



HAL
open science

INSERM - Rapport d'activité 2005 : les scientifiques de l'institut national de la santé et de la recherche médicale travaillent à améliorer la santé humaine

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

► **To cite this version:**

Institut National de La Recherche Et de Lé Santé Médicale (inserm). INSERM - Rapport d'activité 2005 : 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). 2005, 132 p., illustrations, figures, graphiques. hal-01571948

HAL Id: hal-01571948

<https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01571948v1>

Submitted on 4 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.

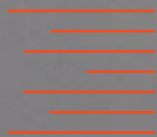
L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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

RAPPORT D'ACTIVITÉ

2005



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 ÉDITORIAL

04 OBJECTIFS ET PRIORITÉS DE L'INSERM

09 FAITS MARQUANTS 2005

37 MISSIONS ET ENJEUX

- Au cœur des enjeux de santé et de société
- L'Inserm met en œuvre le continuum de la recherche

42 ANIMATION DE LA RECHERCHE

- Recherche thématique : les grands programmes de santé publique
- Infrastructures de recherche
- Les orientations du septième PCRD

51 RECHERCHE CLINIQUE

- Création du Département recherche clinique et thérapeutique (DRCT)
- Soutien aux infrastructures de recherche clinique
- Collections biologiques et centres de ressources biologiques (CRB)
- L'Inserm, promoteur institutionnel
- Comité d'orientation stratégique et de suivi des essais cliniques (Cossec)
- Démarche qualité

64 ÉTHIQUE

- Comité d'éthique en recherche médicale et santé (Ermes)
- Colloques et rencontres
- Éthique : les partenaires internationaux de l'Inserm

70 PARTENAIRES

- Ministères de tutelle
- Partenariats institutionnels
- Organismes de protection sociale
- Associations et fondations
- Organismes de recherche
- Industrie
- Comités d'interface et sociétés médicales spécialisées

80 POLITIQUE DE SITE

- Centres de recherche
- Politique d'émergence et attractivité
- Pôles de compétitivité
- Cancéro pôles

86 DÉVELOPPEMENT INTERNATIONAL

- Ouverture à l'Europe
- Ouverture à l'international

96 TRANSFERTS DES CONNAISSANCES

- Valorisation et transfert de technologies
- Développement d'Inserm-Transfert SA et préparation à la fusion avec le DVTT

107 RESSOURCES HUMAINES

- Suivi individuel des chercheurs : un renforcement de l'accompagnement
- La consolidation des démarches innovantes dans la gestion des ressources humaines
- Les outils de communication et d'échange
- L'évolution du dispositif automatisé de gestion des carrières ITA : GAIA

117 ACCOMPAGNEMENT DE LA RECHERCHE

- Évaluation
- Gestion financière et logistique
- Système d'information
- Information scientifique et communication

128 BUDGET ET BILAN FINANCIER

- Le budget 2005
- Le compte financier

Depuis 2001, une série de réformes a permis la mise en place de nouveaux outils de développement au sein de l'Inserm. L'année 2005 est celle de la maturité, c'est-à-dire de la pleine utilisation de ces outils pour la réalisation des missions fondamentales de l'Institut en matière de recherche et de santé publique.



La première priorité de l'Inserm concerne les personnes. D'ici 2012, 20 à 30 % des chercheurs, ingénieurs et techniciens partiront en retraite. Le renouvellement est donc un souci de tous les instants et il suppose une stratégie centrée sur les individus. L'année 2005 a ainsi vu le renforcement de l'attractivité, de la diversité et de la mobilité des carrières. En témoignent le développement du programme Avenir pour l'émergence de jeunes chercheurs et l'organisation de séminaires internes permettant un suivi personnalisé du parcours professionnel de chacun. C'est une logique d'entreprise publique qui voit ainsi le jour, avec une analyse des difficultés rencontrées par les individus à chaque étape de leur carrière et une recherche des solutions les mieux adaptées.

Autre innovation de l'année 2005 : les contrats d'interface internes à l'Institut, qui ne sont plus uniquement dirigés vers l'hôpital, l'université ou l'industrie. Ces contrats internes, qui prennent la forme de missions de direction d'unité et d'institut fédératif de recherche, de gestion des grands programmes nationaux et européens, de diffusion des connaissances vers la société, témoignent de notre reconnaissance de l'excellence des hommes et des femmes impliqués dans la vie de l'Institut.

L'Inserm a une double vocation de recherche et de santé publique. Il est donc indispensable d'assurer le continuum de la recherche fondamentale en amont, de la recherche clinique, thérapeutique et de la santé publique

en aval. L'année 2005 a permis d'adapter notre soutien à la recherche de manière complémentaire, et non concurrente, à la stratégie des hôpitaux en ce domaine. Grâce à l'intervention de sa filiale privée Inserm-Transfert SA, des essais cliniques et thérapeutiques innovants ont ainsi pu être financés, donnant sa pleine valeur ajoutée au travail de l'Institut. Dans cette même logique de complémentarité, les contrats d'interface pour médecins hospitaliers ont passé en 2005 la barre symbolique des 100 bénéficiaires. Et l'École de l'Inserm, sélectionnant chaque année 20 étudiants en médecine parmi les plus prometteurs, a conduit en 2005 à la délivrance des premiers Masters recherche à la promotion 2003.

Cette politique ambitieuse s'accompagne d'une valorisation croissante des connaissances, et donc par leur transfert vers l'industrie. L'Inserm a pour mission de créer de la valeur pour le pays, mais aussi de la réorienter dans le soutien à la recherche au travers de la gestion du portefeuille des brevets, du partenariat avec les industriels et de la création d'entreprises. La fusion d'Inserm-Transfert SA et du Département de valorisation et de transfert de technologies (DVT), achevée en 2005 et effective au début 2006, s'inscrit pleinement dans cette logique de déploiement et de conquête.

L'année 2005 fut l'occasion de renforcer le rayonnement européen et international de l'Institut. Un travail considérable a été accompli dans le suivi du sixième

Programme cadre de recherche et de développement (PCRD) et la préparation du septième (2007-2013). De manière emblématique, l'Inserm a aussi créé cette année sa toute première unité de recherche en Amérique du Nord, à Montréal, après celles de Glasgow, Heidelberg et Shanghai.

L'année 2005 a vu enfin la conclusion d'une étude détaillée, ayant nécessité plus d'un an de travail, de la part du Département de l'évaluation scientifique concernant la valeur exacte de la production scientifique de l'Institut. Cette étude a montré, fait essentiel dans le contexte des discussions actuelles sur la valeur de la recherche en France et les réformes à mener, les erreurs majeures commises dans le cadre d'études trop superficielles et liées à la complexité administrative de notre organisation de la recherche en France. L'étude que nous avons menée montre que la valeur scientifique de l'Inserm est équivalente à celle du *Medical Research Council* au Royaume-Uni, une référence internationalement reconnue dans le monde de la recherche biomédicale et en santé.

Christian Bréchet, Directeur général

OBJECTIFS, PRIORITÉS ET ENJEUX DE L'INSERM

05 ASSURER LE CONTINUUM
DE LA RECHERCHE

05 RENFORCER LA VALORISATION
DES CONNAISSANCES

06 DÉVELOPPER L'OUVERTURE
INTERNATIONALE

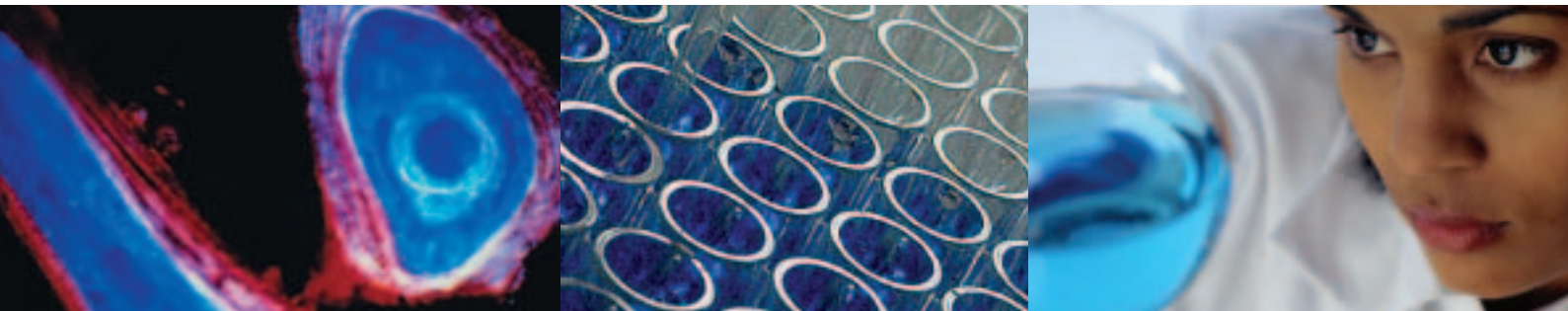
06 LES GRANDS ENJEUX
DE RECHERCHE
ET DE SANTÉ PUBLIQUE

06 ENGAGEMENT DE L'INSERM
PAR THÉMATIQUE 2002-2005
(HORS ACTIONS INCITATIVES)

07 ACCOMPAGNER LES PERSONNES



Unique établissement public français dédié à la recherche et à la santé publique, l'Inserm est investi d'une mission particulière. Ses objectifs prioritaires sont d'assurer l'attractivité et la mobilité des carrières biomédicales en accompagnant les individus dans leur parcours professionnel, d'organiser le continuum de la recherche depuis le domaine fondamental jusqu'au domaine clinique-thérapeutique et la santé publique, de valoriser les connaissances ainsi produites par un lien permanent avec le monde industriel, et enfin de développer une politique européenne et internationale conquérante.



Assurer le continuum de la recherche

En santé et science de la vie, il ne saurait y avoir de discontinuité entre la recherche fondamentale et ses applications cliniques, diagnostiques et thérapeutiques, indispensables aux progrès de la santé publique, donc au bien-être des populations. La compréhension des mécanismes intimes du vivant et de ses pathologies se poursuit naturellement par l'amélioration de la prévention et de la guérison. L'Inserm se trouve ici à l'interface des grands acteurs de la recherche et du système de santé : université, hôpital, industrie. L'Institut doit veiller à la complémentarité des institutions, organiser la synergie des partenaires et assurer la valeur ajoutée de ses initiatives.

Des outils performants sont désormais disponibles pour assurer ces tâches. Les contrats d'interface (hôpital et industrie) optimisent le transfert des connaissances vers des activités cliniques et le soutien de démarches innovantes. Les grands programmes nationaux de recherche concentrent les équipes et les moyens sur les enjeux majeurs de santé publique (obésité, cancers, pathologies cardio-vasculaires, etc.). Les centres d'investigation clinique et les actions thématiques concertées coordonnent de manière souple et décon-

trée les démarches communes. La création du Département recherche clinique et thérapeutique (DRCT) et le travail du Comité d'orientation stratégique et de Suivi des essais cliniques (Cossec) illustrent la volonté de l'Institut de jouer un rôle clé dans le continuum de la recherche.

désormais au centre des préoccupations de l'Inserm à travers la gestion du portefeuille des brevets. La création de nouvelles entreprises et la signature de contrats recherche-développement et transfert de technologies avec des entreprises existantes assurent une création de valeur alimentant en

À RETENIR EN 2005

- le Département recherche clinique et thérapeutique (DRCT) a été créé afin d'optimiser les plateformes de recherche clinique ainsi que l'innovation thérapeutique ;
- Le Cossec s'est doté d'une cellule de préselection accélérant les procédures d'essais cliniques ;
- 8 appels d'offres de contrats d'interface ont été lancés ;
- 16 contrats d'interface ont été conclus vers l'industrie, 101 vers l'hôpital, les CLCC, les agences sanitaires ;
- 31 projets et 115 équipes ont été financés ans le cadre des PNR ;
- 3 cohortes (EDEN, Suvimax, SIRS) ont été soutenues par l'IVRSP ;
- le nombre de CIC a dépassé la quarantaine, avec plus de 300 bénéficiaires en recherche clinique.

Renforcer la valorisation des connaissances

Les coûts de la recherche clinique et thérapeutique n'ont cessé d'augmenter depuis plusieurs décennies. Cette croissance soutenue des investissements nécessaires impose en contrepartie une valorisation continue des connaissances, assurée par leur transfert permanent vers le monde économique. La propriété industrielle est

retour les programmes de recherche et de santé publique de l'Institut.

Dans cette logique, la filiale privée Inserm-Transfert SA a réalisé en 2005 sa fusion avec le Département de valorisation et de transfert des technologies (DVTT), fusion devenue effective dès le début 2006. Des journées de formation et une nouvelle édition du *Guide de l'inventeur* ont permis de

familiariser les chercheurs aux nouveaux enjeux de la valorisation des connaissances, à travers notamment les usages du brevet et de ses bonnes pratiques.

À RETENIR EN 2005

- 81 déclarations d'inventions ont été traitées ;
- 70 nouvelles demandes de brevet prioritaires ont été déposées ;
- 5 créations d'entreprise ont été soutenues ;
- 1 100 contrats sont en cours impliquant 550 scientifiques et 426 entreprises ;
- 153 nouveaux contrats de recherche et développement et 52 nouveaux contrats de transfert de technologie ont été conclus ;
- les activités de transfert ont connu une croissance de 12 % par rapport à l'année précédente ;
- 17 projets européens soutenus par Inserm-Transfert SA ont été déposés dans le cadre du sixième PCRD ;
- 163 chercheurs ont bénéficié de l'intéressement à la valorisation de leur travail.

de la coopération internationale, que ce soit en Asie, en Amérique du Nord ou en Afrique, est devenu indispensable pour assurer la notoriété des chercheurs et l'attractivité des recherches de l'Institut. L'année 2005 a vu la création du Département de la politique régionale et européenne (DRPE), en vue de renforcer les coopérations bilatérales, de mutualiser

Les grands enjeux de recherche et de santé publique

Depuis plusieurs années, certaines thématiques ont été très fortement présentes au sein de l'Institut. Elles ont toutes fait l'objet d'une évaluation de leur performance. Les tableaux ci-après indiquent pour chacune d'elles les investissements consentis et les performances relatives.

À RETENIR EN 2005

- 22 projets européens coordonnés par l'Inserm (5 réseaux d'excellence, 3 projets intégrés, 10 projets de recherche spécifique ciblés et 4 actions de soutien spécifique) ;
- trois nouveaux lauréats ont été récompensés dans le cadre du projet EURYI ;
- 130 échanges de chercheurs pour des missions courte durée ont été réalisés et trois nouveaux LEA sont en phase préparatoire ;
- 21 accords de coopération ont été signés dans 14 pays hors Union européenne ;
- 66 projets internationaux de recherche sont soutenus, impliquant 138 chercheurs étrangers et 109 chercheurs français ;
- les rencontres avec NIH, le MIT et les séminaires en campus d'universités américaines ont accru la visibilité de l'Inserm ;
- un laboratoire associé avec le Riken a été créé au Japon ;
- l'unité Inserm 743 est entrée en service à Montréal (première unité de recherche en Amérique du Nord).

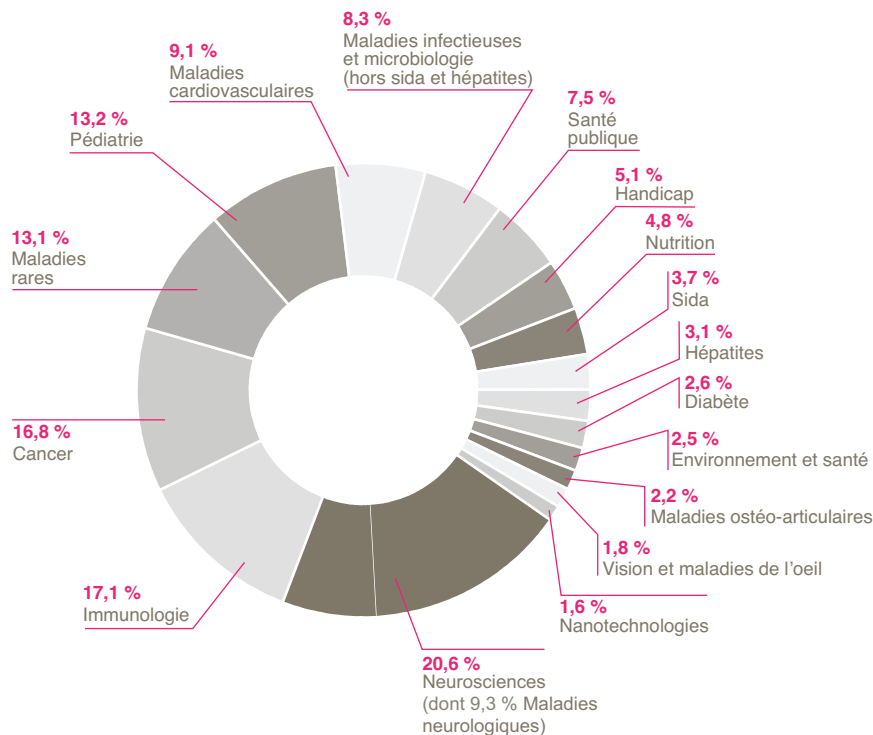
Développer l'ouverture internationale

Si la globalisation est un phénomène relativement récent dans le monde économique et financier, elle a toujours eu cours dans celui de la science et de la santé. L'accélération des échanges européens et internationaux est une source d'enrichissement mutuel aussi bien que de défis nouveaux. L'Inserm a pour vocation de travailler avec ses partenaires nationaux dans le cadre de l'intégration européenne, notamment dans les ambitieux programmes cadres de l'Union. Le développement

des compétences, d'assurer la taille critique des laboratoires associés européens, de continuer le suivi du sixième PCRD et surtout de préparer le prochain (2007-2012). À l'international, l'ouverture d'une première unité de recherche en Amérique du Nord, les contacts noués ou les projets lancés avec les institutions les plus prestigieuses (MIT, NIH aux États-Unis, Riken au Japon, université de Nanjing en Chine, Glasgow et Heidelberg) ont accru la visibilité de l'Institut.

Engagement de l'Inserm par thématique 2002-2005 (hors actions incitatives)

L'Inserm soutient tous les secteurs de la recherche fondamentale et appliquée dans ses domaines de compétence. Certaines thématiques correspondent à des enjeux majeurs de santé publique. C'est la base des grands programmes nationaux de recherche. L'Inserm y joue un rôle central de catalyseur. Il assure la synergie des acteurs concernés (autres établissements publics de recherche, agences sanitaires, hôpitaux, caisses d'assurance, associations, etc.).



NB : un laboratoire étant souvent engagé dans plusieurs domaines de recherche, le total de l'engagement financier de l'Inserm dépasse 100 %.

À côté des grands programmes, l'Inserm développe une approche multidisciplinaire de la recherche dans tous les secteurs prioritaires de la biologie moderne. Les actions transversales menées dans les biotérapies ou la pharmaco-épidémiologie en sont des illustrations parmi d'autres. Les domaines de pointe présentant des enjeux considérables à long terme, comme les nanotechnologies ou la biologie des systèmes complexes, sont également dynamisés par l'effort de recherche entrepris par l'Inserm.

L'ensemble de ces actions repose clairement sur la qualité de l'évaluation scientifique des unités et des projets. L'Institut a engagé depuis plusieurs années une politique constante de renforcement des indicateurs qualitatifs. Cette évolution se caractérise notamment par une meilleure utilisation des données bibliométriques et une intégration de toutes les composantes pertinentes (valorisation économique et

recherche clinique notamment). L'ouverture internationale de l'Inserm se confirme aussi dans ce domaine, puisque le Conseil scientifique accueille un nombre croissant d'experts étrangers.

Enfin, à travers le comité Ermes ou les expertises collectives, l'Inserm inscrit son travail dans le respect de l'éthique et dans l'indispensable participation aux grands débats de société ouverts par les progrès de la recherche.

Accompagner les personnes

La recherche biomédicale et la santé publique sont le fait de milliers d'hommes et de femmes engagés dans cette vocation. Or, le vieillissement de la population est une réalité qui touche aussi le secteur scientifique et médical : plus du quart des chercheurs, ingénieurs et techniciens de l'Institut seront partis en retraite après 2012. Ce phénomène intervient dans le contexte global d'une crise des vocations dans notre

À RETENIR EN 2005

- le programme Avenir de soutien aux chercheurs statutaires ou non statutaires a atteint les 109 lauréats ;
- les étudiants de la première session 2003 de l'École de l'Inserm ont reçu leur Master 2 recherche et 17 lauréats poursuivent en 2005 leur cursus ;
- 70 contrats 12-24 mois pour jeunes chercheurs ont été mis en place ainsi que 29 contrats 3-5 ans ;
- 159 chercheurs étrangers ont bénéficié de la mission d'accueil ;
- deux séminaires ont permis à 89 jeunes chercheurs et 92 chercheurs seniors de bénéficier d'un suivi personnalisé de leur carrière ;
- 211 analyses personnalisées de mobilité ont été réalisées à la demande des agents ;
- 2 488 agents ont exprimé un besoin en formation à travers le système automatisé GAIA.

pays et en Europe. L'Inserm se doit de répondre à ce double défi démographique et professionnel.

Trois axes guident l'action de l'Inserm 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

12-24 mois et 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. Cette personnalisation des carrières professionnelles a été rendue possible par les outils mis en place depuis quelques années, qui ont atteint en 2005 leur maturité et peuvent désormais

fonctionner de manière optimale. En témoignent le succès du système GAIA, l'affluence aux séminaires de conseil et d'orientation, la croissance des demandes d'analyse de mobilité. L'Inserm a aussi pour vocation de reconnaître et promouvoir l'excellence des travaux menés en son sein, ce qui se traduit notamment par l'émergence de contrats d'interface en interne.

FAITS MARQUANTS DE LA RECHERCHE 2005

11 SANTÉ PUBLIQUE

13 ONCOGÈNESE

15 GÉNÉTIQUE

16 MICROBIOLOGIE

17 NEUROSCIENCES

20 PSYCHIATRIE

21 CARDIOLOGIE

23 DERMATOLOGIE

24 GASTRO-ENTÉROLOGIE,
HÉPATOLOGIE

26 NÉPHROLOGIE

27 TECHNOLOGIES MÉDICALES

28 ENDOCRINOLOGIE,
REPRODUCTION

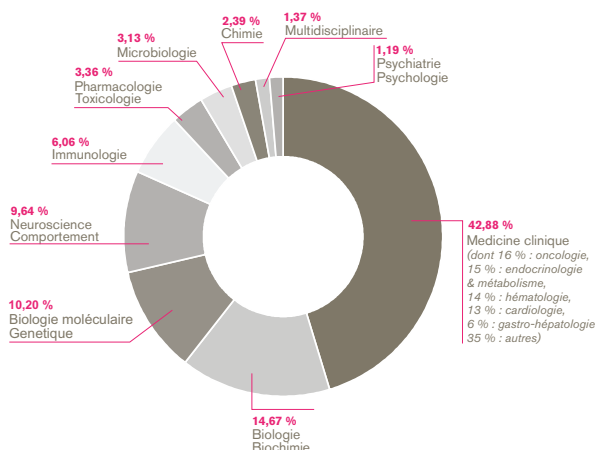
31 IMMUNOLOGIE,
MALADIES INFECTIEUSES,
MALADIES AUTO-IMMUNES

33 DIABÈTE, MÉTABOLISME

34 BIOTHÉRAPIES

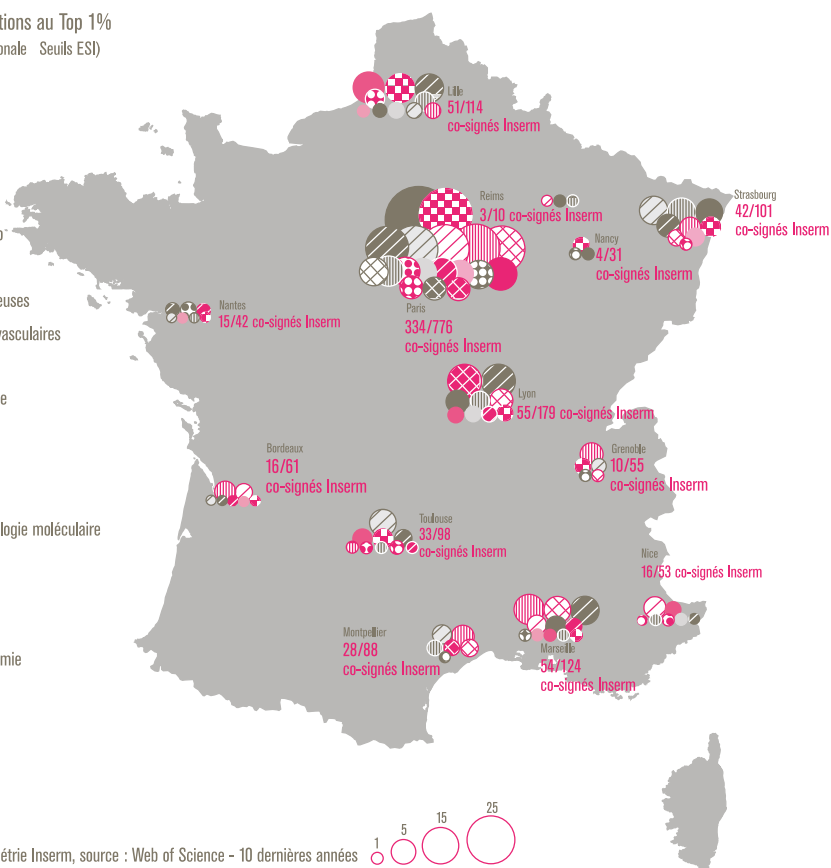


Au cœur des activités de l'Inserm, la recherche affronte de grands défis sanitaires et scientifiques. À titre d'exemples ont été identifiés quelques faits marquants 2005 de cette recherche dans plusieurs domaines de compétences de l'Inserm : santé publique, génétique, neurosciences, psychiatrie, technologies médicales, microbiologie, gastro-entérologie, hépatologie, néphrologie, dermatologie, oncogénèse, diabète et métabolisme, biothérapies.

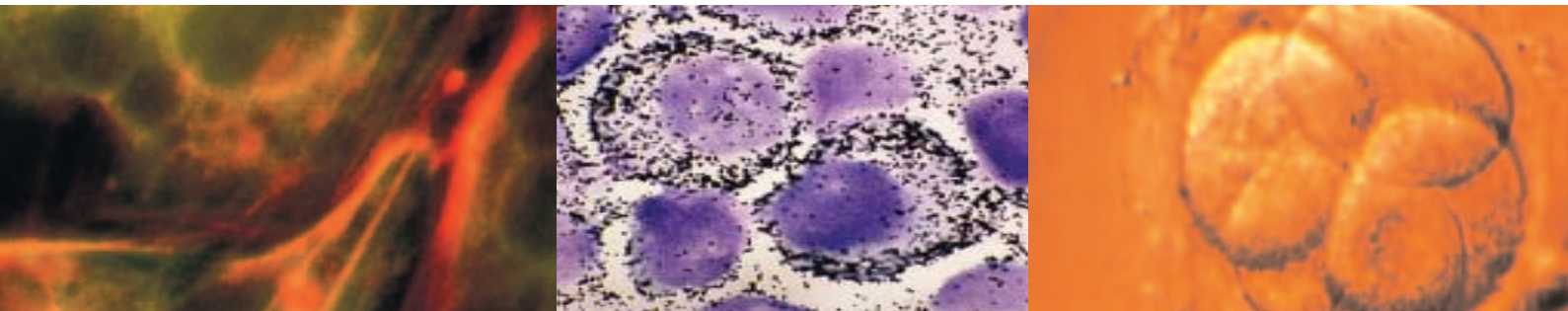


Inserm Publications au Top 1%
(Visibilité internationale - Seuils ESI)

- Maladies rares
- Hématologie
- Diabète
- Nutrition
- Pharmaco-Toxico
- Oncologie
- Maladies infectieuses
- Maladies cardiovasculaires
- Néphrologie
- Gastroentérologie
- Hépatologie
- Transplantation
- Os
- Génétique et biologie moléculaire
- Neurosciences
- Immunologie
- Microbiologie
- Biologie - Biochimie
- Santé Publique



SANTÉ PUBLIQUE



La mort subite de l'adulte

La mort subite de l'adulte (arrêt cardiaque) est un problème majeur, responsable d'environ 40 000 décès par an en France. Il est important de repérer précocement les sujets prédisposés. L'unité Inserm 258 « Epidémiologie cardiovasculaire et métabolique » a récemment identifié un facteur de risque important : il s'agit du profil de fréquence cardiaque à l'effort. L'enquête prospective parisienne a recruté 6 100 hommes d'âge moyen, qui ont fait une épreuve d'effort dans les années 1970 et dont la mortalité a été suivie pendant plus de 20 ans.

Les caractéristiques de l'épreuve d'effort des sujets décédés de mort subite au cours du suivi ont été rétroactivement examinées. Les résultats ont montré que ces sujets avaient une fréquence cardiaque de repos plus élevée que les autres, une fréquence maximale atteinte à l'effort moins élevée ainsi qu'une décroissance plus lente et moins importante de la fréquence cardiaque au cours de la récupération. Ces résultats sont importants car ils font progresser la compréhension de la mort subite. En effet, celle-ci est le plus souvent due à une accélération brutale du cœur (fibrillation ventriculaire) provoquée par une occlusion des artères coronaires qui irriguent le muscle cardiaque. Il semble donc qu'il existe une susceptibilité aux

troubles du rythme ventriculaire et ce avant même le développement de l'athérome (responsable de l'occlusion des artères coronaires). Ces travaux permettent également d'envisager des mesures de prévention primaire pour les sujets à risque, comme un exercice régulier et modéré.

Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P, New Eng. J. Med., 2005 ; 352 (19) : 1951-58.

Mieux évaluer l'efficacité des essais cliniques

Dans de nombreux essais cliniques, les outils utilisés pour juger de l'efficacité d'une prise en charge sont des scores calculés à partir d'items. La présentation des résultats d'un essai clinique se fait par des variations de ces scores entre le début et la fin de l'essai, sous forme de différence moyenne et écart-type. Que signifie cette variation ? Reflète-t-elle une amélioration cliniquement importante pour les patients ? Une des difficultés que rencontre alors l'investigateur est de déterminer la pertinence clinique de tels résultats et de les communiquer aux cliniciens, qui auront à décider d'appliquer ou non les résultats de l'essai dans leur pratique quotidienne. Deux concepts émergents peuvent aider à l'interprétation de tels

résultats. Le MCII (*Minimal Clinically Important Improvement*) se définit comme étant la plus petite différence ou variation dans un score que les patients percevraient comme une amélioration réelle, c'est-à-dire la plus petite variation pertinente pour les patients. Le PASS (*Patient Acceptable Symptom State*) reflète un état (et non une variation) symptomatique en deçà duquel le patient considère qu'il va bien. Cet état est intermédiaire entre une maladie active et une rémission. On peut alors parler de rémission partielle. Ces deux concepts permettent de dichotomiser les variables continues et ainsi d'exprimer les résultats d'essais cliniques en pourcentage de patients améliorés, ou en pourcentage de patients ayant atteint au terme de l'essai un état symptomatique acceptable.

Tubach F, Ravaud P, Baron G, Falissard B, Logeart I, Bellamy N, Bombardier C, Felson D, Hochberg M, van der Heijde D, Dougados M, Ann. Rheum. Dis., 2005 ; 64 (1) : 29-33.

Signatures génétiques des cancers

Pour étudier la fiabilité des signatures moléculaires, l'unité Inserm 605 « Epidémiologie des cancers : radiocarcinogénèse et effets iatrogènes des traitements » a ré-analysé sept des études les plus importantes

en cancérologie. L'expression de dizaines de milliers de gènes était mesurée grâce à des biopuces à ADN. Dans chaque étude, les chercheurs ont identifié, à partir d'un sous-échantillon de la population appelé « échantillon d'apprentissage », les gènes dont l'expression mesurée chez les patients ayant rechuté était différente de celle des autres. En tirant au sort de façon répétée l'échantillon d'apprentissage, les travaux ont montré que la liste des gènes les plus prédictifs de la rechute était très instable et que la prédiction dans le reste de la population était en conséquence mauvaise. L'étude de milliers de gènes sur quelques dizaines de patients fournit donc un outil pronostique peu reproductible et peu performant. Cet outil ne peut pas, à l'heure

actuelle, être utilisé pour modifier la prise en charge des malades.

Michiels S, Koscielny S, Hill C, Lancet, 2005 ; 365 (9458) : 488-92.

Importance des risques professionnels dans l'asthme sévère

L'asthme professionnel est la première maladie respiratoire professionnelle. Il est causé par l'exposition à des asthmogènes comme les isocyanates et la farine. L'équipe de l'unité Inserm 472 « Recherche en épidémiologie et biostatistique » a montré que ces asthmogènes augmentent un aspect encore non étudié de l'asthme : sa sévérité. La comparaison de 148 cas

asthmatiques adultes, pour lesquels la sévérité de la maladie était bien caractérisée, et de 228 non asthmatiques de l'étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA) a montré le rôle très néfaste de l'exposition à des asthmogènes dans l'asthme sévère, et plus spécifiquement dans l'asthme ayant débuté dans la vie adulte. Les résultats soulignent la nécessité pour les cliniciens de prendre en compte les expositions professionnelles dans l'asthme sévère, un important problème de santé publique.

Le Moual N, Siroux V, Pin I, Kauffmann F, Kennedy SM, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 2005 ; 172 (4) : 440-45.

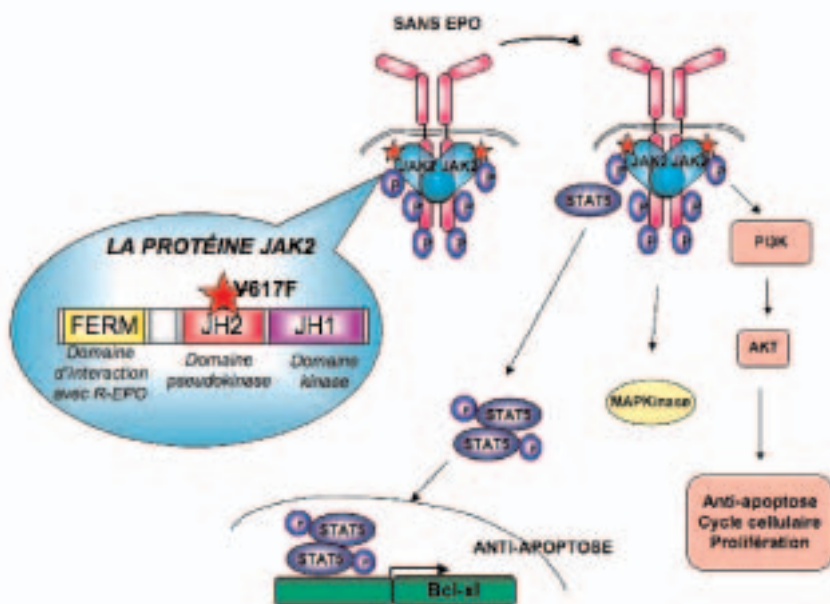
ONCOGÈNE



Mutation unique de JAK2 et maladie de Vaquez

Les syndromes myéloprolifératifs (SMPs) sont des hémopathies clonales qui aboutissent à une hyperproduction des cellules du sang. Dans la leucémie myéloïde chronique (LMC), il avait été démontré que la maladie est liée à l'activité tyrosine kinase constitutive de BCR-ABL. En revanche, l'anomalie moléculaire dans les syndromes myéloprolifératifs classiques – la polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocythémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MF) – était inconnue. Une équipe de l'unité Inserm 362 « Hématopoïèse et cellules souches » (Villejuif) a montré que l'anomalie moléculaire dans la PV mime la signalisation par l'Epo et son récepteur et qu'elle est liée à une mutation gain de fonction de la tyrosine kinase JAK2. Cette mutation ponctuelle (G1849T) est acquise et aboutit à une substitution d'une valine par une phényl-alanine (JAK2^{V617F}). Un modèle murin de transplantation après introduction de JAK2^{V617F} dans des cellules hématopoïétiques a induit un SMP de type PV. La mutation JAK2^{V617F} a été identifiée chez plus de 85 % des patients atteints de PV, mais également chez environ 50 % des TE et IMF, définissant ainsi un nouveau type de SMP. La découverte de cette mutation facilite déjà le diagnostic des SMPs et devrait permettre le développement de thérapies ciblées.

Activité de l'



James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, Garçon L, Raslova H, Berger R, Bennaceur-Griscelli A, Villeval JL, Constantinescu SN, Casadevall N, Vainchenker W, Nature, 2005 ; 434 (7037) : 1144-48.

Mort cellulaire : apoptose et autophagie

Tandis que l'apoptose constitue une destruction programmée de la cellule entière, l'autophagie implique la séquestration puis la désintégration d'une partie du cytoplasme de la cellule. Étant donné que certains événements de mort cellulaire sont accompagnés de l'accumulation de vacuoles autophagiques, on a donc eu tendance à croire que la mort pouvait être due

à l'autophagie. Dans ce travail, l'équipe animée par Guido Kroemer a montré que l'autophagie constitue au contraire une stratégie d'adaptation au stress cellulaire et que l'inhibition de l'autophagie peut accélérer la mise à mort par apoptose. L'équipe lance l'hypothèse qu'il n'y a pas de mort par autophagie, mais plutôt de l'autophagie sans mort pour la retarder. De plus, le groupe montre que le point de non-retour du processus de la « mort autophagique » est déterminé par la perméabilisation apoptotique des membranes mitochondriales.

Boya P, Gonzalez-Polo RA, Casares N, Perfettini JL, Dessen P, Larochette N, Metivier D, Meley D, Souquere S, Yoshimori T, Pierron G, Codogno P, Kroemer G, Mol. Cell. Biol., 2005 ; 25 (3) : 1025-40.

Approche épigénétique des leucémies myéloïdes aiguës

La chromatine est une structure macromoléculaire dynamique, constamment soumise à des modifications épigénétiques, dont le rôle est de réguler spécifiquement l'expression de gènes. Une dérégulation de la structure de la chromatine peut mener à l'expression anormale des régulateurs de croissance et, finalement, être à l'origine d'un cancer. Le fait que beaucoup de maladies humaines aient ainsi une étiologie tenant à l'expression des gènes a stimulé le développement des thérapies appelées épigénétiques. Par exemple, les inhibiteurs des histones désacétylases (HDACIs) provoquent in vitro et in vivo un arrêt de la prolifération et de la maturation des cellules cancéreuses, suivi de l'apoptose de celles-ci, sans pour

autant agir sur des cellules normales. De plus, les HDACIs sont actuellement examinés dans plusieurs essais cliniques.

L'équipe de l'unité Inserm 596 « Biologie moléculaire et génie génétique » a donc étudié les mécanismes moléculaires sous-jacents à la sélectivité tumorale des HDACIs. Elle a démontré que les HDACIs induisent, en plus de p21, l'expression de TRAIL (Apo2L, TNFSF10) en activant directement le promoteur de TNFSF10 et en déclenchant de ce fait la mort cellulaire dans un modèle cellulaire de leucémie myéloïde aiguë (LAM) ainsi que dans des blastes issus de patients atteints de LAM. Des expériences d'ARN interférence ont indiqué que l'induction de p21, de TRAIL et la différenciation sont des activités indépendantes des HDACIs. En effet, les

HDACIs induisent l'arrêt de prolifération, l'apoptose induite par TRAIL et la suppression de la clonogénicité des blastes issus de patients atteints de LAM et ce de manière indépendante du statut, du caryotype et du grade (classification FAB). De plus, aucune induction d'apoptose n'a été observée chez les cellules progénitrices normales CD34+. Ces résultats identifient TRAIL comme un médiateur important de l'action anticancéreuse des HDACIs.

Nebbioso A, Clarke N, Voltz E, Germain E, Ambrosino C, Bontempo P, Alvarez R, Schiavone EM, Ferrara F, Bresciani F, Weisz A, de Lera AR, Gronemeyer H, Altucci L, Nature Med., 2005 ; 11 (1) : 77-84.

GÉNÉTIQUE



Pathologie des lamines : progeria et dermatopathie restrictive

Les mutations dans le gène LMNA sont responsables de nombreuses pathologies alléliques, les laminopathies, dont le spectre de sévérité est très variable. Le gène LMNA code pour les lamines A/C, des protéines formant la lamina et assurant le maintien de la structure nucléaire. L'équipe de l'unité Inserm 491 « Génétique médicale et développement » a identifié une nouvelle laminopathie, la dermatopathie restrictive (DR), comme étant la plus

sévère du spectre clinique après la progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS). Ce syndrome est toujours lié à un défaut de maturation de la lamine A. La DR est rarement de transmission autosomique dominante liée à des mutations de novo dans LMNA, mais bien plus souvent de transmission autosomique récessive, liée à des mutations dans ZMPSTE24. Ce dernier gène code une métalloprotéase directement impliquée dans la maturation de la lamine A. Ces travaux ont également mis en lumière un mécanisme patho-physiologique nouveau, commun à la DR et à la

progeria : l'accumulation toxique de pré-curseurs farnésylés dans le noyau cellulaire des patients. Ces découvertes ouvrent des perspectives thérapeutiques pour la progeria et les pathologies apparentées, grâce à l'apport de modèles animaux pertinents.

Navarro CL, Cadinanos J, Sandre-Giovannoli AD, Bernard R, Courrier S, Boccaccio I, Boyer A, Kleijer WJ, Wagner A, Giuliano F, Beemer FA, Freije JM, Cau P, Hennekam RCM, Lopez-Otin C, Badens C, Levy N, Hum. Mol. Gen., 2005 ; 14 (11) : 1503-13.

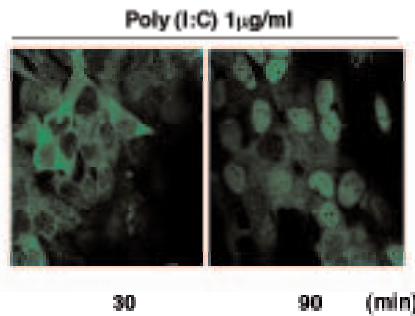
MICROBIOLOGIE



TLR3 et les effets pulmonaires de la grippe

Les virus influenza A qui infectent l'homme sont à l'origine de la grippe, une pathologie pulmonaire aiguë. Ces virus peuvent également favoriser les surinfections bactériennes ou l'exacerbation de pathologies chroniques comme l'asthme et la mucoviscidose. Les mécanismes par lesquels ces virus affectent les individus sont peu connus. Le TLR3 a récemment été identifié comme le récepteur de l'ARN double brin (ARNdb), un intermédiaire répliquatif d'origine virale. L'équipe Inserm E0336 « Défense innée et inflammation pulmonaire » a démontré l'expression constitutive et régulable de TLR3 au sein de la cellule épithéliale pulmonaire, la cible principale du virus grippal. Elle a par ailleurs établi son rôle essentiel dans la réponse inflammatoire délétère induite par ce virus. À terme, ces données peuvent soutenir le développement d'antagonistes spécifiques de TLR3 pour lutter contre les effets néfastes de l'ARNdb produit par le virus de la grippe.

Guillot L, Le Goffic R, Bloch S, Escriou N, Akira S, Chignard M, Si-Tahar M, *J. Biol. Chem.*, 2005 ; 280 (7) : 5571-80.



Translocation du facteur transcriptionnel NF- κ B dans le noyau de cellules épithéliales bronchiques humaines après activation par l'ARNdb synthétique poly(I :C).

Cultiver le virus de l'hépatite C

L'étude de l'entrée cellulaire du virus de l'hépatite C (VHC) et le développement de molécules antivirales capables de bloquer cette étape du cycle viral ont été entravés par l'incapacité de cultiver ce virus en culture cellulaire. Une équipe de chercheurs de l'unité Inserm 412 « Virologie humaine » - ENS Lyon a contourné cet obstacle en construisant des pseudo-particules VHC infectieuses (ppVHC), qui miment de manière fidèle les propriétés connues du virus sauvage et permettent d'étudier la réponse humorale chez les patients.

Leurs résultats montrent que les ppVHC peuvent être obtenues à partir des principaux génotypes et sous-types du VHC et que les étapes précoces de l'infection par le VHC sont conservées. L'utilisation des ppVHC pour l'étude des phases précoces

de l'infection est aisée en laboratoire de type L2. De plus, le système est suffisamment robuste pour permettre le screening à haut débit de sérum de patients, d'anticorps monoclonaux ou de molécules synthétiques afin d'identifier des inhibiteurs de l'entrée du VHC et de déterminer leurs mécanismes d'action. Cet outil devrait faciliter la production de vaccins ou de médicaments spécifiques du VHC.

Lavillette D, Tarr AW, Voisset C, Donot P, Bartosch B, Bain C, Patel AH, Dubuisson J, Ball JK, Cosset FL, *Hepatology*, 2005 ; 41 (2) : 265-74.

NEUROSCIENCES



Physiopathologie du syndrome de Usher

Le syndrome de Usher (USH) est la cause la plus fréquente de surdité-cécité héréditaire. Il associe une surdité de perception et une rétinopathie pigmentaire. Cinq gènes impliqués dans le syndrome de Usher de type I (USH1) ont été identifiés, dont 3 par l'unité Inserm 587 « Génétique des déficits sensoriels ». Deux gènes à l'origine du type II (USH2) ont aussi été isolés. Ces travaux récents ont permis de conclure à un processus pathogénique unique en ce qui concerne la surdité dans ce syndrome. Parmi les 5 protéines USH1, deux (la cadhérine-23 et la protocadhérine-15) forment des liens fibreux qui unissent les différents composants de la touffe ciliaire, structure de la cellule sensorielle auditive

au sein de laquelle l'énergie acoustique reçue est convertie en signal électrique. Ces liens qui unissent les stéréocils entre eux et avec le kinocilium sont amarrés à leur cytosquelette par une autre protéine USH1, l'harmonine, protéine à domaines PDZ, tandis que les deux autres protéines USH1, myosine VIIa et Sans (protéine à domaine ankyrine) assurent le transport de l'harmonine. Ainsi, il a été mis en lumière que la cohésion de la touffe ciliaire en croissance met en jeu des forces d'adhésion entre stéréocils, d'une part, entre stéréocils et kinocilium, d'autre part. Par ailleurs, d'autres études récentes ont permis d'étendre ces conclusions à la pathogénie du syndrome de Usher de type II. Les deux gènes connus codent aussi des protéines transmembranaires (usherine et

VLGR1) qui entrent dans la composition d'autres liens interstéréociliaires. Parce que VLGR1 est sans doute liée à une protéine G, le rôle des liens interstéréociliaires n'est sans doute pas seulement mécanique.

Adato A, Kikkawa Y, Reiners J, Alagramam KN, Weil D, Yonekawa H, Wolfrum U, El-Amraoui A, Petit C, Hum. Mol. Genet., 2005 ; 14 : 347-56.
Adato A, Lefèvre G, Delprat B, Michel V, Michalski N, Chardenoux S, Weil D, El-Amraoui A, Petit C, Hum. Mol. Genet., 2005 ; 14 : 3921-32.
Michel V, Goodyear RJ, Weil D, Marcotti W, Perfettini I, Wolfrum U, Kros C, Richardson GP, Petit C, Dev. Biol., 2005 ; 280 : 281-94.

Stress, mémoire et voie MAP Kinases

Les expériences aversives établissent une trace mnésique beaucoup plus stable et durable que les autres événements de vie. Ce processus a une grande importance pour la pathologie psychiatrique puisqu'il est impliqué dans l'anxiété, la dépression ou le stress post-traumatique.

Les mécanismes biologiques à la base de cette amplification de la mémoire produite par les événements aversifs restent largement inconnus. L'équipe de l'unité Inserm 588 « Physiopathologie du comportement » décrit une des premières cascades moléculaires par laquelle le stress augmente la

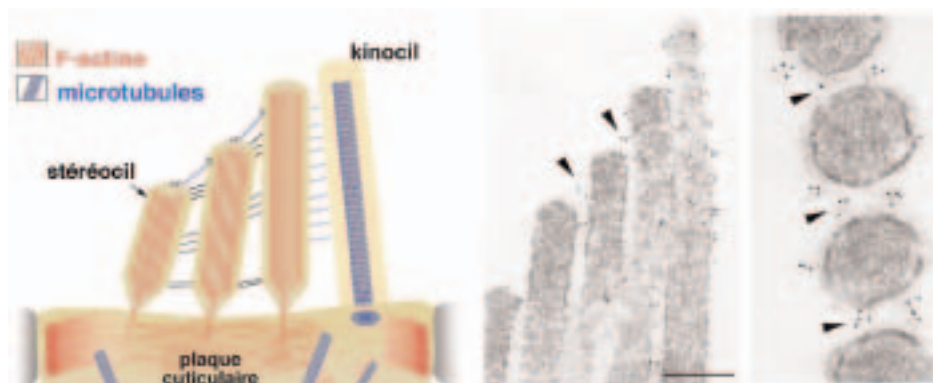


Schéma des stéréocils et du kinocilium de la touffe ciliaire avec un ensemble de liens. Touffe ciliaire en microscopie électronique : sections verticales au centre, horizontales à gauche. Les têtes de flèche indiquent le marquage des liens par les anticorps dirigés contre la cadhérine-23.

mémoire des événements qui lui sont liés. En particulier, elle démontre l'implication d'une interaction directe entre les hormones glucocorticoïdes, une des principales réponses hormonales au stress, et la voie des MAP Kinases, une cascade de signalisation intracellulaire dont l'activité modifie la transcription génique. Ces connaissances pourront contribuer à développer des outils thérapeutiques visant à reverser les effets négatifs des événements traumatiques.

Revest JM, Di Blasi F, Kitchener P, Rouge-Pont F, Desmedt A, Turiault M, Tronche F, Piazza PV, Nature Neurosc., 2005 ; 8 (5) : 664-72.

Ataxie optique unilatérale : lésion motrice ou visuelle ?

L'ataxie optique unilatérale consécutive à une lésion du cortex pariétal postérieur se traduit par une imprécision pour atteindre des objets présentés dans le champ visuel périphérique opposé au côté de la lésion. Deux interprétations de cette pathologie neurologique persistaient : l'une, plus motrice, proposant un déficit visuo-manuel de transformation de l'information visuelle périphérique en commande motrice ; l'autre, plus visuelle, suggérant un déficit visuo-spatial général de traitement de la localisation des objets en vision périphérique. L'équipe de l'unité Inserm 534 « Espace et action » a mis en place chez ces patients un protocole permettant de présenter initialement une cible dans le champ visuel périphérique posant problème, puis faisant réaliser un mouvement des yeux qui amène la position de cette cible (alors éteinte) dans le champ visuel sain avant d'enregistrer la précision du mouvement de pointage et vice-versa. Les

erreurs étaient liées à la position finale des yeux au moment d'exécuter le mouvement de pointage. On a ainsi pu déterminer que ce qui conditionne l'imprécision du pointage n'est pas le champ visuel dans lequel la position de l'objet est codée initialement, mais plutôt le champ visuel dans lequel sa position est effectivement pointée. Outre la validation de l'interprétation visuo-motrice de l'ataxie optique, ce protocole permet d'établir un diagnostic d'ataxie optique même en cas de déficit visuel primaire consécutif à la lésion cérébrale (hémianopsie).

Khan AZ, Pisella L, Vighetto A, Cotton F, Luauté J, Boisson D, Salemm R, Crawford JD, Rossetti Y, Nature Neurosc., 2005 ; 8 (4) : 418-20.

Accès à la conscience des informations visuelles

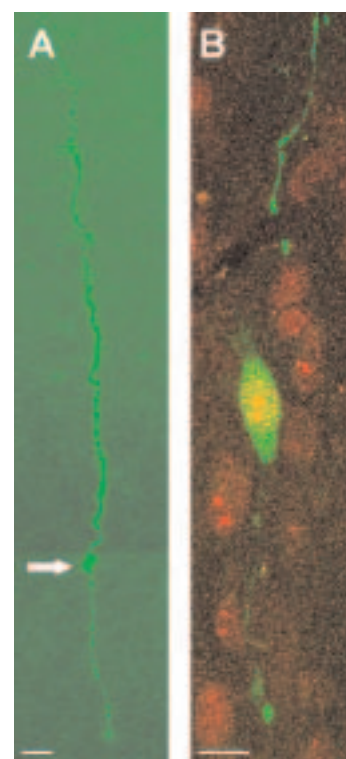
Quel est le scénario des activités cérébrales qui nous amènent à voir consciemment ? L'équipe de l'unité Inserm 562 « Neuro-imagerie cognitive » de C. Sergent a enregistré, par électro-encéphalographie, l'activité cérébrale de volontaires éveillés lorsqu'ils parvenaient à voir consciemment ou lorsqu'ils ne voyaient pas consciemment un mot présenté au centre de leur champ de vision. On n'observe pas de différence entre les deux types de traitement lors des premières étapes d'analyse visuelle du mot. En revanche, à la suite d'une période de transition rapide (de 200 à 300 millisecondes après la présentation du mot), les mots conscients évoquent une cascade d'activités tardives qui ne sont pas évoquées par les mots non conscients, et qui témoignent d'une activité soutenue dans un ensemble de régions fronto-pariéto-cingulaire. Ce travail suggère donc

que la prise de conscience des informations visuelles repose sur le déclenchement d'une seconde étape de traitement cérébral, permettant d'amplifier et de maintenir les représentations sensorielles et conceptuelles extraites de la stimulation visuelle et de les rendre disponibles au sein d'un plus large réseau cérébral.

Sergent C, Baillet S, Dehaene S, Nature Neurosc., 2005 ; 8 (10) : 1391-1400.

