AP, et al. N Engl J Med 2006 ; 355 : 456-66 ; Pearson ER, et al. N Engl J Med 2006 ; 355 : 467-77

Le diabète néonatal (DN) est défini par une hyperglycémie survenant dans les premiers jours ou mois de la vie, et qui nécessite le recours à une insulinothérapie. Deux formes cliniques distinctes de DN ont été décrites : une forme permanente (DNP), qui requiert un traitement à vie, et une forme transitoire (DNT), qui montre une rémission précoce entre une semaine et une année de vie, avec néanmoins une possible réapparition du diabète, notamment lors de la puberté. Si plusieurs mutations responsables de ces deux formes de diabète néonatal ont déjà été mises en évidence, elles n'expliquent qu'une fraction des cas étudiés.

En collaboration avec le réseau français pour l'étude du diabète néonatal, coordonné par Michel Polak (Inserm EMI 363, Paris),

une étude franco-américaine a montré que sur 34 enfants présentant un diabète néonatal non expliqué par une anomalie génique connue, 9 portaient une mutation du gène *SURI*, pour la moitié d'entre elles transmises par l'un des parents. Ce gène, qui code pour un canal potassique impliqué dans la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas, est le récepteur de molécules antidiabétiques par voie orale, les sulfamides. La mutation entraîne une ouverture constante du canal potassique, et donc un blocage de la sécrétion d'insuline. Cependant, le canal reste sensible aux sulfamides, ce qui permet d'envisager de substituer à l'insulinothérapie de ces enfants, que l'on croyait définitive, un traitement oral par un sulfamide hypoglycémiant. D'ores et déjà, un des parents transmetteurs de la mutation bénéficie aujourd'hui d'un traitement oral, après des années d'injections quotidiennes d'insuline ; et son cas n'est pas isolé : l'équipe franco-américaine a en effet montré, au cours d'un essai clinique, que le traitement par insulinothérapie pouvait être arrêté chez des diabétiques adultes présentant une (autre) anomalie du canal potassique.

La protéomique urinaire : un nouvel outil pour prédire l'évolution clinique des nouveau-nés porteurs d'uropathies obstructives

Decramer S, et al. Nat Med 2006 ; 12 : 398-400

Les malformations du rein et des voies urinaires représentent environ 20 % des malformations dépistées *in utero*. Les plus rencontrées sont les uropathies obstructives, qui touchent 0,5 % à 1 % des nouveau-nés, le syndrome de la jonction pyélo-urétérale (SJPU) étant le plus fréquent. Malgré une

détection bien avant la naissance par échographie, les nouveau-nés porteurs de SJPU nécessitent actuellement une surveillance rapprochée et contraignante dans la première année de vie, sans que l'on puisse détecter et différencier ceux qui vont présenter un risque immédiat, et donc nécessiter une intervention chirurgicale, de ceux qui peuvent s'améliorer spontanément. L'équipe de Joost-Peter Schanstra (unité Inserm 388, Toulouse) et le service de néphrologie pédiatrique de l'Hôpital des Enfants de Toulouse, en collaboration avec une *start-up* allemande, viennent de montrer que le protéome urinaire du nouveau-né permet de prédire le devenir clinique des bébés porteurs d'un SJPU. Ce protéome est beaucoup plus homogène que celui de l'adulte, permettant ainsi une meilleure sélection de polypeptides « pathologiques » chez le nouveau-né. En constituant une base de données associant aux polypeptides urinaires d'une soixantaine de patients porteurs d'un SJPU leur état clinique, les chercheurs ont pu créer des profils polypeptidiques urinaires « pathologiques », à partir desquels un certain nombre de biomarqueurs discriminants ont pu être identifiés. En utilisant ces biomarqueurs, une prédiction a été réalisée chez 36 nouveaux patients, à partir des urines de la première semaine de vie, et comparée à leur évolution clinique sur une période de 12 mois. Pour 34 d'entre eux, l'évolution clinique était corrélée à la prédiction faite par l'analyse du protéome urinaire.

Ces résultats suggèrent fortement que l'analyse du protéome urinaire des nouveau-nés porteurs d'un SJPU peut aider à la décision de pratiquer ou non une intervention chirurgicale, évitant ainsi une surveillance contraignante de ces enfants au cours de leur première année de vie.

Inserm

RAPPORT D'ACTIVITÉ 2006

ACCOMPAGNEMENT
DE LA RECHERCHE



Les scientifiques
de l'Institut national de la santé
et de la recherche médicale
travaillent à améliorer
la santé humaine



ORGANISER ET ÉVALUER LA RECHERCHE

35 DÉPARTEMENT DES RESSOURCES HUMAINES (DRH)

37 DÉPARTEMENT ANIMATION ET PARTENARIATS SCIENTIFIQUES (DAPS)

39 DÉPARTEMENT DE LA RECHERCHE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE (DRCT)

41 DÉPARTEMENT DE LA POLITIQUE RÉGIONALE ET EUROPÉENNE (DPRE)

45 DÉPARTEMENT DES RELATIONS INTERNATIONALES (DRI)

47 DÉPARTEMENT DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE (DES)



ORGANISER ET ÉVALUER LA RECHERCHE

L'Inserm assure le continuum de la recherche fondamentale à la médecine et à la santé publique. Pour cela, l'Institut a développé une stratégie cohérente tout au long d'une « chaîne de transfert » où se décline, d'amont en aval, un ensemble coordonné d'actions et de programmes en concertation avec l'ensemble de ses partenaires.

La recherche biomédicale et la santé publique sont d'abord le fait de milliers d'hommes et de femmes engagés dans cette vocation. Leur assurer un cadre de travail optimal est une mission essentielle de l'Inserm. Trois axes guident l'action de l'Institut en ce domaine : l'attractivité, la diversité et la mobilité des carrières. La valorisation des meilleurs étudiants en médecine (École de l'Inserm) ou l'entrée en vie professionnelle des doctorants et post-doctorants (contrats chercheurs juniors 3-5 ans) s'inscrivent dans ce processus d'accompagnement des individus vers des postes attractifs. Le suivi de chaque cas particulier est également une priorité, aussi bien pour les jeunes entrants que pour les seniors. Les initiatives développées tout au long de l'année 2006 (CDD, contrats d'interface, programme Avenir, etc.) s'inscrivent dans le cadre d'un renforcement des liens avec les partenaires de l'Inserm : associations, fondations, hôpitaux, universités, partenaires industriels et pouvoirs publics.

En amont, l'Inserm développe une activité de veille et d'expertises scientifiques et en santé publique. Les conclusions de cette veille et de ces expertises, ainsi

que celles de ses partenaires en recherche et santé, lui permettent de définir de grands programmes de recherche fondamentale et clinique - actions thématiques concertées (ATC) et programmes nationaux de recherche (PNR) - qu'il soutient, anime et coordonne. Doté d'un fort potentiel de recherche fondamentale multidisciplinaire, l'Institut participe dans ses domaines de compétences à l'accroissement des savoirs : dans ce cadre, il peut se prévaloir d'occuper, en termes de qualité de ses publications, une place comparable à celle du *Medical Research Council* (MRC) britannique ou du *National Institute of Health (intramuros)* (NIH) américain.

En aval, l'Inserm développe la promotion d'une solide recherche institutionnelle clinique et en santé publique. En parallèle, afin d'assurer la pérennité de ses programmes, l'Institut met en place et soutient des infrastructures de recherche en sciences du vivant et de recherche clinique, et encourage la structuration de réseaux opérationnels. Les centres d'investigation clinique (CIC), les centres de ressources biologiques (biobanques), les réseaux de recherche clinique, les cohortes et registres d'essais cliniques s'inscrivent dans ce souci de cohérence et d'efficacité.

Enfin, l'Inserm met en œuvre une démarche qualité, indispensable à la conduite de ces projets dans le respect des bonnes pratiques de laboratoire et des bonnes pratiques cliniques, ainsi qu'une évaluation exigeante des travaux de recherche.

La politique de l'Inserm s'inscrit elle-même dans une dynamique régionale, nationale et européenne : contrats ESPRI (Équipe soutenue par la région et par l'Inserm), émergence de réseaux régionaux de compétences (cancéropôles, neuropôles, pôles de compétitivité), programme EURYI (*European young investigator awards*) de soutien aux jeunes chercheurs, laboratoires européens associés (LEA), échanges bilatéraux, participation aux PCRD réussis. Au-delà des frontières européennes, la visibilité internationale de l'Institut s'accroît par un renforcement continu de sa présence en Asie et en Amérique du Nord. Ainsi, l'Inserm mobilise l'ensemble de ses partenaires impliqués dans la recherche biomédicale et en santé. À chaque étape, l'Institut mène ses réflexions et coordonne ses actions avec l'appui de ses partenaires : ministères de tutelle, hôpital, université, centres de lutte contre le cancer, agences sanitaires et réglementaires, autres organismes de recherche, collectivités locales et régionales, fondations et associations caritatives, associations de malades, sociétés de spécialités médicales, organismes de protection sociale, industriels du secteur pharmaceutique et des biotechnologies, Commission européenne et laboratoires européens, universités, fondations et associations internationales.

DÉPARTEMENT DES RESSOURCES HUMAINES (DRH)

Le DRH propose et met en œuvre la politique nationale de gestion des ressources humaines de l'Institut et, ce faisant, organise la valorisation des emplois et des compétences des personnels ainsi que l'optimisation des conditions de travail. Il s'appuie sur les responsables ressources humaines régionaux qui assurent une gestion de proximité. Les missions du DRH sont axées autour du conseil, de l'expertise et du développement des grands projets nationaux.



Principales missions

Le DRH remplit cinq missions principales :

- la conception du système de pilotage des ressources humaines de l'établissement et l'organisation de la gestion administrative et financière des personnels (effectifs, masse salariale, etc.), la mise en place des concours de recrutement et le suivi des carrières, la conception et la mise en œuvre des actions nationales de formation, de politique sociale, de médecine de prévention, d'hygiène et de sécurité ;
- l'animation du réseau des responsables ressources humaines régionaux, qui assurent la gestion au quotidien des personnels, les accompagnent tout au long de leur carrière et conseillent les directeurs de laboratoire en matière de ressources humaines ;
- la diffusion de la réglementation statutaire et l'harmonisation des pratiques associées ;
- la proposition de démarches innovantes pour promouvoir les « bonnes pratiques » et faire progresser l'ensemble des acteurs ressources humaines ;
- le pilotage du système d'information des ressources humaines.

Activité 2006

Dans le cadre de la rénovation du système national de recherche et d'innovation, l'Inserm a formulé des propositions ayant pour objectif d'adapter les modalités de

recrutement, de déroulement de carrière et d'évaluation de ses personnels chercheurs, et de moderniser le fonctionnement de ses instances scientifiques.

La modernisation du système d'information des ressources humaines s'est poursuivie. Une nouvelle version du progiciel Sirène a été mise en œuvre début octobre 2006, au terme d'une migration qui a nécessité la réécriture complète des fonctionnalités et processus des domaines de gestion des ressources humaines. Ainsi la paie des agents de l'Inserm est-elle gérée depuis cette date dans cette nouvelle version. Elle s'appuie sur une technologie et une architecture entièrement renouvelées, permettant de répondre de manière plus efficace aux enjeux stratégiques et organisationnels de l'établissement, et d'envisager à court terme la mise en ligne de Sirène dans les laboratoires de recherche de l'Inserm.

La démarche qualité a été approfondie pour le suivi des carrières et le contrôle de la gestion :

- Dématérialisation des procédures de suivi de carrière : afin d'offrir une meilleure qualité de service aux candidats aux concours internes de l'Inserm, le DRH a complété le dispositif web GAIA (www.gaia.inserm.fr) avec un module spécifique sécurisé dédié à l'information sur la campagne de concours, au dépôt

des dossiers de candidature, à leur examen par les jurys et à la diffusion des résultats en temps réel. La campagne 2006 s'est entièrement déroulée sur ce nouveau dispositif, qui a concerné plus de 500 dossiers de candidature.

- Contrôle de gestion : depuis un peu plus d'un an maintenant, le contrôle financier *a priori* et systématique applicable aux EPST est devenu un contrôle *a posteriori* et non systématique. En conséquence, le DRH a mis en place un contrôle de gestion interne pour l'ensemble des actes administratifs relatifs à la gestion des personnels (recrutement, détachement, avancement, fins de fonction, etc.). Cette initiative s'inscrit dans le cadre d'une démarche « qualité de gestion » qui associe le DRH et les pôles ressources humaines des ADR.

Le suivi des jeunes chercheurs et la formation des médecins font l'objet d'une attention privilégiée :

- Suivi des chercheurs juniors : la mission chercheurs a débuté en 2006 le suivi personnalisé des chercheurs recrutés sur des CDD 3-5 ans. Conformément au suivi Avenir, la mission produit des indicateurs chiffrés sur ces chercheurs pendant leur contrat et s'informe sur leur devenir en fin de contrat. Ces données permettent de mieux apprécier l'impact

de ce dispositif sur l'intégration ou la réintégration de chercheurs d'excellence. Les chercheurs recrutés sur les contrats d'un an feront aussi l'objet d'étude par la mission chercheurs en 2007.

- Formation des médecins : en 2006, la collaboration de l'Inserm avec la *Harvard Medical School* s'est concrétisée. Deux étudiants de l'École de l'Inserm, titulaires d'un master de recherche, ont effectué un séjour de 2 mois à Boston dans le cadre de l'école d'été organisée par Harvard. Cette école est destinée aux étudiants en médecine américains souhaitant obtenir un PhD en plus de leur MD.

Partenaires en 2006

Les contrats d'interface et le programme Avenir témoignent, en matière de ressources humaines, de la vitalité des partenariats :

- Les contrats d'interface : la poursuite du programme contrats d'interface renforce les liens partenariaux, que ce soit vers l'hôpital ou l'enseignement supérieur. Depuis la mise en place du dispositif, 41 conventions ont été signées avec les hôpitaux, les centres de lutte contre le cancer et les agences sanitaires et 23 avec les universités et grandes écoles. En 2006, le partenariat a pu s'étendre également à une école nationale vétérinaire.

- Le programme Avenir : il a permis de développer le partenariat entre l'Inserm et les hôpitaux, la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, la Direction générale de la santé, les partenaires industriels, les associations caritatives et les fondations. Depuis le début du programme Avenir en 2001, 48 équipes ont pu bénéficier de ce partenariat. Initialement, ce soutien a été apporté aux lauréats Avenir non statutaires pour assurer leur salaire (CDD de 3 ans). En 2006, ce partenariat a été élargi sous forme de soutien à l'équipe (salaire d'un post-doctorant ou complément de budget de fonctionnement).

DÉPARTEMENT ANIMATION ET PARTENARIATS SCIENTIFIQUES (DAPS)

Le DAPS met en œuvre la politique d'animation scientifique de l'Inserm, avec pour objectifs de :

- poursuivre une dynamique de soutien par projets dans les grands domaines de la recherche biomédicale et en santé publique ;
- renforcer les partenariats autour des enjeux de santé publique ;
- donner une meilleure visibilité, nationale et européenne, aux ressources technologiques mutualisées que sont les plateaux et plateformes de recherche.



Principales missions

Le DAPS intervient sur sept axes principaux de développement :

- organiser et animer les actions thématiques concertées (ATC), les programmes nationaux de recherche (PNR), avec les partenaires, notamment les associations de patients (en collaboration avec le Disc) et les industriels (en collaboration avec Inserm Transfert) ;
- préparer les actions de soutien aux jeunes chercheurs et aux équipes émergentes, avec les coordinateurs et les comités de pilotage et d'orientation stratégique des PNR ;
- animer les comités d'interface avec les sociétés de spécialités médicales ;
- assurer la gestion des appels à projets ;
- produire le bilan et les indicateurs de suivi des actions ;
- assurer, dans le cadre de RIO (réunion inter-organismes), le suivi des plateformes de recherche et les accompagner dans la mise en place des éléments de la charte, en particulier de la démarche qualité, en collaboration avec la cellule qualité ;
- assurer la gestion scientifique de programmes thématiques lancés par l'ANR, dans le cadre de la cellule Inserm-ANR.

Activité 2006

Trois programmes nationaux de recherche (programmes associant des chercheurs et

médecins spécialistes d'un domaine, ainsi que des représentants de la société civile), portant sur les thèmes de l'hépatogastro-entérologie, de la reproduction-endocrinologie et de la dermatologie, ont été organisés en 2006 et ont lancé, avec le PNR diabète et le PNR sur les maladies cardiovasculaires, des actions de soutien aux jeunes chercheurs. Les projets de 41 jeunes chercheurs ont ainsi été financés à hauteur de 1 116 k€, dont 982,5 k€ pour des laboratoires de l'Inserm.

L'ATC Alcool a été relancée en 2006. Le partenariat avec le *National institute on alcoholism and alcohol abuse* (NIAAA), lancé en 2005, a été renforcé :

- invitation d'un chercheur français au meeting de l'*Extramural advisory board* du IAAA *Mechanisms of alcohol addiction* en juin 2006 ;
- organisation d'un séminaire franco-américain en janvier 2007 ;
- engagement de l'Inserm à participer à un essai thérapeutique international porté par la *US veterans administration* ;
- implication de l'ATC dans la cohorte ELFE, pour laquelle l'ATC a suscité l'élaboration d'un projet intitulé « Interaction gène/environnement dans l'émergence, le développement et la morbidité des comportements addictifs ».

Dans le cadre de l'action menée par RIO (Inserm, CNRS, INRA et CEA) et le Réseau

national des génopôles (RNG), une nouvelle phase de soutien coordonné aux plateformes a été lancée, en vue d'évaluer les infrastructures au regard des critères fixés par la charte établie en 2002. Une centaine de plateformes, toutes thématiques confondues, ont ainsi été répertoriées et évaluées en 2006. Une importance particulière a été accordée aux critères d'ouverture à la communauté scientifique et à la mise en place d'une démarche qualité. La mise en réseau de ces PF au niveau national reste une priorité. Cette évaluation 2006 a ainsi permis d'effectuer un accompagnement et un suivi indispensables prenant en compte un contexte européen fort et la demande des industriels.

Le groupe ESFRI (*European strategy forum on research infrastructures*) élabore depuis 2004, avec les différents pays européens, une feuille de route sur les priorités de soutien au développement de nouvelles infrastructures de recherche ou à des infrastructures existant déjà, et cela dans le cadre du septième PCRD (2007-2013). Six priorités pour les infrastructures en sciences du vivant ont été retenues dans la feuille de route présentée à la CE en octobre 2006 :

- centres de recherche clinique et biothérapie,
- biobanques,
- bio-informatique,
- génomique fonctionnelle des modèles murins,

- biologie structurale,
- recherche clinique translationnelle : EATRIS.

