



Inserm

La science pour la santé
From science to health

Le rapport d'activité

L'Inserm en 2019



L'Inserm en 2019

4 | Chiffres clés

38 | Orientations stratégiques,
projets internationaux
et expertise

6 | Enjeux
de la recherche

66 | Communication,
société et éthique

92 | Temps forts
2019

Inserm

La science

pour la santé



► Gilles Bloch

Président-directeur général de l'Inserm

« L'Inserm continue ses efforts pour éclairer les décisions publiques avec une recherche d'excellence, alliant rigueur, agilité et éthique »

« La science pour la santé » : jamais la devise Inserm n'avait autant résonné que ces dernières semaines durant lesquelles l'épidémie de Covid-19 nous a intensément et durablement marqués.

Notre recherche scientifique nationale, dont l'Inserm est un des atouts majeurs, est et continuera d'être à la hauteur des défis immenses à relever contre le Covid-19 : traitements, vaccins, compréhension de l'épidémie, modélisation, prévention, préparation de l'avenir.

À l'heure où notre rapport d'activité Inserm 2019 est édité et proposé à votre lecture, la crise Covid-19 n'est pas terminée, et les recherches attenantes à l'épidémie sont bien au cœur de notre activité scientifique. L'Inserm continue ses efforts pour éclairer les décisions publiques avec une recherche d'excellence, alliant rigueur, agilité et éthique.

Les recherches qui ne sont pas directement liées au virus SARS-CoV-2 sont évidemment aussi importantes que vivaces à l'Inserm : ce rapport vous en propose un panorama tel qu'il a mobilisé l'Institut en 2019.

Je vous en souhaite une excellente lecture. |

La recherche en France

34

centres d'investigation clinique (CIC)

36

unités de service

261

unités de recherche

La recherche dans le monde

5

laboratoires européens associés (LEA) et 23 laboratoires internationaux associés (LIA)

9^e

dans le classement mondial des institutions de recherche les plus innovantes

La recherche en Europe

1^{er}

déposant européen dans la catégorie pharmaceutique pour la 4^e année consécutive

3^e

déposant européen dans la catégorie biotechnologie

7^e

déposant français toutes organisations et tous secteurs confondus

1^{er}

organisme académique en recherche biomédicale en Europe

299

contrats H2020

62

lauréats ERC gérés par l'Inserm

Propriété intellectuelle

263

déclarations d'invention

170

nouveaux brevets déposés

1 913

familles de brevets actives

Partenariats industriels

108

contrats de licence (brevets, savoir-faire, outils de recherche)

305

contrats de R&D hors consortium

Revenus

31,3

millions d'euros par l'intermédiaire des partenariats industriels Inserm Transfert

53,8

millions d'euros de revenus générés par l'ensemble des activités d'Inserm Transfert pour l'Inserm et ses partenaires de mixité en 2019

La valorisation

Les collaborateurs

Effectifs

5 110

fonctionnaires (2 156 chercheurs et 2 954 ingénieurs et techniciens)

3 106

contractuels et vacataires

5 242

hospitalo-universitaires et universitaires

Recrutement externe

Chercheurs

60

chargés de recherche

Ingénieurs et techniciens

75

Handicap

Taux d'emploi de personnes en situation de handicap

6,12 %

Les publications

11 705

articles originaux affiliés à l'Inserm sont référencés dans la base du Web of Science à la date du 7 février 2020, soit 14,4 % de la production française tous domaines de recherche confondus. Parmi eux, 176 articles font partie du top 1 % mondial des publications les plus citées.

36,5 %

part des publications de l'Inserm dans le domaine biologique et médical

Le budget

966 M€

de ressources, dont 631 millions d'euros de subvention de l'État (soit 65 %) et 335 millions d'euros de ressources propres. Les contrats de recherche (291 millions d'euros) constituent la première source de financement hors subvention, soit 30 % des recettes totales.

1 830

nouveaux contrats de recherche dont plus de la moitié en nombre (56 %) et près d'un tiers en volume sont associés au secteur privé (associations, fondations, industriels). Les parts de financement de l'ANR (20 %) et de l'UE (21 %) sont stables.

La communication

563

associations référencées dans la base Inserm associations

11 800

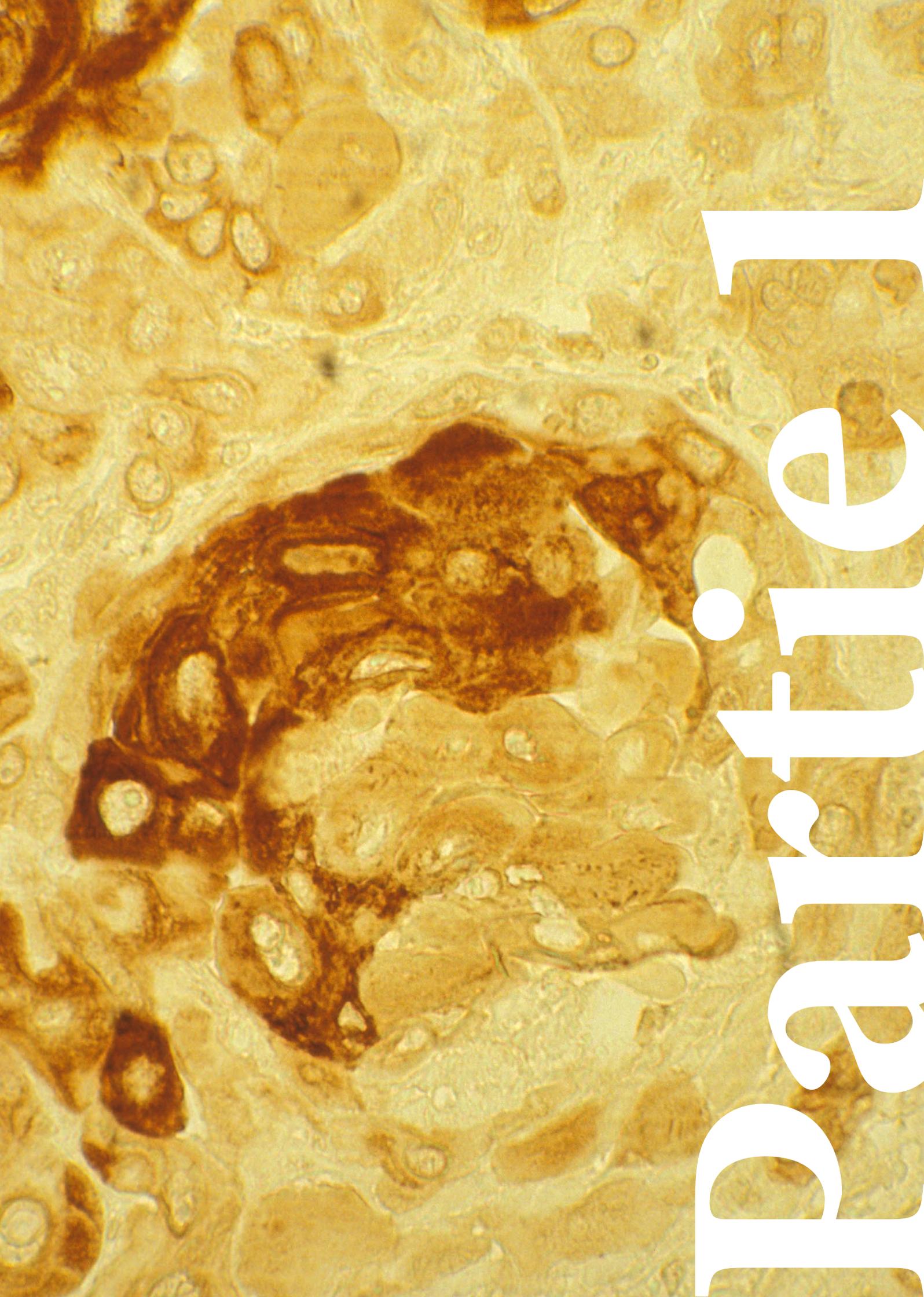
retombées presse mentionnant l'Inserm hors médias sociaux en 2019, soit +6 % par rapport à 2018

5 906 563

sessions (+72 %), 4 518 226 utilisateurs (+74 %) et 12 810 455 pages vues (+114 %) sur inserm.fr

119 000

abonnés au compte Twitter (+8 %), 29 523 abonnés au compte Facebook (+20 %), 53 968 abonnés au compte LinkedIn (+49 %), 85 723 abonnés au compte YouTube (+67 %), 3 746 abonnés au compte Instagram



Partie

Enjeux de la recherche

- 8** | 10 ans du programme ATIP-Avenir : faire grandir la recherche
- 12** | Horizon 2020 : bilan de six années à construire la recherche européenne
- 16** | Un écosystème au service de la valorisation
- 19** | Réparer l'humain : engouement pluridisciplinaire au service de la médecine réparatrice
- 22** | France Cohortes : comment pérenniser un outil de recherche exceptionnel
- 25** | Carrières scientifiques : comprendre l'origine des inégalités pour mieux y remédier
- 31** | Le comité d'évaluation éthique de l'Inserm : une démarche d'accompagnement pour une science responsable
- 34** | Décliner la stratégie scientifique de l'Inserm en coordination avec ses partenaires



10 ans du programme ATIP-Avenir : **faire grandir la recherche**

ATIP-Avenir a soufflé ses 10 premières bougies en 2019. Né de la fusion du programme Avenir de l'Inserm et du dispositif ATIP du CNRS, ce programme est destiné à soutenir la prise de responsabilité et la mobilité des jeunes chercheurs. Christiane Durieux, chargée de mission ATIP-Avenir au département de l'évaluation et du suivi des programmes (DESP) de l'Inserm, nous en explique les enjeux principaux.

► **Christiane Durieux**

Chargée de mission ATIP-Avenir, département
de l'évaluation et du suivi des programmes (DESP)

À qui s'adresse le programme ATIP-Avenir ?

Christiane Durieux : Il concerne tout chercheur, quelle que soit sa nationalité, qui voudrait, deux à dix ans après son doctorat, devenir autonome et prendre des responsabilités au sein de la communauté de la recherche scientifique française. Le profil des candidats est assez varié : certains résident à l'étranger et veulent monter une équipe en France, d'autres ont déjà un poste de chargé de recherche ou des responsabilités hospitalo-universitaires, et souhaitent développer leur projet. Nous leur mettons le pied à l'étrier.

En quoi consiste exactement l'aide apportée par le programme ?

C. D. : Il s'agit d'un soutien et d'un accompagnement personnalisé. Les chercheurs sont accueillis dans un laboratoire relevant de l'Inserm ou de l'Institut des sciences biologiques du CNRS, pour y monter leur équipe et utiliser sa plateforme technologique. Nous finançons une partie de leur projet et, s'ils ne sont pas titulaires, la tutelle qu'ils ont choisie leur fournira un salaire. ATIP-Avenir finance en outre le recrutement pour deux ans d'un post-doctorant, et des bourses Inserm/Régions sont réservées en priorité aux doctorants recrutés dans les équipes ATIP-Avenir de l'Inserm.

La dotation d'ATIP-Avenir est de 240 000 euros sur cinq ans, ce qui n'est généralement pas assez au regard de l'augmentation des coûts de la recherche. Certains projets reçoivent d'emblée une aide supplémentaire de la part de partenaires, comme l'ANRS (Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales), l'AFM (Association française contre les myopathies), l'ARC (Fondation ARC pour la recherche sur le cancer), la Finovi (Fondation innovations en infectiologie), la fondation Bettencourt-Schueller, la LNCC (Ligue nationale contre le cancer) ou encore le Plan cancer et les universités.

Au-delà de ces soutiens, les lauréats ATIP-Avenir, devenus chefs d'équipe, peuvent accéder à des financements prestigieux.

Comme une bourse de l'European Research Council (ERC), par exemple ?

C. D. : Oui ! ATIP-Avenir est un tremplin pour les Starting ou Consolidator Grants de l'ERC. Sur dix ans, en sciences du vivant, 37 % de lauréats à ces ERC ont auparavant été lauréats ATIP-Avenir. À l'Inserm, nous préparons ardemment les jeunes chercheurs aux ERC, ce dès la journée d'intégration de la nouvelle promotion.

Nous tenons surtout à ce que les chercheurs se sentent accompagnés dans leur réussite. Lors de cette journée, nous leur présentons aussi les services qui participeront à leur suivi, et organisons une table ronde avec des chercheurs ATIP-Avenir de promotions récentes, qui feront part de leur expérience. Nous offrons aussi aux chercheurs une formation en management. À la fin de la première année, nous faisons un bilan avec eux et leur proposons un mentor scientifique, administratif ou managérial. Fin 2019, nous avons organisé un colloque au Collège de France pour célébrer les 10 ans d'ATIP-Avenir. C'était une occasion unique de partage d'expériences vécues entre les lauréats des différentes promotions.

Quels sont les critères de sélection du programme ATIP-Avenir ?

C. D. : Nous avons pour mission de soutenir les meilleurs projets de recherche au bénéfice de la santé. Les panels d'évaluation des candidatures ATIP-Avenir sont construits par disciplines et calqués sur ceux de l'ERC. Plus de la moitié des membres proviennent d'un autre pays européen, et les deux rapporteurs de chaque projet sont épaulés par un expert international. Tous les projets sont jugés sur leur originalité, leur faisabilité théorique et le profil du candidat, qui, outre son excellence scientifique, doit montrer qu'il a la capacité à encadrer une équipe. Il arrive souvent que les candidats n'aient pas identifié de laboratoire hôte – ce n'est pas discriminant. Le programme leur impose en tout cas la mobilité. Le cas échéant, nous les aidons avec Christian Boitard, responsable du programme côté Inserm, à identifier un laboratoire d'accueil.

À qui bénéficie ce programme ?

C. D. : Chaque année, une vingtaine de chercheurs est sélectionnée parmi 150 candidats environ. Un tiers vient de l'étranger – d'Europe surtout, où se déploie une vision commune de la recherche. Les femmes constituent le tiers des candidats et des lauréats. ATIP-Avenir finance, dans toutes les thématiques, des recherches exploratoires, qui manquent généralement de soutien, et la fusion des programmes de l'Inserm et du CNRS a conduit à davantage de projets interdisciplinaires.

« À l'Inserm, nous préparons ardemment les jeunes chercheurs aux ERC, ce dès la journée d'intégration de la nouvelle promotion »

On remarque que seuls 5 % des candidats sont hospitalo-universitaires : ils sont souvent déjà très pris par l'hôpital, leur cours et leurs recherches cliniques. Nous avons créé un panel d'évaluation transversal afin d'harmoniser les évaluations lors de l'interclassement des résultats. Il inclut des praticiens hospitaliers, qui gardent un œil sur les dossiers les plus prometteurs, et expliquent, en particulier aux experts étrangers, la position particulière de la recherche clinique en France. Ces praticiens participent au vote final.

Que deviennent les lauréats à la fin de leur contrat ATIP-Avenir ?

C. D. : ATIP-Avenir n'est pas un passeport obligatoire pour qui veut mener des recherches de haut niveau : d'autres parcours sont heureusement possibles, et de nombreux non-lauréats ont obtenu une bourse de l'ERC ou accédé à des postes à responsabilité. Inversement, tous les ATIP-Avenir ne sont pas automatiquement recrutés. Reste que, sur dix ans, 92 % de ceux qui ont choisi l'Inserm l'ont été. Un nombre croissant de lauréats, toutefois, émigre ou retourne à l'étranger après ce financement, notamment en Allemagne ou en Suisse. L'excellence de la recherche publique française n'est pas en cause, c'est l'attractivité des carrières scientifiques qui semble poser question. Dans l'ensemble, ATIP-Avenir est destiné à ceux qui ont envie de monter une équipe – ce qui n'est pas le cas de tous les chercheurs – et de la voir perdurer au-delà des cinq années du programme. ■

Claire Wyart, une chercheuse d'avenir

« C'est le programme ATIP-Avenir qui m'a fait revenir des États-Unis », confie Claire Wyart, biophysicienne et lauréate 2010 du programme. La jeune chercheuse achevait alors son post-doctorat au sein de l'université de Californie à Berkeley dans un domaine de recherche encore peu connu en France : l'optogénétique. Cette nouvelle technique de stimulation des neurones par la lumière lui avait donné l'envie de monter une équipe pour étudier l'implication des circuits de la moelle épinière dans la modulation ou le déclenchement de la locomotion.

Remportant l'appel d'offres ATIP-Avenir en 2010, Claire Wyart est recrutée par l'Institut du cerveau et de la moelle épinière à Paris. L'équipe Dissection optogénétique des circuits spinaux sous-tendant la locomotion (unité 975 Inserm/CNRS/Université Pierre-et-Marie-Curie) rassemble douze chercheurs, dont quatre doctorants et quatre post-doctorants. Claire Wyart est recrutée comme chargée de recherche (CR1) à l'Inserm dès 2011. « La nouveauté de mon projet nécessitait la création d'une équipe, analyse-t-elle. Et nos recherches ont été fructueuses : nous avons découvert que des neurones sensoriels pouvaient activer les circuits de la moelle épinière et ainsi contrôler la locomotion ! » Ces résultats, obtenus sur le poisson zèbre, ont été vérifiés sur d'autres modèles animaux. L'équipe en étudie désormais les conséquences pour la recherche translationnelle.

« Le processus de sélection d'ATIP-Avenir est formidable, se réjouit la chercheuse : des jurys internationaux de haut niveau, sans conflits d'intérêt, évaluent l'excellence et l'originalité de nos projets. Mais le financement de nos recherches est aussi une question décisive : notre budget de fonctionnement est d'environ 500 000 € par an ! » La chercheuse doit donc se démener pour faire vivre son projet. Le prix de la fondation Bettencourt-Schueller lui a d'abord permis de financer les recherches de son équipe ATIP-Avenir, puis une bourse de l'ERC a pris le relais. « Être labellisé ATIP-Avenir peut aider, certes, mais rien n'est jamais joué, conclut-elle : nous n'avons pas été retenus à la deuxième ERC à laquelle nous avons postulé. En 2018, nous avons heureusement obtenu un financement du Human Frontier Science Programme. ATIP-Avenir m'a certainement permis de mettre en place et d'animer une équipe, mais, une fois le navire construit, la traversée est loin d'être finie ! »

Horizon 2020 : bilan de six années à construire la recherche européenne

L'Inserm est l'un des grands bénéficiaires du programme Horizon 2020 (H2020). Le dynamisme et l'excellence scientifique de ses équipes y sont reconnus, en particulier en ce qui concerne le volet Santé, évolution démographique, bien-être, où l'Inserm est en position de leader. Quelles ont été les retombées concrètes du programme H2020 pour l'Institut? Comment l'Inserm donne-t-il envie aux chercheurs de participer à ces appels et comment les accompagne-t-il? De quelle façon pèse-t-il sur les agendas stratégiques de la recherche au niveau européen? Analyse en compagnie de Sophie Decamps, chargée de mission pôle Relations européennes, et Guillaume Fusai, responsable Affaires européennes.

Le programme européen pour la recherche et l'innovation H2020 (2014-2020) soutient le développement d'une science décloisonnée et ouverte où des partenariats transnationaux sont indispensables pour résoudre les enjeux majeurs que rencontrent les citoyens européens.

L'Inserm partage cette vision et ce besoin de collaborer avec les meilleurs laboratoires : à la fin 2019, il était impliqué dans 299 projets H2020, pour un montant de gestion total d'environ 479 M€. 252 M€ sont dédiés aux équipes de recherche Inserm. « *Ce montant n'est pas négligeable, remarque Sophie Decamps, chargée de mission pôle Relations européennes. Pour les recettes de l'année 2019, c'est près du quart des ressources externes de l'Inserm!* »

L'Inserm au cœur de l'Europe

H2020 repose sur trois piliers : l'excellence scientifique, la primauté industrielle et sept défis sociétaux. « *Alors que l'Inserm est un organisme de recherche dédié aux sciences de la vie et à la santé, il est, au niveau français, le deuxième organisme en nombre de bourses du European Research Council (ERC), qui couvre tous les domaines de la recherche* », remarque Guillaume Fusai, responsable Affaires européennes. Fin 2019, l'Inserm est ainsi l'institution hôte de 62 lauréats ERC, représentant un financement de 101 M€ pour les équipes. De plus, 45 chercheurs et chercheuses Inserm bénéficient d'une bourse individuelle Marie Skłodowska-Curie soutenant leur avancement professionnel, leur mobilité et leur formation continue. Enfin, l'Inserm prend part à dix projets Infrastructures et à cinq projets du programme Technologies futures et émergentes (FET) qui relèvent de grands défis scientifiques et technologiques interdisciplinaires. Dans une moindre mesure, il est impliqué dans des projets de « primauté industrielle » qui concernent notamment les nano- et biotechnologies (projet NMBP) et les technologies de l'information et de la communication (ICT).

Dans son domaine d'intervention propre, celui du défi sociétal Santé, évolution démographique, bien-être (Social Challenge 1, ou SC1), l'Inserm jouit d'une position de leader en Europe. Le SC1 est doté d'une enveloppe d'environ 7 milliards d'euros. L'Inserm y est le deuxième déposant européen, mais, de loin, le premier lauréat tant en nombre de participations dans les projets qu'en financement obtenus : il est impliqué dans 80 projets, en coordonne 23, et perçoit 83 M€ en subventions. « *Avec un taux de succès supérieur au taux global européen, commente Sophie*

Decamps, ces nombreux projets collaboratifs donnent une idée de la vitalité des équipes de l'Inserm et de leur qualité scientifique. » De plus, au sein du SC1, l'Inserm participe à six projets partenariat Europe-Pays en développement pour les essais cliniques (EDCTP 2), dont deux comme coordinateur. Ce partenariat public-public (article 185) entre l'Europe et les pays d'Afrique subsaharienne vise à réunir les moyens nécessaires pour mener dans ces pays africains des essais cliniques sur les maladies infectieuses négligées et les trois grandes pandémies (tuberculose, malaria, sida), de manière optimale et durable. Dans l'ensemble, pour Guillaume Fusai, « *la participation de l'Inserm au programme H2020 démontre la volonté des chercheurs de travailler avec les meilleurs pour accroître l'excellence scientifique* ».

Orienter et accompagner les chercheurs

« *Il ne suffit pas d'alerter les chercheurs sur les appels à projets H2020, constate Sophie Decamps. Il faut qu'ils identifient celui qui peut leur correspondre, et sachent postuler.* » Les très bons résultats de l'Inserm sont le fruit d'une coordination étroite entre le siège, les délégations régionales, Inserm Transfert et les instituts thématiques de l'Institut. « *Nous nous félicitons de l'effort qui a été fait dans le montage de projets grâce à l'expertise des sourceurs d'Inserm Transfert et à la collaboration et au travail des équipes du département des partenariats et des relations extérieures (DPRE) de l'Inserm. C'est un travail de long terme qui a été mis en œuvre. Une excellente coordination de l'Inserm et d'Inserm Transfert a eu pour conséquence d'identifier plus rapidement et efficacement les porteurs de projets pour répondre aux appels d'offres européens. Cela démontre que la recherche française est compétitive à l'échelle européenne lorsque l'accompagnement adéquat est mis en œuvre* », précise Catherine Clusel, directrice du département Financement de la recherche collaborative à Inserm Transfert. Le réseau régional des correspondants Europe, créé en 2016, a également été redynamisé : interlocuteurs privilégiés pour l'accompagnement du chercheur dans chaque délégation, ces correspondants volontaires aux profils variés font aussi remonter besoins et attentes. Ils se réunissent deux à trois fois par an. La dernière réunion de l'ensemble de ces acteurs s'est tenue en novembre 2019, sur des axes communs d'amélioration, le déploiement de nouveaux outils ainsi que l'incitation et l'accompagnement des chercheurs dans leurs dépôts de projets européens.

299

Projets H2020 dans lesquels l'Inserm est impliqué

Pour préparer au mieux la participation de l'Inserm aux appels 2019, le DPRE et les directeurs des instituts thématiques ont identifié et proposé dès 2018 à quelques chercheurs de se positionner sur certains appels, en particulier pour mener une coordination. Cela a certainement contribué à l'excellence des résultats de 2019, entre autres sept coordinations sur le défi sociétal Santé. Plus largement, l'Inserm a à cœur de présenter les différents instruments H2020 à tous ses chercheurs. Il a lancé en 2019 un site intranet répondant de façon synthétique aux questions qu'ils peuvent se poser. Le pôle Europe, le département de l'évaluation et du suivi des programmes (DESP), le DRH et les correspondants Europe des régions ont, en outre, organisé un tour des délégations de mai à juin 2019. Lors de ces onze journées de formation, chacun a pu évoluer librement entre les différents ateliers de travail. Plus de 200 chercheurs y ont participé. Les attendus des différents appels ont été décryptés et les chercheurs ont pu identifier leurs interlocuteurs, que ce soit au siège ou au sein de leur délégation régionale. *« Ces rencontres attirent la curiosité de beaucoup de chercheurs qui n'ont jamais postulé à un projet H2020, remarque Sophie Decamps. Nous les aidons à franchir cette première marche en douceur, en insistant sur la nécessité de préparer sa candidature très tôt. Nous en rassurons aussi certains : participer à un projet collaboratif, c'est renforcer son réseau européen, et peut-être un jour devenir coordinateur – mais l'on commence rarement par coordonner ! Et si le coordinateur doit être d'un haut niveau scientifique, il n'a pas à tout savoir sur tout. Il ne remplace pas ses collègues, il les fédère sur un projet commun. C'est un chef d'orchestre. »*

« Participer à un projet collaboratif, c'est renforcer son réseau européen, et peut-être un jour devenir coordinateur »

L'accompagnement des candidatures peut ensuite démarrer. Le DRH réalise un travail d'orfèvre sur le programme Marie Skłodowska-Curie, dédié à la carrière des chercheurs, qui se caractérise par un ensemble d'outils très spécifiques. Pour l'ERC, les chercheurs peuvent être soutenus par le DESP afin de bénéficier des meilleurs conseils pour mettre en valeur l'excellence de leur recherche et de leur CV. Cette expertise repose sur la participation active de l'Inserm à plusieurs points de contacts nationaux (PCN). Voulu par la Commission européenne et pilotés par le ministère chargé de la Recherche et de l'Enseignement supérieur, les PCN permettent d'informer la communauté scientifique française sur les appels H2020. L'Inserm coordonne le PCN Santé, qui implique six autres partenaires institutionnels. Il dispose pour ces actions d'un contingent de

compétences permettant aussi d'orienter et d'aider au mieux ses chercheurs sur les appels européens, leur organisation et leurs règles. Les délégations régionales disposent des compétences pour le montage financier du projet. De plus, s'il s'agit d'un projet collaboratif, comme ceux du défi Santé ou des programmes Technologies futures et émergentes (FET) et Innovative Training Networks (ITN) des actions Marie Skłodowska-Curie. L'Institut a mis en place avec Inserm Transfert une procédure d'aide au montage pour ceux qui choisissent l'Inserm comme institution pour coordonner leur projet. Les chefs de projets d'Inserm Transfert apportent leur expertise sur la rédaction de ce qui concerne l'impact, l'organisation de la gouvernance et la mise en œuvre, ainsi que sur le montage entier et la sécurisation juridique et intellectuelle du projet ; notons la qualité d'Inserm Transfert, qui a obtenu de 30 à 50 % de succès dans le défi Santé depuis 2014, alors que la moyenne européenne est inférieure à 20 %.

Un rôle de conseil déterminant

L'Inserm, par les très bons résultats de ses équipes aux appels H2020, possède un savoir-faire reconnu en matière de gestion des projets européens. Il jouit de ce titre d'une expertise et d'une influence stratégiques certaines. Il est reconnu comme un acteur clé de l'Espace européen de la recherche. Ainsi, l'Inserm est invité à exprimer son avis sur la programmation de la recherche au sein d'Horizon 2020, et à proposer des orientations pour le prochain programme-cadre, Horizon Europe. Dans cette volonté d'assurer une vision commune de la recherche, le PDG de l'Inserm Gilles Bloch a rencontré fin 2019 la commissaire européenne chargée de la Recherche et de l'Innovation Mariya Gabriel. À la Commission européenne, il s'est aussi entretenu avec Jean-Éric Paquet, directeur général de la Recherche et de l'Innovation, et Anne Bucher, directrice générale chargée de la Santé. Et une réunion a été organisée avec Jean-David Malo, qui préside le Conseil européen de l'innovation, dont la mission sera d'accélérer le développement d'innovations de rupture. Pour Guillaume Fusai, *« ces rencontres stratégiques indiquent notre volonté, partagée par la direction générale, de mettre en avant la force de notre recherche et notre capacité d'influence. »* Afin d'assurer un suivi au plus près des activités bruxelloises, l'Inserm a positionné un chercheur à Bruxelles afin qu'il informe la direction des orientations envisagées et fournisse des informations en avance de phase. ■

Innovative medicines initiative (IMI) : pour l'innovation en santé

Créé lors du précédent programme-cadre puis renforcé dans H2020, ce partenariat public-privé (article 187) représente un investissement d'environ 1,6 milliard d'euros pour la Commission européenne. La Fédération européenne des associations et industries pharmaceutiques (EFPIA) contribue à ce programme pour un montant équivalent en nature (matériels, données, infrastructures, molécules...). Les appels à projets de ce programme sont définis par l'EFPIA en articulation avec les grandes priorités de la Commission européenne pour sept ans. Celle-ci gère l'évaluation des candidatures afin qu'elle soit indépendante et fondée sur l'excellence scientifique.

Claire Giry, directrice générale déléguée de l'Inserm, représente la France au sein du States representatives group (SRG) d'IMI. Se réunissant quatre fois par an, le SRG permet de faire remonter la position des États membres sur les futurs appels de l'IMI, et de vérifier que leurs priorités scientifiques sont conformes aux programmes de recherche aux niveaux régional, national et européen, afin de rechercher des synergies potentielles et d'éviter les chevauchements. En collaboration avec le ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, Claire Giry coordonne la remontée des recommandations en apportant les compétences de l'Inserm au niveau des partenariats publics-privés de qualité.

L'Inserm participe en 2019 à 23 projets IMI, pour un budget alloué aux équipes Inserm d'environ 32 M€. En 2019, l'Inserm a obtenu la coordination de trois de ces projets :

- Cardiateam, coordonné par Geneviève Dérumeaux (unité 955 Inserm/Université Paris-Est Créteil), porte sur l'insuffisance cardiaque des patients diabétiques. Budget Inserm : 1,24 M€ ;
- Necessity porté par Xavier Mariette (unité 1184 Inserm/CEA/Université Paris Saclay), vise à identifier des marqueurs biologiques du syndrome de Sjögren primitif. Budget Inserm : 1,23 M€ ;
- AB-Direct, mené par William Couet (unité 1070 Inserm/Université de Poitiers), interroge l'efficacité antibiotique de la gépotidacine contre les infections par *Neisseria gonorrhoeae* ou *Escherichia coli*. Budget Inserm : 1,23 M€.

Un écosystème au service de la valorisation

Therachon, spin-off de l'Inserm créée en 2014, développe un traitement contre l'achondroplasie – une maladie rare à l'origine de nombreux cas de nanisme. En 2019 elle a été rachetée par Pfizer pour 340 millions de dollars, une somme qui pourrait atteindre les 810 millions au terme de l'accord. Un succès impressionnant qui n'aurait sans doute pas été possible sans l'accompagnement réalisé par Inserm Transfert, la filiale de valorisation de l'Institut, et le soutien financier d'Inserm Transfert Initiative. Pascale Augé, présidente du directoire d'Inserm Transfert, et Elvire Gouze, chercheuse à l'Institut de biologie Valrose et fondatrice de Therachon, nous racontent cette aventure scientifique, entrepreneuriale et humaine.

➤ **Pascale Augé**

Présidente du directoire d'Inserm Transfert

➤ **Elvire Gouze**

Chercheuse, fondatrice de Therachon

Comment est né le lien entre Elvire Gouze et Inserm Transfert ?

Pascale Augé : Nous rencontrons entre 500 et 600 chercheurs et cliniciens par an, par l'intermédiaire d'un duo composé d'un scientifique, qui dispose généralement d'une expérience de plusieurs années dans l'industrie, et d'un ingénieur spécialisé en dépôt de brevet. Durant ces rendez-vous en face à face, nous faisons du *sourcing*. Cela signifie que nous identifions les éléments de valorisation ou le besoin de faire intervenir un industriel pour développer le projet scientifique du chercheur ou du clinicien. Lorsque nous avons rencontré Elvire, elle était sur le point de publier des données sur un traitement innovant. Il était donc impératif de déposer rapidement un brevet pour protéger ses travaux !

Elvire Gouze : En 2009, j'ai commencé mes recherches sur l'achondroplasie, forme la plus commune du nanisme, qui touche 250 000 personnes dans le monde. En avril 2013, une équipe d'Inserm Transfert est venue prendre connaissance de mes travaux, dans mon centre de recherche. Quand ils ont vu les résultats préliminaires que j'avais obtenus, ils ont immédiatement décidé de m'aider sur le plan juridique afin de protéger mes recherches. Grâce à leur expertise, le brevet a été déposé en dix jours seulement ! À l'époque, il n'était pas encore question de Therachon.

Quand a-t-il été envisagé de créer cette entreprise ?

E. G. : J'ai publié mes résultats le 18 septembre 2019 à 20h. À 21h, un premier investisseur m'a contacté par mail. Les messages électroniques n'ont pas cessé de me parvenir au cours des deux semaines suivantes. J'ai alors pris contact avec Inserm Transfert, car je sentais bien qu'il se passait quelque chose d'exceptionnel. Je suis allée les rencontrer à Paris et nous avons immédiatement commencé à travailler ensemble. Inserm Transfert Initiative a été associé très tôt à cette collaboration.