G1/S, cortex primate et encéphalisation

Le cortex cérébral, siège des fonctions cognitives supérieures, est parcellé en aires corticales distinctes. Les mécanismes qui



Cliché en microscopie confocale d'un précurseur du cortex cérébral de primate sur une tranche organotypique. Chez le primate, les neurones des couches supragranulaires du cortex cérébral sont produits par une zone germinale spécialisée, qui n'a pas d'équivalent chez le rongeur.

contrôlent l'individualisation des aires corticales au cours du développement sont encore mal connus. Les travaux de l'équipe de C. Dehay, à l'unité Inserm 371 « Cerveau et vision » dirigée par H. Kennedy, ont montré sur le primate que la régulation de la phase G1 du cycle cellulaire des précurseurs est un élément fondamental qui spécifie l'identité des aires corticales. Ces travaux ont également permis de dévoiler des caractéristiques uniques de la corticogénèse chez le primate, non retrouvées chez le rongeur. Ces résultats suggèrent que le point de restriction G1/S du cycle cellulaire pourrait constituer une cible génétique responsable de l'augmentation de l'épaisseur du cortex cérébral au cours de l'évolution, épaisseur qui atteint son apogée chez le primate humain. Ces résultats montrent que le contrôle d'un processus biologique aussi fondamental que la phase G1 du cycle cellulaire détermine la cytoarchitecture des aires corticales et donc les capacités computationnelles de notre cortex cérébral.

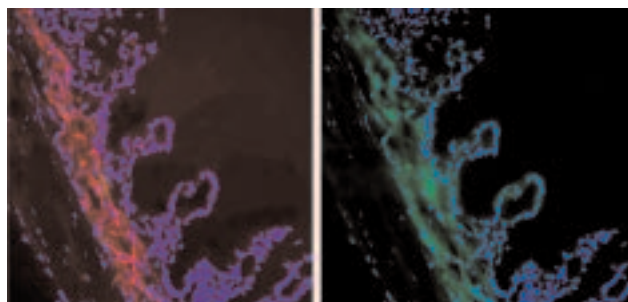
Lukaszewicz A, Savatier P, Cortay V, Giroud P, Huissoud C, Berland M, Kennedy H, Dehay C, Neuron, 2005 ; 47 (3) : 353-64.

Mieux transfecter le muscle ciliaire

Une méthode prometteuse pour soigner diverses pathologies oculaires a été mise au point. Le procédé permet, en utilisant des champs électriques très faibles, de transfecter efficacement le muscle ciliaire de l'œil avec des plasmides. Ce traitement rapide (quelques secondes) et bien toléré permet ainsi d'assurer une production locale et durable de protéines dans l'œil. Une efficacité thérapeutique a été obtenue dans un modèle d'inflammation oculaire aiguë (uvéite expérimentale), en utilisant un plasmide codant pour un récepteur soluble au TNF-alpha. Ces travaux ouvrent de véritables perspectives thérapeutiques pour les

maladies oculaires comme le glaucome, les dystrophies rétiniennes, ou encore les inflammations intraoculaires, amenées à se multiplier avec le vieillissement de la population. Cette découverte a associé l'unité Inserm 598 « Physiopathologie des maladies oculaires : innovations thérapeutiques » et l'unité Inserm 640 « Pharmacologie chimique et génétique », unités associées à l'hôpital Rothschild, au CNRS, aux universités Paris 5 et 6, et à l'ENSCP.

Bloquel C, Bejjani RA, Bigey P, Bedioui F, Doat M, BenEzra D, Scherman D, Behar-Cohen F, FASEB 2005 ; Epub dec 13 (2006 ; 20 (2) : 389-91).



Le muscle révélé en immunomarquage de l'actine de muscle lisse est transfecté avec un plasmide portant le gène GFP (*green fluorescent protein*, fluorescence verte ; en bleu, marquage des noyaux). D'autres protéines telles que des protéines thérapeutiques ont pu être produites de la même manière.

PSYCHIATRIE



Vulnérabilité au suicide et prise de décision

Comprendre la physiopathologie de la vulnérabilité suicidaire est nécessaire afin de pouvoir un jour proposer des mesures ciblées de prévention. Dans cette étude, l'équipe Inserm E0361 « Pathologies du système nerveux : recherche épidémiologique et clinique » a étudié une fonction cognitive particulière, la prise de décision, qui implique, tout comme la vulnérabilité suicidaire, le fonctionnement du cortex préfrontal ventromédian et une modulation par le système sérotoninergique.

Quatre groupes de sujets ont été évalués par l'*Iowa Gambling Task*, une tâche qui demande de faire des choix dans une situation d'incertitude et qui nécessite d'apprendre à sacrifier les récompenses immédiates au profit de bénéfices à long terme. Les résultats suggèrent que les anomalies de prises de décision sont un élément de la vulnérabilité suicidaire, indépendamment de l'effet d'un état dépressif. Ils ouvrent, en outre, des perspectives de recherche psychophysiologique et de neuro-imagerie.

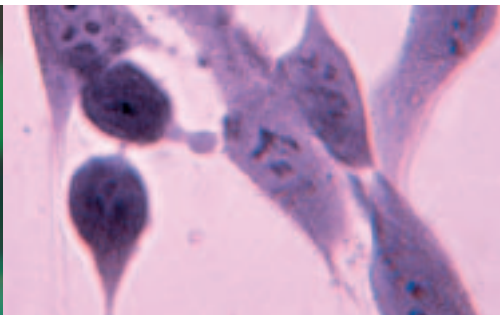
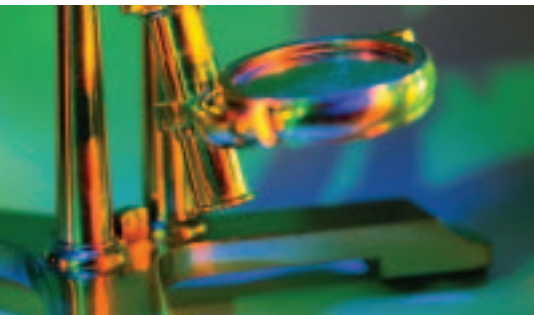
Jollant F, Bellivier F, Leboyer M, Astruc B, Torres S, Verdier R, Castelnau D, Malafosse A, Courtet P, Am. J. Psychiatry, 2005 ; 162 (2) : 304-10.

Rôle du gène PRODH dans le trouble schizo-affectif

Plus de 600 000 personnes sont atteintes de schizophrénie en France. Il s'agit d'une pathologie à hérédité complexe, dont l'hétérogénéité clinique complique l'analyse génétique. La fréquence élevée de psychose dans le syndrome de DiGeorge, résultant d'une délétion en position 22q11, suggère la présence de facteurs de risque génétique dans cette région chromosomique. Des travaux antérieurs ont pointé le gène PRODH (proline déshydrogénase), localisé en 22q11, comme un candidat possible. Ce travail de l'unité Inserm 614 « Génétique médicale et fonctionnelle du cancer et des maladies neuropsychiatriques » montre une association entre l'hyperprolinémie résultant de l'atteinte du gène PRODH et le trouble schizo-affectif.

Jacquet H, Demily C, Houy E, Hecketsweiler B, Bou J, Raux G, Lerond J, Allio G, Haouzir S, Tillaux A, Bellegou C, Fouldrin G, Delamillieure P, Menard JF, Dollfus S, D'Amato T, Petit M, Thibaut F, Frebourg T, Campion D, Mol. Psychiatry, 2005 ; 10 (5) : 479-85.

CARDIOLOGIE



Réduire la taille finale de l'infarctus

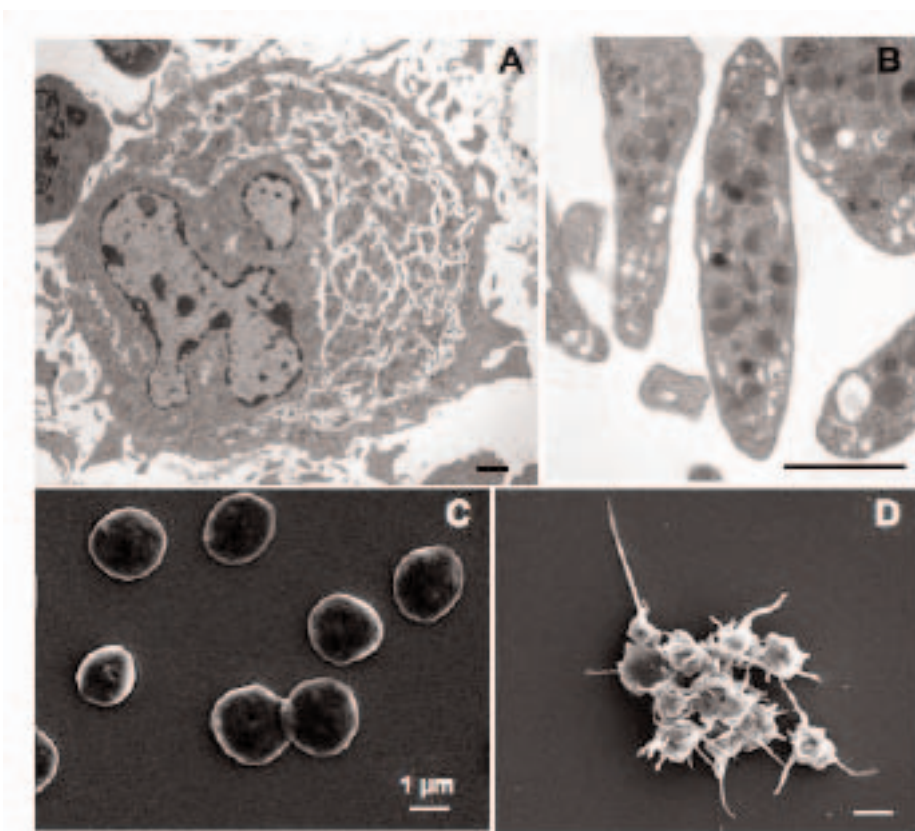
Différents travaux expérimentaux récents ont montré que la réalisation d'épisodes brefs d'ischémie dans la première minute de reperfusion consécutive à une ischémie myocardique prolongée permet de réduire la taille finale de l'infarctus d'environ 40 à 50 %. Ce phénomène a été appelé « post-conditionnement ». Cette observation démontre l'existence longtemps débattue de la nécrose de reperfusion. S'il n'est pas contestable que la cessation de l'ischémie est nécessaire, on peut néanmoins admettre que la reperfusion peut aussi tuer une partie des cardiomyocytes. Un travail récent a démontré que le postconditionnement est réalisable chez les patients présentant un infarctus aigu du myocarde. Quatre épisodes (d'une durée d'une minute chacun) d'inflation-déflation du ballon d'angioplastie, immédiatement après la ré-ouverture de l'artère occluse, ont permis à l'équipe Inserm E0226 « Cardioprotection » de réduire la taille de l'infarctus en moyenne de 36 %. Cette étude ouvre une nouvelle voie thérapeutique pour les patients présentant un infarctus aigu du myocarde.

Argaud L, Gateau-Roesch O, Raïsky O, Loufouat J, Robert D, Ovize M, *Circulation*, 2005 ; 111 (2) : 194-97.

Variabilité de la réponse au clopidogrel

Le clopidogrel est un médicament antiplaquettaire dont l'efficacité a été démontrée dans la prévention secondaire des accidents ischémiques. Cependant, 5 à 20 % des patients traités par clopidogrel ont des récurrences thrombotiques. Parmi les principales méthodes d'évaluation de l'efficacité antiplaquettaire de ce médicament, la

détermination, par cytométrie en flux, d'un index de réactivité plaquettaire par analyse quantitative de la phosphorylation de la protéine VASP (*VASodilator Stimulated Phosphoprotein*) est la méthode la plus sélective. En effet, le degré de phosphorylation de cette protéine dépend des concentrations intracellulaires d'AMP cyclique, dont la production est inhibée lors de l'activation du récepteur P2Y₁₂,



A, B : les plaquettes (B) sont issues de la fragmentation des mégacaryocytes (A). Au repos elles ont une forme discoïde (C). Activées, elles agrègent entre elles (D).

cible du métabolite actif du clopidogrel. Dans une étude réalisée en collaboration entre l'unité Inserm 311 « Biologie et pharmacologie de l'hémostase et de la thrombose », l'EFS-Alsace et le service de cardiologie interventionnelle de la clinique de l'Orangerie, à Strasbourg, ce test a permis de mettre en évidence la très grande variabilité interindividuelle de la réponse biologique au traitement chez des patients traités à la dose chronique habituellement préconisée. L'étude montre en outre que 30 % des patients traités par clopidogrel ont des index de réactivité semblables aux sujets non traités, suggérant qu'ils sont insuffisamment protégés. Les mécanismes de cette variabilité sont encore inconnus, quoique l'on suspecte fortement le métabolisme hépatique du médicament. Par

ailleurs, le lien de cause à effet avec les réciproques d'accidents thrombotiques reste à démontrer.

Aleil B, Ravanat C, Cazenave JP, Rochoux G, Heitz A, Gachet C, J. Thromb. Haemost., 2005 ; 3 (1) : 85-92.

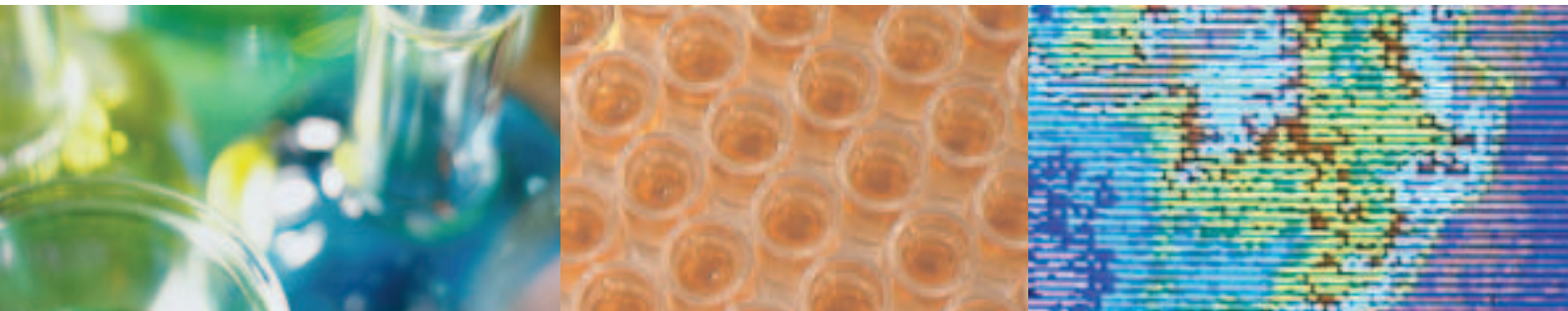
Lactadhérine et ischémie

Les recherches de l'unité Inserm 689 « Centre de recherche cardiovasculaire de Lariboisière » démontrent que la lactadhérine est un facteur endogène qui, en interagissant avec l'intégrine $\alpha\beta_3$, module la voie de signalisation dépendante de VEGF/VEGFR2. L'activation des intégrines, même en l'absence de facteurs de croissance, peut affecter l'angiogénèse.

Cela a notamment été démontré pour Del-1, l'analogue de la lactadhérine. De même, nos travaux prouvent que la lactadhérine interagit avec les intégrines $\alpha\beta_3$ et $\alpha\beta_5$, et, par un mécanisme dépendant d'AKT, est capable d'activer le développement de nouveaux vaisseaux dans un contexte ischémique en l'absence de VEGF exogène. Ainsi, une stratégie thérapeutique fondée sur la surexpression de lactadhérine pourrait être proposée dans le traitement des pathologies ischémiques.

Silvestre JS, Thery C, Hamard G, Boddart J, Aguilar B, Delcayre A, Houbroon C, Tamarat R, Blanc-Brude O, Heeneman S, Clergue M, Duriez M, Merval R, Levy B, Tedgui A, Amigorena S, Mallat Z, Nature Med., 2005 ; 11 (5) : 499-506.

DERMATOLOGIE

**Mitochondries, apoptose et kératinocytes**

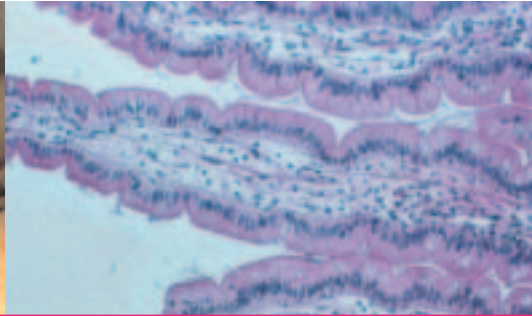
Les travaux de l'unité Inserm 459 « Signaux, récepteurs et différenciation cellulaire » mettent en évidence l'implication de relais des voies de l'apoptose au cours de la différenciation des kératinocytes de la peau humaine. La progression des kératinocytes dans la différenciation est coordonnée dans le temps et dans l'espace avec l'expression graduelle des marqueurs de la voie mitochondriale de l'apoptose. Cela conduit à proposer un modèle selon lequel l'induction de la différenciation ter-

minale de l'épiderme est accompagnée par la dérégulation concomitante de la voie de mort par apoptose dépendante de la mitochondrie. Des arguments expérimentaux ont été récemment apportés montrant un lien mécanistique entre le programme de différenciation et la machinerie apoptotique des kératinocytes. En utilisant des stimuli apoptogènes ciblant la mitochondrie et divers modulateurs de leur action, les chercheurs ont pu montrer que l'expression des marqueurs moléculaires et morphologiques précoces de la différenciation dépend de modifications mitochondriales

de type « apoptotique » et, tout particulièrement, de l'induction de la production de ROS. Ces données suggèrent également que les stimuli affectant les mitochondries peuvent induire soit la différenciation, soit l'apoptose, en fonction de la compétence du kératinocyte à s'engager dans la différenciation, compétence qui dépendrait de Bcl2.

Tamiji S, Beauvillain JC, Mortier L, Jouy N, Tual M, Delaporte E, Formstecher P, Marchetti P, Polakowska R, J. Invest. Dermat., 2005 ; 12 (4) : 647-58.

GASTRO-ENTÉROLOGIE, HÉPATOLOGIE



Evaluer les fibroses hépatiques sans biopsie

Le FibroScan est un dispositif médical de diagnostic et de quantification non invasif de la fibrose hépatique dont le fonctionnement repose sur la technique de l'élastographie impulsionnelle. L'appareil engendre une onde mécanique par vibration. La mesure de la vitesse de propagation de cette onde à travers le parenchyme hépatique permet d'estimer l'élasticité de celui-ci, et donc d'estimer le degré de fibrose. L'équipe Inserm E0362 « Fibrose hépatique et cancer du foie » a comparé chez 183 patients atteints d'hépatite chronique C les performances par rapport à la biopsie hépatique du FibroScan et de marqueurs sériques : FibroTest et score APRI (ASAT/plaquettes). L'association du FibroScan et du FibroTest offrait les meilleures performances, notamment pour le diagnostic de cirrhose. Ces résultats suggèrent que l'utilisation combinée du FibroScan et du FibroTest en première intention pourrait permettre d'éviter la biopsie hépatique chez la majorité des patients atteints d'hépatite chronique C.

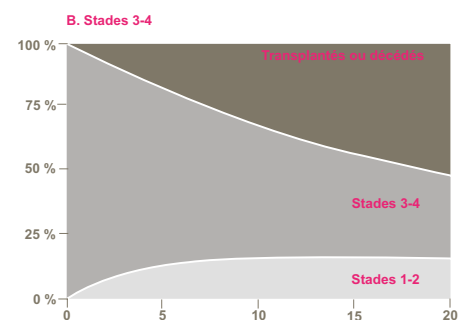
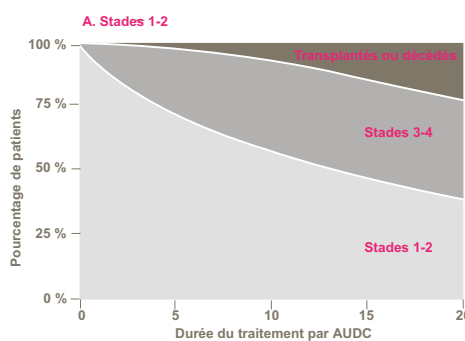
Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, De Ledinghen V, Gastroenterology, 2005 ; 128 (3) : 343-50.

Traiter la cirrhose biliaire primitive

La cirrhose biliaire primitive (CBP) est une maladie chronique du foie de cause inconnue caractérisée sur le plan anatomopathologique par une inflammation et une destruction des petits canaux biliaires intra-hépatiques. Cette affection, qui touche principalement la femme d'âge moyen, est responsable d'une cholestase chronique qui peut évoluer vers une fibrose, puis une

prolongée. À l'aide d'une modélisation de la progression de la maladie, les travaux de l'unité Inserm 370 « Carcinogenèse hépatique et virologie moléculaire » ont montré qu'un traitement initié à un stade précoce (stades 1 ou 2) normalise la survie des patients. Ce résultat justifie le dépistage précoce de la maladie.

Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chrétien Y, Poupon RE, Poupon R, Gastroenterology, 2005 ; 128 (2) : 297-303.

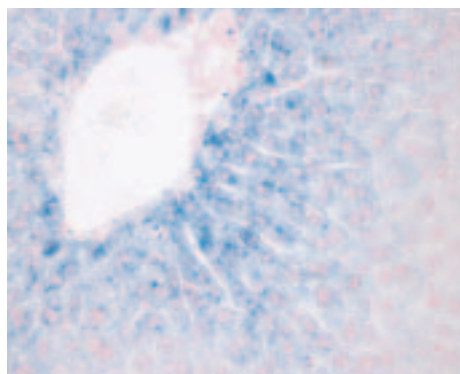


Pourcentages prédits de patients dans les différents stades de la maladie (stades précoces 1-2, stades tardifs 3-4, patients décédés ou transplantés) en fonction de la durée du traitement (prédictions sur une période de 20 ans).

insuffisance hépatique. L'acide ursodésoxycholique (AUDC) est actuellement le seul médicament ayant un effet bénéfique prouvé sur la survie des malades. Le pronostic à long terme des malades traités par AUDC est néanmoins mal connu, car la maladie est rare et d'évolution souvent

Hepcidine et macrophages du foie

L'hepcidine est un petit peptide hormonal circulant, produit par les hépatocytes et jouant un rôle central dans l'homéostasie du fer. Chez la souris comme chez l'homme, l'expression du gène est induite



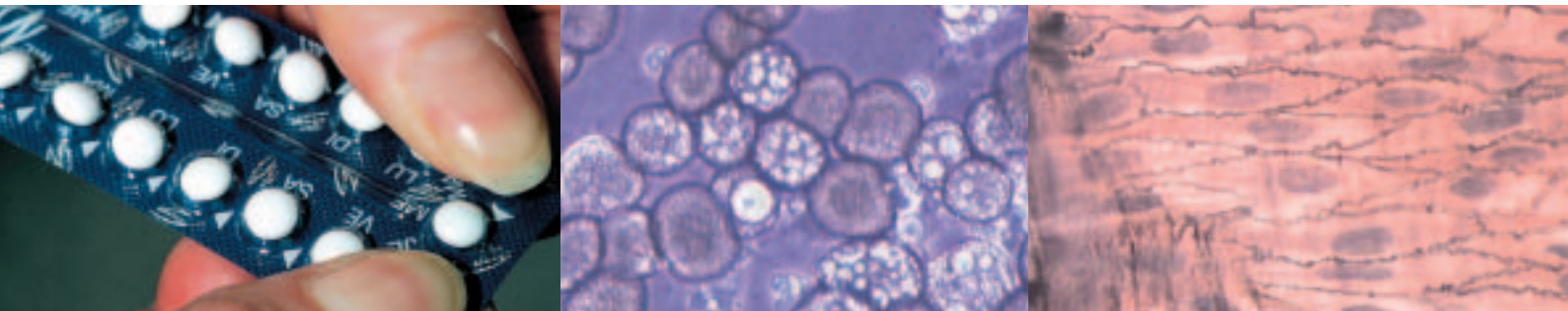
Le fer (marquage bleu) s'accumule dans les hépatocytes et induit l'hepcidine, afin de réguler le taux de fer sérique par limitation de l'absorption intestinale du fer alimentaire et relargage du fer des macrophages.

par le fer et l'inflammation. Curieusement, ces effecteurs sont incapables d'augmenter les niveaux d'hepcidine dans des hépatocytes isolés en culture, indiquant la nécessité d'un intermédiaire cellulaire. Les macrophages du foie (les cellules de Kupffer) semblaient être les cellules idéales pour remplir cette fonction. Ces cellules sont en effet sensibles au fer circulant et produisent un certain nombre de cytokines, dont l'interleukine 6, connu pour induire l'hepcidine. Pour tester cette hypothèse, une drogue a été utilisée : le clodronate, capable de détruire spécifiquement les cellules de Kupffer après injection intraveineuse. De façon surprenante, la destruction des macrophages n'empêche en aucun cas l'induction de l'hepcidine par le fer (souris

soumis à un régime riche en fer), ni par un agent inflammatoire (injection de LPS) dans le foie. De la même façon, le gène de l'hepcidine est parfaitement induit par le fer et l'inflammation dans des souris déficientes en interleukine 6. Ces résultats suggèrent que d'autre(s) acteur(s) cellulaire(s) et/ou d'autres cytokines pourraient être impliqués dans le contrôle de l'hepcidine hépatique. Il reste donc à comprendre et à déterminer les différentes étapes de la régulation de l'expression physiopathologique de l'hepcidine pour établir des cibles thérapeutiques potentielles.

Lou DQ, Lesbordes JC, Nicolas G, Viatte L, Bennoun M, Van Rooijen N, Kahn A, Renia L, Vaulont S, Hepatology, 2005 ; 41 (5) : 1056-64.

NÉPHROLOGIE



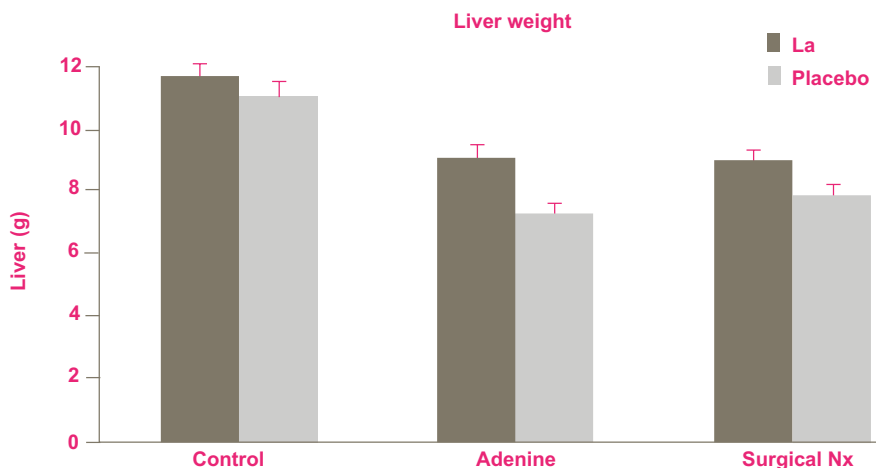
IRC, carbonate de lanthane et risque hépatique

L'insuffisance rénale chronique (IRC) s'accompagne fréquemment d'une hyperphosphorémie. Il est important de la contrôler, en utilisant notamment des capteurs de phosphates. Le carbonate de lanthane est un capteur de phosphates récemment développé. Comme le lanthanum est un oligo-élément, il est important de s'assurer que la prise orale de doses massives de ce produit n'induit pas une accumulation potentiellement toxique, comme cela a été décrit précédemment avec l'aluminium. L'unité Inserm 507 « Mécanismes de l'in-

flammation et de l'adhérence cellulaire dans les maladies rénales » (hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP) a observé, dans un modèle expérimental de rats atteints d'IRC, que l'administration de quantités de carbonate de lanthane comparables à celles proposées en clinique, conduit à une accumulation importante de lanthane dans la plupart des tissus examinés, et qu'elle entraîne une diminution préoccupante du poids hépatique.

Lacour B, Lucas A, Auchere D, Ruellan N, Patey NMD, Druke AB, Kidney Int., 2005 ; 67 (3) : 1062-69.

Effects of oral lanthanum carbonate versus placebo on liver weight in control rats and CRF rats



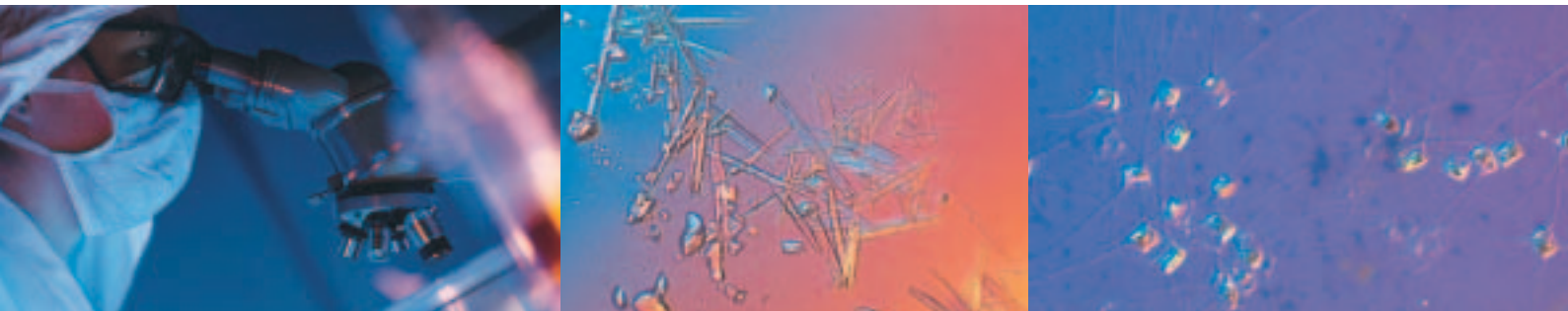
Effets du carbonate de lanthane (versus placebo) dans une expérience de contrôle menée sur des rats

Formule MDRD pour la maladie rénale chronique

La maladie rénale chronique est, depuis quelques années, reconnue comme une question importante. Les recommandations internationales récentes insistent sur la nécessité de dépister l'insuffisance rénale en utilisant des formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire basées sur la concentration plasmatique de créatinine. Parmi les formules disponibles chez l'adulte, la formule développée par Cockcroft et Gault en 1976 et la formule MDRD abrégée, développée en 2000, sont les plus utilisées. Les performances respectives de ces deux formules ont été analysées par comparaison avec une mesure de référence de la fonction rénale, dans une population de 2 095 patients adultes. Le principal résultat est que la formule MDRD est plus performante que la formule de Cockcroft et Gault. La formule MDRD ne présente pas de biais important chez le sujet âgé et l'obèse. Ces résultats de l'unité Inserm 652 « Physiologie et pharmacologie vasculaire et rénale » l'ont fait recommander dans la nouvelle classification internationale de la maladie rénale chronique.

Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P, J. Am. Soc. Nephrology, 2005 ; 16 (3) : 763-73.

TECHNOLOGIES MÉDICALES

**Améliorer l'IRM**

L'inhomogénéité d'intensité est un défaut inhérent à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui a pour effet de nuire à l'analyse visuelle de l'image par les radiologues ainsi qu'à son exploitation quantitative par les algorithmes d'analyse. Les chercheurs du centre de recherche et d'applications en traitement de l'image et du signal (Creatis), regroupant l'unité Inserm 630 et CNRS UMR 5515, ont développé une approche entièrement nouvelle pour corriger cet artéfact. Celle-ci s'appuie sur un modèle mathématique permettant de représenter un signal, ou son spectre, par combinaison linéaire de fonctions singulières. Avec cette approche, les basses fréquences spatiales d'une image, corrompues par l'inhomogénéité d'intensité, sont

d'abord supprimées, puis reconstruites à partir des hautes fréquences spatiales non polluées, éliminant de fait les artéfacts d'inhomogénéité d'intensité sans atteinte de l'information utile contenue dans l'image. De plus, la méthode proposée s'affranchit de toute hypothèse d'indépendance entre les spectres des signaux

correspondant aux structures anatomiques et ceux des signaux dus à l'inhomogénéité de champ.

Luo JH, Zhu YM, Clarysse P, Magnin I, IEEE Trans. Med. Imag., 2005 ; 24 (8) : 1067-85.

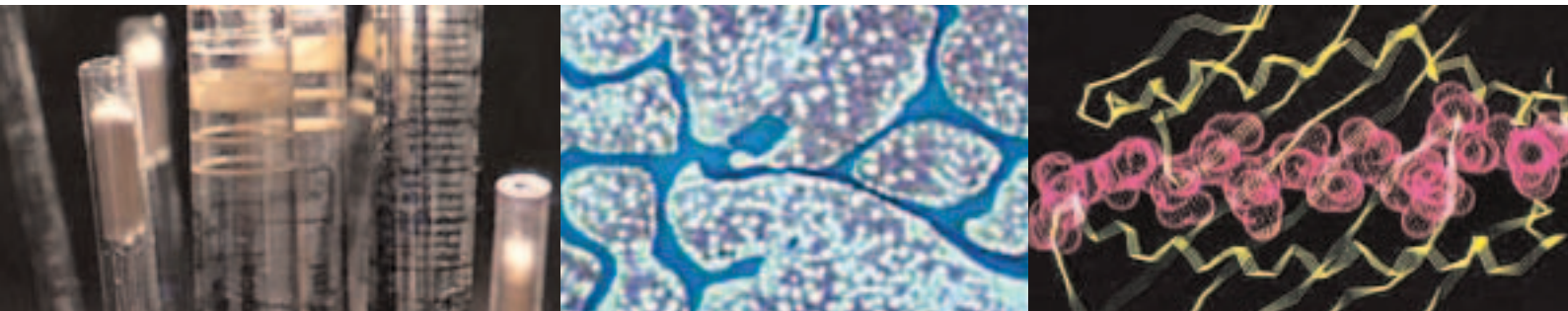


Image avant correction

Image après correction

Inhomogénéité d'intensité

ENDOCRINOLOGIE, REPRODUCTION

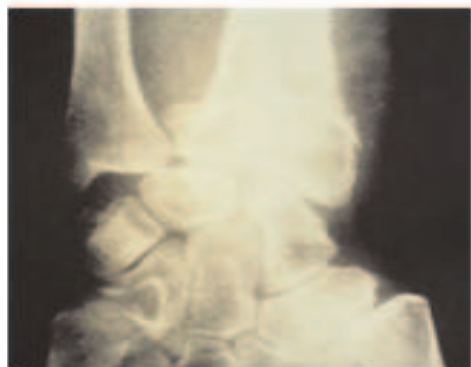


Prévention des fractures par le ranelate de strontium

Le ranelate de strontium a été développé grâce à une collaboration entre les laboratoires Servier et un chercheur de l'unité Inserm 606 « Os et articulations » à l'hôpital Lariboisière (Paris), Pierre Marie. Son mode d'action sur les cellules osseuses est encore partiellement inconnu. Ce traitement est commercialisé en Europe depuis quelques mois sur la base d'études clini-

ques montrant qu'il permet de réduire l'incidence des fractures vertébrales et périphériques. Une étude clinique a été effectuée dans plusieurs centres, dont celui de l'hôpital Lariboisière, et permet de montrer que dans une population de femmes âgées (74 ans en moyenne), le ranelate de strontium réduit le nombre de fractures périphériques (poignet, bras, col du fémur notamment).

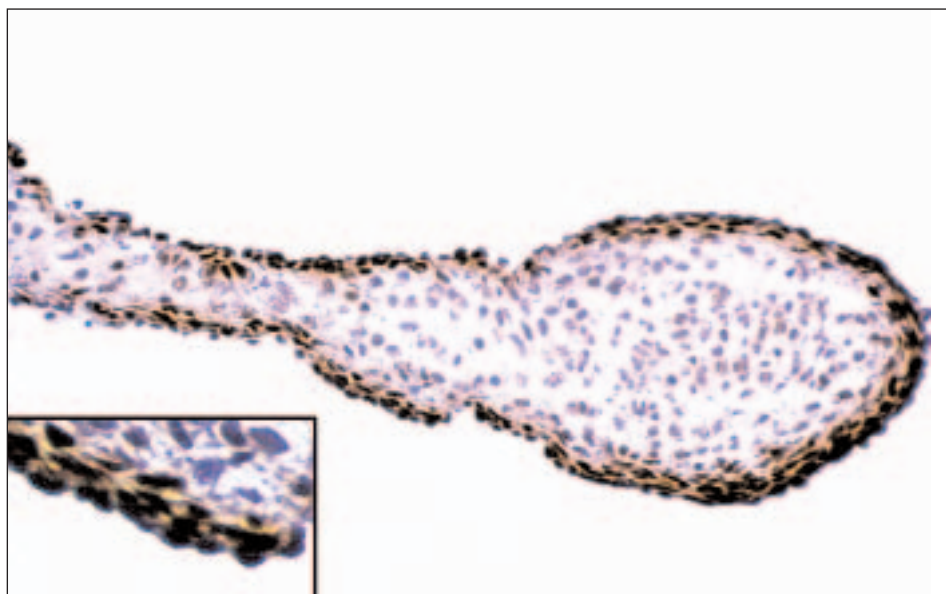
Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ, J. Clin. Endocrin. Metab., 2005 ; 90 (5) : 2816-22.



Haut : fracture du poignet. Bas : fracture du col du fémur

Cryptorchidie et œstrogènes alpha (ESR1)

La non-descente des testicules (appelée cryptorchidie) affecte 1 à 2 % des enfants et conduit à l'hypofertilité, voire à la stérilité selon que l'affection est complète ou partielle, et à un risque accru de survenue de cancer du testicule. Deux hormones - les androgènes et l'insuline-like factor 3 (INSL3) - sont connues pour intervenir dans la phase de descente transabdominale des testicules, alors que les androgènes seuls permettent l'ultime traction des gonades, de la partie basse de l'abdomen au scrotum lui-même, suite à leur implication dans l'involution d'une structure appelée *gubernaculum testis*. Une recherche



Immunolocalisation de ESR1 (foncé) dans le gubernaculum fœtal

menée par l'équipe de l'unité Inserm 271 « Virus des hépatites et pathologies associées » démontre la présence du récepteur des œstrogènes alpha (ESR1) dans le gubernaculum fœtal, sous forme de deux protéines de 66 et de 46 kDa qui sont produites par épissage alternatif. Cette étude révèle aussi que ESR1 est colocalisé avec le récepteur des androgènes dans le gubernaculum et que le rapport des niveaux d'expression de ces deux isoformes suit un profil coïncidant avec les différentes étapes clés de l'évolution du gubernaculum. Ces observations et le fait que la forme 46 kDa de ESR1 soit considérée comme un inhibiteur compétitif de la forme 66 kDa (qui est la forme active du récepteur) ont conduit les auteurs à émettre l'hypothèse selon laquelle l'œstradiol module l'action des androgènes sur la descente testiculaire.

Staub C, Rauch M, Ferrière F, Trepos M, Dorval-Coiffec I, Saunders PT, Cobellis G, Flouriot G, Saligaut C, Jegou B, Bio. Reprod., 2005 ; 73 (4) : 703-12

Développement de l'embryon, cubiline et mégaline

Au cours du développement embryonnaire précoce, deux structures sont essentielles pour la nutrition embryonnaire : le trophoctoderme (TE) au stade blastocyste, suivi de l'endoderme viscéral du sac vitellin (SV) jusqu'à la mise en place du placenta allantoïdien. L'unité Inserm 538 « Trafic membranaire et signalisation dans les cellules épithéliales » a montré que ces deux structures épithéliales expriment deux récepteurs endocytiques multiligands, la cubiline et la mégaline, qui semblent très importants dans l'internalisation des protéines et surtout des lipides au cours du développement péri-implanta-

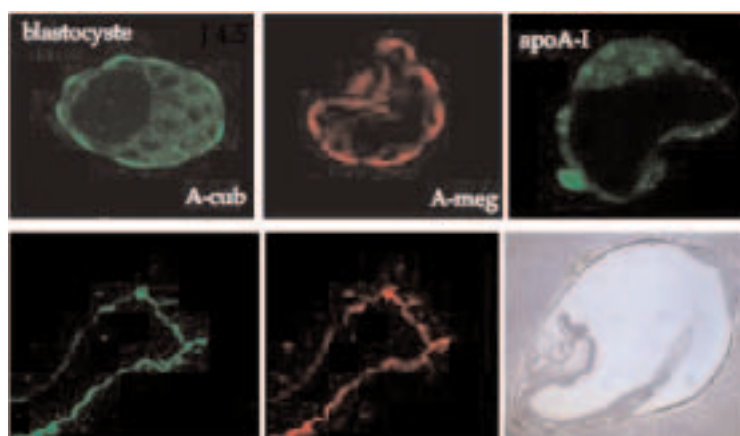
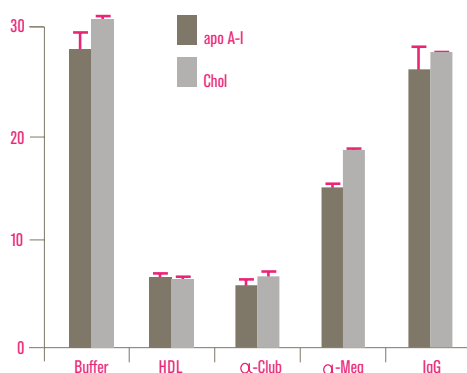
toire. Les deux récepteurs forment un complexe qui permettrait l'internalisation rapide et simultanée des lipoprotéines de haute et de faible densité, source de cholestérol pour l'embryon, ainsi que des vitamines et de fer. Ce processus est particulièrement important pour la croissance embryonnaire et post-natale normale. En effet, toute interférence avec la fonction du SV et plus particulièrement de la cubiline affecte le développement embryonnaire. L'expression de la cubiline et de la mégaline par le placenta humain et leur capacité

de lier des substances autres que des nutriments, tels que des morphogènes, suggèrent un rôle important au cours du développement embryonnaire précoce chez l'homme.

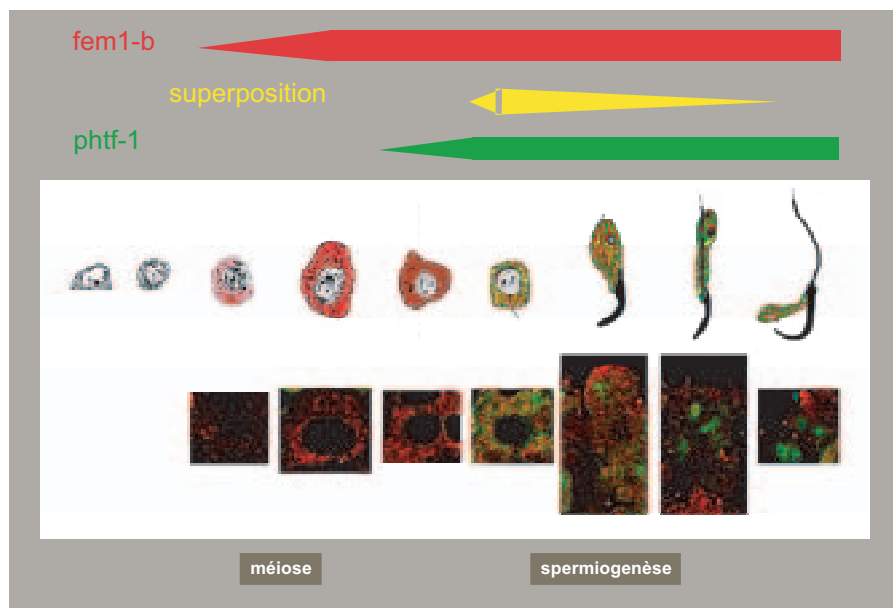
Assemat E, Vinot S, Gofflot F, Linsel-Nitschke P, Illien F, Chatelet F, Verroust P, Louvet-Vallee S, Rinninger F, Kozyraki R, Bio. Reprod., 2005 ; 72 (5) : 1079-86.

FEM1B, partenaire génétique de PHTF1

Le gène PHTF1 code une protéine membranaire exprimée abondamment dans les cellules germinales mâles. Par la méthode du double hybride, une équipe de l'unité Inserm 567 « Institut Cochin » a identifié FEM1B, un orthologue du gène *feminization factor 1* (FEM-1) chez *C. elegans*, comme un partenaire de PHTF1. Cette interaction a lieu via le domaine ankyrin de FEM1B et l'extrémité N terminale de PHTF1. L'expression de ces deux protéines coïncide dans les mêmes cellules durant la méiose et, ensuite, durant la spermio-



En haut : internalisation d'apolipoprotéine A-I par la cubiline et la mégaline exprimées par le TE au stade blastocyste. En bas : internalisation d'apolipoprotéine A-I et de cholestérol (HDL radiomarquées) par la cubiline et la mégaline du SV (A-cub, a-meg : anticorps anti-cubiline et anti-mégaline, IgG : sérum non immun, HDL : HDL froides).

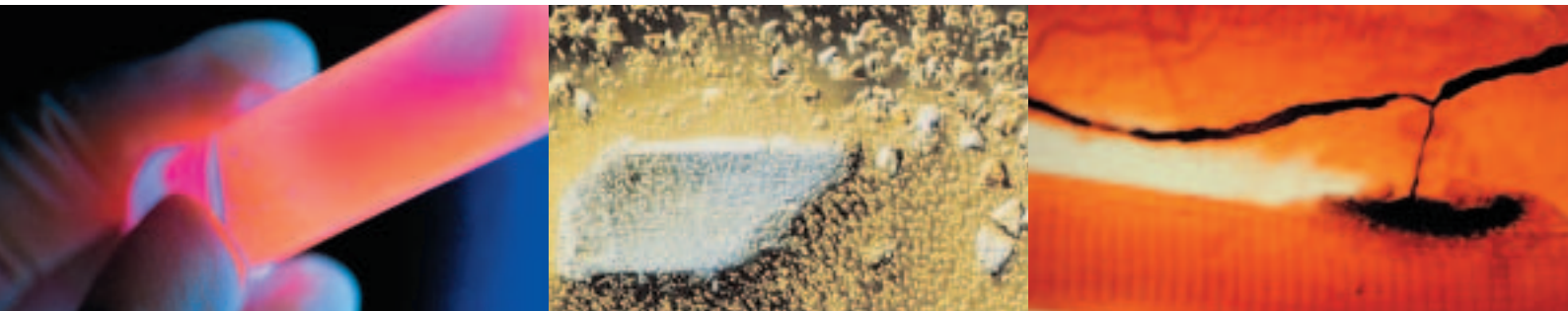


Co-localisation de PHTF1 et FEM1b.

genèse. FEM1B se lie à différentes organelles intracellulaires et PHTF1 va recruter FEM1B à la membrane du réticulum endoplasmique. Différentes expériences *in vitro* avaient suggéré que FEM1B était impliqué dans l'apoptose. Cette étude dans les cellules germinales a démontré qu'aucun de ces deux gènes n'est impliqué directement dans les événements apoptotiques du tube séminifère. Très récemment, les souris FEM1B $-/-$ ont montré que FEM1B est impliqué dans l'homéostasie du glucose et PHTF1 pourrait se placer dans cette voie génétique.

Oyhenart J, Benichou S, Raich N,
Bio. Reprod., 2005 ; 72 (4) : 780-87.

IMMUNOLOGIE, MALADIES INFECTIEUSES, MALADIES AUTO-IMMUNES

**Brucella et glucane cyclique**

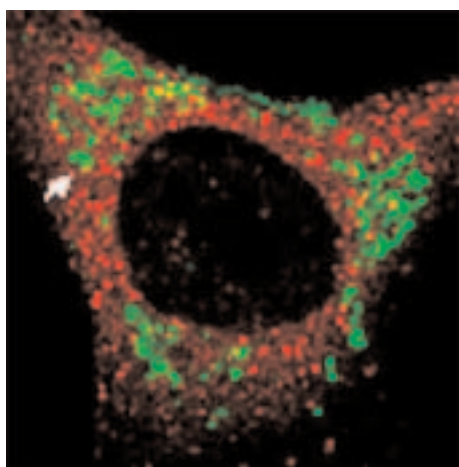
Il a été montré que les mutants de *Brucella* incapables de synthétiser leur glucane cyclique (C β G) sont atténués dans un modèle d'infection murin. Les travaux de l'unité Inserm 631 « Centre d'immunologie Inserm-CNRS-Université de la Méditerranée de Marseille-Luminy » montrent que ces mêmes mutants ne sont pas capables d'éviter la fusion de leur vacuole avec les lysosomes et ne se répliquent pas. Toutefois, si ces mêmes mutants sont traités par du C β G purifié, ils sont alors équipés pour contrôler les étapes de maturation de leur vacuole et survivre à l'intérieur des cellules infectées. Cette étude introduit un nouveau

concept analogue à celui du cheval de Troie. *Brucella* produit des glucanes cycliques qui vont modifier l'environnement de la bactérie pour la positionner près du réticulum endoplasmique et lui permettre ensuite de se répliquer. Les C β G sont les premiers effecteurs de *Brucella* dont une description du mécanisme moléculaire de leur fonction a été faite.

Arellano-Reynoso B, Lapaque N, Salcedo S, Briones G, Ciocchini AE, Ugalde R, Moreno E, Moriyon I, Gorvel JP, Nat. Immunology, 2005 ; (6) : 618-25.

l'homme, cette étape met en jeu deux peptidases, ERAP1 et ERAP2, qui sont dotées de spécificités complémentaires et peuvent agir de façon concertée sur l'extrémité aminoterminal des peptides atteignant la lumière du RE. Cette action concertée est facilitée par la quasi parfaite colocalisation des enzymes dans le RE ainsi que par leur capacité à former des complexes.

Saveanu L, Carroll O, Lindo V, Del Val M, Lopez D, Lepelletier Y, Greer F, Schomburg L, Fruci D, Niedermann G, van Endert PM, Nature Immunol., 2005 ; 6 (7) : 689-97.



Des mutants de *Brucella abortus* déficients en C β G sont traités avant infection par du C β G purifié. Les mutants (flèche blanche) sont alors capables de coloniser la cellule infectée, ici un macrophage dérivé de moelle osseuse de souris.

ERAP1 et ERAP2 dans le complexe majeur d'histocompatibilité

La génération des peptides présentés par les molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA-I), et reconnu par les lymphocytes T cytotoxiques CD8+, fait intervenir plusieurs étapes protéolytiques dont seule la première qui a lieu dans le cytoplasme et implique le protéasome, était bien caractérisée jusqu'à il y a peu. L'équipe de Peter van Endert au sein de l'unité Inserm 580 « Diabète de type 1 : mécanismes et traitements immunologiques », vient de caractériser l'étape protéolytique finale qui se déroule dans le réticulum endoplasmique (RE). Chez

ADN polymérase et immunoglobulines

Le processus d'hypermutation des gènes des immunoglobulines est responsable de la maturation de l'affinité des anticorps au cours de la réponse immune. Ce processus est initié par une enzyme spécifique, l'AID (pour *activation-induced cytidine deaminase*) et implique des ADN polymérases spécialisées dans le franchissement des lésions de l'ADN lors de la réplication (ADN « translésionnelles »). Les patients XP-V (forme variante du *Xeroderma Pigmentosum*), présentant un défaut d'activité pour l'une de ces enzymes, l'ADN polymérase eta (pol eta), ont en effet un profil de mutation altéré. L'équipe de

l'unité Inserm 373 « Développement du système immunitaire » a obtenu un modèle animal de cette maladie, dans lequel l'expression du gène codant pour pol eta est complètement supprimée, éliminant par là même la variabilité observée chez les patients XP-V. Ce modèle a non seulement permis de confirmer l'implication de pol eta dans le processus d'hypermutation, mais également d'établir un rôle plus important qu'il n'était anticipé pour celle-ci. Il reste cependant à déterminer si cette polymérase est recrutée dans le cadre de son activité de franchissement des lésions ou si le processus d'hypermutation détourne ce facteur de sa fonction habituelle pour la recruter dans une réparation mutagène.

Delbos F, De Smet A, Faili A, Aoufouchi S, Weill JC, Reynaud CA, J. Exp. Med., 2005 ; 201 (8) : 1191-96.

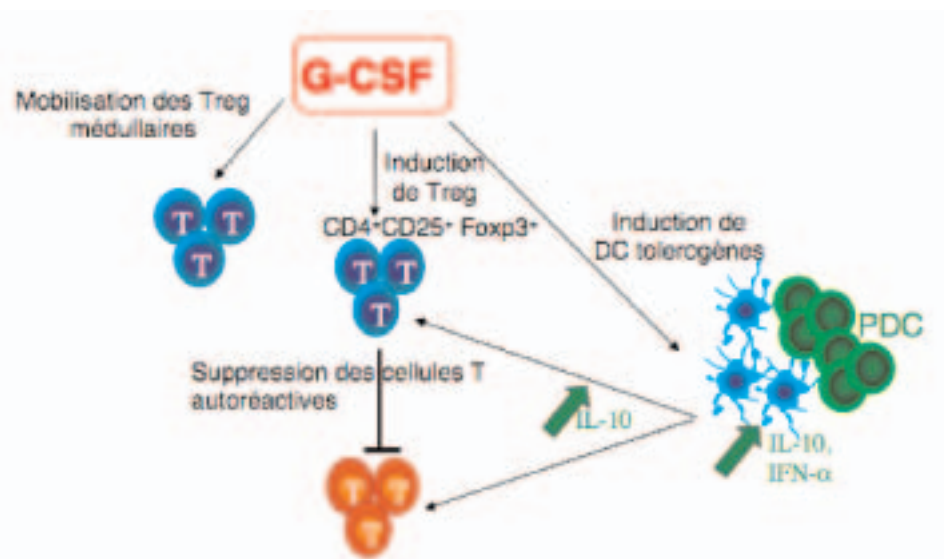
G-CSF et maladies auto-immunes

Les patients traités par le facteur hématopoïétique *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* (G-CSF) présentent une réponse immune T amoindrie. Ce constat a

conduit Flora Zavala, en collaboration avec Lucienne Chatenoud (unité Inserm 580 « Diabète de type I : mécanismes et traitements immunologiques »), à évaluer la capacité du G-CSF à protéger des maladies auto-immunes. Les chercheurs ont montré qu'un traitement par le G-CSF prévient l'émergence du diabète de type I chez la souris *Non Obese Diabetic*. Le G-CSF favorise la différenciation de cellules dendritiques tolérogènes, qui, à leur tour, recrutent des cellules T régulatrices aux ganglions péri-pancréatiques, lesquelles contrôlent effectivement les cellules

diabétogènes. Très bien toléré en clinique, le G-CSF pourrait être associé à des inhibiteurs de l'activation T, pour le traitement chez l'homme du diabète de type I tout comme de la sclérose en plaques. De plus, le G-CSF étant un facteur endogène de la réponse aux infections, il pourrait expliquer en partie l'effet protecteur de ces dernières envers les maladies auto-immunes.