Le département a travaillé à la constitution de réseaux de plateformes, particulièrement importante dans le contexte européen, afin de présenter une cartographie nationale coordonnée qui permettra de solliciter un soutien aux infrastructures au niveau européen.

Dans le cadre de la cellule Inserm-ANR, le DAPS a assuré la gestion scientifique des trois programmes de l'ANR : neurosciences et psychiatrie ; microbiologie, immunologie et maladies émergentes ; physiopathologie des maladies humaines. L'outil de gestion électronique des projets (GEP), développé par l'Inserm en 2005, permet de couvrir toutes les étapes des appels à projets, de la soumission des dossiers jusqu'au retour des évaluations faites par les experts étrangers. Le GEP a ainsi permis de gérer près de 900 dossiers soumis et plus de 1 000 expertises réalisées. Le GEP représente une base très riche de projets émergents qui doit permettre une veille scientifique sur les domaines des programmes. À la base projets est associée une base d'experts, essentiellement européens, qui comprend un millier de membres.

L'Inserm soutient depuis 2002 la création de réseaux de recherche clinique et en santé des populations, sur des projets de collaborations entre cliniciens et chercheurs. Cette action s'inscrit en complémentarité des centres thématiques de recherche et de soins (CTRS) et des réseaux thématiques de recherche avancée (RTRA).

Un premier appel d'offres avait été lancé en 2002 et avait abouti au financement de 13 réseaux. Un second appel d'offres lancé en 2006 a permis de financer 5 réseaux, parmi lesquels 3 renouvellements et 2 nouveaux réseaux. Par ailleurs, 6 réseaux

Réseaux retenus pour financement en 2007 (appel d'offres 2006)

Intitulé du projet	Coordonnateur scientifique
Réseau Huntington de langue française (RHLF)	Anne-Catherine Bachoud-Levi, unité Inserm 421, Créteil
Réseau Grand-Ouest de recherche clinique en biothérapies du mélanome	Brigitte Dreno, unité Inserm 601, Nantes
Complications infectieuses et lymphomes chez les patients traités par nouveaux immunomodulateurs (anti-TNF...)	Dominique Salmon, Hôpital Cochin, Paris
Dystonies : réseau d'études génétique, épidémiologique, physiopathologique et thérapeutique	Marie Vidailhet, unité Inserm 679, Paris
Génétique des tumeurs hépatiques développées sur foie sain	Jessica Zucman-Rossi, unité Inserm 674, Paris

Réseaux labellisés et financés en 2005-2006

Intitulé du projet	Coordonnateur scientifique
Douleur	Radhouane Dallel, E0216, Clermont-Ferrand
Réseau d'investigation pédiatrique des produits de santé (RIPPS)	Gérard Pons, Cochin-St-Vincent-de-Paul, Paris
Psychiatrie génétique	Marion Leboyer, unité Inserm 513, Paris
Mitochondries	Thierry Letellier, unité Inserm 688, Bordeaux
Herpès-Cancer	Irène Joab, unité Inserm E0334, Paris
Diabète	Pierre Bougnères, unité Inserm 561, Paris

ont été labellisés et financés en 2005-2006, ce qui conduit à une file active de 11 réseaux en 2006.

Partenaires en 2006

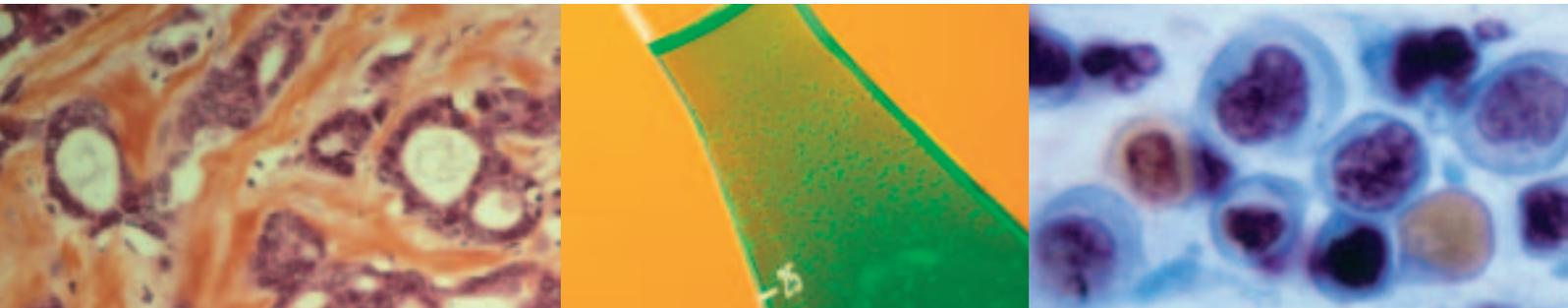
Les associations de patients sont des partenaires des PNR et leurs représentants sont membres des comités d'orientation stratégiques. Depuis 2004, les associations sont très impliquées dans le PRO-A (PNR sur les maladies ostéo-articulaires). Au cours de l'année 2006, une réunion-débat a été organisée entre les associations, le coordinateur du PRO-A, le DAPS et la Mission Inserm-Associations de malades. Le point sur les recherches dans le domaine des maladies ostéo-articulaires est

présenté à partir des questions préparées par 15 associations partenaires.

L'Association de recherche sur le diabète (ARD) est partenaire du PNR diabète depuis 2005. Ce partenariat a permis de lancer des actions de soutien aux jeunes chercheurs. Le financement apporté par l'ARD a soutenu les projets de 7 chercheurs en 2005 et 12 autres chercheurs en 2006. Un colloque de suivi des projets financés par le PNRD et par l'ARD s'est tenu le 12 octobre 2006, en présence de John Alahouzos (président de l'ARD aux États-Unis) et de Bénédicte Saxe Sers (directrice de l'ARD en France). Le partenariat avec l'ARD est prolongé sur les années qui viennent.

DÉPARTEMENT DE LA RECHERCHE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE (DRCT)

Le DRCT agit pour renforcer le continuum entre la recherche fondamentale et la recherche clinique. Le DRCT assure le rôle de promoteur institutionnel, soutient la recherche clinique au travers d'infrastructures, accompagne les chercheurs porteurs de projets en recherche clinique à fort potentiel stratégique pour l'Inserm.



Principales missions

Mission Recherche clinique

- La cellule de présélection du DRCT oriente les projets selon une procédure accélérée pour réduire le délai de mise en place des essais cliniques.
- Le DRCT anime le comité d'orientation stratégique et de suivi des essais cliniques (Cossec) avec quatre comités thématiques. Le Cossec évalue et suit des projets de recherche translationnelle, afin d'assurer le continuum avec la recherche d'amont, valider des molécules cibles (preuve de concept), mettre en place des essais de phases I/II.
- Le DRCT assure les étapes administratives de promotion, la gestion des dossiers auprès de la Commission nationale informatique et libertés. Le comité de qualification institutionnel délivre des avis éthiques.

Mission Infrastructures de recherche clinique : le DRCT assure le suivi opérationnel de plusieurs infrastructures :

- centres d'investigation clinique (CIC) : 23 CIC-P (plurithématiques), 7 CIC-EC (épidémiologie clinique) et 11 CIC-BT (biothérapies),
- biobanques (centres de ressources biologiques),
- réseaux de recherche clinique,
- cohortes,
- registres d'essais cliniques,

- ATC médicament (plateforme et réseaux de pharmacogénétique).

Mission Innovation thérapeutique : le DRCT assure l'émergence de thérapies innovantes.

- L'ATC biothérapies soutient des programmes de recherche en réseaux en thérapie cellulaire et génique.

Activité 2006

Dans le domaine des biothérapies, le DRCT soutient des essais cliniques en pathologies immunitaires, dégénératives et cardiaques. Un exemple est donné par la thérapie génique de l'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD). L'année 2006 a vu le début d'un essai clinique de phase I/II de thérapie par transfert *ex vivo* du gène ALD, avec inclusion de 2 enfants présentant une forme cérébrale d'ALD, candidats à la greffe allogénique sans donneur HLA (unité Inserm 745, CIC-BT de Necker-Enfants-malades-Hôpital européen Georges-Pompidou).

Le DRCT a par ailleurs accueilli en 2006 le comité exécutif de l'*International stem cell forum* et a organisé en France le séminaire *Stem cell research (progresses and objectives from basis to translational research)*.

La file active des CIC est de plus 800 protocoles de recherche clinique en 2006, à parts égales entre études thérapeutiques

et physiopathologiques. Ces protocoles sont pour les deux tiers multicentriques nationaux ou internationaux. Le réseau national des CIC a développé des protocoles inter-CIC sur les axes prioritaires soutenus par l'Inserm. Les CIC font partie de l'*European clinical research infrastructure network* (ECRIN), créé en 2004 (6^e PCRD) et couvrant six pays européens. En 2006, ECRIN a mis en place des groupes transnationaux sur éthique, réglementation, gestion des effets indésirables et des données, monitoring, assurance qualité.

Le réseau des biobanques de l'Inserm, en collaboration avec les hôpitaux publics, le ministère de la Recherche, l'Agence nationale pour la recherche, est une étape indispensable au développement des biotechnologies en Europe. Ses objectifs sont de faciliter des partenariats sur des collections d'échantillons biologiques et de rendre accessible le fonds croissant de celles-ci pour la recherche médicale et l'industrie pharmaceutique. Il a mis en place un bureau national. Le réseau actuel regroupe 300 collections et concerne 500 programmes de recherche. En 2006, l'Inserm a été l'institution support de l'appel à projets de l'ANR sur les collections biologiques humaines : 29 biobanques ont été sélectionnées.

Partenaires en 2006

En 2006, l'Inserm a développé un partenariat avec la DHOS, l'EFS, l'AFM, et l'Agence de biomédecine à travers la création de 11 CIC-BT. Une expertise commune Inserm/DHOS évaluera les projets de biothérapie proposés à la prochaine campagne du PHRC national.

L'Inserm a collaboré avec l'ANR lors de l'appel à projets visant à mettre en place

une démarche qualité autour des collections.

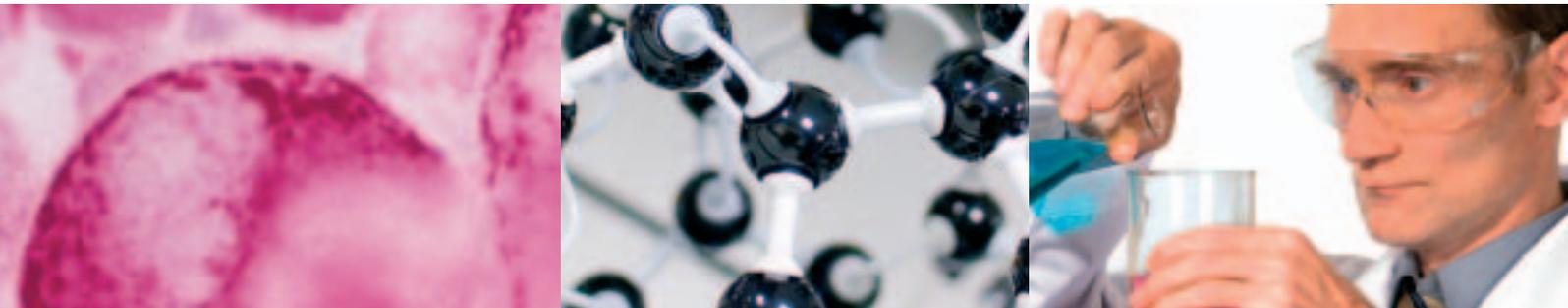
L'objectif est de développer un référentiel national pour les biobanques et de favoriser la mise à niveau de collections rattachées à des projets de recherche. L'ANR a participé au financement de neuf protocoles de recherche clinique promus par l'Inserm.

Dans la continuité des actions menées avec la DHOS et le ministère de la Santé et des Solidarités pour la création des CIC

(structures mixtes Inserm-CHU), le DRCT a mis en place avec ses partenaires des CHU une commission de recherche clinique qui a participé à l'évaluation de CIC en 2006. L'Inserm collabore aussi avec la MGEN pour le soutien d'essais cliniques et/ou d'épidémiologie clinique. Le DRCT agit enfin en partenaire avec Inserm Transfert dans une stratégie de soutien et de valorisation des essais cliniques menées dans les CIC.

DÉPARTEMENT DE LA POLITIQUE RÉGIONALE ET EUROPÉENNE (DPRE)

Le DPRE repose sur deux pôles, agissant en étroite articulation : politique de site et affaires européennes. Il a pour mission de mettre en œuvre les orientations de la direction générale pour la structuration de la recherche en France et en Europe, et cela en synergie avec les partenaires de l'Inserm.

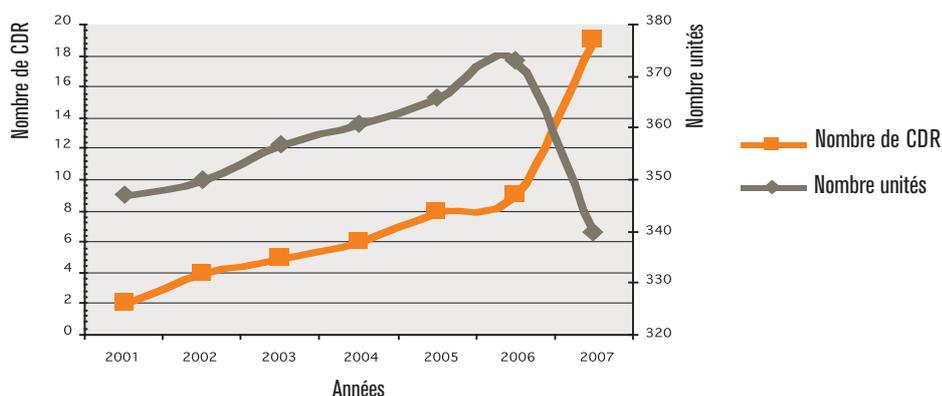


Principales missions

Trois grandes activités sont développées au sein du DPRE :

- la mise en œuvre et la coordination de la politique de site : programmes d'urgence, centres de recherche, incitation ou participation à des réseaux régionaux de compétences (cancéropôles, neuropôles, pôles de compétitivité), en liaison étroite avec les administrations déléguées régionales, les correspondants scientifiques régionaux, cela en concertation avec les partenaires de l'Inserm (universités, hôpitaux, organismes de recherche) et avec l'appui des collectivités territoriales ;
- l'intégration de l'ouverture sur l'Europe au sein des formations de recherche de l'Inserm ; leur participation aux programmes communautaires, au renforcement de l'espace européen de la recherche ; l'optimisation de l'aide au montage de projets européens par les équipes Inserm, en partenariat avec Inserm Transfert, et l'animation à cet effet de la cellule Europe inter-départements ;
- le développement de la coopération bilatérale européenne, notamment le soutien à la mobilité des chercheurs en Europe et à la constitution de laboratoires européens associés ou d'unités mixtes à l'étranger.

Évolution des unités et centres de recherche (CDR) entre 2001 et 2007



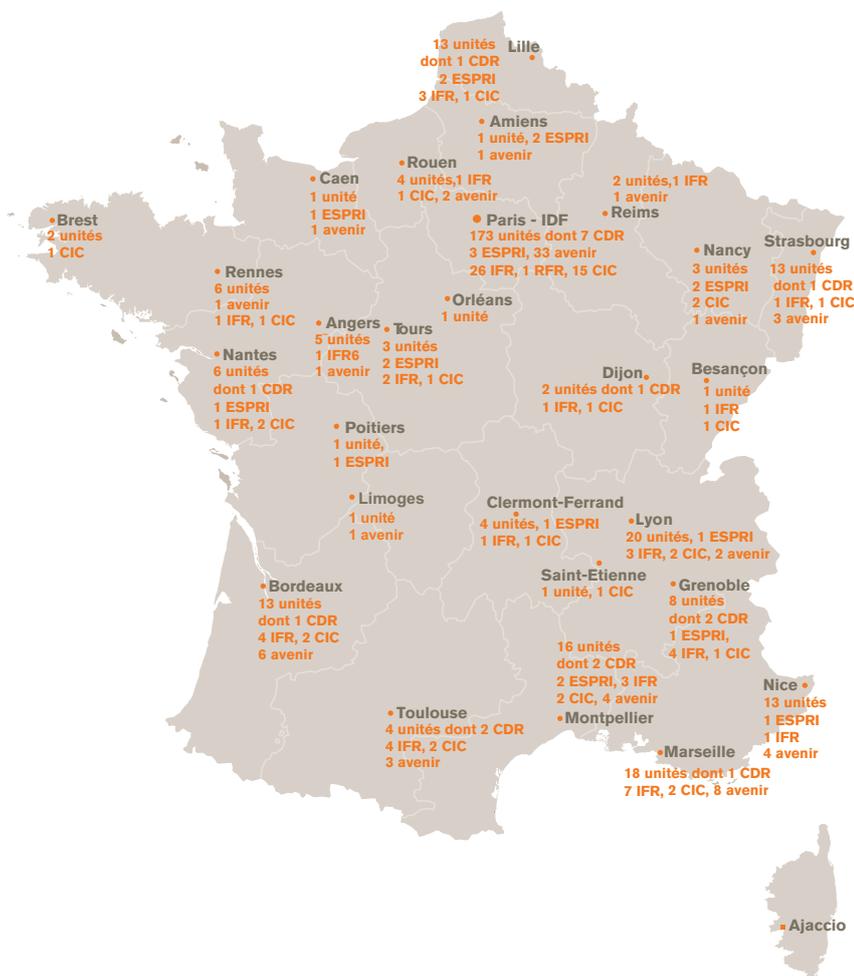
Activité 2006

Durant l'année 2006, l'Inserm a poursuivi, en concertation avec ses partenaires, une politique sélective de mise en place de centres de recherche, réunissant sur un même site des équipes de recherche autour d'un programme scientifique intégré, mutualisant les moyens apportés par chacun grâce à une gouvernance forte et renforçant ainsi la visibilité et l'attractivité de pôles scientifiques. Au début de l'année 2007, on compte ainsi 19 centres de recherche, contre 2 en 2001.