P. A. : Inserm Transfert Initiative, dont Inserm Transfert possède 16 % du capital, est un fonds d'amorçage créé en 2005. À l'époque, il n'en existait que deux spécialisés dans la recherche biomédicale en France, ce qui était insuffisant pour participer à l'émergence de start-up issues de recherches à l'Inserm.

E. G. : À ce moment-là, je ne me doutais pas que j'allais lancer une start-up ! Ce n'était pas dans mes projets. C'est Olivier Bignolais d'Inserm Transfert [aujourd'hui Business Developer Director] qui m'a soufflé l'idée : « *Pourquoi ne pas créer une entreprise de biotechnologie ?* » Il existait cependant une autre option, qui était d'adosser le projet à un grand laboratoire. Les deux solutions m'ont été clairement exposées pour que je puisse faire mon choix. Or, la première exigeait que je sorte de ma zone de confort afin d'explorer un nouvel univers... C'est celle que j'ai finalement choisie. En mai 2014, Therachon est créée avec l'aide et l'investissement financier d'Inserm Transfert Initiative et de Versant Ventures, une société de capital-risque spécialisée dans les biotechnologies dont Inserm Transfert Initiative a réussi à susciter l'intérêt. J'ai alors demandé à la commission de déontologie de l'Inserm l'autorisation de devenir consultante scientifique de l'entreprise, car à l'époque un chercheur ne pouvait pas devenir dirigeant de l'entreprise qu'il contribuait à créer. Les investisseurs ont rapidement nommé le président de la société par actions simplifiée. Grâce à Inserm Transfert et à Inserm Transfert Initiative, Therachon était née.

Une fois l'entreprise créée, quel a été le rôle d'Inserm Transfert ?

E. G. : C'est un vrai partenariat. Inserm Transfert nous soutient et nous aide pour fluidifier les rapports entre l'Inserm et l'entreprise : afin d'exploiter les résultats issus du laboratoire, il faut signer nombre de contrats. Ils facilitent et accélèrent les démarches. Au cours de ce processus, j'étais en contact permanent avec eux.

« Inserm Transfert nous soutient et nous aide pour fluidifier les rapports entre l'Inserm et l'entreprise »

Quelles sont les difficultés le plus souvent rencontrées avec les start-up ?

P. A. : Dans le cadre d'une création d'entreprise ou d'un partenariat avec un industriel, c'est le facteur humain qui est le plus fréquemment source de difficultés. La science, elle aboutit ou n'aboutit pas ! C'est binaire. En revanche, les relations humaines qui permettent de tisser des ponts entre le monde académique et le monde industriel, entre le créateur et le financier, sont souvent plus complexes. Ces différents acteurs ne parlent pas le même langage, ce qui est source d'incompréhensions. Or, trois échecs d'entreprises sur cinq relèvent d'incompréhensions au sein de l'équipe. Pour qu'il y ait un bon transfert de la science vers l'industrie, il faut que le scientifique trouve sa place dans le développement de l'entreprise, du produit, et s'identifie au projet commercial. Une collaboration harmonieuse et respectueuse entre le chercheur, qui connaît parfaitement les aspects scientifiques du projet entrepreneurial, et les autres parties, qui en maîtrisent d'autres aspects, est un impératif.

« L'idée est de mettre en place un dispositif qui contribue en permanence à améliorer l'interface entre les scientifiques et les financiers »

E. G. : Il faut une bonne relation avec les investisseurs. Ce ne sont pas des ennemis. Tout le monde y gagne à la fin, à commencer par le patient si le traitement aboutit ! Pour trouver ma place au sein de cette organisation, j'ai adopté une attitude d'écoute et d'apprentissage. Lorsque je n'étais pas comprise par mes interlocuteurs sur des aspects scientifiques, je n'en déduisais pas qu'ils n'avaient pas le niveau requis pour saisir mes explications. Au contraire, j'estimais que j'avais été impuissante à les éclairer. Il suffisait alors de reprendre les explications, inlassablement, jusqu'à ce que le dialogue puisse reprendre sur de bonnes bases. J'ai beaucoup appris au cours de ces cinq années.

Les prestations d'Inserm Transfert ont-elles évolué depuis le lancement de Therachon ?

P. A. : Oui, c'était nécessaire. Depuis 2017, nous réalisons un parcours pré-entrepreneuriat. Quand un scientifique a envie de créer une start-up, il suit ce parcours et bénéficie d'un suivi régulier avec Inserm Transfert. Non linéaire, ce dernier est constitué de grandes étapes.

La première permet de constituer un portefeuille de brevets solides, de valeurs. Elle s'étend de la détection d'intérêt jusqu'à la déclaration d'invention, puis au dépôt de brevet par des professionnels de la propriété industrielle et intellectuelle. Dans le monde de la recherche, la concurrence est forte ! Il faut trouver le bon timing de développement au regard de la date de publication des travaux de recherche.

Quand l'invention n'est pas encore suffisamment convaincante pour les industriels ou les capitaux risqueurs, nous aidons à la maturation, qui consiste à réaliser la preuve de concept avec des validations supplémentaires, qui sont parfois nécessaires pour consolider le brevet. Nous disposons pour cela d'une enveloppe de 1,5 à 1,6 million d'euros par an, et soutenons ainsi 40 à 50 projets par an. Nous avons investi 18 millions d'euros à cette fin depuis 2009, et depuis, nous avons reçu l'équivalent en recettes par l'intermédiaire des accords de licence. Le bilan de ces dix années est sans appel : nous disposons d'un outil qui n'a jamais perdu d'argent.

La troisième étape, enfin, consiste à apporter une aide au futur entrepreneur pour qu'il trouve un accord avec un industriel ou une assistance à la création d'entreprise. Nous pouvons faire des études de marché, organiser des rencontres avec des candidats dirigeants, des investisseurs, des experts en recherche et développement de grands groupes, ou encore des spécialistes de la réglementation. Nous contribuons également au développement de la start-up, en prenant des parts de capital ou, parfois, en siégeant au conseil d'administration. L'idée est de mettre en place un dispositif qui contribue en permanence à améliorer l'interface entre les scientifiques et les financiers. Et surtout, nous restons à l'écoute des fondateurs tout le temps nécessaire.

E. G. : Depuis deux ans, je suis sur le chemin de la création d'une nouvelle entreprise, qui devrait se nommer Innoskel. Grâce à la loi Pacte, je peux devenir dirigeante de l'entreprise tout en restant chercheuse, ce qui est mon souhait. Pour cette nouvelle aventure, j'ai usé et abusé des outils mis en place par Inserm Transfert, comme le parcours pré-entrepreneurial décrit par Pascale Augé. Par exemple, j'hésitais fortement sur un choix de *business model* pour Innoskel. Après avoir rencontré de nombreux investisseurs et des représentants de grands laboratoires, j'ai pu faire un choix éclairé. Désormais, j'appartiens à un comité de réflexion d'Inserm Transfert, dont la mission est d'améliorer et de développer ces outils. Que ce soit pour Innoskel ou Therachon, il est à noter que sans Inserm Transfert, je ne me serais pas lancée. Ils m'ont soutenue jusqu'au bout. ■

Réparer l'humain : engouement pluridisciplinaire au service de la médecine réparatrice

*Le groupement de recherche pluridisciplinaire (GDR)
Réparer l'humain vient de fêter ses deux années d'existence.
À l'heure du bilan de mi-parcours, il peut se targuer d'avoir
réuni les acteurs de la médecine réparatrice – chercheurs,
cliniciens, industriels – autour d'un projet fédérateur qui
réunit l'Inserm et le CNRS. Avec, à la clé, une communauté
mieux structurée et plus visible à l'international.*

Implants auditifs, prothèses dentaires et osseuses, stents et valves cardiaques... tous ces dispositifs médicaux sont aujourd'hui couramment employés. Mais ce n'est que le début de « l'Homme réparé »!

Les médecines dites réparatrice et régénératrice ont fait un énorme bond en avant ces dernières années. Demain, peut-être que la plupart des organes et tissus pourront être réparés ou remplacés. C'est un enjeu majeur dans notre société, où l'on vit de plus en plus longtemps. Hélas, la recherche dans ce domaine n'est pas toujours bien structurée en France, ni reconnue à sa juste valeur. Pour la mettre en avant, et valoriser par là même les formations hospitalo-universitaires associées ainsi que le développement industriel et clinique de dispositifs médicaux, un groupement de recherche pluridisciplinaire (GDR) appelé Réparer l'humain a été créé début 2018 par le CNRS, avec le soutien de l'Inserm et de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan). « *Son premier objectif est de fédérer les domaines de la médecine réparatrice et régénératrice en associant les acteurs académiques, cliniques et industriels ainsi que le monde associatif* », explique Jérôme Chevalier, professeur universitaire à l'Insa Lyon et membre du comité de pilotage de ce GDR. « *L'idée est d'avoir moins de compétition et plus de collaboration pour être plus efficace et plus performant* », poursuit Didier Letourneur, directeur du laboratoire Inserm de recherche vasculaire translationnelle de l'hôpital Bichat à Paris et membre du comité de pilotage du GDR. Aujourd'hui, après deux ans d'existence, ce sont 135 laboratoires académiques travaillant à « réparer » l'humain et 45 partenaires industriels qui sont regroupés au sein du GDR. Plus de 400 personnes sont par ailleurs venues assister ou participer aux divers événements scientifiques qu'il a régulièrement organisés.

Des animations scientifiques régulières...

Ces événements sont des rencontres ouvertes où l'inscription est gratuite. « *Il s'agit de colloques sur des thèmes et des concepts liés à la médecine réparatrice et régénératrice*, explique Joseph Hemmerlé, chargé de mission Inserm qui assure au jour le jour le fonctionnement de ce groupement de recherche. *Nous sommes aussi en relation avec d'autres GDR aux thématiques proches comme la biomécanique ou les objets connectés. Les congrès que nous organisons en commun permettent aux participants de découvrir d'autres domaines de recherche.* » Leur but est de mettre différents acteurs

en relation, afin de créer une émulation qui peut aboutir au développement de nouveaux projets, de nouvelles collaborations. « *Le GDR, c'est une grosse machine à café où l'on se rencontre* », résume malicieusement Didier Letourneur. Par ailleurs, ces journées thématiques sont l'occasion de soutenir des jeunes chercheurs à travers des prix récompensant leurs travaux scientifiques. Le GDR comprend aussi un club des industriels. « *Ensemble, nous organisons des webinars et des symposiums sur des sujets qui intéressent tout particulièrement les entrepreneurs, comme les questions de biocompatibilité ou de réglementation des dispositifs médicaux*, poursuit Joseph Hemmerlé. *Ces rencontres permettent de créer des ponts entre la recherche et l'industrie pour que, à terme, les découvertes faites dans les laboratoires aboutissent à des dispositifs médicaux.* » Les industriels partagent en effet leurs expériences, notamment avec les laboratoires qui veulent mettre sur le marché le fruit de leurs travaux. Mais ces relations recherche-industrie sont bénéfiques aux deux parties, les chercheurs pouvant répondre à des demandes spécifiques des industriels.

... pour des rencontres pluridisciplinaires

Ces rencontres matérialisent une évolution notable de la recherche médicale : son aspect pluridisciplinaire et translationnel. Ce sont en effet des biologistes, des physiciens, des chimistes, des cliniciens, des ingénieurs ou encore des électroniciens qui se côtoient à cette occasion pour répondre ensemble aux besoins médicaux des patients. Par ailleurs, la thématique particulière « Réparer l'humain » implique aussi toute une dimension éthique autour de l'Homme. « *Un volet du GDR consiste d'ailleurs à établir des réflexions sur ces questions, comme celle de l'accompagnement technologique, avec la participation d'historiens, de philosophes et de chercheurs en sciences humaines et sociales* », précise Joseph Hemmerlé. Les patients aussi ont leurs mots à dire. « *Le GDR cherche à favoriser les échanges d'expérience avec des patients, porteurs de prothèse par exemple, pour que les chercheurs intègrent leurs remarques et leurs besoins en amont de la conception de ce type d'implants* », continue Joseph Hemmerlé. « *Ces réflexions permettront d'améliorer l'acceptabilité des patients* », ajoute Jérôme Chevalier. Le contact avec les patients et les associations de malades est un point auquel tiennent particulièrement les chercheurs, et qui reste à développer.

Des actions structurantes

Outre ces rencontres, le GDR entreprend des actions concrètes. « *Une de nos réalisations majeures est la création d'une cartographie des formations universitaires relatives aux dispositifs médicaux et aux biotechnologies* », se réjouit Joseph Hemmerlé.

Celle-ci permettra aux étudiants de connaître toutes les formations proposées sur le territoire national et aux industriels de savoir où recruter des spécialistes dans un domaine particulier. Le GDR travaille par ailleurs sur des contrats d'aide à la création d'entreprises pour accompagner les chercheurs désirant développer leurs découvertes. Il est aussi une boussole pour suivre et anticiper les évolutions observées dans le domaine de la médecine réparatrice ! Lors de l'élaboration du GDR, cinq axes scientifiques ont été définis : les matériaux avancés, la modélisation expérimentale et numérique, l'interface entre les cellules et leur environnement, la fonctionnalisation des surfaces et enfin la métrologie des implants et la suppléance des tissus et organes biologiques. « *Pour chacun de ces axes, des groupes de travail ont été créés. En plus de leur rôle dans l'organisation des rencontres thématiques, ces groupes ont analysé les travaux publiés et les brevets déposés depuis une dizaine d'années. Cela permet d'avoir une vue d'ensemble de la recherche dans le domaine et de prodiguer des conseils pour orienter les travaux des laboratoires partenaires* », explique Didier Letourneur. Ce travail a ainsi permis d'identifier des domaines porteurs, comme celui des dispositifs médicaux connectés. « *À l'image de prothèses qui renseigneraient sur leur état de fonctionnement et mesureraient la température et le pH des tissus environnants pour évaluer le niveau d'inflammation et ainsi anticiper les risques* », précise Jérôme Chevalier. Les organoïdes, ces structures cellulaires en 3D cultivées in vitro, ont aussi le vent en poupe. « *Ces micro-organes peuvent déjà servir de modèles expérimentaux mais, à terme, ils pourraient être utilisés en médecine régénératrice.* » La modélisation in silico, c'est-à-dire par ordinateurs, est aussi un sujet porteur tout comme le domaine des biomatériaux dit intelligents qui réagissent aux modifications de leur environnement.

Aujourd'hui à mi-parcours, le GDR Réparer l'humain présente déjà un bilan très positif. « *La communauté de la médecine réparatrice est beaucoup mieux structurée. Certaines rencontres, comme celle sur les organoïdes, ont eu beaucoup de succès avec plus de 350 participants. De plus, l'identification des expertises au niveau national favorise les interactions, ce qui rend la recherche française plus visible à l'international et en bonne position pour recevoir des financements européens* », se réjouit Joëlle Amédée, directrice de recherche Inserm au laboratoire de bioingénierie tissulaire de l'université de Bordeaux, membre du comité de pilotage et responsable du positionnement international au sein du GDR. « *Une grande partie des objectifs que nous nous étions fixés sont atteints, conclut Didier Letourneur, il est même possible qu'une structuration en institution ait lieu.* » D'ici là, le GDR continuera de soutenir tous les acteurs cherchant à faire de la médecine réparatrice un champ de recherche académique d'excellence. ■

France Cohortes : comment pérenniser un outil de recherche exceptionnel

Avec le projet France Cohortes, piloté par les instituts thématiques Santé publique et Technologies pour la santé, l'Inserm va mutualiser des moyens techniques et humains au service de onze de ses grandes cohortes. L'ambition ? Leur permettre de continuer à jouer un rôle clé dans la recherche en épidémiologie et en santé publique. 2019 a été une année de réflexion et de co-construction pour tracer les contours de la future entité. Elle comprendra une infrastructure informatique de haut niveau et une unité de service. Cette dernière réunira des fonctions supports transversales et des fonctions métiers spécifiques, permettant de faire bénéficier les cohortes de compétences en data science, qualité, expertise juridique et réglementaire...

Que serait la recherche en santé publique sans les cohortes ? Celles-ci suivent pendant des années, voire des décennies, des participants qui se comptent par milliers (220 000 pour Constances, la cohorte en population générale la plus importante en taille). Indicateurs essentiels

sur la santé des populations et outils indispensables pour explorer des pathologies complexes, elles sont régulièrement enrichies de données recueillies via des questionnaires papier ou en ligne, des examens biologiques, des objets connectés, des capteurs d'activité physique, voire des indices de pollution environnementale.

Des domaines clés pour les politiques de santé publique

Passé à la moulinette de puissants outils d'analyse, le gisement de données issues des cohortes permet d'approfondir la connaissance de domaines clés pour les politiques de santé publique, comme les effets de l'alimentation et de l'environnement sur la santé, les biomarqueurs prédictifs du cancer de la vessie, la prise en charge des patients atteints d'une pathologie psychiatrique, ou encore les facteurs déclenchants de la maladie chronique rénale. À titre d'exemple, ce thème a justifié la création de la cohorte clinique CKD-Rein, qui permet le suivi de patients porteurs d'une maladie chronique du rein, afin d'explorer les causes de l'apparition d'une insuffisance rénale, de ses complications et d'évaluer les rapports coût-efficacité des différentes stratégies de traitement.

Ces outils exceptionnels, France Cohortes souhaite les pérenniser et les faire monter en gamme au-delà de 2025, année où s'arrêtera le financement actuel par le programme d'investissement d'avenir (PIA). « Nous ciblons dans un premier temps onze cohortes, précise Leïla Ben Jannette, cheffe de projet Structuration de France Cohortes, et travaillons sur deux volets : une infrastructure informatique de haut niveau pour collecter, stocker, analyser et apparier leurs données, et une unité mixte de service (UMS) qui leur proposera des expertises difficiles à mobiliser pour une seule cohorte. » L'UMS aura aussi un rôle d'animation scientifique, pour favoriser les échanges et le partage d'expérience. Elle sera gérée par l'Inserm en cotutelle avec Sorbonne Université, l'université de Paris, l'université Paris-Saclay et l'Institut national d'études démographiques (Ined).

Un outil informatique aux standards de sécurité très élevés

L'infrastructure informatique, conçue par les équipes du département des systèmes d'information (DSI) de l'Inserm, est la pierre angulaire du projet. Il est prévu qu'elle succède aux systèmes d'information mis en place par chaque cohorte. Sammy Sahnoune, directeur du DSI, en décrit les grandes lignes :

« Nos serveurs seront installés sur deux salles, dans des emplacements sécurisés au Centre informatique national de l'enseignement supérieur à Montpellier. Ils seront reliés au réseau haut débit Renater. Cette architecture, dotée d'une grande plasticité et permettant les changements d'échelle, sera dimensionnée pour des bases de données massives : certaines cohortes qui gèrent de l'imagerie médicale stockent des téraoctets de données. »

L'infrastructure et sa solution applicative respecteront des standards très élevés en matière de sécurité des données, tant pour se conformer à la réglementation (Règlement général sur la protection des données, Commission nationale de l'informatique et des libertés, Système national des données de santé...) que pour préserver la confiance des participants des cohortes. Elle aura aussi la capacité de s'adapter aux évolutions régulières de cette réglementation.

France Cohortes obtiendra également la certification Hébergement des données de santé (HDS) et une homologation au référentiel de sécurité du Système national des données de santé (SNDS). Un sésame nécessaire pour récupérer des informations issues du SNDS, véritable mine d'or qui recense notamment l'intégralité des remboursements de la Sécurité sociale et des séjours hospitaliers. Or, aujourd'hui, il est nécessaire que toutes nos cohortes soient conformes au référentiel de certification HDS. Aussi, pour pouvoir apparier ses données avec celles du SNDS, Constances est hébergée au Centre d'accès sécurisé aux données (CASD), un autre centre informatique offrant toutes les garanties de sécurité. En attendant la disponibilité de la nouvelle infrastructure, d'autres cohortes vont adopter la même formule.

SNDS
Système national
des données de santé

Une migration cohorte par cohorte, sur plusieurs années

C'est donc une opportunité scientifique qui s'ouvre aux chercheurs, comme l'explique Pascale Gerbouin, responsable du service technique de la cohorte E4N (130 000 participants) : « *Nous allons pouvoir recueillir de manière automatisée des informations qui valident ou précisent celles dont nous disposons : cette personne est-elle bien atteinte d'un cancer ? Celle-ci a un diabète, mais est-ce un type 1 ou 2 ? Quelles sont les causes exactes des décès ? Aujourd'hui, ces investigations menées par d'autres canaux sont coûteuses et chronophages.* »

La migration vers cette infrastructure devrait être menée cohorte par cohorte, sur plusieurs années, selon la taille et la complexité de leur système d'information. « *Chacune a créé le sien pour interroger les participants, exploiter les questionnaires, analyser les données,* explique Sammy Sahnoune. *Pour évoluer vers un système d'information unique et des outils mutualisés, nous allons traiter chaque migration comme un projet à part entière.* » Le cas des cohortes les plus anciennes et les mieux organisées, en particulier, mérite un examen approfondi : comment les intégrer dans le système sans remettre en cause des solutions qui marchent et qui ont demandé des années de travail ?

Unité mixte de service : pérenniser des compétences à forte valeur ajoutée

L'unité mixte de service (UMS), second volet du projet, travaillera pour toutes les cohortes et comptera plusieurs dizaines de collaborateurs de haut niveau : *data scientists* et *data managers*, qualitatifs, spécialistes de la réglementation sur les données... Là encore, l'objectif est de mutualiser et de consolider les compétences de haut niveau. Actuellement, les cohortes ont du mal à recruter et à fidéliser sur ces métiers en tension : elles ne peuvent proposer que des contrats à durée déterminée, d'où un risque récurrent de perte d'expertise.

« *La cohorte E4N ne dispose pas en interne de compétences juridiques,* illustre par exemple Pascale Gerbouin. *Cela m'impose parfois des semaines, voire des mois, d'attente pour valider une convention, un registre de traitement ou un transfert de données. Si demain des collaborateurs de l'UMS m'apportent en peu de temps des réponses fiables, notre tâche sera grandement facilitée.* » Le cadre de l'UMS est plus souple que celui de l'outil informatique, et les services qu'elle offrira ne sont pas complètement arrêtés. Plusieurs groupes de travail se penchent sur le sujet

en 2020 dans le cadre d'une démarche de co-construction. Pour les cohortes, les enjeux sont majeurs : mieux accompagnées, elles auront par exemple plus de chances de remporter les appels à projets nationaux ou internationaux auxquels elles candidatent.

L'animation scientifique, une attente forte des cohortes

Un point est déjà acquis : l'UMS aura une activité d'animation scientifique au travers de rencontres régulières. Marcel Goldberg, co-investigateur de Constances, en attend beaucoup : « *Faire vivre une cohorte, c'est se poser forcément les mêmes questions : comment limiter les abandons de participants ? Quels sont les avantages et inconvénients des divers outils de recrutement ? Comment tenir compte de l'effet de sélection, c'est-à-dire des différences de profil entre participants et non-participants ? Avons-nous intérêt à utiliser les outils statistiques récents ? En abordant ces sujets ensemble, nous évoluerons vers un véritable réseau scientifique.* » Marie Zins, directrice scientifique de Constances, est sur la même longueur d'onde. « *Je trouve très bien que l'Inserm nous réunisse pour parler de science ! Notre cohorte de population générale a beaucoup à apprendre de celles spécialisées dans le cancer, l'hépatite ou les maladies neurodégénératives. Par exemple, elles peuvent m'aider à définir les bons algorithmes pour spécifier une pathologie. Pour ma part, je peux partager mon expérience de la validation de la conformité des données SNDS, ou recettage, qui est une opération particulièrement complexe. C'est déjà un sujet sur lequel on m'interroge souvent.* »

La nouvelle infrastructure informatique apportera sa pierre à l'édifice : comme elle stockera des volumes de données massifs, elle pourra exploiter des outils statistiques plus puissants et plus rapides, ainsi que des techniques émergentes de *machine learning*. « *L'objectif est de remettre la science au cœur du système d'information et de décharger nos chercheurs de tâches de gestion informatique* », souligne Sammy Sahnoune. En conclusion, Leïla Ben Jannette insiste sur la dimension stratégique de la démarche : « *France Cohortes a pour ambitions de pérenniser des grands outils de recherche et d'améliorer encore leur niveau scientifique, mais impose de revoir en profondeur certains fonctionnements. De plus, elle s'insère elle-même dans le futur Health Data Hub français. C'est un projet innovant, préfigurateur, mais qui ne fait que commencer.* » ■

« L'objectif est de remettre la science au cœur du système d'information et de décharger nos chercheurs de tâches de gestion informatique »

Carrières scientifiques : comprendre l'origine des inégalités pour mieux y remédier



Si de nombreuses femmes sont recrutées à l'Inserm au grade de chargée de recherche, plus rares sont en revanche celles à des postes de management et de direction scientifique et stratégique. Comment expliquer ce phénomène? Quelle évolution ces dernières années? Quelles solutions possibles? Réponses avec Marianne Desmedt, chargée depuis un an de construire un plan ambitieux pour que les femmes puissent accéder aux mêmes opportunités de carrière que les hommes.

➤ **Marianne Desmedt**

Chargée de mission Parité et égalité professionnelle

« Il est indispensable de définir des objectifs visant à réduire et supprimer les inégalités liées au genre »

En mai 2019, vous avez été nommée chargée de mission Parité-égalité professionnelle au sein de l'Inserm – un poste spécialement créé par la direction et que vous appeliez de vos vœux. Pourquoi cet intérêt pour cette mission ?

Marianne Desmedt : Les inégalités de carrières entre les hommes et les femmes sont adossées à un vaste problème de société, qui n'épargne hélas pas l'Inserm. J'ai pris conscience de cette réalité dès mon recrutement à l'Institut en 2006, en tant que déléguée des régions Centre, Bretagne et Pays de la Loire. J'ai alors découvert une communauté qui, bien que dotée d'un haut niveau d'études, reproduisait des schémas courants dans la société, et était soumise à des préjugés sexistes courants. Notamment, j'ai constaté que les directrices de laboratoires étaient rares : il n'y en avait qu'une dans mon ex-délégation, qui comptait tout de même pas moins de 25 unités de recherche ! Les inégalités existaient aussi bien au niveau des carrières des femmes, que dans la composition des instances qui influent sur ces carrières, comme les comités, les jurys...

La situation s'est-elle améliorée – même un peu – ces dernières années ?

M. D. : Pas encore, malheureusement. En 2018, seuls 23 % des postes de direction de laboratoire étaient occupés par des femmes (alors qu'elles représentent plus de 60 % du personnel Inserm). Or, en 2011 – soit sept ans plus tôt – ce taux était d'environ 20 %. La progression est faible. Par ailleurs, il n'y a toujours aucune femme à la tête d'une des très grandes unités de recherche, celles de plus de 200 personnes. On sait que les inégalités professionnelles liées au genre ne se corrigent pas spontanément sur le court terme. Il faudrait probablement attendre plusieurs générations de chercheurs avant que la situation ne change d'elle-même ! D'où ma conclusion : il est nécessaire de développer des mesures spéciales dans le cadre d'un projet dédié, porté par une véritable politique et une volonté avérée de la direction de l'Inserm.

Selon vous, pourquoi l'Inserm doit-il être exemplaire en matière d'égalité ?

M. D. : L'Institut porte une ambition d'excellence à l'international. Pour la concrétiser, il ne peut pas se priver de mobiliser toutes les ressources dont il dispose, masculines et féminines. Ne pas aller vers une égalité femmes/hommes serait vraiment se priver d'opportunités. Par ailleurs, au niveau sociétal, l'égalité entre les femmes et les hommes est devenue un si fort enjeu que l'Inserm, un institut public, ne peut plus l'ignorer. Et les agents Inserm portent eux aussi des revendications ! Il est indispensable de définir des objectifs visant à réduire et à supprimer les inégalités liées au genre.

Comment expliquer le faible taux de femmes aux postes à responsabilité à l'Inserm ?

M. D. : À l'image de la société française, la communauté Inserm est touchée par un sexisme relativement ordinaire, reposant sur des préjugés en défaveur des femmes. Assez inconscient, ce système repose sur des idées reçues – et fausses ! –, comme « les femmes ont naturellement moins d'appétence pour des fonctions à responsabilités », ou encore « les femmes entre 35 et 45 ans sont monopolisées par leur vie familiale ». Or nous avons de nombreux contre-exemples merveilleux issus notamment du milieu politique. Citons par exemple la Première ministre de Nouvelle-Zélande, Jacinda Ardern, qui en 2018 été enceinte au cours de son mandat, qu'elle a honoré sans aucune difficulté. Au ^{xxi} siècle les femmes peuvent combiner avec succès famille et carrière, c'est un fait désormais acquis.

Des exemples d'injustices professionnelles au sein de l'Inserm ?

M. D. : Après ma nomination à mon poste actuel, des chercheuses remarquables m'ont confié, avec beaucoup d'émotion, avoir connu lors de leur carrière, des moments d'injustice extrême liée au sexisme ordinaire. Il s'agissait à chaque fois de situations où elles étaient en compétition avec un homme pour un poste à responsabilité, et où les critères de sélection qui ont finalement prédominé étaient tout sauf professionnels : alors qu'elles étaient plus performantes sur des critères ordinaires de bibliométrie, d'excellence scientifique et de notoriété, elles se sont vues recalées du fait de différences de situation familiale avec leur compétiteur, ou parce qu'il fallait « attendre un peu car leur mari venait d'être promu ». Et ce, alors qu'elles avaient sacrifié beaucoup pour parvenir à un niveau d'excellence remarquable.

Est-il largement admis que les inégalités constatées ne viennent pas du fait que les femmes seraient moins compétentes ?

M. D. : C'est ce qu'a montré clairement une étude publiée en 2016 dans la lettre n° 14 du conseil scientifique de l'Inserm. Les auteurs ont analysé le nombre moyen de publications réalisées entre 2011 et 2013 par 1 248 chargés de recherche (CR) et directeurs de recherche (DR) de l'Institut, femmes et hommes confondus. Les résultats montrent que si pour les CR, il n'y avait pas de différence significative, pour les DR en revanche les femmes avaient en moyenne un peu plus de trois publications de plus que les hommes. Concernant le nombre de publications au Top 10 %, les femmes et les hommes CR comptaient le même nombre moyen, soit une publication sur les trois années. D'où la conclusion des auteurs que « *les chercheuses ne semblent pas démeriter par rapport à leurs collègues masculins* ». La différence ne se fait pas sur la production scientifique, c'est prouvé ! Mais pas admis par tous pour autant.

Pouvez-vous nous en dire plus sur le plan que vous préparez pour faire reculer les inégalités de genre à l'Inserm ?

M. D. : S'inscrivant dans le cadre de l'accord gouvernemental relatif à l'égalité professionnelle entre les femmes et les hommes dans la fonction publique, de novembre 2018, cet outil est construit en collaboration avec des agents Inserm de tous horizons et la direction de l'Institut. Baptisé Plan pour la parité et l'égalité professionnelles, il vise à proposer plusieurs leviers très concrets et applicables au quotidien, pour réduire et éliminer les inégalités professionnelles femmes/hommes à l'Inserm. Il s'intégrera dans la stratégie de l'établissement.

Quelle a été votre démarche pour l'élaborer ?

M. D. : Les propositions développées par ce plan proviennent d'idées émises par des agents Inserm de tous corps de métier et de différentes régions, consultés au cours de réunions organisées lors du second semestre 2019 un peu partout en France (Lille, Lyon, Rennes, Toulouse...). D'autres réflexions sont issues d'agents qui se sont exprimés par mail, après un appel à propositions sur l'intranet de l'Inserm. La synthèse de ces différentes idées a été réalisée par un groupe de travail dédié, constitué d'une trentaine de personnes et « recrutées » après un simple appel à volontaires. Les échanges au sein de ce groupe ont été d'une très grande qualité.

Quelles propositions phares ont été retenues dans l'avant-projet ?

M. D. : Il y en a eu plusieurs ! Sans trahir l'avant-projet du plan, je peux dire que l'objectif vise à inverser le système existant, en instaurant la parité femmes/hommes comme principe de base et non plus comme une exception. Par exemple, lors de la constitution d'un comité de sélection ou d'un autre type de groupe, il ne s'agira plus de dire « Ah, n'oublions pas d'inclure aussi des femmes ! », mais de constituer d'emblée un groupe paritaire, et de regarder seulement ensuite si des exceptions sont nécessaires. Toujours dans l'idée qu'il faut inverser le système actuel, une autre proposition est de faire en sorte que l'Inserm ne soutienne plus institutionnellement les congrès et toutes manifestations dont la programmation est déséquilibrée en matière de nombre de femmes intervenantes.

Quelles idées pour lutter contre le sexisme lui-même ?

M. D. : Une des ambitions formulées ici est de faire prendre conscience des stéréotypes, de la situation et des biais, et de l'intérêt pour l'Inserm de progresser vers la parité comme facteur de performance, en développant des actions importantes de communication, de formation et de sensibilisation.

Quelles solutions ont été imaginées concernant les inégalités professionnelles liées au fait que ce sont souvent les femmes qui gèrent la vie familiale et domestique ?

M. D. : Une proposition consiste à envoyer un guide d'information à domicile pour tous les parents et d'offrir un rendez-vous avec les ressources humaines à chaque déclaration de future naissance, pour les deux parents. Cela, afin de s'assurer que tous connaissent leurs droits, et d'inciter les jeunes pères à prendre aussi leur congé parental. Il ne faut plus que ce type de congé soit uniquement le fait des mères, mais qu'il soit mis à profit entre femmes et hommes et de manière égale.

Y a-t-il des propositions spécifiques pour attirer plus de jeunes femmes au sein de l'Inserm ?