Kared H, Masson A, Adle-Biassette H, Bach JF, Chatenoud L, Zavala F, Diabetes, 2005 ; 54 (1) : 78-84.



Principaux mécanismes de restauration de la tolérance au soi induits par le G-CSF.

DIABÈTE, MÉTABOLISME

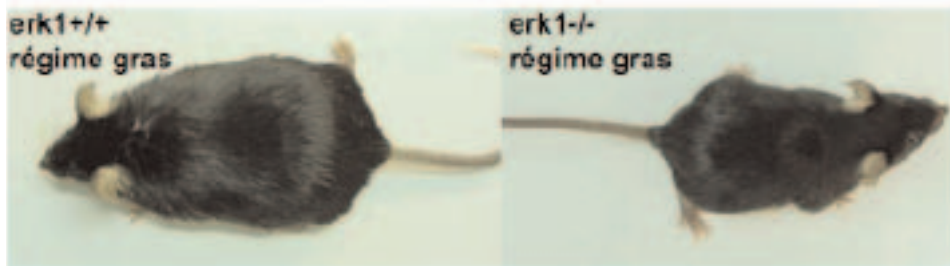


Une cible pour le diabète de type II

L'unité Inserm 568 « Signalisation moléculaire et obésité » (faculté de médecine, Nice) s'intéresse à l'obésité et aux pathologies associées (insulino-résistance, diabète de type II). Le recrutement de nouvelles cellules adipeuses ou différenciation adipocytaire joue un rôle majeur dans le développement de l'obésité. La recherche a permis de montrer que la protéine kinase erk1 (une isoforme de la protéine kinase

ailleurs, ces souris présentent une sensibilité accrue à l'insuline. Ainsi, un médicament qui ciblerait spécifiquement erk1 pourrait conduire à la mise au point de nouveaux traitements de l'obésité et du diabète de type II.

Bost F, Aouadi M, Caron L, Even P, Belmonte N, Prot M, Dani C, Hofman P, Pages G, Pouyssegur J, Le Marchand-Brustel Y, Binetruy B, Diabetes, 2005 ; 54 (2) : 402-11.



Souris invalidées pour erk1 (erk1^{-/-}) et sauvages (erk1^{+/+}) après 7 semaines de régime gras.

erk) est impliquée dans le développement de l'obésité. En effet, des souris invalidées pour erk1 (souris erk1^{-/-}, obtenues par le laboratoire CNRS UMR6543 dirigé par J. Pouyssegur) sont résistantes à l'obésité induite par un régime riche en graisse. Ce phénotype est caractérisé par une diminution des dépôts adipeux chez l'animal. Il est dû à un défaut de différenciation adipocytaire et à un métabolisme énergétique accru en période post-prandiale. Par

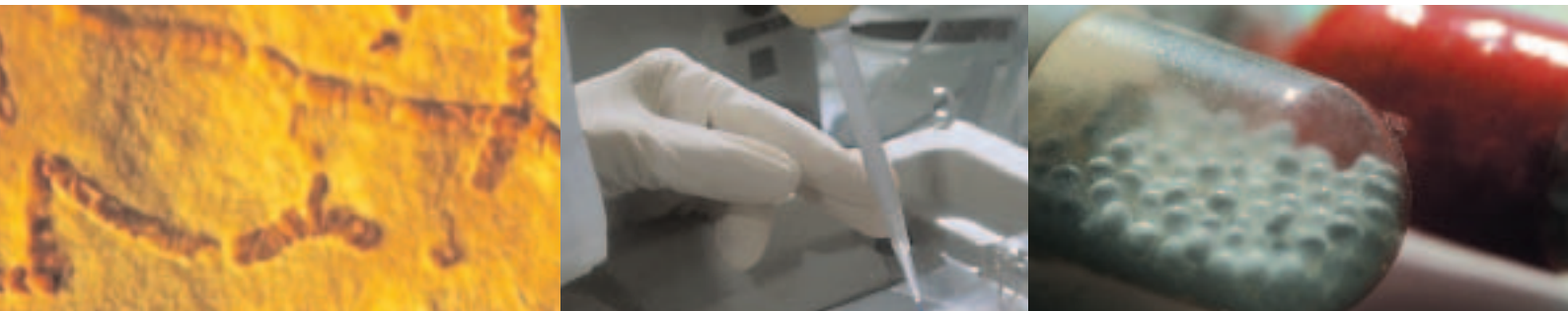
ceps qui reconnaît spécifiquement un récepteur à la surface des lymphocytes T, la molécule CD3. Chez des patients présentant un diabète d'origine récente (pas plus de quatre semaines de traitement par l'insuline), l'anticorps a permis de diminuer de manière importante les besoins en insuline exogène jusqu'à 18 mois après la fin du traitement. Ce sont là des résultats extrêmement encourageants qui proposent, pour la première fois, un traitement permettant d'agir de manière efficace sur la cause de la maladie à savoir, la réaction auto-immune responsable de la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans.

Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Bach JF, Pipeleers D, Chatenoud L, New Eng. J. Med., 2005 ; 352 (25) : 2598-608.

CD3 contre le diabète de type I

Ce travail de l'unité Inserm 580 « Diabète de type I : mécanismes et traitements immunologiques » concerne l'application clinique d'une nouvelle stratégie d'immuno-intervention permettant de freiner de manière durable, après un traitement de six jours seulement, la progression d'une maladie auto-immune établie à savoir le diabète insulino-dépendant ou diabète de type I. Le médicament utilisé est un anti-

BIOTHÉRAPIES



Synténine et développement métastatique

Prévenir la propagation des cellules tumorales dans le sang et la survenue des métastases reste à ce jour le défi majeur du traitement du cancer. Grâce à l'utilisation d'une technique d'hybridation sous-tractrice rapide et un modèle pertinent d'étude de la métastase spontanée du mélanome, Habib Boukerche de l'unité Inserm 590 « Oncogenèse et progression tumorale », en collaboration avec l'université de Columbia à New York et le département de dermatologie de l'Hôtel-Dieu à Lyon, a permis l'identification d'un nouvel acteur indispensable au développement des métastases : le gène de la synténine. Par leur localisation remarquable dans les points focaux d'adhésion et leurs domaines PDZ, les synténines participent à la régulation de la dynamique et de l'organisation du cytosquelette lors de la motilité cellulaire impliquant les MAP kinases c-Jun N-terminale/JNK et p38. En greffant à des rats nouveau-nés des cellules tumorales de mélanomes exprimant le gène de la synténine antisense par le biais d'un adénovirus recombinant, les chercheurs ont réussi à entraîner une régression des métastases pulmonaires. Cette étude démontre le rôle prométastatique de la synténine, qui pourrait devenir une nou-

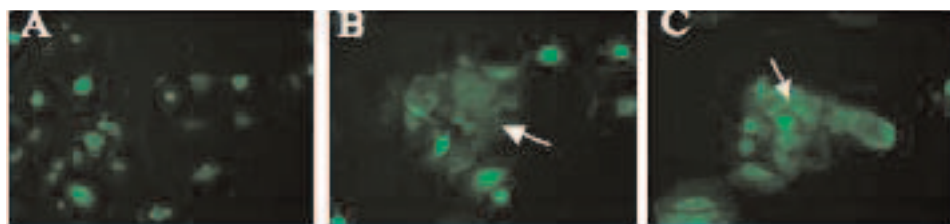
velle cible de stratégies thérapeutiques dans le traitement du cancer.

Boukerche H, Su ZZ, Emdad L, Baril P, Balme B, Thomas L, Randolph A, Valerie K, Sarkar D, Fisher P, Cancer Research, 2005 ; 65 (23).

Traiter les épidermolyses bulleuses héréditaires

Les épidermolyses bulleuses héréditaires (EBH) sont des maladies génétiques rares et incurables, caractérisées par une extrême fragilité des épithéliums qui se décollent au moindre traumatisme. Ces affections touchent environ 500 000 personnes dans le monde, et certaines formes cliniques gravement invalidantes, voire létales, sont souvent associées à la survenue de cancers cutanés agressifs. Les EBH sont causées par des mutations génétiques qui touchent aux constituants des hémidesmosomes et des fibrilles d'ancrage, les structures d'adhérence fixant les cellules basales des épithéliums stratifiés au mésenchyme sous-jacent. Les EBH associées à un défaut dans l'expression de la laminine 5, le principal ligand d'adhérence des cellules épithéliales (EB jonctionnelles), constituent un modèle particulièrement adapté pour démontrer la faisabilité d'une approche de thérapie génique applicable aux maladies cutanées. Par des études pré-cliniques *in vitro* basées sur le

transfert dans les kératinocytes des patients EBH de vecteurs rétroviraux recombinants qui restaurent l'expression de la laminine 5, l'équipe de l'unité Inserm 634 « Biologie et physiopathologie cutanées : expression génique, signalisation et thérapie » a démontré que le défaut génétique peut être complètement corrigé de manière stable dans les cellules transduites. De plus, les kératinocytes manipulés génétiquement produisent des épithéliums artificiels qui peuvent être greffés par des méthodes couramment utilisées dans le cas des grands brûlés. Toutefois, la réussite des essais cliniques sur l'homme repose sur la possibilité d'évaluer la persistance des cellules génétiquement modifiées, l'expression stable du gène curatif et l'éventuel risque de rejet induit chez le patient. Dans ce contexte, les travaux ont porté sur l'identification des familles de chiens (le braque allemand) présentant des cas d'EB jonctionnelle spontanée récessive. Les études génétiques sur un vaste nombre de chiens ont permis de déterminer que la mutation responsable de la maladie est portée par le gène lama3 qui code pour la chaîne alpha-3 de la laminine 5. L'isolement de l'ADNc codant pour alpha-3 et son transfert dans des cultures de kératinocytes de chiens EBJ ont permis de démontrer la reversion phénotypique de ces cellules et de procéder à la construction de



Les kératinocytes de chiens EBJ (A) expriment une laminine 5 mutée qui n'est pas détectable *in vitro*. Après transduction par un vecteur rétroviral exprimant la chaîne alpha-3 de type sauvage (B), les kératinocytes sécrètent une laminine 5 recombinante à des niveaux comparables à ceux observés dans les cultures de kératinocytes de chiens normaux (C).

feuillets épidermiques autologues transplantables, dans lesquels le polypeptide recombinant alpha-3 est exprimé de manière stable et à un niveau thérapeutique. Les chiens EBJ constituent donc un modèle pertinent pour les études en cours visant à valider les essais de thérapie génique dans un hôte immunocompétent. Nos résultats ont également permis le dépistage systématique des chiens porteurs sains et l'éradication de cette maladie chez le braque allemand.

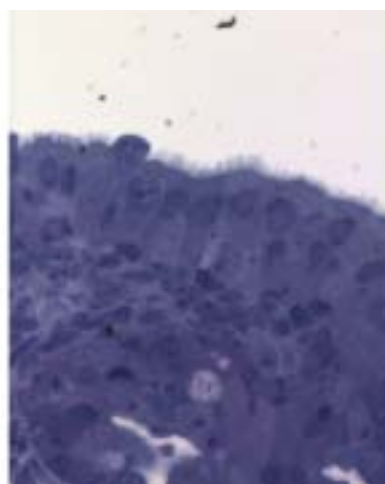
Capt A, Spirito F, Guaguere E, Spadafora A, Ortonne JP, Meneguzzi G, J. Invest. Dermatol. 2005, 124 (3) : 530-35.

Cellules souches et régénération de l'épithélium

Les cellules souches embryonnaires (ES) sont issues de la masse interne du blastocyste embryonnaire. Ces cellules ont la caractéristique de s'auto-renouveler de façon infinie et d'être pluripotentes. Les travaux de l'unité Inserm 514 « Dynamique cellulaire et moléculaire de la muqueuse respiratoire » ont pu mettre en évidence que les cellules ES de souris étaient capables, sous l'induction d'une protéine matricielle et dans des conditions particulières de culture, de se différencier en cellules épithéliales respiratoires et de reconstituer *in vitro* un épithélium respi-

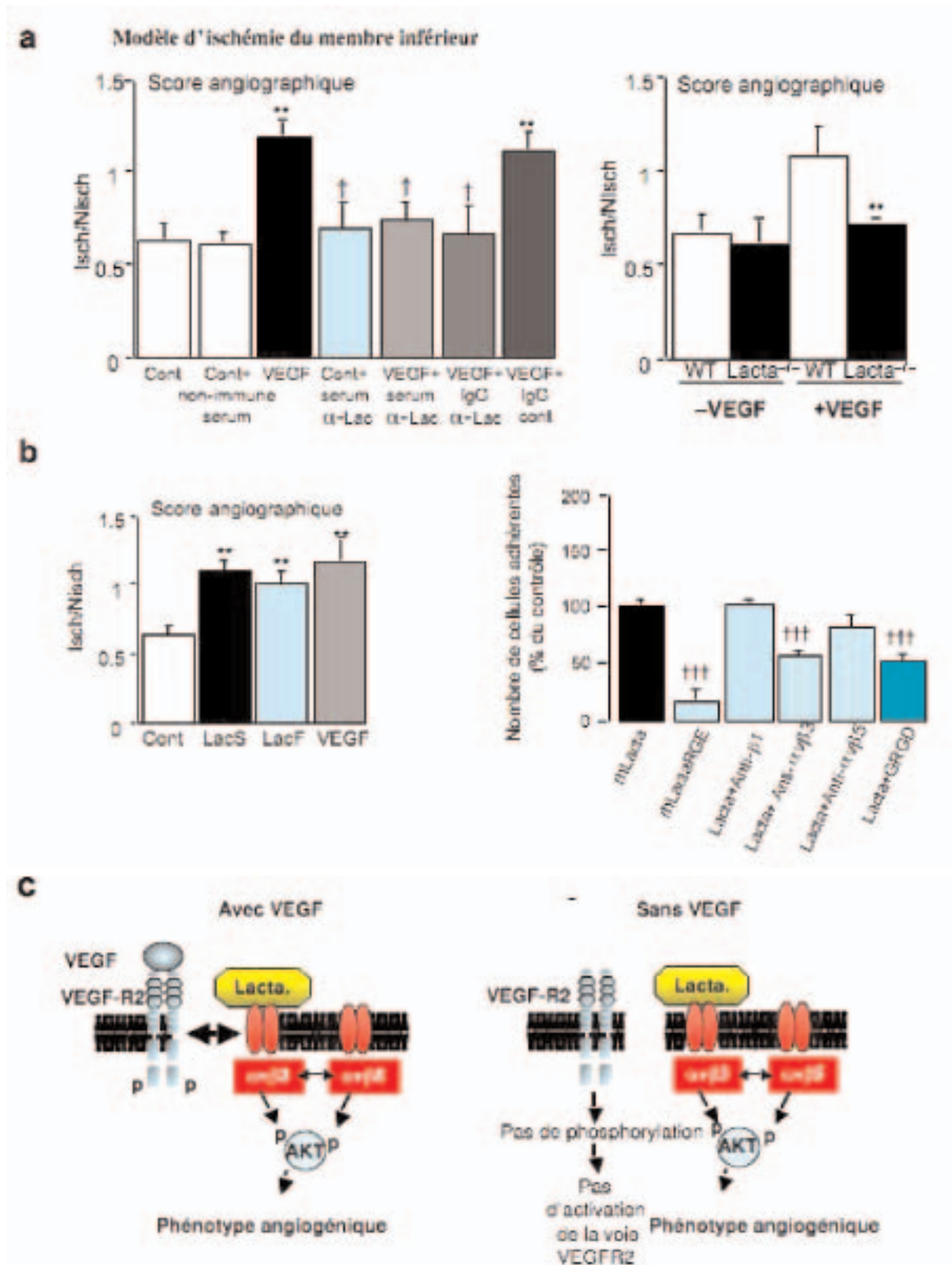
ratoire différencié et fonctionnel. Les cellules ES représentent une source illimitée de matériel pour l'ingénierie tissulaire de l'épithélium respiratoire des voies aériennes, un tel tissu étant d'un intérêt crucial pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques permettant le screening de molécules pharmacologiques ou l'évaluation de l'efficacité de la thérapie génique et cellulaire.

Coraux C, Nawrocki-Raby A, Hinnrasky J, Kileztky C, Gaillard D, Dani C, Puchelle E, Am. J. Resp. Cell Mol. Biol., 2005 ; 32 (2) : 87-92.



Epithélium respiratoire de trachée de souris

Epithélium respiratoire formé par les cellules ES de souris



A) Gauche : évaluation de la densité vasculaire, 21 jours après l'ischémie, dans le membre inférieur de souris traitées ou non avec du VEGF et un sérum dirigé contre la lactadhérine (serum α -Lac), des IgG purifiées dirigées contre la lactadhérine (IgG α -Lac) ou des IgG contrôles (IgG cont, dirigées contre la thrombospondine-1 un marqueur des cellules endothéliales). Droite : évaluation de la densité vasculaire, 21 jours après l'ischémie, dans le membre inférieur de souris contrôles (WT) ou déficientes en lactadhérine (lacta^{-/-}) traitées ou pas avec du VEGF.

B) Evaluation de la densité vasculaire, 21 jours après l'ischémie, dans le membre inférieur de souris contrôles traitées ou non avec un plasmide vide (Cont) ou codant pour la forme courte de la lactadhérine (Lac S), la forme longue (Lac F) ou le VEGF (VEGF). **p<0.01 versus contrôle. Quantification du nombre de cellules endothéliales

humaines (HUVEC) qui adhèrent sur la lactadhérine (rhLacta) ou sur une forme mutée de la lactadhérine (rhLactaRGE) en présence ou en absence d'un anticorps neutralisant dirigé contre l'intégrine β 1 (Lacta+Anti β 1) ou l'intégrine α v β 3 (Lacta+Anti α v β 3) ou l'intégrine α v β 5 (Lacta+Anti α v β 5) et enfin en présence du peptide GRGD (Lacta+GRGD). p<0.001 versus rhLacta.

C) Schéma récapitulatif du mécanisme d'action de la lactadhérine. En présence de VEGF, la phosphorylation de son récepteur, le VEGF-R2, permet la formation d'un complexe tri-moléculaire VEGF-R2/lactadhérine/intégrine α v β 3 qui initie le processus angiogénique. En absence de VEGF, la lactadhérine en interagissant directement avec l'intégrine α v β 3 est capable d'initier le développement de nouveaux vaisseaux sanguins.

MISSIONS ET ENJEUX

38 AU CŒUR DES ENJEUX DE SANTÉ
ET DE SOCIÉTÉ

40 L'INSERM MET EN ŒUVRE
LE CONTINUUM DE LA RECHERCHE



AU CŒUR DES ENJEUX DE SANTÉ ET DE SOCIÉTÉ

Depuis sa création, l'Inserm s'attache à travailler sur des grandes questions scientifiques, sanitaires et sociales auxquelles la recherche biomédicale et en santé est confrontée. Cette vocation exige une adaptation permanente aux évolutions des problématiques scientifiques, de santé publique et des attentes de la société.



Une révolution démographique et épidémiologique mondiale

Au cours des 50 dernières années, l'espérance de vie mondiale a gagné près de 20 ans¹. Dans les pays en développement, ce gain a pu se faire grâce au recul rapide de la mortalité liée aux maladies infectieuses chez l'enfant et le jeune adulte. Dans les pays industrialisés, ce gain d'espérance de vie (2 à 3 mois par an en France entre 1990 et 2000) résulte de la diminution de la mortalité aux âges élevés. Ainsi, une notion nouvelle est apparue récemment, celle « d'espérance de vie en bonne santé » introduite par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

S'ajoutent à ces importantes mutations la baisse ou la stagnation des taux de fécondité (en particulier ceux des pays développés) avec pour conséquence majeure le vieillissement de la population mondiale et une augmentation très sensible des plus de 60 ans. Les projections de l'Insee laissent entrevoir qu'en 2040 un Français sur trois aura plus de 60 ans².

Les retentissements en termes de morbidité sont considérables, avec la prévalence croissante des maladies chroniques liées à l'âge (cancers, maladies cardiovasculaires et neurodégénératives...), mais aussi des incapacités et des pertes d'autonomie³.

En parallèle, les maladies infectieuses et parasitaires ne cessent de sévir à travers le monde, avec l'émergence de nouveaux agents infectieux, les disparités sanitaires continuant de s'accroître entre pays riches et pays pauvres.

L'obésité, le diabète, ou plus globalement le syndrome métabolique, sont devenus une des premières préoccupations de santé publique. Face à leur développement fulgurant ces dernières années, se pose alors la question essentielle des liens entre modes de vie et santé, comme de l'impact de la sédentarité et d'une alimentation inadaptée.

Enfin, les maladies dites « rares » ont révélé toute leur importance dans les enjeux de santé publique. Avec 5 000 à 8 000 maladies rares et 4 % à 6 % de la population mondiale affectée, s'imposent la poursuite des recherches et le développement de « biothérapies » comme de nouveaux médicaments.

L'Inserm, créé pour assurer le continuum de recherche

L'Inserm est né en 1964 de la nécessité de rapprocher la recherche et la clinique. Ce constat émanait, dès les années 1950, d'une nouvelle génération de cliniciens de l'Assistance publique des hôpitaux de Paris, tels Jean Bernard et Jean Hamburger : « Nous étions persuadés de la nécessité de développer un contact éclectique entre la recherche et la clinique » (J. Hamburger). La réforme hospitalière « Debré » de 1958 s'est montrée favorable à ce rapprochement, en installant dans un même lieu, l'hôpital, les fonctions de soin, d'enseignement et de recherche. Ainsi, l'Inserm a été créé pour développer des interrelations étroites entre la recherche « fondamentale » et la recherche « clinique », afin d'accélérer leurs progrès mutuels. Depuis sa création, l'Inserm assure sa mission d'organisme français entièrement dédié à la recherche biologique, médicale et en santé des populations, avec pour vocation, l'étude de toutes les maladies humaines, depuis les plus fréquentes jusqu'aux plus rares. En près de 40 ans, l'Inserm s'est ainsi retrouvé au cœur d'avancées scientifiques et médicales majeures. Il a participé à toutes les questions de santé publique, ouvert de nouvelles et extraordinaires perspectives à la pathologie, en s'investissant dans la biochimie, l'immuno-hématologie, la biologie cellulaire, puis moléculaire, la génétique, ou encore les nouvelles thérapies.

¹ L'espérance de vie moyenne à la naissance est passée de 49,5 ans en 1950-1955, à 65,2 ans en 2002, pour l'ensemble du monde (Source : Rapport sur la santé dans le monde, OMS, 2003).

² Source : Institut national de la statistique et des études économiques (Insee).

³ Source : Rapport sur la santé dans le monde, OMS, 2003.

L'impact de l'environnement sur la santé

L'environnement et son impact sur la santé sont désormais incontournables en santé publique, d'où la nécessité de programmes de prévention et de sécurité sanitaire en matière d'environnement.

Les nouvelles attentes de la société

Les attentes et les préoccupations de la société se sont profondément transformées, de nouvelles notions se sont développées en tant qu'enjeux essentiels de

santé. La pratique de la médecine a dû s'adapter ; il ne s'agit plus seulement de soigner, mais aussi de contribuer à améliorer la « qualité de vie » et le « bien-être » des patients. Une nouvelle définition de l'OMS en atteste : « La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social et non, seulement, l'absence de maladie ou d'infirmité. »

Les Français estiment notamment insuffisante la prise en charge de la toxicomanie et des comportements à risque, de l'obésité, de la douleur, des personnes en situation précaire, des suicides et de l'accompagnement des personnes en fin de vie⁴.

Aider les personnes à rester en bonne santé et leur assurer une bonne qualité de vie, particulièrement au cours de leur vieillesse, sont désormais les enjeux majeurs des politiques de santé publique.

⁴ Source : enquête du Credoc sur les « conditions de vie et les aspirations des Français », début 2003, comportant une série de questions sur la perception qu'ont les Français des grands enjeux de politique de santé. Ces questions ont été ajoutées à la demande de la Direction générale de la santé (DGS).

L'INSERM MET EN ŒUVRE LE CONTINUUM DE LA RECHERCHE

L'Inserm produit de nouvelles connaissances pour favoriser leur transfert vers le développement de nouveaux moyens de prévention, de diagnostic ou de traitement.



Favoriser l'innovation en santé humaine

L'Inserm a mis en œuvre une politique encourageant chercheurs et cliniciens dans le transfert de connaissances et favorisant ainsi l'innovation en santé humaine. L'Inserm a engagé tout un processus reposant sur une démarche qualité mise en place au sein de ses laboratoires. Ce processus s'étend de la veille scientifique et de l'expertise en santé à la programmation de recherches à visée cognitive, clinique, diagnostique, thérapeutique et en santé des populations. Il se prolonge jusqu'à l'essor et à la promotion d'une recherche clinique institutionnelle et au renforcement de sa politique de valorisation économique.

Développer les partenariats en France et à l'étranger

Cette politique se déploie tant au niveau national et régional qu'au niveau européen et international. Tous les partenaires de l'Inserm sont impliqués : ministères de tutelle et partenaires institutionnels, hôpitaux, agences sanitaires et réglementaires,

autres organismes de recherche et universités, organismes de protection sociale, fondations et associations, collectivités territoriales et Communauté européenne, laboratoires européens et internationaux, industrie pharmaceutique et secteur des biotechnologies.

MISSION EXPERTISE

L'Inserm joue un rôle clé d'expert indépendant auprès des pouvoirs publics et des décideurs privés (ministères, offices parlementaires, caisses d'assurance maladie, associations, mutuelles, industriels...).

Les expertises collectives constituent des bilans de connaissances scientifiques et médicales utiles aux chercheurs, professionnels de santé, étudiants et à un public plus large.

Des propositions issues des expertises peuvent guider les décideurs et les aider à définir leurs actions de recherche, de prévention et de soins.

L'Inserm s'attache tout particulièrement à renforcer sa mission d'expert indépendant en santé publique et a conduit une nouvelle fois plusieurs actions en ce sens en 2005.

Expertises collectives

Elles ont été créées en 1993, avec pour objectif de faire le point dans un domaine précis, sur l'ensemble des connaissances scientifiques et médicales existant au plan international.

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. Les experts 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 selon les pathologies étudiées.

En 2005, l'Inserm a rendu publiques quatre expertises collectives :

- suicide, autopsie psychologique, outil de recherche en prévention (DGS),
- cancer, approche méthodologique du lien avec l'environnement (Afsset),
- trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent (Canam),
- obésité, bilan et évaluation des programmes de prévention et de prise en charge (Opeps).

Renforcer la recherche, la valorisation et l'expertise

L'Inserm a, cette année encore, accru son champ d'intervention et développé ses partenariats avec l'hôpital en renforçant la promotion de sa recherche clinique, thérapeutique et en santé. Les efforts de valorisation ont également été accentués. Le rôle de l'Inserm en tant qu'expert indépendant pour l'aide à la décision de santé publique s'est, quant à lui, affirmé.

Ainsi, l'Institut a créé une véritable synergie entre chercheurs, cliniciens, institutions et partenaires de tous ordres afin d'apporter des éléments de réponses aux attentes de la société en matière de nouveaux moyens de prévention, de diagnostic ou de traitement.

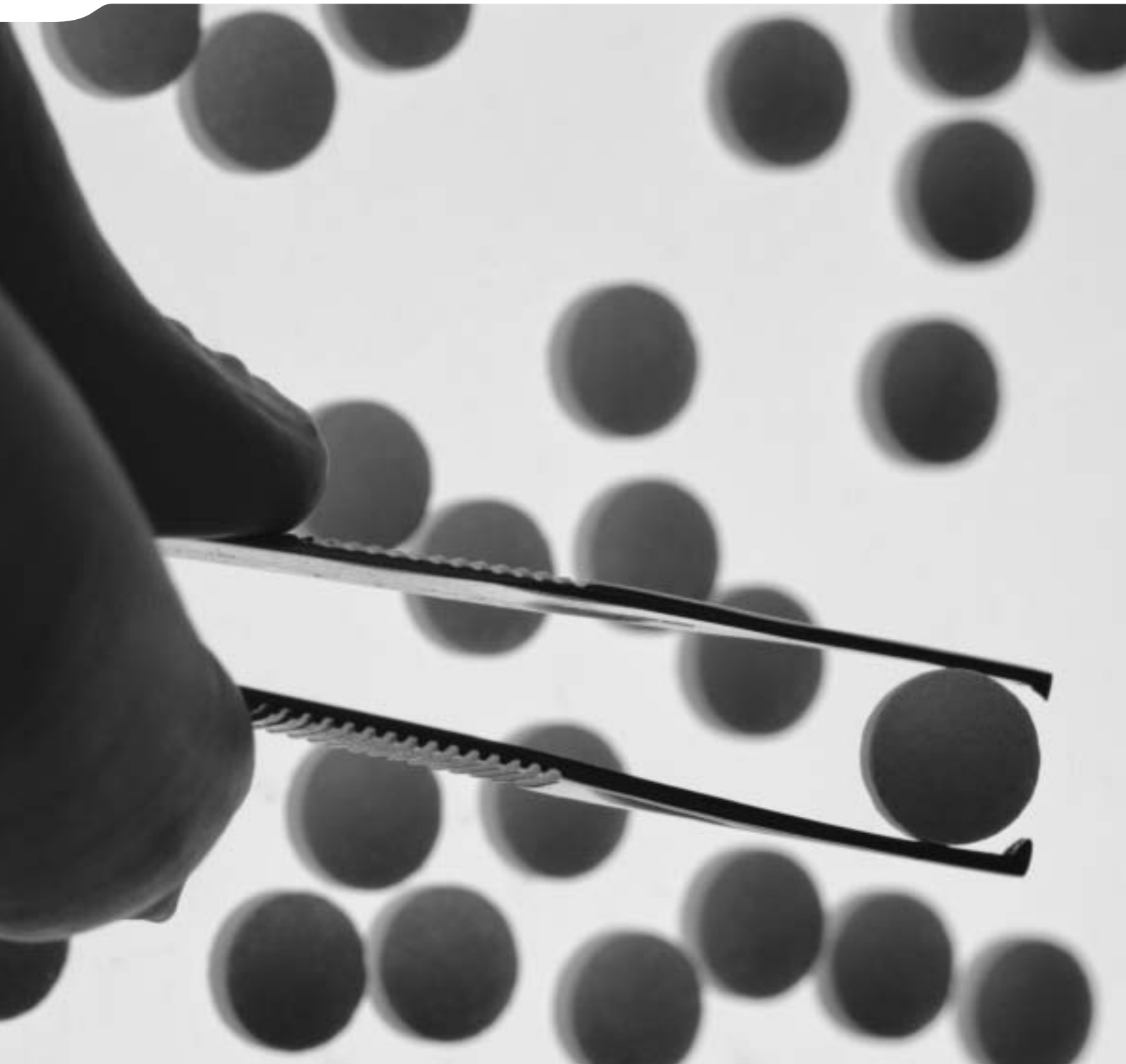
ANIMATION DE LA RECHERCHE

43 ASSURER LE CONTINUUM DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE À LA SANTÉ PUBLIQUE

48 INFRASTRUCTURES DE RECHERCHE

50 LES ORIENTATIONS DU SEPTIÈME PCRD

44 RECHERCHE THÉMATISÉE : LES GRANDS PROGRAMMES DE SANTÉ PUBLIQUE



ASSURER LE CONTINUUM DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE À LA SANTÉ PUBLIQUE

La vocation de l'Inserm est de mobiliser l'ensemble des acteurs pour assurer une chaîne de transfert continue et cohérente reliant les innovations de la recherche fondamentale aux applications pour la santé publique.



L'Inserm assure, de façon continue, le transfert des résultats 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.

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 qu'il soutient, anime et coordonne, tels les programmes nationaux de recherche (PNR) et l'Institut virtuel de recherche en santé

publique (IVRSP). 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 de recherche.

Tout au long de cette chaîne, l'Inserm s'appuie sur une politique de valorisation renforcée, grâce aux savoir-faire développés par son département de valorisation et par sa filiale privée Inserm-Transfert SA.

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. Cette stratégie concertée

s'inscrit elle-même dans une dynamique régionale, nationale et européenne. 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 régionaux, nationaux et européens : ministères de tutelle et autres institutions, agences sanitaires et réglementaires, autres organismes de recherche, collectivités locales et régionales, hôpital, université, fondations et associations caritatives, centres de lutte contre le cancer, associations de malades, sociétés de spécialités médicales, organismes de protection sociale, industriels du secteur pharmaceutique et des biotechnologies, Commission européenne et laboratoires européens.

RECHERCHE THÉMATISÉE : LES GRANDS PROGRAMMES DE SANTÉ PUBLIQUE

À travers les actions thématiques concertées (ATC), les programmes nationaux de recherche (PNR), l'Institut virtuel de recherche en santé publique (IVRSP) ou encore la préparation du septième PCRD, l'Inserm inscrit dans la durée une dynamique de recherche au service des grands enjeux de la santé publique.



La définition d'objectifs de recherche

Pour établir ses objectifs prioritaires l'Inserm s'appuie sur :

- les « expertises collectives » menées par l'Inserm ;
- le conseil scientifique de l'Inserm ;
 - les commissions scientifiques de l'Inserm, réunissant chacune de 15 à 25 experts spécialisés, scientifiques de l'Institut ou non, dans des domaines de recherche précis font émerger régulièrement les thèmes de recherche prioritaires à développer dans leur domaine d'expertise ;
 - la loi du 9 août 2004 relative à la santé publique, présentant 100 grands objectifs et 5 axes stratégiques de la politique de santé publique en France.

Actions thématiques concertées

Lancées en 2001 par l'Inserm, les actions thématiques concertées (ATC) ont pour objectif de rapprocher les acteurs de la recherche fondamentale et de la recherche clinique dans des domaines prioritaires de santé publique. Ces actions visent à constituer des réseaux d'équipes de recherche pluridisciplinaires, au niveau national et international.

Les ATC ont permis, à l'aide d'un système de dotation souple ou en lançant des appels d'offres, de soutenir durant trois ans des projets de recherche dans les domaines ciblés.

Trois ATC poursuivent leurs actions en 2005 :

- **Biothérapie** : pour développer le potentiel de recherche dans le domaine des biothérapies et plus particulièrement des cellules souches, de l'immunothérapie, de la vaccinologie et des thérapies cellulaires et géniques.
- **Alcool** : pour attirer des équipes encore peu impliquées dans ce domaine vers la recherche sur l'alcool et l'alcoolisme.

• **Médicament et vectorisation** : afin de développer le potentiel de recherche dans le domaine des médicaments en assurant un continuum entre la preuve de concept et l'entrée en clinique, et plus particulièrement pour le criblage thérapeutique, la vectorisation et *drug delivery*, la pharmacogénétique et la pharmaco-épidémiologie.

Programmes nationaux de recherche

À la suite des ATC dont ils prolongent et élargissent les missions, des programmes nationaux de recherche (PNR) et un

FAIT MARQUANT

Réponse aux anticoagulants selon le génotype des patients

La réponse aux médicaments est très variable d'un individu à l'autre, en termes d'efficacité comme d'effets secondaires. C'est notamment le cas pour les anticoagulants oraux du type anti-vitamine K, couramment prescrits pour le traitement des troubles thrombo-emboliques veineux et artériels, mais ayant donné lieu à de nombreux accidents. Les travaux de l'unité Inserm 490, dirigée par Philippe Beaune, viennent de montrer que deux polymorphismes génétiques expliquent à eux seuls 50 % de la variabilité dans la réponse des patients au traitement. Les gènes en question sont le cytochrome P450 2C9 (CYP2C9), impliqué dans le métabolisme hépatique des anticoagulants oraux, et le VKOCR1, principale cible des anti-vitamines K. Cette découverte devrait conduire à la mise au point d'un test génétique simple (génotypage) permettant de prédire la réponse du patient, et donc de limiter les risques de surdose.

Bodin L. et al., Blood, 2005 ; 106 :135-40.

Institut virtuel de recherche en santé publique (IVRSP) ont été créés à l'initiative de l'Inserm. Ils s'inscrivent dans la durée et visent à rassembler tous les acteurs intéressés par une thématique de recherche. Ces programmes regroupent tous les partenaires de la recherche publique et privée, les organismes de recherche, les établissements publics à caractère scientifique et technologique (EPST) et les établissements publics à caractère industriel et commercial (EPIC), les universités, les hôpitaux, les agences sanitaires, les associations caritatives et les fondations, les sociétés de spécialités médicales, les organismes de protection sociale, les associations de malades et les industriels.

Articulés en réseaux, ces programmes associent recherche fondamentale, recherche clinique et thérapeutique et la santé publique, pour favoriser le transfert de l'innovation issue de la recherche fondamentale vers l'application médicale. Les missions de ces programmes nationaux de recherche sont :

- de définir une politique scientifique de recherche en cohérence avec les programmes européens et internationaux ;
- de favoriser l'interaction entre les équipes spécialistes du domaine concerné et les chercheurs et cliniciens d'autres spécialités ;
- de définir une politique de formation des jeunes chercheurs.

Lancement des appels à projets

Le lancement d'appels à projets est ouvert à l'ensemble de la communauté scientifique, quelle que soit son appartenance institutionnelle. L'évaluation sélective effectuée par un conseil scientifique, uniquement composé d'experts internationaux, offre la possibilité à tous les acteurs

du domaine (établissements de recherche, industriels, fondations et associations...) soit d'abonder le financement des projets déjà dotés, soit de soutenir des projets sélectionnés, mais n'ayant pas encore reçu de dotation.

Fonctionnement des programmes nationaux de recherche

Le fonctionnement des programmes nationaux de recherche repose sur le comité de pilotage, le comité d'orientation stratégique (COS) et le conseil scientifique (CS) :

- **Le comité d'orientation stratégique (COS)** est une instance ouverte à tous les partenaires publics ou privés (sociétés de spécialités médicales, associations de malades et industriels), qui souhaitent rejoindre le programme. Le nombre des membres qui le composent n'est donc pas figé. Cette instance définit, en liaison avec le comité de pilotage, les grandes orientations ainsi que la politique de recherche et de formation du programme. Elle organise les actions d'animation et assure le suivi des projets soutenus, elle établit le bilan des activités du programme.
- **Le comité de pilotage** est l'instance de l'élaboration du programme. Il est constitué de scientifiques de haut niveau, reconnus internationalement pour leur expertise dans le domaine, en tant que chercheurs et cliniciens. Ces scientifiques déterminent collégialement les axes thématiques de recherche à développer. Ils soumettent au COS ces axes et les appels à projets, et sélectionnent le collège d'experts internationaux constituant le conseil scientifique.
- **Le conseil scientifique (CS)** assure, en toute indépendance et de façon anonyme, l'évaluation et la sélection des projets scientifiques répondant aux

appels à projets. Il est principalement composé d'experts internationaux qui ont publié récemment dans des revues à facteurs d'impact élevés.

Par l'intermédiaire du COS, des contacts sont pris en vue d'obtenir des accords avec des partenaires industriels, des collectivités locales, des sociétés de spécialités médicales et des associations de malades pour un financement, total ou partiel, des projets jugés prioritaires par le collège d'experts. De cette façon, les structures de réflexion, d'incitation et d'évaluation mises en place par l'Inserm permettent de mieux coordonner et soutenir la recherche dans le domaine concerné.

Une dimension internationale a été donnée aux PNR par le développement d'une politique de partenariat avec les principaux organismes de recherche d'autres pays et notamment avec les *National Institutes of Health* des États-Unis.

En 2005, les cinq programmes nationaux de recherche fonctionnent :

- sur des actions de soutien aux jeunes chercheurs ;
- sur leur mission de partenariat, avec les sociétés de spécialités médicales et les associations de malades notamment ;
- sur leur dimension internationale après les rencontres en décembre 2004 avec le *National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin diseases* (NIAMS) et le *National Institutes of Heart Lung and Blood* (NHLB), et en novembre 2005 avec le Programme national de recherche sur les maladies ostéo-articulaires (PROA) et NIAMS, des séminaires ont eu lieu.

Chacun intéresse un domaine de santé publique spécifique :

- le programme national de recherche sur les maladies cardiovasculaires (PNRC) ;
- le programme national de recherche sur le diabète (PNRD), en partenariat avec le CNRS ;
- le programme national de recherche sur les maladies ostéo-articulaires (PROA) ;
- le programme national de recherche sur la nutrition humaine (PRNH), en partenariat avec l'Inra ; ce programme fait suite à l'action thématique concertée « Nutrition » ;
- l'Institut virtuel de recherche en santé publique (IVRSP).

En 2005, le PNR organes sensoriels a été lancé et trois nouveaux PNR sont organisés en vue de 2006 : dermatologie, endocrinologie-reproduction, hépato-gastro-entérologie.

Partenariat des PNR

En 2005 le PNRD a bénéficié du partenariat de l'Association pour la recherche sur le diabète (ARD) qui a permis de soutenir 7 projets de jeunes chercheurs pour un budget de 140 k€. Dans le cadre du PNRC, un projet sélectionné en liste complémentaire à l'appel d'offres 2004 a reçu le soutien financier d'AstraZeneca.

Institut virtuel de recherches en santé publique (IVRSP)

La mise en place d'une politique de santé publique implique une politique de recherche dans le domaine. Des développements méthodologiques et une recherche spécifique sont donc nécessaires pour accompagner l'élaboration et le suivi d'une telle politique.

La création de l'Institut virtuel de recherche en santé publique (IVRSP) répond

ainsi aux vœux des institutions de développer et de promouvoir la recherche en santé publique, en instaurant un partenariat souple respectant leur autonomie. Dix-huit partenaires se sont associés autour d'une convention, qui a pour objectif général de constituer une communauté scientifique de taille internationale capable de répondre au développement de la recherche en santé publique et de contribuer à la mise en place des objectifs de la loi.

Pour atteindre cet objectif, l'IVRSP souhaite favoriser une coopération efficace entre les équipes de recherche regroupées dans une structure nationale souple et organisée en pôles régionaux de recherche et les divers acteurs nationaux et locaux de santé publique.

Action et organisation de l'IVRSP : les appels à projets

Cohortes 2005

Leur objectif est de définir une stratégie permettant de mieux coordonner les moyens. L'appel à propositions, lancé par l'Inserm en novembre 2003 en collaboration avec un grand nombre de partenaires, visait à recenser les cohortes déjà existantes ou en projet. Ce programme a constitué la première action des partenaires de l'IVRSP.

En 2005, trois cohortes ont été soutenues à hauteur de 200 k€ :

- EDEN (Déterminant santé et développement de l'enfant) ;
- Suvimax (supplément nutritionnel) ;
- SIRS (santé publique, sociologie).

Une aide à la mise en place de la nouvelle cohorte ELFE a été attribuée.

Un comité de pilotage a mis en place les fondements de l'institut, rédigé la convention, et désigné les membres du comité d'orientation stratégique (COS) qui a repris la suite des travaux.

Le COS, composé de représentants des 18 partenaires nationaux et régionaux, définit les stratégies, la politique générale, le budget et les programmes annuels.

Le conseil scientifique, constitué d'un président et de 10 membres, dont la moitié sont des étrangers, évalue et donne un avis sur les grandes orientations de l'institut. Il s'est réuni pour la première fois en mai 2005.

En juin 2005, l'IVRSP a lancé son premier appel à projets sur le thème des inégalités sociales de santé. Parmi les 18 partenaires de l'IVRSP, la Drees, l'Inserm, la DGS et l'InVS ont contribué au financement du programme. L'Institut national du cancer (INCa) s'y est associé, préfigurant son entrée future dans l'IVRSP. Parmi les 33 projets reçus, 12 ont été sélectionnés pour financement à hauteur totale de 787 k€.

Création du GIP-ANR

La création du GIP-ANR en février 2005 et le lancement des programmes blancs et thématiques ont apporté un soutien très important aux laboratoires, notamment dans le domaine de la biologie. Le lancement du programme « cardiovasculaire, obésité, diabète » par l'ANR en 2005 a eu pour conséquence que les PNR concernés par ces domaines de recherche (notamment les PNRC et PNRD) n'ont pas lancé d'appels à projets en 2005.

La cellule Inserm-ANR

L'Inserm a été chargé de la gestion d'appel à projets de quatre programmes de l'ANR. La cellule Inserm-ANR s'est mise en place en 2005 en vue d'assurer pour le compte de l'ANR la gestion scientifique, administrative et financière des quatre programmes suivants :

- cardiovasculaire, obésité et diabète,
- neurosciences, neurologie et psychiatrie,
- microbiologie et immunologie,
- maladies rares.

La gestion scientifique et administrative des programmes consiste, après le lancement des appels à projets, au recueil de ces derniers, à l'organisation et au suivi de leur

évaluation scientifique (réalisée par les membres des comités d'évaluation de l'ANR, d'une part, et par des experts étrangers, d'autre part). Cette gestion a été assurée en 2005 au sein du département animation et partenariats scientifiques. La gestion financière a été assurée, quant à elle, au sein du département finances et logistique.

Le GEP : gestion électronique des appels à projets

Afin de gérer les programmes « biologie et santé » de l'ANR, l'Inserm a développé un outil de gestion des appels à projets (GEP), fondé sur les technologies bases de données et internet. Cet outil couvre l'ensemble

des phases des appels d'offres, de la soumission des dossiers jusqu'au retour des évaluations aux porteurs des projets. L'outil dispose pour cela de fonctionnalités et d'espaces extranet sécurisés, dédiés aux différents acteurs (candidats, experts, conseil scientifique).

En 2005, le GEP a permis de gérer trois appels à projets (600 dossiers soumis, 900 expertises réalisées) :

- cardiovasculaire, obésité, diabète,
- neurosciences, neurologie et psychiatrie,
- microbiologie et immunologie.

INFRASTRUCTURES DE RECHERCHE

Les organismes de recherche (Inserm, CNRS, Inra et CEA) ont entrepris avec l'université, et dans une démarche soutenue par le ministère de la Recherche, d'établir un état des lieux des infrastructures existantes en France. Ce programme a pour but d'optimiser l'utilisation des ressources en leur donnant une meilleure visibilité et en leur apportant un soutien ciblé afin de répondre aux besoins de la communauté scientifique. Ces infrastructures ont été regroupées en six thématiques différentes.



Le réseau national

Une charte, élaborée en 2002, définit les critères communs de fonctionnement des plateformes (ouverture à la communauté scientifique, gestion du coût des prestations, démarche qualité, valorisation, veille technologique, formation). En 2003, le recensement, fondé sur la mise en place des critères de la charte, a permis d'identifier 85 plateformes et 3 banques nationales de matériels biologiques. À partir de ce recensement, une répartition en trois niveaux a été établie :

- les plateformes nationales qui sont des centres de haute technologie d'envergure nationale et internationale, ayant soit l'équipement et le personnel pour assumer le haut-débit, soit un équipement particulièrement spécialisé ;
- les plateformes régionales de taille plus modeste ayant un rayonnement régional ;
- les plateaux techniques de site qui sont ouverts à la communauté scientifique locale (IFR).

L'effort des organismes de recherche est étroitement coordonné avec le Réseau national des génopoles, le Centre national de séquençage et le Centre national de géotypage dans le cadre du Consortium national de recherche en génomique dont le directeur général de l'Inserm a assuré la présidence jusqu'en janvier 2006. Depuis quelques années, des réseaux de plate-

formes de thématiques semblables ou complémentaires se mettent en place afin de devenir plus compétitifs au niveau international et notamment européen. Des réseaux nationaux se sont ainsi constitués, notamment pour le transcriptome, la bio-informatique, l'imagerie cellulaire, l'imagerie du petit animal, et, courant 2005, pour les centres de transgénèse. Cette mise en réseau des centres de transgénèse vise à un échange possible de souris mutantes entre les différents centres. Cela exige la mise en place de statuts sanitaires définis dans un référentiel, le choix de logiciels de gestion des animaleries permettant un échange rapide des informations, la localisation des animaux et les conditions de transfert. Ces réseaux permettent de coordonner les potentialités et de favoriser les partenariats inter-académiques, mais aussi et surtout avec les industriels.

Dans ce contexte d'offre de prestations et de partenariats académiques et académiques/industriels, la mise en place d'une démarche qualité est indispensable pour harmoniser la qualité des prestations et définir le mode de fonctionnement des plateformes.

Les années 2004 et 2005 ont été marquées par un soutien des organismes et du Réseau national des génopoles dans la mise en place de la démarche qualité. Grâce à un financement du Consortium national de

recherche en génomique, une personne a pu être engagée pour coordonner la démarche qualité au niveau national. Des sessions de formation sont organisées chaque année par l'Inserm et le CNRS, et un accompagnement personnalisé a été organisé pour une dizaine de plateformes.

Un effort est aussi maintenu par les organismes de recherche pour attribuer chaque année des postes d'ingénieurs et de techniciens afin d'assurer le fonctionnement de ces plateformes. De 2003 à 2005, 155 postes ont été répartis dans 63 plateformes.

La visibilité et le fonctionnement coordonné de ces infrastructures ouvertes à la communauté scientifique sont un atout pour la réalisation des programmes nationaux de recherche lancés par l'ANR.

Laboratoire de haute sécurité Jean-Mérieux

Depuis 2004, l'Inserm a repris l'exploitation du laboratoire P4 Jean-Mérieux, laboratoire de haute sécurité basé à Lyon. Sa mission est la conservation et l'étude des agents émergents à haut risque et des agents du bioterrorisme.

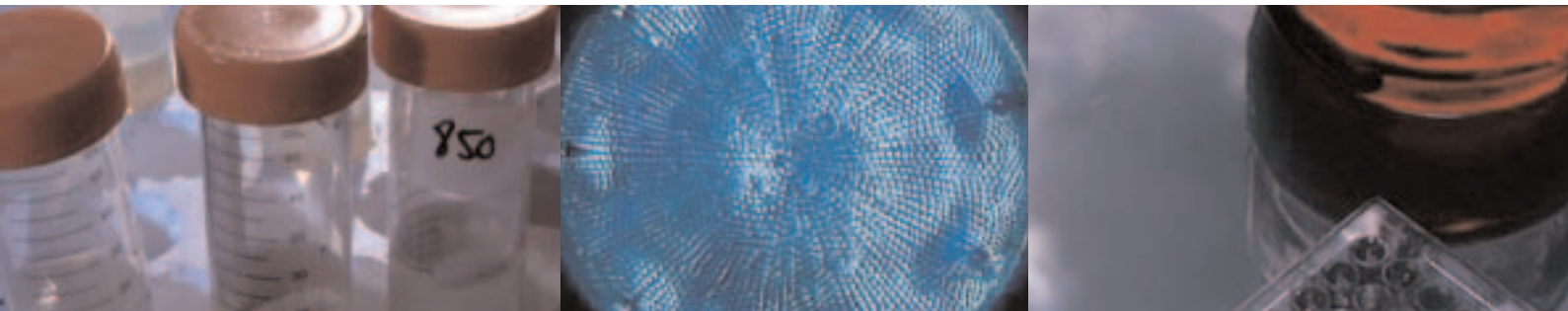
Le laboratoire a bénéficié, en 2005, d'une opération périodique de grande maintenance permettant d'assurer sa disponibilité à toute réquisition des pouvoirs publics.

Cette reprise en charge par l'Inserm de l'exploitation du laboratoire P4 s'inscrit dans le cadre du renforcement de la recherche au niveau national et à l'Inserm sur les maladies infectieuses en général et sur les maladies émergentes en particulier. L'Inserm a redéfini la gouvernance du laboratoire P4 en mettant en place un conseil scientifique qui évalue de façon systématique les projets. Ces développe-

ments s'inscrivent dans la volonté de renforcer l'action du laboratoire P4, non seulement au niveau national mais également au niveau européen et international. C'est dans ce contexte que l'Inserm a été amené à effectuer plusieurs missions, en particulier en Asie, pour faire bénéficier de son expérience les pays qui souhaitent se doter de ce type d'infrastructures.

LES ORIENTATIONS DU SEPTIÈME PCRD

Une nouvelle politique d'aide aux infrastructures de recherche se met en place pour le septième PCRD. Un soutien européen aux très grandes infrastructures en sciences physiques et ingénierie existe depuis de nombreuses années alors qu'un grand retard a été pris dans l'aide aux infrastructures en sciences de la vie. Un des objectifs du prochain PCRD est donc de mettre en place une stratégie de soutien aux technologies de pointe ouvertes à la communauté scientifique européenne dans le domaine des sciences biologiques et médicales.



L'action menée en France depuis 2001, dans le cadre de RIO (Réunion interorganisme), s'avère très importante par l'apport de la cartographie des plateaux techniques et plateformes de recherche. L'identification de ces dernières effectuée lors des recensements de 2001 et de 2003 et la mise en place des critères de la charte permettent une visibilité des infrastructures nationales et des réseaux de plateformes qui sont compétitifs dans le contexte européen.