Les démarches volontaristes visant à attirer de jeunes chercheurs talentueux et des équipes de recherche ont été poursuivies. Six appels à candidatures ont été soutenus par l'Inserm en 2006, en partenariat avec les universités et CHU concernés, dont quatre pour des équipes de recherche : Institut de la Vision, unité Inserm 592,

José Sahel ; centre de recherche du Fer-à-Moulin, unité Inserm 536, Jean-Antoine Girault ; bâtiment de recherche de l'hôpital Tenon ; centre méditerranéen de médecine moléculaire (C3M), projet centre en cours de labellisation porté par Yannick Le Marchand-Brustel et Jean-Paul Ortonne, et deux pour des directeurs de centres de recherche (Hôpital européen Georges-Pompidou et Institut de recherche en biothérapies).

La participation de l'Inserm au programme EURYI (*European young investigator awards*) a été poursuivie. Ce prix prestigieux est porté par les responsables d'organismes de recherche européens (EUROHORC) et coordonné par la Fondation européenne de la science (ESF). Son objectif est de soutenir les projets de jeunes chercheurs post-doctorants d'un très haut niveau

Évolution des structures Inserm du 1^{er} janvier au 31 décembre 2006

scientifique, en leur offrant l'opportunité de constituer une équipe de grande visibilité internationale. En 2006, deux nouveaux lauréats ont été récompensés (Deborah Bouch'is, unité Inserm 741, génétique moléculaire, et Frédéric Geissmann,

unité Inserm 808, immunologie), portant à six au total leur nombre depuis 2004. L'année 2006 a également permis de préparer le quatrième et dernier appel à candidatures de ce programme pour 2007, avec une liste de 19 candidats pré-sélectionnés. À l'issue

de ce dernier appel, le programme EURYI sera repris par le Conseil européen de la recherche (ERC) du 7^e PCRD.

Sous l'impulsion du Conseil régional d'Ile-de-France, l'Inserm a coordonné en 2006 le projet de Neuropôle de recherche francilien (NERF). Les 15 partenaires impliqués dans la recherche en neurosciences en Ile-de-France ont ainsi défini un programme scientifique pluri-annuel en neurosciences, dont la mise en œuvre s'appuie sur un groupement scientifique géré par l'Inserm, ce qui facilite la coordination des actions. Celles-ci concernent le financement de bourses doctorales et post-doctorales, ainsi que le financement d'équipements ou opérations immobilières pour des projets en neurosciences. Cette réflexion a largement contribué à la reconnaissance du réseau thématique de recherche avancée (RTRA) École des neurosciences de Paris (ENP), labellisé par le ministère de la Recherche en octobre 2006 comme un des trois RTRA dans le domaine de la biologie-santé reconnu au niveau national et dans lesquels l'Inserm est impliqué comme fondateur. Le plan national sur le cerveau et les maladies du système nerveux encourage cette structuration en neuropôles dans six autres inter-régions concernées.

Les deux autres RTRA sont la Fondation de recherche transdisciplinaire du vivant (Paris) et les Innovations thérapeutiques en infectiologie (Lyon).

L'investissement de l'Inserm dans les pôles de compétitivité s'est poursuivi en 2006, avec la labellisation et le financement de neuf nouveaux projets de recherche impliquant une vingtaine d'unités Inserm. Une cellule pôle de compétitivité, coordonnée par le DPRE, a été mise en place. Elle a pour objectif d'harmoniser les procédures

PCRD

Les derniers appels à propositions du 6^e PCRD ont conduit à la sélection de 28 nouveaux projets en 2006 impliquant des équipes de l'Inserm, dont 7 à coordination Inserm ; ainsi, le nombre total de projets européens à participation Inserm est de 127, dont 32 en coordination.

L'Inserm s'est préparé au lancement du 7^e PCRD (2007-2013), dont les premiers appels à propositions ont été publiés le 22 décembre 2006. Une série de 8 sessions d'information sur l'ensemble du territoire, menées en collaboration avec la mission chercheurs du DRH et Inserm Transfert, a été réalisée pour sensibiliser la communauté scientifique aux enjeux du 7^e PCRD et rencontrer les futurs porteurs de projets. Un cycle de sessions de formation sur une journée a été mis en place. Concernant le démarrage du 7^e PCRD, une procédure pour l'accès aux services d'aide au montage de projets européens a été élaborée conjointement avec Inserm Transfert. Parmi les dossiers communautaires défendus par l'Inserm, le DPRE s'est impliqué dans le suivi du développement de la plateforme technologique européenne *Innovative medicines initiative* (IMI), ainsi que dans l'élaboration de la feuille de route ESFRI pour le développement de nouvelles infrastructures de recherche dans le domaine biomédical.

spécifiques à chaque pôle en cohérence avec leurs partenaires industriels et PME.

Dans l'île de la Réunion, l'Inserm et son CIC-EC ont joué un rôle majeur face au chikungunya, pour l'appréciation des aspects épidémiologiques et de santé publique.

Partenaires en 2006

Fin 2006, l'Inserm compte 340 unités mixtes avec une université, dont 67 mixtes avec un autre établissement de recherche ou un centre de lutte contre le cancer.

Issue d'un contrat ESPRI (Équipe soutenue par la région et par l'Inserm), la première équipe de recherche commune à l'Inserm et à l'Inria - l'unité VisAGes (Vision, action et gestion d'information en santé) - a été inaugurée en mars 2006. Dirigée par Christian Barillot, elle est mise en place au sein de l'Irisa-Inria-CNRS Rennes. Son objectif est de développer de nouveaux algorithmes de traitement d'images médicales et des systèmes d'aide aux interventions chirurgicales guidées par l'ordinateur dans les pathologies de la tête et du cou.

Tout au long de l'année 2006, l'Inserm et le CNRS ont engagé une réflexion sur les modalités de collaboration scientifique et de gestion des ressources humaines qui a abouti à une déclaration commune de Christian Bréchet, Catherine Bréchnac (présidente du CNRS), Arnold Migus (directeur général du CNRS) et Michel van der Rest (directeur du département Sciences du vivant du CNRS).

L'Inserm, en 2006, a coordonné l'évaluation de l'appel d'offres centres thématiques de recherche et de soins (CTRS) lancé par les ministères en charge de la Recherche et de la Santé. Cinq CTRS ont été labellisés :

- *Integrative center for epidemiological, genetic, therapeutic and fundamental research on IBD* (Pierre Desrumaux, Lille) ;

- Institut du thorax (Denis Escande, Nantes) ;

- Institut des maladies génétiques/IMAGINE (Alain Fischer et Arnold Munnich, Paris) ;

- *South Paris pulmonary hypertension center for research and clinical care/SPACE* (Marc Humbert, Paris) ;

- Institut des épilepsies de l'enfant et de l'adolescent/IDEE (Philippe Ryvlin, Grenoble).

Dans le cadre de la nouvelle gouvernance des CHU et de la remise à plat des relations entre l'hôpital et l'université, l'Inserm joue un rôle clé, représentant les EPST pour la recherche biomédicale. Le décret n°2006-1355 du 7 novembre 2006 officialise la place de l'Inserm au sein des CCR, désormais intitulés comités en matière de recherche biomédicale et en santé publique. ESPRI (Équipes soutenues par la région et par l'Inserm) est un programme d'émergence de l'Inserm. Il s'inscrit dans une politique élitiste d'aménagement du territoire national, avec un soutien important au niveau local et régional. Dans ce programme, l'Inserm et les conseils régionaux financent, à parts égales, une équipe de recherche dans le cadre d'une convention. Fin 2006, cinq nouveaux contrats ESPRI ont été créés avec deux régions (Languedoc-Roussillon et Poitou-Charentes). Deux ESPRI arrivés à échéance en 2006 ont été labellisés unités pour une création au 1^{er} janvier 2007 (unité Inserm 835 dirigée par B. Felden, à Rennes, et unité Inserm 853 dirigée par F. Mégraud, à Bordeaux).

La coopération européenne bilatérale a été renforcée en 2006 avec la poursuite d'une politique volontariste principalement tournée vers les coopérations scientifiques intégrées et durables, prenant la forme de laboratoires européens associés (LEA). Ces dispositifs de coopération reposent sur un

programme scientifique conjoint et pluri-annuel, fondé sur une volonté du terrain et une évaluation concertée de la qualité scientifique et de la plus-value de l'association des équipes scientifiques des deux institutions partenaires. Le soutien de l'Inserm aux LEA s'inscrit dans le cadre du renforcement de la mobilité des chercheurs en Europe et permet également l'accès à des compétences et à des infrastructures de recherche complémentaires. Les LEA contribuent à augmenter le potentiel de création de réseaux de recherche européens et internationaux. Ainsi, en plus des deux unités mixtes Inserm en Europe à Heidelberg (unité Inserm 701 dirigée par J. Rommelaere) et à Glasgow (unité Inserm 609 dirigée par C. Doerig) et des deux LEA (Toulouse/Prague et Lille/Bruxelles) déjà existants, quatre nouveaux LEA ont été créés en 2006 :

- Unité Inserm 589 (directeur A.-C. Prats) et l'Université de Dundee,
- Unité Inserm 113 (directeur A. Bikfalvi) et l'*Università degli Studi* à Milan,
- Unité Inserm 785 (directeur D. Samuel) et l'Université *La Sapienza* à Rome,
- Unité Inserm 634 (directeur G. Meneguzzi) et l'IDI-IRCCS à Rome (Institut privé de dermatologie).

Les actions en faveur de la mobilité des chercheurs promues par l'Inserm ont également connu une nouvelle impulsion. Le 3 mai 2006 à Bruxelles, Christian Bréchet a signé la Charte européenne des chercheurs et le Code de conduite pour le recrutement des chercheurs, en présence du commissaire européen pour les sciences et la recherche, Janez Potocnik. Parallèlement, l'année 2006 a également été l'occasion de préparer l'ouverture à l'Europe du dispositif des contrats d'interface chercheurs.

● **Unités mixtes en Europe :**

Université de Glasgow / C. Doerig (unité Inserm 609)
DKFZ / J. Rommelaere (unité Inserm 701)

★ **Laboratoires européens associés (LEA)**

Toulouse / Prague

D. Langin (unité Inserm 586 - Y. Stich (Univ. Charles)

Lille / Bruxelles

M. Capron (unité Inserm 547 - M. Goldman (Univ. Libre de Bruxelles)

Toulouse / Dundee

A.C. Prais (unité Inserm 589 - J.C. Bourdon (Univ. Dundee)

Bordeaux / Milan

A. Bikfalvi (Inserm E113) - L. Bello (Univ. Degli Studi)

Nice / Rome

G. Meneguzzi (unité Inserm 634) - G. Zambruno (IDI-IRCCS)

Villejuif - Paris Sud / Rome

D. Samuel (unité Inserm 634) - M. Lewrero (Univ. La Sapienza)

Montpellier / Londres

K. Ritchie (unité Inserm 888) - G. Thornicroft (King's College of London)

Strasbourg / Fribourg

T. Baumert (unité Inserm 748) - H. Blum (Univ. of Freiburg)

Villejuif - Paris Sud / Barcelone

T. Moreau (unité Inserm 780 - J. Antó (PRBB, IMIM-CREAL)

Bordeaux / Porto

L. Bordenave (Inserm 577 - M. Barbosa (IBMC, INEB)



DÉPARTEMENT DES RELATIONS INTERNATIONALES (DRI)

Le DRI a pour mission de mettre en place une politique internationale forte pour l'Inserm, dans le but d'assurer à ses chercheurs, sa recherche et son expertise la position qu'ils méritent au cœur de la compétition globale. Cette mission accroît la visibilité internationale de l'Inserm, suscite et favorise de nouvelles collaborations bilatérales avec des laboratoires étrangers de qualité et des centres d'excellence, contribue au développement de partenariats solides par la mise en place d'accords cadres.



Principales missions

S'inscrivant dans la politique internationale de l'Institut définie en accord avec le directeur général et ses conseillers, les principales missions du DRI conduisent à favoriser :

- le renforcement des partenariats avec les pays à fort potentiel scientifique,
- le maillage international de structures de recherche par la création d'unités Inserm et de laboratoires internationaux associés (LIA) à l'étranger dans le but de favoriser la mobilité longue durée des chercheurs et la complémentarité des partenaires (voir carte p 9),
- l'accroissement de l'attractivité de l'Institut afin d'accueillir les meilleurs chercheurs de la recherche biomédicale,
- le renforcement de la participation des chercheurs Inserm aux grands programmes internationaux.

Activité 2006

En s'appuyant sur les missions à l'étranger du directeur général et d'experts, l'Inserm a développé en 2006 une politique volontariste en direction de l'Asie :

- exportation du savoir-faire de l'Inserm en matière de recherche clinique au Japon, avec la préparation d'un accord de coopération avec le centre de recherche translationnelle de l'Université de Kyoto en partenariat avec l'AP-HP, et en Chine, avec le développement d'une collaboration franco-chinoise dans le domaine de la recherche clinique,

- accord général de coopération signé avec le *Korea research institute of bioscience and biotechnology* permettant l'utilisation de plateformes technologiques suite à un colloque franco-coréen,
- renforcement des liens avec l'Institut Pasteur de Corée par la signature d'un accord de coopération et la création d'une structure Avenir,
- création de l'unité Inserm 852 à l'Université de Kyoto sur les études trans-ethniques en génomique fonctionnelle,
- inauguration du LIA Centre de recherche en information biomédicale sino-français (Université de Nankin),
- renforcement du pôle de Shanghai : cinq équipes franco-chinoises opérationnelles et préparation d'un nouvel appel à candidatures pour renforcer la présence française,
- mission exploratoire à Singapour pour développer de nouveaux partenariats avec Biopolis (immunologie, neurosciences, cellules souches).

Un autre axe de développement de l'année 2006 a été le renforcement des liens avec l'Amérique du Nord :

- mise en place d'une structure d'aide au montage de projets afin de renforcer la participation des chercheurs Inserm aux grands programmes de financement internationaux (NIH, fondations) : 14 projets déposés en 2006,

- colloque co-organisé avec le NIH/NICHD et le Maroc sur les dépistages génétiques du nouveau-né dans l'ensemble des pays du monde arabe,
 - création de trois LIA avec le Québec : deux avec l'Université de Montréal et le LIA Samuel de Champlain avec l'Institut national de la recherche scientifique.
- L'année 2006 a aussi été l'occasion de réaliser des missions de prospection dans le but de renforcer ou développer de nouveaux partenariats : Canada, États-Unis (Californie), Corée du Sud, Singapour, Chine, Japon, Israël, Tunisie, Qatar.

COOPÉRATION

- 164 chercheurs étrangers ont été accueillis sur contrats temporaires Inserm au cours des quatre dernières années.
- Dix-huit accords de coopérations avec 14 pays ont permis de soutenir 80 projets conjoints de recherche en 2006. Par ailleurs, 65 stages de longue durée ont été financés dans le cadre de programmes d'échanges de longue durée.

Partenaires en 2006

États-Unis : NIH

Un programme encadrant l'accueil de post-doctorants français dans les instituts des NIH et favorisant leur retour dans les

laboratoires Inserm a été mis en place. Conjointement, un rapprochement est organisé entre les Programmes nationaux de recherche et Actions thématiques concertées (maladies cardiovasculaires et alcool) et les instituts du NIH.

Québec : université de Montréal

L'unité Inserm 743 dans le domaine de l'immunologie et deux LIA dans le domaine des neurosciences sont désormais opérationnels.

Israël : Technion

Le LIA InserTech a été inauguré dans le domaine des cellules souches.

Japon :

- *Riken Institute* : le LIA Inserm-Riken Lipidomics Unit (IRLU) a été créé dans le domaine des lipides et un accord est en cours pour développer les partenariats dans le domaine des cellules souches, de l'immunologie et des neurosciences.
- Université de Kyoto : l'unité Inserm 852

en génomique fonctionnelle sera inaugurée en 2007. La coopération initiée dans le domaine de la recherche translationnelle a permis l'organisation d'un colloque à Kyoto en février 2006 et le développement de projets conjoints en recherche clinique.

Chine :

- Université Jiaotong : elle est partenaire de l'Institut Pasteur, du CNRS et de l'Inserm au sein du pôle de recherches franco-chinois en sciences du vivant et génomique de Shanghai.
- Académie des sciences de Chine : plusieurs accords ont été conclus ou sont en voie de l'être pour le financement de projets conjoints de recherche et l'accueil de jeunes post-doctorants ainsi que pour le développement du volet recherche de l'Institut franco-chinois des maladies du foie à Wuhan. Un rapprochement s'est également opéré avec le laboratoire associé INRA-CAS de Pékin dans le domaine des cellules souches.

LA MISSION ÉTHIQUE INTERNATIONALE

La mission éthique internationale de l'Inserm s'est consacrée principalement à deux projets de bioéthique :

- EULABOR, projet européen coordonné par l'Inserm sur les systèmes de régulation dans la recherche clinique (Allemagne, Brésil, Chili, Espagne, France, Mexique). Il s'agit du premier réseau Europe - Amérique latine dans le domaine de l'éthique de la recherche biomédicale. C'est également le seul projet du programme science et société (6^e PCRD) coordonné par la France ;
- Forum mondial en bioéthique de la recherche (*global forum on bioethics in research*), dont l'Inserm est membre du comité directeur, avec en particulier le NIH et le MRC. En 2006, la mission éthique internationale a participé à l'organisation du septième Forum, qui s'est tenu en février à Karachi (Pakistan). Les préparatifs du Forum 2007 ont déjà donné lieu à plusieurs réunions de travail à Bruxelles et à Bucarest.

DÉPARTEMENT DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE (DES)

Le DES est chargé de la mise en œuvre et du suivi de l'évaluation des chercheurs statutaires ou non statutaires (recrutement, activité, mobilité), de l'évaluation des laboratoires (*ante* et *post*), ainsi que de l'évaluation des programmes de soutien aux jeunes chercheurs. Il exerce une mission de veille sur l'évolution des pratiques de l'évaluation. Le DES collabore étroitement avec le DRH pour le suivi des chercheurs, avec le DPRE pour les unités de recherche et avec le DSI pour la dématérialisation des données et de la gestion. Il a également pour mission la production des indicateurs bibliométriques de l'Institut.



Principales missions

Le DES veille aux bonnes pratiques de l'évaluation scientifique, ce qui inclut :

- absence de conflits d'intérêt,
- évaluation par des pairs européens et internationaux, reconnus pour leur compétence,
- évaluation transparente,
- évaluation *a priori* et *a posteriori*,
- évaluation comparative,
- évaluation indépendante des instances décisionnaires,
- veille sur les pratiques et l'éthique de l'évaluation,
- suivi des chercheurs et des unités de recherche,

- production des indicateurs bibliométriques. Ces fonctions sont assurées par 9 chargés de mission issus du corps des chercheurs, et par 12 ingénieurs et techniciens.