M. D. : Non, car dans notre domaine, les sciences biomédicales, on ne rencontre guère de problèmes pour attirer les femmes, contrairement à d'autres filières scientifiques comme les mathématiques ou l'informatique. Elles sont mêmes légèrement plus nombreuses que les hommes ! L'enjeu est surtout de susciter l'intérêt pour les postes à responsabilité. L'une de nos propositions majeures est qu'il faut soutenir et conseiller les carrières féminines via la détection de « talents » et instaurer un système de « mentorat » par des aîné(e)s. Lesquel(le)s pourraient orienter les jeunes chercheuses, les aider à valoriser leurs travaux et à constituer un dossier de candidature, et leur donner des clés pour renforcer leurs réseaux professionnels. Une autre idée est d'inciter la direction de la communication à valoriser davantage les travaux des femmes et à proposer plus souvent aux médias des entretiens avec des expertes.

Quel calendrier pour la suite ?

M. D. : Après un échange sur l'avant-projet avec la direction générale de l'Inserm, notre projet du Plan pour la parité et l'égalité professionnelles devrait être présenté à la rentrée 2020 aux organisations syndicales. À ce stade, il sera encore très ouvert et pourra donc être amélioré en fonction des retours de ces dernières. On espère une mobilisation considérable, pour permettre un vrai changement ! Le projet final devrait être définitivement validé à la fin de l'année, et appliqué dès janvier 2021. J'espère que la communauté Inserm, qui est intelligente, riche et diversifiée, sera convaincue de la nécessité des évolutions proposées et de l'opportunité qu'offrira ce plan pour progresser vers davantage de parité et de diversité. Paradoxalement, mon but est que mon poste disparaisse, quand la mission pour la parité et l'égalité professionnelle n'aura plus lieu d'être ! ■

Le système d'évaluation des chercheurs mis en cause ?

L'évaluation des chercheurs contribue-t-elle à la faible proportion de femmes aux postes à responsabilités ? Armelle Regnault, directrice du département de l'évaluation et du suivi des programmes (DESP), nous éclaire sur le sujet. Il ressort qu'à l'Inserm la proportion des femmes diminue bien à mesure que le niveau de responsabilités des postes s'élève : si la parité est de mise au niveau du poste chargé de recherche de classe normale (CRCN, qui concerne 60 % des chercheurs à l'Inserm), avec 51,8 % de femmes, ce taux chute à 42 % pour les directeurs de recherche de 2^e classe (DR2, 28 % du total des chercheurs Inserm), puis à 32 % pour les directeurs de recherche de 1^{re} classe (DR1, 9,4 % des chercheurs Inserm) et enfin à 25 % pour les directeurs de recherche de classe exceptionnelle (DRCE, moins de 2 % des chercheurs Inserm).

« Nous constatons cependant une légère amélioration depuis 2015, souligne la directrice du DESP. Sur la période 2015-2019, les femmes représentent 43,1 % des promotions de DR2 à DR1 ; et 43,8 % des promus de DR1 à DRCE. En 2019, elles représentaient 48,9 % des chargés de recherche de classe promus au grade de DR2. » Le plus faible taux de femmes promues s'expliquerait en partie par le fait que celles-ci sont moins nombreuses que les hommes à candidater pour les postes à responsabilités : « Sur les quatre dernières années, la proportion de lauréates à ces postes reflétait exactement la proportion de candidates », précise Armelle Regnault.

Le problème de l'autocensure

C'est la conclusion à laquelle est parvenu également le conseil scientifique de l'Inserm dès 2012. Après analyse des données de la période 2005-2010, celui-ci a noté que les femmes représentaient seulement 41 % des chargés de recherche de classe 1 promus au grade de DR2 ; 36 % des promotions de DR2 à DR1 ; et 23 % des promus de DR1 à DRCE ; soit des taux similaires à ceux enregistrés entre 2018 et 2019 (42 %, 32 % et 25 % respectivement). « Les femmes refusent-elles un mode de vie alourdi par les responsabilités. Mais sont-elles sollicitées ? Osent-elles se présenter ? N'y sont-elles pas découragées par des oppositions plus ou moins ouvertes ? », s'interrogeait alors le conseil scientifique. Après analyse de diverses données, notamment des études très complètes réalisées au niveau de la Commission européenne, il s'est avéré qu'« outre le poids des habitudes socioculturelles très anciennes, il apparaît que les femmes se sous-évaluent et s'autocensurent beaucoup plus que les hommes lorsqu'elles pourraient briguer une promotion ».

Un système de présélection peu adapté

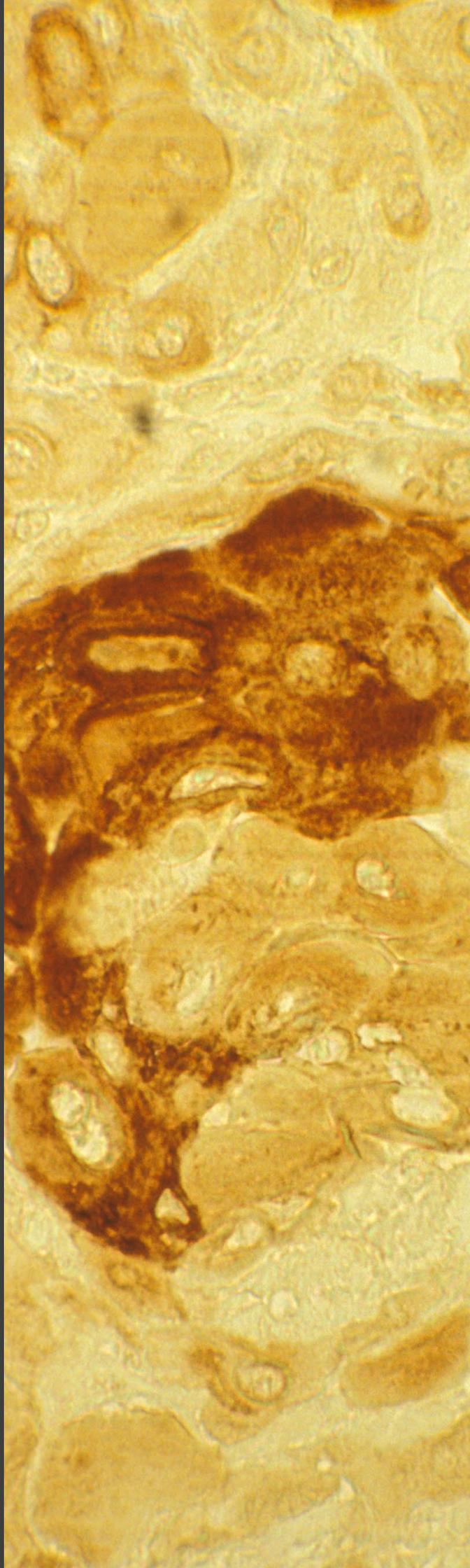
Cependant, lors de sa réflexion de 2012 sur ce sujet, le conseil scientifique précisait aussi qu'un autre facteur pouvait également intervenir : le fait que certains appels d'offres (tels ATIP-Avenir, ANR jeunes chercheurs...) visent de jeunes scientifiques, à une période de la vie où les contraintes familiales sont les plus fortes, en particulier avec les grossesses et l'attention engendrée par les enfants en bas âge. Autrement dit, les responsabilités familiales qui incombent encore souvent aux femmes pourraient aussi être un frein défavorisant les prises de responsabilités scientifiques.

L'analyse des critères de présélection du système actuel indique que ce risque n'est pas nul. Pour comprendre, rappelons que ces critères consistent en une évaluation du cursus (formation, médecin ou non...), du projet scientifique, des réalisations (publications scientifiques, création d'entreprises, brevets...), des animations (participation à des colloques, à l'enseignement universitaire...) et du rayonnement à l'international (nombre d'invitation à des congrès à l'étranger...). Les coefficients attribués à ces différents critères sont de 1, 3, 3, 2 et 1, respectivement. Donc, les réalisations comptent trois fois plus que le cursus. Or, ces réalisations peuvent se trouver fortement diminuées si la femme qui candidate est bien le membre du couple qui gère les enfants et la vie de famille au quotidien.

La réalité du travail féminin : sur tous les fronts

« Effectivement, une mère de famille qui doit s'occuper seule de ses enfants a moins de temps, moins de flexibilité à accorder à son travail ; d'autant que les responsabilités liées à la gestion des enfants durent en général plusieurs années, jusqu'à ce qu'ils soient un minimum autonomes, donc pas avant l'âge de 12-13 ans », confirme Stéphanie Blandin, directrice de l'unité Réponses immunitaires chez les moustiques vecteurs, mère de deux enfants et dont le mari – chercheur au Royaume-Uni – est absent en semaine.

La jeune directrice d'unité de 42 ans pointe une autre réalité qui peut également contribuer à ce que l'actuel système de sélection aux postes de responsabilités puisse jouer contre les femmes : *« Celles-ci sont souvent plus impliquées dans la vie de leur unité et se chargent plus facilement des tâches d'intérêt général. La recherche bénéficie de la diversité des profils qui se côtoient dans les groupes. La diversité des contributions doit donc être mieux prise en compte dans les évaluations. »*



Le comité d'évaluation éthique de l'Inserm : une démarche d'accompagnement pour une science responsable

Recherche sur des biopsies de carcinomes, analyse grâce à l'intelligence artificielle de potentiels greffons hépatiques, études sociologiques des printemps arabes... Même si ces recherches n'impliquent pas d'actes médicaux directs, elles soulèvent des questions éthiques et réglementaires. Pour permettre aux chercheurs de tenir compte de ces aspects avant de publier, le comité d'évaluation éthique de l'Inserm évalue leurs projets. Cette démarche indispensable contribue à améliorer la science et à répondre aux attentes de la société en matière de recherches responsables.

CEEI

Comité d'évaluation éthique
de l'Inserm

Créé en 2008, le comité d'évaluation éthique de l'Inserm/Institutional Review Board (CEEI/IRB) est un comité d'éthique de la recherche (CER). Il rend des avis éthiques et réglementaires sur des projets de recherche impliquant des sujets humains qui ne relèvent pas de l'intervention d'un comité de protection des personnes (CPP).

Son rôle est d'autant plus important que les citoyens sont de plus en plus exigeants sur les aspects éthiques de la science, et que « *la réflexion éthique doit faire partie intégrante de la réflexion scientifique* », souligne Christine Dosquet, sa présidente. Une démarche fortement soutenue par l'Inserm, puisque l'éthique est au cœur de son plan stratégique. L'Institut est doté de deux autres instances dédiées à l'éthique et à l'intégrité scientifique : le comité d'éthique (CEI), qui est un comité de réflexion, et la délégation à l'intégrité scientifique (DIS). L'objectif : promouvoir les meilleurs standards pour une recherche responsable. Cependant, le travail exact de ces instances est peu connu des professionnels de la recherche et méconnu du grand public.

Lorsque le risque ne touche pas la santé

Dans de nombreux pays, toutes les recherches impliquant des sujets humains doivent légalement faire l'objet d'un examen par un comité d'éthique avant leur mise en œuvre. C'est le système des *Institutional Review Board* (IRB). En France, depuis l'application de la loi Jardé en 2016, les « recherches impliquant la personne humaine » (RIPH) doivent recevoir l'avis favorable d'un CPP avant d'être entreprises. « *Il s'agit des recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales, et qui comportent la réalisation d'actes dont la liste est définie*, précise Christine Dosquet. *Cela comprend la recherche en santé, mais aussi en sciences humaines et sociales.* » Ces RIPH se déclinent en trois catégories. Les recherches interventionnelles, ou RIPH 1, impliquent une notion de risque pour les participants et une prise en charge inhabituelle. Il s'agit par exemple d'évaluer un nouveau traitement. Les RIPH 2 sont aussi interventionnelles, mais les risques et les contraintes sont minimales. Les actes sont peu invasifs : une prise de sang, une radio, un questionnaire qui fait évoluer la prise en charge... Enfin, les recherches non interventionnelles dites RIPH 3 sont sans risque pour les participants, la prise en charge ne change pas et les actes pratiqués sont habituels. Ce sont notamment les études observationnelles, par exemple, le suivi au long cours de la tolérance d'un médicament.

« *Cependant, les RIPH sont loin de couvrir l'ensemble des recherches qui impliquent effectivement des sujets humains par voie d'interview, d'observation ou d'expérimentation non biomédicale,*

en santé et dans d'autres domaines comme les neurosciences ou les sciences humaines et sociales (SHS), explique Christine Dosquet. De fait, ces recherches qui ne relèvent pas du régime des RIPH ne sont pas l'objet d'un examen éthique préalable obligatoire, alors qu'un avis éthique paraît s'imposer et qu'il est d'ailleurs exigé pour publication par la plupart des journaux internationaux. » Un avis dont le CEEI a donc la charge. « *Mais la frontière entre les RIPH reconnues par la loi et les autres est parfois floue* », souligne Philippe Amiel, juriste et sociologue, membre du CEEI. Par exemple, un projet reçu par le comité visait à étudier par imagerie des biopsies effectuées dans le cadre du diagnostic de cancer du sein. De prime abord, on pourrait croire qu'un avis du CPP est nécessaire. « *Mais ce n'est pas le cas. L'imagerie intervient avant l'analyse habituelle de la biopsie qui, elle, définira la prise en charge* », explique Christine Dosquet. Dans ce cas, le CEEI intervient.

Pour rendre ses avis, le CEEI compte une douzaine de membres – médecin, chercheurs en biologie, en sciences humaines et sociales, méthodologiste, juriste et représentants d'associations de patients –, tous bénévoles. Une fois qu'il a été déterminé que le dossier reçu relève bien du CEEI et non du CPP, avant d'être débattu en comité, il est confié à au moins deux rapporteurs. Ceux-ci l'étudient selon trois aspects : scientifique, éthique – notamment concernant la protection des données – et réglementaire. Lors de cette étape « *qui peut prendre une heure ou beaucoup plus selon la qualité de rédaction du projet, nous regardons précisément comment sont sélectionnés et informés les participants, quel usage sera fait des données recueillies, mais aussi la méthodologie de la recherche* », explique Raphaël Porcher, méthodologiste au sein du CEEI. « *En effet il n'est pas éthique de faire participer des personnes à une étude à la méthodologie non rigoureuse ou inadaptée* », précise Christine Dosquet.

Ainsi fait, le comité demande fréquemment des améliorations du formulaire de recueil du consentement éclairé des participants. « *Il doit être honnête, loyal et compréhensible* », précise le méthodologiste. « *Le comité est très attentif à la qualité et à la clarté de l'information*, complète la présidente. *En outre, le mode de recueil du consentement doit être adapté à la recherche, à son contexte et au public concerné en particulier lorsqu'il s'agit de mineurs ou de sujets fragiles ou vulnérables.* » Un consentement qui n'est d'ailleurs pas obligatoirement donné par écrit. Cette situation a été rencontrée par le CEEI à l'occasion d'une étude sur les printemps arabes. Les chercheurs pensaient être obligés de faire signer un formulaire nominatif aux participants. À l'inverse, le comité a jugé que cette levée de l'anonymat mettrait ces derniers en danger. Pour les protéger, paradoxalement, il a donc statué

sur un niveau de renseignement moins élevé sur le consentement des individus, et estimé que dès l'instant où les participants acceptaient une interview enregistrée, ils donnaient leur consentement.

Autre sujet de préoccupation : « *La loi n'est pas bien adaptée aux biobanques. Elle se focalise sur les projets alors que le stockage des échantillons humains s'inscrit dans le temps, souvent sur des dizaines d'années, complète Bruno Clément, spécialiste des biobanques et membre du CEEI. Il faut bien sûr informer loyalement les personnes qui acceptent de participer aux projets qui motivent ces collections biologiques, mais il est difficile d'anticiper toutes les recherches qui pourront être faites dix ans après le recueil. Or, il ne serait pas éthique de détruire les échantillons.* »

« *Le comité est aussi très attentif au recueil et à la circulation des données des participants à la recherche dans le cadre du respect du règlement général sur la protection des données (RGPD)* », précise Philippe Amiel. Pour reprendre l'exemple du projet de validation de l'analyse par imagerie des biopsies pour le diagnostic du cancer du sein, il a été demandé à l'équipe de préciser comment seraient protégées les images et quelles seraient les données cliniques transmises à l'industriel chargé de cette analyse.

Former à l'éthique, une nécessité

Même si la majorité des chercheurs est de plus en plus au fait des aspects éthiques et réglementaires, « *certains ne connaissent pas encore bien la loi et les règles en matière d'éthique, notamment les étudiants en thèse* », reconnaît Bruno Clément. « *Dans tous les cas, nous ne pratiquons pas une éthique punitive et administrative, complète Philippe Amiel. Nous interagissons avec les équipes pour améliorer les projets de recherche, dans le respect des personnes impliquées.* » Autrement dit, comme l'illustre Bruno Clément : « *Nous ne sommes pas des empêcheurs de rechercher en rond.* »

Bien au contraire. « *Notre démarche est bienveillante et aussi rapide que possible pour ne pas freiner les chercheurs dans leur projet* », souligne Christine Dosquet. C'est pourquoi le CEEI se réunit une fois par mois environ, et étudie une dizaine de dossiers par séance. Environ 15 % des projets reçoivent immédiatement un avis favorable. Pour les autres, il est demandé des améliorations qui nécessitent parfois un nouvel examen en séance. Cette réactivité est primordiale pour les projets qui dépendent de délais très courts pour les demandes de financement, ou ceux d'étudiants dont le rendu de manuscrit ne peut être différé. Cette rapidité exige un investissement important de tous les membres du comité.

Un comité au service de la recherche en général

En 2019, le CEEI a rendu 94 avis et examiné les amendements de 30 projets déjà en cours. Ils provenaient pour 80 % de l'Inserm et pour 10 % du CNRS. Les 10 % restant sont issus d'équipes universitaires qui ne possèdent pas de comité d'éthique de la recherche référent et d'instituts comme le Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (Cirad), l'Institut de recherche pour le développement (IRD), l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE) et d'organisations non gouvernementales (ONG).

En outre, le comité rend des avis pour des projets interventionnels qui se déroulent à l'étranger, et dont l'Inserm est promoteur. Par exemple, en 2017, l'essai clinique PREVAC (pour *Partnership for Research on Ebola VACCination*, soit Partenariat pour la recherche sur la vaccination contre Ebola) a été lancé en Afrique. Le CEEI a non seulement évalué la partie de l'essai menée en Guinée par le consortium français REACTing (REsearch and ACTION targeting emerging infectious diseases) coordonné par l'Inserm, mais aussi, à la demande des Américains, celle menée au Liberia et au Mali par le National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) : une reconnaissance internationale de la qualité de son travail.

Malgré l'intérêt du regard éthique et réglementaire porté par le CEEI, « *la loi française n'encadre que les RIPH 1, 2 ou 3 qui relèvent des CPP* », relate Philippe Amiel. « *Pour mettre la France au niveau des standards de recherche internationaux, et répondre notamment à la demande des revues scientifiques, le CEEI plaide, avec le soutien de l'Inserm, pour une certification de tous les comités d'éthique de la recherche, indique Christine Dosquet. Cela permettrait de standardiser la pratique de tous les comités éthiques qui se créent.* » Enfin, « *le comité devra se transformer pour s'adapter au volume croissant de sollicitations de son expertise* », conclut Philippe Amiel. ■

« Le comité est très attentif au recueil et à la circulation des données des participants à la recherche dans le cadre du respect du règlement général sur la protection des données (RGPD) »

Décliner la stratégie scientifique de l'Inserm en coordination avec ses partenaires



L'Inserm est implanté sur l'ensemble du territoire français. L'élaboration, la défense et le déploiement de sa vision scientifique représentent une tâche considérable, qui sera désormais facilitée par la constitution d'un réseau de référents de site. Ceux-ci veilleront à décliner la stratégie de l'Institut dans chaque contexte local, en collaboration avec ses partenaires. Elli Chatzopoulou, directrice du département partenariats et relations extérieures (DPRE), explique comment mieux organiser un dialogue étroit et permanent avec les universités, suivre l'évolution des sites et regroupements universitaires, et participer à leur stratégie et à leur gouvernance.

► **Elli Chatzopoulou**

Directrice du département partenariats et relations extérieures (DPRE)

Quelle est la genèse de la constitution d'un réseau de référents de site ?

Elli Chatzopoulou : Il s'agit d'une idée de Gilles Bloch dès son arrivée. Il a identifié que l'Inserm devait participer de façon plus active à la construction de la politique des sites, notamment les seize Idex (Initiatives d'excellence) et I-site (Initiatives Science-Innovation-Territoires-Économie), dans lesquels l'Inserm est impliqué – et qui représentent 87 % des forces de l'Institut. Aujourd'hui, la structuration de l'enseignement supérieur et de la recherche, qui se transforme depuis une dizaine d'années, connaît une évolution accélérée.

Avec la loi de programme pour la recherche de 2006, la loi relative aux libertés et responsabilités des universités de 2007, la création des communautés d'universités et établissements (Comue) qui ont succédé aux pôles de recherche et d'enseignement supérieur (Pres), puis la loi relative à l'enseignement supérieur et à la recherche (ou loi Fioraso) de 2013, les établissements de recherche ont progressivement gagné en autonomie. Chaque site a donc considérablement évolué au fil des changements dans la réglementation, en particulier sur les sites qui bénéficient d'Idex et d'I-site issus des investissements d'avenir, et ont reçu d'importants financements. De ces évolutions sont nés des établissements expérimentaux, dont les instances et la gouvernance sont constamment réévaluées. Or, toutes les unités de recherche de l'Inserm sont mixtes : nous travaillons étroitement avec les universités et nos autres partenaires de mixité. Dans ce contexte, l'Inserm se devait d'être encore plus présent que par le passé au niveau des sites, afin de suivre ces évolutions et de s'y impliquer pleinement par l'intermédiaire de ce représentant de la direction générale qu'est le référent scientifique.

En quoi consiste concrètement cette implication ?

E. C. : L'Inserm est présent dans les conseils d'administration et les commissions de la recherche de certains sites, et contribue aux comités spécifiques des Idex, comme les comités de pilotage ou comités de gestion. Aujourd'hui, il s'agit d'aller encore plus loin, et de participer de manière plus active et régulière à ces diverses instances, au jour le jour. Cela représente un nombre significatif de réunions et nécessite un investissement au quotidien ! À son arrivée, Gilles Bloch, qui bénéficiait d'une longue expérience au sein de l'université Paris-Saclay, a très vite agi en ce sens. Les nouveaux référents scientifiques de site se consacreront à la représentation institutionnelle auprès des Idex et des I-site qui sont notre priorité, et à l'élaboration de la politique de sites.

Comment ont été sélectionnés les référents ?

E. C. : Un appel à manifestation d'intérêt a été lancé au printemps 2019, dans le but de repérer des chercheurs seniors, possédant une excellente connaissance du milieu de la recherche dans ses dimensions stratégiques, politiques et administratives, un très bon niveau scientifique, et du temps nécessaire pour se consacrer à cette mission. Celle-ci a été conçue de manière à ce que les référents soient en contact étroit avec la direction générale, et lui rapportent directement.

Les référents scientifiques de site travaillent également avec les délégués régionaux, dont la mission est très différente. Le délégué régional s'occupe essentiellement des aspects administratifs et d'appui aux laboratoires, qui constituent son domaine de prédilection lorsqu'il intervient en première intention en conseil d'administration ou de gestion. Le référent scientifique, quant à lui, interviendra en première intention en commission de la recherche, au sein d'un comité de pilotage d'Idex, d'institut de département et autres structures où il est question de stratégie scientifique. Enfin, il sera en cas de besoin en lien avec les instituts thématiques, qui définissent la stratégie scientifique de l'Inserm chacun dans leur domaine, et pourra ponctuellement représenter l'Inserm auprès d'un CHU ou de la région le cas échéant.

Outre sa participation aux instances et son activité de promotion de la politique scientifique de l'Institut, le référent scientifique collecte des informations et assure un rôle de conseil auprès de la direction générale. Aujourd'hui, les référents ont reçu leur lettre de mission et ont commencé à être impliqués sur les sites, dans le but d'assurer une meilleure représentation scientifique de l'Inserm. Une première réunion plénière a été organisée en décembre 2019 afin de leur présenter le plan stratégique et de coordonner leur action. Par la suite, ils restent en contact avec le siège par l'intermédiaire de rendez-vous téléphoniques réguliers avec le PDG.

Idex

Initiative d'excellence

I-site

Initiative Science-
Innovation-Territoires-
Économie

« Les référents scientifiques, en tant que représentants de la direction générale, doivent s'assurer avec un soin tout particulier que les orientations du plan sont prises en compte sur leur site »

Dans quelle mesure appliquent-ils le plan stratégique de l'Institut ?

E. C. : Le plan stratégique, et bientôt le contrat d'objectifs de l'établissement, constituent par définition une feuille de route pour tout agent Inserm. Les référents scientifiques, en tant que représentants de la direction générale, doivent s'assurer avec un soin tout particulier que les orientations du plan sont prises en compte sur leur site. Ils s'y réfèrent également lors d'actions spécifiques. Par exemple, l'action du programme d'investissement d'avenir (PIA) Structuration de la formation par la recherche dans les initiatives d'excellence (SFR1) auquel ont répondu les Idex et les I-site correspond à un axe du plan stratégique : inciter les chercheurs à participer à la formation. Les référents œuvrent alors activement à la construction d'une réponse à l'appel à projets en liaison avec le siège, exploitant à cette occasion la longue réflexion de l'Inserm sur ce sujet.

Les référents sont-ils spécialistes du site qu'ils couvrent ?

E. C. : Non, pas nécessairement. Ne pas être trop intégré dans la communauté scientifique locale peut avoir ses avantages, cela permet d'avoir un regard extérieur sur ses caractéristiques et son fonctionnement. Nous avons d'ailleurs envisagé que les référents puissent être extérieurs au site ou être référents de plusieurs sites éloignés géographiquement, mais cela s'est avéré trop difficile à organiser, étant donné la fréquence des déplacements nécessaires. Dans la pratique, les référents ont naturellement été motivés pour couvrir une zone avec laquelle ils avaient déjà une certaine familiarité.

En outre, il y a des enjeux particuliers liés à chaque site, bien entendu. Par exemple, l'université de Paris, de par sa taille, représente notre plus gros partenaire universitaire de mixité, puisqu'un tiers de nos effectifs y sont rattachés. Ce site exige une mobilisation particulièrement significative ! Cependant, des sites de taille plus petite sont tout aussi importants, comme l'université de Nice, qui possède des spécificités intéressantes sur lesquelles nous souhaitons nous investir. Prenons enfin le site de Bordeaux : là, nous avons une opportunité qui tient au calendrier d'évaluation. Parce qu'elle est en vague B, nous lançons, en collaboration avec l'université, une expérimentation sur l'évaluation de structures, qui sera organisée directement par les tutelles du Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (Hcéres). Cela exigera que l'Inserm et l'université définissent eux-mêmes les critères d'évaluation pertinents, ainsi que les procédures qui permettront d'obtenir des données fiables. La référente scientifique de Bordeaux sera probablement très occupée par ce sujet passionnant. Si cette expérimentation est concluante, nous envisageons de la poursuivre à Strasbourg, qui est en vague C. In fine, les référents scientifiques de site pourront mutualiser leur expérience afin de favoriser l'innovation partout où cela est possible. ■

Liste des référents scientifiques de site, à la date de juin 2020

Bordeaux : Joëlle Amédée,
unité 1026 Inserm/Université de Bordeaux

Clermont-Ferrand : Chantal Vaury-Zwiller,
directrice de l'unité 1103 Inserm/CNRS/Université Clermont
Auvergne

Grenoble : Jean-Jacques Feige,
directeur de l'unité 1036 Inserm/CEA/CNRS/Université
Grenoble Alpes

Marseille : Jean-Marie Pagès,
unité 1261 Inserm/Institut de recherche biomédicale
des armées/Aix-Marseille Université

Montpellier : André Pèlerin,
responsable d'équipe de l'unité 1194 Inserm/Université
de Montpellier/Centre de lutte contre le cancer

Nantes-Rennes : François Vallette,
responsable d'équipe de l'unité 1232 Inserm/Université
de Nantes/Université d'Angers

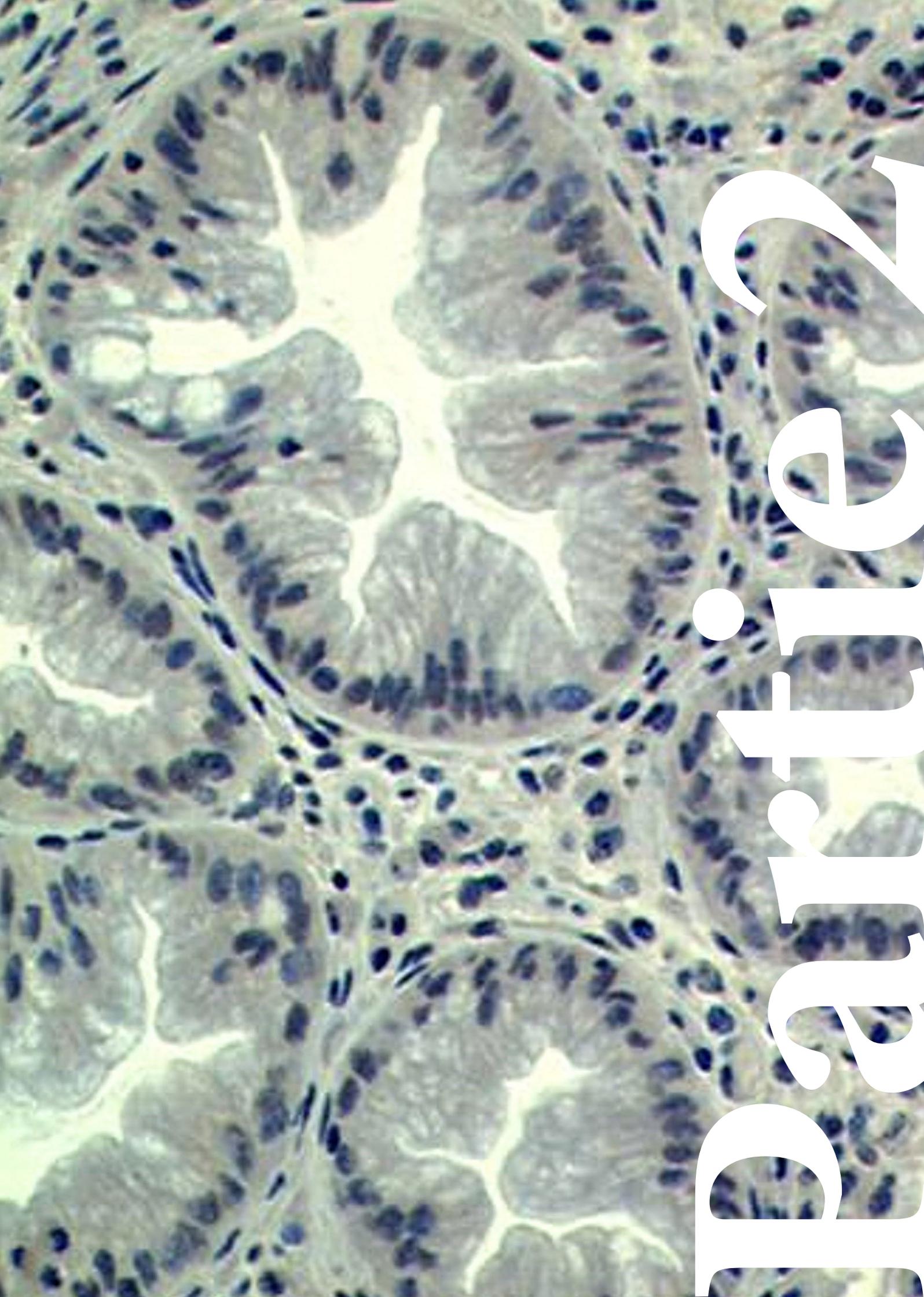
Nice : Anne-Odile Hueber,
unité 1091 Inserm/CNRS/Université Nice Sophia Antipolis

Strasbourg – Nancy : Catherine Schuster,
directrice adjointe de l'unité 1110 Inserm/Université
de Strasbourg

**Université Paris-Saclay – Université Paris sciences
et lettres** : Paul-Henri Roméo,
unité 1274 Inserm

Sorbonne Université : Jean-Antoine Girault,
directeur de l'unité 1270 Inserm/Sorbonne Université

Université de Paris : Stefano Marullo,
unité 1016 Inserm/Université de Paris



Prostate

Orientations stratégiques, projets internationaux et expertise

- 40** | Un programme de recherche ambitieux pour lutter contre la résistance aux antibiotiques
- 43** | Recherche en psychiatrie : l'Inserm prépare le renouveau
- 46** | EOSC-Pillar : identifier et rendre accessibles les données de la recherche européenne
- 49** | Maladies chroniques : l'activité physique, un traitement efficace et sûr
- 53** | Contre les perturbateurs endocriniens : le projet Oberon
- 56** | Europe : une année fructueuse pour la recherche sur les maladies rares
- 60** | Health Data Hub : l'expertise de l'Inserm fortement sollicitée
- 63** | Bibliométrie : des indicateurs pour cartographier une recherche en mouvement

Un programme de recherche ambitieux pour lutter contre la résistance aux antibiotiques

Selon l'Organisation mondiale de la santé, la résistance des bactéries aux antibiotiques est une des plus graves menaces qui pèsent sur la santé humaine. En 2015, ce sont 5 500 décès en France qui ont été attribués à des bactéries résistantes. Pour enrayer ce phénomène qui prend de l'ampleur, la France vient de lancer un programme prioritaire de recherche intitulé Antibiorésistance. Piloté par l'Inserm pour le compte de la communauté scientifique, et doté de 40 millions d'euros sur dix ans, son objectif est double : réduire la consommation d'antibiotiques en France et limiter l'émergence et la dissémination des résistances.