En 2005, plusieurs démarches ont été menées, pour nombre d'entre elles à l'initiative de l'Inserm, avec pour objectif de promouvoir auprès de la Commission européenne le soutien aux infrastructures, notamment en sciences du vivant. Parmi ces activités, on peut citer :

- l'organisation d'une réunion de coordination et de réflexion sur les infrastructures existantes et émergentes, en janvier à Paris à l'initiative de l'Inserm avec l'EMBL (*European Molecular Biology Laboratory*). La troisième conférence européenne sur les infrastructures de recherche s'est tenue à Nottingham ;
- l'identification des infrastructures existantes : une enquête a été menée, en janvier, par la Commission européenne pour identifier celles qui répondent aux critères d'ouverture à la communauté scientifique nationale et européenne ;

dans cette enquête, 24 ont été retenues comme infrastructures européennes existantes en France en sciences de la vie, vingt d'entre elles sont des plateformes identifiées RIO nationales ou régionales ;

• la préparation du septième PCRD et de son programme spécifique « Capacités ».

L'idée de mettre en place une politique commune de soutien aux grandes infrastructures a émergé lors de la Conférence de Strasbourg de septembre 2000. De là est né un groupe de réflexion, ESFRI (*European Strategy Forum on Research Infrastructures*) qui rassemble deux représentants par État membre et un représentant pour les États associés. Il a pour mission de définir les axes d'intérêt général pour le développement des structures existantes et de celles qui seront créées dans les 10 à 15 années à venir.

Pour faire des propositions d'orientation en vue du septième PCRD, des sous-groupes d'ESFRI se sont mis en place dans trois domaines :

- sciences physiques et ingénierie (responsable Carlo Rizzuto),
- sciences biologiques et médicales (responsable Ruth Barrington),
- sciences humaines et sociales (responsable Bjorn Henrichsen).

L'élaboration d'une stratégie de soutien aux différents types d'infrastructures s'est

mise en place cette année. Une liste de propositions thématiques faites par les quatre organismes RIO (Inserm, CNRS, Inra, CEA), en concertation avec le ministère de la Recherche, a été soumise à ESFRI. Concernant les sciences de la vie, sept axes thématiques ont été sélectionnés pour le septième PCRD :

- infrastructure avancée d'imagerie cérébrale et corps entier,
- infrastructure bio-informatique pour l'Europe,
- réseau européen de centres de recherche clinique de pointe,
- réseau de biobanques et de centres de ressources génomiques,
- laboratoire de haute sécurité pour les nouvelles maladies et menaces pour la santé publique,
- infrastructure d'analyse fonctionnelle du génome complet d'un mammifère,
- installations d'expérimentation modèles pour la recherche biomédicale.

Des groupes d'experts scientifiques européens dans différents domaines (génomique, recherche clinique, biodiversité et environnement) ont été mis en place pour préciser l'orientation des besoins à l'intérieur de chaque thématique et poursuivre la réflexion pour prévoir une stratégie à moyen et long terme.

RECHERCHE CLINIQUE

- 52 CRÉATION DU DÉPARTEMENT RECHERCHE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE (DRCT)
- 55 SOUTIEN AUX INFRASTRUCTURES DE RECHERCHE CLINIQUE
- 58 COLLECTIONS BIOLOGIQUES ET CENTRES DE RESSOURCES BIOLOGIQUES (CRB)
- 60 L'INSERM, PROMOTEUR INSTITUTIONNEL
- 61 COMITÉ D'ORIENTATION STRATÉGIQUE ET DE SUIVI DES ESSAIS CLINIQUES (COSSEC)
- 63 DÉMARCHE QUALITÉ



CRÉATION DU DÉPARTEMENT RECHERCHE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE (DRCT)

Créé par décision du directeur général en mai 2005 et dirigé par Éric Postaire, le Département recherche clinique et thérapeutique (DRCT) est constitué autour des missions suivantes : recherche clinique, plateformes de recherche clinique et thérapeutique, innovation thérapeutique, promotion de la recherche clinique.



Recherche clinique

Le DRCT anime le Comité d'orientation stratégique et de suivi des essais cliniques (Cossec), dont l'objectif est d'évaluer et d'assurer par un comité d'experts le suivi de projets de recherche translationnelle et de programmes de recherche clinique. Ce Comité permet, pour les projets sélectionnés, d'établir un continuum entre les données de la recherche, la validation expérimentale de molécules cibles (en apportant la preuve de concept) et la mise en place d'essais (principalement de phase I et II et de suivi médico-épidémiologique).

Plateformes de recherche clinique et thérapeutique

Le DRCT a en charge le suivi opérationnel de l'organisation des infrastructures de recherche clinique suivantes :

- les centres d'investigation clinique (CIC), soit 23 CIC-P (plurithématiques), 7 CIC-EC (épidémiologie et clinique) et 11 CIC-BT (biothérapies),
- les collections biologiques,
- les réseaux de recherche clinique,
- les investigations cliniques et épidémiologiques (cohortes),
- les registres d'essai clinique,
- ATC Médicament : mise en place d'une plateforme et de réseaux pharmacogénétiques.

Innovation thérapeutique

Focus sur les biothérapies

L'ATC biothérapies se focalise actuellement sur le soutien à des programmes de recherche en réseaux sur les cellules souches.

Thérapie cellulaire et cellules souches

Des progrès remarquables ont été accomplis ces dernières années dans l'isolement et la caractérisation des cellules souches de nombreuses espèces animales, y compris

les primates, et dans la mise en évidence de leurs potentialités thérapeutiques.

Dans ce domaine les enjeux sont multiples : identification de nouveaux marqueurs permettant une évaluation fine du potentiel des lignées cellulaires *in vitro*, amélioration des techniques d'obtention de cellules souches embryonnaires humaines (cellules ES) à partir d'embryons surnuméraires, amélioration des techniques d'amplification *in vitro* des cellules souches,

I-Stem

Depuis janvier 2005, l'AFM soutient un programme de recherche de l'Institut de cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies mono-géniques placé sous la direction scientifique de Marc Peschanski. Il a pour objectif la recherche sur les cellules souches embryonnaires, qui présentent les deux caractéristiques précitées de façon illimitée. Les premiers efforts du projet I-Stem vont porter particulièrement sur la maladie de Huntington, la dystrophie musculaire de Duchenne et la dystrophie myotonique de Steinert...

Marc Peschanski a deux années pour valider les deux concepts suivants : l'utilisation des cellules souches embryonnaires humaines en thérapie cellulaire et l'étude de lignées de cellules souches embryonnaires pathologiques par criblage à haut débit. Cela permettra la modélisation pathologique de maladie mono-géniques pour identifier les signaux liés à la mutation dans les cellules de malades.

Pour cela, Marc Peschanski et son équipe ont pour objectif :

- d'importer et créer sur le site des ressources biologiques et en particuliers des lignées de cellules souches porteuses de mutation,
- de mettre en œuvre les ressources technologiques,
- d'assurer le recrutement et la formation des personnels scientifiques,
- d'établir les partenariats scientifiques et techniques nécessaires,
- de définir les conditions contractuelles requises par l'ambition d'intégration public / privé dans I-Stem.

mise au point de systèmes de différenciation contrôlée des cellules précurseurs vers un tissu donné, réduction de l'immunogénicité des cellules souches, contrôle de la migration *in vivo* des cellules souches

Le comité ad-hoc pour la recherche sur les cellules souches embryonnaires

Depuis septembre 2004, 40 autorisations ont été délivrées par les ministres en charge de la Recherche et de la Santé grâce à un dispositif transitoire prévu par la loi de bioéthique. Ce dispositif concerne uniquement des recherches portant sur les cellules souches embryonnaires créées à l'étranger. Délivrées après un avis d'un comité ad-hoc, ces autorisations ont permis à une dizaine d'équipes de démarrer des recherches sur des lignées de cellules souches étrangères. L'avis rendu comporte une appréciation sur la pertinence scientifique du protocole et son intérêt pour la santé publique. Il tient également compte des locaux, des matériels, des équipements, des procédés et des équipes mises en oeuvre par le demandeur. L'Agence de la biomédecine prendra en 2006, dans ce domaine, le relais du comité ad-hoc et assurera désormais le suivi des protocoles autorisés par ce comité.

L'International Stem Cell Forum (ISCF)

Créé il y a quatre ans, il a pour objectif de promouvoir de bonnes pratiques dans la recherche sur les cellules souches. Les 19 organismes membres, issus de 17 pays, travaillent ensemble autour de la promotion des principes suivants :

- la clarification des questions d'éthique et, lorsque cela est possible, l'harmonisation internationale des normes éthiques,
- le partage des lignées de cellules souches,
- l'acceptation de normes universelles pour la caractérisation et l'enregistrement des cellules souches.

injectées, et exploitation de lignées ES humaines et animales dont le génome est porteur d'anomalies entraînant un déficit congénital, pour le criblage à large échelle de chimio- et de ciblages, en vue de rechercher des molécules thérapeutiques.

Trois arrêtés signés le 15 février 2005 par le ministre de la Santé et le ministre délégué à la Recherche autorisent 3 équipes de biologistes de l'Inserm, du CNRS et du CHU de Montpellier, à importer des cellules souches embryonnaires humaines à des fins de recherche. Ces autorisations portent sur des protocoles de recherche et la conservation des cellules souches seront, selon les décrets, délivrés pour une durée maximale de 5 ans, ils concernent :

- Marc Peschanski – Unité Inserm 421 - I-Stem
- Bernard Klein – Unité Inserm 475-IRB Montpellier
- Jacques Hatzfeld, Anne-Lise Bennaceur-Griscelli, William Vainchenker – Unité Inserm 362 CNRS – Institut André Lwoff
- Daniel Aberdam – Unité Inserm 634
- Pierre Savatier – Unité Inserm 371
- Edith Puchelle – Unité Inserm 514
- Anne Weber – Inserm EMI 00-20
- Patrick Maurel – Unité Inserm 632 - IFR 122.

International Stem Cell Forum

L'Inserm a accueilli le « board » de cette instance informelle ainsi que son groupe de travail dédié aux questions éthiques.

En marge de cette manifestation, le Département de la recherche clinique et thérapeutique a organisé un séminaire scientifique intitulé « *Stem Cell Research in France: progresses and objectives from basic to translational research* ». Ce séminaire a présenté à la communauté scientifique,

aux représentants internationaux présents du *Stem Cell Forum* et aux ministères de tutelle, les principales avancées de la recherche « fondamentale » au « transfert vers la clinique » réalisées dans notre pays.

Thérapie génique

Rappelons que le tout premier succès mondial de thérapie génique chez l'homme a été obtenu en 2000 par une équipe Inserm, dans le cadre d'un déficit immunitaire combiné sévère. À la suite d'effets indésirables de type leucémie constatés sur deux enfants, l'essai fut suspendu une première fois en octobre 2002. Suite à l'éclaircissement de ces complications provenant d'un problème d'insertion du vecteur rétroviral, l'essai avait ensuite redémarré en mai 2004 selon un protocole modifié. Mais la survenue d'un troisième cas de complication a conduit à suspendre de nouveau l'essai en 2005.

Le bilan de cet essai qui a inclus 16 patients permet d'affirmer que l'efficacité est prouvée : 15 ont eu une correction du système immunitaire persistant au bout de 6 ans. L'enjeu actuel est de réduire la toxicité liée au vecteur, en particulier les risques de développement des tumeurs, dus à l'insertion non contrôlée des vecteurs dans le génome humain.

Diverses voies sont à l'étude, notamment en modifiant les vecteurs viraux ou en développant des vecteurs non viraux (plasmidiques ou synthétiques).

Par ailleurs, plusieurs équipes Inserm ont obtenu des résultats de thérapie génique très encourageants dans différents modèles des pathologies neuromusculaires (amyotrophie spinale), neurologiques démyélinisants (adrénoleucodystrophie), auto-immunes et oculaires dégénératives.

FAIT MARQUANT

Biothérapie Boukerche

La synténine : un nouveau gène à domaines PDZ associé au pouvoir métastatique. Prévenir la propagation des cellules tumorales dans le sang et la survenue des métastases reste à ce jour le défi majeur du traitement du cancer. Grâce à l'utilisation d'une technique d'hybridation soustractive rapide et un modèle pertinent d'étude de la métastase spontanée du mélanome, Habib Boukerche de l'unité Inserm 590, suite à un travail collaboratif avec l'Université de Columbia à New York et le département de dermatologie de l'Hôtel-Dieu à Lyon a permis l'identification d'un nouvel acteur indispensable au développement des métastases : le gène de la synténine. De par sa localisation remarquable dans les points focaux d'adhésion, les synténines participent par le biais de leurs domaines PDZ à la régulation de la dynamique et de l'organisation du cytosquelette lors de la motilité cellulaire impliquant les MAP kinases c-Jun N-terminale/JNK et p38. En greffant à des rats nouveau-nés des cellules tumorales de mélanomes exprimant le gène de la synténine antisense par le biais d'un adénovirus recombinant, les chercheurs ont réussi à entraîner une régression des métastases pulmonaires. Cette étude démontre le rôle prométastatique de la synténine, qui pourrait être une nouvelle cible de stratégies thérapeutiques dans le traitement du cancer.

Recherche clinique

La mission recherche clinique assure la mise en œuvre et le suivi des étapes administratives de promotion des essais cliniques ainsi que leur mise en œuvre et leur suivi. La mission Informatique et Libertés est en charge de la gestion administrative des dossiers de demandes d'autorisation et de déclarations de modification auprès de la Commission nationale informatique et libertés (CNIL).

Fin 2005, la file active des essais cliniques était de 126 projets. Courant 2005, ont été traités :

- 43 accords de principe de promotion Inserm,
- 28 déclarations d'intention initiales,
- 69 déclarations d'intention complémentaires.

SOUTIEN AUX INFRASTRUCTURES DE RECHERCHE CLINIQUE

Depuis 1992, les centres d'investigation clinique (CIC) ont vocation à développer les échanges entre les laboratoires de l'Inserm et les services hospitaliers. Implantés au sein d'établissements hospitaliers, ils sont créés conjointement par l'Inserm et le ministère de la Santé (direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, DHOS). Ce sont donc des structures Inserm en partenariat avec les CHU et, parfois, les universités.



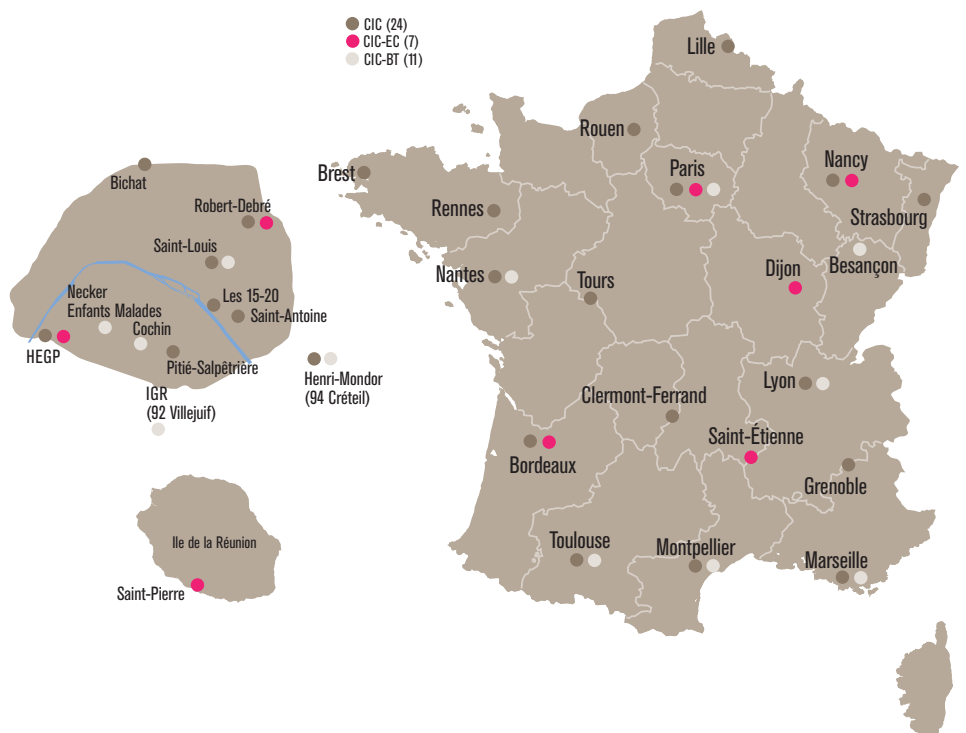
Les CIC sont entièrement dédiés à la réalisation d'études cliniques, physiopathologiques, épidémiologiques, diagnostiques ou thérapeutiques. Ces études vont de la « preuve de concept » (pour valider chez l'homme les nouvelles cibles potentielles ou de nouvelles thérapies issues des recherches d'amont, sur des modèles animaux précliniques) jusqu'aux phases thérapeutiques précoces, voire post-AMM (autorisation de mise sur le marché). Leur mission est double : promouvoir le transfert des résultats de la recherche fondamentale vers des applications diagnostiques et thérapeutiques et participer à la politique du médicament en France. Situés au sein des centres hospitaliers universitaires pouvant, ou non, comporter plusieurs lits dédiés à la recherche (explorations ambulatoires ou hospitalisations de jour et de nuit), les CIC sont ouverts aux investigateurs pour la réalisation de projets de recherche institutionnels et industriels.

L'Inserm, en partenariat avec le ministère de la Santé (DHOS), a poursuivi sa politique de soutien à la recherche clinique, par le lancement, fin 2003, d'un nouvel appel à projets pour la création de CIC intégrés en biothérapies (CIC-BT). L'Inserm a reçu 15 projets de CIC-BT et a procédé à une évaluation scientifique des dossiers amenant à la création en 2005 de 11 CIC-BT.

Les CIC en 2005

En 2005, on dénombre 41 CIC : 23 CIC plurithématiques (CIC-P), 7 CIC épidémiologie clinique/essais cliniques (CIC-EC), unités d'aide à l'épidémiologie clinique et à la méthodologie des essais cliniques, et 11 CIC-BT (répartition nationale, voir carte). Ces CIC permettent de disposer d'un ensemble de 120 lits d'hospitalisations et de plus de 300 professionnels dédiés à la recherche clinique (médecins, pharmaciens, biostatisticiens, infirmiers, aides-soignants, attachés et techniciens de recherche clinique).

À l'initiative de l'Inserm, en coordination avec les CHU, les CIC se sont organisés en six réseaux thématiques : cardiovasculaire-diabète, métabolisme-gastroentérologie, hépatologie-neurosciences, maladies mentales, thrombose et pédiatrie. L'objectif est de renforcer la collaboration inter-CIC autour des projets de recherche sur des thématiques stratégiques pour l'Inserm, de potentialiser l'efficacité de ces structures géographiquement éloignées et d'améliorer leur visibilité au niveau national et international.



Thématiques des études menées en 2005 (%)

Cœur et circulation	21
Cerveau et système nerveux	19
Cancer	12
Appareil digestif et foie	8
Diabète et maladies métaboliques	6
Poumon et respiration	5
Maladies infectieuses et parasitaires	4
Santé mentale / Psychiatrie	4
Hématologie	4
Rein et système urinaire	3
Nutrition / Obésité	3
Os, articulation	2
Endocrinologie	2
Muscles	2
Organes des sens	2
Autres (peau, handicap, odontologie...)	3

Distribution des études menées en 2005 (%)

Pédiatrie	13
Viellissement et gériatrie	4
Santé de la femme	3
Maladies rares et/ou génétiques	17

ECRIN (*European Clinical Research Infrastructures Network*)

ECRIN est un réseau d'infrastructures coordonné par l'Inserm, couvrant actuellement six pays européens (Suède, Danemark, Allemagne, Italie, Espagne et France), avec des contacts au-delà de l'Union européenne. ECRIN souhaite s'étendre à d'autres pays, et stimule à cette fin la constitution de réseaux nationaux en Europe.

L'objectif d'ECRIN est d'interconnecter les réseaux nationaux de centres de recherche clinique en Europe, en vue :

- d'harmoniser leurs procédures, leurs outils et leurs pratiques, de développer la qualité de la recherche clinique ;
- de jouer un rôle de support aux promoteurs (académiques ou industriels) dans la réalisation d'études multinationales en Europe ;
- de stimuler l'articulation de réseaux de spécialité au travers des frontières afin de créer un réel espace européen de la recherche clinique.

ECRIN a été lancé en 2004 avec un financement de l'Union européenne (sixième PCRD) par un programme de connaissance mutuelle. ECRIN est actuellement dans sa seconde phase, avec la mise en place de groupes de travail transnationaux permettant de construire les fondements d'un réseau harmonisé et de haut niveau de qualité. Les premiers travaux portent sur l'éthique, la réglementation et la gestion des effets indésirables, la gestion des données, le monitoring et l'assurance-qualité.

À partir de 2007-2008, ECRIN sera ainsi en mesure, en s'appuyant sur la production de ces groupes de travail, de proposer des services permettant de faciliter des études académiques multinationales en Europe. ECRIN organise aussi à l'échelle de l'Europe, et au-delà avec le soutien de l'OMS, une action de communication (Journée internationale des essais cliniques, le 20 mai) avec les patients et les associations de malades, les promoteurs publics et industriels, les investigateurs, afin de débattre ensemble des enjeux de la recherche clinique.

Demotes-Mainard J., Ohmann C., European clinical research infrastructures network : Promoting harmonisation and quality in European clinical research, Lancet, 2005, 365, 107-108.

Le soutien apporté aux CIC ainsi que leur organisation propre a permis d'accroître le nombre de protocoles de recherche promus par l'hôpital et par l'Inserm. C'est ainsi qu'en 2005, la file active des projets des CIC est proche des 770 protocoles de recherche dont plus d'un tiers concerne la physiologie-physiopathologie et les études génétiques. Les thématiques des études menées en 2005 sont présentées dans le tableau ci-contre.

Ce réseau s'inscrit naturellement dans le projet ambitieux de construction de l'espace européen de la recherche. Avec le soutien de l'Inserm, le réseau des CIC, en relation étroite avec le réseau français des unités d'essais cliniques, participe avec ses partenaires européens au projet ECRIN (*European Clinical Research Infrastructures Network*), coordonné par Jacques Demotes.

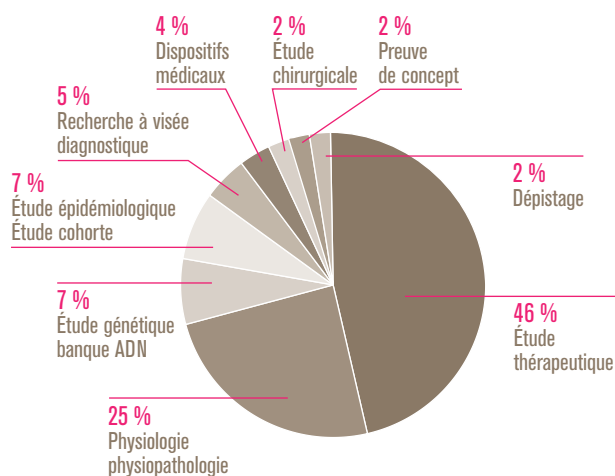
Les onze CIC-BT labellisés en 2005

CIC-BT	Médecins coordonnateurs	Rattachement
Saint-Louis	Marc Benbunan	IUH-IFR105
Necker-Enfants malades	Marina Cavazzana-Calvo	Unité Inserm 429 et 768
Nantes	Brigitte Dreno	Unité Inserm 601
Mondor-Créteil	Marc Peschanski	Unité Inserm 421
Cochin	Odile Launay	Unité Inserm 567
Besançon	Jean-Marc Chalopin	Unité Inserm 645
IGR / Curie	Olivier Lantz	Unité Inserm 653
Lyon	Gilles Salles	Centre hospitalier de Lyon (JE 2267)
Montpellier	Bernard Klein	Unité Inserm 475
Marseille	Christian Chabannon	Unité Inserm 59
Toulouse	Louis Buscail	Unité Inserm 531

Renouvelant l'expérience de l'année passée, un séminaire annuel réunissant une centaine de personnes a été organisé en avril 2005 à Bordeaux. Les présentations concernaient les réseaux thématiques des CIC, leur implication dans la recherche translationnelle, leurs relations avec les PNR et les comités d'interface. Ont aussi été évoqués le projet ECRIN et les *Clinical Research Facilities*, la place de la recherche dans la réforme hospitalière, la présentation des protocoles réalisés inter-CIC et les travaux des groupes de travail.

Les Centres d'investigation clinique intégrés en biothérapie (CIC-BT)

À l'initiative de l'Inserm et de la DHOS et avec un partenariat élargi à l'Établissement français du sang, l'Agence de la biomédecine et l'AFM, un appel d'offres pour la création de CIC intégrés en biothérapie lancé fin 2003 a permis d'étudier les 17 projets reçus, de les évaluer scientifiquement avec le concours de quatre experts internationaux et d'aboutir à une labellisation en 2005 de 11 sites (5 en région parisienne et 6 en région), certains d'entre eux s'articulant sur des CIC existants.



Répartition par type d'études - Catégories de recherche

COLLECTIONS BIOLOGIQUES ET CENTRES DE RESSOURCES BIOLOGIQUES (CRB)

Les technologies à haut débit ont la capacité de produire de grandes quantités de données dont la qualité et la pertinence dépendent du matériel biologique analysé ainsi que des informations qui lui sont attachées.



Les échantillons biologiques humains annotés et leurs produits dérivés (acides nucléiques, protéines, anticorps) sont indispensables à une recherche de qualité. Ils permettent d'identifier et de valider des cibles thérapeutiques, de proposer des candidats médicaments et d'identifier des biomarqueurs essentiels à la recherche des étapes amont jusqu'à la validation de cibles en phases précliniques et cliniques. L'assurance-qualité appliquée à la collecte, la transformation, le stockage et l'accès aux échantillons biologiques devient donc un enjeu majeur, scientifique, économique et éthique. C'est dans ce contexte que se situe la création d'un réseau de centres de ressources biologiques humains.

Depuis 2001, l'Inserm est engagé dans une politique active d'identification, de soutien et de valorisation des collections d'échantillons biologiques d'origine humaine. Ainsi, en coordination avec la Direction de la technologie (département bio-ingénierie), l'Inserm a lancé trois appels à proposition en 2001, 2002 et 2003, pour un montant global de 5,6 M€ à parité avec le ministère. Quarante-sept projets ont été retenus sur le double critère d'excellence scientifique et de mise en œuvre d'une démarche qualité. En 2005, l'Inserm est l'institution support d'un appel à projet de l'ANR qui vise à une certification des

collections et des CRB. L'objectif est de favoriser la mise à niveau de collections attachées à des projets de recherche validés, de les intégrer au sein des futurs centres de ressources biologiques, qui répondent à des normes internationales d'assurance-qualité proposées par le groupe de travail de l'OCDE.

Les CRB sont également fortement impliqués dans l'environnement hospitalo-universitaire, en synergie avec les centres d'investigation clinique (41 orientés sur l'épidémiologie clinique et les essais cliniques multicentriques), les cohortes et les registres.

L'Inserm dispose d'un comité de pilotage des ressources biologiques humaines dont la mission est :

- d'évaluer les projets ;
- d'animer le réseau français des collections biologiques d'origine humaine (séminaires, formations, groupes de travail) ;
- de développer un réseau européen ;
- de contribuer à la création du cahier des charges des futurs centres de ressources biologiques européens : harmonisation des procédures et des pratiques, mise en place de l'assurance-qualité, rédaction de documents supports ;
- d'accompagner la future certification des collections.

La reconnaissance des tumorothèques, réunies dans les cancéropôles, est une action synergique à celle entreprise par l'Inserm.

L'Inserm a récemment contribué à la mise en place d'un ensemble de dispositifs qui ont considérablement clarifié les voies d'utilisation des échantillons biologiques humains à des fins de recherche. Il a également participé à la rédaction des décrets d'application de la Loi relative à la politique de santé publique.

• **Cadre éthique** : la déclaration internationale sur les données génétiques humaines du 8 octobre 2003 complète la Déclaration sur le génome adoptée par les Nations unies en 1998. Elle définit les conditions d'accès aux collections biologiques selon les fondements universels du respect de la personne et du partage des bienfaits.

• **Cadre technique** : le groupe de travail de l'OCDE, dont la présidence est assurée par un directeur de département à l'Inserm, a défini les critères de constitution des centres de ressources biologiques (CRB) qui détiennent, valident et distribuent les collections biologiques. Un ensemble de recommandations pour l'assurance-qualité, la traçabilité, la sécurité et l'accès à ces ressources est disponible pour la rédaction de référentiels permettant la reconnaissance des CRB par les États, dans la perspective

d'un système international d'échanges des échantillons biologiques.

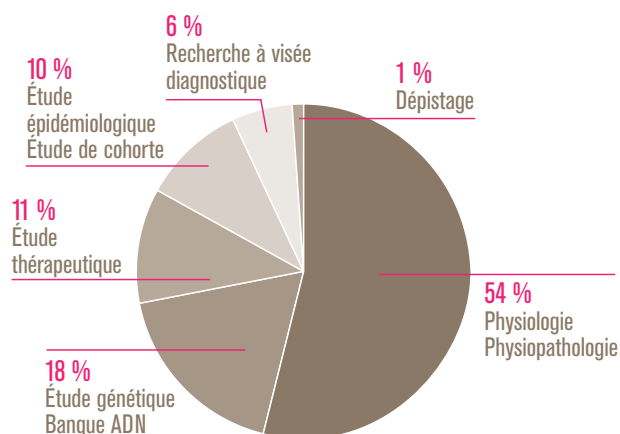
• **Cadre réglementaire :** le Code français de la santé publique (modifié notamment par la Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative au droit des malades, la Loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique et la Loi

n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique) fixe les règles encadrant les activités de collecte, de conservation et de cession des échantillons biologiques d'origine humaine. La Loi n°78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (modifiée notam-

ment par la Loi n°2004-801 du 6 août 2004) définit les modalités de mise en œuvre des traitements des données personnelles afin d'assurer la protection des personnes physiques à l'égard de ces traitements.

L'INSERM, PROMOTEUR INSTITUTIONNEL

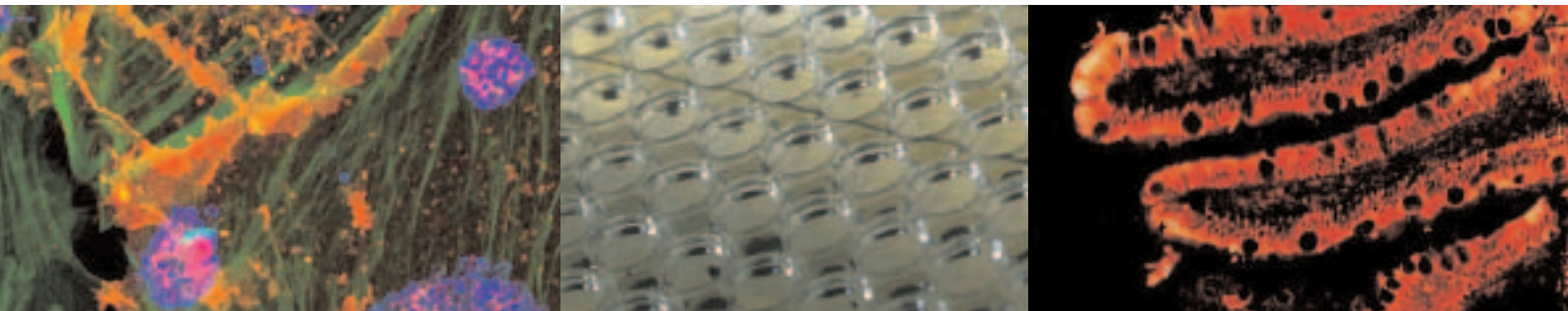
En 2005, l'activité de promotion de la recherche clinique de l'Inserm a complété les efforts de recherche clinique menés par les hôpitaux et les essais thérapeutiques conduits par l'industrie. Les objectifs spécifiques de l'Institut dans ce domaine restent la réalisation d'essais cliniques de phase précoce, permettant notamment la validation de nouvelles cibles thérapeutiques.



L'Inserm a poursuivi son activité de promoteur institutionnel auprès des investigateurs chercheurs Inserm, notamment dans le cadre des centres d'investigation clinique (CIC). En 2005, l'Inserm s'est notamment concentré sur la promotion d'études en physiologie et physiopathologie (54 %) et d'études génétiques (18 %).

COMITÉ D'ORIENTATION STRATÉGIQUE ET DE SUIVI DES ESSAIS CLINIQUES (COSSEC)

L'Inserm est un acteur essentiel de la recherche clinique en France, aux côtés de l'hôpital et de l'industrie. Il contribue au dynamisme de la recherche clinique institutionnelle, à la fois par le financement des recherches réalisées au sein des hôpitaux ainsi que par la structuration du dispositif.



Dans un souci d'efficacité et de rapidité dans la gestion de projets, l'Inserm a mis en place en septembre 2005 une cellule de présélection composée de cinq membres qui se réunissent chaque semaine. Son rôle consiste à examiner les projets de recherche biomédicale dès leur soumission à l'Inserm et, pour ceux déjà parvenus à un excellent niveau de maturation, de passer au-delà du Cossec. Cette procédure dite de « *fast track* » présente un double avantage : elle allège le travail des comités thématiques du Cossec et elle accélère la procédure des essais, permettant de réduire le temps nécessaire à leur mise en place.

Le Cossec propose notamment aux porteurs de projet une gestion intégrée de l'ensemble des démarches nécessaires au développement d'une découverte pour aboutir à une validation préclinique, aux premiers essais cliniques, puis aux études post-AMM.

Le Cossec a pour mission de :

- permettre la validation de nouvelles molécules thérapeutiques, de nouveaux concepts thérapeutiques ou vaccinaux et de nouveaux outils issus du transfert de technologies ;
- établir des approches de stratégies de développement innovantes en concerta-

tion avec l'ensemble des partenaires financiers, associatifs et réglementaires ;

- faciliter la preuve de concept et le transfert à travers toutes les étapes du développement préclinique et clinique ;
- identifier les bons interlocuteurs industriels ou institutionnels pour la mise en place de partenariats stratégiques ;
- définir après évaluation :
 - la priorité des projets issus de la recherche fondamentale des laboratoires de l'Inserm dans tous les domaines thérapeutiques,
 - leur plan de développement,
 - le niveau de la coordination scientifique et administrative de ces projets thérapeutiques novateurs pour lesquels l'Inserm se portera promoteur et dont le Cossec assurera la gestion intégrée ;
- émettre un avis éthique en particulier sur les recherches qui :
 - sortent du champ de la loi Huriet-Sérusclat,
 - sont financées par des partenaires académiques ou privés étrangers,
 - sont menées dans des pays n'ayant pas de structures éthiques ;
- proposer aux acteurs de cette recherche de transfert et de développement des actions de formation ;
- contribuer à enrichir une base de connaissances ouverte à la communauté scientifique ;

- proposer des actions d'animation scientifique destinées à l'amélioration de ses missions.

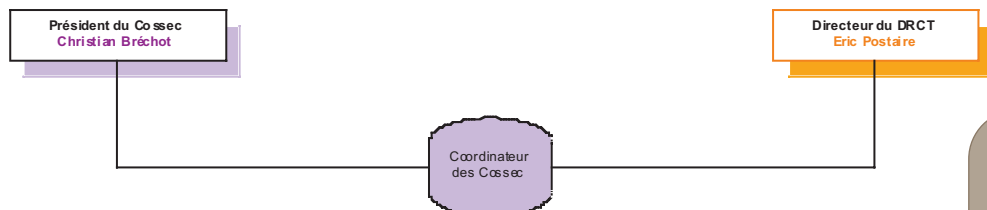
Présidé par le directeur général de l'Inserm, le Cossec est composé de scientifiques, de cliniciens, de représentants de l'industrie pharmaceutique, de biotechnologies, de représentants d'associations de malades. Il est assisté de quatre coordinateurs présidents de sous-comités thématiques :

- physiologie - physiopathologie et études génétiques : Philippe Beaune ;
- thérapie cellulaire et génique - vaccinologie : Jean-Gérard Guillet ;
- innovations thérapeutiques et diagnostiques - épidémiologie : Éric Bruckert ;
- évaluation épidémiologique et économique des produits de santé : Annick Alperovitch ;

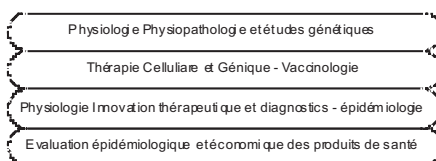
et de cinq coordinateurs de groupes supports transversaux :

- évaluation méthodologique et logistique : Geneviève Chêne ;
- affaires réglementaires et légales : Gilles Guedj ;
- financement et recherche de partenariats : Lionel Ségard ;
- association de patients : Ketty Schwartz ;
- comité de qualification institutionnelle : François Hirsch et Eric Postaire.

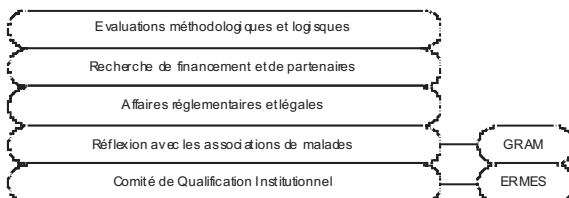
Cossec **L'organisation du Cossec** **DRCT**



Cossec Thématisés



Cossec Transversaux



Le Cossec Physiologie, physiopathologie et génétique

Le Cossec a décidé de soutenir le programme de recherche de Marion Leboyer. Cette équipe travaille sur la recherche des facteurs de susceptibilité génétique sous-tendant différentes pathologies psychiatriques ayant un début soit dans l'enfance (autisme infantile et troubles obsessionnels compulsifs - TOC), soit à l'âge l'adulte (maladie maniaco-dépressive et schizophrénie). L'originalité de cette approche est de ne plus étudier ces pathologies en s'appuyant uniquement sur la nosographie psychiatrique traditionnelle, mais en tentant d'effectuer un démembrement phénotypique afin d'identifier des sous-groupes homogènes pertinents pour l'analyse des composantes sous-jacentes.

La stratégie de recherche consiste donc dans un premier temps à effectuer ce découpage phénotypique et à le valider sur le plan clinique et familial, puis sur le plan génétique en cherchant à identifier les facteurs de susceptibilité impliqués dans la maladie. L'équipe de Marion Leboyer utilise pour cela des méthodes classiques comme les études de liaison génétique par criblage du génome, d'association avec des gènes candidats et de recherche de mutations.

Ces recherches se poursuivent au sein de l'unité Inserm 513 Neurobiologie et psychiatrie au CHU de Créteil. L'équipe a réuni une population de plus de 3 500 sujets pour lesquelles elle dispose de données cliniques et cognitives, d'une banque d'ADN et de lignées cellulaires. Plus de cent vingt articles internationaux, quarante articles en français et deux livres ont été publiés. Un brevet a été obtenu.

Les modalités de fonctionnement du Cossec sont les suivantes :

- l'évaluation du projet, soumis par l'investigateur, par des pairs pour définir son intérêt scientifique et thérapeutique ; parmi les critères de sélection, se trouvent

notamment la recherche translationnelle, la relation avec les programmes nationaux de recherche, et la réalisation des essais au sein des centres d'investigation clinique en adéquation avec leurs thématiques ;

- la décision de soutenir un projet jugé prioritaire prise par l'ensemble du comité à l'exclusion des membres qui estiment avoir un éventuel conflit d'intérêts ;
- la mise en place et suivi du projet en coordination avec le département de recherche clinique et thérapeutique.

La gestion intégrée de ces projets permettra un continuum entre les données de la recherche, la validation expérimentale, en apportant la preuve de concept, et la mise en place d'essais, principalement de phase I et II.

FAIT MARQUANT

Traitement par la leptine recombinante du diabète lipodystrophique chez l'enfant
Le programme de recherche clinique menée par Claire Lévy-Marchal sur le traitement par la leptine recombinante du diabète lipodystrophique chez l'enfant se poursuit par un essai de phase II, après les résultats très encourageants obtenus lors d'un premier essai de phase I.

DÉMARCHE QUALITÉ

Depuis plusieurs années, l'Inserm développe une « politique qualité » indispensable à la bonne conduite de ses projets, et garantit l'usage de bonnes pratiques au sein des laboratoires de l'Institut, tant en recherche préclinique qu'en recherche clinique.



En recherche préclinique

Les missions du pôle qualité en recherche sont :

- la mise en place d'une démarche qualité, dans le respect des bonnes pratiques de laboratoire et/ou l'accompagnement d'une certification ISO ; plusieurs entités Inserm (unité, réseau, plateforme) ont été certifiées ou sont en cours de certification ;
- l'aide à la formation des personnels ;
- la réalisation d'audits qualité internes ;
- la participation à la Commission nationale qualité en recherche qui élabore notamment les fascicules de documentation (FD AFNOR) pour la mise en place de la démarche qualité en recherche ;
- la participation à la démarche qualité interorganismes initiée en 2003, dans le cadre du développement des plateformes de recherche en sciences de la vie (programme RIO).

En recherche clinique

La mission qualité en recherche clinique est en charge de la qualité des essais dont l'Inserm assure la promotion. Elle accompagne les chefs de projets « Inserm » ainsi que les porteurs de projets lors de la mise en place des essais, assure la réalisation des audits internes et externes de ces essais, organise, en collaboration étroite avec le bureau national de la formation (DRH) et le Département des affaires juridiques (DAJ), des formations à l'attention des investigateurs et de leurs équipes.

ÉTHIQUE

65 COMITÉ D'ÉTHIQUE
EN RECHERCHE MÉDICALE
ET SANTÉ (Ermes)

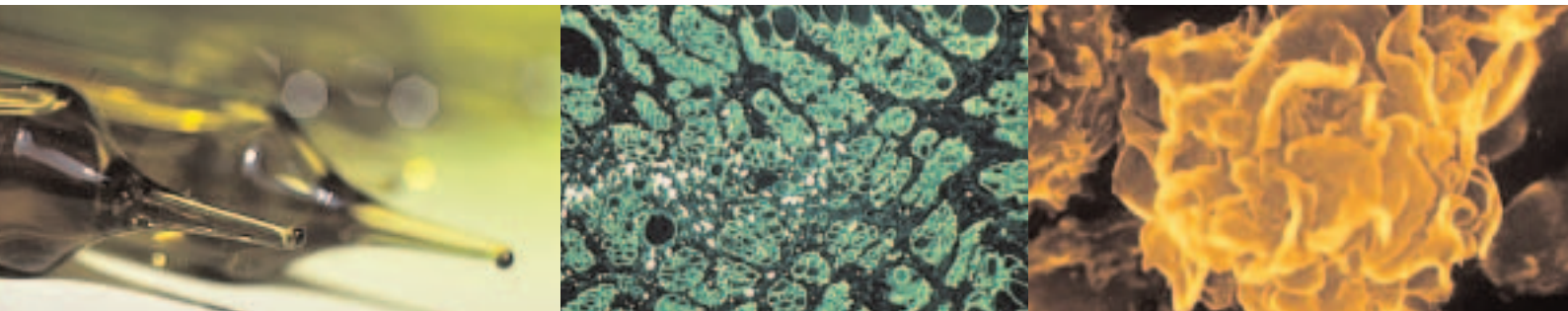
67 COLLOQUES ET RENCONTRES

68 ÉTHIQUE : LES PARTENAIRES
INTERNATIONAUX DE L'INSERM



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

L'Inserm est engagé dans le développement d'une réflexion dans le domaine de l'éthique. Les activités du comité Ermes, ouvert à la société civile, illustrent cette exigence à l'heure où l'opinion publique s'interroge sur les progrès de la science et de la médecine. Place de l'expertise collective, rôle des associations de malades, enjeu des tests génétiques : telles sont quelques-unes des réflexions du comité Ermes en 2005.



Le comité Ermes a plusieurs objectifs :

- réfléchir aux problématiques d'éthique qui se posent dans le champ de la recherche biomédicale ;
- favoriser l'intégration de la réflexion éthique à la pratique de la recherche biomédicale ;
- sensibiliser et former au questionnement éthique ;
- être un acteur à part entière dans le dialogue entre la communauté scientifique et médicale de l'Inserm et l'ensemble de la société.

Travaux de réflexion

Le comité s'est réuni sept fois au cours de l'année 2005. Les principaux thèmes de réflexion sont abordés ci-dessous.

Expertise collective

À l'occasion des réactions à l'expertise collective de l'Inserm consacrée à l'évaluation des psychothérapies, le comité Ermes a décidé d'engager une réflexion de fond sur l'expertise scientifique. Le comité est persuadé qu'il y a dans l'expertise une dimension profondément éthique et démocratique, à condition qu'elle soit conçue non comme une prescription, mais comme un dialogue avec la société, qui lui permette de s'approprier la connaissance et d'en réaliser les enjeux. Au cours d'une réunion consacrée à ce thème, en mars 2005, avec Jeanne Etiemble (responsable du

centre d'expertise collective Inserm), le comité Ermes a recommandé de prévoir et de préparer l'« après expertise ». Il s'agit de favoriser et d'accompagner le développement dans la société d'un débat sur les implications scientifiques, médicales et éthiques des expertises. Le comité a proposé que la restitution des expertises collectives de l'Inserm dont les enjeux éthiques sont importants se fasse dans le cadre d'un débat public animé par les membres du comité et par les experts impliqués.

Réflexion commune avec les associations de malades

Une première réunion a été organisée par la mission Inserm-associations et le comité Ermes en mai 2005. Son objectif était de mieux comprendre les problèmes éthiques que se posent les associations de malades, de faire connaître les questions du comité en ce domaine et de favoriser l'émergence d'une réflexion partagée.

Tests génétiques

Le comité Ermes a été saisi à propos d'une annonce publique faite par une entreprise de biotechnologie, concernant le développement d'un test génétique à visée diagnostique de l'autisme. Le comité a procédé à des auditions, en collaboration avec la mission Inserm-associations. Il a engagé une réflexion générale sur les implications éthi-

ques du développement des tests génétiques. Au-delà des tests, le comité s'est penché sur les implications éthiques des recherches visant à l'élucidation des causes des troubles envahissants du développement, au diagnostic et à la prise en charge éducative et thérapeutique des enfants et des adultes souffrant de ce handicap.

Formation et sensibilisation au questionnement éthique

Un partenariat a été établi avec les ateliers de formation Inserm et leur comité scientifique. Leur but est d'inclure des sessions de sensibilisation au questionnement éthique correspondant aux thématiques spécifiques abordées dans les ateliers. La mise en place d'un partenariat similaire est en cours de discussion avec la formation permanente. 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). Des liens ont été noués avec des institutions favorisant la réflexion sur la recherche et les débats avec le grand public (Cité des sciences et de l'industrie, École normale supérieure).

Réunions avec d'autres comités d'éthique

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, pour se concerter sur les approches propres à chaque comité et engager des actions de réflexion et des travaux sur des thèmes communs.

Dossiers d'analyse

À partir d'avril 2005, le comité Ermes a mis en place un dossier documentaire hebdomadaire résumant l'actualité éthique de la semaine. 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. La fin 2005 a vu la préparation de la base de données bibliographiques correspondant à ces dossiers sur Basis.

COLLOQUES ET RENCONTRES

En 2005, les Cafés-santé de l'Inserm se sont ouverts au questionnement éthique et un colloque organisé à l'ENS (Paris) a permis de faire le point sur les implications éthiques des nouveaux champs de recherche en biologie.



- Organisation d'un colloque « Nouvelles frontières en biologie, nouvelles frontières en éthique » à l'École normale supérieure de Paris. Cette soirée de conférences-débats de trois heures a été organisée par le comité Ermes le 13 avril 2005. L'enregistrement audio est accessible sur le site de l'ENS.

- Mise en place du premier « Café-santé Inserm éthique », réunissant 70 personnes au siège de l'Inserm, en décembre 2005 autour du thème : « L'expertise collective : quels enjeux éthiques ? ». Le débat était animé par Bénédicte de Boischevalier, chargée de mission auprès du comité. La pré-

sence de représentants du comité d'éthique du CNRS et de représentants de l'expertise collective de l'IRD a permis d'emblée d'ouvrir la discussion aux problèmes éthiques posés par l'expertise dans les différents EPST. Cette initiative de Café-santé Inserm éthique est appelée à se développer.

Quelques interventions du comité Ermes en 2005

- Le clonage thérapeutique, *British Council*, ambassade de Grande-Bretagne.
- Premiers États généraux du handicap : le temps des engagements, Paris, Maison de l'Unesco.
- Le déterminisme des comportements, journées annuelles d'éthique du CCNE, université Paris V René-Descartes.
- Sciences du cerveau et société / *Meeting of minds*, premier débat délibératif entre citoyens européens sur les enjeux du développement des neurosciences, Cité des sciences et de l'industrie.
- Audition publique sur les cellules souches, Assemblée nationale, Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques.
- Audition publique sur l'expertise scientifique, Assemblée nationale, Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques.
- Participation à la conception d'une émission de radio (France Culture) de deux heures consacrée aux enjeux éthiques de la recherche dans les pays en voie de développement.

ÉTHIQUE : LES PARTENAIRES INTERNATIONAUX DE L'INSERM

La mission éthique internationale a renforcé en 2005 les engagements de l'Inserm en Europe et dans le monde. En témoignent les avancées des projets Eureth.net et Ethicsweb et Eulabor, ainsi que la participation active au GFBR (*Global Forum on Bioethics on Research*).



Durant l'année 2005, la mission éthique internationale s'est consacrée principalement à la mise en place et à la réalisation de projets internationaux financés par la Commission européenne – notamment Eulabor, le projet phare de l'Inserm dans le domaine de la bioéthique. Elle a également participé à de nombreuses rencontres européennes, dont une journée de réflexion intitulée « *Network meeting on international research ethics* » portant sur les formations en éthique dans les pays en développement. En tant que membre permanent du comité d'organisation, la mission éthique internationale a enfin contribué à l'organisation du sixième *Global Forum on Bioethics in Research* (GFBR), qui s'est tenu au Malawi.

Documentation, information et communication en éthique

Deux projets européens dans ce domaine ont été menés à bien par l'Inserm. Eureth.net, qui a pris fin au mois de juin, est un réseau de centres de documentation en éthique dont EUROETHICS est la base de données commune. Un autre projet européen à grande échelle (Ethicsweb), en cours d'élaboration, est issu d'une précédente étude de faisabilité (Faster).

Éthique et pays en développement

Eulabor (*European and Latin American Ethical Regulation Systems of Biomedical Research: Comparative Analysis of its Pertinence and Application for Human Subject Protection*) est un projet financé par la Commission européenne dans le cadre du programme « Science et société » (sixième PCRD). Il est coordonné par la mission éthique internationale.

L'objectif d'Eulabor est de réaliser une évaluation comparative et critique des espaces de régulation éthique de la recherche biomédicale, incluant les comités d'éthique de la recherche, les organismes de recherche, la communauté scientifique, les agences sanitaires et la société civile. Cette évaluation porte sur l'homme et les tissus humains en Europe et en Amérique latine. A partir de cette analyse, les partenaires d'Eulabor dégageront de nouvelles propositions d'évaluation éthique, théoriques et pratiques. Par la suite, des programmes de formation en éthique répondant aux problématiques actuelles seront élaborés.

Ce projet a débuté en septembre 2005 et la réunion internationale de lancement s'est tenue les 10 et 11 octobre. La mission éthique internationale de l'Inserm est actuelle-

ment en train de finaliser la première étape du projet, qui comprend un état des lieux du système de régulation éthique dans chacun des pays concernés :

- Allemagne : IWE (*Institut für Wissenschaft und Ethik*) à Bonn ;
- Argentine : Fondation Bio & Sur ;
- Brésil : Fondation Oswaldo Cruz ;
- Chili : Université de Santiago du Chili, avec la participation du ministère de la Santé chilien et l'Université du Chili ;
- Espagne : Fondation *Epson Ibérica* (Technoethics) de Barcelone ;
- France : Inserm (coordinateur), avec la participation de chercheurs du Centre d'éthique médicale de Lille ;
- Mexique : CNB (*Comision nacional de bioética*) ;
- Uruguay : *Universidad de la Republica*.

Forum mondial sur la bioéthique de la recherche

Depuis plusieurs années, la mission éthique internationale est membre permanent du comité directeur du *Global Forum on Bioethics on Research* (GFBR).

Le GFBR offre un espace aux représentants de pays en développement et de pays développés pour débattre des questions éthiques concernant la recherche collaborative internationale. Il est financé par les pays

industrialisés. Sa mise en œuvre se réalise dans les pays en développement. Les partenaires du forum sont les suivants : *National Institute of Health* (États-Unis), *Medical research Council* (Royaume Uni), *Wellcome Trust* (Royaume Uni), Organisation mondiale de la santé (Genève), *Council for Health Research for development* (ONG), Inserm (France), université Aga Khan (Pakistan), université de Buenos Aires (Argentine) et la Commission européenne.

Le premier forum mondial s'est tenu en 1999. Tous les forums ont été consacrés à

des thèmes clés de la recherche collaborative internationale, par exemple :

- les difficultés rencontrées dans l'élaboration de directives éthiques et dans le processus d'évaluation des essais cliniques dans les pays en développement ;
- les médecines traditionnelles, la génomique et la santé dans le monde ;
- le partage des bénéfices et la propriété intellectuelle, le consentement éclairé ;
- les obligations des chercheurs et des financeurs vis-à-vis des sujets participant à un essai clinique et de leur communauté.

Le sixième forum s'est déroulé, en mars 2005 au Malawi, sur le thème : « Qu'advient-il lorsque la recherche est terminée ? ». Il a porté sur les obligations des chercheurs et des promoteurs de la recherche après la réalisation des essais cliniques.

Le projet de financement d'un secrétariat permanent pour le GFBR, nommé « *Health Ethics Research* », a été soumis par le comité directeur et accepté fin 2005 par la Commission européenne, pour une durée de trois ans.