La logistique de la circulation des informations, dossiers et avis des évaluateurs, et résultats est entièrement dématérialisée. Elle est assurée depuis 2001 par un logiciel spécifique de gestion électronique, le logiciel EVA, imaginé et mis en œuvre au DES. Un logiciel du même type vient d'être mis en place au NIH.

L'évaluation repose sur les avis motivés du conseil scientifique, de seize commissions spécialisées ou intercommissions, de deux

commissions multidisciplinaires, la commission Avenir et la commission de recherche clinique, et sur les avis d'experts extérieurs, européens pour la plupart, dont les expertises accompagnent le dossier tout au long du processus d'évaluation.

Le DES (cellule bibliométrie) met également à la disposition des membres des commissions et du conseil scientifique des données bibliométriques qui permettent d'objectiver *a posteriori* la production scientifique et la notoriété des équipes :

- nombre d'articles,
- facteur d'impact (IF) du journal pour chaque article, IF corrigé position (IF du journal pondéré par la position de l'auteur) et IF moyen de l'ensemble des articles (traduit le niveau de la barrière éditoriale franchi),
- citations de chaque publication, indice de citation corrigé position (nombre de citations pondéré par la position de l'auteur), total des citations et indice de citation moyen de l'ensemble des articles (traduit la visibilité internationale),
- nombre d'articles au Top 10, 20, 50 (traduit également la visibilité internationale, mais prend en compte le domaine et l'année de la publication),
- taux d'excellence (nombre d'articles au Top 10 rapporté au nombre total d'articles),
- position moyenne (donne à titre indicatif la position moyenne du chercheur sur les articles qu'il signe ou co-signe).

RÔLE DES CHARGÉS DE MISSION, INGÉNIEURS ET TECHNICIENS

Les chargés de mission participent au choix des membres des comités de visite et aux comités de visite, suivent les sessions des commissions, choisissent les experts anonymes ; ils veillent au respect des bonnes pratiques de l'évaluation, conseillent les candidats pour la constitution des dossiers, rédigent un rapport pour la direction générale ; enfin, ils participent aux réunions de liaison entre les commissions et le conseil scientifique, ainsi qu'entre les commissions et le Cores (Comité d'orientation et de réflexion stratégiques, chargé de conseiller le directeur général sur certaines des décisions qu'il a à prendre).

Les ingénieurs et techniciens assurent le secrétariat des instances scientifiques, la gestion de la base de données d'experts, la liaison avec les experts extérieurs, la gestion des 3 300 dossiers électroniques, la maintenance et l'administration fonctionnelles d'EVA (système d'évaluation scientifique des personnels chercheurs et des structures), ainsi qu'une assistance à ses utilisateurs. Ils participent aux recherches bibliographiques et bibliométriques, et préparent les documents nécessaires à la direction générale.

TOP 10

À partir des données fournies par Thomson ISI, le Top 10 permet de mesurer la visibilité internationale d'une publication en la situant dans le contexte international au sein de son domaine : classements en fonction du nombre de citations, par année de parution, de l'ensemble des publications mondiales dans 22 grands domaines et pour les dix dernières années. Ces classements permettent de connaître les 1 % les plus citées (Top 1 %), les 10 % les plus citées (Top 10 %), etc., pour chaque année et dans chaque domaine.

Activités 2006

En 2006, le DES a

- fortement accru la participation des experts européens aux comités de visite et aux expertises anonymes (574 au total) ;
- mis en place un classement unique pour toutes les équipes (équipes en création et équipes en évaluation quadriennale) permettant de renforcer l'objectivité des notes A+, A ou B attribuées à chacune des équipes ;
- renforcé les liens avec les partenaires de mixité, universités ou établissements de recherche et la participation de ces partenaires à des comités de visite communs ;
- obtenu qu'un nombre croissant de rapports d'évaluation destinés aux porteurs de projets soient argumentés en points forts et points à améliorer ;
- mis en place, en liaison avec les CHU, la commission de recherche clinique chargée de l'évaluation des CIC, des postes d'accueil, des contrats d'interface avec les hôpitaux et participant à l'évaluation des projets Avenir ayant une orientation clinique ;

Dossiers évalués en 2006 (DES)

Examen	Dossiers	Dossiers retenus	Taux de succès (%)
Examen quadriennal d'unités	32		
Examen quadriennal équipes de centre ou unité pluri-équipes	23		
Examen quadriennal de centres de recherche	2		
Création d'unités	67	44	66
Création d'équipes de centre ou d'unité pluri-équipes	75		
Création de centres de recherche	11	5	45
Mobilité d'équipe	4	4	
Concours DR (interne et externe)	224	59	26
Concours CR	753	75	10
Activités chercheurs	753		
Promotions DR1	30	3	10
Promotions DR2	85	17	20
Promotions CR2	27		
Titularisations chercheurs	18		
Activité HU	423		
Renouvellement de mise à disposition	4		
Intégration dans le corps des DR	1		
Détachement dans le corps des CR	1		
Contrats Avenir	84	23	27
Contrats d'interface chercheurs (y compris les renouvellements)	179	130	73
Contrats d'interface pour hospitaliers	30	8	27
Contrats d'interface enseignants-chercheurs	14	5	36
Postes d'accueil pour internes et vétérinaires	57	11	19
Contrats chercheurs juniors	154	19	13
CTRS	45	5	11
Mobilité individuelle de chercheurs	206		
Total	3 305		

- participé activement à la préparation de la partie scientifique « Faits marquants 2006 » du rapport d'activité ;
- organisé des appels d'offres et des évaluations du programme de soutien aux chercheurs et aux enseignants-chercheurs, qui constitue une part croissante de son activité.

La cellule de bibliométrie a produit les études pour les équipes en création, les

équipes en évaluation quadriennale, les concours DR et les promotions DR1, ainsi que des études stratégiques pour des organismes extérieurs comme l'ANRS, le canceropôle Lyon, Auvergne, Rhône-Alpes et l'INCa. Elle a contribué à l'amélioration de la visibilité de l'Inserm et des organismes de recherches français par un travail sur la normalisation des affiliations des chercheurs et unités de recherche (*Nature*, 2005, 438,

7068 : 559) : la cellule de bibliométrie a ainsi corrigé plus de 800 affiliations à la suite de sollicitations des chercheurs, et permis la mise en place de chartes avec différentes universités. Elle est impliquée dans le groupe de travail sur la normalisation des adresses piloté par l'OST. Enfin, la cellule de bibliométrie a participé aux travaux du GIPS indicateurs, qui rassemble les organismes de recherche.

GÉRER ET VALORISER LA RECHERCHE

52 DÉPARTEMENT DES AFFAIRES
JURIDIQUES (DAJ)

54 DÉPARTEMENT DES AFFAIRES
FINANCIÈRES (DAF)

53 DÉPARTEMENT DU SYSTÈME
D'INFORMATION (DSI)

57 INSERM TRANSFERT



DÉPARTEMENT DES AFFAIRES JURIDIQUES (DAJ)

Le DAJ a une vocation transversale et généraliste. À ce titre, son activité concerne l'ensemble des départements, administrations déléguées et formations de recherche de l'Inserm.



Principales missions

Il leur apporte les éléments juridiques nécessaires à l'accomplissement de leurs missions, assure la cohérence de la démarche juridique de l'Institut et agit afin de défendre ses intérêts. Le DAJ assure le secrétariat du conseil d'administration de l'Inserm. Le département est organisé en pôles thématiques : dons et legs, partenariats, structures, droit de la recherche biomédicale, contentieux.

Activité 2006

L'année 2006 a été marquée par l'adoption de la loi de programme pour la recherche. Le DAJ a été associé à la mise en place de cette loi, notamment en ce qui concerne les réseaux thématiques de recherche avancée (RTRA) et leur structuration en fondation de coopération scientifique (FCS). En association avec le département de la politique régionale et européenne, le DAJ a négocié avec les autorités réglementaires les statuts types de ces fondations.

Le DAJ a apporté son soutien au DRCT pour l'application, par l'Inserm, du nouveau et riche dispositif réglementaire dans le domaine des recherches biomédicales et de la bioéthique, représentant plus d'une cinquantaine d'arrêtés.

Le département a apporté une assistance au montage de projets structurant la recherche. Grâce à ce soutien, le GIP CeNGEPS (Centre national de gestion des

essais de produits de santé) a été lancé en 2006. Sept groupements d'intérêt scientifique (GIS) ont été créés, dont le GIS CRVOI (Centre de recherche et de veille sur les maladies émergentes dans l'océan Indien), et trois FCS (fondations de coopération scientifique) sont déjà programmées pour 2007.

Par ailleurs, le département a été associé

- aux réflexions relatives aux pôles scientifiques labellisés tels que les cancéropôles et les pôles de compétitivité, en lien avec le DPRE ;
- aux concertations sur la gouvernance des Instituts Carnot, en lien avec le DAPS ;
- au développement et à la constitution de laboratoires associés en dehors de l'Union européenne, en lien avec le DRI.

Le département assure aussi la gestion des dons et legs. En 2006, grâce à la générosité de bienfaiteurs, l'Inserm a ainsi pu bénéficier de dons à hauteur de 159 300 € et de legs à hauteur de 525 450 €.

Par ailleurs, conscient de l'importance des activités relatives à la propriété intellectuelle, le département a renforcé ses compétences en matière de propriété intellectuelle par l'accueil d'un nouvel agent interlocuteur d'Inserm Transfert et assure désormais l'activité de protection des marques Inserm. La diffusion de l'information étant un point essentiel, le département poursuit son effort de diffusion de l'information

juridique à destination de la communauté scientifique et du grand public, en animant notamment les pages du site web de l'Inserm consacrées à ces questions.

Enfin, le département assure une activité de contentieux et de défense des intérêts de l'Institut.

DÉPARTEMENT DU SYSTÈME D'INFORMATION (DSI)

Le DSI propose, développe et maintient une architecture sécurisée et cohérente des informations nécessaires à la gestion de l'Institut.



Principales missions

Les missions du DSI sont :

- piloter l'élaboration du schéma directeur du système d'information et en assurer l'exécution des projets ;
- développer une démarche-qualité dans le traitement de l'information, participer à l'optimisation des processus de gestion et à leur intégration cohérente dans le système de gestion de l'établissement ;
- assurer la responsabilité de la définition et de la gestion des référentiels de données ;
- conduire la production informatique, animer le réseau des responsables régionaux du système d'information placés auprès des administrateurs délégués régionaux ;
- assurer un fonctionnement sécurisé des réseaux et des applicatifs.

Activité 2006

L'évolution des grandes applications nationales a permis de constater l'efficacité de la modernisation du système d'information engagée depuis plusieurs années. La réorganisation récente permet au DSI d'assurer la maîtrise entière des processus en cause, et à la centaine d'ingénieurs et de techniciens qui le compose d'offrir le service attendu par la communauté administrative et scientifique de l'Inserm.

En termes de projets, le département a porté son effort sur l'accompagnement

- de la réforme financière appliquée à

l'Inserm et engagée par le bureau SAFIR du département des affaires financières ;

- de l'évolution du système de gestion des ressources humaines (Sirene) entrepris par le département des ressources humaines.

Ces deux projets se caractérisent par des évolutions profondes, non seulement des versions des logiciels en cause (e-Business Suite® d'Oracle pour le premier, Pléiades® de Sopra Group pour le second), mais aussi du système d'exploitation (passage à Linux). Ces processus impliquent ainsi un investissement important en matériel.

Dans le domaine des ressources humaines, le DSI a poursuivi son effort dans l'extension des fonctionnalités de l'application GAIA, pour l'administration des carrières des ingénieurs et techniciens, l'évolution de services web et la mise en production de l'application Chimed pour la médecine du travail.

Le DSI a aussi conduit, sur la base du prototype réalisé en 2005, le développement et le déploiement du projet GEP (gestion électronique des projets) pour assurer la campagne d'appels d'offres confiée au département de l'animation et des partenariats scientifiques (DAPS) de l'Inserm par l'Agence nationale de la recherche (ANR). Une extension régionale du site web institutionnel a été engagée avec l'ADR Provence-Alpes-Côte d'Azur, en même temps que plusieurs améliorations fonctionnelles.

En termes d'infrastructures, le DSI a réalisé un important programme d'investissement en nouveaux serveurs, couplé avec la migration des systèmes d'exploitation vers Linux. Par ailleurs, cette opération s'est accompagnée de l'inauguration d'un second site d'exploitation dans le bâtiment d'Auteuil, destiné plus particulièrement aux applications en développement, alors que celui de Villejuif se spécialise dans la production. Le dispositif peut ainsi gagner en efficacité et en sécurité.

Pour les réseaux, les délégations régionales du système d'information ont consacré une bonne part de leur activité à préparer les évolutions à venir : unification des messageries et extension des services, réflexion sur le futur matériel actif et les serveurs à remplacer prochainement.

La mission de sécurité du système d'information a préparé et soumis à l'approbation de la direction générale un document sur la politique de sécurité du système d'information, qui complète la charte existante.

Enfin, le DSI a accueilli l'équipe en charge de la Banque d'information sur les recherches (BIR) pour former la mission de management de données.

DÉPARTEMENT DES AFFAIRES FINANCIÈRES (DAF)

Le département des finances et de la logistique (DFL) est devenu le département des affaires financières (DAF) le 1^{er} janvier 2007. Il pilote au sein de l'Inserm la politique de financement de la recherche. Il anime le réseau de gestion financière et patrimoniale du siège et des administrations déléguées régionales (ADR).



Principales missions

Le bureau du budget élabore le budget de l'établissement dans le respect des règles budgétaires, des orientations émanant des tutelles (ministères de la Recherche, de la Santé et du Budget), des priorités scientifiques et de gestion de la direction de l'établissement. Il assure la mise en place des moyens budgétaires et le contrôle du rythme de consommation des crédits et de réalisation des recettes. Ce bureau établit également les documents de suivi d'exécution du budget et produit les statistiques et réponses aux diverses enquêtes afférentes à ce domaine.

Le bureau des contrats de recherche assure la gestion des financements de projets sur appels à projets nationaux (hors industrie) et sur actions incitatives programmées de l'Inserm. Il négocie et établit les conventions de recherche non déconcentrées et notifie à ce titre les crédits aux structures bénéficiaires. Il participe à l'activité de la cellule ANR-Inserm, assurant la gestion administrative et financière des programmes délégués par cette agence. Ce bureau instruit et consolide le budget relatif aux ressources propres de l'établissement et en effectue le suivi. Il coordonne l'activité de gestion déconcentrée des contrats de recherche et anime le réseau des gestionnaires de ressources externes (GRE) des ADR. Enfin, il propose un appui juridique dans la négociation et

la rédaction des contrats finançant la recherche, ainsi qu'une expertise fiscale.

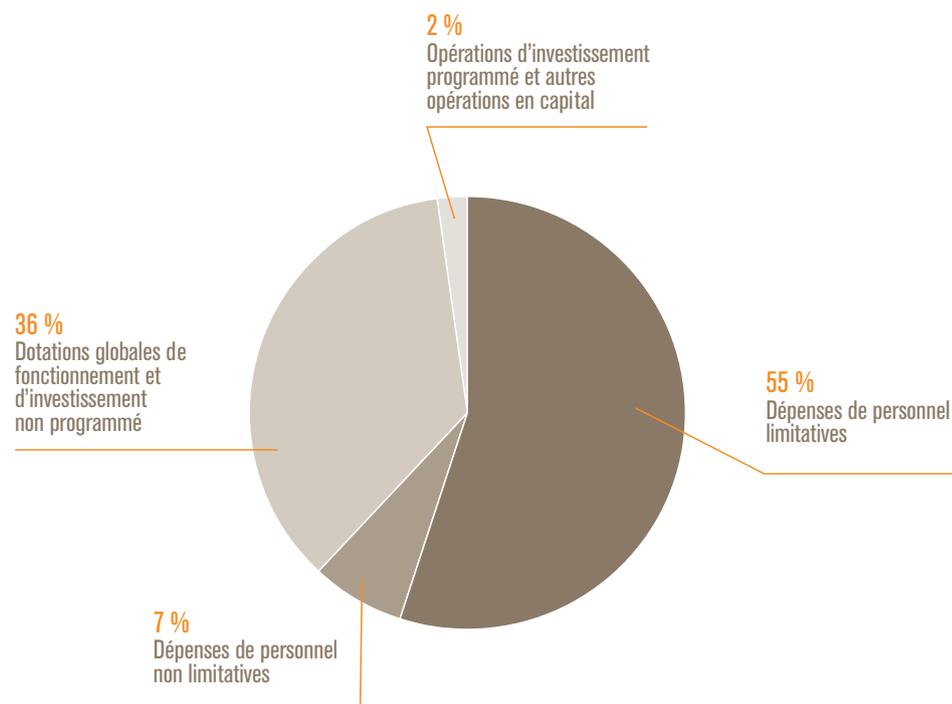
Le bureau du système d'information SAFIr (système automatisé financier de l'Inserm) est responsable de l'administration et de la gestion du système de gestion financière et comptable de l'établissement. Il organise l'assistance et la formation des utilisateurs, la prise en charge des évolutions fonctionnelles de cette application, les relations avec les prestataires externes intervenant dans ce cadre sur cette application.

Le service achat-immobilier a pour mission de proposer la politique achat et la politique

immobilière, d'en assurer la coordination et d'en poursuivre l'exécution dans leurs aspects nationaux. Il assure également une veille juridique sur l'évolution de la réglementation en matière de marchés publics, intervient en conseil et assistance des ADR dans les domaines de l'achat et de l'immobilier, diffuse une information appropriée aux laboratoires sur les principes de l'achat public et les conditions d'optimisation de leurs approvisionnements.

Le bureau de l'expérimentation animale vérifie le respect des bonnes pratiques en matière d'animaleries, d'élevage et

Budget réalisé 2006 par nature de dépenses



d'utilisation des animaux de laboratoire. En liaison avec le bureau des affaires immobilières, il assure le conseil technique auprès des directeurs d'unités sur l'aménagement des animaleries. Il a également en charge le suivi réglementaire des formations et des personnes, la diffusion de l'information correspondante et le suivi de l'activité des comités d'éthique régionaux.

La mission qualité veille au respect de la réglementation générale et à la bonne application des instructions et procédures internes. Cette mission propose, suscite et accompagne toute action de modernisation, de simplification et de rationalisation de la gestion financière. Elle est chargée du pilotage, du contrôle interne et du développement des outils associés.