Les bactéries résistantes aux antibiotiques sont présentes absolument partout : chez l'Homme, chez l'animal mais aussi dans l'environnement contaminé par nos effluents et les déjections animales. À tel point qu'aujourd'hui, elles menacent les énormes progrès réalisés dans le contrôle des infections et du risque infectieux.

Une récente étude coordonnée par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies démontre ainsi qu'en 2015, 33 000 décès en Europe, dont 5 500 en France, sont directement attribuables à des bactéries multirésistantes. Ses auteurs soulignent que ces chiffres sont en forte augmentation depuis 2007. Et les prévisions ne sont guère plus optimistes. En 2016, Jim O'Neil, un économiste mandaté par le gouvernement britannique pour faire un état des lieux de la résistance aux antimicrobiens, a rendu un rapport sans équivoque. Celui-ci estime que l'antibiorésistance pourrait devenir la première cause de mortalité dans le monde en 2050 avec dix millions de décès par an, contre moins d'un million aujourd'hui. Afin de lutter contre ce phénomène sanitaire pressant, le gouvernement a annoncé en novembre 2018 un programme prioritaire de recherche (PPR) du programme d'investissement d'avenir dénommé Antibiorésistance. L'élaboration du plan d'actions a été confiée à l'Inserm pour le compte de l'ensemble de la communauté scientifique nationale. Il comporte deux objectifs principaux : diminuer la consommation d'antibiotiques en France et inverser la courbe des résistances. « *Le tout dans une démarche "Une seule santé", cette approche promulguée par l'OMS, qui combine la santé des Hommes, des animaux et des écosystèmes* », précise Marie-Paule Kieny, directrice de recherche et Prix International Inserm 2017 nommée directrice du PPR en 2019.

Un programme de recherche pluridisciplinaire

Pour préparer ce programme, un comité scientifique regroupant toutes les disciplines concernées par la problématique de l'antibiorésistance a tout d'abord été constitué. « *Afin de définir les objectifs du plan et les enjeux à relever, nous avons contacté des médecins, des cliniciens, des chercheurs en santé humaine et animale, des biologistes, des immunologistes, des agronomes et des vétérinaires ainsi que des spécialistes des sciences environnementales mais aussi des sociologues* »,

explique Evelyne Jouvin-Marche, directrice de recherche Inserm à l'Institut pour l'avancée des biosciences de Grenoble et coordinatrice scientifique du PPR Antibiorésistance. Au total, une soixantaine de personnes ont participé à la conception du PPR. Une des premières actions menées par ce comité d'experts a consisté à recenser toutes les équipes de recherche qui travaillent sur cette problématique au niveau national. Plus de 6 100 travaux publiés par ces équipes entre 2013 et 2018 ont alors été analysés en fonction des thèmes abordés et des collaborations réalisées. Il en ressort que la recherche sur la résistance aux antibiotiques en France se concentre sur cinq grands champs d'expertise : les mécanismes moléculaires et cellulaires, le génome et la génétique, les souches bactériennes, la prise en charge thérapeutique et enfin les études pharmacologiques. « *Cette analyse nous a permis de savoir où sont nos forces et les thématiques qui ont besoin d'être renforcées à court et à long terme,* » ajoute Marie-Paule Kieny.

À partir de ces données et des réflexions des experts du comité scientifique, quatre axes de recherche interdisciplinaires et interconnectés ont été définis pour le PPR. Le premier concerne l'émergence, la transmission et la dissémination de la résistance aux antibiotiques. « *Il est primordial d'identifier et de comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires en jeu chez l'Homme et l'animal mais aussi dans l'environnement contaminé par les résidus des antibiotiques et des bactéries résistantes* », continue Evelyne Jouvin-Marche. Le deuxième axe de recherche s'intéresse aux nouvelles stratégies thérapeutiques. « *Pour limiter l'utilisation des antibiotiques, nous avons besoin de traitements alternatifs. Des stratégies innovantes et prometteuses sont en cours de développement comme celles de cibler les facteurs de virulence et les toxines bactériennes. Ou encore d'utiliser des anticorps monoclonaux et des peptides antimicrobiens qui présentent des mécanismes d'action différents des antibiotiques. Les bactériophages, ces virus des bactéries prescrits en Europe de l'Est, sont une autre piste de recherche intéressante à explorer. Sans oublier le transfert de microbiote fécal ainsi que des stratégies curatives et préventives qui augmentent les défenses immunitaires de l'hôte et favorisent leur action* », explique Marie-Paule Kieny.

« *L'antibiorésistance pourrait devenir la première cause de mortalité dans le monde en 2050 avec dix millions de décès par an* »

Par ailleurs, les innovations technologiques, notamment celles fondées sur l'intelligence artificielle, doivent être appliquées à la recherche sur l'antibiorésistance. C'est le thème du troisième axe du PPR qui encouragera aussi le développement de tests diagnostiques rapides et mobiles. Ces tests devront permettre de différencier les infections causées par des virus de celles dues aux bactéries et, le cas échéant, d'identifier l'espèce bactérienne et de caractériser ses résistances. Enfin, le dernier axe de recherche vise à comprendre la problématique de l'antibiorésistance du point de vue de la santé publique et des sciences humaines et sociales. « Il s'agit là d'analyser, grâce à des enquêtes sociologiques par exemple, les facteurs qui favorisent la prise et le mésusage des antibiotiques. Et ainsi comprendre pourquoi les Français sont parmi les plus gros consommateurs européens de ces médicaments », poursuit la virologue. Pour chacun de ces axes, des objectifs et actions ainsi que leurs indicateurs d'évaluation ont été définis. Finalement, ce sont 18 objectifs et 53 actions concrètes qui sont décrites dans le PPR. Après avoir été validé par un comité de tutelle constitué des instituts partenaires de l'Inserm – notamment le CNRS, l'institut Pasteur, l'IRD, l'Inra, le CEA ou encore l'Anses ainsi que plusieurs universités –, le plan a été accepté en novembre 2019 par les différents ministères concernés et le Secrétariat général pour l'investissement.

Des outils structurants...

C'est en effet le troisième programme d'investissement d'avenir (PIA) qui finance le programme prioritaire de recherche Antibiorésistance à hauteur de 40 millions d'euros sur dix ans. Officiellement lancé en début d'année, les premières actions concrètes du PPR consisteront à développer des outils pour se donner les moyens de réaliser les objectifs du plan. Cinq millions d'euros seront ainsi consacrés au développement de plateformes, de réseaux et d'observatoires. Une plateforme de données microbiologiques et métagénomiques sur les bactéries et leurs résistances est ainsi en cours de création. Un réseau professionnel sera aussi constitué pour fédérer l'ensemble des acteurs de recherche du domaine et les réseaux de surveillance. « À l'heure actuelle, il n'y a pas de connexion entre les chercheurs des différentes thématiques impliquées dans l'antibiorésistance », constate Evelyne Jouvin-Marche. Un observatoire dédié aux sciences humaines et sociales sera également mis en place pour analyser les pratiques et les usages en relation avec la prescription d'antibiotiques. Par ailleurs, l'antibiorésistance n'ayant pas de frontières, un budget d'amorce de 1,5 million d'euros est prévu pour mettre en place des collaborations sur

cette thématique avec des équipes de pays à revenus limités. « Nous avons déjà des contacts avec le Cambodge, la Côte d'Ivoire, Madagascar et le Burkina Faso », précise Marie-Paule Kieny.

... pour des projets de recherche ambitieux

Mais la majorité du budget servira à renforcer la recherche sur le territoire national et au-delà. D'abord ce sont 7,5 millions d'euros qui serviront à financer des chaires universitaires. « Destinée à des jeunes chercheurs prometteurs et à des chercheurs expérimentés, cet argent leur permettra de mettre en place des équipes de recherche compétitives », estime la directrice du programme. Enfin, les 26 millions d'euros restant seront dédiés au financement par l'Agence nationale de la recherche (ANR) de projets interdisciplinaires de longue durée répondant aux objectifs mis en exergue dans le PPR. « Avec un tel budget, il est possible de faire avancer rapidement la recherche et ainsi d'avoir plus d'impact sur la société », considère Christian Lesterlin, chargé de recherche Inserm au laboratoire de microbiologie moléculaire et biochimie structurale de l'université Claude-Bernard - Lyon 1. Ce dernier compte d'ailleurs profiter de cette opportunité pour présenter un projet de développement d'un nouvel outil biotechnologique. « Mon équipe travaille sur la conjugaison bactérienne, ce processus qui permet aux bactéries de partager de l'information génétique et d'acquies rapidement des résistances. Nous souhaitons développer une alternative aux antibiotiques en exploitant ce mécanisme contre les bactéries », explique-t-il. Ce projet ainsi que les autres manifestations d'intérêt présentées seront prochainement examinés par l'ANR. Les porteurs de projets seront alors invités par l'Inserm à agréger leurs compétences et à choisir leurs partenaires afin de construire des consortiums à même de relever les défis définis dans le programme prioritaire de recherche. Une fois ces regroupements mis en place, l'ANR lancera les appels à projets définitifs auxquels devront répondre les consortiums. Les projets sélectionnés seront auditionnés par un jury indépendant à dimension internationale avant d'être financés.

Ce PPR arrivera-t-il à fédérer les forces de recherche françaises de différents horizons afin d'ouvrir de nouvelles voies non explorées dans la lutte contre l'antibiorésistance ? Saura-t-il répondre aux besoins d'innovations et modifier les comportements face à la prise d'antibiotiques ? Il est encore tôt pour le dire mais Marie-Paule Kieny est optimiste : « La communauté scientifique a su se mobiliser rapidement pour cette cause et reste réactive pour relever ces enjeux sociétaux et environnementaux. » Une condition sine qua non pour donner tout son sens au slogan du PPR : « La recherche aujourd'hui, c'est réduire la résistance demain ! » ■

« À l'heure actuelle, il n'y a pas de connexion entre les chercheurs des différentes thématiques impliquées dans l'antibiorésistance »

Recherche en psychiatrie : l'Inserm prépare le renouveau

Le groupement d'intérêt scientifique (GIS) Autisme et troubles du neurodéveloppement et le projet PsyCARE, lancés en 2019 et dans lesquels l'Inserm est fortement impliqué, amorcent une nouvelle dynamique pour la recherche en psychiatrie.

50

Équipes françaises labellisées
GIS Autisme et troubles du
neurodéveloppement

« En France, une personne sur cinq souffrira d'un trouble psychiatrique au cours de sa vie ; la majorité de ces troubles débutent avant l'âge de 25 ans, relate Étienne Hirsch, directeur de l'institut thématique Neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychiatrie de l'Inserm.

C'est pourquoi Gilles Bloch, l'actuel président-directeur général de l'Inserm, avait indiqué lors de l'audition parlementaire qui a conduit à sa nomination, que les recherches en psychiatrie seraient une de ses priorités. » « Il l'a confirmé à l'occasion de la réunion des directeurs de laboratoires de recherche en février dernier », renchérit Marion Leboyer, psychiatre et chercheuse à l'Institut Mondor de recherche biomédicale (IMRB) à Créteil. Dès 2019, cette volonté s'est traduite par une très forte implication de l'Inserm dans le groupement d'intérêt scientifique (GIS) Autisme et troubles du neurodéveloppement et le projet PsyCARE qui vise à traiter précocement les psychoses chroniques chez les jeunes. « Cette impulsion a pour objectif de combler le retard français en matière de recherches en psychiatrie, explique Étienne Hirsch. Pourtant, une analyse de la littérature scientifique de ces dix dernières années montre que les articles impliquant des chercheurs de l'Inserm font partie des plus cités par rapport à la psychiatrie mondiale. Aujourd'hui, nous travaillons avec eux pour formuler de nouvelles propositions. »

C'est dans ce contexte que l'Inserm a établi une feuille de route pour « une psychiatrie fondée sur la preuve scientifique. Aujourd'hui, l'Inserm compte environ 115 directeurs et chargés de recherche, ingénieurs et techniciens qui travaillent en psychiatrie. Ils appartiennent à 44 équipes de 30 laboratoires répartis sur tout le territoire. Leurs recherches vont de la génétique à la mise au point de nouvelles approches thérapeutiques, souligne Étienne Hirsch. Au niveau scientifique, il s'agit de mieux comprendre les processus physiopathologiques et les facteurs de risques. Il est aussi nécessaire d'identifier des biomarqueurs [les caractéristiques biologiques] pour établir des diagnostics de certitude, et développer des études épidémiologiques. En pratique, il faut notamment tisser davantage de ponts entre les disciplines et faire travailler différentes spécialités ensemble ; le GIS Autisme et troubles du neurodéveloppement et le projet PsyCARE participent de cette démarche. »

Un groupement d'intérêt scientifique pionnier

La convention du GIS, qui est dirigé par Catherine Barthélémy, pédopsychiatre et spécialiste de l'autisme, a été officiellement signée le 30 septembre dernier par ses quatre tutelles : l'Inserm, le CNRS, le CEA et INRAE. « C'est un des dispositifs de la stratégie nationale Autisme au sein des troubles du neurodéveloppement 2018-2022. Il s'articule avec les centres d'excellence mis en place dans le cadre de cette stratégie, relate Paul Olivier, chef de projet du GIS. Deux priorités ont été définies : la structuration et l'extension de la recherche dans l'ensemble des troubles du neurodéveloppement, à tous les âges de la vie – périnatale, enfance, adolescence, âge adulte –, et la stimulation d'une recherche participative. »

D'ores et déjà, le GIS compte plus de 50 équipes françaises labellisées. Pour valoriser les collaborations existantes et en initier de nouvelles, dès mi-octobre, le GIS a organisé à Paris, l'atelier Andrew 1 (Autism and neurodevelopment research workshop), avec le centre d'excellence InovAND. Ce fut l'occasion d'échanges scientifiques impliquant une centaine de personnes parmi lesquelles certaines n'étaient pas encore membres du GIS. « Pour favoriser la mise en réseau, le GIS soutient les groupes de travail qui se fédèrent autour d'une thématique de recherche commune, d'une méthodologie, d'une ressource... Il aide aussi à la mobilité des jeunes chercheurs au sein de son réseau, mais aussi vers ou depuis l'étranger. Le but du GIS est d'accompagner les forces vives de notre communauté et d'y amplifier les échanges multilatéraux », complète Paul Olivier.

Concernant la recherche participative, les associations de personnes concernées par ces troubles sont impliquées à plusieurs niveaux dans le GIS. Certaines font partie de son comité de pilotage aux côtés des experts scientifiques. Par ailleurs, un Groupement des associations de personnes concernées par la science (Graps) a été mis en place. L'objectif de cette implication est double : connecter les attentes très importantes de ces personnes et les priorités de recherche de la communauté scientifique, et fédérer les associations autour de projets de recherche. Dans le futur, « nous souhaiterions élargir ces interactions en organisant des événements grand public qui seraient l'occasion pour les personnes concernées d'échanger davantage avec les chercheurs, précise Paul Olivier. Plus largement, le GIS doit avoir un rôle de facilitateur au service de la communauté. Grâce à ses actions, les recherches sur l'autisme et les troubles du neurodéveloppement devraient acquérir une masse critique suffisante pour gagner en visibilité. »

PsyCARE, un nouveau modèle de recherche sur les maladies mentales ?

Le projet PsyCARE, piloté par Marie-Odile Krebs, est une première. En effet, c'est le seul projet dédié à la psychiatrie qui a été retenu lors du quatrième appel à projets Recherche hospitalo-universitaire en santé du programme d'investissement d'avenir de l'Agence nationale de la recherche (ANR). Comme l'explique Marie-Odile Krebs, « *prendre en charge de manière précoce et personnalisée les psychoses chroniques, notamment la schizophrénie, facilite le rétablissement, voire retarde l'émergence de la maladie. PsyCARE a donc pour objet de développer des recherches dans ce sens, qui ciblent les jeunes concernés, âgés de 15 à 25 ans. Il s'agit d'identifier des biomarqueurs afin de comprendre l'évolution de la maladie pour proposer une prise en charge personnalisée au bon moment. Nous allons aussi développer des dispositifs d'aide au diagnostic et au choix des thérapies, destinés aux médecins, et des applications pour accompagner les malades. Il est également nécessaire de sensibiliser les personnes qui travaillent au contact des jeunes afin qu'elles repèrent les premiers signes, mais également de diffuser ces informations dans la population générale. La psychiatrie est encore trop souvent stigmatisée, ce qui retarde le recours à une évaluation adéquate et aux soins. Enfin, nous préparons un essai clinique chez les 15-25 ans afin d'évaluer les bénéfices d'une prise en charge personnalisée par rapport à une prise en charge standard.* »

Pour mener à bien ce projet de cinq ans, un consortium de douze équipes s'est constitué autour de l'Inserm et du groupe hospitalier universitaire (GHU) Psychiatrie et neurosciences à Paris. Il regroupe des universitaires, des médecins de plus de 20 centres cliniques, mais aussi des acteurs privés experts en technologies de pointe. « *Avec un budget de 9 millions d'euros, PsyCARE est bien doté, mais aujourd'hui, la psychiatrie est encore oubliée par certaines structures. L'accès aux plateformes, par exemple en génomique, reste compliqué pour les projets de recherche en psychiatrie*, souligne Marie-Odile Krebs. *Malgré ces freins, la science et la prise en charge avancent.* » De fait, le GIS Autisme et troubles du neurodéveloppement et PsyCARE montrent que les lignes bougent. « *La prochaine étape est politique. Nous œuvrons pour que la recherche en psychiatrie soit mieux soutenue dans la prochaine loi de programmation pluriannuelle de la recherche qui est en discussion* », conclut Étienne Hirsch. ■

« La psychiatrie est encore trop souvent stigmatisée, ce qui retarde le recours à une évaluation adéquate et aux soins »

EOSC-Pillar : identifier et rendre accessibles les données de la recherche européenne

Ouvrir la science est une nécessité, à la fois pour partager les résultats avec le grand public et mieux faire avancer la recherche. Depuis 2003, l'Inserm s'est donc engagé dans diverses actions en faveur de la science ouverte, en interne, à l'échelle nationale et internationale... et participe ainsi logiquement au nouveau programme européen EOSC-Pillar. Celui-ci vise à offrir à l'ensemble des chercheurs européens un environnement virtuel comportant des services ouverts et transparents pour le stockage, la gestion, l'analyse et l'utilisation des données de recherche.

Favoriser la science ouverte est un besoin.

D'abord, pour les chercheurs eux-mêmes, car leur renommée et leur visibilité sont accentuées lorsque les publications sont accessibles à tous.

« L'ouverture des données augmenterait ainsi en moyenne de 30 à 35 % le nombre de citations d'un article », expose Michel Pohl, en charge du service de l'Information scientifique et technique de l'Inserm. Ensuite, au niveau plus large de la société, la science ouverte est un moyen de rendre au grand public une partie des moyens qu'il investit dans les universités et les instituts de recherche. Et enfin, à une échelle encore plus vaste, il s'agit d'accélérer la recherche, notamment dans des situations critiques comme celle d'une crise sanitaire. « Dans le cas de la pandémie de Covid-19, rendre immédiatement disponibles toutes les publications sur le sujet a permis en quelques mois de faire des avancées sur l'identification du virus, le séquençage de son génome..., qui autrement auraient pris beaucoup plus de temps », illustre Michel Pohl.

Autant de raisons qui poussent l'Inserm à s'engager politiquement et concrètement dans la promotion de la science ouverte depuis 2003. L'Institut a ainsi créé iPubli, sa propre plateforme numérique pour permettre au grand public d'accéder à une information scientifique vérifiée. L'Institut incite par ailleurs fortement ses chercheurs à publier dans des revues en accès ouvert et ceux-ci seront prochainement tenus de déposer leurs articles dans les archives nationales ouvertes HAL.

Une vision pour l'Europe des sciences en 2025

Au niveau national, l'Inserm prend part au Comité pour la science ouverte, mis en place par le ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation pour réfléchir aux moyens permettant de favoriser une politique de science ouverte en France. Et bien sûr, l'Institut prend sa place dans les projets européens sur le sujet. Ainsi, le 1^{er} juillet 2019 a marqué le lancement du programme EOSC-Pillar, auquel participe l'Inserm. EOSC? European Open Science Cloud, dont l'objectif est d'offrir à 1,7 million de chercheurs européens et à 70 millions de professionnels des sciences, de la technologie, des sciences humaines et sociales un guichet unique pour accéder à des services, des données et d'autres ressources des infrastructures de recherche publiques nationales, régionales et institutionnelles en Europe.

« EOSC est en fait la vision de la Commission européenne à l'horizon 2025 plutôt qu'un projet en lui-même », explique Gilles Mathieu, responsable du domaine informatique scientifique au sein du service Solutions et développement des usages numériques (SSDUN) du département du système d'information (DSI) de l'Inserm. Axé sur la gouvernance, et non sur la production de services en elle-même, il vise à répondre à une question cruciale : comment organiser des services et ressources, existants et utilisés au niveau national ou communautaire, pour les rendre opérationnels à l'échelle européenne ?

« EOSC-Pillar est un projet de structuration, poursuit Gilles Mathieu. Nous cherchons à construire du liant entre des outils existants, à connecter des services, à

mettre en place les procédures ou les bonnes pratiques pour qu'ils fonctionnent ensemble à une plus large échelle européenne. Car aujourd'hui, il existe beaucoup d'entrepôts de données un peu partout en Europe, mais aucun moyen simple d'y accéder de manière homogène. Faire une étude croisée, par exemple entre facteurs environnementaux et santé publique, nécessitant donc de faire appel à des nombreuses données différentes, est actuellement très compliqué. »

Dix-huit partenaires, pour la majorité français, allemands et italiens, auxquels s'ajoutent l'université autrichienne de Vienne et l'université belge de Gand, se sont ainsi répartis dans les sept groupes de travail qui composent le programme. Ceux-ci couvrent les thèmes de la communication, de l'organisation, du management, en passant bien sûr par les sujets techniques. L'Inserm œuvre principalement au sein du module de travail *Use cases and community-driven pilots*. « Celui-ci repose sur des propositions de cas d'école, qui permettent à la fois d'extraire un certain nombre de besoins auxquels les autres groupes doivent répondre, mais également de servir de preuves de concept et de validateurs pour les solutions proposées », détaille Gilles Mathieu. Concrètement, l'Inserm s'appuie sur Galaxy, une plateforme déjà largement utilisée par les bioinformaticiens en France et en Italie pour accéder à leurs données, les analyser et en extraire des résultats. « Le but est d'avoir une utilisation homogène de ce service à travers les différents instituts qui y recourent, afin de faciliter l'analyse des données bioinformatiques à l'échelle européenne, précise le spécialiste. Avec en ligne de mire la possibilité de traiter des données de manière sécurisée... une question cruciale dans le domaine de la santé. »

Améliorer la gestion des données en interne

L'intérêt de ces recherches est d'abord général : les procédures mises au point pour le passage à l'échelle de Galaxy devront être transposables à d'autres outils pour d'autres communautés de recherche (en imagerie, biostatistiques...) qui ont besoin de plateformes virtuelles. Elles ouvriront ainsi la science selon les principes FAIR (*Findable, Accessible, Interoperable and Reusable*). « Il ne s'agit pas forcément d'ouvrir toutes les données car justement en santé, celles-ci peuvent être personnelles, souligne Gilles Mathieu. Mais en revanche, il faut que chaque chercheur puisse savoir quelles données existent, où elles se trouvent et quelle procédure suivre pour y accéder. »

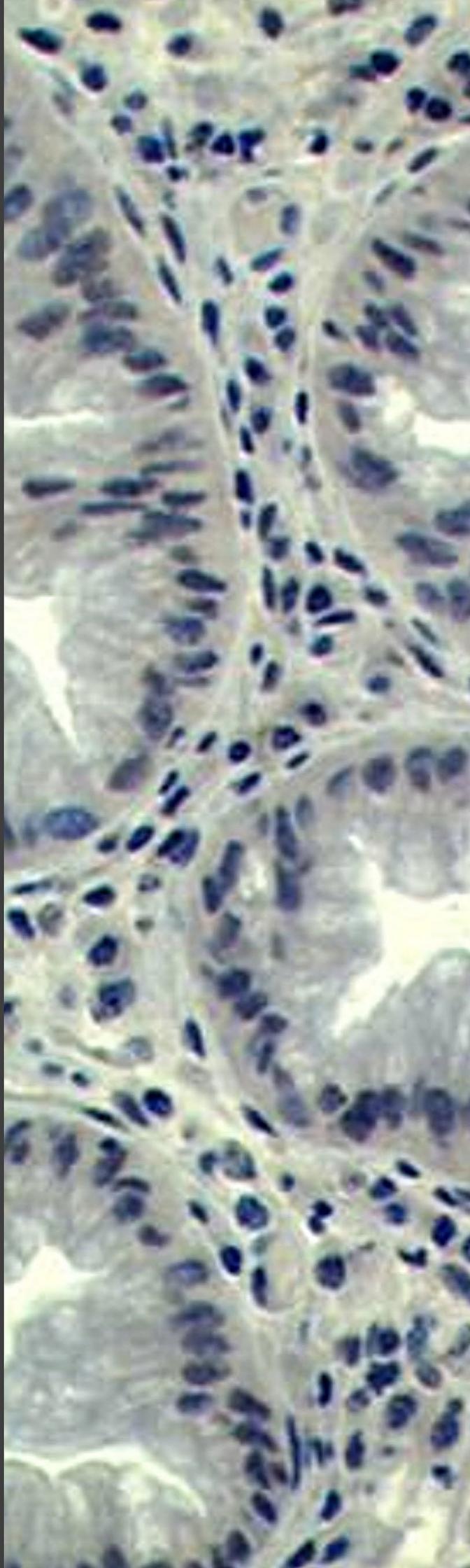
L'Inserm y trouve aussi un intérêt : EOSC-Pillar va permettre à l'Institut de consolider son expertise pour le traitement de ses propres données et la mise en place de ses infrastructures. Il travaille par exemple au sein d'un second cas d'étude sur la notion de catalogue de données aux côtés de l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE) et se servira des résultats pour progresser dans l'organisation de ses données. En 2019, EOSC-Pillar n'en était encore qu'à sa phase de lancement mais les premiers résultats devraient être publiés en 2020... et bien sûr accessibles à tous !

EOSC

European Open Science
Cloud

Les groupes de travail de l'Inserm

Au sein d'EOSC-Pillar, l'Inserm a un pied dans trois des sept modules de travail : il intervient dans deux *work packages* techniques, l'un sur les données, l'autre sur les infrastructures, et est par ailleurs un des leaders du *work package* 6 sur les cas d'école. « Définir le rôle de chacun et l'organisation du projet a bien sûr pris un peu de temps mais la marche à suivre est à présent claire : nous allons commencer par étudier les formats de données sur Galaxy, c'est-à-dire établir quelles sont les données qui peuvent être utilisées sur cette plateforme, comment elles sont structurées et comment les rendre accessibles selon les principes FAIR », détaille Gilles Mathieu, responsable du domaine informatique scientifique au sein du service Solutions et développement des usages numériques (SSDUN) du DSI. L'Inserm se penchera ensuite sur la question de la sécurisation de ces données. « Nous connaissons les normes en la matière mais pas les impacts qu'elles peuvent avoir sur un tel outil, poursuit-il. Y aura-t-il des fonctionnalités à adapter ? » Pour mener à bien ces différentes tâches, une équipe de six personnes, dont une recrutée en CDD spécifiquement pour EOSC-Pillar, est investie dans le projet. Elle aura deux ans pour achever l'étude de cas ; la dernière année du projet servira, quant à elle, de phase d'intégration pour tester et valider, en s'appuyant justement sur ces cas d'école, les outils de gestion des données et les infrastructures déployées par les autres modules de travail.



Maladies chroniques : l'activité physique, un traitement efficace et sûr

Non seulement l'activité physique adaptée est un traitement approprié pour certaines maladies chroniques, mais ses bénéfices sont très supérieurs aux risques. Comme le montre l'expertise collective de l'Inserm Activité physique : prévention et traitement des maladies chroniques, elle doit être prescrite en complément des médicaments « classiques », et parfois en première intention.

« Toutes les publications vont dans le sens d'un bénéfice de l'activité physique »

« Aujourd'hui, l'activité physique adaptée est considérée comme un traitement de certaines maladies chroniques, au même titre que les médicaments. Ainsi, depuis mars 2017, dans le cadre de la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016, elle peut être prescrite par les médecins aux malades atteints d'une affection de longue durée, relate Laurent Fleury, responsable du pôle Expertises collectives de l'Inserm. L'enjeu est maintenant « de déterminer le type d'exercice physique optimal et de poursuivre des recherches fondamentales, même si des mécanismes biologiques qui permettent de comprendre comment agit l'activité physique ont déjà été identifiés ». C'est dans ce contexte que, dès 2016, le ministère chargé des Sports a commandé à l'Inserm l'expertise collective *Activité physique : prévention et traitement des maladies chroniques* qui a été publiée en février 2019. L'objectif : disposer d'une analyse scientifique solide de l'impact de l'activité physique et de sa place dans le parcours de soin de ces pathologies afin de proposer des recommandations.

Une méthodologie qui garantit l'indépendance

« Comme toutes les expertises collectives de l'Inserm, la force de celle-ci repose sur notre méthodologie qui garantit son indépendance et sa validité scientifique, souligne Laurent Fleury. D'une part, schématiquement, au début, nous discutons de la thématique avec le ou les commanditaires et nous leur proposons un préprogramme qui peut évoluer au fil de l'étude, puis nous leur présentons les résultats à la fin. Entre les deux, nous les tenons informés de la progression du travail mais pas des discussions scientifiques. D'autre part, l'expertise est entièrement rédigée par le groupe de chercheurs que nous avons sollicités. Elle n'est ni "pré-écrite", "ni ré-écrite". C'est un travail collaboratif avec eux et entre eux. » Pour l'expertise sur l'activité physique et les maladies chroniques, une fois la commande du ministère des Sports finalisée, Catherine Chenu et Fabienne Bonnin, les coordinatrices du pôle Expertises, aidées par Chantal Grellier, une des documentalistes du service, ont établi la bibliographie : 1 800 publications scientifiques internationales. « C'est lors de cette étape que nous avons souhaité inclure l'analyse des bases moléculaires de l'activité physique car cela légitimait les résultats cliniques », précise Catherine Chenu. C'est aussi grâce à cette bibliographie que treize chercheurs ont été identifiés pour constituer le groupe d'experts. « Ce ne sont pas les plus connus du grand public, mais tous travaillent activement sur le sujet », complète Laurent Fleury.

Réunis une fois par mois pendant un an, ils ont rédigé un texte à l'issue de débats nourris. « Comme pour toutes les expertises, au début, il y a eu quelques incompréhensions dues aux collisions disciplinaires ; un sociologue et un biologiste ne travaillent pas de la même manière », se souvient Catherine Chenu. « Les discussions ont été vives, mais parce que les avis s'appuient sur les publications scientifiques, il a été facile de dépersonnaliser les débats. » En outre, « les chercheurs ont mesuré qu'ils n'étaient pas en compétition, mais qu'ils allaient travailler ensemble, en autogestion et sans président, vers un même objectif : faire avancer les choses », indique Laurent Fleury. Une démarche d'autant plus facilitée que, phénomène rarissime en science, « toutes les publications vont dans le sens d'un bénéfice de l'activité physique. Et même s'il est plus ou moins marqué selon les pathologies, aucun article ne montre un effet délétère si les recommandations de pratique sont respectées », souligne sa collègue.

Des résultats peu équivoques

Premier constat de l'expertise : l'effet bénéfique de l'activité physique sur le déconditionnement musculaire engendré par les maladies chroniques repose sur des mécanismes moléculaires multiples. « Les exercices d'endurance améliorent la fonction cardiaque et la résistance à la fatigue des muscles locomoteurs, et le renforcement musculaire augmente la masse et la force musculaires, indiquent les chercheurs. En outre, les muscles squelettiques communiquent à distance avec d'autres organes – le cerveau, le foie, d'autres muscles... – grâce aux myokines [des molécules qu'ils synthétisent, ndlr.]. Cela entraîne la production de facteurs anti-inflammatoires et analgésiques. » C'est en partie grâce à ces mécanismes que l'activité physique influencerait sur la dépression, la mémoire, la production de glucose, la sensibilité à l'insuline...

Deuxième constat : non seulement une activité physique adaptée est bénéfique pour le traitement des maladies chroniques, mais elle l'est d'autant plus qu'elle est mise en place très tôt après le diagnostic. « Au vu des études scientifiques, les experts recommandent même qu'elle soit prescrite avant les traitements médicamenteux pour l'obésité, le diabète de type 2, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et la dépression légère à modérée », explique Catherine Chenu. « Et cette liste va probablement s'allonger avec les connaissances futures, complète Laurent Fleury. Mais d'ores et déjà, pour toutes les autres pathologies, elle doit faire partie du parcours de soins, en complément des traitements "classiques". »

En pratique, les experts recommandent un minimum de trois séances d'activité physique par semaine, mais pas n'importe comment. « *Pour obtenir un effet vraiment bénéfique, il faut en déterminer l'intensité, la durée, la force, l'endurance... selon la pathologie* », souligne Catherine Chenu. Par exemple, pour la dépression ou pour améliorer la qualité de vie et réduire les effets secondaires liés au cancer et à leurs traitements, les experts suggèrent des programmes combinant endurance et renforcement musculaire. Au début de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, il faut privilégier 30 minutes d'activité modérée cinq fois par semaine. Pour les pathologies coronaires, il s'agit de jouer sur l'intensité de l'exercice dans le cadre d'une activité d'endurance, de même que pour le diabète pour lequel il est conseillé une intensité modérée à forte. Autrement dit, « *il faut considérer l'activité physique adaptée comme un traitement pour lequel il faut établir la bonne posologie* », résume Laurent Fleury.