PARTENAIRES

71 MINISTÈRES DE TUTELLE

72 PARTENARIATS INSTITUTIONNELS

73 ORGANISMES
DE PROTECTION SOCIALE

75 ASSOCIATIONS

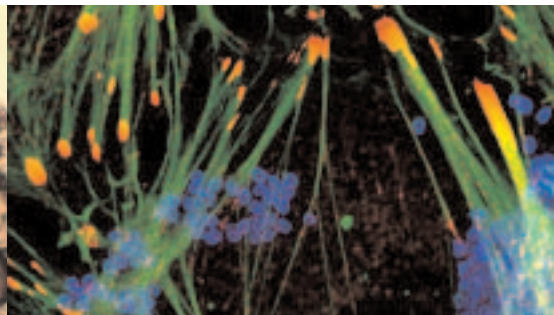
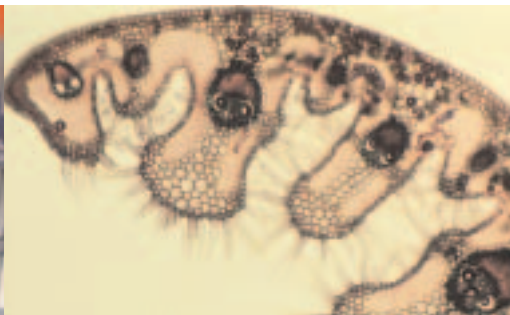
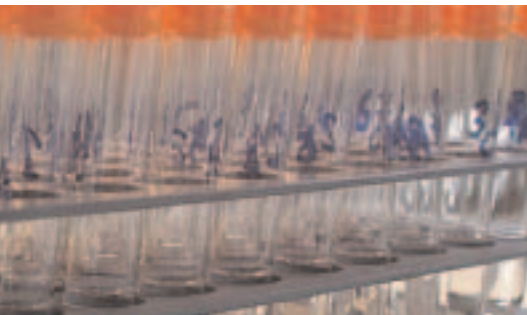
76 ORGANISMES DE RECHERCHE

77 INDUSTRIE

79 COMITÉS D'INTERFACE
ET SOCIÉTÉS MÉDICALES
SPÉCIALISÉES



MINISTÈRES DE TUTELLE



Une politique intégrée

L'Inserm conçoit une approche multipartenariale dès l'amont des projets avec les institutions (ministères, hôpitaux), les partenaires scientifiques (organismes de recherche, universités et écoles, agences sanitaires, sociétés de spécialités médicales), les organismes de protection sociale (sécurité sociale, mutuelles), les fondations et associations caritatives, les sociétés privées (groupes pharmaceutiques, entreprises de biotechnologie, entreprises de valorisation et de transfert).

Afin de fixer des axes de collaboration à venir et d'assurer le suivi des actions en cours, l'Inserm organise annuellement des comités de coordination avec ses partenaires. L'Inserm est amené à conclure des conventions de nature diverse concernant des projets de recherche biomédicale, des conventions de partenariats, de financement, des expertises collectives, des conventions-cadres...

Ministère de la Santé et de la Protection sociale

La Direction générale de la santé (DGS) a signé une convention-cadre avec l'Inserm en 2005.

Elle est partenaire de l'Institut virtuel de recherche en santé publique et a participé à ce titre à l'appel à projet sur les inégalités de santé.

Elle contribue au fonctionnement des postes d'accueil pour médecins généralistes et a confié à l'Inserm les expertises collectives « suicide, autopsie psychologique un outil de recherche » et « cancers, pronostics à long terme » ;

La DGS a, en outre, financé six lauréats de programme Avenir sur la période 2002-2005, et a contribué au lancement du programme Contrats d'interface avec les agences sanitaires.

Elle a soutenu une vingtaine de projets en santé publique dans les unités de recherche de l'Institut et continue de soutenir une base de données sur les maladies rares Orphanet®.

Enfin, la DGS soutient la transmission sécurisée des certificats de décès.

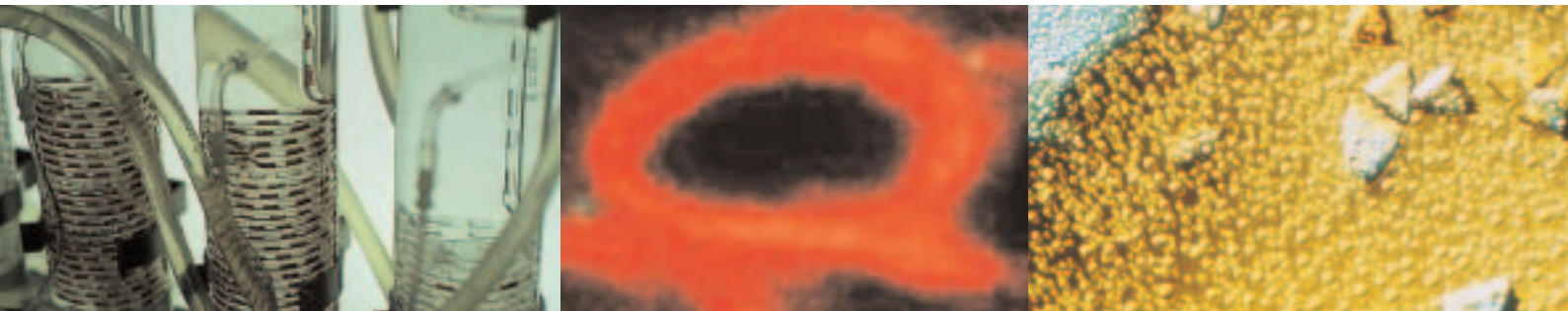
La Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS)

La DHOS a soutenu le développement de nouveaux CIC : 3 CIC plurithématiques et participe à l'appel d'offres CIC biothérapies, vaccinologie et CIC généralistes) et a financé 8 programmes Avenir sur la période 2001-2004.

Ministère de la Jeunesse, de l'Éducation nationale et de la Recherche

Le ministère soutient les cancéropôles. Il participe au financement de projets retenus dans le cadre d'un appel d'offres lancé par l'Inserm sur les cellules souches adultes.

PARTENARIATS INSTITUTIONNELS



La Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT) confie régulièrement à l'Inserm la réalisation d'expertises collectives. Un appel à projets en partenariat MILDT-Inserm est lancé annuellement. Les projets de l'appel d'offres 2000 ont été présentés lors d'un colloque en février 2005. Le prochain appel d'offres se fera en partenariat avec l'INCa.

L'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS) a signé une convention avec l'Inserm en 2004 pour lui confier la réalisation en 2005 d'une expertise collective sur « obésité, bilan et évaluation des programmes de prévention et de prise en charge ».

L'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) entretient des liens étroits avec l'Inserm. Dans le cadre de plusieurs études réalisées par l'OPECST relevant du domaine de compétences de l'Inserm, les chercheurs de l'Institut font régulièrement partie des comités de pilotage où ils sont appelés à donner leur avis en tant qu'experts. L'Inserm a renforcé son partenariat avec l'OPECST à l'occasion de la révision de la loi sur la bioéthique.

Météo France

Une convention de collaboration visant à proposer les bases épidémiologiques d'un système de surveillance et d'alerte des risques sanitaires liés à la prévision d'une vague de chaleur a été signée.

Agences sanitaires

L'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) a signé avec l'Inserm une convention-cadre pour soutenir les efforts d'expertise et de recherches dans le domaine « Environnement-Santé ». Elle est partenaire de l'Institut virtuel de recherche en santé publique et a confié à l'Inserm la réactualisation de l'expertise sur les éthers de glycol (réalisée en 1999) et de plusieurs expertises collectives sur le thème « cancer et environnement ».

L'Institut de veille sanitaire (InVS) est partenaire de l'Institut virtuel de recherche en santé publique. Une convention d'étude sur l'impact de la canicule sur la mortalité et l'identification des principaux facteurs de risque a été signée en 2005. Dans le même ordre d'idée, l'Institut apporte son soutien à des réseaux comme Sentinelles®, FivNat et France Coag. Il

s'implique dans la politique des registres qui ont une double vocation de surveillance et de recherche. En 2005, l'Inserm cofinance 30 registres à hauteur de 540 K€. Enfin, l'InVS est partenaire de l'appel d'offres cancer de la thyroïde.

L'Institut national pour la prévention et l'éducation en santé (INPES) est partenaire de l'Institut virtuel de recherche en santé publique.

L'Agence de la biomédecine (ex EFG) a signé, fin 2004, une convention avec l'Inserm concernant un réseau pour le suivi des dialysés (projet REIN « Réseau épidémiologique et information en néphrologie »). Elle est partenaire de l'Institut virtuel de recherche en santé publique.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) est partenaire de l'Institut virtuel de recherche en santé publique. Elle participe activement avec l'Inserm et d'autres promoteurs institutionnels à la transposition de la directive 2001/20/CE relative aux essais cliniques de médicaments et à la rédaction des décrets d'application.

L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) est mainte-

Agence de la biomédecine

Cet établissement public, placé sous la tutelle du ministère de la Santé, a été créé dans le cadre de la révision des lois de bioéthique du 6 août 2004. L'Inserm doit développer, dès 2006, des relations avec cette nouvelle agence pour soutenir les programmes de recherche en médecine régénératrice.

nant remplacée par la Haute autorité en santé (HAS) et reste partenaire de l'Institut virtuel de recherche en santé publique.

L'Établissement français du sang (EFS) participe au programme Inserm/DHOS de mise en place de CIC intégrés en biothérapies.

L'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites (ANRS) va assurer dans un souci de cohérence la poursuite de l'ATC Hépatite C initiée par l'Inserm en soutenant les recherches fondamentales dans ce domaine.

ORGANISMES DE PROTECTION SOCIALE

La Caisse nationale d'assurance maladie des professions indépendantes (Canam) a financé trois programmes Avenir sur la période 2002-2005, ainsi que trois bourses doctorales destinées à soutenir des thèses en santé publique dans le cadre du programme « Sciences biomédicales, santé, société », piloté par le CNRS-SHS, la Drees et l'Inserm. La Canam a confié 4 expertises collectives à l'Inserm dans la période 2002-2005 portant sur le trouble des conduites, les déficits spécifiques des apprentissages, les déficits auditifs, les troubles de la croissance et de la puberté, et une expertise opérationnelle portant sur le dépistage chez l'enfant et l'adolescent. Enfin, la Canam est partenaire de l'IVRSP.

La Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnam-TS) cofinance, avec l'Inserm, quatre postes d'accueil pour médecins généralistes depuis 2003 dans le cadre d'un programme de recherche en médecine générale. Cet appel d'offres a été renouvelé en 2005. La Cnam-TS a signé, avec l'Inserm et la DGS, une convention mettant en place le GIS pour l'« évaluation épidémiologique des produits de santé ». Elle a pour but d'organiser les études médico-épidémiologiques répondant aux demandes de la commission de la transparence de suivi en population générale de certains produits de santé après leur mise sur le marché. La Cnam-TS poursuit son soutien à la cohorte Gazel, avec EDF-GDF. Elle a renouvelé fin 2004 sa convention-cadre avec l'Inserm et est par-

tenaire de l'Institut virtuel de recherche en santé publique. Elle a confié en 2005 à l'Inserm la réalisation d'une expertise collective sur « tests génétiques » qui est actuellement en cours.

La Mutuelle générale de l'éducation nationale (MGEN) soutient la recherche en santé aux côtés de l'Inserm depuis environ vingt ans. En 2005, la MGEN a poursuivi le financement d'une expertise collective sur les troubles de la voix chez les enseignants. Elle participe à de vastes enquêtes épidémiologiques en cours, comme la cohorte E3N sur les facteurs de risque des cancers féminins qu'elle finance. La mutuelle soutient financièrement quatre nouveaux projets de recherche en 2005, sur le dépistage des troubles du langage chez l'enfant, sur

l'évaluation du risque lié à la prise de médicaments pendant la grossesse, sur la relation entre la prise de traitements hormonaux substitutifs et le risque d'ostéoporose, sur l'analyse de la prescription des

généralistes. La MGEN a permis, par son soutien, la réalisation d'un rapport d'experts sur le diagnostic prénatal et demeure un partenaire fidèle du réseau Inserm Jeunes.

Projets financés par la MGEN

Titre	Coordinateur de l'essai	Unité de rattachement
Dyslexie de développement : évaluation en IRM fonctionnelle de la valeur pronostique et thérapeutique de différents programmes de rééducation	Jean-François Demonet	Unité Inserm 455
SNAC (<i>study of nomegestrol acetate on coagulation</i>) : étude de l'impact de l'acétate de nomégestrol sur la coagulation sanguine chez les femmes ménopausées	Pierre-Yves Scarabin	Unité Inserm 258
Neuropsychologie et neuro-anatomie fonctionnelle du syndrome de stress post-traumatique : déficits mnésiques et bases neurobiologiques	Bérangère Guillery-Girard	E218
Étude des facteurs de vulnérabilité (cliniques, environnementaux et génétiques) aux conduites suicidaires	Bruno Giros	Unité Inserm 513
Épilepsie de l'enfant : analyse des diagnostics spécifiques, de leurs aspects thérapeutiques et de l'intégration scolaire qui résulte de la cohorte suivie à l'hôpital Robert-Debré. Projet d'épidémiologie clinique	Alexis Arzimanoglou	CIC Robert-Debré

ASSOCIATIONS



L'Inserm développe activement une politique d'ouverture, de dialogue et de partenariat avec les associations de malades, de personnes handicapées et leurs familles. Un dispositif s'appuyant sur le groupe de réflexion avec les associations de malades (Gram), et la mission Inserm associations a été mis en place.

Les quatre chantiers prioritaires définis en 2004 ont été poursuivis en 2005 et se sont traduits par de nombreuses actions :

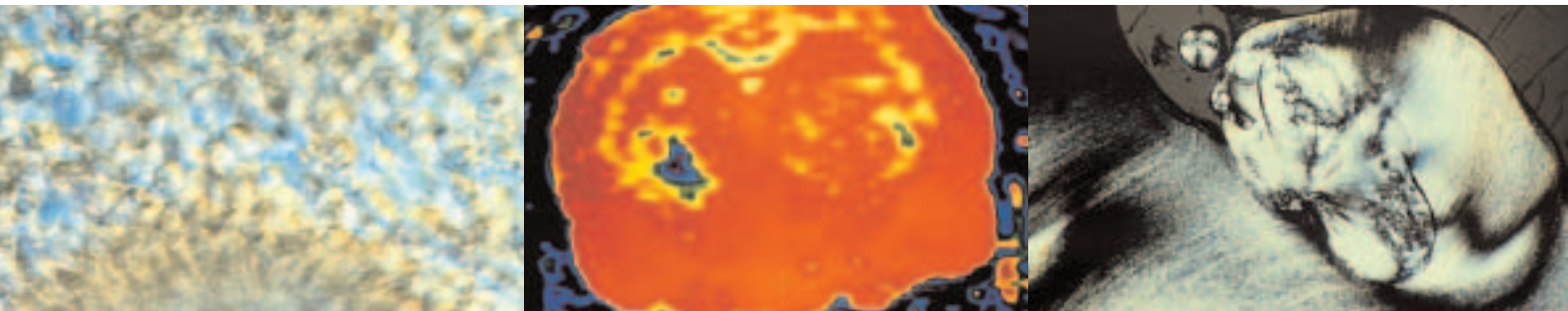
- la participation des associations aux comités et groupes de travail de l'Inserm a abouti à l'intégration de sept associations dans les trois programmes nationaux de recherche (PNR) maladies cardiovasculaires, maladies ostéo-articulaires et diabète. Quatre expertises collectives de l'Inserm ont également donné lieu à des réunions de travail en amont, et lors de la diffusion des rapports, sur les thèmes suivants : l'autopsie psychologique du suicide, pronostics des cancers, troubles des apprentissages, tests génétiques ;
- le Gram est devenu le groupe support du Comité d'orientation stratégique et de suivi des essais cliniques (Cossec), qui intégrera les associations dans ses différents groupes transversaux ;
- l'amplification du programme de formation par la poursuite du cycle « lecture du protocole de recherche clinique » et le lancement du cycle « information bio-

médicale sur le web », dans le cadre d'un partenariat avec le Leem, Eurordis et la Fédération européenne des maladies rares ; au total, 17 sessions de formation ont rassemblé 260 personnes ;

- le développement de la base Inserm associations, qui regroupe 420 associations dont 80 fédérations européennes documentées dans le cadre du contrat européen CIPAST, *Citizen participation in science and technology*.

La troisième rencontre annuelle a réuni 120 représentants d'associations et a donné l'occasion à Alain Vanvossel, directeur de la division des maladies graves de la Direction de la recherche européenne, de présenter la politique d'ouverture vers les associations de malades du 7^e PCRD.

ORGANISMES DE RECHERCHE



L'Inserm et l'Institut national d'études démographiques (INED) poursuivent une collaboration centrée notamment sur l'enregistrement des causes médicales d'interruption volontaire de grossesse avec la Drees et l'utilisation des données de mortalité différentielle par catégories socio-professionnelles avec l'Insee. Il est partenaire de l'Institut virtuel de recherches en santé publique. En 2005, il s'associe à l'InVS, l'Inserm, l'Insee, la DEP, la Drees et la DGS pour la mise en place d'une cohorte d'enfants dans le cadre du Plan Santé-Environnement. L'Inserm et l'Institut Gustave-Roussy (IGR) ont signé une convention-cadre le 29 mars 2005 qui prévoit différentes modalités de coopération dans la recherche en cancérologie, dont le soutien conjoint à des unités mixtes de recherche.

Par ailleurs, l'Inserm a conclu en 2005 un nouvel accord cadre permettant d'envisager une mixité avec l'École pratique des hautes études (EPHE) pour certaines unités fortement soutenues par cet établissement.

CNRS

L'Inserm et le CNRS sont associés sur de nombreux programmes communs, tels que le groupe de travail sur le handicap et le Programme national de recherche sur le diabète (PNRD). En 2005, le CNRS, l'Inria et l'Inserm ont lancé un appel à projets conjoint « Santé, information et technologies ». Huit projets ont été sélectionnés pour un financement total à hauteur de 605 k€, avec attribution de trois CDD pour post-doctorants.

CEA

Le CEA est partenaire du programme Toxicologie nucléaire environnementale avec l'Inra et le CNRS.

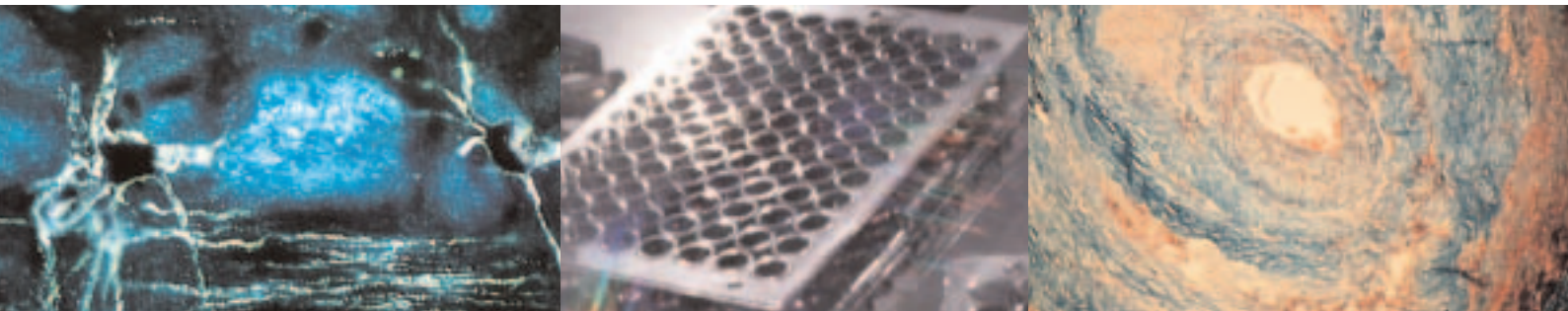
Inra

L'Inra est partenaire du Programme national de recherche en nutrition humaine (PRNH).

Inria

En 2005, l'Inria a lancé avec le CNRS et l'Inserm l'appel à projets « Santé, information et technologies » mentionné précédemment.

INDUSTRIE



Groupes pharmaceutiques, industriels

En 2004, l'Inserm et Inserm-Transfert SA ont mis en place de nombreux comités de coordination avec les grands groupes ou entreprises pharmaceutiques visant à trouver des axes de partenariats et à développer des alliances stratégiques. L'Inserm et Inserm-Transfert SA ont rencontré Bayer Pharma, Servier, LEO Pharma, Serono, le Leem, Amgen, AstraZeneca. Ces comités de coordination sont organisés une fois par an. L'Inserm et Inserm-Transfert SA ont souhaité, en 2005, réorganiser ces rencontres avec tous leurs partenaires industriels.

Développement du partenariat public-privé

Les entreprises du médicament (Leem)

Une convention-cadre et des conventions particulières qui en découlent ont été signées dans le domaine des maladies rares avec le service commun - qui développe la base de données Orphanet® et le GIS - Institut des maladies rares. Les entreprises du médicament (Leem) ont également participé à l'organisation d'un séminaire sur les biomarqueurs de la plaque instable. Des ateliers de travail ont mené une réflexion sur la réalisation d'une cohorte prospective permettant de mettre en

évidence des marqueurs prédictifs ou de diagnostic du syndrome coronarien aigu. Il a été proposé de mettre en place un centre de bioressources permettant de stocker un grand nombre d'échantillons biologiques associés à des données cliniques et paracliniques.

Affymetrix travaille avec l'Inserm à une convention de partenariat pour la mise en place d'une plateforme de pharmacogénétique. Elle prévoit le développement d'une puce de 5 000 SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*). Cet outil global, propriété de l'Inserm, sera mis à la disposition de différents réseaux de pharmacogénétique (anticancéreux, organes/auto-immunité, greffe de moelle, etc.).

Amgen

L'Inserm, en partenariat avec Amgen et Inserm-Transfert SA, poursuit un programme de recherche clinique au sein du CIC de Robert-Debré de l'AP-HP, en collaboration avec l'unité Inserm 690, visant le traitement d'une maladie orpheline chez l'enfant : le diabète lipodystrophique. Parallèlement, l'Inserm est le promoteur d'un essai portant sur le traitement de patients atteints de lipodystrophies avec déficience en leptine, toujours en partenariat avec Amgen et Inserm-Transfert SA. Cet essai est réalisé en collaboration avec le

CIC Saint-Louis de l'AP-HP. Amgen a également contribué au financement d'une réunion du Club de thérapie cellulaire et vaccino-logie. Amgen participe au comité d'orientation stratégique du Programme national de recherche sur les maladies ostéo-articulaires (PRO-A).

AstraZeneca soutient le projet de recherche de Stéphane Laurent (unité Inserm 652 et CIC 9201) sur les caractéristiques mécaniques et structurelles de la plaque carotidienne, retenu par le Cossec.

Baxter

Un projet de convention de recherche dont l'Inserm serait le promoteur est en cours d'élaboration. Les objectifs de cette étude exploratoire, réalisée au CIC de Bordeaux, portent sur l'évaluation de la performance, l'efficacité clinique et la sécurité du substitut osseux TRICOS™ dans la régénération d'un os fonctionnel.

Bristol-Myers Squibb participe au comité d'orientation stratégique du Programme de recherche sur les maladies cardiovasculaires (PNRC).

Ely Lilly soutient l'étude Centred de Dominique Simon (unité Inserm 258) retenu par le Cossec. L'étude a pour objectif de préciser la prévalence des complica-

tions du diabète en France et les déterminants de ces complications. Ely Lilly participe également au comité d'orientation stratégique du Programme national de recherche sur le diabète (PNRD).

GlaxoSmithKline contribue à la mise en place d'un projet d'étude de l'effet de la niacine sur le métabolisme lipidique. La société participe aussi au comité d'orientation stratégique du Programme national de recherche sur le diabète (PNRD) et sur les maladies cardiovasculaires (PNRC).

L'Institut de recherche Pierre-Fabre participe au comité d'orientation stratégique des Programmes nationaux de recherche sur le diabète (PNRD) et sur les maladies cardiovasculaires (PNRC).

Ipsen

Avec l'Inserm, Ipsen engage un nouveau programme de recherche dans le domaine de l'oncologie. Ce nouveau programme ambitieux s'ajoute aux accords déjà signés les années précédentes. Sur la base d'une découverte fondamentale de l'Inserm protégée par un brevet, cet accord permettra de développer une nouvelle molécule recombinante, un antagoniste de la prolactine, dans le domaine de la lutte contre le cancer de la prostate et du sein.

Novartis

Un partenariat de recherche prévoit le financement et la fourniture de médicaments sur un essai thérapeutique de phase II ouvert, multicentrique, sans bénéfice individuel direct, de traitement néoadjuvant par Glivec® dans les dermatofibrosarcomes de Darier-Ferrand dont l'Inserm est promoteur. Il est réalisé au sein du CIC

de Saint-Louis de l'AP-HP. Un second partenariat est en cours. Il porte sur un essai de phase II qui étudie l'évaluation de la sandostatine dans le traitement de la fibrose pulmonaire.

Novartis participe au comité d'orientation stratégique des programmes nationaux de recherche sur le diabète (PNRD) et sur les maladies cardiovasculaires (PNRC).

Novonordisk a signé avec l'Inserm une convention de fourniture de médicaments. Il s'agit d'un projet porté par Pierre Bougnères sur une proposition de traitement par hormone de croissance d'enfants atteints de rachitisme hypophosphatémique familial.

Procter & Gamble

Une convention est en cours sur la fourniture de médicament dans une recherche sur une maladie rare dont l'Inserm est le promoteur.

Sanofi-Aventis participe au comité d'orientation stratégique du Programme national de recherche sur le diabète (PNRD).

Servier

Une convention de recherche Inserm/IRIS/ADIR est élaborée. Elle concerne l'évaluation d'un médicament en développement dans leur laboratoire, sur les patients MCI, avec la collaboration de l'unité de Francis Eustache (E 218). Servier participe au comité d'orientation stratégique des Programmes nationaux de recherche sur les maladies ostéo-articulaires (PRO-A), les maladies cardiovasculaires (PNRC) et le diabète (PNRD).

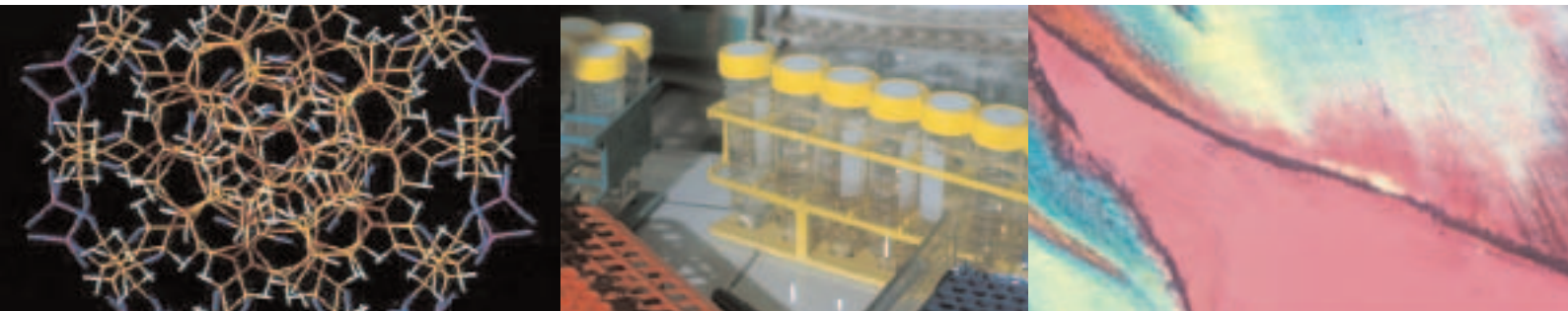
Takeda

Une convention de fourniture de médicaments dans le projet « Essai thérapeutique comparatif de deux traitements pharmacologiques dans la pédophilie » a été signée. Takeda participe au comité d'orientation stratégique du Programme national de recherche sur le diabète (PNRD).

Électricité de France (EDF), Gaz de France (GDF)

L'Inserm a poursuivi sa collaboration avec EDF-GDF et la Cnam-TS dans le cadre de la Cohorte Gazel, pour l'étude des facteurs de risque environnementaux et biologiques sur plus de 20 000 personnes volontaires d'EDF-GDF, suivies depuis 1989.

COMITÉS D'INTERFACE ET SOCIÉTÉS MÉDICALES SPÉCIALISÉES



L'Inserm renforce le rôle des comités d'interface, destinés à rapprocher chercheurs et cliniciens représentant les sociétés médicales de diverses spécialités, au travers d'échanges réguliers assurant ainsi le continuum recherche fondamentale, pratique clinique.

Dès 2004, l'Inserm avait fortement incité ces comités à jouer une part très active dans les réflexions sur la mise en place des Programmes nationaux de recherche, notamment dans les domaines suivants : maladies cardiovasculaires, diabète et maladies métaboliques, maladies ostéo-articulaires

et nutrition. En 2005, trois nouveaux Programmes nationaux se mettent en place avec la contribution des comités endocrinologie, reproduction, dermatologie et gastro-entéro-hépatologie. Par ailleurs, ces comités ont été impliqués dans la formation de réseaux de recherche clinique.

POLITIQUE DE SITE

81 CENTRES DE RECHERCHE

81 POLITIQUE D'ÉMERGENCE
ET ATTRACTIVITÉ

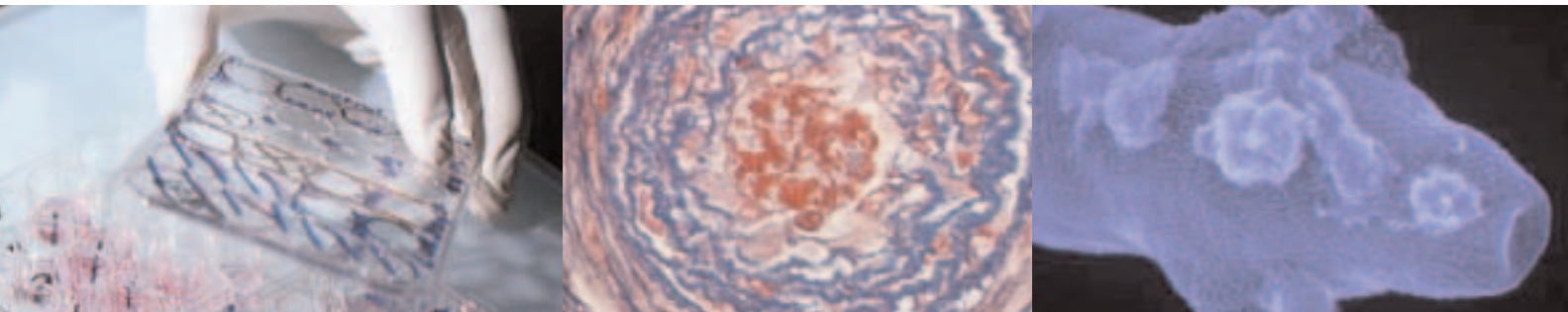
84 PÔLES DE COMPÉTITIVITÉ

85 CANCÉROPÔLES



CENTRES DE RECHERCHE

L'Inserm poursuit une politique de structuration des sites par l'accompagnement à la constitution de centres de recherche mixtes avec l'université, voire avec d'autres EPST, ancrés en lien avec l'hôpital (CHU ou CLCC). Ces regroupements d'unités de recherche atteignent une masse critique de plus de 100 personnes (le plus souvent 150 à 350 personnes), visible et attractive, dotée d'une vraie politique scientifique.



Lors de la session d'évaluation 2005, un nouveau centre de recherche a été créé, portant à dix le nombre total de centres de recherche. Cette unité Inserm 773, intitulée

Centre de recherche biomédicale Bichat-Beaujon, est implantée au CHU Bichat à Paris. Treize autres demandes ont été déposées en octobre 2005 pour des créations de

centres. Poursuivant sa politique incitative en ce domaine, l'Inserm a consacré vingt-trois ITA aux centres de recherche lors de l'arbitrage intervenu fin 2005.

POLITIQUE D'ÉMERGENCE ET ATTRACTIVITÉ

La politique d'émergence de l'Inserm se concrétise par de nombreux outils : programmes Avenir, contrats ESPRI, bourses doctorales et post-doctorales cofinancées par les régions. Cette stratégie se double d'un renforcement de l'attractivité, en partenariat avec les CHU, les universités et les collectivités territoriales, visant à séduire de jeunes chercheurs ou de jeunes équipes de haute qualité.

Politique d'émergence

Afin de maintenir une dynamique permettant de renouveler les forces vives en santé publique et recherche biomédicale, la politique d'émergence est poursuivie à travers les programmes Avenir et l'installation d'équipes soutenues par la région et par l'Inserm.

Ainsi, entre 2002 et 2005, 18 contrats ESPRI ont été mis en place dans onze régions différentes. Parmi eux, deux sont devenus des unités de recherche

Inserm/université. Quatre ont déposé une demande de création d'unité durant cette même période. L'année 2005 à elle seule a vu la création de cinq contrats ESPRI.

Les régions participent à la mise en œuvre de la politique d'émergence de l'Inserm, en appuyant plus particulièrement deux actions :

- le soutien aux jeunes chercheurs par le cofinancement de bourses doctorales (file active de 97 bourses en 2005, avec 17 régions impliquées). Vingt-neuf nouvel-

les bourses ont été attribuées en 2005 ;

- la participation de 7 régions au programme Avenir à travers le financement ou le cofinancement de bourses doctorales et post-doctorales, de personnel technique et d'équipement.

Attractivité

Les efforts de structuration ne se conçoivent et ne se réalisent effectivement que dans le cadre d'une concertation à la fois étroite et durable avec les partenaires natu-

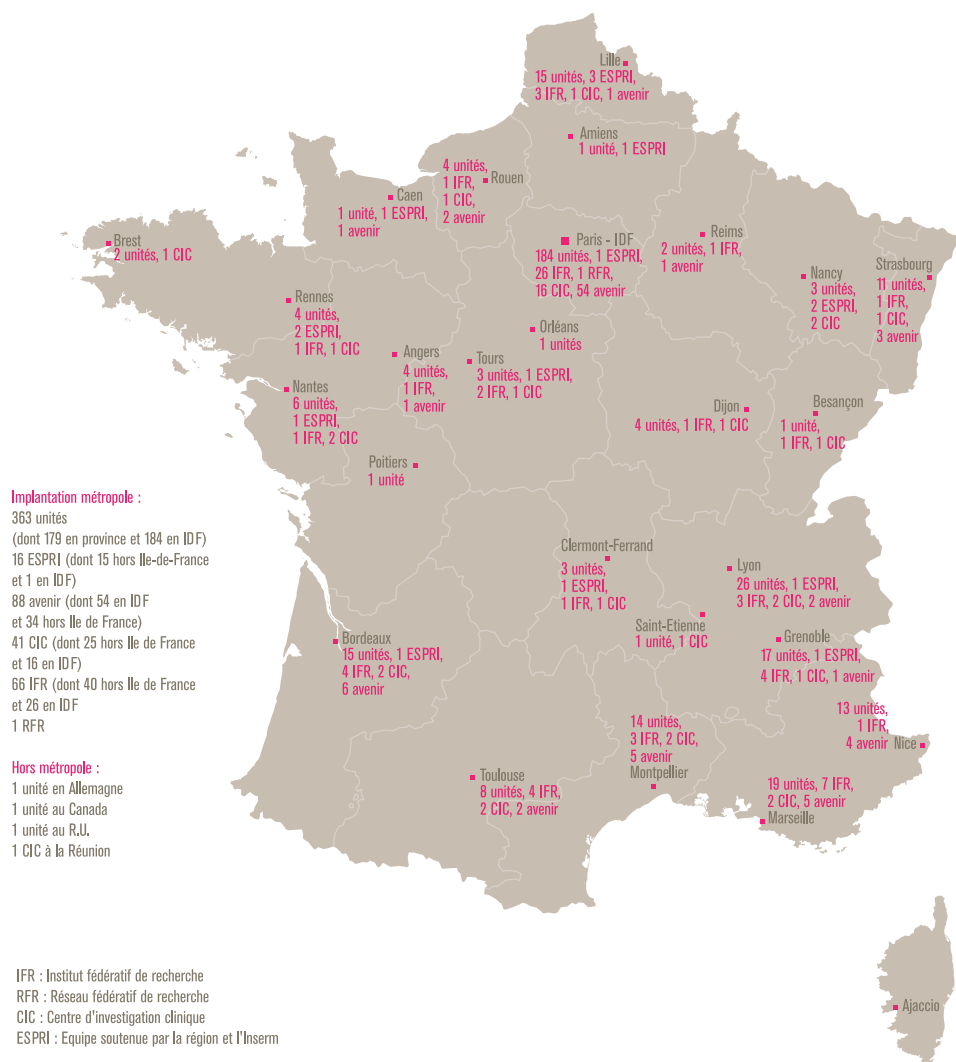
rels de l'Inserm, au premier rang desquels les universités et les CHU, ainsi qu'avec les collectivités.

Dans ce contexte, l'Inserm coordonne des démarches d'attractivité, en lançant notamment des appels internationaux à candidatures pour l'implantation de jeunes équipes ou de jeunes chercheurs talentueux dans ses centres d'excellence ou en émergence. L'Inserm contribue aussi à la mise en place de chaires d'excellence ANR ou régionales, pour chercheurs dits « juniors » ou « seniors ».

En 2005, l'Inserm a accompagné deux appels à candidatures internationaux (Paris-Lariboisière et Nice, Centre de recherche méditerranéen de médecine moléculaire, C3M). L'Institut a conforté l'installation d'unités de recherche à Paris (Pitié-Salpêtrière, unité Inserm 787 Groupe Myologie, dirigée par David Sassoon, avec l'université Pierre-et-Marie-Curie et l'AFM, ainsi qu'avec le soutien de l'AP-HP) et à Strasbourg (unité Inserm 748 Pathogénie de l'infection par le virus de l'hépatite C, dirigée par Thomas Baumert, avec l'université Louis-Pasteur et

FAITS ET CHIFFRES

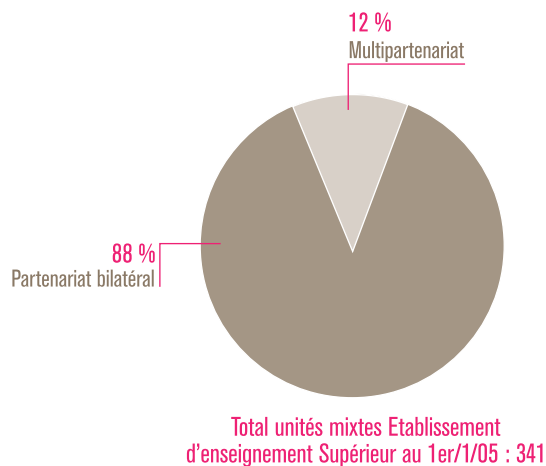
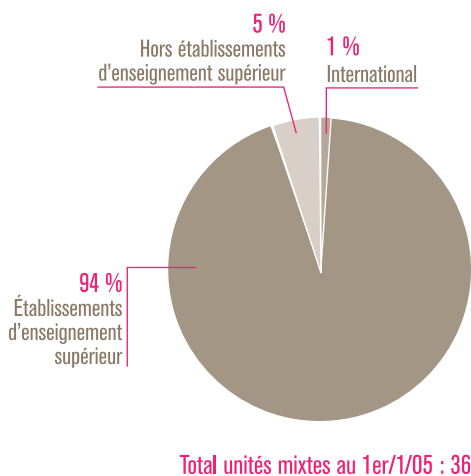
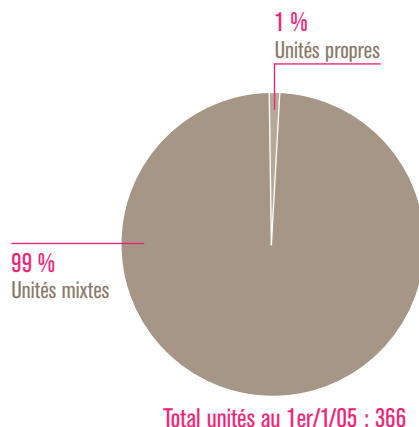
Sur 366 unités (2005), 3 relèvent d'un partenariat européen et international, 362 (soit 99 % des unités) sont mixtes avec un établissement d'enseignement supérieur ou autres organismes et établissements de recherche (CNRS, Inra, Institut Pasteur, CEA, IGR, Institut Curie...); 341 sont mixtes avec un établissement d'enseignement supérieur (soit 93 %); 41 unités (11 % des 366) sont créées sous un sceau multipartenarial.



l'appui des hôpitaux universitaires de Strasbourg). Ces démarches comportent la constitution concertée entre partenaires d'un « package » offert aux meilleurs candidats, fondé sur un volet carrière (concours DR externe ou poste hospitalo-universitaire), un volet installation (aménagement et équipement) et l'accès aux programmes Avenir, CDD jeunes chercheurs et aux chaires d'excellence.

En 2005, l'Inserm a ainsi accompagné trois lauréats à une chaire d'excellence, junior ou senior de l'ANR :

- Thomas Baumert,
- Jeremy Luban,
- Moïse Devarieux.



Quelques faits et chiffres : le partenariat avec les CHU

- Dans le cadre de l'ordonnance relative à la nouvelle gouvernance des CHU et la remise à plat des relations entre l'hôpital et l'université, l'Inserm joue un rôle clé comme troisième composante, représentant les EPST pour la recherche biomédicale. Un projet de décret, doit officialiser la place de l'Inserm au sein des CCR, désormais intitulés « Comités en matière de recherche biomédicale et en santé publique ».
- L'Inserm accentue la mise en place d'un partenariat concerté avec les universités partenaires de la mixité, au travers d'échanges d'informations le plus en amont possible, relatifs aux moyens humains et matériels attribués par chacun, à la gestion des contrats, aux règles de publications. Le but est de mettre en œuvre une politique de site concertée, impliquant également les CHU, partenaires naturels de l'Inserm. En 2005 l'Inserm a signé deux nouveaux accords-cadres avec les universités d'Aix-Marseille II (25 mai 2005) et d'Orléans (19 mai 2005).

PÔLES DE COMPÉTITIVITÉ

Les pôles de compétitivité, lancés en 2004 par le gouvernement, rassemblent des entreprises, des établissements de formation et des laboratoires de recherche. L'Inserm s'est impliqué directement dans la création de huit pôles à orientation biologie-santé, implantés dans huit régions différentes. Plus de 50 % des équipes Inserm travaillent, à divers titres, dans ces pôles.



Le CIADT du 12 juillet 2005 a ainsi officialisé la labellisation de 67 pôles de compétitivité, dont huit à orientation biologie-santé : Meditech Santé (Ile-de-France) et LyonBiopôle (Rhône-Alpes)

sont qualifiés de pôles de dimension mondiale ; Innovation thérapeutique (Alsace) est un pôle à vocation mondiale. Les autres pôles à dominante santé sont : Biothérapie (Pays-de-la-Loire), Bio Cancer (Midi-

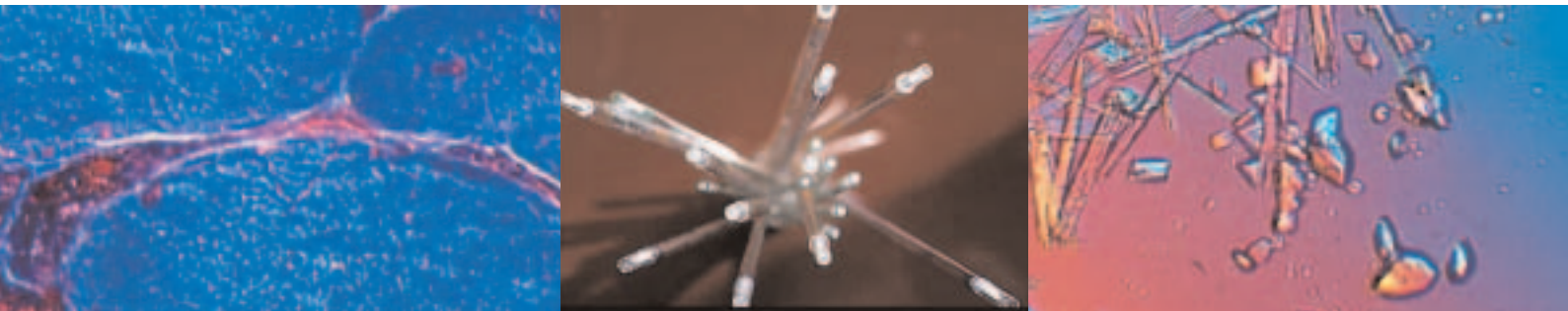
Pyrénées), Q@limed (Languedoc-Roussillon), Nutrition Longévité Santé (Nord-Pas-de-Calais) et Prod'Innov (Aquitaine).

Impliqué dans la genèse même de certains de ces huit pôles, l'Inserm est membre fondateur ou associé de chacun d'entre eux et participe activement aux comités thématiques et stratégiques au sein des instances de gouvernance.

Des formations de recherche de l'Inserm ont participé à six des huit projets retenus en 2005 pour un financement par le ministère de l'Industrie, après labellisation par les pôles de compétitivité Meditech Santé et LyonBiopôle.



CANCÉROPOLES



Les sept cancéropôles, créés à l'initiative des ministères en charge de la recherche et de la santé en 2003, ont vocation à stimuler les interfaces entre la recherche, les activités de soins et de recherche clinique et l'industrie.

L'Inserm y joue un rôle déterminant tant par la participation de ses équipes aux projets (la moitié des forces de recherche de l'Inserm impliquée à divers titres dans la thématique cancer) que par le pilotage de ces structures, dont plus de la moitié des porteurs dirigent ou sont au profil d'une unité Inserm.

En 2005, les équipes Inserm sont bénéficiaires de 50 % des projets retenus par l'INCa pour un financement dans les catégories suivantes d'appels d'offres : projets libres, réseaux (dont réseaux de sciences humaines). La même année, l'Inserm a par ailleurs lancé avec l'INCa une action conjointe visant au recrutement de chercheurs français et étrangers de haut niveau.

Une politique volontariste dans les départements et territoires d'outre-mer

La Réunion

Suite à sa création en 2004, le CIC-EC a mis en œuvre, en s'appuyant sur les deux hôpitaux de Saint-Pierre et de Saint-Denis, sur l'Union régionale de médecins libéraux (URML) et sur le soutien de l'Inserm, un ambitieux programme de santé publique en particulier sur des thématiques relatives au diabète de type II et à la nutrition.

L'Inserm accompagne deux autres équipes locales (l'une hospitalière et l'autre universitaire) et favorise les rapprochements et les collaborations avec des unités métropolitaines qui travaillent sur le métabolisme des adipocytes et sur la génétique des maladies rares.

La Guadeloupe

L'Inserm est présent avec l'unité 458 (Paris VII, université Antilles-Guyane, Inserm) dont les travaux sont presque totalement dédiés à la drépanocytose. Cette structure localisée au CHU de Pointe-à-Pitre continuera de développer une recherche en parfaite cohérence avec le Centre de la drépanocytose Guy-Mérault (prévention et dépistage) également situé au sein du CHU.

En outre, l'Inserm a mis en place le financement d'un contrat d'interface pour une jeune praticienne hospitalière dont l'activité de recherche, en collaboration étroite avec des équipes de la Pitié-Salpêtrière à Paris, est centrée sur les maladies neurodégénératives (Parkinson).

La Martinique

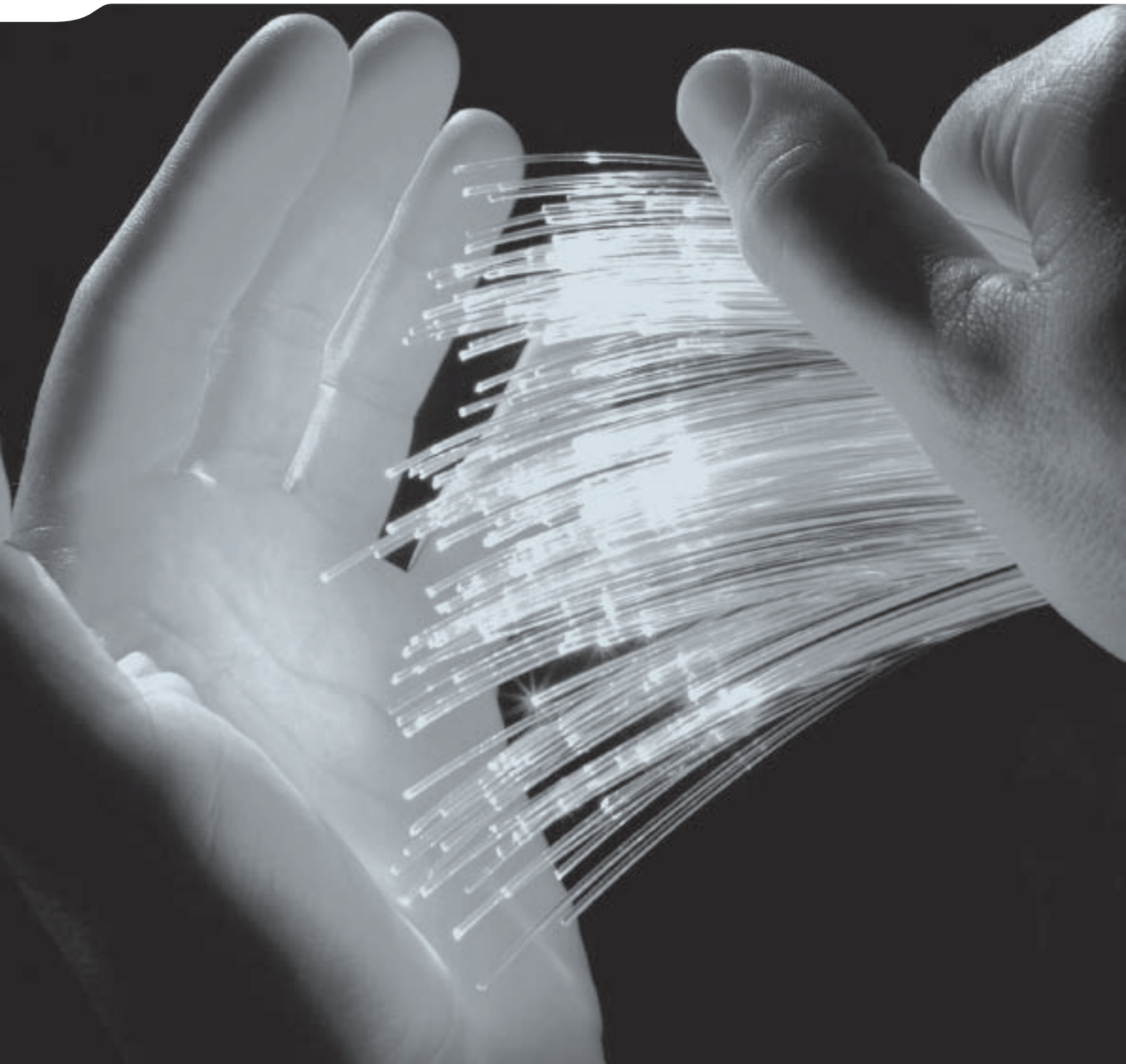
Au sein du CHU de Fort-de-France, une équipe d'accueil développe une activité de recherche bipolaire en rétrovirologie (HTL V1) et sur certaines maladies neurologiques (sclérose en plaques). Cette équipe antillaise a été rejointe par deux jeunes doctorants lyonnais formés dans l'unité Inserm 433 et par un jeune chercheur venant de l'unité Inserm 532.

Pour La Réunion et la Guadeloupe, la mise en place, à l'initiative de l'Inserm, de comités de coordination pour la recherche médicale et en santé (CCR) a permis un rapprochement significatif entre les mondes universitaire et hospitalier.

DÉVELOPPEMENT INTERNATIONAL

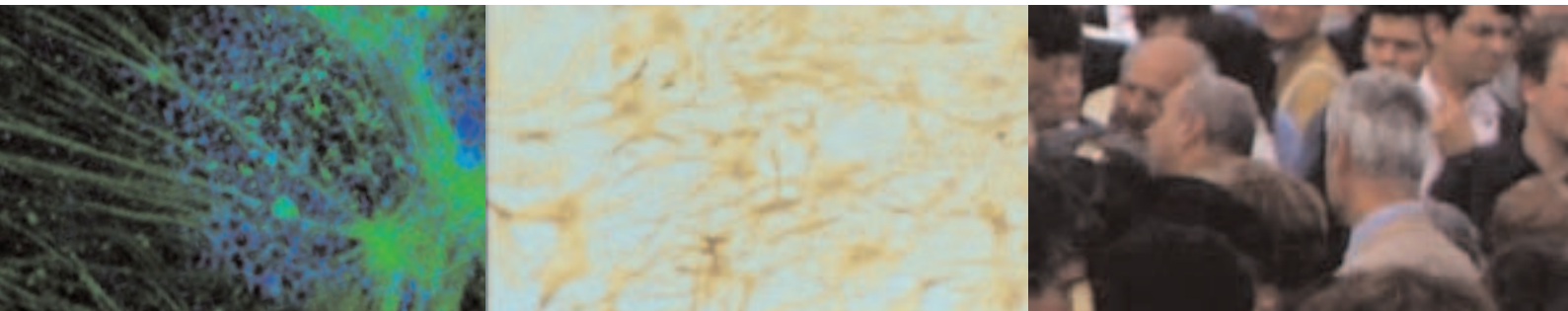
87 OUVERTURE À L'EUROPE

92 OUVERTURE À L'INTERNATIONAL



OUVERTURE À L'EUROPE

L'intégration de la politique européenne au sein de l'Institut s'est traduite en 2004 par l'individualisation au sein des affaires internationales d'un service de la politique européenne. Le rapprochement des politiques régionale et européenne a conduit en mai 2005 à fusionner les deux services existants en un Département de la politique régionale et européenne (DPRE).