Activité 2006

Outre la gestion courante et la mise en œuvre de la loi organique relative aux lois de finances (LOLF) et du nouveau cadre budgétaire et comptable (NCBC), le département a été particulièrement mobilisé en 2006 par les évolutions réglementaires et fonctionnelles relatives à la suppression des mandats de dépenses et des titres de recettes, ainsi que par la mise en œuvre de la réforme afférente à la prise en charge des frais de déplacement. Il a également assuré l'automatisation de la gestion fiscale afin de permettre dès 2007 son application aux crédits incluant la TVA non déductible, y compris pour les contrats de ressources externes. De plus, les travaux poursuivis pour l'optimisation

des procédures et des outils de gestion ont permis :

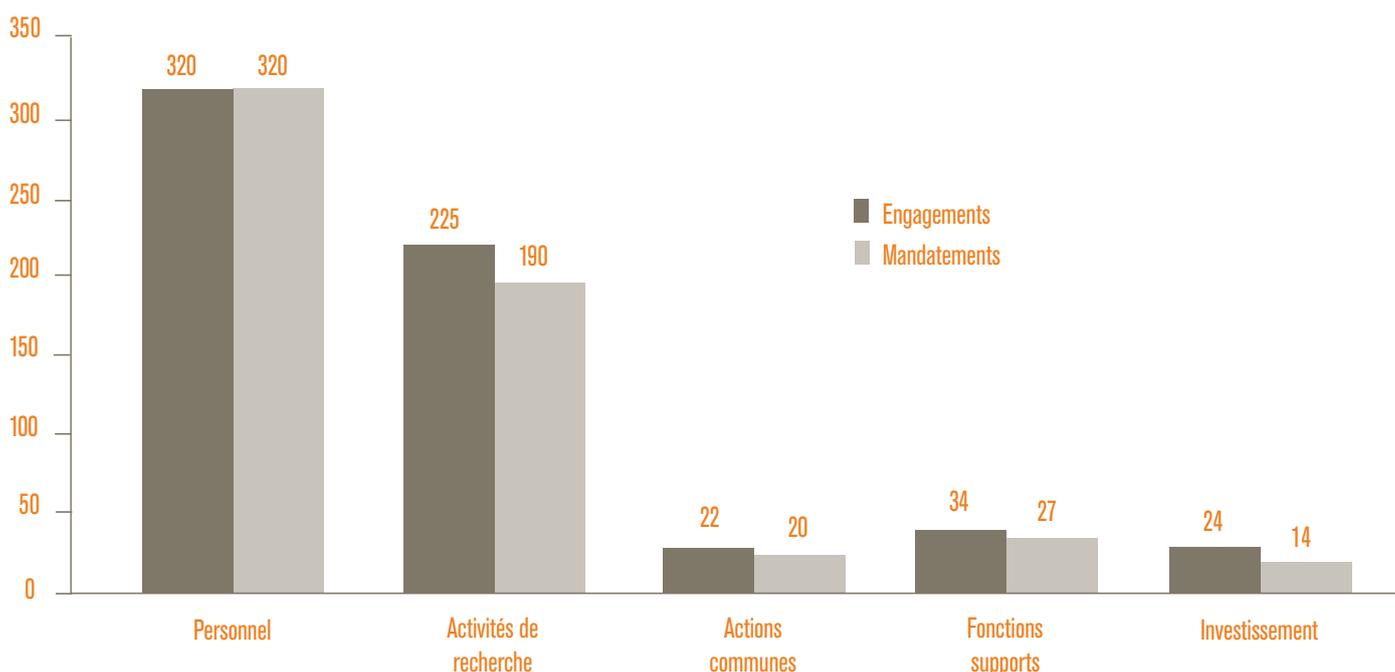
- un transfert automatique et sécurisé de la majorité des données des unités gérées par l'ADR de Bordeaux et transférées vers la nouvelle ADR de Nantes,
- une réduction significative de la période d'indisponibilité du système financier comptable liée aux opérations de changement d'exercice.

Ces efforts ont notamment permis de reprendre dès le 8 janvier les opérations de gestion 2007 pour l'ensemble des structures.

Partenaires en 2006

Le département s'est efforcé en 2006 d'élargir ses relations partenariales en participant à la plupart des comités de

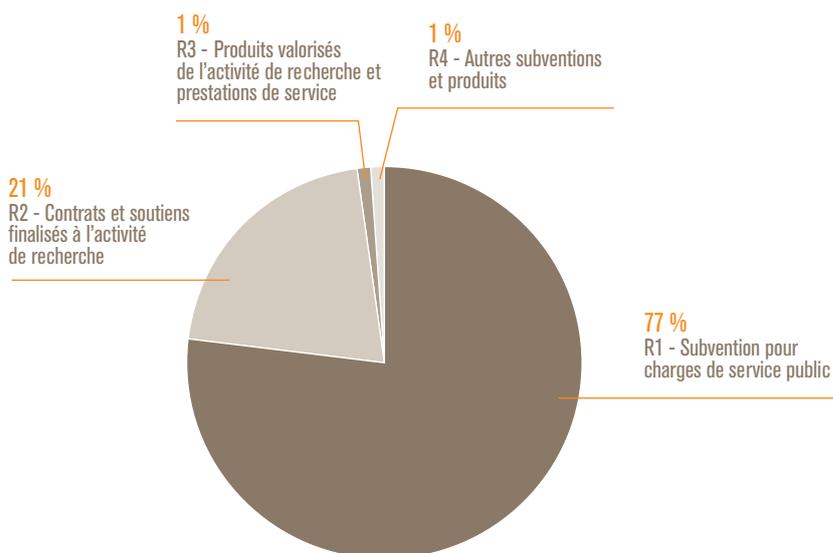
Budget total 2006 : dépenses engagées et mandatées au cours de l'exercice (89 %)



coordination budgétaires organisés par l'établissement. De plus, les relations avec les partenaires institutionnels (AP-HP, CEA, CNRS, Inra, ANR, Ifremer, universités...) se sont développées selon plusieurs axes :

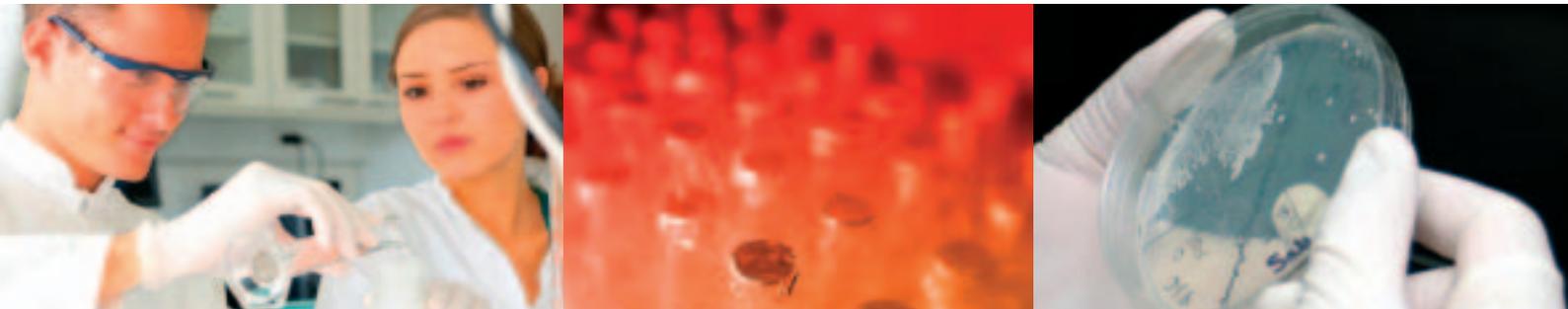
- dans le cadre de réseaux pour l'harmonisation des procédures relatives aux achats publics (constitution de groupements pour les marchés d'hébergement et d'accès à des bases de données scientifiques), pour l'étude commune des évolutions réglementaires et pour l'examen conjoint de solutions à apporter aux diverses contraintes de gestion rencontrées notamment pour la gestion des structures mixtes ;
- pour des opérations plus spécifiques telles que la préparation de la construction de MIRCen (plate-forme d'imagerie préclinique) ou du bâtiment de recherche de l'Hôpital européen Georges-Pompidou.

Budget 2006 : exécution des recettes par type de ressources



INSERM TRANSFERT

Au 1^{er} janvier 2006, l'Inserm a délégué à sa filiale privée, Inserm Transfert, l'ensemble des activités liées à sa mission de valorisation et de transfert de technologie. En collaboration avec les formations régionales et les départements de l'Inserm, Inserm Transfert établit toute forme de collaboration entre unités de recherche et industriels partenaires, afin de promouvoir le développement de produits de santé issus des découvertes de l'Inserm.



Principales missions

La réorganisation d'Inserm Transfert en 2006 a permis d'intégrer, au sein d'une structure unique, l'ensemble des métiers de la valorisation :

- la prospection et la détection de projets de recherche à fort potentiel d'application, en collaboration avec les formations de recherche, et les départements de l'animation et des partenariats scientifiques, et de l'évaluation scientifique,
- la gestion de la propriété intellectuelle, notamment du portefeuille de brevets de l'Inserm,
- la gestion d'études de maturation (établissement de preuves de concept), notamment précliniques,
- le transfert technologique, notamment au travers de contrats de licences, et le développement de partenariats industriels,
- l'accompagnement des chercheurs entrepreneurs, dans le cadre de la loi sur l'innovation de 1999, et la création de jeunes entreprises innovantes en santé ; durant l'année 2006, Inserm Transfert a développé son activité de financement de jeunes entreprises innovantes sur les phases d'amorçage précoce, au travers de sa filiale Inserm Transfert Initiative, société de capital risque au capital de 4,2 M€, détenue conjointement avec CDC Entreprises, Sofinnova Partners et Ventech,
- la gestion d'études cliniques, notamment

en phases 1, 2 et en phase 4 – post-inscription, en collaboration avec le DRCT,

- la préparation et la gestion de projets de recherche en multipartenariat, national (dans les pôles de compétitivité), ou international (au sein du PCRD), en collaboration avec le DPRE et le DRI,
- l'organisation d'appels à projets institutionnels ou industriels.

Activité 2006

L'année 2006 a été pour Inserm Transfert celle de la constitution de nouvelles équipes partageant une culture, celle de l'excellence scientifique, une passion, celle de l'innovation en santé, et une vocation, celle du service au client. La réorganisation d'Inserm Transfert répond en effet à trois principes : proximité envers les équipes de recherche, et envers les partenaires industriels, pour une meilleure création de valeur ajoutée en innovation, au bénéfice du patient et de la santé publique. Inserm Transfert met en place ou professionnalise ses procédures opérationnelles, notamment en matière de gestion de la propriété intellectuelle et de transfert de technologies, se fixant des objectifs de performance tels que :

- pro-activité dans l'établissement de ses stratégies, afin de promouvoir au mieux l'innovation au service des patients ;
- rapidité et transparence dans le traite-

ment des dossiers, afin de rendre le meilleur service aux chercheurs ;

- souplesse et professionnalisme dans les négociations, afin de renforcer les partenariats institutionnels et industriels.

Inserm Transfert en quelques chiffres

État du portefeuille de contrats en 2006

Contrats de prestation	117
Contrats de collaboration	107
Contrats de transfert technologique	546

Activité de propriété intellectuelle en 2006

Déclarations d'invention 2006	121
Demandes de brevets déposées en 2006	59
Nombre total de brevets gérés	615

Le nombre de déclarations d'inventions traitées en 2006 est en augmentation de 60 % par rapport à 2005. L'activité contractuelle est stable, et a généré près de 5,2 M€ de revenus de licence et 15,4 M€ de revenus de collaborations. L'activité multipartenariale de l'Inserm est en croissance, comme en témoigne une augmentation de 40 % du nombre des contrats de consortiums traités dans l'année.

Par ailleurs, Inserm Transfert a renforcé son activité de développement de la preuve de concept, avec 16 nouvelles études pré-cliniques financées pour 11 d'entre elles par l'Agence nationale pour la recherche (ANR) - appel d'offres émergence et maturation en biotechnologie, et pour les 5 autres par l'Institut national du cancer (INCa). En collaboration avec le DRCT, Inserm Transfert gère actuellement 2 études précliniques de preuve de concept, pour une nouvelle thérapie de maladie orpheline et pour un vaccin, et 3 études cliniques interventionnelles pour lesquelles l'Inserm est promoteur, pour le compte de 3 laboratoires pharmaceutiques. Inserm Transfert gère enfin 5 études observationnelles post-inscription, réalisées pour le compte de 7 laboratoires pharmaceutiques internationaux, au sein de structures CIC-EC (centre d'investigation clinique et d'épidémiologie clinique).

Au niveau international, Inserm Transfert gère actuellement 31 projets financés dans le cadre du 6^e PCRD, dont 8 lancés en 2006 ; l'ensemble de ces projets représente un budget de recherche total de plus de 200 M€. En 2006, Inserm Transfert Initiative est entrée au capital de la société biopharmaceutique marseillaise Pharmaxon, aux côtés des fonds d'investissement Esperante, Primavera et CAAP Création, filiale du Crédit Agricole Alpes-Provence, permettant ainsi à Pharmaxon de réaliser un financement d'amorçage de plus d'un demi-million d'euros pour accélérer le développement préclinique de ses molécules.

Partenaires en 2006

Inserm Transfert intensifie ses partenariats avec les différentes institutions de la recherche en sciences de la vie et médecine, avec le tissu industriel de la pharmacie et de la biotechnologie en général, et avec les acteurs du financement de l'innovation,

PHARMAXON

Les molécules développées par Pharmaxon ciblent les mécanismes de neuroplasticité, c'est-à-dire de la capacité des cellules nerveuses à se reconstruire ou à modifier leurs connexions en cas de lésion, afin de reformer de nouveaux réseaux neuronaux fonctionnels.

La première catégorie de candidats médicaments a démontré des effets positifs nets sur la motricité et la mémoire, respectivement dans un modèle animal de lésion de la moelle épinière et chez l'animal âgé. Les premiers essais chez l'homme devraient démarrer au plus tard en 2008, chez des patients souffrant de lésions médullaires traumatiques.

La seconde catégorie de composés actuellement développés module la mobilité cellulaire, et peut ainsi contribuer à diminuer la migration des cellules cancéreuses et leur invasion des tissus voisins de la tumeur. Ces composés ont démontré, dans un modèle animal, une forte capacité à inhiber la croissance du glioblastome, un cancer cérébral très invasif.

Pharmaxon : Pascal Deschaseaux (président), Jean-Christien Norreel (directeur des opérations) et Geneviève Rougon (directeur scientifique).

CONTRATS DE PARTENARIATS

Partenariat industriel impliquant l'unité Inserm 362 (W. Vainchenker), l'Institut Gustave-Roussy et l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris

Le Dr William Vainchenker (unité Inserm 362) a démontré qu'une forte proportion de patients souffrant de syndromes myéloprolifératifs (*polycythemia vera*, thrombocythémie essentielle, myélofibrose idiopathique) possède une mutation appelée V617F dans le domaine JH2 *kinase-like* du gène *JAK2*. La mutation V617F semble apparaître exclusivement dans les cellules hématopoïétiques malignes de la lignée myéloïde, et sa détection dans les cellules sanguines des patients fournit une information précieuse permettant d'améliorer le diagnostic des syndromes myéloprolifératifs. Un accord de licence a été signé entre la société Ipsogen SAS, l'Institut Gustave-Roussy, l'Inserm - au travers de sa filiale Inserm Transfert - et l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris, concernant un brevet portant sur cette mutation du gène *JAK2*, en vue du développement d'un test pouvant être utilisé par les laboratoires de diagnostic afin d'améliorer le niveau des soins apportés aux patients.

Partenariat industriel impliquant l'unité Inserm 422 de Lille (B. Delacourte, L. Buée)

Un accord tripartite a été conclu entre l'unité Inserm 422, le groupe pharmaceutique Sanofi-Aventis et le laboratoire belge Innogenetics. Il fait suite à plusieurs contrats de collaboration industrielle, conclus en 2002 et impliquant l'unité 422, en vue du développement de nouveaux outils de diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Les résultats de cette nouvelle collaboration signée en 2006 permettront d'étudier le rôle de formes spécifiques du peptide Ab, essentiel dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer, ainsi que la performance de technologies associées, afin de découvrir de nouvelles pistes thérapeutiques pour le traitement de la maladie. Sur la base des technologies et des produits obtenus dans cette première phase, une évaluation industrielle des différents produits candidats sera effectuée dans le cadre d'un programme d'immunisation passive.

QUELQUES EXEMPLES DE BREVETS À FORT POTENTIEL

Un espoir pour la maladie d'Alzheimer

Brevet déposé par les docteurs Nicolas Sergeant, Luc Buée et André Delacourte (unité Inserm 837, Lille) et le docteur Patricia Melnyk (UMR 8525, Université Lille 2)

L'équipe d'André Delacourte a développé des modèles expérimentaux de maladie d'Alzheimer permettant de suivre les dysfonctionnements métaboliques précoces de la protéine APP (*amyloid precursor protein*), qui joue un rôle central dans l'étiologie de la maladie. En collaboration avec l'équipe du Pr Patricia Melnyk, un criblage pharmacologique d'une chimiothèque a permis de trouver une nouvelle famille de molécules anti-Alzheimer « potentielles ». En effet, les résultats de cette approche montrent que ces molécules possèdent la propriété de rectifier favorablement le métabolisme de la protéine APP sur trois points fondamentaux de son métabolisme : une diminution de la sécrétion de son métabolite neurotoxique, le peptide $\alpha\beta 1-42$ (impliqué dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer) ; une augmentation des fragments APP de la voie non amyloïdogénique, métabolites fonctionnels diminués au cours de la maladie d'Alzheimer ; pas de modification de la maturation « normale » de l'APP. Ces résultats constituent une nouvelle approche extrêmement prometteuse pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, une affection neurodégénérative fréquente et incurable.

Un nouveau traitement contre l'athérosclérose

Brevet déposé par les docteurs Alain Tedgui et Ziad Mallat (unité Inserm 689, Paris)

Cette demande de brevet recouvre une nouvelle méthode de traitement de l'athérosclérose impliquant l'administration, en continu, d'un épitope dérivé de la plaque d'athérome par voie subcutanée ou transcutanée. Les résultats préliminaires décrits dans cette demande de brevet démontrent qu'une telle administration, à dose subimmunogénique, d'un peptide dérivé de la protéine ApoB-100 permet de réduire de manière significative (un peu plus de 40 %) la taille de la plaque d'athérome chez des souris modèles de l'athérosclérose (*apoE-/-*). Le concept scientifique à la base de cette invention repose sur la recherche de l'induction d'une réponse immunitaire T régulatrice afin de développer une « tolérance » vis-à-vis des épitopes de la plaque d'athérome. Ce brevet est valorisé par la société ATEROVAX créée en 2006.