Sport sur ordonnance

« *Comme pour tout traitement, il faut respecter l'ordonnance* », renchérit Catherine Chenu. C'est un point critique, comme le montre l'expertise. « *Il n'existe pas encore d'études suffisamment longues, mais il semble que ce soit un traitement à suivre à vie, explique-t-elle. Cela pose le problème de l'observance à long terme, comme pour les médicaments d'ailleurs. Dans le cas présent, les malades doivent inscrire l'activité physique dans leur quotidien. Cela doit devenir un réflexe, une routine, ce qui implique un changement important de leur mode de vie. La motivation est donc indispensable. D'où la nécessité de programmes personnalisés. Par exemple, on ne va pas prescrire de la natation à une personne qui déteste la piscine.* » Par rapport aux traitements habituels, l'activité physique présente donc de nombreuses spécificités comme l'illustre Laurent Fleury : « *Il faut que quelqu'un établisse un programme personnalisé. Cela demande du temps, parfois des équipements, voire la supervision d'un professionnel.* » L'expertise recommande donc que les médecins soient formés à la prescription d'activité physique, et les professionnels qui vont la mettre en œuvre, aux pathologies et aux parcours de soins. Les chercheurs estiment également nécessaire de continuer les recherches aussi bien sur les mécanismes biologiques de l'activité physique, les moyens de motivation des malades, la complémentarité avec les autres traitements, que l'effet des politiques publiques favorisant sa mise en place.

Une expertise pour quelles retombées ?

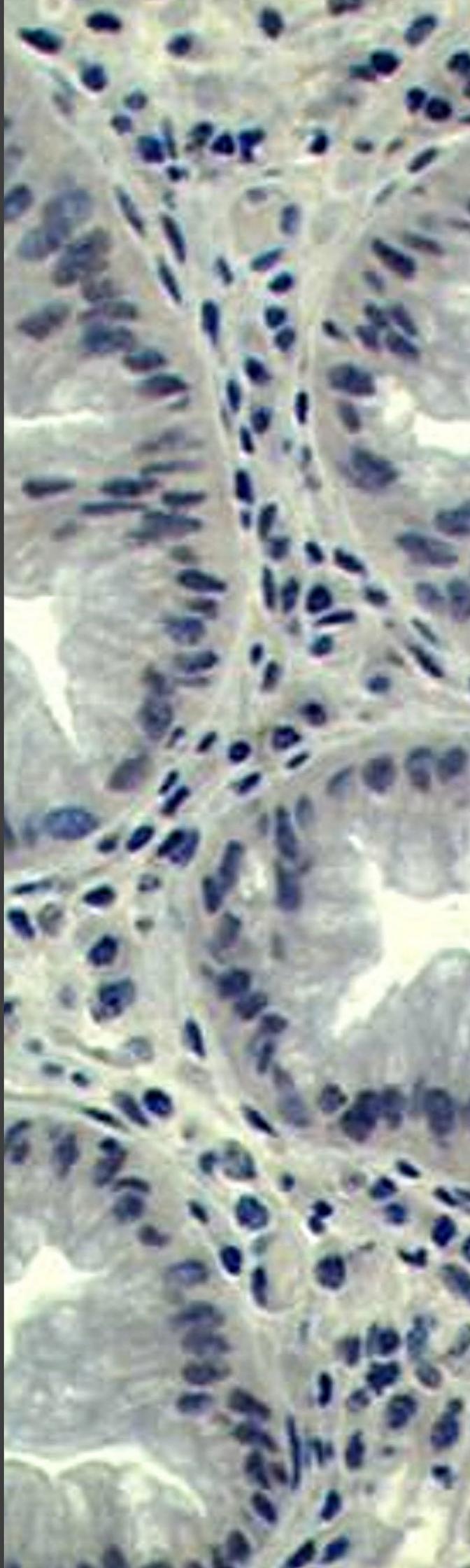
« *C'est maintenant aux décideurs de s'emparer de ces recommandations* », reconnaît Laurent Fleury. Depuis 1993, l'Inserm a réalisé 80 expertises collectives avec en moyenne une dizaine de recommandations chacune ; elles ont contribué à des décisions publiques plus ou moins rapidement. Par exemple, un rapport intermédiaire de l'expertise *Reproduction et environnement* remis en 2010 a permis de légiférer dès 2012 sur la suspension de l'usage du bisphénol A dans les contenants et les ustensiles destinés aux bébés et aux jeunes enfants. De même, l'élaboration du plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les conduites addictives 2013-2017 s'est appuyé sur les constats et recommandations de l'étude *Conduites addictives chez les adolescents. Usages, prévention et accompagnement* avant même sa publication. Mais, il aura fallu quatre ans pour que les écouteurs, oreillettes et casques audio soient interdits au volant. Et encore plus pour que les premières expérimentations de « salles de consommation de drogue à moindre risque », les « salles de shoot », voient le jour. Enfin, certaines recommandations n'ont pas encore été traduites dans les faits.

« *Les expertises ne sont qu'un élément parmi d'autres dans la prise de décision. Leurs retombées dépendent donc du contexte dans lequel elles sont publiées* », relativise Catherine Chenu. Dès la publication de l'expertise, la Haute Autorité de santé (HAS) a sollicité le pôle Expertises lors de la rédaction d'un guide, destiné aux médecins, visant à les aider dans la prescription de l'activité physique à leurs patients. « *Dans le même temps, nous avons pu renforcer la partie prévention et traitement des maladies chroniques dans la stratégie nationale Sport santé 2019-2024 élaborée par le ministère des Sports* », souligne-t-elle. « *En résumé, non seulement peu de traitements ont autant d'effets bénéfiques aussi marqués et importants que l'activité physique, mais le timing de l'expertise était bon !* », conclut Laurent Fleury. ■

« *Comme pour tout traitement, il faut respecter l'ordonnance* »

Vulgariser l'expertise

Du 19 au 21 septembre 2019, à Lyon, l'Inserm a participé activement au festival du sport et de l'innovation Sport Unlimitech. Du fonctionnement de la cellule musculaire aux innovations technologiques pour prévenir les blessures, en passant par le dopage ou la psychologie dans le sport, les chercheurs de l'Inserm ont ainsi assuré sept conférences. Bien sûr, cela a été aussi l'occasion de présenter l'expertise collective *Activité physique : prévention et traitement des maladies chroniques* publiée quelques mois plus tôt.





Contre les perturbateurs endocriniens : le projet Oberon

L'exposition à des substances chimiques pouvant perturber l'équilibre hormonal, avec des effets néfastes sur le développement, la reproduction ou le métabolisme, représente une menace critique pour la santé publique. Conformément au cadre réglementaire mis en place au sein de l'Union européenne pour réduire la consommation de produits contenant des perturbateurs endocriniens, de nouvelles méthodes efficaces de dépistage sont nécessaires. C'est la mission du projet Oberon, coordonné par l'Inserm, comme nous l'explique Karine Audouze, enseignante-chercheuse au sein de l'unité Toxicité environnementale, cibles thérapeutiques, signalisation cellulaire et biomarqueurs (T3S) et responsable du projet.

► Karine Audouze

Enseignante-chercheuse, responsable du projet Oberon

5,9 M€

Dotation pour cinq ans
du projet Oberon

Pouvez-vous nous présenter le projet Oberon ?

Karine Audouze : Oberon est un projet de recherche européen de type Research Innovation Actions (RIA) qui a débuté au 1^{er} janvier 2019. Son but est de développer une batterie de tests expérimentaux et computationnels, permettant d'identifier les voies d'action (ou *pathways*) des perturbateurs endocriniens (PE) sur l'organisme. Les perturbateurs endocriniens sont ces substances chimiques d'origine exogène, qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien à différents niveaux de synthèse, transport ou action des hormones. Le système endocrinien est impliqué dans de nombreuses maladies métaboliques comme le diabète, des troubles qui sont au centre du projet Oberon. À terme, ces tests pourront être utilisés dans un cadre réglementaire pour évaluer des substances que l'on suspecte d'être des perturbateurs endocriniens, comme certains composants des matières plastiques. Ce seront des outils très utiles pour le législateur ! Pour cela, il faudra mettre à jour les leviers biologiques précis que ces substances utilisent pour perturber le métabolisme, en relation avec le système endocrinien.

Ce programme de recherche est doté d'un budget de 5,9 millions d'euros pour cinq ans. Onze partenaires, issus de six pays européens, y participent, dont l'Inserm et sa filiale Inserm Transfert, ainsi que l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) et l'Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses). Avec sept autres projets, il est lui-même une composante du cluster Eurion qui concentre la recherche européenne sur les nouvelles méthodes de test et de criblage sur les PE.

Quelle est sa spécificité, parmi d'autres recherches sur les perturbateurs endocriniens ?

K. A. : La force de ce projet est qu'il est multidisciplinaire. Des équipes d'épidémiologie collaborent avec des équipes de biologie expérimentale qui font des essais sur des cellules en 2D ou en 3D ou sur des modèles *in vivo* comme le poisson zèbre, ainsi qu'avec des spécialistes de bioinformatique et de biologie des systèmes. Nous nous sommes engagés à ne pas faire d'expériences traditionnelles sur les rongeurs, d'où le développement de tests alternatifs. C'est un parti pris fort, qui a accompagné toute la genèse du projet. Je voulais que ces recherches soient en conformité avec la règle des trois R, qui consiste à Réduire le nombre d'animaux utilisés en expérimentation, Raffiner la méthodologie utilisée pour pouvoir se passer de tests chez l'animal ou les impliquer le moins possible, et à terme Remplacer les modèles animaux. Par ailleurs, il existe un préjugé selon lequel quand on étudie les maladies métaboliques, il est impossible de se passer de modèles animaux. Il me tenait à cœur de montrer que des alternatives fiables existent.

Comment ces tests seront-ils évalués par la suite, et comment avez-vous sélectionné les PE étudiés ?

K. A. : Les tests seront pré-évalués au sein du consortium, puis envoyés au Joint Research Centre (JRC), le laboratoire de recherche scientifique et technique de la Commission européenne, pour validation avec l'OCDE. La démarche est collaborative : pour chaque type de test développé dans un laboratoire en Europe, les deux ou trois autres laboratoires disposant de compétences similaires contribuent à évaluer le test en question. Nous développons des tests expérimentaux intégrant des données -omiques ou encore des tests *in silico* qui sont plutôt des modèles informatiques de prédiction.

Les substances étudiées consistent en dix composés, issus de sept familles chimiques : bisphénols, phtalates, polyfluoroalkyles, métaux lourds, insecticides organochlorés, parabènes et dioxines. Elles ont été choisies à partir de l'étude de données issues de cohortes européennes : ce sont celles qui étaient présentes en plus grande quantité dans les populations humaines, en lien avec des désordres métaboliques comme le diabète ou les maladies du foie, par exemple.

Quelle est la genèse du projet ?

K. A. : Il s'agit d'un travail considérable. Je me suis proposée pour diriger le consortium après que le besoin de recherche a été identifié au cours de discussions avec d'autres chercheurs – dont Robert Barouki, directeur de l'unité T3S (unité 1124 Inserm/ Université Paris Descartes) à Paris et Prix Opecst-Inserm 2018. Nous avons ensuite écrit un projet et cherché nous-mêmes des partenaires pour former un consortium. En résumé, l'initiative a mûri au sein d'une unité Inserm, a été portée par l'Inserm, et est maintenant coordonnée par l'Inserm ! C'est une approche *top-down* au sens le plus strict du terme, puisqu'à la genèse du projet il n'y avait pas de réseau de recherche européen préétabli. Nous avons construit Oberon de A à Z.

Les données produites par Oberon contribueront à la définition de nouveaux Adverse Outcome Pathways (AOP). De quoi s'agit-il ?

K. A. : Les *Adverse Outcome Pathways* (AOP) sont des représentations de cascades d'étapes biologiques partant d'un phénomène moléculaire initial (activation d'un récepteur, inhibition d'une enzyme...) jusqu'à un effet pathologique (cancer, diabète...) en passant par les intermédiaires cellulaires, tissulaires ou d'organes. Il est très pertinent d'établir un lien entre une substance chimique et l'une des étapes d'une ou

de plusieurs AOP. En effet, les études cliniques ou les études de cohorte permettent d'identifier des substances qui sont suspectées d'interagir avec notre système hormonal, car nous observons une association entre un problème de santé et une exposition à ces substances. Or, démontrer les effets des perturbateurs endocriniens est difficile, car notre système hormonal est complexe et il est ardu d'en isoler des parties ou de l'étudier dans sa globalité. D'ailleurs, les perturbateurs endocriniens présumés ont très probablement des effets néfastes après que l'individu y a été exposé à long terme ; ces effets peuvent varier selon la période de la vie à laquelle la personne est exposée, la dose, le temps et le mode d'exposition.

C'est pour cette raison que nous devons à présent accroître notre compréhension des AOP : ces modèles nous fournissent un cadre de réflexion, et aussi un cadre de tests qui permet aux chercheurs d'affiner progressivement les connaissances sur les mécanismes biologiques complexes de la toxicité. En outre, il existe à l'Inserm une expertise spécifique pour évaluer *in silico* les effets toxiques d'une substance : nous avons développé et nous utilisons une méthode d'intelligence artificielle fondée sur la fouille de textes (AOP-helpFinder) afin d'analyser de manière conjointe les bases de données et la littérature scientifique sur une molécule donnée. Cette méthode a été validée pour la recherche de toxicité des bisphénols S et F, substitués fréquents du bisphénol A qui est un perturbateur endocrinien déjà interdit dans les contenants alimentaires. À présent, nous l'appliquons à Oberon, avec des résultats très encourageants.

Oberon se caractérise également par la participation de chercheurs en biologie des systèmes, dont vous êtes. En quoi consiste cette approche ?

K. A. : Il s'agit en fait de biologie computationnelle intégrative. Nous intégrons le maximum d'informations sur l'organisation biologique, au niveau moléculaire, cellulaire, puis au niveau des tissus, des organes et enfin de l'organisme entier. D'où, la nécessité de faire travailler des chercheurs issus de disciplines différentes afin de collecter et de contrôler ces données de manière pertinente.

Quels rapports le consortium Oberon entretient-il avec le cluster Eurion ?

K. A. : Eurion permet aux différents projets européens sur les PE de se réunir régulièrement par groupes de travail afin de mieux circonscrire leurs projets de recherche et de partager leurs avancées. Il faut d'une part que les recherches des uns ne soient pas redondantes avec celles des autres – d'autant plus que, parmi les huit projets, trois portent sur le métabolisme – et d'autre part partager les résultats. Tout l'objet du cluster est de développer des tests complémentaires, afin d'obtenir une vision globale des effets systémiques d'un composé chimique donné. Nous espérons les soumettre dans trois ou quatre ans à la Commission européenne, qui les validera grâce à des experts indépendants. L'Inserm a co-coordonné avec les Pays-Bas le cluster Eurion durant les quinze premiers mois (jusqu'en mars 2020). Oberon, et par extension Eurion, sont des projets particulièrement enthousiasmants car ambitieux : ils s'inscrivent dans une démarche d'étude exhaustive des effets des perturbateurs endocriniens, qui n'avait jamais été entreprise jusqu'à présent. Il est grand temps de mieux cerner ces substances qui constituent un sujet d'inquiétude majeur en santé publique. ■

AOP
Adverse Outcome Pathway



Europe : une année fructueuse pour la recherche sur les maladies rares

Lancé en janvier 2019 et coordonné par l'Inserm, le Programme européen conjoint sur les maladies rares (European Joint Programme on Rare Diseases, ou EJP RD) rassemble un vaste réseau d'acteurs de la santé, de la recherche et de l'innovation : instituts et laboratoires de recherche, centres cliniques, associations de patients, industriels et investisseurs se mobilisent pour améliorer et accélérer le diagnostic et la prise en charge de ces maladies souvent négligées. Daria Julkowska, coordinatrice de l'EJP RD, fait le bilan d'une première année fructueuse qui renforce la place prépondérante de l'Inserm en Europe.

► **Daria Julkowska**

Adjointe à la direction de l'institut thématique Génétique, génomique et bioinformatique, coordinatrice de l'EJP RD

Pourquoi les maladies rares sont-elles un enjeu à part ?

Daria Julkowska : Prise individuellement, une maladie rare touche peu de personnes – pas plus de 5 sur 10 000 selon la définition européenne –, si bien qu'une maladie en particulier peut échapper à la vigilance des chercheurs et des médecins, laissant les malades dans le désarroi. Pourtant, les maladies rares sont nombreuses et, prises ensemble, elles affectent un très grand nombre de patients. En Europe, ils sont environ 30 millions à souffrir de 6 000 maladies rares différentes. Le défi est donc de coordonner la recherche pour embrasser cette multiplicité, améliorer ou accélérer le diagnostic clinique et mieux financer la recherche. Il est également urgent de mettre au point des méthodologies scientifiques pertinentes pour relever les défis liés à ces échelles très particulières, et à terme développer de nouveaux traitements. Dans ce but, la Commission européenne et ses États membres ont mis en place l'*European Joint Programme on Rare Diseases* (EJP RD). Il regroupe plus de 130 institutions de 26 États membres et de sept pays associés à l'Union européenne, comme le Royaume-Uni et le Canada.

Quelle est la stratégie de l'EJP RD ?

D. J. : Elle se décline selon quatre piliers : soutien financier à la recherche sur les maladies rares, développement d'un accès coordonné aux données de santé, formation des patients, des chercheurs et des personnels, et accélération de la recherche translationnelle et des essais cliniques. Notre plan d'action annuel est validé par la Commission européenne, qui nous finance à hauteur de 55 millions d'euros sur cinq ans, et les États membres contribuent collectivement d'autant. Notre stratégie adopte les recommandations du programme européen Horizon 2020, mais aussi les objectifs identifiés par le Consortium international de recherche sur les maladies rares (*International Rare Disease Research Consortium*, IRDiRC), lancé en 2011 par la Commission européenne et les instituts de la recherche médicale des États-Unis (NIH). L'IRDiRC guide la stratégie de la recherche internationale de façon très ambitieuse. Il mobilise plus de 50 institutions publiques et privées du monde entier pour accélérer le diagnostic, l'inclusion des malades dans les essais cliniques et le développement de médicaments ciblant des maladies rares. L'un de ses objectifs : 1 000 nouveaux médicaments sur le marché pour 2027. Son secrétariat est intégré à l'équipe de coordination de l'EJP RD.

Pourquoi la coordination de l'EJP RD a-t-elle été confiée à l'Inserm ?

D. J. : L'institut thématique Génétique, génomique et bioinformatique de l'Inserm coordonne ce programme. On peut penser que l'expertise acquise historiquement par l'Inserm sur les maladies rares, en dialogue constant avec les associations de malades, a prédominé. Dès les années 1990, ces associations ont joué un rôle moteur dans la structuration de l'information théorique et pratique en Europe, notamment l'Association française contre les myopathies (AFM) et EURORDIS-Rare Diseases Europe. Parallèlement, l'Inserm et l'État français ont très vite perçu que la diversité clinique de ces maladies et leur éparpillement géographique avaient un impact négatif sur les recherches et les traitements. Orphanet a été créé dès 1997 au sein de l'Inserm, avec un portail web regroupant pour la première fois une information de qualité sur ces maladies, leurs traitements et les structures associatives et cliniques impliquées. L'EJP RD hérite de ce lien fort entre l'Inserm et les associations : EURORDIS participe à la coordination de notre programme, et nos comités d'évaluation de projets incluent des patients experts. En outre, les associations peuvent participer aux projets et être financées par nos appels.

L'Inserm a continuellement inspiré la stratégie d'harmonisation et de renforcement de la recherche sur ces maladies aux niveaux national et européen, ce qui en fait un acteur de premier plan. À ce titre, il a piloté les deux premiers programmes de financement européens sur les maladies rares ERA-Net E-Rare (2006-2014). Après un temps de coordination par l'ANR, ces programmes dépendent de l'EJP RD depuis 2019. Dans ce cadre, les agences de financement et la Commission européenne ont déjà investi 30 millions d'euros sur 22 projets internationaux. L'appel à projets 2020 de l'EJP RD, sur des approches thérapeutiques innovantes, a été lancé fin 2019, pour un montant identique.

Les données sur les maladies rares sont-elles suffisantes ?

D. J. : Elles sont trop souvent fragmentaires. Mais leur regroupement à travers l'Europe est déjà bien avancé : Orphanet constitue une large base de données phénotypiques, génétiques et épidémiologiques, et le réseau RD-Connect relie données génomiques, informations cliniques et registres de patients. Orphanet est aujourd'hui reconnu par l'IRDiRC comme un outil irremplaçable pour la recherche sur les maladies rares, et d'autres registres nationaux pourraient s'avérer utiles. À partir de cet inventaire, l'EJP RD construit une plateforme virtuelle qui facilitera la réutilisation de données non centralisées issues de sources diverses : biobanques, bases de données, plateformes bioinformatiques... Ce mouvement s'articule, en France, à la création du Health Data Hub et au plan France médecine génomique.

D'autre part, la recherche sur les maladies rares exige que ces données soient Faciles à trouver, Accessibles, Interopérables et Réutilisables : c'est ce que l'on appelle le principe FAIR. Orphanet a créé une nomenclature remarquable, avec un « ORPHAcodé » permettant d'identifier facilement chaque maladie et ses caractéristiques. Ce langage commun unifie les données cliniques à travers les différents pays. Il est interopérable avec le système utilisé aux États-Unis. La Commission européenne recommande son usage dans tous les réseaux informatiques de santé, et collabore avec Orphanet pour en assurer la diffusion. Nous y formons les médecins. Nous aidons aussi nos partenaires, comme les Réseaux européens de référence maladies rares (ERN), à « FAIRifier » leurs données à la source : il faut que l'information puisse circuler !

Comment l'accès aux données personnelles des patients sera-t-il protégé ?

D. J. : La variété et la méconnaissance des conditions d'accès aux données de santé sont parmi les plus grands freins à leur utilisation. Un volet important de notre appel à projets 2019 portait sur l'histoire naturelle des patients et le suivi de leurs données épidémiologiques. Pour ces recherches, il faut accéder à des données aussi précises que possible. Heureusement, nous avons pu trouver des solutions permettant de combiner exigence scientifique et respect de la confidentialité des données : attribution d'une identification unique préservant l'anonymat, consentement dynamique permettant d'accepter au fil du temps la réutilisation de ses données... Selon le programme Rare Barometer d'EURORDIS, 90 % des patients atteints de maladies rares souhaitent partager leurs données : ils savent que le manque de connaissances précises sur leur maladie est délétère.

Comment les malades pourraient-ils bénéficier plus vite des progrès de la recherche ?

D. J. : Pour accélérer le transfert de la recherche fondamentale vers l'industrie, afin que les malades puissent en bénéficier le plus rapidement possible, nous avons créé un bureau de l'innovation qui accompagne les projets à haut potentiel, avec le soutien de l'infrastructure européenne EATRIS, experte en recherche translationnelle. De plus, afin que les différences de réglementation entre les pays ne freinent pas les essais cliniques multinationaux sur les maladies rares, nous nous sommes associés à Ecrin, l'infrastructure européenne de recherche clinique. En outre, l'EJP RD mène des recherches internes à travers ses partenaires, et notamment les 900 unités cliniques des ERN : nous validons des méthodologies innovantes d'essais cliniques en petite population, repérées par l'Agence européenne du médicament, des solutions techniques de collecte de données, par exemple par applications numériques, et des indicateurs de l'efficacité d'un médicament pour ces populations hétérogènes. Enfin, nous soutenons la recherche en sciences humaines et sociales SHS, y compris sur l'impact économique et social des maladies rares.

L'EJP RD est donc porteur d'espoir ?

D. J. : Certainement : nous suscitons une telle attente que nous sommes condamnés à réussir en cinq ans ! L'EJP RD est en train de devenir un acteur incontournable, centralisant la majorité des outils qui soutiennent la recherche sur les maladies rares, y compris pour des interlocuteurs non européens. L'Inserm, par cette implication, ainsi que par son expertise auprès d'IRDiRC et des instances françaises et européennes, joue un rôle majeur dans l'orientation des stratégies sur les maladies rares. |

« Nous suscitons une telle attente que nous sommes condamnés à réussir en cinq ans ! »

Le plan national sur les maladies rares 2018-2022

La France est le premier pays à avoir lancé, dès 2005, un plan national sur les maladies rares. Fidèle à ce rôle pionnier, le nouveau plan 2018-2022 soutient l'innovation et renforce l'accès au diagnostic et aux traitements, en articulation avec la stratégie nationale de santé et les grandes politiques de santé publique. L'Inserm, à travers Aviesan, est mobilisé par cette stratégie nationale.

Le plan s'appuie sur un groupe de coordination de la recherche, animé par l'Imto Génétique, génomique et bioinformatique (GGB) d'Aviesan et la direction générale de la Recherche et de l'Innovation du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. Ce groupe permet à la France d'influer sur les grandes décisions stratégiques en matière de recherche sur les maladies rares. Il coordonne la participation des acteurs français à l'EJP RD, soutient la soumission de projets européens collaboratifs dans le cadre du programme Horizon 2020 et élabore des propositions pour développer la recherche translationnelle. Il participe aussi à une réflexion nationale sur les dispositifs de soutien à la recherche clinique existants.

Le plan a permis de lancer un programme français de recherche collaborative post-génomique sur l'impasse diagnostique relié au réseau UDNI (Undiagnosed Disease Network International) et au projet européen Solve-RD. L'Imto GGB siège à son groupe de travail aux côtés d'experts ministériels et d'associations pour préparer les axes d'un appel à projets dédié.

Les collaborations transdisciplinaires avec les sciences humaines et sociales (SHS) font en outre l'objet d'un soutien renforcé par ce plan. Un groupe de travail SHS a été créé avec des associations de malades, la Fondation maladies rares et des institutions et alliances publiques (Athéna, Aviesan, Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie) pour identifier les apports potentiels de la France et préparer les équipes à répondre au premier grand appel à projets public SHS qui sera lancé par l'EJP RD en 2021.

Enfin, le plan souligne la nécessité d'augmenter le nombre de traitements sur le marché et d'accélérer l'émergence de solutions thérapeutiques et le transfert de technologies. Un groupe de coordination de l'innovation sur les maladies rares a été créé, animé par Aviesan et l'Alliance pour la recherche et l'innovation des industries de santé (Ariis), pour proposer de nouvelles stratégies d'innovation et de partage d'informations entre les secteurs de la recherche publique et du monde industriel.



Health Data Hub : l'expertise de l'Inserm fortement sollicitée

Dans le cadre de la stratégie nationale de recherche en intelligence artificielle lancée en 2018, le Health Data Hub, l'infrastructure supportant une base de données destinée à succéder au Système national des données de santé SNDS, a été déployée. Son but ? Mieux exploiter leur potentiel grâce à des techniques de fouille de données et d'apprentissage automatique, au profit de la santé publique. L'Inserm, en vertu de son expertise en utilisation, éthique et sécurité des données biomédicales, participe aux discussions stratégiques sur le Hub. Franck Lethimonnier, directeur de l'institut thématique Technologies pour la santé, explique en quoi consiste cette implication.

➤ **Franck Lethimonnier**

Directeur de l'institut thématique Technologies pour la santé

Quelles sont les ambitions initiales du Health Data Hub ?

Franck Lethimonnier : Le Health Data Hub est né d'une problématique qui se pose à l'Inserm, dans d'autres organismes de recherche, et également pour l'État : comment la France doit-elle se positionner à une époque où le nombre de données de santé explosent et où elles sont produites en masse, non seulement par les institutions, mais aussi par les grandes entreprises technologiques ? Comment peut-elle assurer sa souveraineté sur ces données, et en assurer la sécurité pour les citoyens ?

Or, notre pays possède un avantage : il dispose de la base de données historique qu'est le Système national des données de santé (SNDS). Il s'agit d'un entrepôt de données médico-administratives pseudonymisées couvrant l'ensemble de la population française et contenant l'ensemble des soins présentés au remboursement. Jusqu'ici il était géré par la Caisse nationale d'assurance maladie (Cnam), et comportait les données de l'Assurance maladie (base Sniiram), les données des hôpitaux (base PMSI) et les causes médicales de décès (CépiDC). Peu de pays ont la chance de posséder des données de santé aussi fines sur leur population, et depuis aussi longtemps. D'autres données de santé sont produites par l'intermédiaire des cohortes de patients ou des cohortes en population générale, auxquelles il faut ajouter des bases de données particulières – comme celle de l'Agence de la biomédecine par exemple.

La France possède donc une grande richesse de données, mais celles-ci sont extrêmement dispersées. Cette dispersion est manifeste au niveau des guichets qui en permettent l'accès, mais ce n'est pas tout : elles sont encadrées par une réglementation complexe et hétérogène. Aujourd'hui, monter un projet de recherche qui repose sur l'information contenue dans plusieurs bases de données de santé est très difficile, voire dissuasif. Le constat est sans appel : les données de santé françaises sont largement sous-exploitées. Elles sont contenues dans des bases que l'on ne peut apparier facilement, et ne permettent pas d'utiliser des outils innovants en intelligence artificielle.

Comment explique-t-on ce constat, et comment y remédier ?

F. L. : Le SNDS n'a jamais été conçu pour la recherche en santé. Son usage nécessite une expertise spécifique que l'Inserm possède, à travers quelques dizaines de chercheurs d'expérience en épidémiologie et en santé publique. Cependant, son accès demeure très limité, ce qui est dommageable pour l'Institut, mais aussi pour d'autres organismes de recherche ou encore pour des start-up qui mettent au point des produits de santé.

Les algorithmes dits « d'intelligence artificielle », et autres technologies numériques, pourraient exploiter ces grandes bases de données si elles étaient plus accessibles et mieux centralisées. Il y a là un enjeu de souveraineté et d'attractivité, pour les chercheurs mais également pour des acteurs privés. Il a fallu se demander : comment rendre ces données exploitables selon une approche *big data* par l'intermédiaire d'un seul guichet ? Comment apparier les différentes bases ? Comment les ouvrir plus largement au secteur privé tout en contrôlant finement les autorisations d'accès susceptibles d'être délivrées, et en assurant une parfaite sécurité des données ? C'est comme ça qu'est né le projet du Health Data Hub. Aujourd'hui, il se développe à travers deux entités : d'une part un guichet qui permet d'évaluer les projets d'un point de vue scientifique, le Comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations (Cesrees), et d'autre part une plateforme technologique qui répond aux standards de sécurité requis pour permettre un accès transversal à différentes bases de données, et l'usage de solutions algorithmiques d'intelligence artificielle.

L'Inserm a constaté que dans le continuum de recherche qui implique l'ensemble de ses laboratoires, la capacité à développer des modèles biologiques, de pathologie... s'appuyant sur de grandes masses de données est aujourd'hui centrale. Il a donc un intérêt majeur à utiliser le Hub, dont l'usage est fortement orienté vers la recherche.

Comment l'Inserm a-t-il été associé au Health Data Hub ?

F. L. : Son implication est double. D'une part, en tant qu'organisme public de recherche en santé, l'Institut est partie prenante de la gouvernance du Health Data Hub, sur laquelle il peut apporter un éclairage expert. D'autre part, il est sollicité en tant que producteur de données issues de la recherche biomédicale.

En effet, à travers les données produites par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC), l'Inserm contribue au SNDS. Il s'agit d'une implication de longue date – que l'on pourrait qualifier d'historique. Naturellement, ces données seront versées dans le Health Data Hub, qui en gère l'ouverture à des fins de recherche. En tant que producteur de données, l'Institut participe également de manière historique à la gouvernance de l'Institut national des données de santé (INDS), le groupement d'intérêt public qui a succédé à l'Institut des données de santé (IDS) en 2017. Or, le Health Data Hub reprend les missions de l'INDS. C'est donc tout naturellement que l'Inserm a été associé à l'élaboration du Hub.

« La France possède donc une grande richesse de données, mais celles-ci sont extrêmement dispersées »

Il faut préciser par ailleurs que, depuis plusieurs années, l'Institut a entrepris de tisser des liens avec l'Institut national de recherche en sciences et technologies du numérique (Inria) et avec des écoles d'ingénieurs autour du sujet des algorithmes du numérique. L'objectif est de contribuer aux questions de recherche biologique avec des approches algorithmiques innovantes et un accès facilité aux données. Cette volonté est très claire et a été formulée bien avant le projet du Health Data Hub, qui, lui, concerne uniquement les données de santé et non les données biologiques. De même, l'Institut a inscrit dans son plan stratégique le choix d'ouvrir les données de la recherche dès que cela est possible, afin de les rendre réutilisables et interopérables. Il se positionne en faveur de la science ouverte en général. Son implication dans la gouvernance du Hub a donc permis de fortifier des choix stratégiques préexistants. Aujourd'hui, l'Inserm est responsable du collège Recherche du Hub, et associé avec le CNRS, l'Inria et le CEA. Il siège au conseil d'administration du Hub, et est régulièrement sollicité sur des questions de protection des données, ou encore d'amélioration des interfaces d'utilisation et de production de données.

La protection des données du Health Data Hub fait l'objet de vives inquiétudes, et en particulier leur hébergement auprès de Microsoft. D'où vient ce choix ?

F. L. : L'Agence nationale de la sécurité des systèmes d'information (Anssi) et la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil) s'assurent que les questions de sécurité informatique soient traitées avec l'importance qu'elles méritent. Quant au choix d'un hébergeur américain, il est le résultat d'une analyse de risque en bonne et due forme. Les autorités de contrôle françaises sont extrêmement sérieuses, et on peut leur faire confiance. Quant à l'Inserm, ce n'est pas son rôle que de se prononcer sur ce sujet.