Les principaux objectifs du DPRE fixés par la direction générale sont :

- d'optimiser l'intégration de la politique d'ouverture sur l'Europe et d'appropriation de la démarche de projets européens au sein des sites ;
- de renforcer les coopérations bilatérales et la mobilité des chercheurs en Europe, jusqu'à la constitution de laboratoires européens associés, voire d'unités mixtes hors France ;
- d'accentuer par la mutualisation de compétences et la constitution de réseaux les synergies avec les partenaires de l'Inserm en recherche biomédicale, pour le développement d'une politique européenne concertée et plus performante en région avec les universités, les hôpitaux, les autres EPST et avec l'appui des collectivités territoriales ;
- de poursuivre les actions transversales de la cellule Europe, mettant en commun les compétences complémentaires des départements du siège de l'Inserm, des ADR et d'Inserm-Transfert SA pour le montage, la gestion et le suivi des projets européens.

En 2005, l'accompagnement des chercheurs à la coordination et à la participation de projets européens s'est poursuivi, en étroite collaboration avec Inserm-Transfert SA. Dans les axes de réflexion

entrant dans ses compétences, l'Inserm s'est aussi activement impliqué à la définition des priorités de recherche ainsi qu'à l'élaboration des règles de participation qui accompagnent la préparation du septième PCRD (2007-2013). De plus, l'élan donné au développement d'une politique de site au-delà de nos frontières s'est poursuivi. La constitution de projets de laboratoires européens associés a soutenu une vraie dynamique d'échanges de chercheurs et de définition d'objectifs conjoints et complémentaires dans la durée.

Coopération multilatérale

Dans le cadre des initiatives du sixième PCRD, l'année 2005 a vu la reconnaissance de onze nouveaux projets dont huit à coordination Inserm. L'étroite coordination entre Inserm-Transfert SA et l'Inserm pour l'aide à la préparation et le management de projets européens permet à l'Institut de participer à 99 projets européens. Au 31 décembre 2005, l'Inserm coordonne 25 projets : 5 réseaux d'excellence, 4 projets intégrés, 12 projets de recherche spécifique ciblés et 4 actions de soutien spécifique.

Dans le cadre des projets entre les partenaires académiques et industriels européens, Inserm-Transfert SA travaille avec le Département de valorisation et de transfert

de technologies de l'Inserm afin de mettre en place et négocier les accords de consortium. En 2005, le Département de valorisation et de transfert de technologies a participé à la négociation de 50 accords de consortium, rassemblant environ 400 universités, centres hospitalo-universitaires ou instituts de recherche européens et près d'une centaine d'industriels.

Projets européens coordonnés scientifiquement par l'Inserm et managés par Inserm-Transfert SA

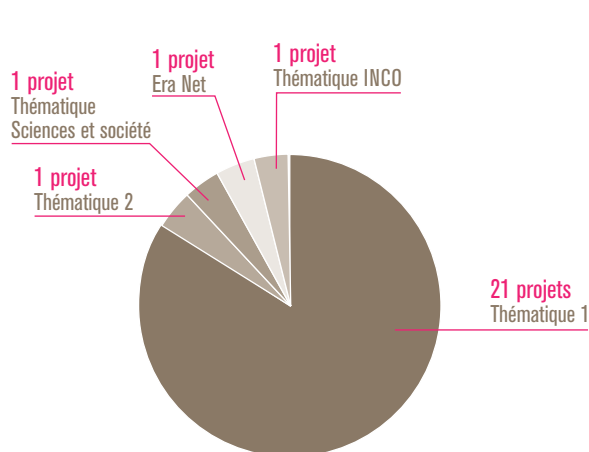
Projet	Type	EC contribution (millions d'euros)	Durée (années)	Coordinateur scientifique
Virgil	NoE	9	4	T. Zoulim, Unité Inserm 271
EVGN	NoE	9	5	A. Tedgui, Unité Inserm 689
EMBIC	NoE	7,4	4	G. Chaouat, Unité Inserm 131
Myores	NoE	12,5	5	K. Jagla, Unité Inserm 384
Genostem	IP	8,8	4	C. Jorgensen, Unité Inserm 475
EuroHear	IP	12	4	C. Petit, Unité Inserm 587
EVI-Genoret	IP	10	4	J. Sahel, Unité Inserm 592
ATD	STREP	2,3	3	D. Gautheret, Unité Inserm 206
Cobra	STREP	2,99	3	L. Gutmann, Unité Inserm 655
Neuprocf	STREP	2,35	3	A. Edelman, Unité Inserm 467
Skintherapy	STREP	2,08	3	G. Meneguzzi, Unité Inserm 634
Moleda	STREP	2,45	3	D. Scherman, Unité Inserm 266
Therapeuskin	STREP	1,54	3	A. Hovnanian, Unité Inserm 563
PILDU	STREP	2,35	3	N. Bajos, Unité Inserm 569
Signalling & Traffic	STREP	1,5	3	T. Gali, Unité Inserm 536
Rescue	STREP	2,7	3	A. Privat, Unité Inserm 583
Nano4drug	STREP	2,45	3	P. Cumi, Unité Inserm 706

NoE : réseau d'excellence. IP : projet intégré. STREP : projet de recherche spécifique ciblé

Forte du savoir-faire acquis avec l'Inserm, Inserm-Transfert SA coordonne également 4 autres projets européens dont le coordonnateur scientifique n'est pas l'Inserm. Cette étroite articulation entre Inserm-Transfert SA et le Département de la politique régionale et européenne (DPRE) de l'Inserm permet d'optimiser l'aide apportée aux chercheurs dans les domaines de la préparation et du management des projets européens.

Projets européens non coordonnés scientifiquement par l'Inserm et managés par Inserm-Transfert SA

Projet	Type	Budget (millions d'euros)	Durée (années)	Coordinateur scientifique
Neurone	NoE	8,3	4	Université de Cambridge (Royaume-Uni)
GALEN	NoE	12	5	Université de Gant (Belgique)
SARS-DTV	STREP	2,4	3	CHU de Leiden (Pays-Bas)
Trylediag	STREP	2,39	4	Institut de médecine tropicale (Belgique)



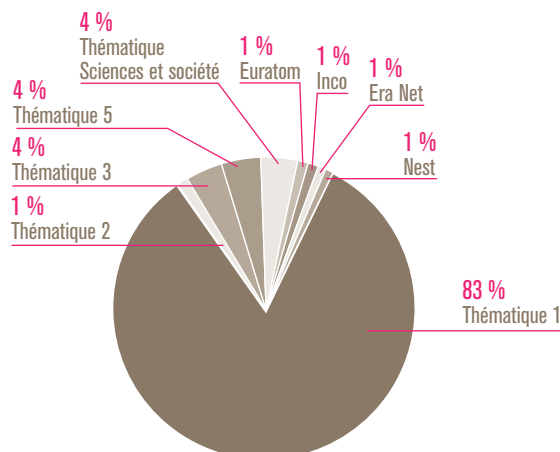
Thématique 1
Sciences de la vie
Génomique et biotechnologie
de la santé : 21 projets

Thématique 2
Technologies de la société
de l'information : 1 projet

Thématique
Sciences et société :
1 projet

Thématique INCO :
1 projet coordonné
par l'Inserm

Era Net :
1 projet coordonné
par l'Inserm



Thématique 1
Sciences de la vie
Génomique et biotechnologie
de la santé : 82 projets

Thématique 2
Technologies de la société
de l'information : 1 projet

Thématique 3
Nanotechnologies : 4 projets
Thématique 5
Sûreté alimentaire : 4 projets

Thématique
Sciences et société :
4 projets

Thématique Euratom :
1 projet

Thématique INCO :
1 projet

Era Net :
1 projet

Nest :
1 projet

Bilan des projets coordonnés par l'Inserm dans le 6^e PCRD en 2005
(soit 25 projets)

Projets financés UE : 241

Projets coordonnés par la France : 40

Projets coordonnés par l'Inserm : 17

Bilan de la participation Inserm au 6^e PCRD en 2005 (soit 99 projets)

Septième PCRD (2007-2013)

Parallèlement à la mise en place du management des nouveaux projets à coordination Inserm, l'année 2005 a vu l'Institut s'impliquer activement dans la préparation de la mise en œuvre du septième PCRD. Il s'est notamment fait l'écho de la communauté scientifique et de ses propres orientations stratégiques en matière d'infrastructures dédiées à la recherche biomédicale et à la recherche clinique, de mesures d'incitation à la mobilité et de définition du contenu des programmes spécifiques. Une attention particulière a été donnée aux points suivants, qui sont au cœur des missions de l'Inserm :

- prise en compte de la priorité thématique « Santé » parmi les autres priorités thématiques du programme spécifique « Coopération » ;
- intégration du champ de la recherche biomédicale et de la recherche clinique dans les programmes destinés à soutenir les infrastructures de recherche au sein du programme spécifique « Capacités », principalement et au travers de la démarche ESFRI ;
- soutien à la plateforme technologique européenne *Innovative medicines for citizens in Europe* (médicaments innovants pour les citoyens européens). L'Inserm, en tant qu'organisme représentant la France au

sein du groupe des représentants des États-membres, a animé la réflexion menée avec ses partenaires académiques français et fédéré les initiatives et positions adoptées par ces mêmes partenaires. Il a veillé à intégrer cette action dans le cadre de celles menées par les partenaires industriels impliqués dans le cadre de ce partenariat public-privé, fondement des plateformes technologiques européennes ;

- participation active à la réflexion sur la pérennisation éventuelle des réseaux d'excellence soutenus dans le cadre du sixième PCRD. Ces instruments seront de nouveau utilisés pour la mise en œuvre des activités du septième PCRD ;

- prise de position à la réflexion sur le Conseil européen de la recherche (ERC) dans le cadre du programme spécifique « Idées » ;
- concernant la mobilité et l'attractivité des chercheurs, promotion des dispositifs développés et mis en place à l'Inserm (programme Avenir, contrat d'interface international) dans le cadre des actions Marie-Curie du programme spécifique « Personnes » du prochain PCRD.
- Enfin, l'Inserm a renforcé son implication et celle de ses partenaires, au travers de l'Institut virtuel de recherche en santé publique (IVRSP), dans les activités développées par le programme-cadre européen de santé publique (2003-2008), coordonné par la direction générale Sanco de la Commission européenne.

EURYI

L'Inserm participe au programme EURYI (*European Young Investigators Awards*), prix prestigieux porté par les responsables d'organismes de recherche européens (EUROHORCs), 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 scientifique en leur offrant l'opportunité de constituer une équipe de grande visibilité internationale. En 2005, trois nouveaux lauréats de ce programme ont été récompensés, soit quatre au total depuis 2004.

Partenariat bilatéral

Les échanges bilatéraux entre l'Inserm et ses partenaires européens sont fructueux et peuvent conduire à des formes de coopération plus formalisées, comme la création

de laboratoires européens associés (LEA). Ils servent également de base à l'accès aux programmes multilatéraux de la Commission européenne et du PCRD en particulier. Ces programmes d'échanges ou de projets conjoints sont financés soit par le biais d'accords de coopération signés par l'Institut et ses homologues européens, soit par l'intermédiaire des Programmes d'action intégrée (PAI) financés conjointement par le MAE et le MESR.

Actuellement, huit accords de coopération bilatérale sont en cours et ont conduit tout au long de l'année 2005 à près de 130 échanges de chercheurs, pour des

missions de courte durée, entre l'Inserm et les organismes partenaires en Espagne, au Portugal, en Allemagne, en Italie, en Belgique, aux Pays-Bas et en République tchèque.

Dans le cadre de ces actions bilatérales et de l'encouragement à la mobilité, l'Inserm a poursuivi une politique élitiste de mise en place de laboratoires européens associés. Elle repose sur un programme scientifique d'envergure et de grande qualité, défini dans la durée et sur la base de la valeur ajoutée induite, s'appuyant sur l'association de compétences et d'outils

Lauréat au premier appel EURYI en 2004

NOM	KOECHLIN
Prénom	Étienne Paul
Nationalité	Française
Pays d'origine	France
Laboratoire d'accueil	Unité Inserm 742 - Univ Pierre et Marie-Curie - Dir Marc MAIER
Domaine	Neurosciences
Titre du projet	<i>Executive control and the functional organisation of the human prefrontal cortex</i>

Lauréats au deuxième appel EURYI en 2005

NOM	ALBERT	SINGH-MANOUX	TADDEI
Prénom	Mathew	Archana	François
Nationalité	Américaine	Française	Française
Pays d'origine	États-Unis	France et Royaume-Uni	France
Laboratoire d'accueil	Institut Pasteur Paris	Unité Inserm 687 Paris - St-Maurice Dir France Lert	Unité Inserm 571 CHU Necker - Paris Dir Miroslav Radman
Domaine	Immunologie	SHS - Santé publique	Génétique moléculaire
Titre du projet	<i>Apoptotic cell death and Immunity</i>	<i>Determinants of health inequalities in ageing populations: evidence from the French Gazel and British Whitehall II cohort studies</i>	<i>Causes and consequences of natural patterns of phenotypic variability, aging and death in cellular lineages</i>

LEA et unités mixtes en 2005

● Unités mixtes en Europe :

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

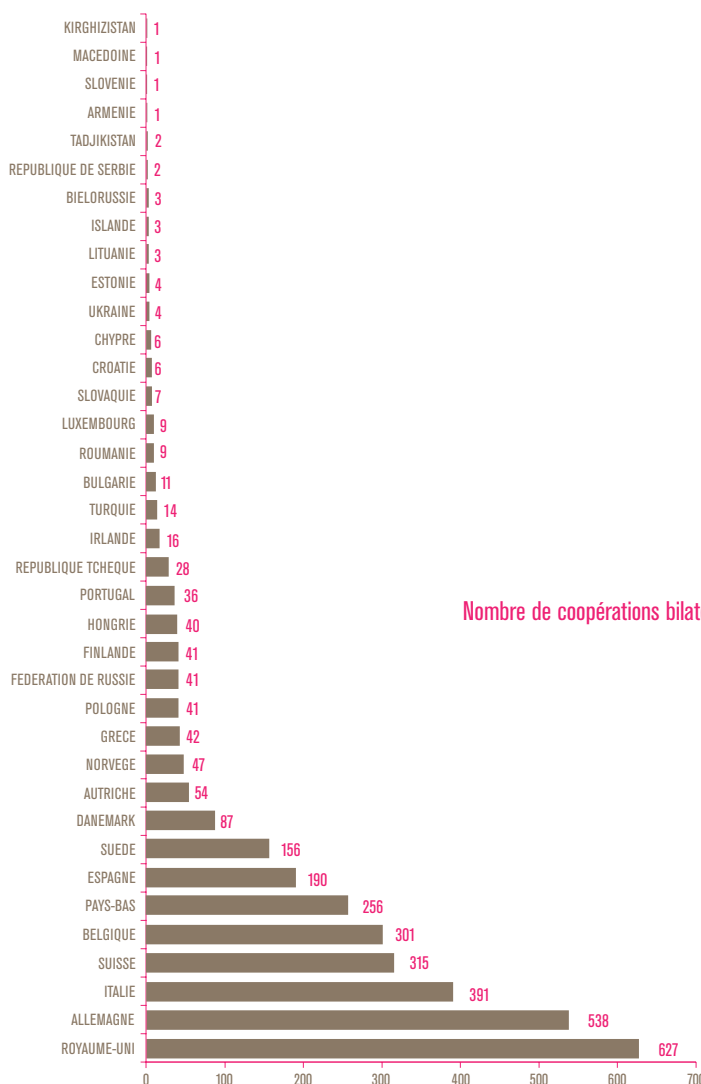
★ Laboratoires européens associés (LEA)

Toulouse : D. Langin unité Inserm 586 / Prague : V. Stich (univ. Charles)
Lille : M. Capron unité Inserm 547 / Bruxelles : M. Goldman (IMI)



complémentaires « bilocalisés » ainsi que sur l'échange de chercheurs. Trois nouveaux LEA sont entrés en phase préparatoire en 2005, avec des partenaires italiens (Rome et Milan) et écossais (Dundee). Par ailleurs, et en « contrepartie » de la mise en place de quelques unités mixtes Inserm à l'étranger — comme à Heidelberg (DKFZ) et à Glasgow (université de Glasgow) —, la possibilité d'implanter sur le territoire national une unité mixte avec le DKFZ est étudiée.

Une autre des priorités de l'Inserm en matière de coopération européenne bilatérale est de renforcer la visibilité de l'Institut et de ses interactions avec des institutions de recherche et des laboratoires de certains pays d'Europe centrale et orientale. Outre la République tchèque, des actions prospectives ont été initiées en 2005 avec la Hongrie, la Pologne et la Roumanie (visites, séminaires conjoints, programmes d'échanges).



Nombre de coopérations bilatérales en Europe

OUVERTURE À L'INTERNATIONAL

Les objectifs de l'Inserm à l'international vise à renforcer les partenariats scientifiques, à assurer la visibilité de l'Institut, de ses chercheurs et de sa recherche et à favoriser la mise en place de laboratoires associés et l'implantation d'unités Inserm à l'étranger. Les missions du directeur général à l'étranger, notamment aux États-Unis, au Canada et en Chine, soit dans un cadre bilatéral, soit pour y rencontrer ses homologues, ont largement contribué à leur mise en place.



Renforcement des partenariats scientifiques bilatéraux

L'Inserm gère 21 accords de coopération avec 14 pays hors Europe. Ces accords ont été négociés avec des organismes homologues étrangers pour répondre à la demande des chercheurs. Dans ce cadre, l'Inserm a recueilli 150 demandes de projets conjoints et 40 demandes de mobilité en 2005. Les évaluations, confiées à des membres reconnus d'unités Inserm, s'intéressent à la qualité scientifique du projet, à l'originalité des thématiques, au souci apporté à la participation de jeunes chercheurs et/ou doctorants et à la qualité intrinsèque des équipes. Par la rigueur apportée à ce processus d'évaluation, l'Inserm favorise l'excellence scientifique des projets sélectionnés et finance des projets conjoints de bonne qualité, qui assurent une visibilité de l'Institut auprès de nos partenaires.

Mise en place de laboratoires associés et implantation d'unités Inserm à l'étranger

En développement concerté avec ses partenaires étrangers (instituts de recherche, universités), l'Inserm met en place des structures innovantes sous la forme de laboratoires associés internationaux, d'unités Inserm implantées à l'étranger et d'implantations en France de structures

d'établissements partenaires. Ces nouvelles formes de partenariat permettent à l'Institut de développer des programmes de recherche nouveaux, fondés sur la complémentarité et l'interdisciplinarité des équipes, de renforcer les échanges longue durée de chercheurs statutaires ou non, de partager l'accès aux infrastructures technologiques, d'élaborer des essais cliniques en commun, d'établir des demandes de financement conjoint auprès des bailleurs de fonds nationaux et internationaux, d'accroître la visibilité et la notoriété de notre Institut.

Visibilité à l'international

Dans un souci constant d'évolution des accords de coopération, l'Inserm organise des ateliers bilatéraux sur des thématiques définies avec nos partenaires. Ces derniers, organisés avec la participation des ambassades de France, offrent à des chercheurs Inserm la possibilité de rencontrer leurs futurs partenaires. Ils assurent une visibilité à l'Institut et augmentent son attractivité. Cette stratégie est complétée par des missions exploratoires qui permettent de définir la politique de l'Institut par pays. Des actions de veille stratégique et prospective sont intégrées dans le cadre des missions de veille scientifique et technologique organisées par les ambassades de France à l'étranger.

Pays industrialisés

États-Unis

Création d'une cellule Amérique du Nord qui renforce la transversalité entre les différents départements de l'Inserm pour favoriser le développement de toutes les facettes de la coopération avec les États-Unis : partenariats scientifiques, politique de ressources humaines, veille scientifique et technologique, aide au montage des projets.

Mise en place d'une mission d'aide au montage de projets pour les agences de financement américaines (NIH, Bill & Melinda Gates Fondation, Howard Hughes, DoD, DoE) qui répond à la volonté de rendre plus attractives les recherches conduites au sein de l'Inserm.

Poursuite du rapprochement avec l'université de Pittsburg en vue de l'implantation d'une unité Inserm au sein de l'université dans le domaine des cellules souches et de la thérapie cellulaire.

Lancement du programme contrats post-doctorants Inserm-NIH. Il est destiné à encadrer le retour de chercheurs effectuant leur post-doctorat aux NIH. D'une durée de cinq ans, il comprend deux phases : la phase 1 représente trois années de post-doctorat dans l'un des instituts des NIH intra-muros ; la phase 2 permet, après éva-

luation, deux années de transition dans une unité Inserm ou dans une université en partenariat avec l'Institut. Un comité de suivi NIH est mis en place pour évaluer le déroulement du programme. Lors de la troisième année de la phase 1, les lauréats soumettent à l'Inserm un projet de recherche qui inclut un plan de réintégration. La première session a eu lieu au dernier trimestre 2005. Dix candidatures ont été déposées et deux candidats ont été sélectionnés. En 2006 l'appel d'offres sera permanent et les candidatures seront évaluées tous les trois mois.

Rapprochement de l'Inserm avec les NIH, à travers nos programmes de recherche (PNR et ATC). L'objectif est double : avoir une concertation permanente avec les instituts des NIH et définir des axes de recherche communs. En 2005, les rencontres Inserm-NIAAA (*National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*) et Inserm-NIAMS (*National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases*) ont eu lieu aux États-Unis.

Rapprochement avec le MIT. Cette opération, appuyée par la mission du directeur général, entre dans la stratégie de l'Inserm visant à renforcer sa présence dans certaines régions des États-Unis, dans le cadre du continuum existant entre recherche fondamentale, recherche translationnelle, recherche clinique et valorisation. L'objectif est de favoriser les échanges de chercheurs dans le cadre du programme MIT-France mis en place par le ministère des Affaires étrangères, de préparer l'implantation d'Inserm-Transfert SA dans la région de Boston pour assurer une plus grande visibilité au portefeuille de brevets de l'Inserm, de développer des relations



entre le programme École de l'Inserm et le programme MD-PhD de Harvard-MIT.

Organisation de séminaires dans les plus grandes universités américaines, par le représentant de l'Inserm aux États-Unis. Ils permettent de donner une meilleure visibilité de l'Institut et de repérer les meilleurs chercheurs susceptibles d'y être recrutés.

Japon

Création d'un laboratoire associé avec le Riken dans le domaine de la lipidomique. L'Inserm et l'INSA ont créé avec le Riken (un des plus prestigieux instituts de recherche japonais) un laboratoire associé étudiant la nanostructure des lipides. Ce programme de recherche commun est né de l'association entre l'unité Inserm 585 et deux laboratoires du Riken dans la banlieue de Tokyo. Il porte sur la combinaison de savoir-faire spécifiques et complémentaires en chimie de synthèse et en ingénierie cellulaire dans le but de mieux connaître l'« intimité » physico-chimique et la structure moléculaire des lipides, préalable indispensable à la mise au point de thérapies ciblées.

Colloque tripartite (France-Japon-États-Unis) sur la biologie des cellules souches à Kobe (Japon). L'objectif est de pérenniser l'opération lancée en 2004 pour constituer un groupement de recherche entre les trois pôles sur la biologie des cellules souches, afin de favoriser les échanges de chercheurs et l'accessibilité à des plateformes technologiques complémentaires. La stratégie adoptée repose sur l'identification des marqueurs potentiels caractérisant les cellules souches et l'analyse fonctionnelle des

CHIFFRES CLÉS 2005

▪ Coopérations

Nombre total de coopérations : 5 973

Avec l'Europe : 3 334, dont pays UE : 2 874

États-Unis et Canada : 1 770

▪ Accords

21 accords de coopération parmi lesquels

13 permettent le financement de projets de recherche conjoints.

66 projets de recherche soutenus en 2005

pour lesquels 138 chercheurs étrangers ont été accueillis et 109 chercheurs français sont partis en mission.

• 900 chercheurs étrangers accueillis dans les laboratoires Inserm. Parmi les premières nationalités accueillies : Chine, Italie, Allemagne, Liban, Espagne, Algérie, Maroc.

gènes pour développer un programme de recherche commun.

Mise en place d'une collaboration avec l'université de Kyoto dans le domaine de la recherche clinique. Dans le cadre de sa politique active de développement de l'industrie des biotechnologies, le Japon et l'université de Kyoto ont créé une composante importante en recherche translationnelle qui demande à se rapprocher (savoir-faire et projets communs) du CIC de l'hôpital Saint-Louis.

Canada

Inauguration de l'unité Inserm 743 à l'université de Montréal. Créée en partenariat avec l'université de Montréal et le centre hospitalo-universitaire de Montréal, l'unité Inserm 743 est la première dans son genre en Amérique du Nord. Travaillant sur l'immunité humaine, cette nouvelle unité permet de faire le lien entre recherche fondamentale (mécanismes moléculaires et cellulaires de la réponse immunitaire) et recherche clinique (stratégies thérapeutiques et vaccinales).

Israël

Appels d'offres du Haut Conseil pour la recherche et la coopération scientifique et technologique franco-israélienne. Lancés pour le financement de programmes de recherche en réseau en génétique humaine et en imagerie médicale, ces programmes ont retenu 12 projets au total, dont huit émanent de laboratoires Inserm.

Préparation d'une convention pour la création d'un laboratoire international associé avec l'Institut Rappaport du Technion (Haïfa). Ce laboratoire s'intéressera aux cellules souches embryonnaires

humaines comme source de matériel pour reconstituer l'épiderme et la cornée.

Pays émergents

Chine

Poursuite du soutien au pôle de Shanghai avec le CNRS et l'Institut Pasteur. Avec la sélection de trois nouvelles équipes de recherche, le pôle de Shanghai commence à porter ses fruits. Des résultats significatifs des travaux réalisés par les équipes en place ont été enregistrés, la présence française se renforce avec l'installation des équipes et d'un chercheur à temps plein. Des projets de recherche en lien avec l'Institut Pasteur de Shanghai se développent.

Préparation d'une convention pour la création d'un laboratoire associé entre l'Inserm, l'université de Rennes et l'université de South East Nanjing. Le programme du futur centre de recherche en information biomédicale sino-français est axé sur la reconstruction et l'analyse de séquences d'images, avec un volet expérimental et clinique (protocoles et conditions d'évaluation clinique communs) et un volet technologique (matériels, logiciels, médecine assistée par ordinateur).

Rapprochement entre l'Inserm et le réseau des incubateurs de Shanghai. Le dynamisme de la région de Shanghai s'est indéniablement illustré par le développement de la zone de Pudong. L'Inserm est partenaire du réseau franco-chinois en innovation qui favorise le rapprochement entre les sociétés de biotechnologie françaises et chinoises.

Inde

Cinquième Joint Working Group entre

l'Indian Council of Medical Research (ICMR) et l'Inserm. La réunion qui s'est tenue à New Delhi a permis de faire le point sur la collaboration entre l'Inserm et l'ICMR : organisation de workshops, rapport sur les projets subventionnés et en cours de réalisation, sélection de nouveaux projets (notamment sur les thématiques de la tuberculose, de la génétique prénatale et du paludisme), sélection de futurs domaines possibles de collaboration (biomarqueurs dans les maladies cardiovasculaires et le diabète).

Colloque franco-indien sur la recherche clinique. Ce colloque, qui s'est déroulé à Calcutta, s'axait sur une présentation générale du savoir-faire en recherche clinique et son illustration dans trois domaines : maladies infectieuses, cardiovasculaires et choléra/maladies entérobactériennes.

Corée du Sud

Mission exploratoire de la présidente du conseil d'administration et de chercheurs Inserm. Cette mission, mise en place pour étudier les possibilités de coopération entre l'Inserm et la Corée du Sud, a permis de mettre en évidence l'effort en recherche et développement de ce pays et l'importance pour l'Inserm de développer des collaborations dans le domaine de l'interface entre recherche biomédicale, bio-ingénierie et nanotechnologies.

Brésil

Colloque scientifique à l'occasion des 15 ans de l'accord Inserm-Fiocruz. Ce colloque a permis de réunir l'ensemble des responsables français et brésiliens des projets soutenus depuis 2000 dans le cadre de l'accord Inserm-Fiocruz, d'analyser les travaux réalisés et de mener une réflexion sur

les axes de coopération à développer dans les années futures.

Renforcement de l'accord de coopération avec la Fondation Oswaldo Cruz. Dix projets ont été sélectionnés pour 2006-2007, notamment dans les thèmes de la virologie, de la parasitologie et de l'immunologie, mais également de la pharmacologie et des maladies cardiovasculaires. Cela souligne la tendance à la diversification des collaborations, depuis les affections parasitaires endémiques vers des approches plus fondamentales ou concernant des pathologies de civilisation.

Maghreb

Maroc

Coopération Inserm/CNRST (Centre national pour la recherche scientifique et technique) : le CNRST a souhaité que l'Inserm lui apporte son expérience pour la mise en place de plateformes en sciences de la vie et de la santé (UATRS-SVS). Une première réunion de coopération bilatérale a eu lieu en janvier 2005, à Rabat, afin d'organiser

une réflexion collective concernant l'identification des équipements nécessaires à la mise en place au Maroc. Dans un deuxième temps, des ateliers ont été organisés à Rabat en avril 2005. Leur but était de permettre à la communauté scientifique de participer à une réflexion commune sur les acquis et les besoins dans le domaine des sciences du vivant, et notamment de définir les investissements nécessaires en génomique, protéomique, imagerie et bio-informatique. Ces ateliers ont été suivis d'une session de formation en transcriptomique en juillet 2005, puis de visites sur site en France en novembre 2005.

Participation à la réflexion sur un projet de création d'un centre d'études et de recherches sur les maladies infectieuses et le sida (CERMIS). L'objectif de ce centre est de progresser dans la connaissance des maladies infectieuses et particulièrement des maladies émergentes, notamment de nature virale comme l'infection à VIH (sida). Il devrait servir de référence tant pour les pays d'Afrique subsaharienne que pour la région du Maghreb et la région Méditerranée.

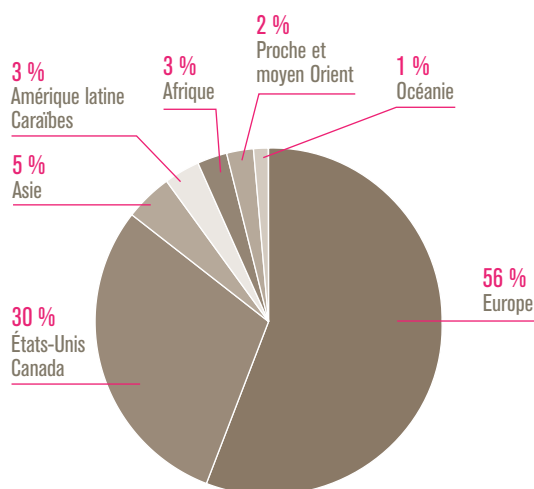
Algérie

La collaboration dans le domaine de la génétique se poursuit.

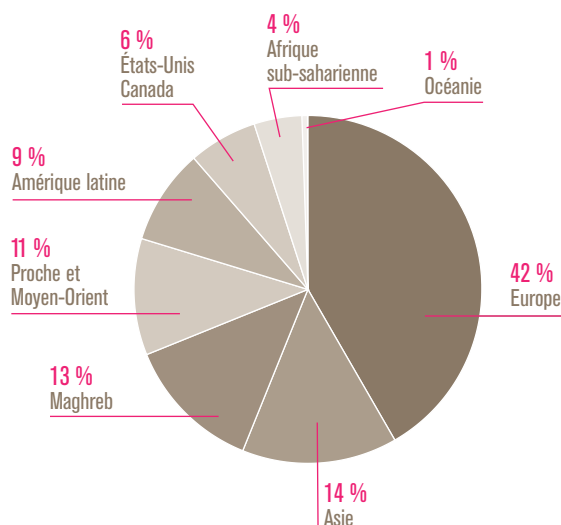
Dans le cadre de la réflexion sur l'évolution du système d'évaluation de la recherche scientifique en Algérie, l'Inserm procède à une expertise.

Tunisie

Mission exploratoire et discussions en vue de la signature d'un accord de coopération avec la direction de la recherche tunisienne. La finalité est de mettre en place un comité paritaire mixte de dix experts représentant les domaines les plus porteurs pour cette coopération (cancérologie, génétique, maladies infectieuses, recherche clinique) en utilisant les différents points de coopération possible : développement de laboratoires associés, mise à disposition par l'Inserm de chercheurs statutaires qui bénéficieraient de contrats d'interface financés par la partie tunisienne, accueil en France de chercheurs tunisiens post-doctorants pour des séjours de longue durée.



Coopérations internationales

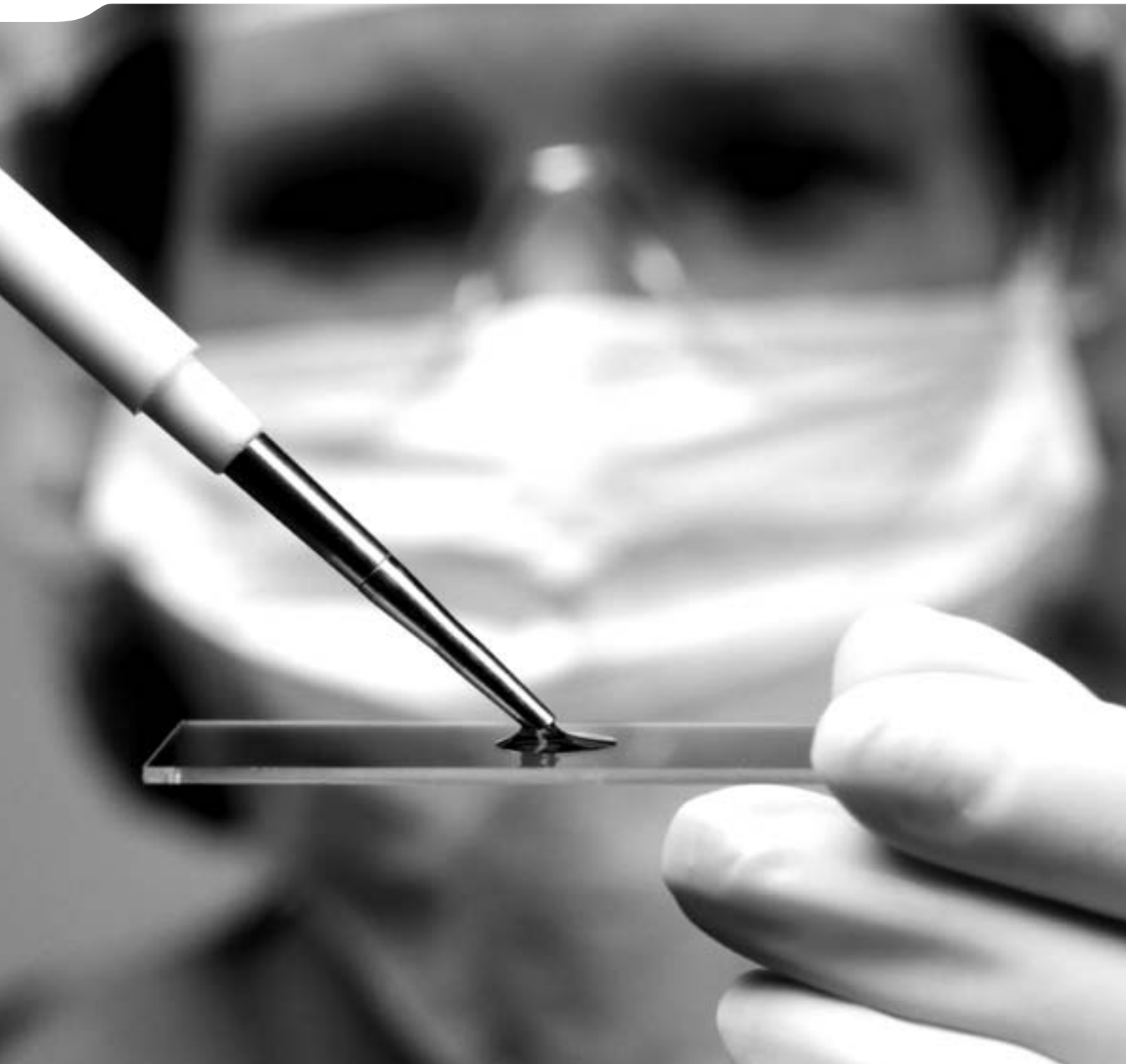


Provenance des chercheurs étrangers dans les unités Inserm

TRANSFERT DES CONNAISSANCES

97 VALORISATION
ET TRANSFERT DE TECHNOLOGIES

103 DÉVELOPPEMENT
D'INSERM-TRANSFERT SA
ET PRÉPARATION À LA FUSION
AVEC LE DVTT



VALORISATION ET TRANSFERT DE TECHNOLOGIES

La valorisation de la recherche biomédicale est au cœur des préoccupations de l'Inserm, qui s'implique de plus en plus fortement dans le partage et le transfert des connaissances et des technologies. En 2005, le département de valorisation s'est attaché à conseiller et aider les équipes, à faire émerger ou identifier des projets susceptibles d'intéresser des partenaires, à proposer des procédures et des outils permettant de les organiser. Il a également multiplié les contacts avec des entreprises de la pharmacie, de la biopharmacie, des biotechnologies et des technologies biomédicales.



La propriété industrielle

La propriété industrielle est pour l'Inserm un outil majeur de la valorisation de la recherche. Elle contribue à la structuration des échanges et des collaborations entre les équipes de recherche et les entreprises. Elle est également un élément clé du transfert de technologies et de la création d'entreprises. En 2005 l'Inserm a mis l'accent sur la protection optimale des inventions proposées par ses équipes en définissant des stratégies adaptées au cas par cas.

Une nouvelle version du *Guide de l'inventeur* a été largement diffusée auprès de la communauté scientifique et des entreprises de biotechnologies. Son contenu est disponible sur le site Web Inserm.

Des journées de formation à la valorisation organisées sur des sites de recherche ont fait une large place à la protection industrielle et à des études de cas. Elles permettent aux chercheurs de mieux comprendre le rôle du brevet dans la valorisation et de mettre en œuvre les « bonnes pratiques » exigées par les lois des brevets.

Le portefeuille en 2005

- 81 déclarations d'inventions ont été traitées par l'Inserm (-14 % 2005/2004).
- 70 nouvelles demandes de brevet prioritaires ont été déposées à l'initiative de

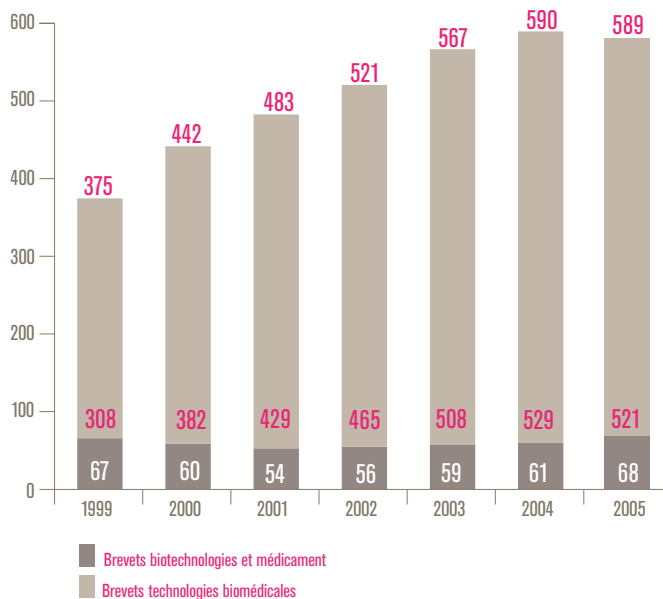
l'Inserm ou de ses partenaires, dans le cadre de la mixité des laboratoires ou de projets de collaboration avec l'industrie. Il est à noter que même si ce chiffre est susceptible d'augmenter sensiblement (avec des dépôts réalisés par nos partenaires en fin d'année 2005 et non disponibles à ce jour), on enregistre pour la première année une forte diminution du nombre de dépôts (-26 % 2004/2005). Cette diminution peut être expliquée par plusieurs facteurs :

- la baisse du nombre de déclarations d'invention soumises à l'Inserm ;
- la sélection opérée par l'Inserm pour

protéger par brevet des inventions répondant aux critères de brevetabilité en constante évolution dans les biotechnologies et ayant par ailleurs un potentiel commercial suffisant (environ la moitié des déclarations d'invention sont retenues pour un brevet) ;

- la diminution de nouveaux projets de créations d'entreprise (qui s'appuient sur une protection industrielle par brevet) à 5 en 2005 contre 7 en 2004, 2003 et 2004.

Le nombre de familles de brevets du portefeuille se stabilise à 589 familles.



Évolution du portefeuille brevets de l'Inserm (1999-2005)

Les domaines d'application

Tous les domaines d'application médicale sont représentés. Plus de la moitié des familles de brevets le sont en : immunologie, neurologie, pathologies infectieuses et cancérologie.

Les copropriétaires

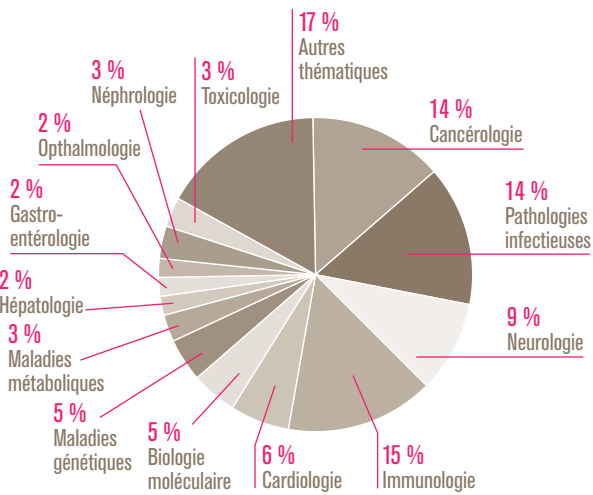
La mixité des laboratoires Inserm avec les universités ainsi que l'implication des équipes Inserm dans des collaborations et des réseaux de recherche se traduisent par une forte copropriété des demandes de

brevets avec des institutions académiques françaises et étrangères ou avec l'industrie (72 % du portefeuille, dont 27 % en copropriété avec l'industrie).

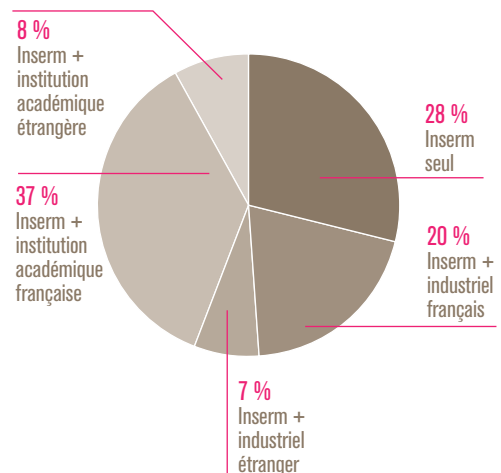
Les pays de dépôt

Dans le domaine de la santé, la couverture brevet doit être envisagée au niveau international. Dans ce contexte, l'Inserm dépose de plus en plus de demandes par la voie européenne (doublement en 3 ans). Le dépôt européen présente plusieurs avantages : la rédaction des demandes est

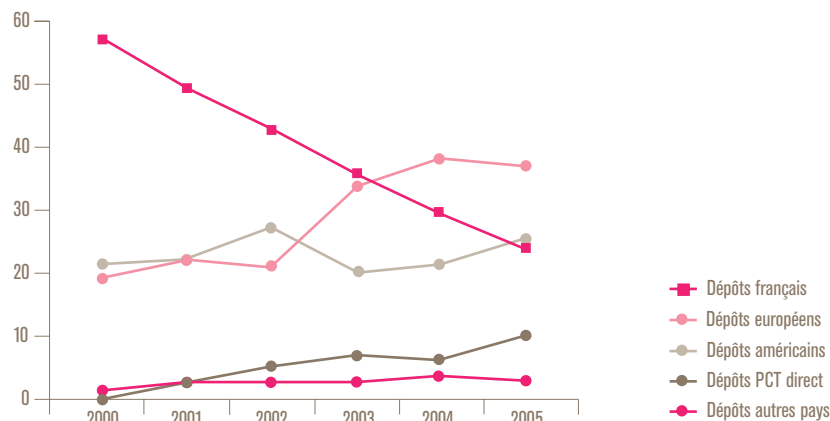
facilitée car les cabinets de brevet travaillent à partir de projets de publications scientifiques rédigés en anglais. De plus, la recherche de partenaires industriels à l'échelle internationale est facilitée et les frais de traduction lors des phases nationales sont limités. Enfin, une première opinion sur la brevetabilité de l'invention est délivrée par l'Office européen des brevets simultanément au rapport de recherche (c'est-à-dire 8 à 9 mois après le dépôt), ce qui permet de guider la stratégie de protection industrielle.



Répartition thématique du portefeuille brevets de l'Inserm au 31 décembre 2005



Propriété du portefeuille brevets au 31 décembre 2005



Pays dans lesquels sont déposées les demandes de brevets prioritaires

La contractualisation

La contractualisation du portefeuille de brevets demande un à trois ans pour finaliser le transfert vers un ou plusieurs industriels. Il faut généralement un an pour conforter l'invention et un à deux ans pour entreprendre les démarches vers des partenaires industriels éventuellement intéressés et négocier le transfert. Si l'on ne considère pas les familles de brevets déposées en 2004 et 2005, la contractualisation du portefeuille total passe de 55 à 68 %.

Le coût de la propriété industrielle

Dans le domaine de la santé, l'entretien d'un portefeuille de brevets est coûteux. Une large protection internationale s'avère indispensable pour encourager les investissements longs et risqués d'un développement de produit à visée diagnostique ou thérapeutique. Le dépôt d'une demande de brevet coûte de 10 à 15 000 €. Son extension internationale représente 5 à 10 000 € par pays. Il faut ensuite compter 15 à 20 000 € par pays jusqu'à la délivrance, et encore environ 250 000 € pour le maintien dans 8 à 10 pays.

Certaines inventions sont brevetées à des stades précoces de leur développement. Elles ciblent de nouvelles approches comme l'immunothérapie ou la thérapie cellulaire, dont il est difficile d'apprécier les potentialités commerciales et le retour sur investissement. L'Inserm doit pourtant prendre le risque financier de protéger ces inventions qui constituent le prototype d'un futur médicament innovant et répondant à des besoins médicaux.

En 2005, l'entretien du portefeuille de 589 familles de brevet a coûté à l'Inserm 1 461 K€. Ce coût ne représente qu'une quote-part des frais du portefeuille. En

effet, les autres copropriétaires (78 % des familles du portefeuille) prennent en charge une partie des frais de protection. De plus, ces frais sont à la charge des entreprises lorsqu'elles bénéficient d'un droit de licence exclusif sur un brevet. Toutefois, dans le cas des jeunes entreprises issues de la recherche de l'Inserm ou licenciées exclusif d'un brevet Inserm, l'Institut continue de prendre en charge les frais de protection industrielle durant un à deux ans après le transfert, afin de ne pas consommer la trésorerie de ces jeunes partenaires.

Depuis la Loi sur l'innovation, 72 familles de brevets ont été transférées à des jeunes

entreprises innovantes (soit plus de 18 % du portefeuille) et 20 autres familles sont en projet de transfert.

Partenaires industriels et projets de valorisation Le portefeuille

Plus de 1 100 contrats impliquant environ 550 scientifiques sont en cours avec 426 entreprises françaises et étrangères. La moitié de ces contrats concerne quatre thématiques : cancérologie, immunologie, neurobiologie/neurologie, biologie moléculaire et cellulaire (dont génie génétique).

Des projets

- 462 contrats de RD (153 nouveaux contrats)
- 544 contrats de TT (52 nouveaux contrats)

Des revenus

- Contrats de TT : 13,3 M€ bruts (+12 % 2004/2005)
- Contrats de RD : 11,8 M€ (stable)

Des brevets

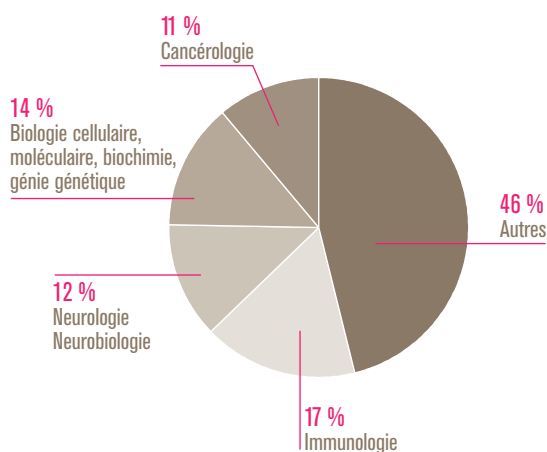
- 589 brevets en vigueur (70 nouveaux dépôts)

Des hommes

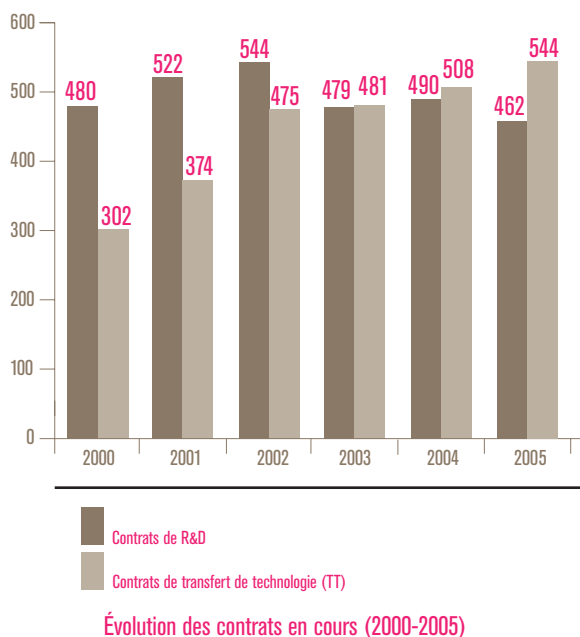
- 550 scientifiques
- ≈ 110 chercheurs créateurs dans 66 jeunes entreprises innovantes



Valorisation et transfert de technologie au 31 décembre 2005



Typologie et thématique des contrats en cours

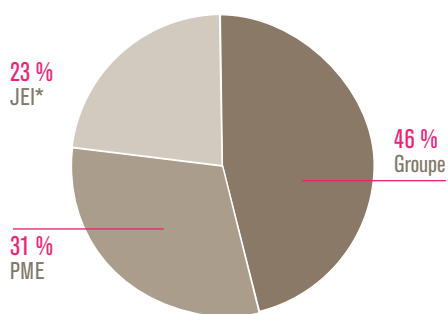


Les partenariats industriels et projets de valorisation

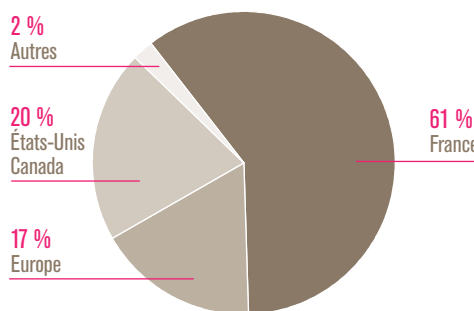
L'Inserm a géré, en 2005, 462 contrats recherche et développement (-7 % 2004/2005), dont 153 nouveaux (+4 % 2004/2005), sont en cours avec 230 entreprises.

En 2005, l'Inserm a encore renforcé son activité de transfert de technologies : 544 contrats en cours (+7 % 2004/2005) dont 52 nouveaux contrats. Ces contrats sont signés avec 249 entreprises.

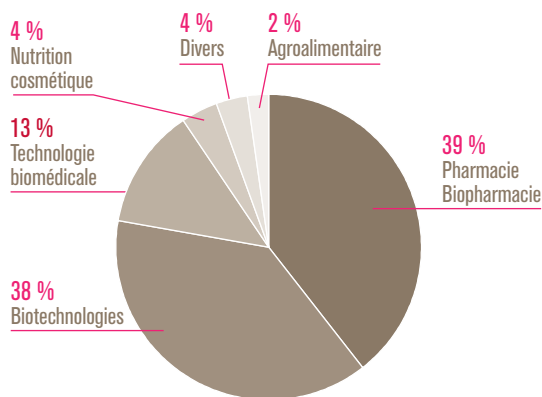
L'activité de transfert de technologies avec les jeunes entreprises innovantes est particulièrement dynamique puisque 72 demandes de brevets ont été transférées dans le cadre de la création d'entreprises depuis la loi sur l'innovation.