Une nouvelle méthode diagnostique de la tolérance immunitaire à la greffe

Brevet déposé par les docteurs Dominique Baeten, Christophe Braud, Magali Giral, Sophie Brouard et Jean-Paul Soulillou (unité Inserm 643, Nantes)

Cette invention repose sur la mise en évidence d'un cluster de gènes permettant de diagnostiquer un état de tolérance immune chez des patients en transplantation rénale. Ces données ont permis la mise en place d'un algorithme capable de différencier les patients tolérants ou en rejet chronique, et d'offrir ainsi un outil performant d'aide à la décision thérapeutique en suivi de transplantation (médecine personnalisée). Cette nouvelle approche méthodologique permet de compléter une approche préalable utilisant une puce à ADNc, dans laquelle les inventeurs avaient déjà mis en évidence un premier jeu de gènes permettant de discriminer l'état de tolérance du rejet chronique. Cette invention renforce le portefeuille de brevets de cette unité et sera valorisée par la société nantaise TC LAND, société créée en 2002 et soutenue en 2005 par un apport en capital d'Inserm Transfert.

Un traitement de l'hypertrophie cardiaque humaine

Brevet déposé par les docteurs Monique Gastineau, Eric Morel, Grégoire Vandecasteele et Frank Lezoualc'h (unité Inserm 769, Villejuif)

Les résultats à la base de cette déclaration d'invention montrent que l'activation de la protéine EPAC (*Exchange Protein directly Activated by cAMP*) dans les cardiomyocytes provoque l'augmentation de la concentration calcique intracellulaire et l'activation de la protéine Rac (inductrice de l'hypertrophie et de dysfonctionnements cardiaques). Dans ce cadre, l'utilisation d'un antagoniste d'un facteur d'échange des protéines G activé par l'AMPc constitue une cible thérapeutique totalement originale dans le traitement de l'hypertrophie cardiaque.

qu'ils soient publics ou privés. En témoigne la nouvelle constitution des organes de gouvernance de la société.

Inserm Transfert renforce ses partenariats avec les industries de santé en apportant

son expertise en matière de transfert de technologie et gestion de projet, à la mise en place opérationnelle des projets de recherche multi-partenariale au sein des pôles de compétitivité.

En 2006, Inserm Transfert a développé ses

partenariats dans le secteur de la santé publique : en collaboration avec plusieurs formations de recherche en épidémiologie et santé publique, CIC spécialisés, laboratoires pharmaceutiques, prestataires experts dans la mise en place d'études

cliniques (CRO) et autorités de santé, elle accroît son activité de gestion d'études cliniques post-inscription. Trois nouveaux contrats ont été signés, dont un porte sur la prescription d'une nouvelle classe de molécules et implique trois laboratoires pharmaceutiques internationaux.

Dans le domaine du soutien à la création d'entreprise, Inserm Transfert s'est associée à trois acteurs clés de l'investissement en biotechnologie (CDC Entreprise, Sofinnova Partners et Ventech) afin de créer, en 2005, Inserm Transfert Initiative (www.it-initiative.fr). Son lancement opérationnel en 2006 a permis d'augmenter le niveau de financement d'amorçage, le portant à un investissement compris entre 100 k€ et 300 k€ par projet. En syndication avec d'autres partenaires du capital amorçage, Inserm Transfert aide ainsi plus efficacement les chercheurs-créeurs d'entreprise dans leur démarche.

Ainsi, en plaçant au cœur de sa stratégie la proximité avec les acteurs de la recherche publique et leurs partenaires du secteur industriel ou financier, Inserm Transfert renforce l'activité partenariale de l'Inserm et participe à l'accélération du développement de soins innovants.

ORGANES DE GOUVERNANCE D'INSERM TRANSFERT

Comité stratégique

Président : Dr Jean-Pierre Cassan, président de la Fédération française des industries de santé (FEFIS)

Pr Martine Aiach, directrice de recherche au sein de l'unité Inserm 765 « Thrombose : épidémiologie, physiopathologie et thérapeutiques innovantes », Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université Paris 5

Dr Sebastian Amigorena, directeur de recherche CNRS, membre de l'Académie des Sciences, directeur de l'unité Inserm 653 « Immunité et cancer »

M. Marc de Garidel, vice-président, Europe Sud-Ouest, Amgen International

Pr Benoît Deprez, directeur de l'unité Inserm 761 « Biostructures et découverte de médicament », Université de Lille 2 - Faculté de pharmacie, membre correspondant de l'Académie nationale de pharmacie

M. Denis Lucquin, partenaire associé, Sofinnova Partners

M. Gilles Nobecourt, directeur, associé, Edmond de Rothschild Investment Partners

M. Jean-Pierre Seta, président opérationnel, Servier

Dr Christian Vincent, responsable de l'ingénierie de valorisation et des transferts de technologie, Direction des sciences du vivant, CEA

M. Jacques Warcoin, conseil en propriété industrielle, mandataire européen, associé au Cabinet Regimbeau.

Conseil de surveillance

Président : Pr. Christian Bréchet, directeur général, Inserm

M. Jean-Luc Belingard, président-directeur général, Beaufour Ipsen

Dr Marc Bonneville, directeur de recherche CNRS, directeur de l'unité Inserm 601 « Recherches en cancérologie »

M. Hervé Brailly, directeur général et président du directoire, Innate Pharma SA

Dr Jean-Pierre Cassan, président de la Fédération française des industries de santé (FEFIS)

M. Bernard Daugeras, fondateur et président-directeur général, Auriga Partners

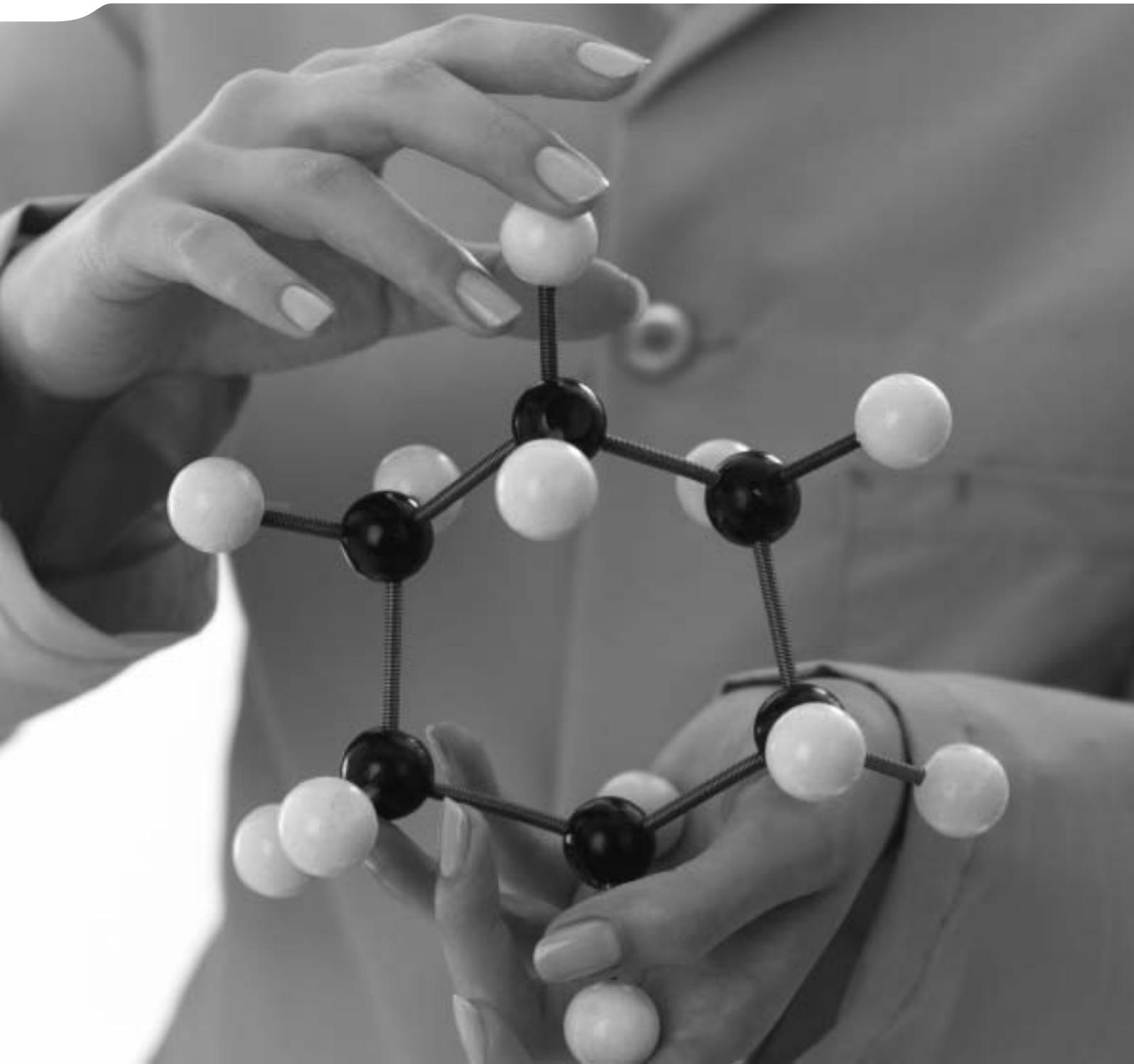
M. Hervé Douchin, secrétaire général, Inserm.

ÉTUDES POST-INSCRIPTION

L'évaluation en conditions réelles de nouvelles thérapies est un souci grandissant des autorités de santé, à plusieurs titres : conditions d'utilisation et de prescription, bénéfice thérapeutique dans les conditions de la pratique courante et sur le long terme, sécurité d'utilisation, aspects socio-économiques. Dans ce contexte, on observe un nombre grandissant de demandes des autorités de santé aux laboratoires pharmaceutiques pour mener des études post-inscription. La valeur ajoutée de la recherche publique (qualité scientifique, indépendance, objectivité) dans la réalisation de ces études dites d'intérêt de santé publique est reconnue. Les compétences de l'Inserm sont nombreuses dans ce domaine : unités spécialisées en épidémiologie et santé publique, structures dédiées, outils spécifiques (bases de données, cohortes, expertise en méthodologie). Inserm Transfert contribue à valoriser l'expertise de l'Inserm en assurant, aux côtés des scientifiques et en partenariat avec les laboratoires pharmaceutiques, l'évaluation, le montage, la réalisation et le suivi de ces études.

INFORMER ET COMMUNIQUER

- 63 CENTRE D'EXPERTISE COLLECTIVE
- 65 COMITÉ D'ÉTHIQUE EN RECHERCHE MÉDICALE ET SANTÉ (ERMES)
- 67 DÉPARTEMENT DE L'INFORMATION SCIENTIFIQUE ET DE LA COMMUNICATION (DISC)



CENTRE D'EXPERTISE COLLECTIVE

L'Inserm joue un rôle clé d'expert autonome auprès des pouvoirs publics et des décideurs privés : ministères, offices parlementaires, caisses d'assurance-maladie, associations, mutuelles, industriels... Pour cela, les expertises collectives de l'Inserm apportent un éclairage scientifique sur un sujet donné dans le domaine de la santé, à partir de l'analyse critique et de la synthèse de la littérature scientifique internationale. Ces expertises sont réalisées à la demande d'institutions souhaitant disposer des données récentes issues de la recherche utiles à leurs processus décisionnels en matière de politique publique. Des propositions issues des expertises peuvent guider les décideurs et les aider à définir leurs actions de recherche, de prévention et de soins. Ces bilans de connaissances sont aussi utiles aux chercheurs, professionnels de santé, étudiants et à un public plus large.



Principales missions

Le Centre d'expertise collective assure la coordination scientifique et éditoriale de ces travaux. Il organise les différentes étapes de l'expertise collective, depuis la phase d'instruction jusqu'aux aspects de communication du rapport avec le concours des services de l'Inserm. L'équipe du Centre d'expertise collective, constituée d'ingénieurs, de chercheurs et d'un secrétariat, assure la recherche documentaire, la logistique et l'animation des réunions d'expertise. Elle contribue à la rédaction scientifique et à l'élaboration des produits de l'expertise (ouvrages, fascicules de synthèse).

Pour chaque expertise collective, l'Inserm rassemble un groupe pluridisciplinaire d'experts constitué de scientifiques (issus ou non de l'Inserm) et de médecins de notoriété internationale. Ceux-ci réalisent l'analyse critique de la littérature scientifique internationale et établissent ensuite des propositions en matière de développement de programmes de recherche, de prévention et de prise en charge.

À la demande d'un commanditaire, l'expertise collective Inserm peut être complétée par une expertise « opérationnelle » qui s'intéresse à l'application des connaissances en tenant compte de facteurs contextuels (programmes existants, structures, acteurs, formations...). Ce type d'expertise sollicite la participation d'acteurs de terrain susceptibles de répondre aux aspects de faisabilité, de représentants d'administrations ou institutions chargées de promouvoir les applications dans le domaine concerné, de représentants d'associations de patients. La mise en commun de cultures et d'expériences variées permet une approche complémentaire à l'expertise collective dans un objectif d'opérationnalité.

Activité 2006

La réalisation d'une expertise dure entre un an et demi et deux ans. En 2006, 5 expertises ont été éditées et rendues publiques, 6 expertises ont été achevées et seront publiées en 2007, et 5 expertises ont été commencées.

Les thèmes des expertises publiées en 2006 sont très divers. Ils reflètent des préoccupations sociétales fortes telles que l'impact de l'environnement sur la santé (*Éthers de glycol. Nouvelles données toxicologiques*), la survie des malades atteints du cancer (*Cancers. Pronostics à long terme*) ou des problématiques concernant certaines catégories professionnelles (*La voix, ses troubles chez les enseignants*). Les expertises peuvent aussi permettre de faire le point sur des recherches émergentes dans un domaine précis (*Déficits auditifs, recherches émergentes et applications chez l'enfant*) ou sur l'évaluation de programmes de santé publique (*Obésité. Bilan et évaluation des programmes de prévention et de prise en charge*).

Expertises parues ou débutées en 2006		
Expertises parues en 2006	Type d'expertise	Commanditaires
Cancers. Pronostics à long terme	Collective	DGS et INCa
Éthers de glycol. Nouvelles données toxicologiques	Collective	Afsset
Déficits auditifs. Recherches émergentes et applications chez l'enfant	Collective	Canam-RSI
Obésité. Bilan et évaluation des programmes de prévention et de prise en charge	Collective	OPEPS
La voix. Ses troubles chez les enseignants	Collective	MGEN
Expertises réalisées en 2006 (parution 2007)		
Dyslexie, dysorthographe, dyscalculie	Collective	Canam-RSI
Dépistages chez l'enfant	Opérationnelle	Canam-RSI
Croissance et puberté	Collective	Canam-RSI
Tests génétiques	Collective	CNAMTS
Autopsie psychologique, mise en œuvre et démarches associées	Opérationnelle	DGS
Maladie d'Alzheimer, stratégies de prise en charge	Collective	DGS
Expertises commencées en 2006 (parution en 2007 ou 2008)		
Cancers et environnement	Collective	Afsset
Activité physique et santé	Collective	Ministère des sports
Addictions aux jeux	Collective	DGS
Saturnisme, stratégies de dépistage	Opérationnelle	DGS
Greffes, points clés en recherche	Collective	Agence de biomédecine

CANAM-RSI : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs indépendants, devenue Régime social des indépendants ; **CNAMTS** : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés ; **DGS** : Direction générale de la santé ; **MGEN** : Mutuelle générale de l'Éducation nationale ; **OPEPS** : Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé ; **AFSSET** : Agence française de sécurité sanitaire, environnementale et du travail.

COMITÉ D'ÉTHIQUE EN RECHERCHE MÉDICALE ET SANTÉ (ERMES)

Seul établissement public français entièrement dédié à la recherche biologique, médicale et en santé publique, l'Inserm attache un très grand intérêt au développement d'une réflexion dans le domaine de l'éthique. C'est l'objet du comité Ermes (Éthique en recherche médicale et santé).



Principales missions

Le comité Ermes a pour missions de réfléchir aux problématiques d'éthique dans le champ de la recherche biomédicale, de favoriser l'intégration de la réflexion éthique à la pratique de la recherche biomédicale, de sensibiliser et de former au questionnement éthique, d'être un acteur à part entière dans le dialogue entre la communauté scientifique et médicale de l'Inserm et l'ensemble de la société.

Activité 2006

Le comité s'est réuni 8 fois au cours de l'année 2006. Les principaux travaux de réflexion ont concerné les points suivants :

- les enjeux éthiques de l'expertise collective,
- les relations avec les associations de malades,
- la notion de déterminisme génétique (les relations entre gènes et environnement) dans le domaine du handicap et des maladies complexes, en particulier celles qui affectent le comportement,
- les problèmes posés par la mise sur le marché de tests génétiques,
- les enjeux éthiques de la communication scientifique,
- les conflits d'intérêts,
- l'élargissement des missions du Comité de qualification institutionnel de l'Inserm.

En ce qui concerne l'expertise collective, le comité Ermes avait fait en 2005 une série de propositions. Une nouvelle procédure a

été mise en place à l'automne 2006, qui prévoit une consultation du comité au cours de la réalisation d'expertises dont les sujets ont des enjeux éthiques importants. Le président a participé à l'organisation du colloque sur le trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent (14 novembre 2006), au cours duquel cette nouvelle procédure a été annoncée.

Dans le domaine de la communication, un portail est en cours de réalisation pour augmenter l'accessibilité aux réflexions et actions concernant l'éthique à l'Inserm. Une collaboration active avec *Inserm Actualités* a été mise en place sous la forme d'articles ou de brèves publiés dans la rubrique éthique. Une nouvelle collaboration est mise en place pour 2007 avec la revue *Médecine/Sciences* dont l'Inserm est partenaire et dont le nouveau rédacteur en chef, Hervé Chneiweiss, est membre du comité.

Un partenariat a été établi avec les ateliers de formation Inserm, avec participation à leur comité scientifique, dans le but d'inclure des sessions de sensibilisation au questionnement éthique correspondant aux thématiques scientifiques spécifiques abordées dans les ateliers. Des membres du comité ont participé à des formations mises en place par le service de formation permanente de l'Inserm, en particulier pour la recherche clinique et la neuroimagerie.