Comment sont orientées les discussions actuelles sur la relation entre l'Inserm et le Health Data Hub ?

F. L. : Nous cherchons la bonne articulation entre la mission de recherche et la mission de production de données alimentant le Health Data Hub. Par exemple, il est souhaité que les données issues des cohortes de l'Inserm puissent être ajoutées au registre de données du Hub, qui, pour être pleinement utile, est destiné à agréger toutes les données en santé, au-delà de celle que le registre SNDS comporte actuellement. Or, les cohortes sont des projets de recherche à part entière, structurés comme tels, ce qui les différencie des données produites par les hôpitaux, par exemple. L'Inserm souhaite préserver l'intégrité de ces programmes de recherche, d'où des discussions animées sur ce sujet. Il ne faut pas le déplorer : elles sont absolument nécessaires, voire fondamentales pour la gouvernance de la recherche dans les années à venir, et l'écoute mutuelle est bonne. L'intégration au Hub de la base de données Orphanet, qui présente des données inestimables sur les maladies rares fait, elle aussi, l'objet d'une intense réflexion.

Le Health Data Hub est conçu pour mettre à disposition des données massives exploitables pour différents projets en santé publique, aide à la décision sanitaire, ou encore pour le développement d'une médecine prédictive, préventive ou plus personnalisée. Il est donc découpé de manière à favoriser une approche *big data* sur des lots de données homogènes. Or, ce découpage n'est pas toujours compatible avec le continuum de la recherche tel qu'il était conçu jusqu'à présent : cela nécessite d'analyser la situation avec nos partenaires afin de déterminer quand et comment l'approche *big data* est la plus appropriée. À l'horizon : un outil très puissant pour la recherche en santé. ■

Bibliométrie : des indicateurs pour cartographier une recherche en mouvement



Comment se situent les unités de l'Inserm vis-à-vis d'autres équipes dans le monde? Avec quels organismes ont-elles tissé des liens privilégiés et comment ces relations évoluent-elles? Autant de questions auxquelles la bibliométrie apporte des réponses quantitatives fondées sur une méthodologie rigoureuse. L'Inserm dispose dans ce domaine d'une cellule de six personnes. Rencontre avec sa responsable, Céline Peltier.

➤ Céline Peltier

Directrice du pôle Mesures, indicateurs et bibliométrie (MIB)
du département de l'évaluation et du suivi des programmes
(DESP)

En quoi consiste le travail de bibliométrie à l'Inserm ?

Céline Peltier : Notre cellule Mesures, indicateurs, bibliométrie (MIB) exploite principalement les publications d'articles signés par les chercheurs dans des revues scientifiques du monde entier. Bien entendu, les publications scientifiques ne constituent pas l'unique support permettant d'apprécier une activité scientifique : un chercheur peut aussi déposer des brevets, participer à des projets collaboratifs, présenter des travaux dans un congrès... Autant d'activités essentielles à la valorisation de la recherche. La bibliométrie n'est qu'un indicateur parmi d'autres pour apprécier la pertinence d'une activité scientifique. Mais dans le cadre bien normé au sein duquel elle fournit des informations, ce sont les publications qui font autorité. Plus précisément, nous prenons en compte trois indicateurs : le nombre de publications d'un chercheur ou d'une unité, le nombre de citations de chaque publication dans des articles ultérieurs et la notoriété des journaux qui les éditent.

Que peut-on faire avec les indicateurs bibliométriques, et avec quelles précautions ?

C. P. : La cellule MIB s'appuie sur une méthodologie décrite par un texte international, le manifeste de Leiden, et elle a été certifiée ISO 9001 (management de la qualité) en 2011 – une certification renouvelée en 2015. Ses analyses répondent aux recommandations de la déclaration de San Francisco sur l'évaluation de la recherche (DORA), qui défend la nécessité de diversifier les indicateurs au service de l'évaluation de la recherche. L'Inserm en est signataire. La bibliométrie fournit des indicateurs quantitatifs intéressants pour apprécier la trajectoire d'une équipe, détecter des tendances nouvelles, faire un état des lieux à l'échelle d'une région ou d'un pays, ou encore identifier des collaborations privilégiées entre des grands organismes. Ce sont là autant d'arrêts sur image, précieux dans un paysage de la recherche qui évolue constamment.

Pour autant, ces indicateurs ne doivent pas être interprétés comme des références absolues. D'une part, c'est leur convergence qui fait sens ; chacun pris isolément possède une portée limitée. D'autre part, ce sont des aides à l'évaluation et non des classements ou des hiérarchies. Quand un chercheur soumet un article à un journal, le comité de lecture s'appuie sur la qualité intrinsèque du travail présenté pour décider s'il sera publié ou non : la « performance » bibliométrique de l'auteur n'entre pas en compte.

Quelles sont les spécificités de l'activité bibliométrique de l'Inserm ?

C. P. : Pour commencer, nous avons une cellule bibliométrie ! Ce qui n'est pas le cas de tous les organismes de recherche français. Elle est ancienne – 2001 – et de taille significative, avec six collaborateurs. Autre spécificité, nous gérons des volumétries très importantes. L'Inserm a totalisé ces dernières années 11 000 publications par an, qui peuvent paraître dans les quelque 4 650 journaux en recherche biomédicale et santé que nous suivons. Enfin l'Institut compte 350 unités, dont chacune fait l'objet au minimum d'une synthèse bibliométrique tous les cinq ans pour l'évaluation Hcéres (Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur).

Où trouvez-vous les informations nécessaires à vos études ?

C. P. : Nous nous appuyons, comme tous nos confrères, sur le Web of Science (WoS), une plateforme de la société Clarivate Analytics, qui donne accès à de nombreuses références d'articles scientifiques, d'actes de conférence et d'ouvrages. Elle recense 13 300 journaux, classés dans 22 grands domaines. C'est à partir du WoS que nous extrayons les publications d'un chercheur ou d'une équipe ; il faut néanmoins vérifier avec les intéressés que cette liste est exacte et complète. S'il s'agit d'une étude thématique, nous procédons par mots-clés, en ajustant peu à peu les requêtes pour écarter les publications non pertinentes ; un peu comme le particulier qui fait une recherche en ligne et l'affine au vu des premiers résultats.

Qui fait appel à vous et pour quels besoins ?

C. P. : Au-delà des évaluations Hcéres, nous sommes sollicités pour faire des synthèses sur la production scientifique dans un domaine particulier. Nous apportons également de précieuses informations pour l'évaluation des candidatures aux bourses européennes ERC (*European Research Council*) : les décideurs doivent faire un choix entre plusieurs postulants et, entre autres critères, prennent aussi en compte les indicateurs bibliométriques. Nous cartographions également des collaborations entre chercheurs ou entre équipes nationales et internationales : qui travaille avec qui ?

De manière plus ponctuelle, je peux mener des études thématiques à l'échelle d'une grande agglomération, pour situer l'Inserm vis-à-vis de son environnement scientifique. Il nous arrive aussi d'intervenir pour des structures de recherche extérieures. La dernière évaluation réalisée dans ce cadre, en 2017, nous a été demandée par l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM) à Paris, qui voulait se situer sur une période de cinq ans par rapport à cinq instituts français et 29 organismes étrangers en neurosciences. Enfin, nous travaillons à l'occasion pour les instituts thématiques multi-organismes (Itmo) d'Aviesan.

Un exemple d'étude menée pour un Itmo ?

C. P. : L'Itmo Neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychiatrie nous a confié une étude thématique sur les maladies neurodégénératives, entre 2009 et 2019. L'objectif était d'évaluer l'impact du plan consacré à ces maladies entre 2014 et 2019. Aussi, nous avons scindé l'étude en deux parties, la première sur les années antérieures à ce plan (2009-2013) et la seconde sur sa période d'exécution. Nous positionnons la France au niveau mondial, en matière de publications et de visibilité, puis nous étudions plus spécifiquement l'activité scientifique française. L'Itmo a reçu le rapport final fin 2019 et pourra en utiliser des éléments pour établir le bilan de ce plan dédié aux maladies neurodégénératives.

Quelles sont les limites de l'approche bibliométrique et comment sont-elles prises en compte ?

C. P. : La principale limite est bien connue : selon les disciplines scientifiques, le nombre de chercheurs, donc celui des publications, peut varier très fortement. Il faut apprécier la notoriété des journaux et le volume de citations par rapport à des indices dits « normés », établis en fonction de l'activité propre à chaque domaine. Ainsi, un journal spécialisé dans un secteur de niche pourra avoir une forte notoriété avec peu de citations. Cela dit, vous ne pouvez pas empêcher un membre de commission d'avoir un avis personnel, positif ou négatif, sur ce journal. Il ne se satisfait pas forcément de l'indice normé !

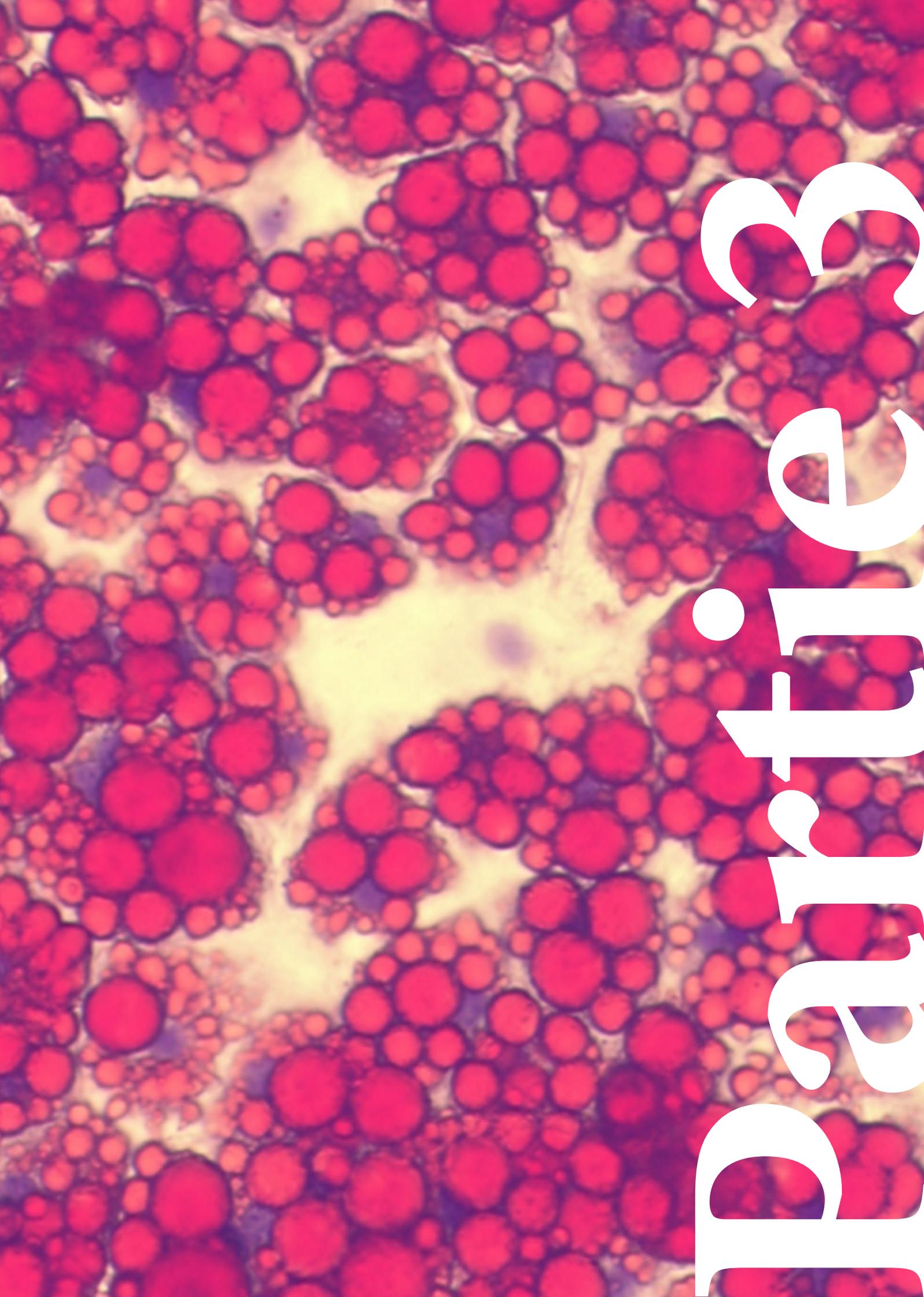
De manière générale, toute évaluation s'appuyant sur des publications et des citations pénalise les jeunes chercheurs, qui n'ont pas encore eu l'opportunité d'écrire des articles. C'est pourquoi l'Inserm n'intègre pas d'analyse bibliométrique dans les concours de recrutement. Autre considération, les publications sur des avancées fondamentales, pourtant indispensables à la science, génèrent moins de citations que celles sur des applications cliniques ou des outils de recherche. Pour l'Inserm, le nombre record de citations – 31 500 ! – concerne un article de 1997 sur l'utilisation d'un logiciel d'aide à l'alignement de séquences biologiques.

La cellule MIB a-t-elle été mobilisée en 2019 sur des projets majeurs ?

C. P. : Depuis l'été 2019, nous produisons des données en amont de l'évaluation de l'Inserm par le Hcéres, sur la décennie écoulée. Nous avons publié 97 000 articles en dix ans et le travail d'inventaire, à lui seul, est colossal : certains chercheurs qui ont plusieurs affiliations oublient de citer l'Inserm, d'autres n'en font pas partie mais ont des homonymes chez nous, des femmes répertoriées dans nos bases sous leur nom de jeune fille signent sous leur nom d'épouse...

Mais cette étude sera très riche, pour nous comme pour les évaluateurs : où nous situons-nous sur les huit grandes thématiques du biomédical et de la santé ? Quelle a été la trajectoire globale de nos chercheurs et de nos unités sur ces dix ans ? Quels sont les pays avec lesquels nous collaborons le plus, au-delà du « top 4 » constitué par les États-Unis, le Royaume-Uni, l'Allemagne et l'Italie ? Nous avons une obligation de transparence vis-à-vis de l'Europe, de l'État, de nos tutelles et de nos partenaires industriels. Avec des études bibliométriques à cette échelle, nous y répondons de manière factuelle. ■

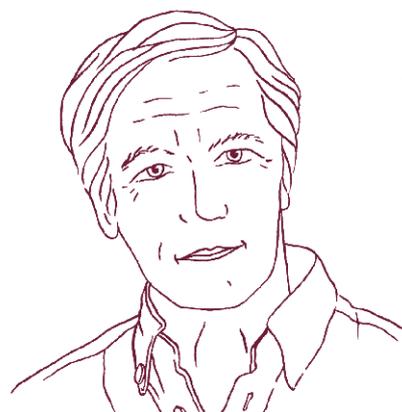
« Depuis l'été 2019, nous produisons des données en amont de l'évaluation de l'Inserm par le Hcéres, sur la décennie écoulée »



3 e ti a P

Communication, société et éthique

- 68** | L'embryon, la recherche et la loi :
25 ans de débat
- 72** | L'éthique de la communication scientifique
est l'affaire de tous
- 77** | Santé et environnement : inclure les citoyens
pour enrichir la recherche
- 81** | Épidémiologie : enjeux passés, présents
et futurs
- 85** | La com' interne à l'Inserm :
le collectif a la parole
- 88** | L'Inserm et les scolaires : une éducation à la science,
à la méthode et à la complexité
- 90** | Quand le public rencontre la recherche :
honorer l'investissement des malades, satisfaire
les exigences des citoyens



L'embryon, la recherche et la loi : 25 ans de débat

La révision de la loi de bioéthique a fait l'objet d'un projet de loi présenté par le gouvernement en 2019. À cette occasion, la question des recherches sur l'embryon fait un retour remarqué dans l'actualité politique. Pierre Jouannet, l'un des pionniers de la procréation médicalement assistée en France et membre du comité d'éthique de l'Inserm, expose les enjeux scientifiques et médicaux de ce sujet essentiel pour la recherche biomédicale.

➤ **Pierre Jouannet**

Membre du comité d'éthique de l'Inserm

La recherche sur l'embryon est associée à la procréation médicalement assistée. Quels sont aujourd'hui les enjeux de santé à examiner ?

Pierre Jouannet : La fécondation in vitro (FIV) est à l'origine de réels progrès depuis 40 ans pour lutter contre l'infertilité. Elle a permis la naissance de millions d'enfants dans le monde et est à l'origine d'environ 1 naissance sur 40 chaque année en France.

Aujourd'hui, après une FIV, l'aptitude des embryons à se développer est évaluée essentiellement en fonction de critères morphologiques : la moitié environ possèdent des anomalies estimées incompatibles avec le développement, et l'autre est jugée apte au transfert dans l'utérus. Cependant, seuls 18 % des transferts d'embryons conduisent à la naissance d'un enfant. La grande majorité des embryons jugés aptes sont donc en réalité incapables de se développer. Afin d'améliorer les chances de succès, c'est-à-dire de naissance, les médecins ont longtemps transféré plusieurs embryons dans l'utérus, ce qui entraînait des taux élevés de grossesses multiples, potentiellement sources de complications obstétricales pour la mère et de prématurité pour les enfants. Les échecs répétés sont éprouvants pour les patientes, et les tentatives multiples, très contraignantes, ne sont pas sans risques. L'amélioration des résultats nécessite donc d'identifier avec précision les embryons ayant les meilleures aptitudes au développement et de n'en transférer qu'un seul dans l'utérus.

L'une des pistes actuellement explorée est la vidéomicroscopie, qui permet de suivre en continu la cinétique du développement des embryons dans leurs conditions de culture, et de mieux analyser leurs caractères morphologiques. D'autres marqueurs embryonnaires sont aussi recherchés, qu'ils soient chromosomiques, géniques, transcriptomiques, protéiques, métaboliques ou autres. Dans tous les cas, l'objectif est de réaliser l'évaluation préimplantatoire de l'aptitude au développement embryonnaire (EPADÉ). Les recherches de ce type pourraient également déboucher sur des moyens pour améliorer le développement embryonnaire.

Outre la recherche clinique au service des projets parentaux, il existe aussi une recherche plus fondamentale. Que vise-t-elle ?

P. J. : La recherche fondamentale et préclinique s'intéresse aux mécanismes cellulaires et moléculaires du développement normal et anormal de l'embryon. Elle peut être entreprise chez l'animal comme chez l'être humain ; mais les modèles animaux sont trop différents du cas humain pour que l'on puisse transposer les premiers au second. Connaître le développement pré- et post-implantatoire de l'embryon est important, car cette période conditionne la suite du développement. Ses perturbations peuvent avoir des conséquences y compris à l'âge adulte !

Le comité d'éthique de l'Inserm a formulé des propositions pour faire évoluer la recherche sur l'embryon. En quoi consistent-elles ?

P. J. : Nous avons posé une question fondamentale : quel statut donner aux entités embryonnaires humaines utilisées pour des recherches fondamentales, et qui ne peuvent en aucun cas être transférées en vue de donner une naissance ? Dans sa dernière note, publiée au début de l'année 2019, le comité d'éthique de l'Inserm a proposé de ne plus parler d'embryon proprement dit, mais de « modèle embryonnaire à usage scientifique » (MEUS) afin d'éviter toute confusion. Ces MEUS peuvent être créés par FIV avec des gamètes, par modification d'embryons anormaux, par exemple triploïdes, mais aussi bien par assemblage de cellules souches embryonnaires ou extra-embryonnaires.

Les dispositions de la loi telle qu'elle existe actuellement ne distinguent pas l'embryon proprement dit et les cellules souches embryonnaires. Le projet de loi en discussion au parlement propose à juste titre de faire la distinction, car les recherches sur l'embryon dépendent d'une autorisation délivrée par l'Agence de la biomédecine (ABM), alors que celles sur les cellules souches ne font l'objet que d'une simple déclaration. Il conviendrait de reconnaître la spécificité des recherches sur les MEUS dont l'encadrement réglementaire devrait être similaire à celui des cellules souches embryonnaires. La recherche internationale est très dynamique sur ce domaine, mais en France elle reste squelettique, car elle est très entravée par le contexte législatif et réglementaire.

Vous parlez de difficultés liées à la loi et à la réglementation. Pourtant, ces dernières ne permettent-elles pas de fournir un cadre clair ?

P. J. : Les dispositions législatives et réglementaires adoptées sur les questions d'éthique se révèlent parfois complexes ou difficiles à mettre en œuvre si elles ne sont pas accompagnées d'une volonté politique.

Actuellement, un peu plus de 20 000 embryons donnés à la recherche sont conservés dans la centaine de laboratoires de FIV où ils ont été conçus. Les conditions de leur conservation et de leur utilisation sont très incertaines. Soucieux à juste titre de cette question, les parlementaires, à l'occasion de la précédente révision de la loi relative à la bioéthique en 2011, avaient voté un article demandant que le gouvernement établisse « un rapport relatif aux conditions de mise en place de centres de ressources biologiques sous la forme d'un système centralisé de collecte, de stockage et de distribution des embryons surnuméraires dont il a été fait don à la science » (loi du 7 juillet 2011, art. 42). Ce rapport n'a jamais été fait. En 2015, le comité d'éthique de l'Inserm a organisé une réunion avec des chercheurs

18 %

des transferts d'embryons conduisent à la naissance

et des représentants de l'ABM et du secrétariat d'État de l'Enseignement supérieur et de la Recherche pour proposer des solutions. Aucune décision n'a été prise par la suite. En 2020, les embryons donnés à la science sont toujours conservés dans les labos de FIV et leur avenir est toujours aussi incertain. Le projet de loi relatif à la bioéthique, en cours de discussion au parlement, n'aborde même plus le sujet.

La loi de bioéthique, qui interdisait initialement toute recherche sur l'embryon, s'est assouplie au fil des révisions. La recherche française en a-t-elle bénéficié ?

P. J. : La France a voté sa première loi de bioéthique en 1994 et, 25 ans après, cinq lois ont successivement traité de la recherche sur l'embryon. On est passé d'une interdiction totale de la recherche (1994) à l'autorisation à titre exceptionnel et dérogatoire, puis à la suppression de l'interdiction en 2013. Dans tous les cas, les embryons sur lesquels une recherche a été menée ne peuvent être transférés à des fins de gestation. Cependant, depuis 2016, le code de la santé publique dispose que « *des recherches biomédicales menées dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation peuvent être réalisées [...] sur l'embryon in vitro avant [...] son transfert à des fins de gestation* » (article L2151-5).

Mais dans les faits, pas grand-chose n'a changé et les recherches sont toujours aussi rares. Notre législation et notre réglementation se prêtent aux interprétations les plus diverses et aux contestations devant les tribunaux. Cette situation peut conduire à l'autocensure et à la résignation des chercheurs, qui craignent des décisions judiciaires annihilant tous leurs efforts. Les procédures d'examen des protocoles de recherche mis en place par les autorités administratives sont complexes et incertaines ; que ce soit pour les recherches fondamentales et précliniques autorisées par l'ABM ou les recherches avec transfert potentiel des embryons autorisées par l'Agence nationale de sécurité du médicament. De plus, cette dernière n'a pas l'expertise nécessaire à l'évaluation de marqueurs embryonnaires, qui ne sont ni des médicaments, ni des produits de santé. Enfin, l'absence de financements à hauteur de ce que font les autres grands pays de recherche est un handicap supplémentaire.

Bien sûr, il ne s'agit pas de faire n'importe quoi. La réglementation est là pour protéger les patients, les chercheurs, et garantir que la recherche ne soit pas décorrélée des vœux de la société, et de ce qu'elle peut accepter. L'évaluation des projets est essentielle, et elle peut conduire à des sanctions si nécessaire, y compris sur l'éthique du chercheur. Mais les acteurs de la recherche souhaitent parfois que la société et le législateur leur fassent davantage confiance.

La réglementation est-elle suffisamment précise pour que les chercheurs puissent éviter les contentieux ?

P. J. : Hélas non, de nombreuses clarifications restent à apporter. Récemment, dans un protocole autorisé par l'ABM, une équipe de Marseille a étudié l'intérêt que pourrait avoir une molécule d'adhésion de l'embryon (la protéine CD 146) comme biomarqueur du succès des FIV. Une organisation a contesté l'autorisation de recherche devant les tribunaux, et elle a finalement obtenu son annulation. La situation est un peu surréaliste, car la recherche était déjà achevée quand la justice s'est finalement prononcée. Fallait-il rétracter les articles déjà publiés ? Il est évidemment très perturbant pour le chercheur de constater qu'une menace de contentieux plane parfois sur ses travaux, même si ceux-ci ont donné lieu à un examen éthique.

Comment le comité d'éthique de l'Inserm tente-t-il de faire évoluer le débat ?

P. J. : Le comité d'éthique de l'Inserm est organisé en groupes de réflexion thématique. Le groupe Embryon et développement s'intéresse aux recherches concernant l'obtention de cellules germinales et de gamètes à partir de cellules souches, aux recherches à visée cognitive sur l'embryon, aux recherches sur l'embryon susceptibles d'améliorer les traitements de l'infertilité, et aux résultats de l'assistance médicale à la procréation. Depuis 2014, ce groupe a produit quatre notes, dont la dernière en janvier 2019.

Vous avez écrit un livre pour informer sur ces sujets. Est-ce une nécessité ?

P. J. : Une meilleure information du public et des décideurs est en effet nécessaire. À la demande de l'Inserm, j'ai rédigé un livre avec Bernard Baertschi et Jean-François Guérin : *Recherches sur l'embryon : dérive ou nécessité ?* Cette publication a été accompagnée de diverses manifestations comme la conférence organisée à Strasbourg, à l'invitation de la délégation régionale Inserm Grand Est, ou la publication de plusieurs articles sur le site The Conversation, qui permet aux universitaires et chercheurs de s'exprimer sur des sujets d'actualité dans leur domaine de compétence. L'Inserm a toujours mené des recherches mais aussi porté une parole forte en France sur la question de l'assistance médicale à la procréation et de la recherche fondamentale sur l'embryon. Nous avons toujours besoin de cette parole en 2020. ■

Pour en savoir plus

Jouannet P., Baertschi B., Guérin J.-F. (2019), *Recherches sur l'embryon : dérive ou nécessité ?* Inserm/Le Muscadier, coll. « Choc santé »

Plus de 300 000 embryons créés par FIV en France

D'après le dernier bilan établi par l'Agence de la biomédecine (2017), 310 894 embryons ont été créés à partir des 61 182 tentatives de FIV intraconjugales en France. Parmi eux, seulement 146 902 (47,4 %) ont été soit transférés immédiatement dans l'utérus de la future mère, soit congelés dans le but d'un transfert ultérieur éventuel. Le développement des autres a été arrêté en raison d'anomalies morphologiques incompatibles avec une évolution normale.

L'éthique de la communication scientifique est l'affaire de tous

La science repose certes sur des faits. Mais ceux qui la construisent ou la transmettent peuvent être tentés de les déformer, de les amplifier, ou d'en tirer des conclusions exagérément optimistes. C'est ainsi qu'à chaque étape de la diffusion d'un message scientifique, l'éthique doit être une préoccupation majeure de tous les acteurs concernés. Une réflexion profonde s'est engagée en ce sens à l'Inserm pour sensibiliser chercheurs et professionnels à une communication prudente et équilibrée.

Depuis des années, des publications annoncent régulièrement un remède contre le cancer ou la maladie d'Alzheimer qui serait à portée de main. En y regardant de plus près, il s'agit bien souvent de la découverte d'une molécule ayant un résultat limité sur la souris ! « *De tels effets d'annonce mettent en péril la relation de confiance avec le grand public et jettent le discrédit sur la recherche* », souligne Hervé Chneiweiss, neurobiologiste et président du comité d'éthique de l'Inserm (CEI). Dans le domaine de la santé, la désinformation peut avoir de graves conséquences : « *Faire la promotion de l'homéopathie, par exemple, peut inciter certains patients à retarder la prise d'un traitement efficace* », regrette-t-il. D'où l'impérieux besoin d'une éthique de la communication scientifique, qui prendrait en compte tous les acteurs de la chaîne de l'information, depuis le chercheur en passant par le laboratoire, l'organisme de recherche et les médias.

« *Les chercheurs ont besoin de communiquer davantage, pour favoriser l'avancement de leur carrière, leur renommée, ou encore celle de l'institution. Or, les techniques de communication ont fortement évolué au cours des dernières années, explique le président du CEI. Aujourd'hui, les messages doivent être courts et attractifs, alors que la science intervient sur le temps long et est de plus en plus complexe.* » Dans ce contexte, les résultats de recherche risquent constamment de se trouver déformés.

L'éthique à l'épreuve des spins

En tant que producteurs de l'information brute, les chercheurs ont pour mission de se poser les bonnes questions en matière d'intégrité et d'éthique : ai-je construit le message que je m'apprête à faire passer de manière autonome ? Est-il compatible avec les principes de l'éthique scientifique auxquels je suis tenu, par exemple la non-malfaisance, la bienfaisance et la justice dans le cas de la recherche clinique ? « *Ces questions-ci ne sont pas nouvelles, mais elles ont déjà commencé à être mises à mal par le formatage du modèle de la publication scientifique dans les années 1970, initié par le magazine Nature, retrace le président du CEI. Celui-ci a imposé de délivrer un message positif, avec une discussion réduite à l'analyse des faits rapportés, sans spéculation sur leur interprétation ou leurs conséquences et un résumé de l'article très court et très affirmatif.* » Or, pour avoir l'opportunité de publier dans une revue aussi prestigieuse, les chercheurs peuvent être tentés par des facilités concernant la communication sur la robustesse ou la complexité de leurs résultats.

Les *spins*, des manipulations de langage consistant à présenter de manière avantageuse des résultats pourtant peu significatifs, sont ainsi aujourd'hui très présents dans les publications scientifiques. En 2019, une étude américaine dans *JAMA Network Open* a par exemple révélé que 57 % des résumés de 93 essais randomisés portant sur des maladies cardiovasculaires, et dont le critère primaire (la variable la plus importante mesurée par l'étude) est négatif, ont des *spins* ! Dans les *Annals of Emergency Medicine*, une autre équipe montre que ce chiffre est de 44,3 % parmi 114 résumés portant sur la médecine d'urgence et dont le critère primaire est négatif. En psychologie et en psychiatrie, les observations d'une troisième équipe américaine aboutissent à un taux de 56 %. La liste pourrait sûrement être plus longue et concerner une grande partie des champs de recherche.

Au cours du processus de communication, la deuxième étape à risque est celle de la diffusion du message, par les services de presse ou de communication des institutions ou par les scientifiques eux-mêmes. « *Là encore, c'est le format imposé qui pose problème : les 280 signes de Twitter ne laissent pas la place de développer la complexité d'une recherche scientifique, note Hervé Chneiweiss. Il faut donc un message court et attractif... quitte à déformer la réalité.* »

Enfin, une fois le message diffusé, il va être exploité. Mais le sera-t-il par des journalistes ou des communicants compétents, capables de faire preuve d'un regard critique, ou par une intelligence artificielle grappillant l'information pour construire une newsletter ? « *Malheureusement, nous manquons de bons journalistes et de bons médiateurs scientifiques en France, et la science ne tient pas le haut du pavé dans les rédactions, regrette le président du CEI. Il m'arrive ainsi régulièrement d'avoir au téléphone un stagiaire en journalisme qui me demande de commenter immédiatement en trois mots une dépêche AFP sur un article scientifique que ni lui ni moi n'avons lu.* »

Spins

Manipulations de langage pour présenter de manière avantageuse des résultats peu significatifs

« Notre objectif est de donner au public un maximum d'informations très factuelles afin qu'il soit à même de se faire un avis lorsque des questions relatives à ces informations se posent ensuite »

La science ouverte comme remède ?

Quelles solutions alors pour redonner à chaque étape de la communication scientifique le soin et l'éthique dont elle doit bénéficier ? Une première réponse, au niveau de la construction du message scientifique, vient de la science ouverte. Celle-ci correspond à la diffusion sans entrave, sans délai, sans contrepartie financière, des données et des publications de la recherche, et revient donc à se passer, au moins en partie, des revues scientifiques uniquement accessibles sur abonnement. Une façon de permettre à tout un chacun d'accéder au message scientifique d'origine et de rendre à la science sa place au sein de la société, en tant que bien commun. « Avec le modèle actuel des revues scientifiques payantes, il y a un premier biais : le choix de l'éditeur de sélectionner ou non l'article, sans lien direct avec la qualité de la recherche, énonce Hervé Chneiweiss. Puis un deuxième biais en fonction de la renommée du chercheur auprès des pairs qui valideront sa publication. Ouvrir la science, c'est supprimer ces obstacles. »

Néanmoins, certaines pratiques de la science ouverte, comme la mise à disposition d'articles en *preprint* sur des serveurs dédiés, soulèvent également des problèmes : les articles sont repris par les pairs ou par les médias avant validation des résultats de recherche, comme nous l'avons observé à l'occasion de la crise liée au Covid-19. « Tout un modèle est certes à réinventer ! Il existe déjà cependant d'excellentes revues en accès libre dont le procédé d'évaluation par les pairs (peer review) est identique à celui d'une revue classique. De même, des revues comme *Frontiers* ou *EMBO* (European Molecular Biology Organization) publient des évaluations d'experts non anonymes et imposent une rubrique "matériels et méthodes" plus développée pour faciliter la reproductibilité des études. Ce sont des initiatives intéressantes », souligne Hervé Chneiweiss.

Quant à la diffusion et à l'utilisation d'un message scientifique responsable, elles doivent reposer sur des professionnels compétents. « Il faut résister à la tentation du titre accrocheur, qui peut donner une mauvaise idée de ce qu'il y a dans le reste de l'article et que le grand public ne lira par forcément, avertit Élodie Biet, responsable éditoriale web au sein du département de l'information scientifique et de la communication de l'Inserm. Même si nous faisons en sorte d'être attractifs, il faut garder à l'esprit que le titre le plus informatif sera toujours le plus juste. »

Définir, ensemble, des pratiques plus responsables

Les services de communication des institutions peuvent trouver de nouvelles solutions pour attirer le lecteur, via par exemple un bon référencement sur les moteurs de recherche ou encore en variant les formats des publications. Un titre classique mais avec une belle photo ou une petite vidéo peut permettre d'augmenter la visibilité sur les réseaux sociaux. « Notre objectif est de donner au public un maximum d'informations très factuelles afin qu'il soit à même de se faire un avis lorsque des questions relatives à ces informations se posent ensuite, résume Élodie Biet. C'est la meilleure démarche pour lui permettre de se forger une opinion et de comprendre les choix qui sont faits, sur les politiques de santé publique par exemple. »

À l'Inserm, la vigilance est de mise sur tous ces sujets et, en juin 2019, le comité d'éthique de l'Institut a d'ailleurs consacré sa sixième journée annuelle à l'éthique de la communication scientifique. L'objectif : « Chercher à balayer devant notre porte et se demander : ne serions-nous pas, nous aussi, à l'origine de certaines communications biaisées ? », détaille Hervé Chneiweiss. La journée a réuni plus de 300 inscrits – un record – et permis aux scientifiques et aux communicants de se rencontrer et d'échanger pour aller vers des pratiques plus responsables.

L'Inserm veille également à la communication de son pôle Expertises collectives. Celui-ci peut être sollicité par de nombreux acteurs institutionnels et décideurs afin de fournir un éclairage scientifique utile à la prise de décision sur des questions de politique publique de santé, comme en 2019 sur la prévention et le traitement des maladies chroniques par l'activité physique. Lors d'une telle demande, le CEI donne un avis sur la formulation de la question puis relit les conclusions de l'expertise produite pour s'assurer qu'elles sont en phase avec le contenu de celle-ci. « Le comité travaille enfin de manière étroite avec la structure de communication, notamment pour Canal Détox, un outil qui permet, grâce à de petits clips, de combattre les fake news », illustre Hervé Chneiweiss. Fin 2019, Canal Détox a ainsi fait le point sur les informations circulant autour des bienfaits ou effets néfastes de la caféine ou encore sur les risques des téléphones portables. « Il est en effet de notre responsabilité à tous de vérifier que l'information scientifique qui circule soit la plus juste possible », conclut le président du CEI. ■

L'intégrité scientifique à l'Inserm

Au-delà de la communication scientifique, l'ensemble des actions et des recherches des personnels de l'Inserm sont guidées par une politique de l'éthique et de l'intégrité scientifiques. Charte nationale de déontologie des métiers de la recherche, charte de déontologie et d'intégrité scientifique de l'Agence nationale de la recherche (ANR), code de conduite européen pour l'intégrité en recherche, déclaration de Singapour sur l'intégrité en recherche, charte de l'expertise Inserm... L'Inserm s'est engagé à respecter chacun de ces textes et d'autres encore.

« Ces chartes, déclarations et codes fixent les valeurs d'éthique, d'intégrité et de déontologie qui guident au jour le jour le travail des personnels de l'Institut », rappelle Ghislaine Filliatreau, déléguée à l'intégrité scientifique. Pour veiller à leur respect, l'Inserm s'est doté de trois instances : le comité d'éthique (CEI), le comité d'évaluation éthique de l'Inserm/*Institutional Review Board* (CEEI/IRB) et la délégation à l'intégrité scientifique (DIS).

Une dynamique engagée en amont de la recherche

Le premier a pour mission de réfléchir aux questions éthiques que posent les recherches menées au sein de l'institution. « Nous essayons d'anticiper les interrogations que les recherches pourraient soulever et de proposer à nos collègues des pistes de réflexion », détaille le président du comité, Hervé Chneiweiss. Le CEI met sur pied des groupes de travail aux thématiques couvrant un large spectre : du « genre et recherche en santé » à « embryon et développement et organoïdes » (de nouveaux modèles expérimentaux qui permettent de mimer un organe humain) en passant par « l'éthique de l'innovation » ou encore « la représentation animale ».

La vingtaine de membres du comité produit ainsi chaque année quatre notes prospectives en moyenne sur ces différents sujets, afin d'aider les personnels de l'Institut à identifier et à intégrer les questions d'éthique dès la conception de leurs projets et à penser leurs pratiques. En 2019, une note « Genre, santé au travail et environnement » souligne ainsi la nécessité de prendre en compte les facteurs socioculturels et économiques liés au genre dans les études sur l'exposition aux nuisances de santé, comme les maladies professionnelles et la précarité économique.

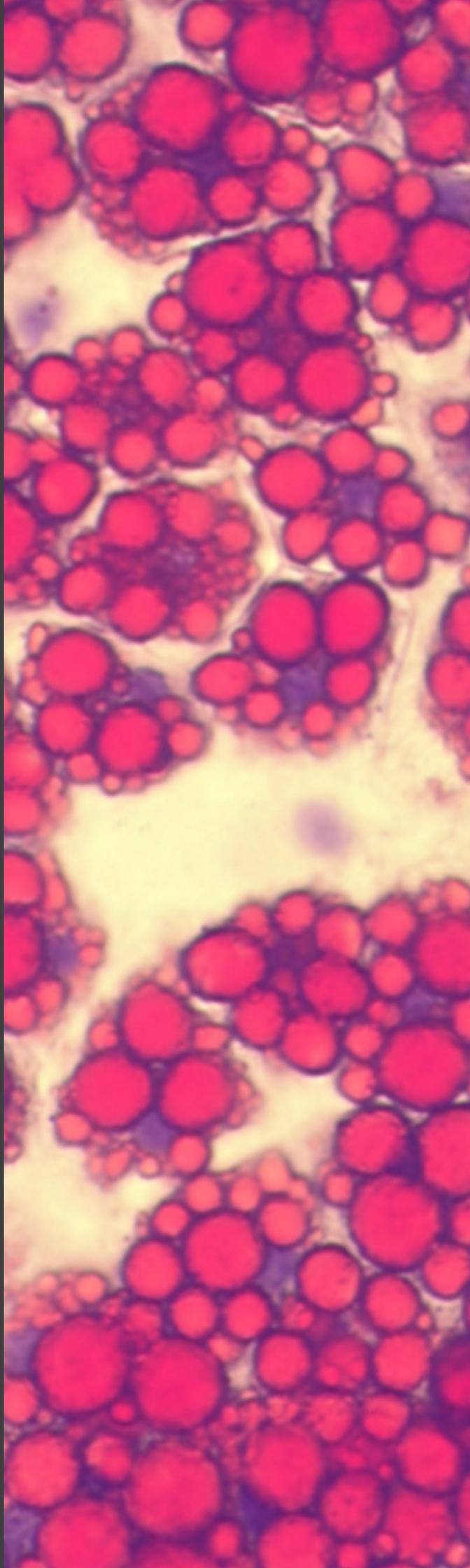
Le CEEI/IRB a quant à lui pour mission d'examiner du point de vue éthique les projets de recherche impliquant des sujets humains. « La réflexion éthique doit faire partie intégrante de la réflexion scientifique, afin que la démarche éthique ne soit pas vécue et effectuée comme une démarche administrative a posteriori », expose Christine Dosquet, présidente du CEEI/IRB. D'une part, l'examen éthique, par définition, doit avoir lieu avant la mise en œuvre des projets de recherche, conduisant si nécessaire à une modification de leur organisation qui permet une amélioration de la qualité de la recherche. D'autre part, la connaissance publique de cet examen éthique des projets impliquant des sujets humains est importante pour la confiance dans une recherche à la fois de qualité et protectrice des participants. Le comité plaide également pour rendre obligatoire en France la revue éthique pour tous les projets de recherche impliquant des sujets humains. Celle-ci est d'ailleurs exigée pour publication par la plupart des grandes revues internationales, et est donc un passage obligatoire pour les chercheurs concernés.

Accompagner et former les personnels

De son côté, la délégation à l'intégrité scientifique (DIS) accompagne les personnels et les équipes dans leurs activités. Parmi ses missions : aider à prévenir les problèmes liés à l'intégrité scientifique dans les laboratoires labellisés Inserm et traiter les signalements concernant les possibles manquements à celle-ci. « *Le nombre de signalements explose depuis quelques années et c'est une bonne chose, révèle Ghislaine Filliatreau. Cela prouve que chacun se sent aujourd'hui concerné et essaie de faire en sorte de changer les pratiques. Les raisons des signalements sont par ailleurs très variées, allant de la rare fraude aux questions beaucoup plus fréquentes sur la qualité et la transparence.* » Dans tous les cas, la DIS instruit, propose une médiation à chaque fois que cela est possible et, dans les cas plus graves, travaille avec les chercheurs pour avertir les éditeurs des problèmes posés par leurs publications, tout en informant la direction générale de l'Inserm qui peut alors statuer sur des suites à donner.

Ses autres missions consistent à participer à l'élaboration de politiques favorables aux pratiques de recherche intègres et responsables, ainsi qu'à l'éducation et à la formation en matière d'éthique et d'intégrité. « *Des directeurs d'unité nous contactent pour nous demander un soutien à la création d'un comité éthique et intégrité, et bien sûr nous les accompagnons, expose la déléguée à l'intégrité scientifique. Par ailleurs en 2019, le département des ressources humaines a organisé une formation de deux jours à l'intégrité scientifique et, devant la motivation d'une douzaine des personnes formées, nous démarrons une réflexion sur la création d'un réseau de "correspondants intégrité scientifique" au sein des unités.* »

La DIS a par ailleurs participé au développement d'un outil de déclaration et de gestion des liens d'intérêt. Testé en 2019, il est à présent à la disposition de toutes les structures qui en font la demande. Enfin, la délégation a ouvert un groupe de travail sur l'intégrité scientifique au quotidien : en 2020, huit laboratoires volontaires vont décrire et tester la prise en charge de l'intégrité au niveau même des équipes. « *L'état d'esprit est que tout le monde est responsable en matière d'intégrité et d'éthique mais que personne ne doit résoudre seul les problèmes qui peuvent se poser au quotidien* », poursuit Ghislaine Filliatreau. Le projet reposera en partie sur le cahier de laboratoire électronique, dans une optique de sécurisation, pour chacun, de la reconnaissance de son travail et de la garantie, pour tous, de disposer de référentiels solides pour les activités collectives. « *Les problèmes d'intégrité naissent là où commence la baisse de qualité, résume Ghislaine Filliatreau. En mettant au point une documentation cœur de métier précise, nous avancerons vers une recherche responsable.* »



Santé et environnement : inclure les citoyens pour enrichir la recherche

Les questions de santé environnementale prennent une importance croissante dans la gouvernance des sociétés industrielles. Les citoyens sont inquiets, les décideurs en attente d'éléments d'appui à la décision, la science fortement sollicitée. L'Inserm se met au service de ces besoins émergents et explore de nouvelles questions de recherche qui impliquent la participation des citoyens.

Les herbicides comme le glyphosate ou les fongicides comme les SDHI sont-ils dangereux ? La pollution de l'air devient-elle l'un des risques sanitaires les plus préoccupants ? Quelle est la pertinence de certains labels comme le bio en cosmétique ou en agriculture ? Les incertitudes mettant en lien la santé et l'environnement sont désormais au cœur de l'actualité. Aujourd'hui, l'espérance de vie a beaucoup augmenté notamment grâce au contrôle de maladies infectieuses. L'essentiel des causes de décès dans les sociétés industrielles provient de maladies chroniques, multifactorielles et complexes : il n'y a plus une cause facile à identifier, mesurer et combattre. D'où, parfois, le sentiment de certains citoyens que le danger est partout dans leur environnement, invisible, agissant à petites doses. Parce que le recours à la science est indispensable pour éclairer ces sujets, la santé environnementale vaut à l'Inserm d'innombrables sollicitations de la part du public et des associations de malades.

« Sur le plan méthodologique, nous ne sommes plus dans le schéma des maladies infectieuses ayant une cause nécessaire – un agent infectieux – agissant à court terme et de façon très spécifique, souligne l'épidémiologiste Rémy Slama, membre du comité éditorial des formations et des conférences grand public de l'Inserm. Pour répondre à une question de recherche aujourd'hui, il y a énormément de facteurs environnementaux à contrôler, qu'ils soient naturels ou d'origine humaine. On dénombre plus de 22 000 substances de synthèse autorisées en Europe, par exemple. D'autres sont interdites, mais persistent néanmoins dans l'environnement en raison de leur durée de vie. » Un nouveau vocabulaire a émergé, visant à classer les grandes catégories de risque en fonction de l'exposition à ces substances : on parle de plus en plus des cancérigènes, des perturbateurs endocriniens en lien avec les anomalies du développement, les troubles métaboliques et certains cancers, ou encore des reprotoxiques induisant des malformations congénitales. Dans le même temps, la recherche sur la santé environnementale induit un nouveau rapport de la science à la société et aux patients : « Comme les facteurs environnementaux sont cruciaux pour avancer sur la compréhension et la prévention des maladies non infectieuses, on travaille fréquemment avec la population pour mieux détecter l'apparition des maladies, pour comprendre leurs causes et pour réfléchir à des solutions », explique Rémy Slama. Le recours aux informations est donc à double-sens : chercheurs et citoyens s'informent les uns les autres.

« On travaille fréquemment avec la population pour mieux détecter l'apparition des maladies, pour comprendre leurs causes et pour réfléchir à des solutions »

Les associations, en confiance et en demande de formations

Les associations de patients sont très demandeuses d'information et de participation, comme le rappelle Sylvie Ledoux, responsable de la Mission Associations de l'Inserm : « Nous avons démarré un cycle sur la santé et l'environnement fin 2018, qui s'est déroulé sur six sessions, dont trois en province, à Marseille et à Lyon. On dénombre 150 représentants d'associations sur l'ensemble des sessions ; devant ce succès, deux autres sont déjà programmées pour 2020. » Innovation en 2019 : les chargés de communication en région ont aussi été invités aux journées. « Cela leur permet d'améliorer leur bagage scientifique sur les questions environnementales, dans le cadre de l'organisation de journées comme Les chercheurs accueillent les malades. Ils acquièrent également une meilleure connaissance du tissu associatif. Les formations permettent aux associations de parler le même langage que les scientifiques et de partager les mêmes concepts, favorisant ainsi la co-construction de la recherche », explique Flavie Mathieu, responsable du collège des relecteurs de l'Inserm.

L'attente des associations est qualitative, souligne François Faurisson, responsable des séminaires de formation de la Mission Associations : « La formation nous est demandée au départ par les associations de malades. Ce sont des réunions où les participants peuvent s'approprier des concepts. Elles sont présentes, rassemblant environ 20 à 25 personnes sur une journée. Il s'agit pour les représentants d'associations d'intégrer de nouveaux outils et de nouvelles connaissances nécessaires à l'esprit critique, afin de mieux interpréter les informations en provenance des institutions, des chercheurs, des médias, des médecins ou de pairs. Les associations possèdent en général une grande maturité à ce sujet, notamment parce qu'elles dialoguent avec nos chercheurs depuis longtemps. Sur des thèmes faussement polémiques, comme les vaccins, elles jouent le rôle précieux de filtre vis-à-vis de rumeurs et fake news. » Cependant, elles ont constamment besoin d'intégrer de nouvelles connaissances afin que leur relation aux experts ne soit pas asymétrique. De même, elles souhaitent se protéger contre les pseudo-sciences et les dérives sectaires, une menace de plus en plus aiguë. Les associations témoignent d'une grande confiance dans les données de l'Inserm, perçu comme un organisme public non entaché par les conflits d'intérêt. Mais parfois, elles peinent à distinguer l'information venant d'un chercheur ou d'un laboratoire, de l'information « officielle » de l'Inserm, qui ne sont pas produites de la même façon, ni dans le même but et aux mêmes échelles de temps. Cette distinction exige un éclairage, que la Mission Associations assure volontiers.

Les expertises collectives de l'Inserm produisent régulièrement des synthèses de la littérature scientifique visant à répondre à une question donnée. Même s'il ne s'agit pas d'avis à vocation réglementaire, ces états de la question sont très utiles aux décideurs, aux médias ou aux associations.

« Les expertises collectives sont très attendues par les associations, explique François Faurisson. Désormais, elles souhaitent participer à certaines étapes de leur élaboration, afin de transmettre les questions qui les préoccupent le plus et dont elles espèrent avoir les réponses. » Comme le précise Rémy Slama, « le rôle de l'Inserm est aussi de donner des réponses à des questions qui ne sont pas dans l'actualité. Par exemple, l'activité physique n'est pas un sujet très médiatisé, mais c'est un enjeu majeur de santé qu'une expertise collective a mis en évidence. Dans ces expertises, c'est la synthèse des études disponibles qui permet de stabiliser des connaissances, et éventuellement de formuler des recommandations. »

L'essor de la science participative

La science participative prend également de l'importance. Elle peut revêtir plusieurs formes. « Il est désormais très fréquent que des associations et des citoyens documentent la présence de substances chimiques et biologiques dans leur environnement, note Rémy Slama. Mesure de la qualité de l'air grâce à des capteurs, dosage de substances dans l'urine ou les cheveux, développement d'applications pour aider les choix alimentaires... les initiatives ne manquent pas. Les technologies de l'information appliquées à l'environnement deviennent accessibles et utilisables à des coûts limités. » Toutefois, mesurer ne signifie pas toujours maîtriser le sens et la portée des mesures, souligne François Faurisson.

« Certaines notions scientifiques sont difficiles à intégrer pour les citoyens, car le discours médiatique est source de confusion; les concepts de niveau d'exposition, de quantité d'exposition et de dose absorbée sont parfois utilisés à tort et à travers, créant de mauvaises habitudes de langage. Nous tentons de vulgariser ces notions, d'expliquer comment de bonnes mesures sont réalisées sur le terrain, et de montrer les difficultés soulevées par la collecte de données. Il faut aussi détailler les bases de la réglementation, qui se révèle parfois très complexe ! » Or, la science académique et la science réglementaire ne procèdent pas exactement selon les mêmes méthodes, ce que le public perçoit parfois comme une contradiction fondamentale s'il n'est pas informé sur la raison d'être de ces différences.

Pour l'Inserm, la participation des citoyens est un enjeu essentiel. La Mission Associations souhaite la développer, ce qui est désormais inscrit dans le nouveau plan stratégique de l'Institut. « Nous souhaitons multiplier les contacts entre associations et chercheurs afin que s'établisse un dialogue de longue durée sur les questions nouvelles de recherche qui émergent de leur expérience et de leur réflexion, explique Sylvie Ledoux. À présent, il s'agit d'encourager les chercheurs à s'investir dans des projets de recherche participative, qui, s'ils sont gratifiants, sont également coûteux en temps et en énergie. » À cette occasion, les associations de malades sont pourvoyeuses de données utiles. Par exemple, elles déclarent désormais les effets indésirables de médicaments avec une efficacité remarquable, parfois très supérieure aux signalements de malades isolés.

Les cohortes, un engagement de longue durée

Une autre dimension de l'engagement des citoyens est la participation à des cohortes. Certaines sont vastes comme Constances, avec plus de 200 000 adultes recrutés. Un grand effectif de volontaires permet d'étudier des pathologies rares en lien avec l'environnement : grâce à un échantillon de plusieurs dizaines de milliers de personnes, les chercheurs peuvent repérer le signal d'une maladie dont la prévalence est très faible. Ces cohortes à grands effectifs n'offrent pas des données individuelles très détaillées, et ne produisent donc que peu d'information sur l'environnement des personnes. « Pour étudier cela, nous avons recours à des cohortes dont les effectifs sont plus faibles, mais qui permettent une investigation plus poussée sur les facteurs environnementaux et comportementaux, explique Rémy Slama. Dans la cohorte couples-enfants Sépages par exemple, nous étudions l'exposition aux contaminants de l'environnement au sein de quelques centaines de familles seulement, pour comprendre l'effet éventuel de ces contaminants sur la santé de la femme enceinte, du fœtus et de l'enfant. Parce que l'échantillon de personnes est plus petit, collecter plusieurs centaines d'échantillons biologiques par famille et placer des dosimètres dans chaque environnement familial devient accessible, du point de vue opérationnel mais aussi financier. »

Apprendre à réfléchir et à décider en fonction du niveau d'incertitude

Attribuer une maladie à un agent infectieux spécifique est parfois possible, avec un niveau de certitude proche de 100 %. En santé environnementale, en revanche, la complexité des interactions causales permet rarement un tel niveau de confiance dans les résultats scientifiques. Certaines expositions professionnelles sont parfois faciles à étudier, mais en dehors de quelques cas particuliers, les chercheurs étudient principalement de très faibles doses à effet cumulé et croisé. La représentation caricaturale de la science comme une activité savante associant une cause à un effet de manière non ambiguë, simple, vérifiable, en est bouleversée. C'est d'autant plus perturbant pour les malades que ceux-ci demandent souvent aux chercheurs et aux médecins de statuer de manière tranchée et définitive sur leur sort qui, par définition, ne peut être décrit qu'à l'échelle individuelle. À l'inverse, l'approche en santé environnementale est populationnelle. C'est sur la base de données portant sur une population que le décideur public engagera ou non des réformes, en fonction du degré de certitude annoncé par les chercheurs. « À l'Inserm, nous nous efforçons de communiquer de manière nuancée, explique Rémy Slama. Nous parlons de niveau de confiance, de niveau de preuve, comme le font depuis un certain temps pour le cancer le Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat (Giec) pour le climat ou le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Ces termes ne sont pas toujours bien intégrés par les décideurs et par les citoyens. Pour cette raison, il est important de développer une "éducation à l'incertitude" qui intégrerait le principe de précaution exigé par la société civile. » Les échanges avec les associations montrent que cette question revient souvent. « La classification des cancérigènes certains ou probables par le CIRC a été l'objet de discussions animées lors des formations, souligne François Faurisson. On s'aperçoit que le même genre de classification manque pour certaines catégories de substances, comme les perturbateurs endocriniens. Il existe une notion de relativité dans ces échelles de certitudes. Or, les malades l'admettent parfaitement, si on prend la peine de leur expliquer. Les participants à nos formations ont compris que, même lorsqu'on est certain du niveau de danger que présente une substance, le niveau de risque dépendra de l'exposition, voire de l'individu lui-même. »

« Il est important de développer une "éducation à l'incertitude" qui intégrerait le principe de précaution exigé par la société civile »

Éclairer, conseiller

Enfin, l'Inserm joue un rôle majeur dans la diffusion d'informations aux décideurs régionaux, nationaux ou européens lorsque des problématiques de santé sont liées à des facteurs environnementaux.

« Les décideurs évoluent dans un univers où ils ont sur-sollicités en permanence sur de nombreux dossiers urgents, observe Rémy Slama. Faire le point avec eux sur l'état de la science fait partie de la palette des progrès de l'information scientifique. En 2019, nous avons constitué un rapport sur les perturbateurs endocriniens destiné au parlement européen. Il a été accompagné de rencontres directes auprès des parlementaires, pour garantir un haut niveau de compréhension du sujet. Publier, rédiger un communiqué de presse et échanger avec les journalistes est indispensable, mais insuffisant : il faut aller au contact des élus. »

L'une des missions de la recherche est de faire apparaître des phénomènes qui posent d'immenses difficultés, mais pour lesquelles il existe des solutions. « Lorsqu'on identifie un facteur environnemental lié à des problèmes de santé, d'une certaine façon, on propose de le supprimer, note Rémy Slama. Pointer le problème, c'est aussi dessiner en creux comment le résoudre. Bien sûr, la gestion du risque est la part qui revient au décideur. Mais en santé environnementale, le scientifique est toujours impliqué d'une manière ou d'une autre dans la formulation de recommandations. Quand les chercheurs déterminent la contribution des transports individuels et du chauffage à la pollution de l'air, quand ils étudient les freins à l'activité physique chez les individus ou dans une population, ils sont impliqués dans la réflexion sur la société. Le chercheur n'est plus seulement un individu qui décrit le réel. Sans être prescriptif pour autant, il assume une part de responsabilité dans la formulation de propositions pour la transformation des activités humaines. » Pour assurer le progrès en santé, en bien-être et en qualité de vie, l'Inserm entend bien jouer un rôle pionnier dans ces nouvelles problématiques scientifiques et démocratiques. ■

Épidémiologie : enjeux passés, présents et futurs

En 2019, le comité pour l'histoire de l'Inserm a consacré sa journée d'étude au thème de l'épidémiologie. Faire l'histoire de cette discipline, de son évolution et de son rôle pour nos sociétés, est indispensable pour éclairer les grands enjeux liés aux épidémies contemporaines, en particulier quand elles concernent des maladies infectieuses émergentes. Regards croisés de Pascal Griset, président du comité pour l'histoire, et Hélène Chambefort, responsable des archives de l'Inserm.

La deuxième journée d'étude du comité pour l'histoire de l'Inserm, qui s'est tenue le 22 janvier 2019, avait pour thème l'épidémiologie. Pourquoi ce choix ?

Pascal Griset : Ce thème a été choisi sur la proposition du médecin Pierre Corvol, membre de notre comité. Il permet d'aborder une thématique de grande ampleur, proche de l'histoire de l'Inserm et, au-delà, de la communauté des chercheurs dans le domaine biomédical. L'histoire de l'épidémiologie est une porte d'entrée pour étudier la manière dont la médecine change entre le XIX^e et le XX^e siècle. L'épidémiologie, autrefois centrée sur la diffusion d'agents pathogènes, intègre des domaines de recherche englobant les pathologies de manière beaucoup plus large après la Seconde Guerre mondiale.

Cette journée a permis de réunir les « grands anciens » de la discipline, dont Philippe Lazar, disciple du biostatisticien Daniel Schwartz et ancien directeur général de l'Inserm (1982-1996), de faire parler des historiens spécialistes de sujets variés, d'associer aux différentes sessions des acteurs du temps présent, chercheurs, médecins, représentants d'agences publiques. Nous avons réussi ce mélange entre générations, mais également entre sciences biomédicales et sciences humaines et sociales. Cette journée correspond à l'esprit du comité : ne pas prétendre explorer le sujet de manière exhaustive en une journée, mais mettre en relation différents acteurs dans le cadre d'une réflexion sur le long terme. Et surtout, inscrire les travaux de la recherche dans une histoire. La prochaine journée 2020 portera sur les neurosciences, avec les mêmes ambitions.

L'actualité a rattrapé l'histoire, avec l'émergence fin 2019 en Chine d'une nouvelle maladie à coronavirus. Le passé éclaire-t-il le présent ?

P. G. : Au regard de l'expérience du Covid-19 à laquelle le monde est confronté depuis plusieurs mois, l'histoire nous offre des enseignements sur la manière dont la société réagit au fil du temps. L'épidémiologie est une discipline placée à l'interface entre science et société. Elle est particulièrement connectée à la décision politique, et en cela elle constitue le lieu de grands enjeux et de grandes tensions. La gestion des épidémies dans l'histoire est généralement associée à des réflexions sur l'organisation de la société, de l'économie et à des évolutions des régimes politiques : nous vivons probablement ces évolutions dans diverses régions du monde.

L'épidémiologie française, ce sont aussi des grands noms de l'histoire de l'Inserm. Comment les archives gardent-elles cette mémoire ?

Hélène Chambefort : L'épidémiologie représente en effet un riche fonds d'archives pour l'Inserm. Celles de Philippe Lazar ont été versées aux Archives nationales. Elles comprennent son travail de recherche mais également un fonds privé très complet. Les archives d'enquête de l'épidémiologiste Marcel Goldberg sont aussi versées et accessibles, notamment ses recherches sur l'amiante et celles qui concernent la cohorte Gazel, une cohorte en population générale emblématique qui a fêté ses 30 ans en 2019. En collaboration avec le Cermes3 (Centre de recherche médecine, science, santé et société), nous collectons actuellement les archives de Martine Bungener, économiste et sociologue, membre du comité pour l'histoire. Elle a animé de nombreux groupes d'échanges et de réflexion en santé publique avec les associations de malades et les pouvoirs publics, d'où un matériau très riche. D'autres fonds concernent par exemple la chercheuse en histoire et sociologie des sciences Brigitte Chamak, et son travail sur l'autisme, ou encore la pédiatre Anne Tursz, avec ses enquêtes sur les infanticides.

Ces fonds scientifiques sont riches pour l'épidémiologie comme pour la recherche fondamentale. On y retrouve tous les outils qui permettent d'écrire un article : les cahiers de laboratoire, les éléments d'expertise du directeur de laboratoire et de certains personnels, la valorisation qui peut amener au dépôt de brevet, mais aussi les rapports de demande de création d'unité, de demandes de moyens, de justification et de continuation de l'activité. C'est particulièrement intéressant car cela donne les visions rétrospectives et prospectives de la recherche à l'instant *t* ! Certains fonds recèlent des documents parfois inattendus. Dans les années 1990, Jean-Marie Robine (Inserm) et Michel Allard (fondation Ipsen) ont mené une enquête sur les centenaires en France. Nous avons collecté et classé cette enquête par l'intermédiaire de Jean-Marie Robine en 2019. Les chercheurs ont utilisé un questionnaire envoyé aux médecins traitants, puis ont procédé à des prises de sang et à des questionnaires après accord avec les personnes centenaires et leur famille. Au cours de cette enquête, ils ont découvert l'existence de Jeanne Calment, qui avait plus de 110 ans. La saisie de son âge dans le formulaire a fait bugger le système informatique ! Jean-Marie Robine et Michel Allard ont réalisé par la suite de nombreux entretiens sur cassettes audio avec Jeanne Calment : nous sommes en train de les numériser pour faciliter la consultation des lecteurs et des historiens.

« L'esprit du comité est surtout d'inscrire les travaux de la recherche dans une histoire »

L'aide de l'Inserm, de son comité pour l'histoire et de son fonds d'archives, contribue-t-elle à l'émergence des travaux de recherche ?

P. G. : C'est une autre satisfaction de l'année 2019 : nous avons conforté notre rôle d'interface avec le monde universitaire, permettant à six lauréats de bénéficier de notre appel d'offres en soutien à la recherche. Nous avons accompagné quatre lauréates et deux lauréats, un en M1, quatre en M2 et un soutien ponctuel à une doctorante, en histoire globale de la santé publique et de la recherche biomédicale. Les thèmes de recherches de nos lauréats contribuent à l'histoire des psychotropes, des politiques de vaccination, des enjeux des politiques de prévention contre la consommation du tabac, de la génomique dans la recherche sur les cancers ou, plus globalement, dans la transformation de l'objet « santé publique ». Nous sommes en train de construire le futur espace « Histoire » du site inserm.fr, qui permettra d'accroître la visibilité de ce thème au sein de l'Institut et auprès de tous nos publics, et notamment des étudiants.

H. C. : Tout au long de l'année, des lecteurs sont reçus à l'Inserm pour consulter nos archives et être orientés dans les fonds. Les archives en épidémiologie constituent un objet d'étude à part entière ! Une doctorante d'un laboratoire de l'université d'Angers a consacré une thèse en archivistique à la relation que les chercheurs en génétique et en épidémiologie entretiennent avec leurs archives, et a beaucoup travaillé sur les fonds Inserm. Un maître de conférences à l'université Diderot à Paris a mené un travail sur les questions de santé publique en France, autour des fonds d'Alain-Jacques Valleron, le créateur du réseau Sentinelles. Un des boursiers du comité pour l'histoire de l'Inserm qui consacre ses recherches à l'évolution des liens entre santé et tabac a quant à lui consulté les archives Daniel Schwartz, qui sont associées à l'unité 21, la première unité d'épidémiologie de l'Inserm.

La journée d'étude sur l'épidémiologie a été mise en ligne, mais aussi suivie d'une publication. Quelle est sa finalité ?

P. G. : La publication des actes du colloque s'est faite dans le même état d'esprit d'enthousiasme et de partage que son organisation. Nous l'avons préparée pendant l'année 2019, avec la création d'un nouveau support, les *Cahiers du comité pour l'histoire de l'Inserm*. Le premier numéro est paru début 2020 sur iPubli, en accès électronique libre. Une version papier en tirage limité verra le jour pour contribuer à diffuser et faire connaître ces travaux, montrer leur pertinence, et peut-être susciter des vocations. **I**

6

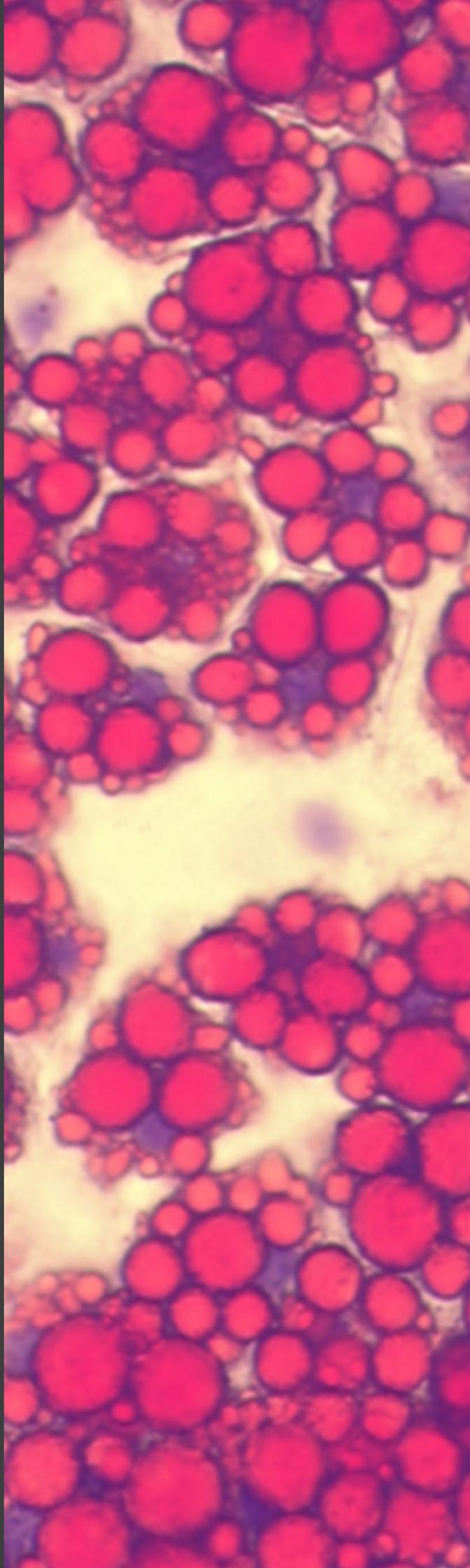
Lauréats ayant bénéficié de l'appel d'offres en soutien à la recherche du comité pour l'histoire de l'Inserm

L'Inserm et les NIH vont partager leurs histoires

En décembre 2019, Pascal Griset, en déplacement à Washington pour ses recherches, s'est rendu à Bethesda au siège des National Institutes of Health (NIH) pour y donner une conférence sur l'histoire de l'Inserm et de ses origines. Cette invitation faisait suite à un échange entre le Pr Francis Collins (NIH) et le Dr Gilles Bloch, PDG de l'Inserm, qui ont tous les deux souhaité que ce lien soit établi entre les institutions. Ce processus a été accompagné par Philippe Arhets, attaché scientifique auprès de l'ambassade de France aux États-Unis et représentant de l'Inserm. C'est la première concrétisation d'une coopération qui va se mettre en place entre l'Inserm et les NIH sur l'histoire de la santé et de la recherche biomédicale.