Taille, pays et secteurs industriels des entreprises signataires des contrats. Taille des industriels dans les contrats en cours. *JEI : Jeunes entreprises innovantes

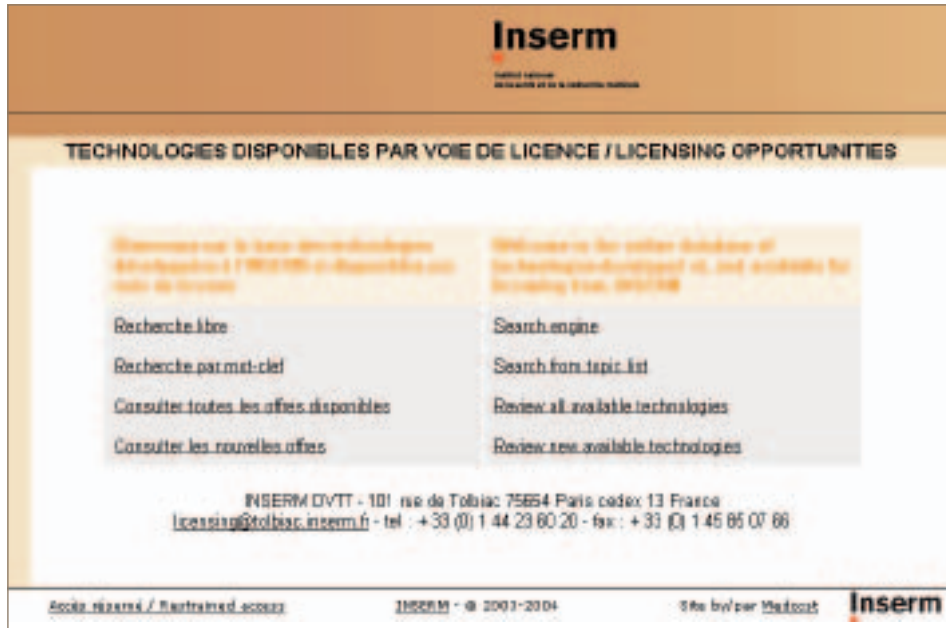


Pays des industriels impliqués dans les contrats en cours

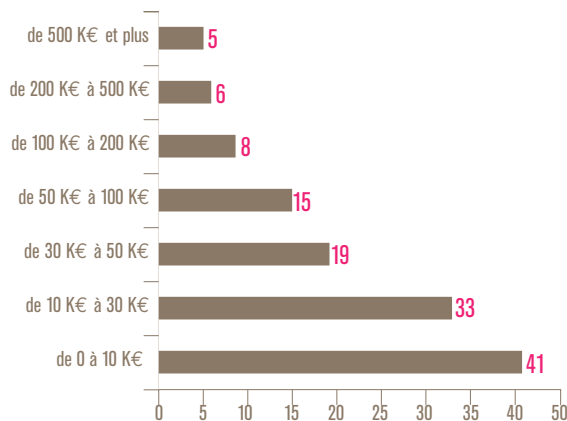


Secteurs d'activité des industriels impliqués dans les contrats en cours

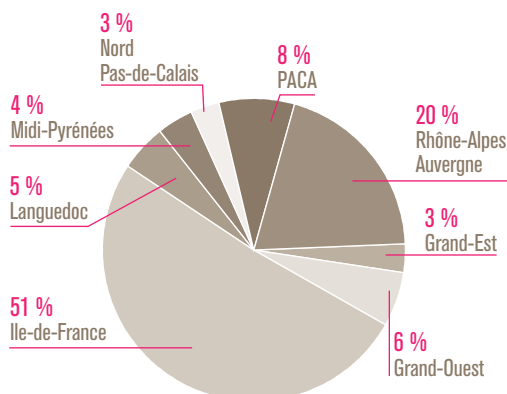
La base de données des offres de technologies licenciables par voie de licence en version bilingue (anglais et français) permet d'accéder à plus de 270 offres brevetées ou non brevetées, référencées selon des domaines biomédicaux et biotechnologiques. En 2005, on a recensé quelque 10 000 visites du site, dont environ la moitié provenait de la France.



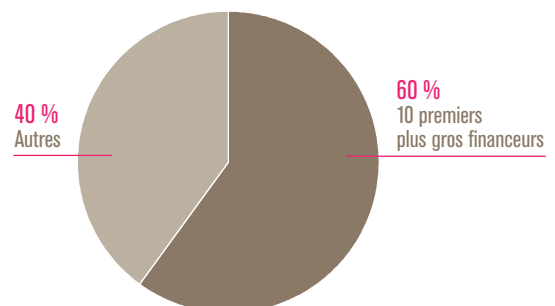
Page d'accueil du site <http://licensing.inserm.fr>



Nombre de partenaires par tranche de financement pour 2005



Répartition régionale des apports financiers des contrats de R&D en 2005



Poids des financeurs pour les contrats de R&D en 2005

Les revenus de la valorisation

Les revenus bruts des contrats se répartissent de la façon suivante : 11,8 M€ pour les contrats de R&D (stabilité 2004/2005) et 13,3 M€ (+12 % 2004/2005) pour les contrats de transfert.

Les revenus des contrats de recherche et développement

Les revenus perçus en 2005 sont de 11,8 M€ pour les contrats de R&D en cours. Ces revenus sont stables, mais ne rendent pas compte de l'activité contractuelle des laboratoires de l'Inserm avec l'industrie. Ils ne concernent en effet que le financement des projets gérés par l'Inserm, sans tenir compte des financements gérés par d'autres institutions partenaires de la mixité des laboratoires Inserm (universités, hôpitaux, autres institutions de recherche).

Les revenus des contrats de transfert de technologies

Les activités de transfert ont produit un revenu brut de 13,3 M€, soit une croissance de 12 % par rapport à 2004. Cette évolution est essentiellement due au transfert d'outils de recherche dont la commercialisation a été à la fois internationalisée et optimisée, grâce à la plateforme de service en ligne des technologies disponibles. Cette plateforme permet une meilleure visibilité des outils de recherche et elle en facilite l'accès par l'industrie tout en diminuant les délais de transaction.

Les contrats de transfert concernent des transferts de brevet ou de savoir-faire, notamment des matériels biologiques.

Les contrats de transfert sont sources de revenus sous forme de versements forfaitaires, lors du transfert et/ou de versements liés au succès des développements entrepris par le licencié mais également de revenus d'exploitation commerciale de produits.

167 licences ont produit des revenus en 2005 et environ 80 % des revenus sont engendrés par 10 licences.

Les produits

On peut citer :

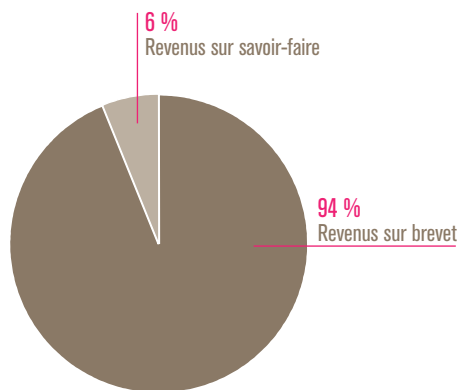
- test HPV (Digene et Roche) ;
- vaccin recombinant hépatite (GSK et Sanofi-Pasteur) ;
- Sonolith, Ablatherm (EDAP/Technomed) ;
- kits diagnostiques (Biomérieux, Immunotech, Coulter) ;

et des outils de recherche :

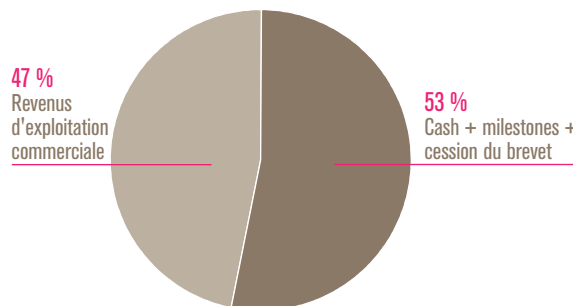
- lignées cellulaires, récepteur (Cerep) ;
- modèle d'animaux transgéniques (une vingtaine de groupes pharmaceutiques et entreprises de biotechnologies) ;
- anticorps monoclonaux (Coulter, Immunotech, Santa Cruz, Pharmigen) ;
- sonde moléculaire pour le diagnostic (Athena, Cerba).

L'intéressement

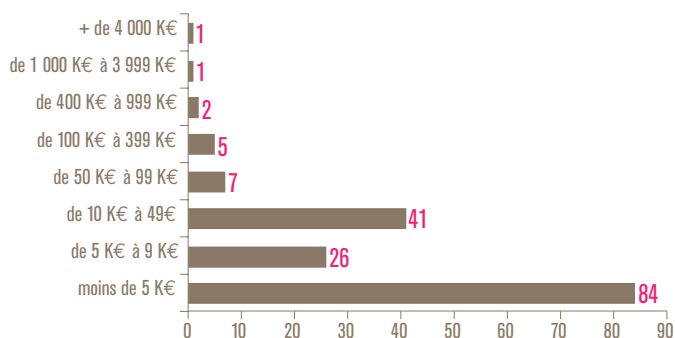
Les revenus bruts des contrats de transfert sont répartis entre les différents copropriétaires des savoir-faire et brevets transférés. L'Inserm a perçu une part de 41 %, qui a notamment servi à l'intéressement des inventeurs. Parmi les 163 chercheurs rémunérés, l'intéressement se situe entre 1 000 et 5 000 euros par an pour 40 % d'entre eux.



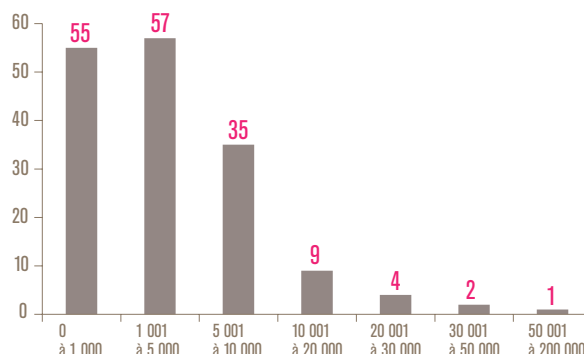
Répartition des revenus bruts sur savoir-faire et sur brevet pour 2005



Répartition des revenus bruts des licences en 2005



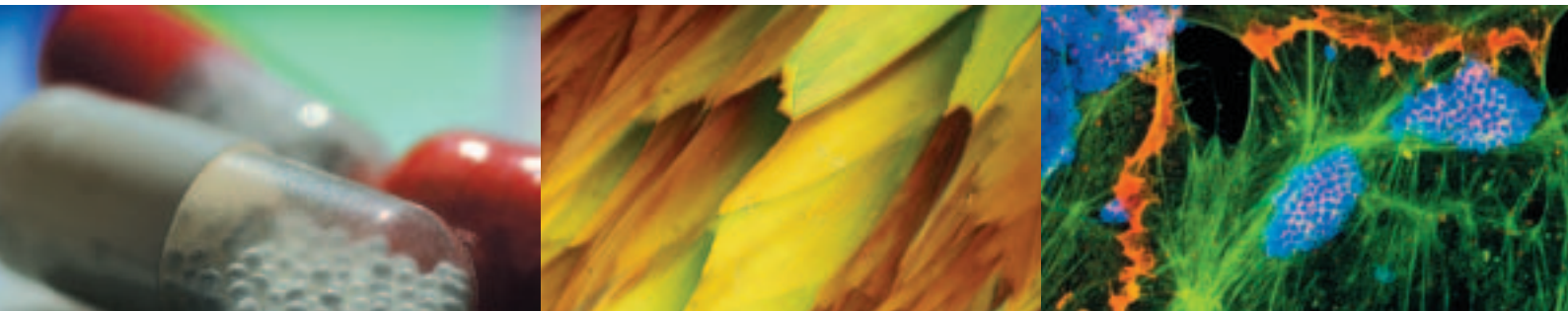
Nombre de licences par tranche de revenus



Nombre d'inventeurs par tranche d'intéressement

DÉVELOPPEMENT D'INSERM-TRANSFERT SA ET PRÉPARATION À LA FUSION AVEC LE DVTT

En 2005, Inserm-Transfert SA a renforcé son action dans ses quatre champs d'activités - la gestion des projets européens, le soutien à la recherche clinique, la création d'entreprise et le partenariat industriel - et a accentué son rapprochement avec le DVTT, en vue d'une fusion effective dès 2006.



La fusion d'Inserm-Transfert SA et du Département de valorisation et de transfert de technologies (DVTT) a été approuvée par le conseil d'administration de l'Inserm en octobre 2005, avec prise d'effet en janvier 2006. Outre la dimension administrative, le rapprochement entre les deux entités s'est articulé autour de trois activités : la création d'entreprises, les partenariats industriels et les projets de maturation.

Gestion des projets européens

En collaboration avec le Département de la politique régionale et européenne (DPRE), Inserm-Transfert SA accompagne les chercheurs dans le montage, la négociation et la gestion de leurs projets européens. Ainsi, Inserm-Transfert SA gère de nombreux réseaux d'excellence, projets intégrés et projets de recherche ciblés spécifiques, financés par la Commission européenne et coordonnés scientifiquement par l'Inserm.

L'année 2005 a vu le financement et le lancement, suite aux deuxième et troisième appels à propositions du 6^e PCRD en « sciences de la vie, génomique et biotechnologies pour la santé », de 8 nouveaux projets européens coordonnés par l'Inserm et de 2 nouveaux projets non coordonnés par l'Inserm, tous managés par Inserm-

Transfert SA. Au total, 25 projets européens sont managés par Inserm-Transfert SA, pour un budget total de près 272 millions d'euros (dont 124 millions d'euros de contribution communautaire), pour lesquels l'équipe de gestion des projets internationaux d'Inserm-Transfert SA s'est vue renforcée de 4 managers et 5 managers juniors de projets européens.

Par ailleurs, 17 nouveaux projets coordonnés par l'Inserm et gérés par Inserm-Transfert SA ont été déposés fin 2005, en réponse au quatrième appel à propositions du 6^e PCRD. Les résultats seront connus durant le premier semestre 2006.

Prévalorisation : soutien aux projets à fort potentiel

La preuve de concept et les projets de maturation

Un premier niveau d'intervention pour Inserm-Transfert SA consiste à favoriser la caractérisation de candidats médicaments au cours du développement pré-clinique. Ce soutien vise à aider les porteurs de projets à obtenir la preuve de concept de l'efficacité de produits ou de stratégies. Le transfert des résultats de la recherche vers les patients pourra ensuite être effectué soit par l'intermédiaire de partenariats industriels, soit par la création d'entreprises innovantes.

Cette preuve de concept consiste à apporter la preuve expérimentale qu'un candidat médicament peut corriger ou atténuer la pathologie. Il s'agit de la confirmation du potentiel thérapeutique d'une nouvelle approche, qui peut être également déclinée pour les approches de diagnostic et des dispositifs médicaux. Cette étape nécessite des moyens et une idée précise des éléments significatifs à regrouper, soit pour proposer une licence dans les meilleures conditions, soit pour envisager une création d'entreprise en optimisant les chances de réussite. Dans cette optique, Inserm-Transfert SA apporte un soutien à la recherche de financement pour les différents appels d'offres institutionnels ou le développement de contacts avec des investisseurs.

Cette logique de preuve de concept a été récemment reprise lors de l'appel à projets « Émergence et maturation de projets de biotechnologie à fort potentiel de valorisation », lancé et financé à hauteur de 5 M€ par l'Agence nationale de la recherche (ANR). L'ANR a mandaté en 2005 l'Inserm et Inserm-Transfert SA pour en assurer la gestion scientifique, administrative et financière. Les projets présélectionnés ont été retenus sur plusieurs critères : excellence scientifique, propriété intellectuelle et réponse à un besoin médical non satisfait. Dans ce cadre, le Département de

valorisation et transfert de technologies de l'Inserm a apporté son expertise et a collaboré avec Inserm-Transfert SA dans le domaine de la propriété intellectuelle, lors de la sélection des dossiers.

Cet appel à projets ANR a permis de financer 11 projets afin qu'ils puissent réaliser les développements et études complémentaires pour renforcer leur protection et leur exploitation. Cette démarche facilite leur valorisation ultérieure et leur transformation en innovations selon deux axes possibles :

- par un transfert vers des partenaires industriels, particulièrement intéressés par cette approche ;
- par la création d'une entreprise parvenue à un stade de maturité suffisamment attractif pour les investisseurs.

D'autres projets ont été soumis à des sources de financement hors ANR. Ils ont été estimés suffisamment matures pour être proposés directement à des industriels ou ont fait l'objet d'une démarche de création d'entreprise.

Soutien au développement préclinique

Après l'étape de la preuve de concept, le transfert du médicament vers le patient passe par un développement préclinique. Celui-ci comporte des études de sécurité du produit, la mise en place d'une fabrication en série d'un niveau de qualité clinique et la préparation de protocoles cliniques optimisés afin de déterminer la population cible et les bénéfices que le produit va lui apporter.

Dans ce cadre, Inserm-Transfert SA a recruté un responsable du développement préclinique afin de participer à la consolidation et au développement des projets de

recherche précliniques et cliniques, issus de la recherche fondamentale de l'Inserm et de ses partenaires. Ces projets sont identifiés et soutenus par le Comité d'orientation stratégique et de suivi des essais cliniques (Cossec) de l'Inserm.

En interaction avec le Département de recherche clinique et thérapeutique (DRCT), Inserm-Transfert SA a apporté son expérience dans le domaine de la gestion de projet opérationnelle. Les porteurs de projets Inserm ont été aidés pour la gestion du développement de projets précliniques, du management des intervenants (CRO en sécurité du médicament, fabricants) et du soutien au montage financier. Cette démarche fait notamment l'objet d'un projet en cours ciblant des maladies rares et pour lequel le financement provient de l'Association française contre les myopathies (AFM), dans le cadre d'une collaboration plus vaste entre l'Institut Pasteur, l'Inserm, l'AFM et l'École nationale vétérinaire de Nantes.

Partenariats industriels et études cliniques

Les projets cliniques, quant à eux, sont soit à visée interventionnelle ou thérapeutique (test d'un médicament innovant chez les patients ou évaluation du bénéfice potentiel d'une extension thérapeutique), soit à visée observationnelle (développement des connaissances relatives à la physiopathologie de certaines maladies ou au mode d'action, au type d'utilisation et à l'impact en santé publique de certaines prescriptions). Pour ces deux types de projets, certaines étapes peuvent être réalisées au sein de l'Inserm et d'autres nécessitent de développer des interfaces avec des partenaires industriels.

Ce développement de partenariats constitue une part importante de l'activité d'Inserm-Transfert SA.

Le soutien à la recherche clinique

En 2005, Inserm-Transfert SA est intervenu dans la gestion des essais cliniques promus par l'Inserm, notamment dans le cadre des centres d'investigation clinique (CIC). Cette intervention se manifeste dans la recherche et l'identification de partenaires pharmaceutiques disposés à soutenir financièrement ces programmes. Il aide à définir le partenariat et le support au management du projet clinique et de la double interface investigateur-promoteur Inserm-industriel. Dans ce domaine, Inserm-Transfert SA a négocié la participation financière de plusieurs industriels dans des études de recherche clinique : une étude épidémiologique portant sur le diabète de type 2 et issue du programme national de recherche diabète (PNRD), ainsi qu'une étude visant à valider une nouvelle méthode de surveillance de la plaque d'athérome, issue du programme national de recherche maladies cardiovasculaires (PNRC).

Valorisation de l'expertise de l'Inserm

En miroir de l'action menée pour favoriser le développement de programmes issus de l'Inserm, Inserm-Transfert SA valorise les structures Inserm par la prise en charge de projets mandatés par des industriels ou par des instances sanitaires. En 2005, cette activité a notamment consisté à négocier et à mettre en place des études observationnelles sur l'usage du médicament en condition réelle, pour le compte de différents groupes industriels. Deux projets de ce type ont été lancés, impliquant deux groupes pharmaceutiques. D'autres projets

de partenariat avec des industriels ont été lancés courant 2005.

Gestion transversale et suivi d'appels à projets

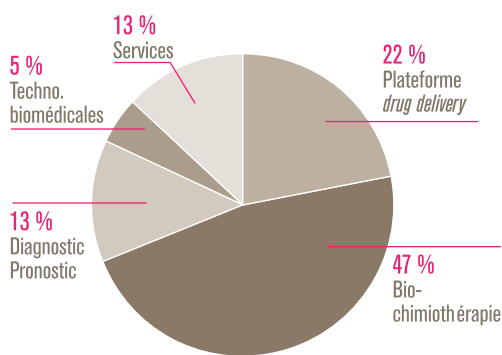
L'expertise dans l'interface entre recherche publique et privée, à travers son réseau d'experts issus des deux horizons, a permis à Inserm-Transfert SA de proposer ses services pour la gestion et le suivi d'appel à projets spécifiques. Dans ce cadre, Inserm-Transfert SA assure la coordination et le suivi de l'appel à projets « Biotox » dans le domaine de la biosécurité, les groupes Aventis Pharma et Bayer Pharma financent ce projet à hauteur de 4,6 M€. Par ailleurs, Inserm-Transfert SA a été chargé de la mission d'assurer la gestion de l'appel à propositions de l'ANR « Émergence et maturation de projets de biotechnologie à fort potentiel de valorisation ».

Pour les chercheurs entrepreneurs

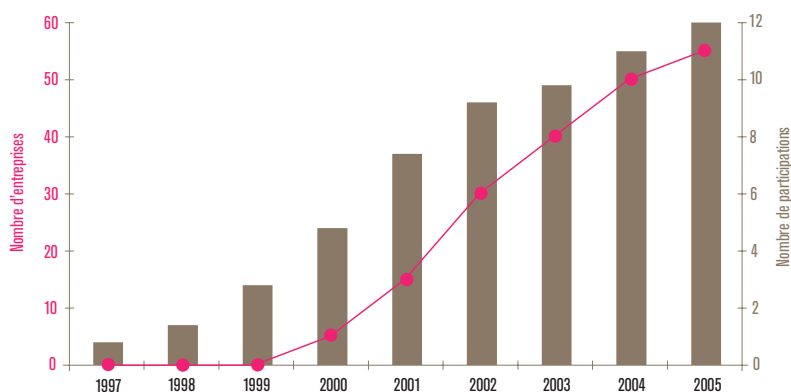
L'accompagnement des projets de création d'entreprise est réalisé en étroite collaboration entre Inserm-Transfert SA et le Département de valorisation et de transfert de technologies de l'Inserm (DVTT). La définition de la stratégie de brevet et la gestion de la propriété industrielle ainsi que la négociation des contrats de licence ont été réalisées par le DVTT. De façon complémentaire, Inserm-Transfert SA apporte ensuite son soutien aux chercheurs de l'Inserm lors des phases de création et de développement de leur entreprise, notamment par un investissement financier précoce permettant de faciliter la phase délicate du lancement de la jeune entreprise.

Depuis la mise en œuvre de la loi sur l'innovation, l'Inserm a été à l'origine de la création de plus d'une soixantaine de jeunes entreprises innovantes (JEI). Plus d'une centaine de scientifiques de l'Inserm y sont ainsi impliqués ou participent à une quinzaine de projets d'entreprises. Soixante-douze familles de brevets ont été transférées par l'Inserm à ces jeunes entreprises innovantes.

Pour le processus de la création d'entreprise, Inserm-Transfert SA intervient dans la sensibilisation des chercheurs à la loi sur l'innovation, dans la détection des projets innovants au sein des laboratoires, dans la création de partenariats avec les bio-incubateurs régionaux et dans le financement des premiers stades de la création d'entreprise (pré-amorçage).



66 entreprises issues des recherches Inserm créées depuis 1997



Nombre d'entreprises issues de la recherche Inserm et participations d'Inserm-Transfert SA

Journée Vitrine 2005

La quatrième édition de la Journée Vitrine de l'Inserm, organisée par Inserm-Transfert SA, s'est déroulée en préambule du neuvième Carrefour européen des biotechnologies, les 28, 29 et 30 novembre 2005, à Lille. Cette journée a regroupé 150 personnes. Elle a permis de présenter le contenu des programmes nationaux de recherche diabète, maladies ostéo-articulaires et maladies cardiovasculaires, ainsi qu'une vingtaine de plateformes et offres technologiques émanant de l'Inserm à de nombreux acteurs issus des secteurs des biotechnologies, de l'industrie pharmaceutique et du capital-investissement.

En 2005, Inserm-Transfert SA a investi dans une nouvelle jeune entreprise innovante en biotechnologie de la région nantaise, TcLAND, spécialisée en immunothérapie. Inserm-Transfert SA a également participé au montage de trois autres entreprises dont le lancement interviendra au premier semestre 2006. Ainsi, pour l'année 2005, le portefeuille de prises de participations d'Inserm-Transfert SA représente 800 000 € répartis dans 11 jeunes entreprises innovantes en biotechnologie, entreprises ayant levé au total 85 M€ de fonds auprès des investisseurs.

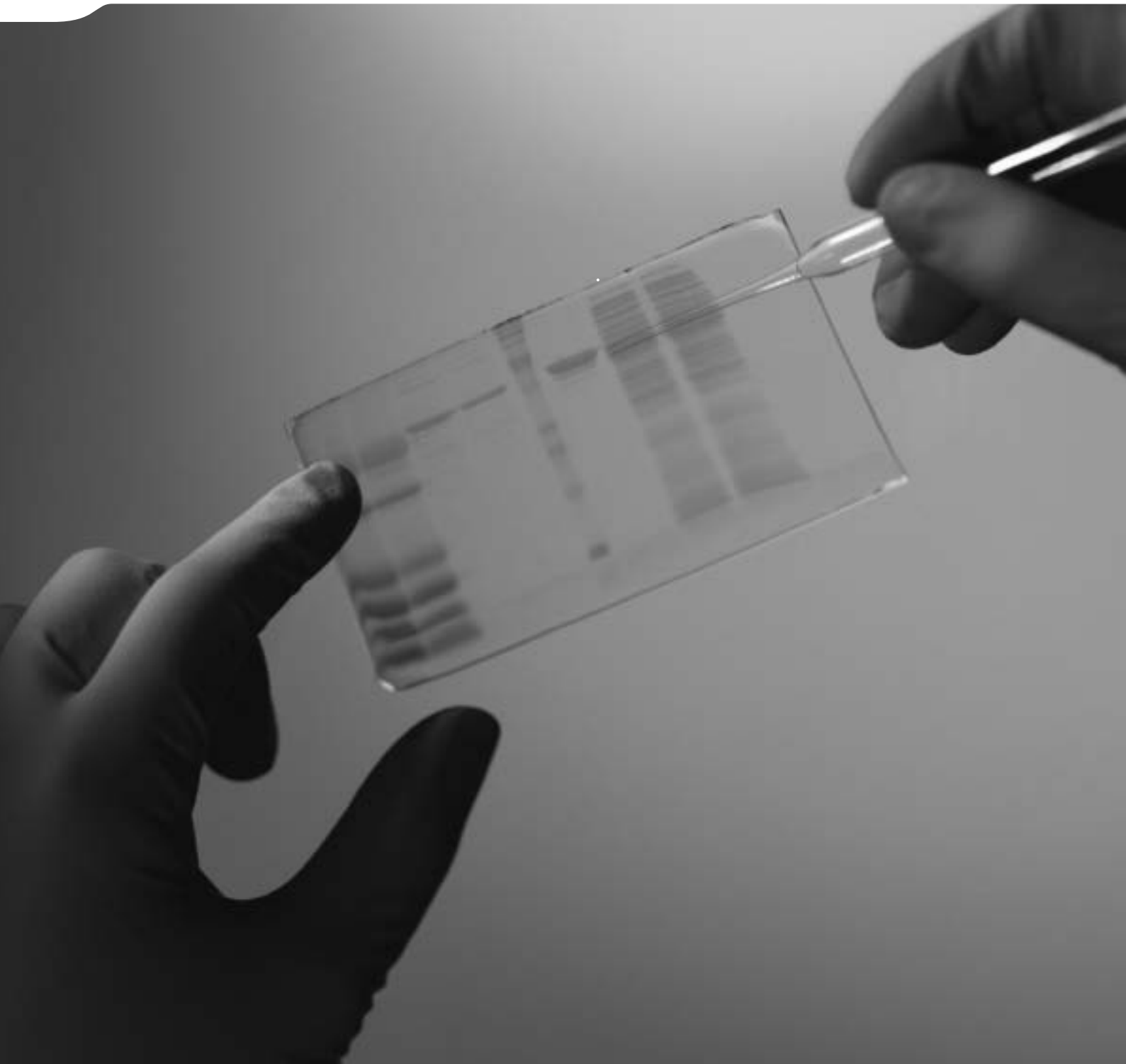
Inserm-Transfert finance les premiers stades de développement des jeunes entreprises innovantes issues de l'Inserm. Inserm-Transfert SA est présent au capital de 11 jeunes sociétés innovantes issues de l'Inserm : ImmuPharma Ltd SA, GenoScreen, CliniGenetics, TxCell, Innate Pharma, Metagenex, Cil technologies, Mutabilis, Vaxon Biotech, Carex et TcLand.

2005, année de consolidation

Société anonyme au capital de 4 573 471 €, Inserm-Transfert SA a réalisé en 2005 un produit d'exploitation de 2,6 M€, contre 1,2 M€ en 2004. L'année 2005 a été une année de consolidation pour la société, qui présente un total de bilan 2005 à plus de 12 M€. Ce résultat témoigne de l'effort de la filiale pour renforcer son activité de gestion de partenariats industriels tout en assurant l'ensemble de ses missions récurrentes, telles que le management de projets internationaux ou la création d'entreprises innovantes.

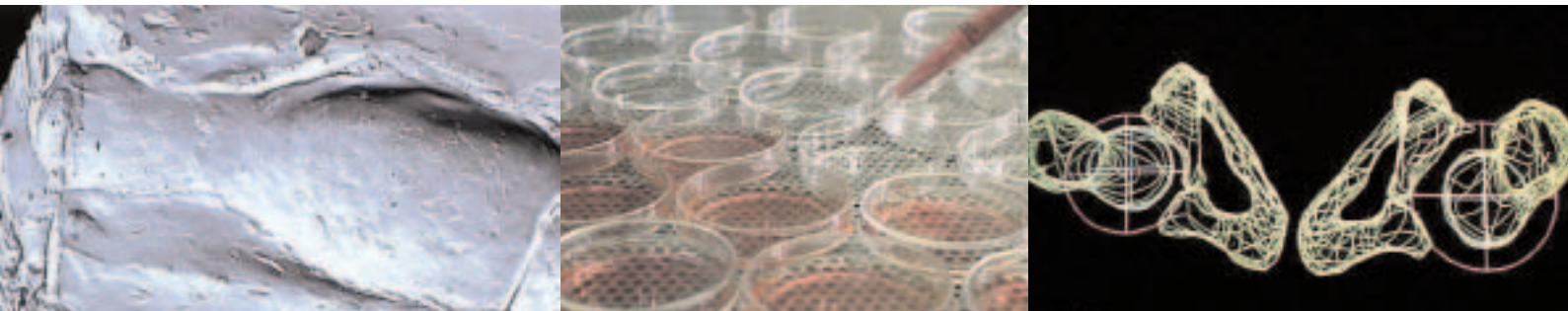
RESSOURCES HUMAINES

- 108** LA GESTION DES RESSOURCES HUMAINES, ENJEU STRATÉGIQUE POUR LA RECHERCHE
- 109** SUIVI INDIVIDUEL DES CHERCHEURS : UN RENFORCEMENT DE L'ACCOMPAGNEMENT
- 111** LA CONSOLIDATION DES DÉMARCHES INNOVANTES DANS LA GESTION DES RESSOURCES HUMAINES
- 115** LES OUTILS DE COMMUNICATION ET D'ÉCHANGE
- 116** L'ÉVOLUTION DU DISPOSITIF AUTOMATISÉ DE GESTION DES CARRIÈRES ITA : GAIA



LA GESTION DES RESSOURCES HUMAINES, ENJEU STRATÉGIQUE POUR LA RECHERCHE

Un chercheur sur cinq aura pris sa retraite d'ici 2010, moins de 5 % des chargés de recherche ont désormais une formation médicale. Ces évolutions démographiques et institutionnelles représentent des défis majeurs pour l'organisation des ressources humaines.



Un des principaux enjeux de l'emploi scientifique aujourd'hui en France et, plus particulièrement dans le domaine des sciences de la vie, reste le renouvellement des effectifs du secteur public. L'objectif est de pallier la vague massive de départs en retraite des chercheurs dans les cinq prochaines années : entre 2005 et 2010, près de 25 % d'entre eux partiront, dont 20 % pour la retraite ! Pour attirer les scientifiques de haut niveau (qu'ils soient jeunes chercheurs ou chercheurs confirmés) vers les laboratoires de l'Inserm, il faut leur offrir des conditions de carrières plus attractives, tant en termes de salaires que de moyens financiers leur permettant de constituer une équipe autonome.

Une gestion de carrière plus souple est également nécessaire : les « passerelles » entre la recherche et les mondes hospitalier, universitaire et industriel doivent être favorisées. Dans le contexte actuel de la démographie nationale et des difficultés de l'organisation des soins dans les hôpitaux, un autre défi pour l'Inserm est de recruter des chercheurs de formation médicale. Ainsi, dans les années 1998-1999, moins de 5 % des chargés de recherche recrutés étaient de formation médicale, contre 30 % en 1980. Conscient de ces enjeux, l'Inserm a mis en place depuis 2001 plusieurs actions novatrices en matière de politique des ressources humaines. En 2005, l'Institut a renforcé ces démarches : contrats d'interface, programme

Avenir, programme jeunes chercheurs 3-5 ans, programmes post-doctorants, École de l'Inserm, mission accueil, formation.

L'année 2005 aura aussi été consacrée à la mise en œuvre d'un accompagnement des personnes et des carrières, grâce à trois actions de modernisation :

- l'extension à l'ensemble des chercheurs du suivi individualisé ;
- l'intégration de la fiche de recueil des besoins de formation au système automatisé de gestion des carrières ITA (GAIA) ;
- la diversification des outils de communication et d'échanges.

SUIVI INDIVIDUEL DES CHERCHEURS : UN RENFORCEMENT DE L'ACCOMPAGNEMENT

Le Département des ressources humaines organise le suivi individuel et institutionnel des chercheurs grâce à différents outils : séminaires de conseil, journées d'orientation, rencontres avec les écoles doctorales, interaction avec les commissions scientifiques. Des indicateurs RH permettent de faire le bilan des actions entreprises, notamment pour les mobilités professionnelles.



Mission chercheurs

La mission jeunes chercheurs est devenue la mission chercheurs et s'adresse désormais à l'ensemble de la communauté scientifique.

Outre le soutien de la formation par un suivi individuel et institutionnel des jeunes chercheurs, l'année 2005 a permis de mettre en place une gestion des ressources humaines concernant les chercheurs statutaires. Son but est de les aider à élaborer leur projet professionnel et de leur proposer des perspectives d'évolution de carrière.

Dans ce cadre, l'Inserm monte des séminaires qui sont suivis par des entretiens individuels au cours desquels le chercheur pourra rencontrer un conseiller de façon confidentielle et cela en dehors de toute évaluation scientifique.

En 2005, deux séminaires ont été organisés :

- pour les jeunes recrutés : 92 chercheurs ont été invités ; sur les 56 participants, 33 étaient CR1 et 23 CR2 ;
- pour les seniors : 88 chercheurs ont été invités ; sur les 67 participants, 38 étaient CR1, 26 DR2 et 3 DR1.

L'année 2005 a aussi vu la mise en place :

- d'une journée consacrée aux jeunes chercheurs accueillis sur CDD, visant à les aider dans la construction de leurs projets professionnels ;
- de rencontres entre les écoles doctorales et l'Inserm, afin d'informer les directeurs d'écoles doctorales des différents dispositifs de recrutement créés pour les jeunes chercheurs et de les sensibiliser au cursus MD/PhD proposé par l'École de l'Inserm.

La mission chercheurs

Les contrats jeunes chercheurs

(CDD 1 an, CDD 3/5 ans)

- Suivi individualisé des chercheurs
- Élaboration de bilans

Le programme Avenir

- Coordination
- Suivi individualisé des lauréats et leur équipe
- Élaboration de bilans

Les partenaires

- Les EPST
- Les universités
- Les écoles doctorales
- Les grandes écoles d'ingénieurs
- Les fondations et les associations

Les postes d'accueil

- Suivi et bilans concernant les ingénieurs des grandes écoles, les internes, les vétérinaires

AIDE AU DÉVELOPPEMENT DES CARRIÈRES ORIENTATIONS CIBLÉES

Le suivi « RH » des chercheurs statutaires Inserm

- Séminaires incitatifs
- Entretiens individuels
- Propositions d'évolution

Le programme Marie-Curie

- Aide au montage des projets
- Hotline
- Suivi et élaboration de bilans

Les bourses doctorales Inserm-région

- Analyse des populations de doctorants
- Suivi des doctorants

Les outils

- Bilans et indicateurs
- Les plates-formes d'échanges
- Le portail web
- « Accueil à l'Inserm / Hosting at Inserm »
- Les bases de données

Renforcement des interactions avec les commissions scientifiques

À la suite de l'évaluation de l'activité biennale des chercheurs par les commissions scientifiques, quarante entretiens individuels ont été organisés par le DRH avec les chercheurs, les présidents de commission concernés et les rapporteurs. L'objectif de ces entretiens est de comprendre les difficultés qu'un chercheur peut rencontrer lors de sa carrière, pour apporter à la fois un soutien scientifique et un conseil de ressources humaines. Un suivi de ces entretiens est ensuite assuré par le DRH, notamment sous forme d'accompagnement des mobilités et de bilans de compétences.

Indicateurs de politique RH

Concernant les jeunes chercheurs et les chercheurs statutaires, un certain nombre de bilans ont été produits en 2005. En voici quelques indicateurs :

Bourses Inserm-région et doctorants

Les bourses Inserm-région : 29 nouveaux co-financement ont été accordés dans l'ensemble des régions hors Ile-de-France.

- 3 000 doctorants préparaient une thèse en 2005, dont 15 % étaient médecins et 15 % étrangers.
- 600 thèses de sciences ont été soutenues en 2005, 50 % de ces docteurs effectuant un ou plusieurs stages post-doctoraux.

Devenir des post-doctorants

- En 2005, 725 post-doctorants français et étrangers travaillaient dans les laboratoires Inserm.
- 72 % des jeunes chercheurs ayant soutenu leur thèse en 1997 ont trouvé un emploi stable.

Mobilité individuelle des chercheurs

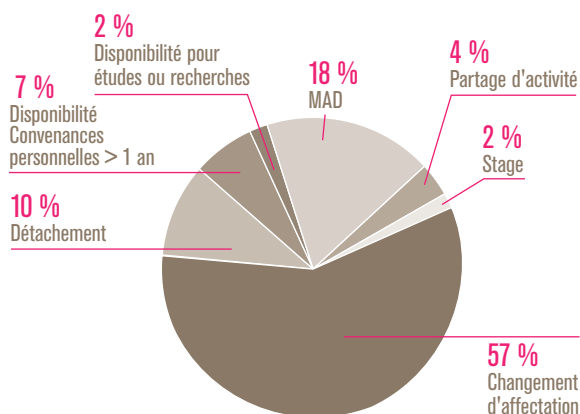
Après la déconcentration de la gestion administrative en 2004, la mise en place d'un secteur mobilité au sein du bureau des chercheurs avait permis de produire des indicateurs statistiques sur l'ensemble des mobilités réalisées par les chercheurs et d'en faire une première analyse. Ce premier constat indiquait la nécessité de mesures d'accompagnement en ressources humaines.

Les demandes déposées par les chercheurs en 2005 ont confirmé un taux de mobilité avoisinant les 10 % de l'effectif total : 211 mobilités réalisées en 2005.

Chaque demande a fait l'objet d'un suivi individuel à la fois par le responsable ressources humaines et par le bureau des chercheurs. Certaines situations ont exigé des entretiens individuels organisés par le DRH.

Ces mobilités 2005 appellent quelques observations :

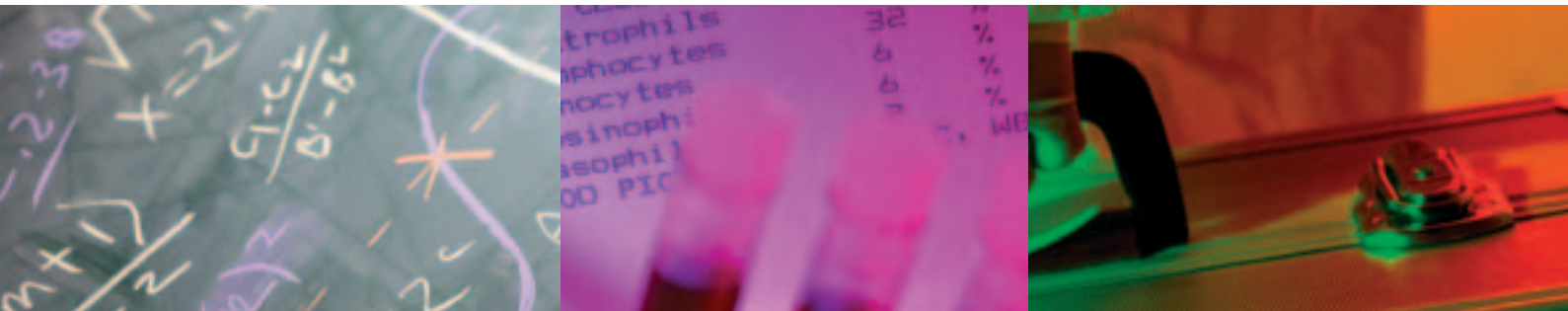
- comme en 2004, le principal motif de mobilité est le changement d'affectation. Celui-ci se réalise dans 75 % des cas vers des unités Inserm. Le flux Paris-province est assez faible : 6 % de demandes vers la province contre 21 % vers l'Ile-de-France ;
- 122 demandes de mobilité émanent de chercheurs CR1 (près de 58 %), suivies ensuite par les DR2 (29 %) ;
- la tranche d'âge 40-49 ans rassemble 40 % des mobilités en 2005, suivie à 33 % par les 50-59 ans ;
- 30 mobilités ont été réalisées en 2005 vers des organismes étrangers, par voie de mise à disposition ou de détachement, l'Amérique du Nord étant la principale destination. Le nombre de chercheurs en mobilité à l'étranger au 31 décembre 2005 s'élevait à 45. La durée moyenne d'une mobilité dans un organisme étranger est de trois ans.



Répartition des différents types de mobilité

LA CONSOLIDATION DES DÉMARCHES INNOVANTES DANS LA GESTION DES RESSOURCES HUMAINES

Parallèlement aux actions conduites en matière de gestion individualisée des hommes et des carrières, des démarches innovantes ont été poursuivies et institutionnalisées : les contrats d'interface, le programme Avenir, les contrats d'accueil de jeunes chercheurs, l'Ecole de l'Inserm.



Contrats d'interface : renforcement d'un dispositif

Depuis 2002, les appels d'offres pour les contrats d'interface se sont diversifiés permettant ainsi de développer d'autres partenariats. Outre l'attractivité des carrières pour les chercheurs et ingénieurs de recherche, les objectifs restent l'amélioration du transfert des connaissances vers des activités cliniques, le soutien de démarches innovantes d'enseignement ou encore le développement d'activités de valorisation industrielle.

8 appels d'offres ont été lancés en 2005 :

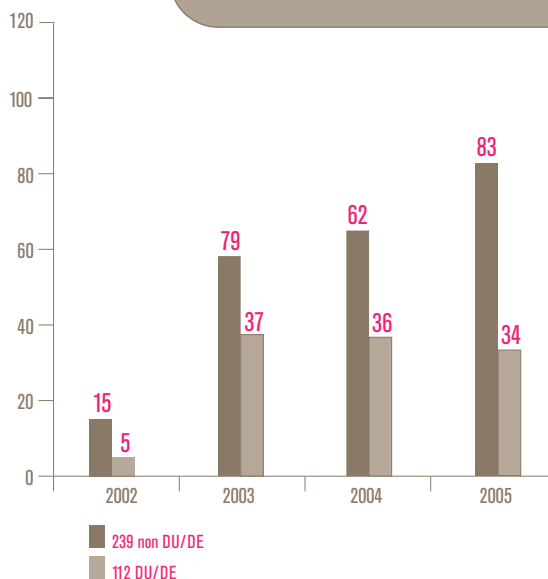
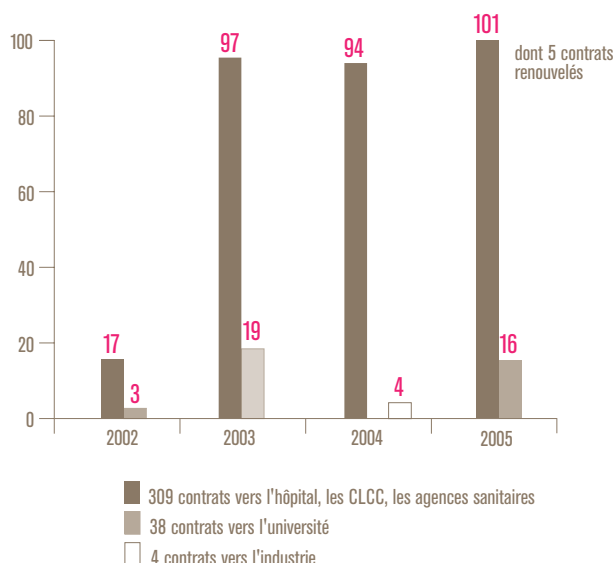
- les contrats d'interface chercheurs vers l'hôpital en partenariat avec le ministère

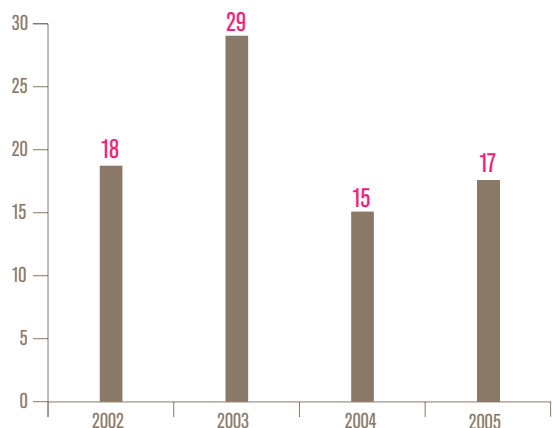
de la Santé, les Centres de lutte contre le cancer et l'Établissement français du sang ;

- les contrats d'interface chercheurs avec la DGS et les agences sanitaires ;
- les contrats d'interface chercheurs vers les universités en partenariat avec le ministère de l'Enseignement supérieur ;
- les contrats d'interface chercheurs avec les écoles vétérinaires ;
- les contrats de consultance et concours scientifique avec l'industrie ;
- les contrats d'interface pour hospitaliers ;
- les contrats d'interface pour universitaires ;
- les contrats d'interface pour enseignants chercheurs vétérinaires.

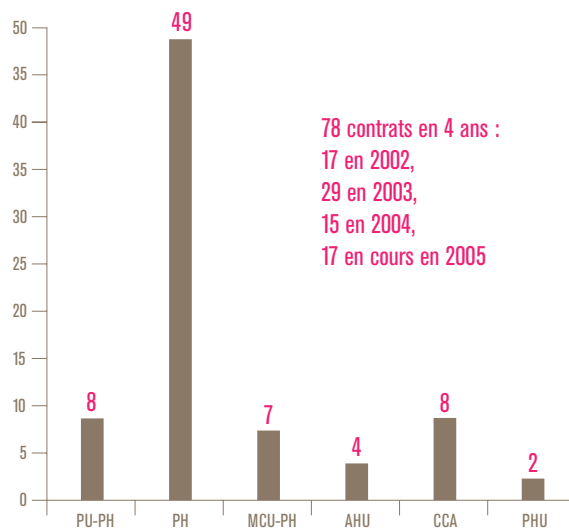
CHIFFRES-CLÉS POUR LA PÉRIODE 2002-2005

- 665 candidatures aux contrats d'interface chercheurs
- 351 contrats d'interface chercheurs réalisés ou en cours de réalisation
- 107 directeurs d'unité sélectionnés pour un contrat d'interface
- 140 candidatures aux contrats d'interface pour hospitaliers
- 79 contrats d'interface pour hospitaliers réalisés
- 56 conventions-cadres signées ou en cours de signature avec les partenaires hospitaliers et universitaires





Nombre de contrats hospitaliers depuis 2002



Statut des lauréats aux contrats d'interface hospitaliers

78 contrats en 4 ans :
17 en 2002,
29 en 2003,
15 en 2004,
17 en cours en 2005

À ces appels d'offres, s'ajoute le programme « *Join Inserm* », candidature au contrat d'interface corrélée à la candidature au concours chercheur.

La volonté de la direction générale est également d'attribuer une partie des contrats aux directeurs de structure justifiant de ces différentes interfaces. La pérennisation de ce dispositif a impliqué dès 2005 une réflexion avec les partenaires sur les renouvellements de ces contrats.

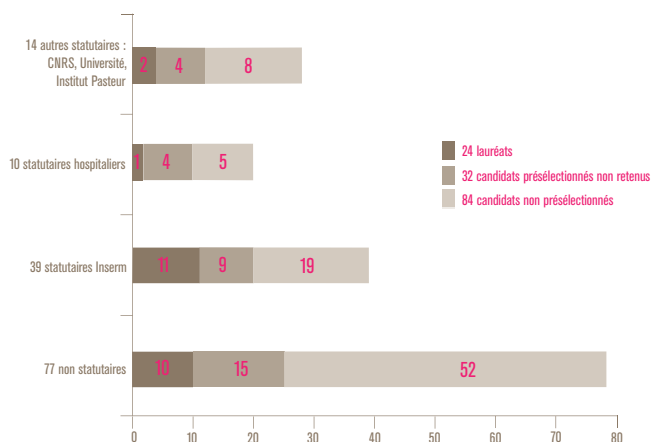
Programme Avenir

Le programme Avenir se pérennise et s'intensifie. Lancé en 2000, ce programme compte aujourd'hui 109 lauréats. Il permet de soutenir à la fois des chercheurs statutaires et non statutaires sur des projets présentés par des chercheurs de formation médicale ou non médicale. En ce qui concerne les non-statutaires, il propose aux jeunes chercheurs des contrats de 3 à 5 ans. Soutenu dès l'origine par le ministère de la Santé, des associations et fondations

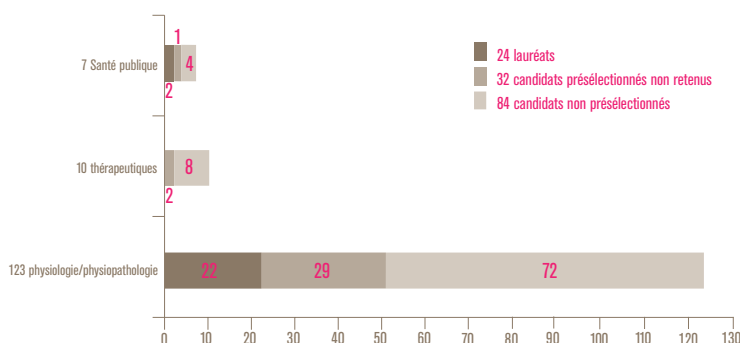
privées (AFM, ARC, LNCC, FRM, Fondation de France) et la Canam, le programme est aujourd'hui également accompagné par les régions, par la fondation Bettencourt-Schueller et par des industriels, comme la société Pierre-Fabre par exemple.

Parmi les 109 lauréats, 29 sont médecins (dont 18 statutaires).

En ce qui concerne le programme Avenir 2005, sur un total de 24, 3 lauréats, dont 1 statutaire, sont médecins.



Avenir 2005 - Origine professionnelle des candidats (140 personnes), des candidats présélectionnés et des lauréats.



Avenir 2005 - Domaines d'étude des candidats (140 personnes), des candidats présélectionnés et des lauréats.

Programme jeunes chercheurs 3-5 ans

Lancé par le ministère de la Recherche en 2003, ce dispositif s'est confirmé en 2005 par la mise en place de contrats de 3 à 5 ans.

Un appel d'offres national a été lancé pour ces contrats selon les critères de sélection suivants :

- la qualité scientifique du projet présenté par le candidat et son adéquation avec le laboratoire d'accueil ;
- le parcours scientifique, les publications et les activités de valorisation ;
- la qualité du laboratoire d'accueil ;
- l'adéquation du projet aux missions de l'Inserm ;
- le projet professionnel envisagé après le contrat d'accueil.

126 candidatures ont été déposées :

- 39 % des candidats le sont également aux concours chercheurs ;
- la moyenne d'âge des candidats est d'environ 34 ans ;
- 29 contrats ont été mis en place ;
- 41 % des candidats ont obtenu leur thèse depuis moins de 4 ans.

Depuis 2003, 174 contrats ont été mis en place :

	2003		2004		2005	
Durée du contrat	18 mois	12 mois	3 ans	12 mois	3 ans	3 ans
Nombre de contrats mis en place	36	25	14	70	29	

Programmes post-doctorants

70 contrats de 12 mois destinés à de jeunes post-doctorants ont été attribués en 2005. En plus de ce dispositif d'accueil des post-doctorants, les dispositifs suivants ont été maintenus.

- Programme Avenir : financement par des partenaires de CDD de 3 ans pour les lauréats « post-doctorants » ;
- Postes d'accueil : des CDD de deux ans (éventuellement renouvelables un an) destinés aux médecins en fin d'internat, aux pharmaciens, aux odontologistes et aux vétérinaires ainsi qu'aux chefs de clinique assistants ou assistants hospitalo-universitaires. Au total 17 nouveaux contrats ont été mis en place en 2005.
- Bourses cofinancées par les régions destinées en majorité aux doctorants : 29 nouvelles bourses en 2005.

École de l'Inserm : de l'expérience à l'institutionnel

La première session de la formation à la recherche pour les étudiants en médecine a été mise en place en 2003.

Les étudiants de cette session ont intégré en 2005 le Master 2 recherche, en accord avec leurs universités respectives, puis la plupart d'entre eux ont repris fin 2005 leurs études médicales. Quelques-uns ont poursuivi vers le doctorat ès sciences et

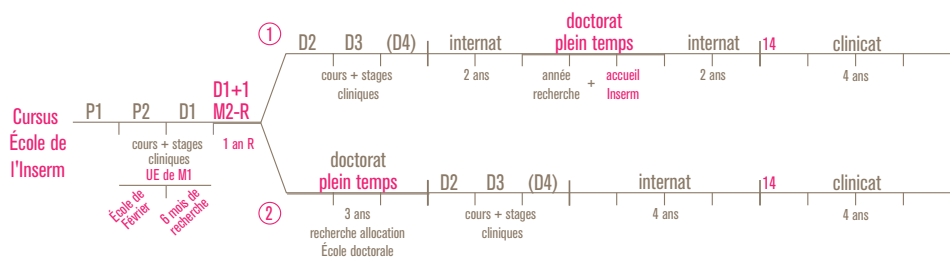
réintégreront le cursus médical en DCEM2 dans 3 ans. En 2005, les étudiants de la session 2004 suivent le DCEM1 tout en réalisant un stage de six mois dans une unité de recherche Inserm.

Mission accueil

La création de la mission accueil au sein du bureau de la politique sociale marque la volonté de l'établissement d'organiser une véritable politique dans ce domaine. Cette mission a pour vocation d'améliorer les conditions d'accueil des chercheurs étrangers au sein de nos formations de recherche.

Les scientifiques étrangers peuvent trouver auprès de cette structure tous les renseignements nécessaires relatifs aux démarches administratives à effectuer préalablement à leur venue en France, ainsi que de nombreux conseils pratiques et informations diverses destinées à faciliter leur séjour : demande de logement (court et long séjour), demande d'ouverture de compte bancaire, demande d'affiliation à la sécurité sociale, couverture responsabilité civile et accidents du travail, regroupement familial, montage de prêt bancaire en vue de l'acquisition d'un bien immobilier.

Dans le cadre de cette mission, l'Inserm a été amené à élaborer un dispositif pour



Les différentes options MD/PhD de l'École de l'Inserm - Cursus de l'École de l'Inserm - médecine

l'accès au logement des chercheurs étrangers. Il a pu obtenir de la Ville de Paris la réservation de six logements meublés au Centre international d'accueil des Récollets, situé dans le X^e arrondissement de la capitale.

De plus, afin de favoriser le développement de la politique d'accueil, un recensement des dispositifs d'accueil a été mis en place par les ADR à partir de 2004.

En 2005, 159 chercheurs étrangers ont sollicité la mission accueil.

Formations innovantes

Les formations recherche clinique prévues dans le plan triennal 2003-2005 ont été mises à jour et à nouveau proposées aux chercheurs et aux cliniciens porteurs de

projets et d'autres formations ont vu le jour en s'appuyant sur les compétences disponibles sur les plateformes de recherche. Deux nouvelles actions illustrent le rapprochement recherche fondamentale/recherche clinique et le soutien des plateformes à l'activité de formation.

Au plan régional : biothérapies

En avril 2005, une formation sur les cellules souches a été proposée par la formation permanente Inserm de Lyon. L'utilisation des cellules souches étant fortement réglementée, cette formation proposait d'acquérir les connaissances fondamentales sur le sujet et de s'initier aux applications thérapeutiques. La coordination scientifique, assurée par le professeur Frédéric Bérard (unité Inserm 503 - CHU Lyon-Sud), est un exemple de partenariat de l'Inserm avec

différents organismes dans le domaine de la formation. Ont ainsi été concernés l'ESF (Établissement français du sang), le CLB (Centre Léon-Bérard), les hôpitaux de Lyon et la plateforme de thérapie cellulaire. En 2005 a aussi été créé un CIC biothérapies.

Au plan national : protéomique clinique

Le bureau national de la formation a inscrit dans le plan 2005 une formation sur les biopuces à protéines, dont la coordination scientifique a été assurée par le professeur François Berger (unité Inserm 318-Grenoble). Elle s'est faite en collaboration avec la plateforme protéome/transcriptome de Grenoble.

LES OUTILS DE COMMUNICATION ET D'ÉCHANGE

Plusieurs initiatives ont permis d'améliorer la circulation de l'information : livret et forum Avenir, plateforme d'échanges *Young researchers/Host laboratories*, charte d'engagement, base de profils, guides d'information vers des publics ciblés.



Livret Avenir

Un livret Avenir, regroupant l'ensemble des lauréats depuis la création du programme avec des informations scientifiques complètes les concernant, a été réalisé par le département de l'information scientifique et de la communication.

Forum Avenir

Un forum Avenir, espace d'échanges et d'information entièrement dédié aux lauréats, est en ligne sur le site web de l'Inserm depuis 2005.

Plateforme d'échanges

Une brochure a été largement diffusée pour rappeler l'existence de la plateforme d'échanges *Young Researchers/Host laboratories* visant à faciliter le rapprochement et le contact entre jeunes chercheurs et laboratoires.

Charte d'engagement

Une charte d'engagement vis-à-vis des chercheurs recrutés sur contrats à durée déterminée a été réalisée. Elle décrit l'ensemble des dispositifs de financement et d'accompagnement en termes de politique sociale, de formation et d'accueil logistique destinés aux CDD.

Base de profils offerts à la mobilité individuelle des chercheurs

Une base de profils offerts à la mobilité des chercheurs statutaires Inserm ou d'autres EPST a été mise en place. En 2005, 50 profils de chercheurs, proposés par les directeurs de structure, ont ainsi été affichés sur le site web des ressources humaines de l'Inserm. Ces profils concernent des fonctions recherche ainsi que des fonctions d'interface et d'accompagnement de la recherche. Neuf chercheurs ont pu réaliser une mobilité à partir de ce dispositif.

Et aussi...

D'autres guides ont été créés ou réédités : le livret d'accueil (diffusé auprès des chercheurs, des ingénieurs et des techniciens nouveaux entrants), le guide des métiers, le guide *Être fonctionnaire stagiaire*, le guide d'utilisation de l'outil documentaire Pégase. Le programme 2006 des séminaires de formation à la santé a également été diffusé.

L'ÉVOLUTION DU DISPOSITIF AUTOMATISÉ DE GESTION DES CARRIÈRES ITA : GAIA

Lancé en 2004, le site GAIA (dispositif automatisé de gestion de carrières ITA) a connu en 2005 plusieurs améliorations concernant notamment les besoins en formation et l'inscription aux concours internes.



Le site GAIA (Gestion de l'appréciation des ITA automatisée - www.gaia.inserm.fr), entièrement dédié à la campagne annuelle d'appréciation et d'avancement des personnels ingénieurs, techniciens et administratifs (ITA) de l'Inserm, s'est enrichi en 2005 avec la mise en ligne de la fiche de recueil des besoins de formation. Cette fiche permet aux agents d'exprimer leurs besoins de formation pour l'année suivante et à leurs responsables d'émettre un avis motivé sur chacun d'eux. Ce recueil participe à la construction des plans de formation régionaux et à l'élaboration du plan de formation national.

Dans le cadre de la campagne d'appréciation 2005 :

- 2 488 dossiers ont été validés ;
- 88,4 % des agents ont eu un entretien avec leur responsable préalablement au dossier d'appréciation ;
- 55,3 % des agents ont exprimé au moins un besoin de formation ;
- 33,5 % des besoins concernaient des techniques scientifiques ;
- 66,5 % des besoins relevaient des techniques d'accompagnement de la recherche.

D'autres projets concernant l'extension du périmètre de GAIA ont été poursuivis en 2005 :

- l'accès pour le bureau national de la formation et pour les responsables formation à de nombreuses données statistiques détaillées sur les besoins exprimés, avec un objectif de mise en œuvre pour la campagne d'appréciation 2006 ;
- l'inscription électronique aux concours internes ainsi que les opérations de recevabilité et d'examen des dossiers de candidature par les membres de jury, avec un objectif de mise en œuvre pour la campagne de concours internes 2006.

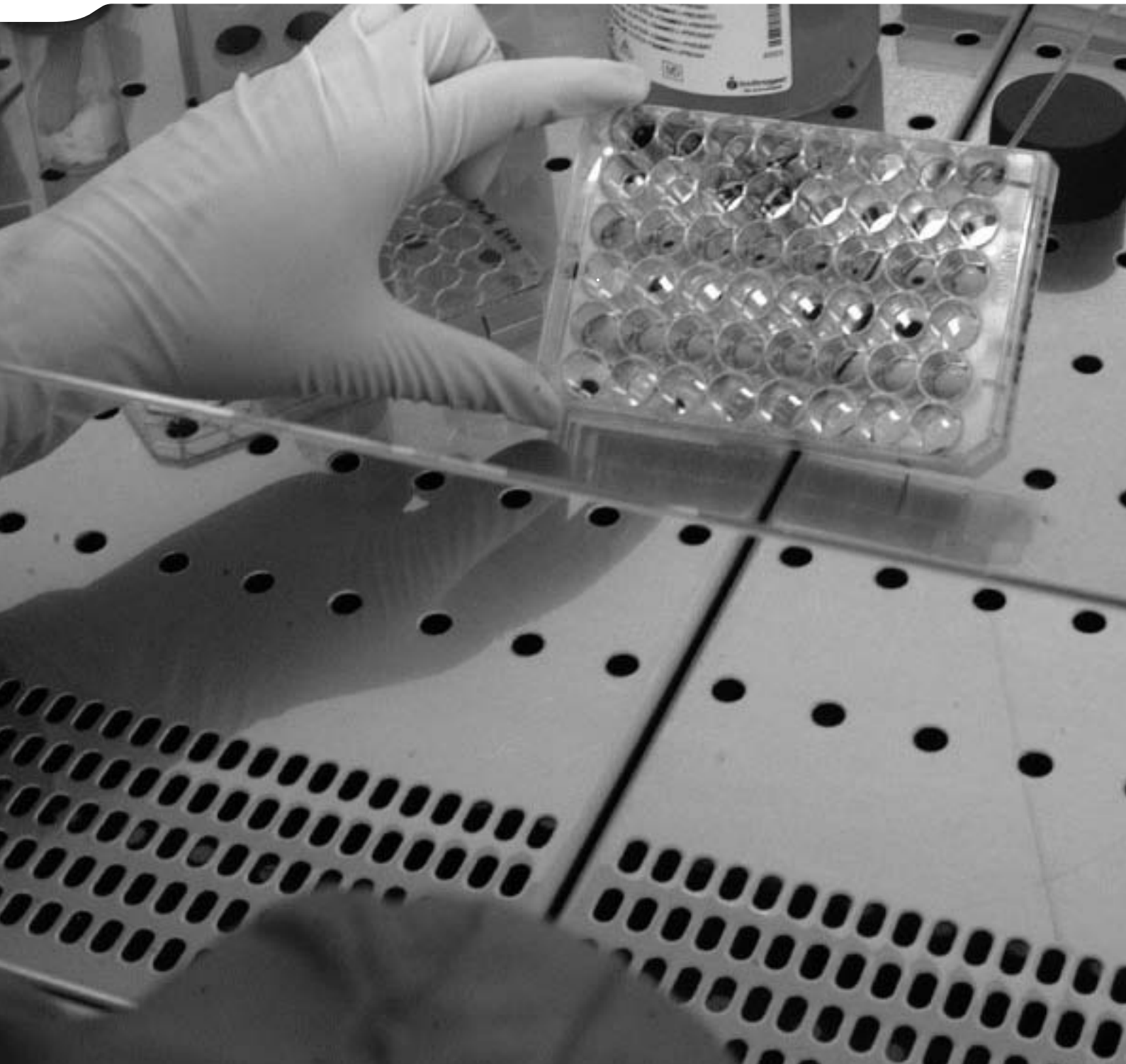
ACCOMPAGNEMENT DE LA RECHERCHE

118 ÉVALUATION

124 SYSTÈME D'INFORMATION

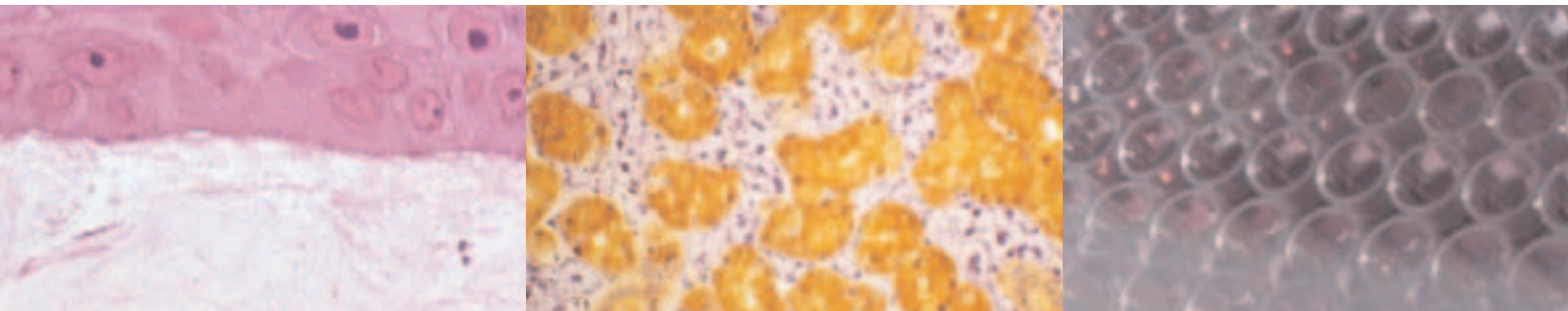
125 INFORMATION SCIENTIFIQUE
ET COMMUNICATION

122 GESTION FINANCIÈRE
ET LOGISTIQUE



ÉVALUATION

L'évaluation scientifique d'une institution de recherche est classiquement articulée en trois domaines : l'évaluation des hommes, l'évaluation des laboratoires ou des projets et l'évaluation des institutions. La mise en œuvre et le suivi des deux premiers domaines sont confiés au Département de l'évaluation scientifique (DES), qui participe également à la construction des indicateurs de production scientifique permettant d'apporter des éléments objectifs à l'évaluation de l'Institut.



Le travail du DES s'inscrit dans le cadre des bonnes pratiques de l'évaluation scientifique, à savoir :

- évaluation par des pairs européens et internationaux reconnus pour leur compétence ;
- évaluation comparative ;
- évaluation transparente, transmise aux évalués, s'appuyant sur des critères prédéfinis ;
- évaluation *a priori* et *a posteriori* ;
- évaluation indépendante des instances décisionnaires.

Cette évaluation est mise en œuvre par le Conseil scientifique, des commissions spécialisées, des comités ad hoc et des experts extérieurs. Pour renforcer l'objectivité des évaluations, le DES a également recours :

- à des experts anonymes qui évaluent les projets sur dossier. Cette procédure s'appuie sur une base d'experts constituée par le DES à partir des propositions de la communauté et des bases de données internationales de publications. Ces expertises accompagnent le dossier tout au long du processus d'évaluation. Elles sont mises à la disposition des commissions et du Conseil scientifique, où elles sont discutées et argumentées ;
- à des études bibliométriques qui permettent des évaluations *a posteriori* de la production, de la notoriété des chercheurs

et des équipes concernées. Ces études sont transmises aux instances scientifiques, au chercheur ou au laboratoire évalué. Elles rassemblent les items suivants :

- nombre d'articles : traduisant la production ;
- identification des articles aux top 10 %, 20 %, 50 % : traduisant la visibilité internationale des travaux, adaptée à chaque domaine et tenant compte de l'année de la publication ;
- taux de réussite (% d'excellence) : nombre de top 10 % / nombre total d'articles ;
- citations de chaque publication, total des citations et indice de citation moyen ;
- indice de citation corrigé position : le nombre de citations de l'article est corrigé en fonction de la position de l'auteur et donne une estimation plus réelle

de la visibilité du chercheur. Cet indicateur défavorise les collaborations au profit des publications en position principale ;

- impact facteur (IF) du journal pour chaque article, IF moyen & IF corrigé position : comme précédemment, le poids de l'IF du journal est pondéré par la position de l'auteur. Cet indicateur traduit la difficulté que l'auteur a surmontée pour publier ;
- position moyenne du chercheur sur les articles qu'il signe ou co-signe.

Les procédures ne sont pas figées et évoluent en fonction des objets évalués. À titre d'exemple, une procédure innovante a été mise en place en 2005 pour évaluer les centres de recherche.

Dans cette procédure, le Conseil scientifique auditionne non seulement le porteur

Classement	Nombre d'équipes	Pourcentage
A+	36	16,75
A	88	40,93
B	91	42,32
Total	215	100

Classement des équipes évaluées en 2005

de projet, mais également l'équipe de direction. Il s'appuie sur les évaluations des équipes par les commissions concernées et prend en compte la politique scientifique du centre et les procédures mises en place pour l'évaluation interne et externe des équipes qui y participent ou pourraient le rejoindre. Des sessions spécifiques

permettent d'évaluer les processus favorisant la mutualisation des activités, les interfaces, le transfert de technologies et la formation des jeunes.

La participation de plusieurs experts étrangers, proposés par le MRC et le DFG permet de renforcer l'objectivité et les liens avec les partenaires européens.

Examens	Dossiers
Examens quadriennaux	30
Création Centre de recherche	5
Création d'unité pluri-équipes	29
Création d'unité mono-équipe	39
Mobilité d'équipe	9
Concours DR	197
Concours CR	462
Activité chercheurs	1 014
Promotions chercheurs	196
Titularisations chercheurs	67
Contrats d'interface chercheurs	91
Contrats d'interface pour hospitaliers	33
Postes d'accueil pour internes et vétérinaires	65
Total général	2 362

Dossiers évalués en 2005

Fermeture/Création	Création à partir d'unité existante	Création réouverture après 1 an ou +	De novo	EsPRI
Aiach Martine - U 428	Emmerich Joseph	Baumert	Aubourg Patrick	Boissier Marie-C
Amouyel Philippe - U 508	Amouyel Philippe	Croisy Alain	Barillot Christian	Hofman Paul
Beaune Philippe-Henri - U 490	Barouki Robert	Levi Francis	Binart Nadine	Launoy Guy
Bertoglio-Matte Jacques - U 461	Bertoglio-Matte Jacques	Luban Jérémy	Buee Luc	Roingeard Philippe
Bungener Martine - U 502	Bungener Martine		Chneiweiss Hervé	
Charnay Patrick - U 368	Rosa Frédéric		Clement Karine	
Chauvel Patrick - E 9926	Chauvel Patrick		Daéron Marc	
Chouaib Salem - U 487	Chouaib Salem		Deprez Benoit	
Codogno Patrice - U 504	Codogno Patrice		Duval Alex	
Daculsi Guy - E 9903	Weiss Pierre		Eschalié Alain	
Darlix Jean-Luc - U 412	Cosset François-Loïc		Goffin Vincent	
Edelman Aleksander - U 467	Edelman Aleksander		Henrion Daniel	
Elion Jacques - U 458	Elion Jacques		Jeunemaitre Xavier	
Evain Brion Danièle - U 427	Evain Brion Danièle		Kremsdorf Dina	
Fischer Alain - U 429	Fischer Alain		Laburthe Marc	
Fischmeister Rodolphe - U 446	Fischmeister Rodolphe		Laurent-Puig Pierre	
Formstecher Pierre - U 459	Formstecher Pierre		Paterlini-Bréchet Patrizia	
Friedlander Gérard - U 426	Friedlander Gérard		Pende Mario	
Galanaud Pierre - U 131	Emilie Dominique		Prévost Vincent	
Hémon Denis - U 170	Clavel Jacqueline		Samuel Didier	
Kerckaert Jean-Pierre - U 524	Quesnel Bruno		Sassoon David	
Lombardo Dominique - U 559	Lombardo Dominique		Terzi Fabiola	
Marden Michael - U 473	Marden Michael			
Mauger Jean-Pierre - U 442	Combettes Laurent			
Meyer Dominique - U 143	Freyssinet Jean-Marie			
Moreau Thierry - U 472	Moreau Thierry			
Munnich Arnold - U 393	Munnich Arnold			
Picard Jean-Yves - U 493	Picard Jean-Yves			
Reynaud Claude-Agnès - U 373	Reynaud Claude-Agnès			
Sansonetti Philippe - U 389	Sansonetti Philippe			
Schumacher Michael - U 488	Schumacher Michael			
Tonnel André-Bernard - U 416	Lassalle Philippe			
Triller Antoine - U 497	Triller Antoine			
Vainchenker William - U 362	Vainchenker William			
34	34	4	22	4

Bilan des fermetures-créations d'unités Inserm

- 34 créations à partir d'unités existantes
- 4 créations en réouverture après un an ou plus
- 22 créations *de novo*
- 4 programmes ESPRI
- 20 fermetures
- 16 demandes n'ayant pas abouti

Cellule bibliométrie

Le Département de l'évaluation scientifique a créé une cellule dédiée à la bibliométrie qui aborde quatre grands domaines : l'aide à l'évaluation scientifique, les indicateurs dédiés à l'évaluation par discipline, les études thématiques et les faits marquants de la France.

L'aide à l'évaluation scientifique

La cellule bibliométrie produit les études concernant l'activité de publication des chercheurs et des unités de recherche. Destinées aux membres des instances scientifiques de l'Inserm, ces études sont également accessibles aux chercheurs ou aux équipes concernées.

Les indicateurs dédiés à l'évaluation par discipline

La cellule bibliométrie élabore des indicateurs dédiés à l'évaluation par discipline et spécialité médicale, adaptés à la recherche biomédicale en France :

- détermination, pour chaque spécialité médicale, de la moyenne des citations françaises par année et des seuils de cita-

tions correspondant à la moyenne, au top 10 % et 1 % de la France ;

- calcul de productivité, d'index moyen, etc. ;
- conduite d'une réflexion sur les indicateurs à inclure dans l'évaluation, relatifs aux brevets, aux contrats, aux expertises, etc.

Les études thématiques : la bibliométrie prospective pour les instituts sans murs, les programmes nationaux de recherche

La cellule bibliométrie met également en œuvre des études concernant des grandes thématiques de l'Inserm, nutrition, diabète, neurosciences et cancer. Ces études permettent de faire un état des lieux de la recherche dans ces domaines dans le contexte national et international. Elles sont mises en ligne au fur et à mesure de leur réalisation.

Les faits marquants de la France

Chaque année, la cellule fait un état des lieux des découvertes et des « domaines de pointe » de la France et plus particulièrement de l'Inserm (cf. Faits marquants p. 9).

La cellule bibliométrie a réalisé une étude qui a permis de montrer que la visibilité de la production scientifique des organismes en France et en particulier de l'Inserm souffre d'une mauvaise nomenclature des adresses. Ainsi, alors que l'Inserm est associé à plus de 500 publications au Top 1 % mondial ces dix dernières années, seuls 20 % de ces articles sont comptabilisés pour l'Inserm dans les études internationales (*Nature* 438, 7068 : 559-559 dec. 1 2005). Pour pallier cette difficulté, la cellule bibliométrie a mis en place une procédure de vérification de la nomenclature des adresses, en accord avec de nombreux partenaires. Les directives de nomenclature sont accessibles sur les pages web dédiées à la bibliométrie sur le site www.eva.inserm.fr. En trois mois, plus de deux mille visiteurs ont consulté ces pages et plus de trois cents chercheurs ont demandé la validation des adresses de leurs articles.

GESTION FINANCIÈRE ET LOGISTIQUE

Les deux axes prioritaires en 2005 : la poursuite des actions de modernisation et d'efficacité de la gestion et l'implication dans la mise en œuvre du nouveau cadre financier et dans la gestion des nouvelles modalités du financement de la recherche publique.



La poursuite de la stabilisation fonctionnelle de SAFIr a permis en 2005 la gestion de nouveaux chantiers, parmi lesquels on peut citer :

- la mise à disposition de nouvelles éditions pour l'ensemble des utilisateurs, permettant notamment un suivi complet de l'utilisation des différentes ressources et plus particulièrement des contrats de recherche ;
- la mise en place d'un suivi mensuel de la gestion et de la comptabilité pour les administrations déléguées et la fermeture mensuelle des périodes comptables dans l'outil. Cela a permis de traiter régulièrement des anomalies et de fiabiliser les écritures financières et comptables tout au long de l'année. Les opérations de clôture de l'exercice 2005 ont pu ainsi s'effectuer dans des délais très courts ;
- la mise en fonctionnalité du module FA qui permet à chaque administration déléguée de pouvoir intégrer les immobilisations et gérer le suivi de son inventaire : entrées, sorties et transferts de biens immobilisés ;
- la prise en compte dans l'outil d'évolutions majeures, comme la mise en œuvre dès janvier 2006 du nouveau cadre budgétaire et comptable et la gestion automatisée du changement de régime fiscal (cf. ci-après).

Le développement d'applications dédiées aux achats a permis de répondre aux exigences réglementaires en matière de dématérialisation des procédures, de garantir et de faciliter la traçabilité des mises en concurrence de prestataires potentiels. Une action de formation a également été mise en œuvre en direction de plus de 200 gestionnaires d'unités qui ont été initiés aux règles de l'achat public et à l'utilisation des applications précitées.

La mise en œuvre au 1^{er} janvier 2006 du nouveau cadre budgétaire et comptable (NCBC) et de la loi organique relative aux lois de finances (LOLF) a été préparée au cours de l'année 2005. Ces dossiers ont nécessité une mobilisation importante :

- des experts du DFL et plus particulièrement de ceux du bureau du budget ;
- des experts de la direction des ressources humaines du fait des impacts sur la gestion des crédits de personnels ;
- des experts fonctionnels et techniques de SAFIr et de SIRENE (système intégré de gestion des ressources humaines) afin d'analyser et de prendre en compte les contraintes de ces nouvelles dispositions sur les outils informatiques de gestion.

Un séminaire spécifique a été organisé en octobre 2005 au profit des cadres administratifs de l'Inserm afin qu'ils puissent

relayer l'information à l'ensemble des personnels de l'établissement, sur la base d'une communication adaptée aux impacts sur leur propre activité de cette réforme importante.

Le changement de régime fiscal de l'Inserm effectif depuis le 1^{er} janvier 2005 a nécessité la mise à jour des instructions et l'organisation de nombreuses sessions de formation et d'information de l'ensemble des gestionnaires. Dans ce cadre, un travail important a été réalisé par le Département finances et logistique avec l'appui de l'agence comptable principale et des agents comptables secondaires.

L'implication dans la cellule Inserm-ANR a concerné la gestion financière et administrative des programmes financés par l'Agence nationale pour la recherche. Une mobilisation importante des agents du bureau des contrats et des personnes recrutées spécifiquement pour cette activité a permis une mise en place dans les délais demandés des aides accordées au titre des 5 programmes délégués à l'Inserm (microbiologie, maladies rares, neurosciences, cardiologie-obésité-diabète et émergence de projets innovants). Ainsi, pour les 5 programmes, 191 projets ont été sélectionnés et 414 structures participantes ont bénéficié d'un financement pour un

montant total de 59 M€, dont près de 19,5 M€ financés en 2005.

Le bureau des contrats a mis en place, au titre des programmes non déconcentrés, et notamment des actions incitatives et du programme Avenir, des contrats de recherche à hauteur de 23 M€.

La gestion des contrats du sixième PCRD a été assurée via l'assistance apportée par le bureau des contrats aux administrations déléguées régionales dans la justification financière des projets soutenus par la Commission européenne.

L'animation des réseaux de gestionnaires avec une approche métier plus marquée concerne notamment les responsables achat, les gestionnaires de recettes et les responsables mobiliers et immobiliers. Cette animation nécessite des réunions d'information et des sessions de formation spécifiques et adaptées à ces métiers. Un effort tout particulier a dû être fait en 2005 au profit des gestionnaires de ressources externes pour la prise en compte du nouveau régime fiscal de l'établissement et au bénéfice des responsables mobiliers et immobiliers pour le suivi des biens immobilisés et pour la gestion du parc immobilier.

Pour ces derniers, le Département finances et logistique et l'agence comptable principale ont élaboré un *Guide de l'inventaire* qui constitue un outil de référence indispensable à une gestion efficace.

Le développement du partenariat inter-EPST a été renforcé pour la veille juridique en matière d'achat, la mutualisation de certaines procédures et la mise en œuvre d'outils communs.

SYSTÈME D'INFORMATION

L'évolution des grandes applications nationales a permis de constater l'efficacité de la modernisation du système d'information, engagé depuis plusieurs années. Une profonde réorganisation du département responsable de ce système d'information a été achevée pour lui permettre d'assurer la maîtrise des processus en cause.



Le système SAFIr, dédié à la gestion budgétaire et comptable, a atteint un niveau de stabilité satisfaisant et a surtout pu absorber les évolutions importantes imposées par le nouveau cadre budgétaire et comptable et l'application de la loi organique relative aux lois de finances. Sa mise en service s'est opérée sans incident notable en janvier 2006, comme prévu.

L'investissement et l'expérience acquise depuis plusieurs années avec le système EVA ont donné la possibilité de gérer de façon optimale les appels d'offres lancés par l'ANR et confiés à l'Inserm. Ce projet dénommé GEP a pu être développé en

quelques semaines, sur la base des modules (progiciel LiveLink d'OpenText) déjà utilisés pour EVA. De nombreuses extensions sont en chantier, notamment pour le suivi de la gestion des projets sélectionnés.

Le Département des ressources humaines a bénéficié d'une extension importante des fonctionnalités du système GAIA qui, grâce à sa capacité de suivre les dossiers d'appréciation, peut désormais prendre en compte les besoins de formation et les concours internes. Le succès du site web « rh.inserm.fr » a de son côté motivé de nombreuses refontes, des extensions du contenu et une amélioration de son ergonomie.

D'autres applications ont connu aussi de profondes modifications pour s'adapter à des besoins fonctionnels nouveaux ou exigés par l'évolution technique : MISVAL pour la gestion des brevets, la banque d'information de la recherche (BIR), Chimed pour accompagner la médecine du travail.

Enfin, la poursuite du déploiement de solutions les plus avancées pour la communication visuelle permet désormais l'utilisation de la visioconférence de façon quotidienne. L'ensemble des régions sera équipé en 2006.

INFORMATION SCIENTIFIQUE ET COMMUNICATION

Le continuum de l'information 2005 a vu la consolidation de la stratégie de communication du département autour de trois missions essentielles : apporter aux chercheurs et scientifiques l'information dont ils ont besoin, montrer ce qui se fait collectivement à l'Inserm et, enfin, communiquer en direction du public les résultats des recherches menées au sein de l'Institut.



Information pour les chercheurs et ingénieurs

En 2005, un groupement de commande réunissant le consortium Couperin, le CNRS, l'Inra et l'Inserm a été mis en place, sous l'égide du ministère de la Recherche et de l'Enseignement supérieur, afin de négocier avec l'éditeur Elsevier - ScienceDirect l'accès à son catalogue.

Un contrat de trois ans a été conclu pour l'accès « tout électronique » au texte intégral de la totalité de la *Freedom Collection* (1 800 titres) et des 10 titres de la collection *Cell Press*. Ce contrat permet l'accès au texte intégral de tous les articles parus depuis le 1^{er} janvier 1995 via le portail BiblioInserm grâce à une identification unique.

BiblioInserm, portail web d'accès à l'information scientifique, réalisé en partenariat avec l'Inist/CNRS, permet aux chercheurs de « naviguer » depuis la référence bibliographique de PubMed jusqu'au texte intégral. Cette réalisation a permis d'offrir à toutes les unités Inserm, quelle que soit leur implantation géographique, un égal accès à l'information. Dès son lancement, BiblioInserm a rencontré un vif succès qui a largement contribué à faire évoluer l'accès à l'information de la communauté scientifique française.

L'Inserm en faveur de « l'open access » :

HAL Inserm

L'Inserm s'est engagé dans le mouvement du libre accès à la connaissance en signant la déclaration de Berlin visant à promouvoir le libre accès à l'information scientifique, enjeu vital pour le chercheur et pour la société. L'Inserm s'est uni aux autres établissements de recherche pour présenter une politique commune en faveur du libre accès incluant la création d'archives institutionnelles ou archives ouvertes.

En septembre 2005, un protocole d'accord « en vue d'une approche coordonnée, au niveau national, pour l'archivage ouvert de la production scientifique » a été élaboré par le CNRS, la CPU, l'Inra, l'Inria et l'Inserm. Ce protocole a pour objet le développement commun et le copilotage d'une plateforme partagée nationale : HAL (hyper articles en ligne) développée par le centre pour la communication scientifique directe (CCSD/CNRS).

La mise en place d'une archive nationale unique, avec une interface de dépôt et de consultation propre à chaque établissement, garantit aux chercheurs une pérennité et une meilleure visibilité de leurs publications comme de l'ensemble de leurs travaux.

Communication

Auprès des médias

Afin de valoriser, dans les médias, les travaux des chercheurs de l'Institut, le pôle presse de l'Inserm réalise des documents de communication à destination des journalistes tant de la presse écrite qu'audio-visuelle. Rédigés avec les chercheurs, ces documents ont pour objectif de vulgariser les avancées scientifiques les plus récentes et sont transmis aux journalistes sous forme d'informations-presse, de communiqués, ou de dossiers de presse. En 2005, environ 1/3 des documents diffusés aux journalistes l'ont été en co-signature avec deux ou trois partenaires (CNRS, Institut Pasteur, Institut Curie, AFM...).

En 2005, 96 documents ont été diffusés aux journalistes et plus de 20 rencontres avec la presse ont été organisées, petits-déjeuners, conférences, séminaires, salons, colloques, selon la nature des informations à communiquer. Le pôle presse de l'Inserm a renforcé des « Rencontres avec un chercheur », sous forme de petits-déjeuners mensuels. En termes de bilan, en 2005, l'Inserm est cité dans la presse 318 fois par mois en moyenne et 79 % des articles ont développé un contenu éditorial sur l'Inserm.

Auprès du grand public

Comme depuis plusieurs années, l'Inserm était présent au Medec (Salon de la médecine). Les médecins ont pu activement participer, pour la deuxième année consécutive, à des Cafés Santé Inserm, sur les thèmes du diabète, de la santé mentale, des maladies cardiovasculaires et des pathologies oculaires. Sur le stand de l'Inserm, plus de 10 000 brochures « Expertises collectives » ont été diffusées en 2005.

En mars 2005, comme les autres années, les Éditions Inserm étaient présentes au Salon du Livre sur le stand du ministère de la Recherche. Des bars des sciences ont été organisés autour d'ouvrages publiés par des chercheurs de l'Inserm.

Pour la première fois, l'Inserm a participé, en juin 2005, en lien étroit avec le ministère de la Recherche à la première manifestation grand public consacrée à l'innovation dans le cadre du Salon européen de la recherche et de l'innovation qui a réuni, à Paris, plus de 23 000 visiteurs autour de conférences et de tables rondes.

Dans le cadre de la Fête de la science, l'Inserm a proposé au grand public une série de manifestations à travers toute la France. « L'Homme en mouvement » était le thème retenu. Il a notamment fait l'objet du stand conçu par l'Inserm, avec l'Inrets, dans les jardins du Luxembourg à Paris, qui nous a permis de présenter des travaux de recherche.

Lancement du nouveau site Web [inserm.fr](http://www.inserm.fr) et suivi de la Lettre Inserm

L'Inserm dispose d'un nouveau site web institutionnel dont la mise en ligne a eu lieu en mars 2005.

Fruit d'un travail collectif de plusieurs années, il est positionné comme le site de référence de la recherche biomédicale en France. Les partis pris graphiques développés pour sa conception sont en réelle adéquation avec la nouvelle identité visuelle mise en place par l'Inserm en 2004. Depuis son lancement le site est fréquenté régulièrement par plus de 65 000 « visiteurs uniques » par mois.

Par ailleurs, il est apparu indispensable à l'Inserm de mettre en œuvre – de manière cohérente – le développement de sites web régionaux rattachés aux administrations déléguées régionales (ADR). La mise en place d'un projet pilote a été menée par le DISC en lien avec l'ADR PACA.

Pour découvrir le Web :
<http://www.inserm.fr>

Enfin, dans un souci de cohérence des informations diffusées, il a été instauré, en juin 2005, un renforcement éditorial de La Lettre hebdomadaire Inserm au niveau national. La lettre est rédigée par les chargés de communication en région et le DISC.

La recherche et les jeunes

Depuis près de 20 ans, le Réseau Inserm Jeunes offre à ses antennes adhérentes des espaces de rencontres et de dialogues entre les jeunes et la communauté scientifique. Les thèmes abordés sont toujours ancrés autour de sujets de recherche biomédicale et en santé s'inscrivant en résonance avec des questions de société.

Destiné aux lycéens et aux jeunes étudiants, le Réseau Inserm Jeunes a proposé

en 2005 à ses adhérents de s'informer en découvrant les métiers de la recherche et en s'initiant à la démarche scientifique, de se former en menant une réflexion personnelle et collective sur les progrès de la science biomédicale et de ses applications en santé. Cela donne lieu à l'organisation, par les jeunes, de Cafés Santé thématiques.

Les antennes actives du Réseau Inserm Jeunes sont en 2005 au nombre de 18 en France métropolitaine et de 9 en Europe, au Québec et en Afrique. Conscient de la nécessaire valorisation de l'engagement sans faille de la MGEN depuis 1991, l'Inserm s'est attaché en 2005 à l'optimiser.

Depuis deux ans, les Cafés Santé Inserm Jeunes remportent un certain succès auprès des antennes et de leurs animateurs. De fait, nombre d'entre elles ont souhaité, dès le début de l'année, en organiser.

Cette formule, qui attire un public varié et dont la préparation et l'organisation fédèrent de manière très vivante les membres d'une antenne permet une meilleure ouverture sur le quartier ou la ville.

Pour la première année – et afin de donner plus de cohérence au réseau – l'Inserm a proposé que toutes les antennes travaillent à l'organisation de Cafés Santé Inserm Jeunes selon les mêmes thématiques : addictions, nutrition.

Inserm actualités : nouvelle formule

En août 2005, après plus d'un an d'absence, le magazine d'information de l'Inserm renaît sous une forme totalement renouvelée. De « papier » il passe au format

uniquement électronique, qui permet un rythme de parution mensuel. L'objectif principal reste de présenter les travaux de recherches menés à l'Inserm. Ce web magazine est construit autour d'un dossier central – qui aborde un thème scientifique majeur – autour duquel s'organisent des rubriques « actualités scientifiques » « paroles de chercheurs » « encouragement »... Il est diffusé par mode électronique à plus de 14 000 personnes.

Les éditions Inserm en 2005

Impulsée en 2004, la stratégie de l'Inserm basée sur des partenariats avec des éditeurs privés a vu le jour en 2005 et s'est notamment traduite par la sortie d'un ouvrage dans la collection « Questions en santé publique » en co-édition avec Vuibert. Un travail est engagé avec les éditions « La Découverte » afin de vulgariser certains ouvrages de la collection Inserm « Expertise collective ».

Collection Expertise collective

- Suicide. Autopsie psychologique, outil de recherche en prévention, 2005, 180 p.
- Cancer. Approche méthodologique du lien avec l'environnement, 2005, 108 p.
- Trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent, 2005, 448 p.

Ouvrage en co-édition

- Santé et expérience de soins. De l'individu à l'environnement social, sous la direction de P. Chauvin et I. Parizot (avec la collaboration de S. Revet), Inserm/Vuibert – diffusion exclusive Vuibert, 2005.

Animation du réseau des chargés de communication en région

Fonctionnellement dépendant du DISC, les chargés de communication des ADR ont, en 2005, principalement participé aux déclinaisons régionales des événements et des actions initiées, notamment dans le cadre de la Fête de la Science.

Ils ont initié de nombreuses communications presse auprès des médias régionaux et relayé des communications nationales.

Enfin, les chargés de communication ont participé à l'élaboration de plaquettes de sensibilisation dans les laboratoires de recherche Inserm selon une charte graphique définie par le DISC.

L'image scientifique au cœur de deux expositions

« Quand la science rejoint l'art »

L'exposition de l'Inserm a été présentée en 2005 dans 47 villes portant ainsi à 50 le nombre de pays visités et à 7 millions le nombre de visiteurs ayant découvert l'univers de la recherche biomédicale à travers cette collection. À l'international, elle est passée par Barcelone, Montréal, Kuala Lumpur, Lasi, Athènes, Monaco...

En France, elle circule dans plus d'une vingtaine de villes. Cette exposition a aussi donné lieu à de nombreuses conférences, visites guidées.

« Six sens pour la vie »

Ce projet d'éducation à la santé mené à l'initiative de l'Inserm est devenue une exposition ludique et interactive.

Inaugurée fin 2004 à Romans par le Préfet de la Drôme, cet ensemble de 150 m² connaît un certain succès. Après Valence, St Vallier, Die, Crest, Montélimar, Nyons, Nice, Chambéry, cette exposition enregistre déjà de nombreuses réservations.

BUDGET ET BILAN FINANCIER

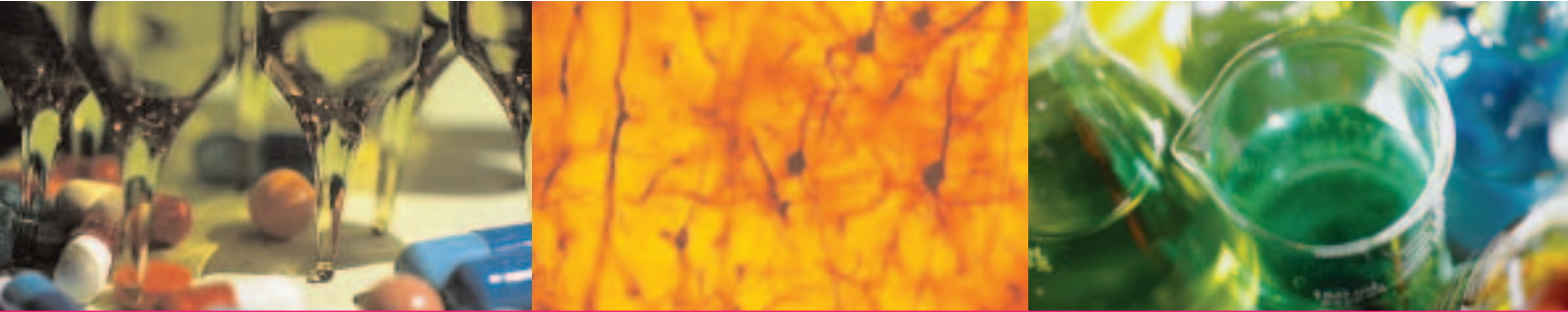
129 LE BUDGET 2005

130 LE COMPTE FINANCIER



LE BUDGET 2005

En 2005, le budget de l'Inserm (crédits inscrits au budget primitif et décisions modificatives) hors opérations d'ordre était de 588 M€, soit une augmentation de 7,2 % par rapport à l'exercice précédent.



Le montant des dépenses ordonnancées en 2005 s'est élevé à 517 M€, ce qui correspond à un taux d'exécution brut de 88 % par rapport aux prévisions budgétaires.

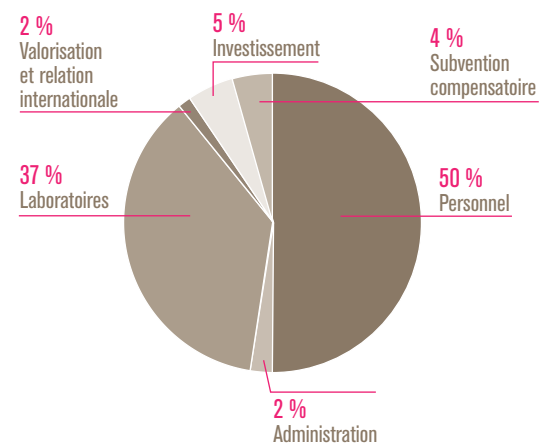
Si l'on tient compte des dépenses engagées non mandatées de 42 M€, le taux d'exécution net a été de 95 %, soit un taux global de réalisation en légère progression par rapport à 2004 (94,5 %).

Les recettes constatées au cours de l'exercice 2005 ont atteint 536 M€, en forte progression par rapport à celles de 2004 (+47 M€).

Le détail de ces données budgétaires est repris dans les graphiques ci-contre.

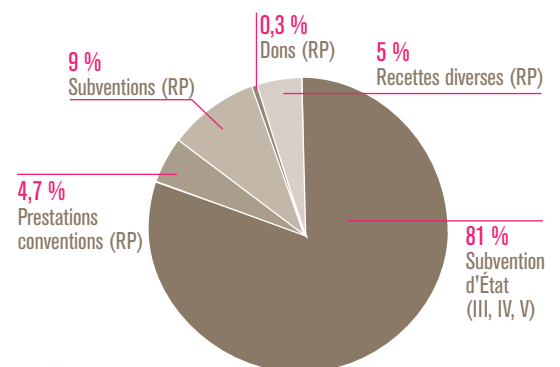
Budget total 2005

En 2005, le budget total de l'Inserm s'est élevé hors opérations d'ordre à 588 M€ répartis ainsi :



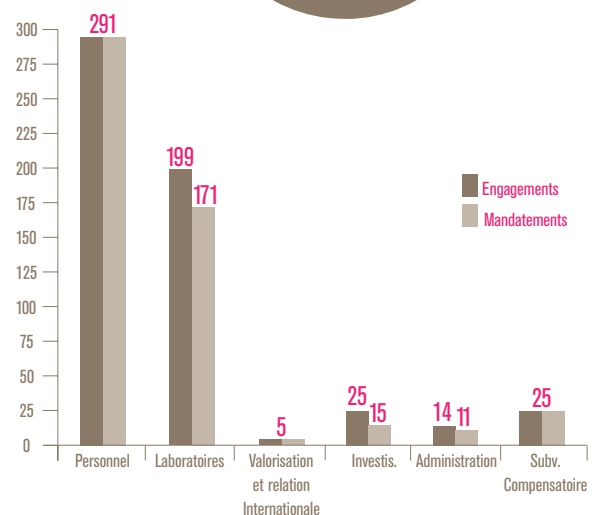
Budget 2005 : ressources

Origine des ressources (en M€) et prévisions des recettes par type de ressources :



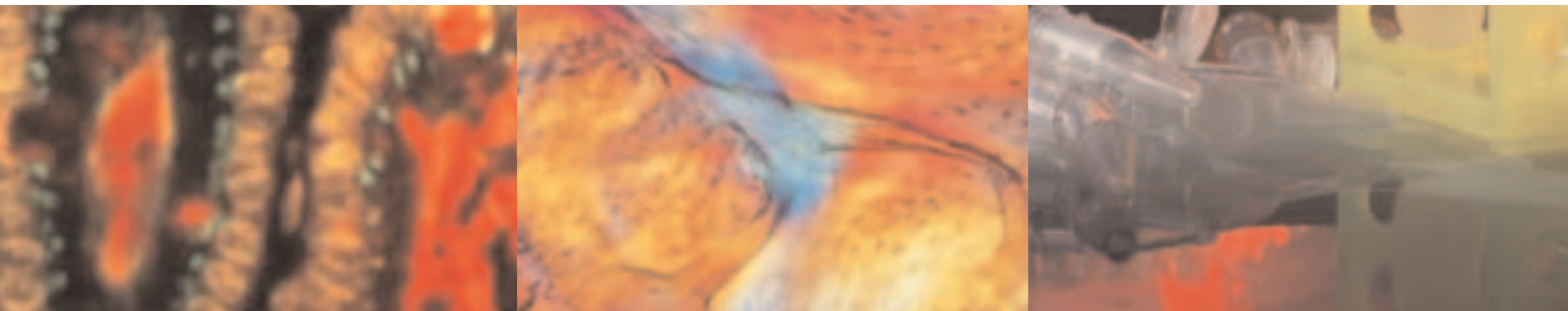
Budget 2005 : dépenses

Le montant des dépenses mandatées hors opérations d'ordre s'élève en 2005 à 517 M€, ce qui correspond à un taux d'exécution de 88 % par rapport aux crédits ouverts. Ce taux passe à 95 % en incluant les 42 M€ de dépenses engagées non mandatées.



LE COMPTE FINANCIER

L'année 2005 a vu la mise en place de nouvelles procédures informatiques de révision des comptes, visant à améliorer leur contrôle interne et leur certification externe. Le bilan 2005, arrêté au 31 décembre, s'élève à 316 M€, en augmentation de 9 % par rapport à 2004.



Sur la base des moyens informatiques performants dont dispose aujourd'hui l'Institut, l'année 2005 a été consacrée en particulier à la mise en place d'outils et de procédures de révisions des comptes, préalable à l'approfondissement de la mise en œuvre d'un contrôle interne rénové ainsi qu'à une future certification externe des comptes.

Ainsi ont été réalisés :

- une révision des modalités de traitement des subventions inscrites au bilan ;
- un nouveau guide de l'inventaire à l'Inserm ;
- la définition de standards de qualité pour les comptes de tiers ;
- un guide d'auto-diagnostics pour les agences comptables secondaires.

L'ensemble de ces travaux a été consacré dans un protocole de modernisation financière et comptable qui sera signé en 2006 par le directeur général de l'Inserm, le directeur général de la comptabilité publique (représenté par le sous-directeur chargé de l'organisation comptable et de la modernisation de la dépense publique) et l'agent comptable principal.

Bilan 2005

Le bilan est une photographie de la situation patrimoniale de l'établissement au 31 décembre. Il retrace, à l'actif, l'ensemble des biens (immobilisations, stocks, créances, disponibilités) et, au passif, l'origine financière des biens. La différence entre l'actif et le passif à l'égard des tiers correspond aux capitaux propres de l'établissement augmenté ou diminué des résultats.

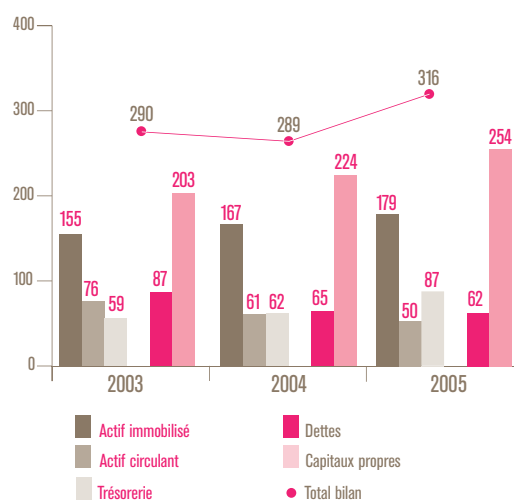
Le total du bilan a augmenté de 9 % entre 2004 et 2005 (316 contre 259 M€).

À l'actif, l'augmentation a été plus élevée pour les éléments de l'actif circulant

(+15 M€) que pour le flux de l'actif immobilisé (+12 M€). En conséquence, la part relative des biens immobilisés est passée de 58 % à 56 %. Au passif, les capitaux propres ont progressé de près de 30 M€ alors que les dettes ont diminué de plus de 3 M€.

En conséquence, la part relative des capitaux propres a progressé et atteint 80 % du total du bilan (77 % en 2004) contre 20 % pour les dettes (23 % en 2004).

Ces divers mouvements se sont traduits par une augmentation sensible (de l'ordre de 18 M€) du fonds de roulement.



Évolution du bilan (en millions d'euros)

Le compte de résultat

Le compte de résultat retrace, pour un exercice donné, les opérations annuelles de gestion courante, financières et exceptionnelles. La différence entre les produits et les charges constitue le résultat de l'exercice.

Le total du compte de résultat a augmenté de 5 % et représente près de 524,5 M€.

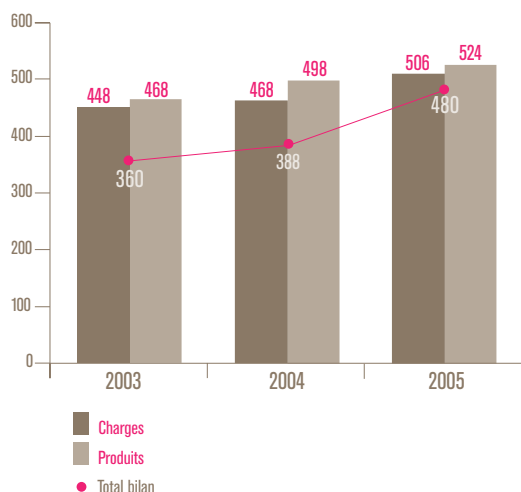
Les charges de l'établissement sont essentiellement des charges d'exploitation dont la part relative au sein du compte de résultat s'est renforcée, passant de 92 % (2004)

à 96 % (2005). Pour autant, le montant des charges financières et des charges exceptionnelles reste semblable d'un exercice sur l'autre en valeur absolue. Ces charges se situent respectivement autour de 1,1 M€ et 6,5 M€.

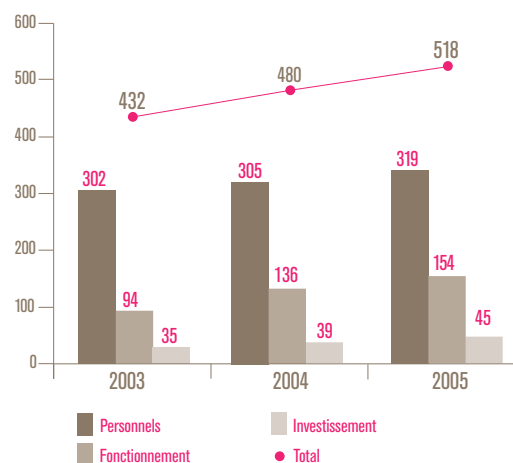
De la même manière, les produits d'exploitation constituent l'essentiel des produits de l'établissement. Leur part au sein du compte de résultat s'est renforcée, passant de 94 % à 97 %. Les produits financiers ont

augmenté de 59 % en 2005 mais leur montant (1,2 M€) reste peu significatif. À l'inverse, les produits exceptionnels ont vu leur part relative passer de 6 % à 3 %, traduisant ainsi leur diminution de près de 60 % d'un exercice à l'autre.

Le résultat comptable 2005 reste supérieur à 18 M€, soit 3,5 % du montant du compte de résultat. Il se situe en retrait par rapport à 2004 où le volume de produits exceptionnels expliquait en grande partie son montant de 30 M€.



Évolution des charges et des produits (en millions d'euros)



Évolution des dépenses (hors opérations d'ordre) (en millions d'euros)

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. 33 (0)1 44 23 60 00
Fax 33 (0)1 45 85 68 56
<http://www.inserm.fr>

Inserm

**Institut national
de la santé et de la recherche médicale**