L'AFFAIRE HWANG

Un Café Santé Inserm éthique, réunissant 70 personnes, s'est tenu au siège de l'Inserm le 4 mai 2006, autour du thème « L'affaire Hwang : la publication scientifique en question ». Les intervenants étaient Jean-Claude Ameisen, président du comité Ermes, Pierre-Henri Gouyon, Hervé Chneiweiss, membres de ce comité. Le débat était animé par Bénédicte de Boischevalier, chargée de mission auprès du comité. Cette initiative de Café Santé Inserm éthique devrait se développer, en lien avec les autres comités d'éthique des EPST, car elle constitue une forme importante et attendue de partage du questionnement et de la réflexion sur les enjeux éthiques de la recherche.

Depuis avril 2005, un dossier documentaire hebdomadaire met en valeur l'actualité dans le domaine de l'éthique. Ces dossiers très complets sont réalisés à partir de la presse nationale et internationale, de revues scientifiques généralistes telles que *Nature* et *Science*, de l'actualité de sites spécialisés et de comités d'éthique ; un extrait de ce dossier est disponible toutes les semaines sur le site du réseau Rodin éthique et santé (<http://www.ethique.inserm.fr/>). Depuis le 1^{er} janvier 2007, on peut retrouver les

références de ces articles sur la base de données bibliographiques du comité

Partenaires en 2006

Des membres du comité Ermes participent de manière régulière à l'enseignement du certificat de recherche biomédicale du master éthique, science, santé et société (Université Paris XI/AP-HP) et au master de recherche en éthique (Université Paris V/Laboratoire d'éthique médicale). Des liens ont été noués avec des institutions favorisant la réflexion sur la recherche et les débats avec le grand public, notamment la Cité des sciences et de l'industrie.

Le comité Ermes participe régulièrement à des réunions communes avec les comités d'éthique des autres EPST (CNRS, Inra, IRD) et avec d'autres institutions éthiques (Espace éthique de l'AP-HP), dans le cadre d'un réseau informel, en vue de se concerter sur les approches propres à chaque comité et d'engager des travaux sur des thèmes communs. Un portail est en cours de réalisation au niveau national.

INTERVENTIONS DES MEMBRES DU COMITÉ ERMES EN 2006

- Premier colloque national, éthique et pandémie grippale (ministère de la Santé et des Solidarités)
- États généraux de la prévention (ministère de la Santé et des Solidarités)
- La santé, la connaissance et l'argent (Journées annuelles d'éthique du CCNE, Université Paris V René-Descartes)
- Sciences du cerveau et société/*Meeting of Minds*, synthèse du débat délibératif entre citoyens européens sur les enjeux du développement des neurosciences (Cité des sciences et de l'industrie)
- Audition publique sur les nanotechnologies (Assemblée nationale, Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques)
- Participation à l'ISCF (*International Stem Cell Forum*), *Ethics Working Party*
- Participation à l'*International Expert Groupe, OECD/Global Science Forum Activity on Preventing Scientific Misconduct and Enhancing Scientific Integrity*
- Sixième séminaire d'experts français et canadiens, sur le thème nanosciences et nanotechnologies (Institut international de recherche en éthique biomédicale, IIREB)
- Conclusion et perspectives de la 16^{ème} Journée d'éthique médicale Maurice Rapin, sur le thème sincérité scientifique : du conflit d'intérêt à la fraude ?
- Participation aux Journées Pétrarque consacrées au thème du soin (France Culture et *Le Monde*)
- Interventions dans des émissions de radio (Science culture, Science frictions, Du grain à moudre sur France Culture, Le téléphone sonne sur France Inter, Radio Suisse Romande) et des émissions de télévision (LCI, TV 5, la Chaîne parlementaire) sur des thèmes tels que les enjeux éthiques des menaces de pandémies virales, les recherches sur les cellules souches, les tests génétiques, le handicap, le vieillissement.

DÉPARTEMENT DE L'INFORMATION SCIENTIFIQUE ET DE LA COMMUNICATION (DISC)

Le département de l'information scientifique et de la communication (DISC) fournit aux chercheurs les bases documentaires dont ils ont besoin, porte à la connaissance des partenaires et du grand public les résultats des travaux menés au sein de l'Institut, assure la diffusion des informations par le biais d'Internet, de rencontres ou d'événements.



Principales missions

- collecte, classement et traitement des archives afin de conserver et de mettre en valeur le patrimoine historique de l'Inserm, de donner une documentation historique aux chercheurs en histoire des sciences, de répondre aux obligations légales de conservation et d'accès aux archives administratives ;
- constitution des fonds iconographiques et promotion des collections documentaires ;
- organisation des événements institutionnels de communication interne, amélioration de la visibilité de l'Institut vers les cibles professionnelles, diffusion de l'information scientifique vers le grand public ;
- planification d'actions vers les médias au niveau national et en soutien au niveau régional, par la collecte de l'information (scientifique ou institutionnelle), organisation de rencontres avec la presse, rédaction et diffusion de documents de vulgarisation, aide et conseil aux chercheurs pour des communications ponctuelles, veille presse généraliste et scientifique ;
- développement de l'accès électronique à l'information internationale (BiblioInserm), valorisation de la production scientifique de l'Institut par une dissémination accrue et une meilleure visibilité des publications (Hal Inserm), diffusion des connaissances autour de thématiques clés, traduction française du thésaurus *Medical subject*

headings (MeSH), qui fait aujourd'hui référence au niveau mondial ;

- mise à jour et développement du site Internet national : organisation documentaire, conception éditoriale et fonctionnelle des pages.

Activité 2006

Neuf magazines *Inserm actualités* ont été publiés en 2006, dont trois ont particulièrement été appréciés : autisme, épigénétique, hépatites B et C.

La conservation d'une partie des archives administratives a été renégociée. Un partenariat a été développé avec les ADR pour la prise en charge des archives du département des ressources humaines. Une convention a été conclue pour la prise en charge des archives d'Inserm Transfert. Le portail BiblioInserm a été enrichi en 2006 :

- des bases de l'ISI dont *Web of Science* (*Science Citation Index*, *Social Sciences Citation Index*) depuis 1991, *Journal Citation Reports* (JCR) avec *impact factor*, *Essential Science Indicators* (ESI), *ISI proceedings* ;
- de cinquante nouvelles revues négociées à la carte auprès de onze éditeurs ;
- du service *Faculty of 1000 Medicine*.

Dans le cadre de l'accord signé en juillet 2006 entre tous les EPST et les universités pour la mise en place d'une archive

ouverte nationale, l'Institut a travaillé à l'adaptation de la plateforme de dépôt (Hal) aux spécificités liées au domaine biomédical (interface avec PubMed) et aux exigences définies par notre politique en matière d'*open access* : dépôt des manuscrits « acceptés » dans des revues à comité de lecture, mise en ligne après contrôle par l'équipe Hal Inserm et vérification des droits accordés par les éditeurs.

Le serveur IST permet de constituer un archivage et une mémoire active de la production en information scientifique, d'accroître les ressources de veille scientifique de l'Institut, et d'assurer la diffusion de l'information vers les partenaires nationaux et internationaux. Il rassemble les rapports d'expertise collective, les rapports et dossiers institutionnels, les conférences des ateliers de formation, l'ensemble des documents presse, les articles de la revue *Médecine Sciences*, les distinctions et prix attribués aux chercheurs, la revue de presse en éthique du comité Ermes, le thésaurus MeSH version annuelle, l'hébergement de la base du Comité consultatif national d'éthique (CCNE). Une nouvelle interface de navigation web pour le MeSH (arborescence) a été mise en place facilitant l'exploitation des informations. Les applications sont en cours de migration dans une nouvelle architecture informatique, en lien avec le DSI.

MESH, OUTIL D'AIDE À LA RECHERCHE

Dans la communauté biomédicale francophone, la version bilingue français/anglais du MeSH est un outil d'aide à la recherche dans PubMed mettant en relation descripteurs français et descripteurs américains, ainsi qu'un outil de classement et d'indexation de documents biomédicaux. L'Inserm réalise la mise à jour annuelle de la traduction française des nouveaux descripteurs MeSH (500 à 1 000) et diffuse la version électronique du MeSH bilingue français/anglais auprès de nombreux utilisateurs, institutionnels ou privés et gestionnaires de portails biomédicaux. Cette diffusion se fait en format XML depuis 2006. Depuis trois ans, l'Inserm a mis en place la révision de l'ensemble du vocabulaire MeSH français et l'ajout de synonymes. La collaboration avec l'INIST lui a déjà permis de revoir plus de 30 % (9 000) des descripteurs et d'ajouter environ 30 000 synonymes français.

L'année 2006 a été marquée par le lancement de la version anglaise du site de l'Institut. La mise en ligne de vidéos s'est notamment accrue.

L'Inserm était présent au Village des sciences (manifestation de la Fête de la Science sous l'égide du ministère de la Recherche). Cette année, des jeux ont été développés avec des chercheurs de l'Institut autour du thème de la santé à l'école.

En 2006, la photothèque a prêté 4 800 photos (diapositives, fichiers, CD, DVD) et 43 films (VHS, Beta, DVD) dans le cadre de sa collaboration avec les médias. La vidéothèque a réalisé la collecte et l'inventaire des films 16 mm en vue d'en assurer la sauvegarde et ultérieurement la

diffusion (280 films recensés, 167 analysés, 16 numérisés). Le bureau de production des images a aussi continué d'accompagner les expositions « Quand la science rejoint l'art » et « Six sens pour la vie ».

4 135 retombées dans la presse (tous médias confondus) ont été observées entre le 1^{er} août 2005 et le 31 juillet 2006, soit une progression de 8 % par rapport à la même période 2004-2005. La surface des articles consacrés à l'Inserm représente 311 pages (208 en 2004-2005). 87 documents ont été diffusés aux médias en 2006 (dont 54 documents de nature scientifique), parfois en partenariat avec d'autres organismes. Seize rencontres chercheurs-médias ont été organisées (point presse sur

site, petits-déjeuners, conférences de presse).

L'Inserm a participé pour la première fois en octobre 2006 au salon Forme et santé, salon médical pour le grand public qui a réuni 40 000 visiteurs sur quatre jours à la Porte de Versailles à Paris.

Partenaires en 2006

L'année 2006 a vu la mise en place de partenariats éditoriaux concrétisés par la signature de conventions entre l'Inserm et des éditeurs privés et la publication d'ouvrages : *Economica* (publication des résultats de l'enquête SUVIMAX, ouvrage coordonné par S. Hercberg), *La Découverte* (publication de l'ouvrage *Pour en finir avec l'alcoolisme*, de P. Batel, sur la base des expertises collectives sur le sujet, projets d'ouvrages sur la nouvelle enquête concernant la sexualité en France, sous la direction de N. Bajos et M. Bozon, et sur la thématique de la contraception, sous la direction de N. Bajos et M. Ferrand). Une convention a été mise en place avec le distributeur Lavoisier dans le cadre de la cessation de l'activité diffusion-vente de la cellule éditions.

Un travail avec les ADR a été développé autour des dossiers d'archivage des personnels et de la gestion courante de leurs archives administratives. La collaboration avec les archivistes d'autres EPST a permis de progresser sur les cahiers de laboratoires, l'aide à la mise en œuvre d'un partenariat avec les sociétés d'archivage privée, l'archivage électronique.

Dans le cadre de la formation continue des médecins, l'Inserm a organisé en partenariat avec l'Inpes une conférence sur la santé des enfants et des adolescents (mars 2006). Sous l'égide du ministère de la Santé et des Solidarités, l'Inserm a organisé un colloque

CAFÉS SANTÉ INSERM

En 2006, cinquante Cafés Santé Inserm ont été organisés par différents acteurs (mission éthique, mission associations de malades, responsable événements, responsable du réseau Inserm jeunes, responsable accompagnement expertises collectives, chargés de communication en région) et mis en œuvre vers différents publics professionnels (éthiciens, représentants des associations de malades, médecins généralistes, éditeurs, milieux de l'éducation) ou intéressés par les thèmes de santé (grand public, jeunes de 15-20 ans, seniors). Ces actions publiques ont pour intérêt visible de faire dialoguer des chercheurs du fondamental, des responsables hospitaliers, des personnalités des domaines de l'éthique, de la santé publique, de la sociologie, du monde industriel ou économique, des représentants d'association, des malades, des personnes simplement intéressées.

scientifique autour du trouble des conduites réunissant les spécialistes du domaine de la psychiatrie et de la pédopsychiatrie, des neurosciences, de la sociologie, de la santé publique et les professionnels de santé et acteur de terrain.

Dans le domaine de l'information scientifique, plusieurs structures inter-établissements se sont mises en place pour harmoniser les différentes politiques autour de l'achat de ressources électroniques, revues et bases de données, des projets *open access* et Termsciences, de la formation par l'organisation des rencontres annuelles des professionnels de l'IST à Nancy. Fin 2005, une nouvelle convention de coopération a été

signée, pour trois ans, avec l'Inist/CNRS qui assure l'hébergement et la maintenance du portail BiblioInserm et participe aux travaux de révision de la traduction du MeSH. Dans le cadre du développement des archives ouvertes, l'Institut participe au projet européen DRIVER, porté par le CNRS. Depuis plusieurs années, un partenariat avec la NLM-NCBI a été établi pour la diffusion des synthèses en anglais des rapports d'expertise collective et des ateliers de formation sur le site des *Bookshelf* du NCBI

Dans le domaine iconographique, des partenariats ont été noués avec les éditions de la Martinière (projet de livre d'art

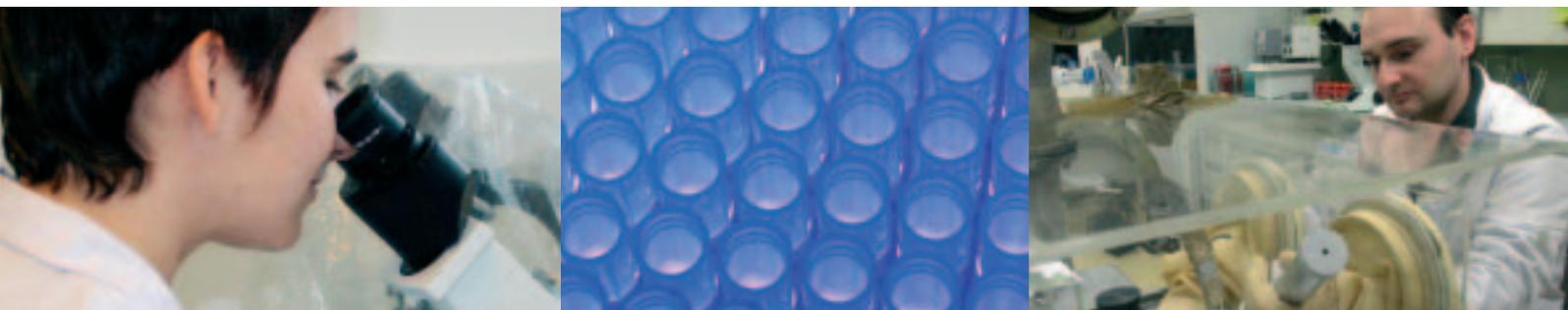
autour de l'imagerie médicale et scientifique), avec la FRC (Fédération pour la recherche sur le cerveau) pour son exposition itinérante, avec le Neurodon pour sa future campagne 2007 et avec la Fondation Bettencourt Schueller.

Enfin, de nombreux communiqués scientifiques ont été publiés en commun avec le CNRS, l'Institut Pasteur, le CEA, l'AP-HP et l'AFM. Des liens ont été noués avec l'Institut national de prévention et d'éducation à la santé (Inpes) et avec l'Institut national du cancer (INCa), en vue de l'organisation de Cafés Santé Inserm.

PERSPECTIVES POUR 2007

- | | | | | | |
|----|-----------------------------------|----|-------------------------|----|------------------------------|
| 71 | RECHERCHE CLINIQUE | 72 | ÉVALUATION SCIENTIFIQUE | 74 | AFFAIRES JURIDIQUES |
| 71 | POLITIQUE RÉGIONALE ET EUROPÉENNE | 72 | RESSOURCES HUMAINES | 74 | VALORISATION |
| 72 | RAYONNEMENT INTERNATIONAL | 73 | SYSTÈME D'INFORMATION | 74 | EXPERTISE COLLECTIVE |
| | | 73 | AFFAIRES FINANCIÈRES | 75 | INFORMATION ET COMMUNICATION |





Recherche clinique

Plusieurs objectifs sont fixés pour 2007, notamment dans le domaine des essais cliniques, des biobanques et des CIC.

Essais cliniques

- promouvoir le partenariat avec les industriels, dans le cadre de la mise en place du CeNGEPS (Centre national de gestion des essais de produits de santé) ;
- développer la participation des associations de patients aux instances d'évaluation des essais cliniques avec la participation de membres des associations au Cossec et à la relecture des protocoles ;
- renforcer l'aide aux investigateurs à toutes les étapes d'un protocole de recherche clinique par le recrutement de chefs de projet ;
- réduire le délai entre l'accord de promotion et la présentation du projet aux autorités compétentes et CPP à moins d'un mois ;
- développer les co-évaluations entre l'Inserm et ses partenaires pour les protocoles en biothérapies et les appels d'offres CIC.

Biobanques

- construire le référentiel national pour la transformation et la conservation des ressources biologiques, en concertation avec les autres organismes de recherche et les

CHU (élaboration des différents points du référentiel, enquête publique) ;

- obtenir l'établissement d'un label biobanques-CRB reconnu par les autorités compétentes avec certification des biobanques-CRB.

Centres d'investigation clinique

- renforcer le transfert de la recherche fondamentale réalisée dans les unités de recherche vers la recherche clinique dans les CIC par le lancement de l'appel d'offres recherche translationnelle Inserm/DHOS 2007 ;
- augmenter le nombre de protocoles inter-CIC dans les réseaux thématiques des CIC et leurs liens avec les programmes nationaux de recherche de l'Inserm ;
- renforcer les performances des CIC dans les essais avec les industriels pour les phases thérapeutiques précoces ;
- renforcer la collaboration Inserm-CHU dans la gestion des CIC et la mise en place des départements ou fédérations de recherche clinique des CHU ;
- mettre en place de nouveaux CIC, notamment de CIC-Investigations technologiques, en partenariat avec la DHOS (appel d'offres CIC-IT 2007), et des CIC à l'étranger, dans les pays dans lesquels l'Inserm a développé des interactions en recherche, notamment en Chine.

Politique régionale et européenne

Politique régionale

En région, l'année 2007 sera consacrée à la poursuite du soutien à la constitution de centres de recherche, à la mise en place effective des grands instruments de la recherche et à la poursuite de la structuration des réseaux régionaux thématiques :

- les cancéropôles qui se structurent en GIP ;
- les neuropôles en réponse au Plan national sur le cerveau et les maladies du système nerveux ;
- les domaines d'intérêt majeur en Ile-de-France pour les thématiques santé publique et cardiovasculaire.