« Du laboratoire aux archives », carnet du service des archives de l'Inserm

Ce blog richement nourri est hébergé par la plateforme hypotheses.org, la plus utilisée par les historiens et donc très visible auprès de la communauté. Le service des archives de l'Inserm (Hélène Chambefort et Valentine Lémetyer) y place régulièrement des billets, des liens, des publications et des informations sur des événements intéressant les historiens, les archivistes et le public. Les versements des fonds d'archives historiques de l'Inserm y sont signalés, en parallèle de la salle des inventaires virtuelle des Archives nationales.





La com' interne à l'Inserm : le collectif a la parole

Co-construction du plan stratégique de l'Inserm, mise en place d'un intranet dédié à la simplification de la vie des agents, réflexion sur le sentiment d'appartenance des chercheurs et des administratifs... La communication interne aborde des enjeux centraux pour un grand organisme de recherche comme l'Inserm. Entretien avec Myriam Billacois, responsable de la communication interne de l'Institut.

➤ **Myriam Billacois**

Responsable de la communication interne

« Tout l'intranet a été pensé dans une perspective de simplification »

L'une des missions de la communication interne de l'Inserm est notamment de renforcer et de stimuler un sentiment d'appartenance. Comment aborde-t-on cet enjeu ?

Myriam Billacois : La communication interne est une notion un peu complexe à l'Inserm par rapport aux usages observés ailleurs. Dans le monde de l'entreprise et dans beaucoup d'organisations, on discerne sans difficulté le public interne (les collaborateurs) et les publics externes (clients, fournisseurs, médias, institutions...). À l'Inserm, c'est plus flou : les agents peuvent être salariés par l'Institut mais travailler dans un laboratoire où l'Inserm est peu présent. L'inverse est vrai également : dans certaines structures sans tutelle Inserm collaborent des personnes qui ont fait toute leur carrière à l'Inserm et qui sont très attachées à cette affiliation. Entre ces deux extrêmes, il y a tout un champ des possibles : pour que la communication interne de l'Institut soit efficace, elle doit prendre en compte la variété des situations des agents et s'y adapter.

Or, il est difficile de faire croître le sentiment d'appartenance de manière uniforme : c'est un objectif essentiel, mais aussi un idéal que l'on ne peut pas atteindre partout et tout le temps. Il existe d'abord une communauté globale de recherche en France, dans laquelle on ne peut vivre qu'en collaboration. Les unités de recherche sont multi-partenariales, et les murs ne sont presque jamais à l'Inserm : universités et hôpitaux gèrent leurs locaux, et emploient souvent eux-mêmes le personnel administratif et de maintenance. Le sentiment d'appartenance dépendra donc largement des personnes et des situations, que la stratégie de communication interne ciblera souvent au cas par cas.

Les directrices et directeurs d'unité sont généralement les mieux sensibilisés aux difficultés concrètes de la multi-appartenance. Elles surgissent à différentes occasions, comme la réflexion sur la protection des données, ou encore l'organisation du télétravail : le CNRS a ses règles, l'université discute des siennes, l'Inserm aussi. À cela s'ajoute une contrainte : les chercheurs, même les très grands, sont immergés dans la gestion complexe des unités et laboratoires. Leur premier souci n'est alors pas de promouvoir l'établissement, mais de garder des équipes complètes dans les meilleures conditions possibles. Nous faisons de notre mieux, en collaboration avec les ressources humaines, pour les aider dans leur organisation et promouvoir des bonnes pratiques spécifiques à l'Inserm.

Face à ces défis d'organisation, quelles priorités assignez-vous à la communication interne ?

M. B. : Le premier critère de réussite de notre travail, c'est de simplifier le quotidien des agents. Lors de la refonte de l'intranet de l'Inserm, l'un des grands chantiers de 2019, nous avons dû faire des arbitrages budgétaires. Nous avons montré que, si l'on fait gagner un peu de temps à chaque agent et chaque mois de l'année, il était possible de rentabiliser rapidement le coût de ce projet. Tout l'intranet a été pensé dans une perspective de simplification : un portail qui centralise les informations utiles, redirige vers les bons outils, indique les bonnes procédures. Par exemple, il ne s'agit plus de perdre du temps à appeler trois ou quatre personnes pour savoir quel est le bon formulaire à remplir pour un ordre de mission. Quand il y a un besoin d'équipement, la gestionnaire de l'équipe et le responsable d'achat ont la nécessité de trouver très facilement les seuils entre marché public et commande directe, avec les méthodologies de chaque cas. Dans la mise en place du télétravail, la rubrique dédiée explique exactement la méthode à suivre pour le solliciter, le suspendre, manager ses équipes, avec des liens vers l'application de demande et vers des outils pertinents en ligne. L'Inserm est une administration publique, donc par nature une machine un peu lourde. Il n'y a pas de coup de baguette magique, mais chaque simplification est une avancée pour le travail des agents, aussi infime soit-elle. Notre mission, c'est avant tout de multiplier ces avancées, avec acharnement !

L'intranet est-il appelé à évoluer, et selon quelle philosophie ?

M. B. : L'évolution de la communication interne à l'Inserm se fait selon une politique du petit pas : pour changer les habitudes de travail il faut inciter l'adhésion des personnes à la nouveauté et leur laisser du temps. Lors de sa naissance, l'intranet présentait des informations synthétiques sur une vingtaine de pages, puis il s'est étoffé régulièrement. Cette montée en puissance remplit ses objectifs : en mars 2018, nous comptons moins de 6 000 pages vues (incluant les espaces collaboratifs) pour près de 90 000 en février 2020. Nous avons commencé avec moins de 1 000 utilisateurs par mois, pour dépasser 10 000 actuellement.

En 2019, nous avons lancé la phase 2 de l'intranet : la régionalisation, pour aller au-delà de l'information descendante du siège et ajouter celle des régions. Nous avons aussi beaucoup interrogé les utilisateurs cibles, car leur point de vue est au plus proche des besoins. Enfin, nous sommes en relation constante avec tous les services du siège pour nourrir cet intranet : les ressources humaines bien sûr, mais aussi les affaires juridiques, les affaires financières... Nous devons relayer leur parole de spécialistes, qui est parfois technique. L'enjeu est de trouver le compromis entre une présentation précise, correcte sur le plan réglementaire, et un discours vulgarisé accessible à tous.

Le cahier de laboratoire électronique a aussi été l'une des grandes évolutions en 2019. Comment est né ce projet ?

M. B. : Le cahier de laboratoire électronique (CLÉ) est un enjeu de dématérialisation et de modernisation de l'Institut, porté par la direction des systèmes d'information (DSI) de manière expérimentale entre 2013 et 2018, puis déployé à compter de 2019. Le CLÉ sert à décrire et à documenter la phase confidentielle de réalisation d'un projet de recherche, et à répondre aux obligations légales et contractuelles, notamment sur la preuve de l'invention. Le numérique améliore la traçabilité des recherches, la lutte contre la fraude et la gestion des données. Il facilite les démarches qualité et le dépôt des brevets, le travail collaboratif ainsi que l'accès distant. Notre rôle en communication interne est de donner les informations générales sur le sens et la nature de cette évolution, l'apport pour les agents et l'Inserm, puis d'orienter vers les personnes à contacter pour la réalisation pratique. C'est une démarche d'accompagnement au changement : nous présentons une information, puis nous effectuons des points d'étape à trois et six mois pour apprécier la maîtrise de l'outil, son adoption par les chercheurs, et ajuster notre communication si cela s'avère nécessaire.

L'appartenance, ce sont aussi les occasions de se retrouver. Cette dimension est-elle l'objet d'initiatives et de réflexions ?

M. B. : Créer du lien, mettre de l'humain dans les échanges est un besoin et un défi pour toutes les grandes organisations. Nous y veillons à travers les séminaires, en repensant régulièrement nos événements annuels, comme la réunion des directeurs de laboratoire. Nous essayons désormais de favoriser davantage les échanges entre pairs. Nous avons également lancé la série des « portraits d'Inserm » où, chaque mois, l'Institut présente un agent et son métier. Le PDG, Gilles Bloch, s'est d'ailleurs prêté au jeu pour lancer la série. L'humain et le lien passent par l'animation des réseaux sociaux – comme la page LinkedIn de l'Inserm – mais aussi par des initiatives plus originales, comme le premier *escape game* de l'Institut. À cette occasion, les personnels du siège et des délégations ont dû résoudre des énigmes pour s'échapper d'un laboratoire contrôlé par un organoïde de cerveau ! S'y ajoutent les nombreuses actions menées par les chargés de communication en délégation régionale.

Impossible d'évoquer 2019 sans parler de la construction du nouveau plan stratégique de l'Inserm, un document d'orientation majeur. Comment la communication interne s'est-elle mobilisée pour ce travail ?

M. B. : La construction du plan stratégique de l'Institut a suscité une mobilisation importante tout au long de l'année. Elle s'est avérée très productive, notamment grâce à la forte implication du nouveau PDG, et à la curiosité qu'ont manifestée les agents pour sa parole et sa vision.

Nous avons d'abord organisé des groupes de travail par thème. Ils ont impliqué le management des directeurs fonctionnels, les directions d'instituts thématiques, puis ont été élargis progressivement : en interne d'abord, puis avec des partenaires et des experts en externe. Ensuite, de manière multithématique, nous avons proposé des séminaires permettant aux directeurs d'unités et aux jeunes chercheurs de débattre et de formuler des propositions. Ces rencontres physiques sont essentielles : elles permettent à chacun de s'exprimer, de dire ses attentes et ses craintes, de voir ses pairs, de les confronter parfois ! La direction générale a été très impliquée, et s'est montrée attentive à ne pas délivrer une parole descendante, mais à favoriser un moment de réel échange et d'écoute mutuelle.

À l'issue de ces rencontres, une consultation sur l'intranet a permis de recueillir des commentaires sur les propositions issues des travaux préliminaires. Nous avons noté un très bon taux de participation, avec 175 contributions. Avec cet élargissement concentrique, tous les publics de l'Inserm ont pu s'exprimer et le plan stratégique a réellement été co-construit. Il a été également le sujet majeur du discours des vœux du président, qui a été transmis en direct, accompagné d'un *chat* permettant à Gilles Bloch de répondre aux dizaines de questions posées.

Pour ce qui est de la communication interne, la mission est loin d'être terminée : l'enjeu est maintenant de décliner, d'incarner et de faire vivre le plan stratégique sur toute sa durée, pas seulement à travers les indicateurs du contrat d'objectifs, de performance et de moyens. ■

CLÉ

Cahier de laboratoire électronique

L'Inserm et les scolaires : une éducation à la science, à la méthode et à la complexité

L'Inserm répond à une demande croissante des établissements scolaires pour mettre les élèves en contact avec des chercheurs et avec le monde de la recherche. Pour la satisfaire, il accueille régulièrement des groupes scolaires au sein des laboratoires de recherche, accueille des stagiaires ou intervient dans les écoles. À quels besoins correspond cette tendance ? Comment adapte-t-on la médiation scientifique au milieu scolaire ? Tour d'horizon de ces questions avec le réseau des responsables de communication en région de l'Inserm.

Pour l'année 2019, près de 2 000 élèves ont participé à l'opération nationale Destination labo Inserm, qui s'est tenue du 20 au 24 mai. Cet événement permet aux élèves de primaire, collège et lycée de découvrir, en une demi-journée, l'univers et les métiers de la recherche biomédicale à travers des visites et des ateliers interactifs animés par des chercheurs de l'Institut.

De même, près de 1 000 collégiens et lycéens ont participé à l'action Apprentis Chercheurs, organisée par l'association l'Arbre des Connaissances, à l'occasion de laquelle des élèves sont accueillis tout au long de l'année, un mercredi après-midi par mois, dans un laboratoire de recherche, et encadrés en binôme par des acteurs de la recherche (chercheurs, doctorants, post-doctorants, ingénieurs). Ils réalisent un projet scientifique sur un sujet de recherche du laboratoire.

L'Inserm a également accueilli 200 stagiaires de 3^e, issus d'établissements d'éducation prioritaire (REP+). Tous les élèves ne bénéficiant pas des contacts nécessaires pour trouver un stage enrichissant, l'Inserm s'est mobilisé pour favoriser l'égalité des chances en accueillant ces collégiens en laboratoire ou au sein de ses délégations régionales. Ce fut l'occasion d'expliquer aux plus jeunes que la science ne se réduit pas à l'image d'Épinal du découvreur génial et isolé, mais qu'elle est d'abord une activité professionnelle complexe et collégiale, demandant la réunion de compétences diverses dans la vie des laboratoires. Le réseau des responsables de communication en région (ResCom) observe : « Pour nous, il est important que les élèves puissent se rendre compte de la multiplicité des métiers et des niveaux d'accès plus ou moins élevés dans la recherche en santé. Tous les métiers de l'Inserm ne sont pas des bac+8, les laboratoires et l'administration de l'Inserm ont besoin de profils variés en niveau d'études et en compétences. »

Les formats innovants au service des apprentissages

Les actions de vulgarisation scientifique à l'égard des plus jeunes prennent donc diverses formes : ouverture de laboratoires pour leur permettre d'être au cœur du lieu d'exercice de la recherche, ateliers pédagogiques, tenue de conférences scientifiques... Les méthodes d'apprentissage ludiques et interactives sont privilégiées : l'Inserm développe, seul ou en partenariat, des outils de médiation scientifique dédiés comme des applications numériques, un *escape game*, des expositions, des jeux de rôles... Comme l'explique le ResCom, « ces formats innovants permettent un éclairage différent sur les apprentissages scolaires et favorisent l'ouverture aux sciences des élèves. Les enseignants sont ravis de disposer gratuitement de ces outils complémentaires. »

Bien entendu, l'Institut n'a pas vocation à se substituer au corps professoral : il ne délivre pas un apprentissage formel reconnu par un certificat, une qualification. Les scientifiques et médiateurs viennent en complément des savoirs dispensés par l'Éducation nationale, dont l'Institut est un partenaire privilégié. À travers ces différentes opérations proposées aux élèves, il s'agit d'abord de les initier à la science par l'exemple et l'immersion dans le laboratoire, en traitant une question scientifique de manière extrêmement concrète. « Sur le plan pédagogique, on allie théorie et pratique, ce qui est une bonne alchimie pour comprendre des mécanismes parfois complexes », note le réseau des responsables communication.

Améliorer la médiation scientifique, éduquer à la société complexe

Toutes ces interactions avec les publics scolaires ne sont pas à sens unique. Elles permettent en effet de renforcer les compétences des professionnels de la recherche : à travers l'accompagnement des jeunes, ils développent leur qualité de médiateur scientifique. « Parler de leurs travaux de recherche auprès des plus jeunes demande aux scientifiques des efforts d'adaptation pour que leur message soit correctement perçu, observe le ResCom : limiter le nombre de concepts, ne pas être abstrait, citer des exemples évocateurs, avoir des supports visuels pédagogiques... »

Enfin, l'Inserm est aussi concerné par la lutte contre les *fake news* et autres discours conspirationnistes, dont les enseignants s'alarment. Les plus jeunes sont aussi les plus fragiles face à ces messages apportant des « explications » simples et fausses à des inquiétudes variées sur le monde. Le contact avec la science et la démarche scientifique favorise leur questionnement, développe leur curiosité et leur esprit critique, donne accès à une information de qualité et aux conditions pour produire de telles informations. L'Inserm a d'ailleurs développé depuis deux ans une série vidéo utile pour de nombreux publics, Canal Détox.

Une démocratie de la connaissance demande de s'approprier les enjeux des avancées scientifiques, pour favoriser la participation active des citoyens au débat public sur les questions liées au savoir, à la santé et au bien-être. C'est un défi que relève l'Inserm aux côtés des enseignants : l'apprentissage de la vie collective dans des sociétés ouvertes et complexes. ■

200

Stagiaires de 3^e, issus d'établissements d'éducation prioritaire (REP+) accueillis par l'Inserm

Quand le public rencontre la recherche : honorer l'investissement des malades, satisfaire les exigences des citoyens

Lors des nombreux événements Inserm organisés en région tout au long de l'année, des citoyens, malades ou non, visitent des structures de recherche, se familiarisent avec les conditions de travail et d'investigation des scientifiques, participent au bilan des études de cohorte, discutent avec des experts et chercheurs.

Pour l'année 2019, l'ensemble des actions menées par les délégations régionales de l'Inserm a accueilli environ 1 500 personnes, à l'occasion d'événements tenus localement ou d'actions nationales. Ainsi, les délégations organisent la déclinaison locale des rencontres. Les chercheurs accueillent les malades, et font le lien entre les chercheurs et les associations de patients. Les portes ouvertes de laboratoire sont construites sur un thème dédié et transversal. Pour 2019, le thème choisi était la santé et l'environnement.

Ces rencontres permettent de mettre en avant et de valoriser des travaux de recherche mais surtout d'humaniser et de concrétiser le métier de chercheur. Comme le soulignent Cécile Nécol, Patricia Lefort et Christine Ferran, du réseau des responsables de communication en région, *« l'aspect local est très important pour ancrer l'Institut dans la vie des régions, et notamment dans la vie associative en lien avec la santé de tous les citoyens. Par ce biais, l'Inserm met en œuvre un principe de base de la démocratie sanitaire, à savoir partager les informations, l'avancée des connaissances, mais aussi les replacer dans leur contexte d'élaboration, dans les laboratoires. »*

Vers une science examinée par le citoyen

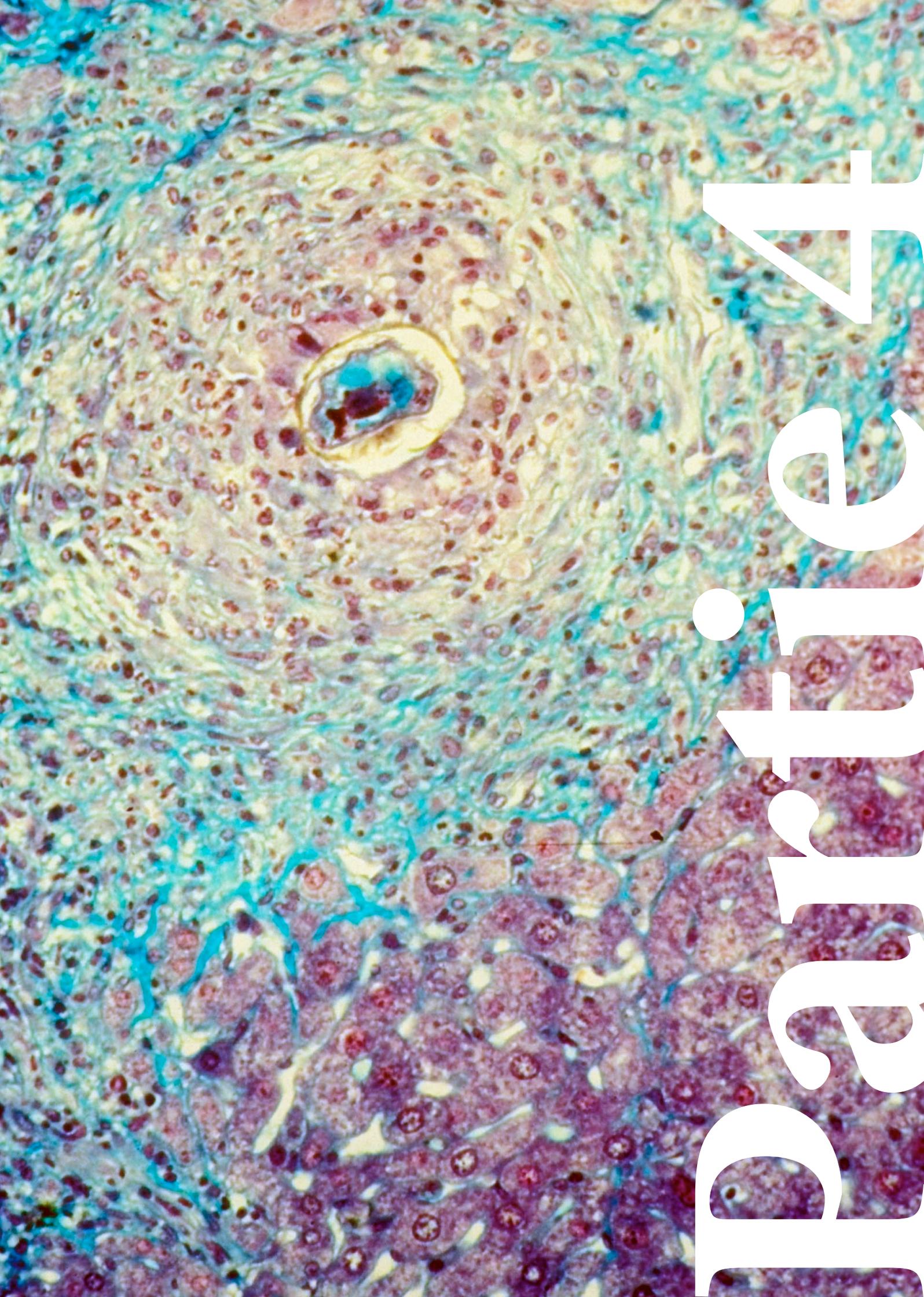
Cette confrontation des « deux mondes » agit comme un enrichissement mutuel. Les chercheurs prennent davantage conscience du sens de leurs travaux. Au sein des équipes, notamment techniques, le fait de rencontrer les personnes ou les entourages touchés par des pathologies motive encore plus dans leur travail quotidien et permet de réaliser le rôle indispensable de chacun dans le continuum de la recherche, du fondamental à la clinique. Les membres des associations, quant à eux, comprennent plus facilement que la recherche est partie prenante dans leur maladie, mais aussi que leurs besoins, leurs interrogations et leurs doutes sont pris en compte. *« Les membres d'associations ou citoyens curieux prennent conscience de la complexité de la science, observent les responsables de communication. C'est l'occasion d'une réflexion sur le rapport au temps. Un temps court pour les uns, un temps long pour les autres, notamment les malades qui attendent les résultats de la recherche biomédicale. Ces événements leur permettent d'acquérir une meilleure perception des difficultés d'organisation qui font partie de l'univers de la recherche. »*

La finalité de beaucoup de travaux menés au sein de l'Inserm, même en recherche fondamentale, est la meilleure compréhension des maladies, pour l'amélioration de la santé : tout citoyen, malade ou non, a le droit d'en avoir connaissance et éventuellement d'y apporter sa contribution. L'esprit de ces rencontres est de passer du patient « cobaye » passif au patient « acteur de la recherche », dans la perspective d'une science en mouvement au bénéfice de la santé de tous. À l'échelle nationale comme à l'échelle régionale, il s'agit, à travers ces événements et autres interfaces, de proposer à chacun une réappropriation de l'objet « recherche » grâce au public et à sa participation active. ■

Le réseau national des responsables

communication Inserm est constitué des 17 personnes implantées dans les 12 délégations Nord-Ouest, Grand Ouest, Nouvelle-Aquitaine, Occitanie Pyrénées, Occitanie Méditerranée, Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse, Auvergne-Rhône-Alpes, Grand Est et Île-de-France

« L'Inserm met en œuvre un principe de base de la démocratie sanitaire, à savoir partager les informations, l'avancée des connaissances, mais aussi les replacer dans les laboratoires »



nt
e
fi
ar
a
p
a

Temps forts 2019

INSTITUTIONNEL

Lancement du *European Joint Programme on Rare Diseases* (EJP RD), programme européen de grande envergure sur les maladies rares, coordonné par l'Inserm

PHYSIOPATHOLOGIE, MÉTABOLISME, NUTRITION

4^e journée scientifique Innovation technologique « *De la nanobiologie aux nanotechnologies* »

COMITÉ POUR L'HISTOIRE DE L'INSERM

2^e journée d'étude du comité pour l'histoire « *Histoire de l'épidémiologie – enjeux passés, présents et futurs* »

INFRASTRUCTURES

Workshop « *L'écosystème français des plateformes de bioinformatique face aux défis de l'analyse des données de biologie et de santé* »

INSTITUTIONNEL

Prise de fonctions de Gilles Bloch, président-directeur général de l'Inserm

AVIESAN

Présentation aux membres de la Commission européenne de la stratégie française en oncologie et des premiers travaux des actions de coordination Lifetime et Restore

BASES MOLÉCULAIRES ET STRUCTURALES DU VIVANT

Conférence « *Innovations in Mass Spectrometry* »

EXPERTISES COLLECTIVES

Restitution de l'expertise collective *Activité physique – prévention et traitement des maladies chroniques*

RECHERCHE ET ASSOCIATIONS

1^{er} séminaire de formation 2019 sur le thème « *Santé et environnement* » destiné aux associations de malades

INFORMATION ET COMMUNICATION

Conférence Santé en questions « *Le cœur des femmes et des hommes, quelles différences ?* »

BIOLOGIE CELLULAIRE, DÉVELOPPEMENT ET ÉVOLUTION

Conférence « *Developmental and Cell Biology for the future* »

BIOLOGIE CELLULAIRE, DÉVELOPPEMENT ET ÉVOLUTION

Workshop « *Accidents vasculaires cérébraux : des mécanismes à la prise en charge des patients* »

INFORMATION ET COMMUNICATION

Conférence Santé en questions « *Neuromarketing : influencés pour consommer ?* »

SANTÉ PUBLIQUE

Colloque
« *Environnement, sphère orale et pathologies associées* »

INFORMATION ET COMMUNICATION

Opération Destination Labo, qui permet à des élèves de visiter un laboratoire de recherche et d'y rencontrer des chercheurs le temps d'une journée

PHYSIOPATHOLOGIE, MÉTABOLISME, NUTRITION

1^{re} rencontre du réseau de recherche translationnelle sur la cardiomyopathie diabétique

BIOLOGIE CELLULAIRE, DÉVELOPPEMENT ET ÉVOLUTION

1^{er} symposium franco-américain sur les cellules souches

COMITÉ ÉTHIQUE DE L'INSERM

Conférence « *L'éthique de la communication scientifique ; construction, diffusion, usage et valorisation* »

INFORMATION ET COMMUNICATION

8^e édition de La recherche de l'art aux Rencontres d'Arles

INSTITUTIONNEL

Création du centre de recherche et de formation interdisciplinaire en intelligence artificielle, Sorbonne Center for Artificial Intelligence (SCAI), en collaboration avec les partenaires de l'alliance Sorbonne Université

NEUROSCIENCE, SCIENCES COGNITIVES, NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE

Colloque Le cerveau en lumières
« *Comment voyez-vous la recherche en neurosciences dans 20 ans ?* »

INFORMATION ET COMMUNICATION

Conférence Santé en questions
« *Sport, supplice ou délice ?* »

RELATIONS INTERNATIONALES

Lancement du projet EOSC-Pillar, qui coordonne les efforts nationaux de science ouverte en Europe, dans le cadre de la mise en œuvre du Cloud science ouverte européenne (EOSC)

RELATIONS INTERNATIONALES

Premier workshop France/Singapour IA et santé, première mise en œuvre de l'accord-cadre de coopération dans le domaine de l'intelligence artificielle signé en 2018

INFORMATION ET COMMUNICATION

Conférence Santé en questions
« *DYS-moi tout! Comprendre les troubles de l'apprentissage* »

NEUROSCIENCES, SCIENCES COGNITIVES, NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE

Signature du groupement d'intérêt scientifique (GIS) Autisme et troubles du neuro-développement (TND)

INFORMATION ET COMMUNICATION

Lancement d'Opération Cortex, l'*escape game* de l'Inserm

INSTITUTIONNEL

Question : redondant avec la signature du GIS par l'IT NNP ?
Signature de la convention du GIS Autisme et troubles du neuro-développement (TND)

INFORMATION ET COMMUNICATION

Conférences Inserm dans le cadre du festival Sport Unlimitech

NEUROSCIENCES, SCIENCES COGNITIVES, NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE

Colloque
« *Stratégie nationale pour l'autisme au sein des troubles du neuro-développement* »

BASES MOLÉCULAIRES ET STRUCTURALES DU VIVANT

Conférence
« *Deciphering the functional mechanisms of biological biological macromolecules – upcoming challenges in bioinformatics, modelling and experimental validations* »

RELATIONS INTERNATIONALES

Rencontre Inserm-Fonds de recherche du Québec en santé (FRQS) sur le thème du vieillissement

INSTITUTIONNEL

1^{er} symposium de plaidoyer sur le rôle essentiel de la recherche, dans le cadre du pré-programme de la 6^e Conférence de reconstitution des ressources du fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme

BIOLOGIE CELLULAIRE, DÉVELOPPEMENT ET ÉVOLUTION

Colloque international
« *Endoplasmic Reticulum – From basic biology to translational approaches : a path to the clinic* »

RELATIONS INTERNATIONALES

Signature d'un accord de coopération avec la Mailman School of Public Health de l'université Columbia

IMMUNOLOGIE, INFLAMMATION, INFECTIOLOGIE ET MICROBIOLOGIE

Colloque
« *Maladies tropicales négligées* »

PHYSIOPATHOLOGIE, MÉTABOLISME, NUTRITION

Rencontre Ensemble contre les rhumatismes
« *L'intelligence artificielle va-t-elle nous changer la vie ? Nouvelles perspectives en recherche sur les rhumatismes et les maladies musculo-squelettiques* »

BIOLOGIE CELLULAIRE, DÉVELOPPEMENT ET ÉVOLUTION

Conférence
« *Les maladies de la vision, origines et traitements* »

GÉNÉTIQUE, GÉNOMIQUE ET BIOINFORMATIQUE

Workshop « *Leveraging multiple single-cell omics and imaging in life sciences* »

INSERM-REACTING

Symposium international REACTing sur les maladies émergentes

NEUROSCIENCES, SCIENCES COGNITIVES, NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE

2^e rencontres scientifiques des centres d'excellence en recherche sur les maladies neurodégénératives

COMITÉ ÉTHIQUE DE L'INSERM

1^{er} journée annuelle de l'Association internationale pour une recherche et une innovation responsables dans le domaine de l'édition du génome (Arrige)

RECHERCHE ET ASSOCIATIONS

Rencontres Les chercheurs accueillent les malades sur le thème « *Santé et environnement* », dans six laboratoires Inserm en France

AVIESAN

Rencontres Aviesan-Bruxelles et présentation aux parlementaires des thématiques « *L'intelligence artificielle et la santé* » et « *La résistance aux antimicrobiens et les nouvelles approches vaccinales* »

PRIX INSERM

Remise des prix Inserm dont le Grand prix 2019 décerné à Éric Gilson

RELATIONS INTERNATIONALES

1^{er} symposium Inserm-Université de Sydney sur la recherche en prévention, dans le cadre de l'accord de coopération entre les deux partenaires

INSTITUTIONNEL

Adhésion de l'Inserm au Forum CampusFrance

TECHNOLOGIES POUR LA SANTÉ

Journée scientifique « *De la culture 3D à l'organoïde* »

EXPERTISES COLLECTIVES

Restitution de l'expertise collective *Trouble développemental de la coordination (TDC), ou dyspraxie*

Juillet 2020

Directeur de la publication : Gilles Bloch

Direction de la communication : Carine Delrieu, Priscille Rivière

Coordination éditoriale : Yann Cornillier, Marie Simon

Ont collaboré : Kheira Bettayeb, Françoise Dupuy Maury, Charles Muller,
Mediathena, Pascal Nguyễn, Simon Pierrefixe, Nicolas Rigaud,

Marie Simon

Direction artistique : Myriem Belkacem

Première secrétaire de rédaction : Marie-Charlotte Ferran

Secrétaire de rédaction, assistante : Annie Metals

Crédit illustrations : Flore Avram

Design : Luciole

Crédits photos : Inserm/Philippe Laval (couverture), Inserm/U209
(p. 6), Inserm/Catherine Seva (p. 38), Inserm/Isabelle Dugail (p. 66),

Inserm/Monique Capron (p. 92)

Impression : Inserm ADS/reprographie

101, rue de Tolbiac
75654 Paris cedex 13
inserm.fr