Les liens tissés avec les pôles de compétitivité seront renforcés afin d'optimiser les processus de transfert de l'acquisition des connaissances vers la preuve de concept et la valorisation.

Dans le cadre des opérations structurantes de soutien à la recherche des contrats de projets État-région (CPER 2007-2013), l'Inserm souhaite soutenir un nombre limité d'opérations répondant à une logique stratégique de site, en relation avec la constitution de pôles d'excellence à masse critique renforcée :

- l'installation de centres de recherche dans des conditions optimales permettant l'accueil d'équipes nouvelles pour tendre vers la constitution de pôles d'excellence ;

- la poursuite du développement et/ou la mise à niveau de plateformes technologiques performantes, dans le cadre d'une réflexion de maillage du territoire national et de recherche de complémentarités intersites.

L'Inserm a vocation à s'engager, d'une part, dans le financement d'équipements lourds qui participent au renforcement des plateaux techniques et des plateformes technologiques répondant à la charte RIO, et, d'autre part, dans des opérations immobilières qui sous-tendent les installations de centres de recherche et de pôles d'excellence.

En suivant ces lignes directrices, l'Inserm prévoit de renouveler son engagement pour les sept ans à venir à hauteur de 26 millions € et de soutenir une vingtaine de projets dans 23 régions de France métropolitaine et hors métropole.

Politique européenne

L'accent sera mis sur la promotion de la participation des équipes Inserm aux projets européens dans les programmes du 7^{ème} PCRD, ainsi qu'au programme-cadre de santé publique. Une attention particulière sera apportée au lancement du conseil européen de la recherche, qui va offrir la possibilité de développer à l'échelle européenne des projets de recherche fondamentale, innovants, sur une base individuelle. Les actions en faveur de la mobilité des chercheurs en Europe seront accentuées avec :

- la mise en place de contrats d'interface internationaux, notamment dans le cadre de l'action nouvelle de co-financement du programme People (Marie Curie) du 7^{ème} PCRD,
- le développement de cinq nouveaux LEA,
- la publication de premiers appels d'offres

conjoints à destination des post-doctorants, en discussion avec des institutions européennes partenaires (La Charité à Berlin, l'IBMC à Porto, l'*Imperial College* de Londres et l'Université de Dundee),

- des actions d'informations sur les dispositifs d'accueil et d'échanges envers les PECO (notamment Pologne, Roumanie, Hongrie, République tchèque).

Enfin, plusieurs dossiers seront suivis avec une attention particulière, comme le lancement de la plateforme technologique européenne IMI (*Innovative medicine initiative*), prévu à l'automne 2007, la réponse aux appels d'offres infrastructures de recherche de la feuille de route ESFRI, la maturation du projet d'institut européen de technologie (EIT).

Rayonnement international

Plusieurs chantiers mis en œuvre en 2006 devraient progresser ou aboutir en 2007. Les grandes lignes directrices en sont :

- poursuivre la politique de renforcement de nos liens en Amérique du Nord et en Asie, notamment en Inde ;
- susciter de nouvelles collaborations dans les pays du Maghreb et du Moyen-Orient ;
- poursuivre la politique de création d'unités et de laboratoires associés internationaux, en 2007, 10 laboratoires associés seront créés, dont trois avec le Canada, et plusieurs unités Inserm à l'étranger seront à l'étude ;
- renforcer l'action de la cellule d'aide au montage de projets, l'objectif est de monter 10 projets d'envergure en 2007 ;
- dresser un inventaire complet de nos coopérations avec les pays en développement qui permettra d'élaborer une stratégie pour le renforcement de nos collaborations avec ces pays ;
- réaliser des missions exploratoires en Afrique du Sud, Hong Kong et Taiwan.

Évaluation scientifique

Pour l'année 2007, le DES développe plusieurs perspectives :

- faire évoluer le logiciel EVA en coordination avec le DSI et le DRH (changement la version du progiciel et amélioration fonctionnelle), cette évolution nécessitera une forte implication de l'équipe fonctionnelle ;
- faire évoluer la base d'experts pour faciliter sa consultation ;
- poursuivre ses efforts pour améliorer les rapports destinés aux candidats évalués ;
- participer à la mise en place des nouvelles commissions et au choix des experts nommés dans ces commissions ;
- participer aux réflexions engagées par le CNRS sur les indicateurs et les critères d'évaluation en sciences humaines et sociales.

La cellule de bibliométrie poursuivra l'informatisation de l'élaboration des indicateurs, inclura de nouveaux outils de cartographie et participera à la restructuration de la Banque des publications de l'Inserm (BPI). Elle finalisera l'étude sur les dix ans de publications des structures de l'Inserm.

Ressources humaines

Gestion de l'emploi

Le DRH lance, au niveau national et en étroite collaboration avec les pôles ressources humaines des ADR et les acteurs institutionnels de l'Inserm (conseil scientifique, CSS), une gestion prévisionnelle des emplois et des compétences. Cette initiative s'explique par un contexte de renouvellement important des effectifs de l'Inserm à court terme, compte tenu de la structure de la pyramide des âges, avec en perspective une politique de recrutement et de carrière adaptée aux objectifs de développement de l'Inserm.

Démarche qualité : le projet Hermès

Dans le cadre de la démarche qualité de gestion initiée en 2006, les pôles ressources humaines des ADR pourront, grâce à un outil informatique, transmettre plus rapidement les actes relatifs aux personnels (recrutement, formation, etc.) et leurs pièces justificatives au bureau du DRH en charge du contrôle interne de gestion. En outre, ils pourront grâce à ce nouveau système suivre en temps réel le traitement de leurs dossiers. Un gain de temps sera réalisé et les délais de mise en paye améliorés. Le logiciel GAIA concernera quant à lui les recrutements externes ITA et permettra de dématérialiser les procédures de concours à l'égal des opérations d'appréciation et de concours internes.

Le Pacte (Parcours d'accès aux carrières territoriale, hospitalière et de l'État)

Sa mise en œuvre devrait aboutir à une meilleure interaction entre formation et recrutement. Institué en 2005 au sein de la fonction publique, le Pacte est un mode de recrutement alternatif aux concours pouvant être mis en place au profit de jeunes sortis du système éducatif sans baccalauréat. Un groupe de travail a été constitué en 2006, visant à mettre en place ce dispositif dans les unités de l'Inserm en prévoyant un parcours de professionnalisation en alternance, afin de pallier les besoins de l'Inserm en termes de recrutement sur des métiers spécifiques de niveau modeste (catégorie C) difficiles à pourvoir par le biais des concours externes : animaliers, agents de laverie, etc.

Actions en faveur des jeunes chercheurs

La diversification de ces actions est également une priorité de cette année 2007. Elle passe par la poursuite des partenariats avec les

États-Unis dans le cadre de la formation des jeunes médecins. La participation à l'école d'été de Harvard des deux étudiants de l'École de l'Inserm s'est révélée un succès et, en 2007, un échange entre nos étudiants de l'École et les étudiants en médecine de Harvard sera organisé. Un appel d'offres destiné aux élèves ingénieurs des grandes écoles leur permettra d'effectuer un stage de fin d'études rémunéré durant six mois dans un laboratoire Inserm. Courant 2007, le DRH assurera l'élaboration et la diffusion d'un annuaire des doctorants à l'Inserm, ainsi qu'un suivi des post-doctorants ayant soutenu leur thèse à l'Institut et actuellement en poste à l'étranger.

Système d'information

En 2007, le DSI va consacrer ses efforts à la mise en production, dans le cadre du projet SAFIr, de la nouvelle version du logiciel de gestion financière e-Business Suite, en embarquant évidemment toutes les évolutions fonctionnelles réalisées pour se conformer à la nouvelle loi d'orientation. EVA, autre application essentielle dédiée à la gestion de l'évaluation de la recherche, va connaître aussi une refonte complète, permise par les dernières évolutions du logiciel LiveLink® d'OpenText. Autre secteur prioritaire, le déploiement d'outils transversaux de saisie accessibles aux unités (projet Ariane), première pierre d'un programme sur plusieurs années d'urbanisation du système d'information de l'Inserm. Dans le secteur des ressources humaines, les évolutions du système Sirène vont nous engager dans une dématérialisation quasi totale de la documentation administrative.

Les infrastructures vont poursuivre la modernisation entamée en 2006 par un

important plan de reprise d'activité automatique entre les deux sites de Villejuif et d'Auteuil, afin qu'ils se secourent mutuellement. Les réseaux devraient connaître le remplacement d'une part importante du matériel actif et des serveurs, étape essentielle pour supporter la téléphonie IP ainsi que le regroupement des messageries de l'Inserm. Enfin, pour parfaire son organisation, le DSI s'est engagé résolument dans une démarche d'assurance qualité en vue d'obtenir la certification ISO 9000-2000.

Affaires financières

Les priorités 2007 porteront sur la poursuite des actions de modernisation, d'efficacité et de qualité de la gestion financière au sein de l'établissement. Cela passe notamment par la mise en œuvre en cours d'année de la nouvelle version d'Oracle Applications, qui devrait améliorer significativement les performances de SAFIr. Les utilisateurs disposeront de nouvelles fonctionnalités leur assurant une plus grande autonomie pour collecter les informations les mieux adaptées à leurs besoins.

Le DAF s'investira également dans la mise en place des nouvelles structures de recherche (centres de recherche de l'Inserm, RTRA, CTRS, FCS), et plus particulièrement dans la gestion des impacts financiers induits par ces nouvelles entités impliquant des unités Inserm. Il sera bien évidemment mobilisé au titre du 7^e PCRDT en assurant l'organisation de sessions de formations sur les modalités administratives, financières et juridiques des contrats correspondants. Par ailleurs, le DAF veillera à consolider le partenariat inter-EPST notamment lors de la parution du décret sur les achats scientifiques. Il travaillera, en outre, à intégrer dans sa politique achats des considérations sociales

et environnementales. Enfin, la consolidation de la démarche qualité et contrôle de gestion est aussi à l'ordre du jour, avec définition et analyse d'indicateurs, mise en place d'une base documentaire, généralisation du contrôle interne qui doit se substituer progressivement à la suppression du contrôle financier *a priori*, effectif depuis 2006.

Affaires juridiques

En 2001, une procédure relative à l'instruction des contrats a été mise en place. En 2007, le DAJ s'investira notamment dans sa refonte. Les objectifs sont d'identifier les compétences à solliciter, de proposer une marche à suivre pour chaque type de contrat, de répartir clairement l'instruction et la gestion de l'activité contractuelle entre le niveau central, les administrations déléguées régionales et Inserm Transfert. Cette nouvelle procédure réaffirmera et poursuivra la déconcentration de la gestion des contrats au niveau des ADR.

Valorisation

En 2007, Inserm Transfert consolidera et stabilisera l'organisation de ses nouvelles équipes. Elle mènera son déploiement régional, en proximité avec les formations de recherche et les administrations déléguées régionales.

Ce faisant, Inserm Transfert amplifiera ses actions de formation auprès des chercheurs, de façon à promouvoir le partenariat entre l'inventeur et la cellule de valorisation, partenariat sur lequel elle ancre son action.

Inserm Transfert consacrera un effort important à initier et participer à des réflexions ou négociations visant à simplifier le paysage institutionnel en matière de valorisation. En effet, le nombre d'acteurs impliqués aujourd'hui dans ce secteur, et la

complexité de leurs relations, sont aujourd'hui un frein réel à la professionnalisation et à l'efficacité de l'activité. Inserm Transfert cherchera, en 2007, à établir plusieurs partenariats ou efforts de mutualisation visant à servir cet objectif stratégique.

Inserm Transfert s'inscrira résolument parmi les acteurs clés du transfert de technologie européen, notamment grâce à l'initiation de partenariats européens. Dans ce contexte international, et en collaboration avec la cellule Europe de l'Inserm, Inserm Transfert soutiendra en 2007 la mise en place d'accords de recherche multipartenariaux dans le cadre du lancement du 7^e PCRD. Elle inscrira à ses objectifs en la matière le taux de réussite dans ses réponses aux appels d'offres, mais également la satisfaction des chercheurs et des industriels. Concernant les demandes industrielles, Inserm Transfert portera une attention particulière à la mise en place de la plateforme *Innovative medicine initiative*.

Expertise collective

Les expertises collectives de l'Inserm, à travers les publications et la communication qui les accompagne, s'inscrivent dans un contexte de dialogue science et société en pleine évolution. L'impact des expertises collectives en termes de débat public a pris de l'ampleur au cours des deux dernières années. Afin de rendre plus lisible sa méthodologie et d'intégrer le débat démocratique à sa démarche, l'expertise collective va développer trois aspects :

- la mise en place d'une cellule d'accompagnement auprès du centre d'expertise collective, qui réunit des représentants de la direction générale de l'Inserm, du conseil scientifique, du comité d'éthique de l'Inserm, du département de la

communication, des chercheurs en sciences humaines et sociales et des spécialistes d'histoire des sciences. Cette cellule a pour rôle de repérer au début de l'expertise les problématiques susceptibles d'avoir une forte résonance pour les professionnels concernés et pour la société civile, et de suggérer l'audition de professionnels des domaines connexes, de représentants de la société civile et d'associations de patients ;

- une meilleure articulation avec les travaux de la Haute autorité en santé (HAS) qui peuvent faire suite à une expertise collective Inserm, cette dernière devant être considérée comme une étape initiale, nécessaire mais le plus souvent non suffisante, pour aboutir aux prises de décision ;
- l'organisation en fin d'expertise de séminaires ouverts à différents milieux concernés par le thème de l'expertise (associations de patients, associations professionnelles, syndicats, institutions) dans le but d'une première mise en débat des conclusions de l'expertise.

En 2007, seront publiées, entre autres, trois expertises commanditées par la Canam-RSI, qui finaliseront un programme partenarial pluriannuel sur la santé de l'enfant.

Information et communication Information

Pour 2007, plusieurs objectifs sont déjà avancés pour le média Internet :

- développer des outils statistiques pour mieux maîtriser l'usage par les chercheurs de l'offre actuelle BiblioInserm et l'adapter aux évolutions thématiques de l'Institut, mettre en place le moteur de recherche Google Scholar sur cette base, transférer un nombre croissant d'articles déposés dans Hal Inserm vers l'archive ouverte mise en place par les NIH, *PubMed Central* ;

- ouvrir un portail éthique et santé regroupant les contenus scientifiques produits par les différents partenaires : Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale de la Faculté Paris V, comité Ermes, espace éthique de l'AP-HP ;
- mettre en ligne la version Serimedis OPI et développer une campagne d'information sur ses avantages (création de sa propre base de données, d'épreuve, de fourniture sur mesure, de gestion sécurisée).

Communication

D'autres projets sont en cours de réalisation dans divers domaines de la communication institutionnelle, presse, professionnelle ou grand public, notamment :

- renforcer les Cafés Santé Inserm selon les

lignes directrices définies en 2006, afin d'amener le grand public à débattre autour de thématiques de santé transversales, d'exporter les débats autour des enjeux de santé en Europe, notamment dans les nouveaux pays adhérents ; cela conduira aussi à étoffer les outils de communication mis en place autour des Cafés Santé Inserm, notamment avec les outils du Web 2.0 ;

- accroître la diffusion des travaux de chercheurs de l'Inserm auprès de nos partenaires éditeurs, en priorité sur les enjeux de santé publique (la maladie d'Alzheimer, le sida, l'état de la recherche, les mécanismes de la dépendance, le vieillissement, la précarité, la contraception) ;
- continuer le renforcement bien amorcé

de la visibilité Inserm dans la presse de créneau grand public, féminin et familial (augmentation de 121 % entre 2004-2005 et 2005-2006), constituer des réseaux presse européenne généraliste afin d'élargir le spectre de diffusion de la communication de l'Institut (traduction des communiqués depuis début décembre 2006), réfléchir aux nouveaux formats multimédias en direction de la presse et de grand public ;

- développer la diffusion des données issues des travaux de recherche de l'Inserm vers les médecins généralistes, pour obtenir une prise en compte dans leur pratique médicale.

L'INSERM EN CHIFFRES - ANNÉE 2006

Item	Résultat
Budget	700 millions d'euros, dont 62 % pour les dépenses de personnel
Personnels rémunérés	7 174
dont :	
Chercheurs statutaires	2 172
Ingénieurs et techniciens	2 893
Personnels sur ressources contractuelles	1 367
Chercheurs recrutés (flux 2006)	87
Chercheurs étrangers (postes verts)	53, dont 17 nouveaux en 2006
ITA recrutés (flux 2006)	154
Contrats chercheurs juniors	56 en cours, dont 27 nouveaux en 2006
Contrats Avenir	73 en cours, dont 23 nouveaux en 2006 (DRH)
Contrats d'interface chercheurs	448 en cours, dont 120 nouveaux en 2006
Contrats d'interface hospitaliers	88 en cours, dont 11 nouveaux en 2006
Contrats Espri	27, dont 20 en cours
Lauréats Euryi	6 labellisés, dont 4 financés en 2006
Doctorants financés avec les régions	82 en cours, dont 35 nouveaux en 2006
CDD post-doctorants	51 en cours, dont 32 nouveaux en 2006
Unités	335, dont 57 créées en 2006
Unités sur site hospitalier	80 %
Centres de recherche	19
Centres d'investigation clinique	41
Réseaux de recherche clinique et en santé des populations	11, dont 5 labellisés en 2006
Publications 2006 des unités Inserm	5 738
Brevets	615, dont 59 demandes déposées en 2006
Contrats industriels	910
Projets ANR	367 équipes bénéficiaires, pour 27,36 millions d'euros*
Essais cliniques (file active)	146, dont 33 promus en 2006
Projets européens coordonnés (6 ^e PCRD)	32
Laboratoires européens associés	6, dont 4 nouveaux en 2006
Unités en Europe	2
Laboratoires internationaux associés	7
Unités à l'étranger (hors Europe)	3
Accords de coopération internationale	18, avec 14 pays

* soit 52,8 % du budget des 4 programmes 2006 : Physiopathologie des maladies humaines, Mime (microbiologie, immunologie et maladies émergentes), Neurosciences et Maladies rares.



L'Inserm est le seul organisme public français
entièrement dédié à la recherche biologique,
médicale et en santé des populations.

Ses chercheurs ont pour vocation
l'étude de toutes les maladies humaines,
des plus fréquentes aux plus rares.



101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13

Tél. 01 44 23 60 70
Fax 01 44 23 60 68

www.inserm.fr

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale