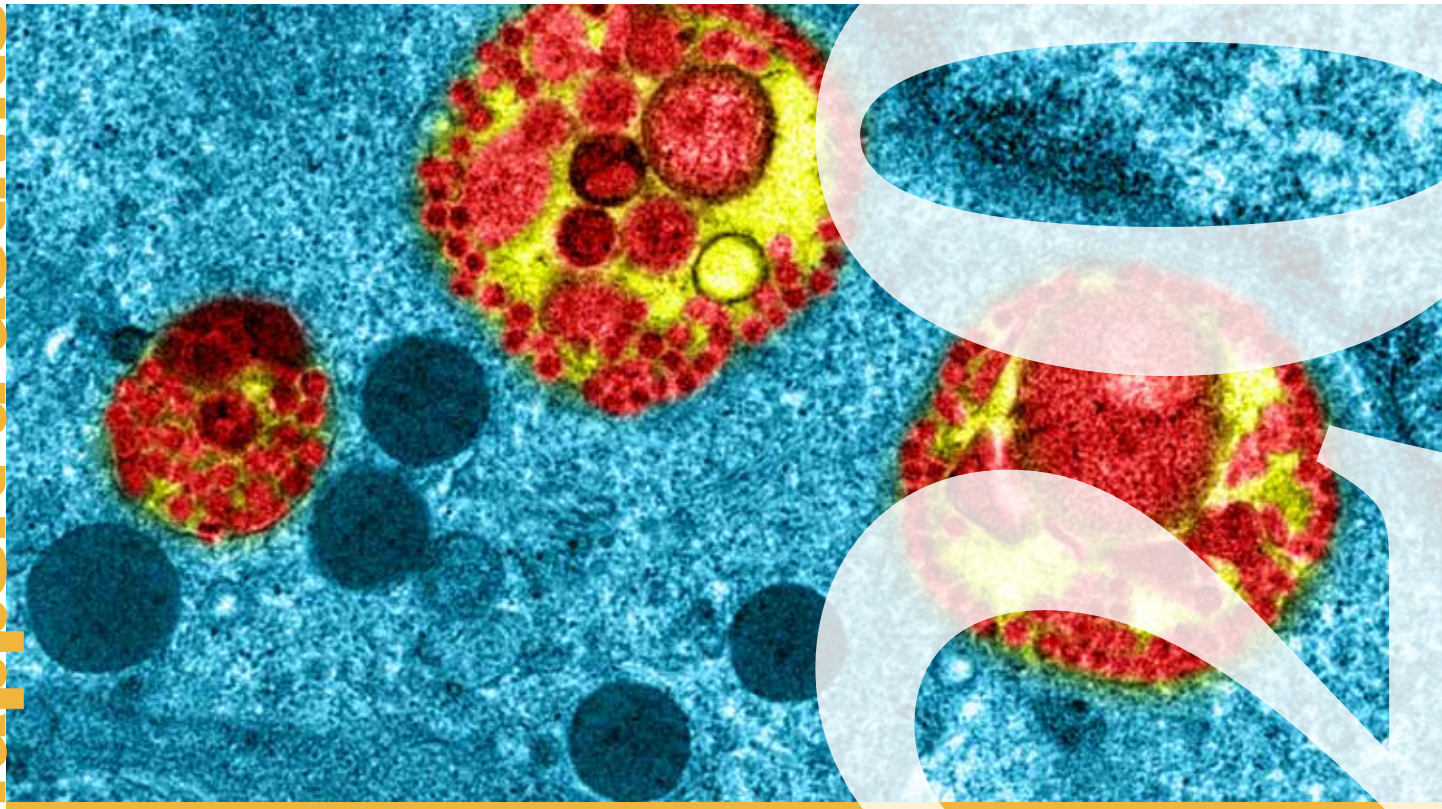
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Liberté
Égalité
Fraternité

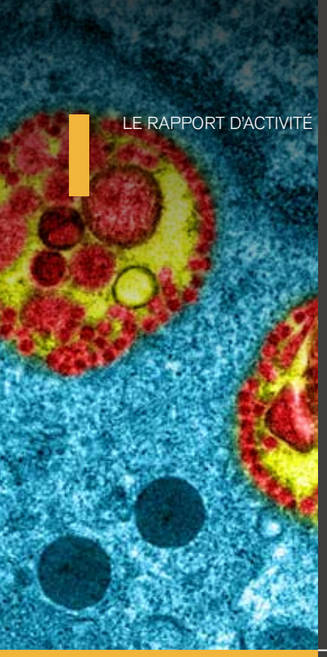
Inserm

La science pour la santé
From science to health

le rapport d'activité



L'Inserm en 2020



L'Inserm en 2020

4 Chiffres clés

40 Orientations stratégiques, projets internationaux et expertise

6 Enjeux de la recherche

66 Communication, société et éthique

92 Temps forts 2020

Sommaire

Inserm
La science pour la santé

Gilles Bloch

Président-directeur général de l'Inserm

« Ce dialogue avec la société est fondamental pour accompagner les progrès de la recherche biomédicale et apprécier leurs retombées réelles sur la société »

L'année 2020 s'est révélée hors norme par bien des aspects. La pandémie de Covid-19 a bouleversé nos manières de vivre, de travailler, mais aussi de penser l'avenir. Outre l'impact ressenti sur notre quotidien, l'irruption du SARS-CoV-2 a rappelé à quel point une recherche biomédicale de pointe, réactive et bien coordonnée est nécessaire pour répondre aux défis scientifiques de nos sociétés contemporaines, qui ne nous laissent que peu de temps pour nous adapter.

La crise sanitaire nous a d'abord frappés par son aspect explosif et soudain. Puis elle a mis au premier plan la méthode scientifique – la seule qui soit en mesure de réduire l'incertitude pour éclairer un tel événement, formuler des réponses claires et anticiper les crises à venir.

L'Inserm, dont la mission est d'accroître les connaissances au service de la santé humaine, a œuvré en première ligne pour contribuer à comprendre l'épidémie, déployer notre arsenal de réponses, lutter contre la désinformation et guider l'action publique. Grâce à son expertise en matière de recherche sur les maladies infectieuses émergentes et en collaboration avec les universités et les organismes de recherche nationaux et internationaux, l'Institut s'est armé pour apporter des solutions rapides à la menace que le nouveau coronavirus a fait, et fait toujours, peser sur notre santé.

Au-delà de la Covid-19, et en dépit de la restriction des activités exigée par les épisodes successifs de confinement, notre recherche en santé a continué dans tous les domaines où répondre aux questions médicales est une nécessité permanente, indépendamment de l'actualité. Dans les 300 laboratoires de recherche Inserm, les femmes et hommes chercheurs, ingénieurs, techniciens et administratifs ont démultiplié leurs efforts pour que les recherches fondamentale, clinique et technologique continuent de produire activement de la connaissance.

L'Institut a aussi fortifié sa politique sur la conduite éthique, déontologique et intègre des pratiques scientifiques. Parce que la science ouverte a acquis une importance sans précédent, et que la crise sanitaire a nécessité l'accélération des procédures de validation des projets et des publications scientifiques, une relation de confiance avec le grand public s'avère plus essentielle que jamais. Ce dialogue avec la société est fondamental pour accompagner les progrès de la recherche biomédicale et apprécier leurs retombées réelles sur la société.

Avec ce rapport d'activité, nous avons choisi de communiquer fortement sur nos choix stratégiques en 2020, sur l'utilité des pistes de recherche sélectionnées pour combattre la Covid-19, et sur la façon dont la science biomédicale se fait au sein de nos laboratoires, au service de toutes et tous.

Je vous en souhaite une excellente lecture.

Avant-propos

LE RAPPORT D'ACTIVITÉ | **L'INSERM EN 2020**

Chiffres clés

La recherche en France

34
centres d'investigation clinique (CIC)

40
unités de service

263
unités de recherche

La recherche en Europe

1er
organisme académique en recherche biomédicale en Europe

1er
déposant européen dans la catégorie pharmaceutique pour la 5e année consécutive

2e
déposant européen dans la catégorie biotechnologie

8e
déposant français toutes organisations et tous secteurs confondus

384
contrats H2020 en 2020 dont 146 au sein du Défi sociétal Santé, avec 35 coordinations (1er rang européen)

82
lauréats ERC gérés par l'Inserm

La recherche dans le monde

2
unités mixtes internationales

30
laboratoires étrangers intégrés dans le programme Inserm « projets de recherche internationaux »

10
laboratoires étrangers intégrés dans un réseau de recherche international CNRS-Inserm

La valorisation

Propriété intellectuelle

252
déclarations d'invention

147
nouveaux dépôts de brevets et logiciels

2 069
familles de brevets actives

Partenariats industriels

110
contrats de licence (brevets, savoir-faire, outils de recherche)

326
contrats de R&D hors consortium

Revenus

37,3 M€
de revenus par l'intermédiaire des partenariats industriels Inserm Transfert

56,6 M€
de revenus générés par l'ensemble des activités d'Inserm Transfert pour l'Inserm et ses partenaires de mixité en 2020

Les collaborateurs

Effectifs

5 047
fonctionnaires (2 144 chercheurs et 2 903 ingénieurs et techniciens)

3 257
contractuels et vacataires

5 499
hospitalo-universitaires et universitaires

Recrutement externe

60
chargés de recherche

75
ingénieurs et techniciens

Handicap

6,12 %
taux d'emploi de personnes en situation de handicap

Le budget

993 M€
de ressources*, dont 658 millions d'euros de subvention de l'État (soit 66 %) et 335 millions d'euros de ressources propres. Les contrats de recherche (296 millions d'euros) constituent la première source de financement hors subvention, soit 88 % des recettes totales.

**soit +26 M€ par rapport à 2019, traduisant la forte mobilisation des financements publics et privés pour accompagner les recherches sur la Covid-19 pilotées ou menées par l'Inserm.*

1 583
nouveaux contrats de recherche, dont plus de la moitié en nombre (54 %) et près d'un tiers en montant sont associés au secteur privé (associations, fondations, industriels). Les parts de financement de l'ANR (20 %) et de l'UE (21 %) sont stables.

Les publications

13 234
articles originaux affiliés à l'Inserm référencés dans la base du Web of Science au 23 février 2021, soit 15,1 % de la production française tous domaines de recherche confondus. Parmi eux, 191 articles font partie du top 1 % mondial des publications les plus citées.

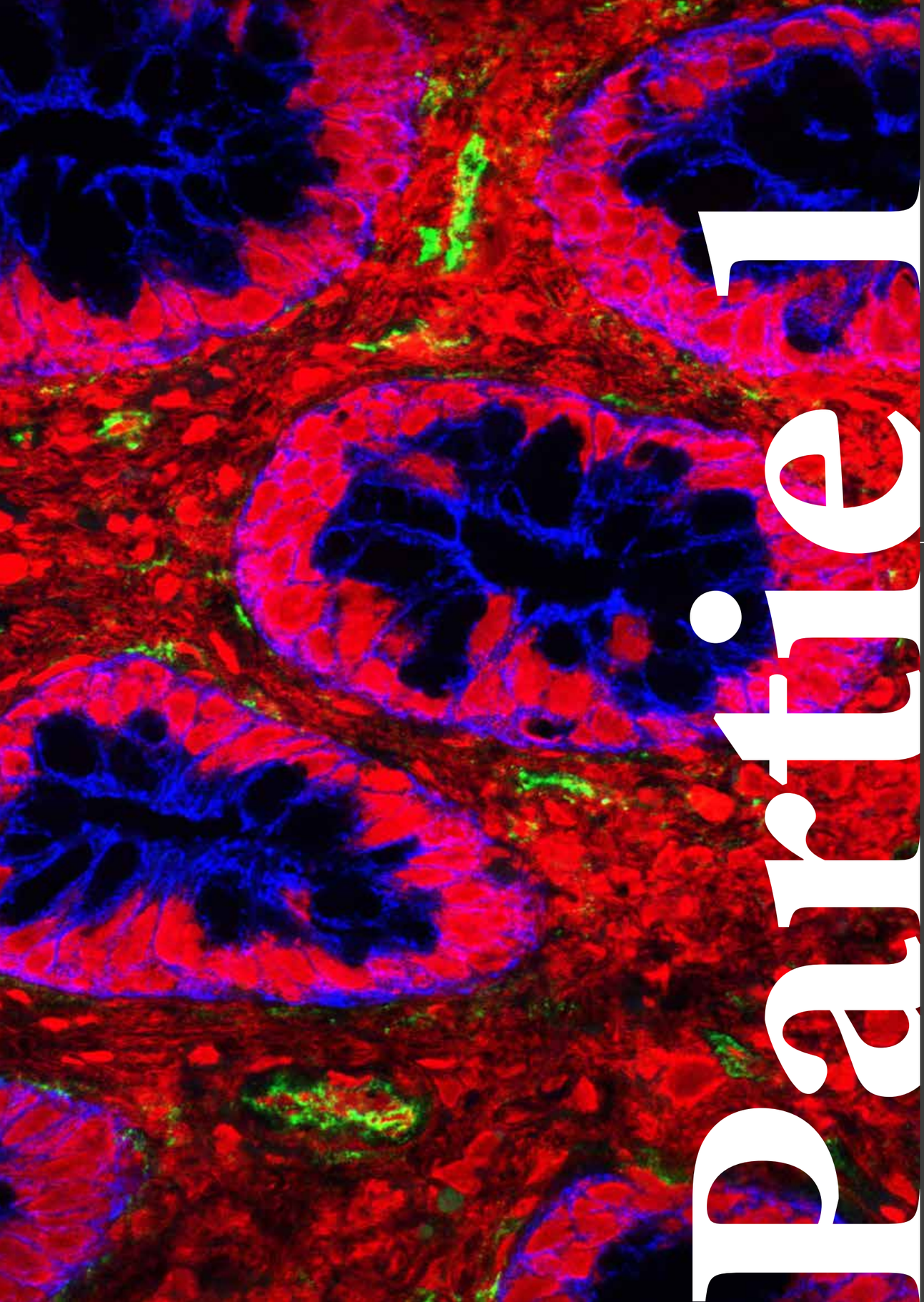
38,1 %
part des publications de l'Inserm dans le domaine biologique et médical en France

La communication

23 000
retombées presse mentionnant l'Inserm hors médias sociaux en 2020, soit +93 % par rapport à 2019

9 276 518
sessions (+57 %), 7 231 075 utilisateurs (+60 %) et 20 464 419 pages vues (+60 %) sur inserm.fr

145 161
abonnés au compte Twitter (+22 %), 39 382 abonnés au compte Facebook (+33 %), 83 836 abonnés au compte LinkedIn (+55 %), 179 864 abonnés au compte YouTube (+109 %), 8 000 abonnés au compte Instagram (+114 %)



Partie 1

Enjeux de la recherche

8 Changer l'échelle du temps de la recherche

12 Publier la science dans l'urgence : quelle place pour les prépublications aujourd'hui ?

16 Transparence, éthique, déontologie, intégrité : une recherche responsable même en temps de pandémie

19 Des procédures accélérées pour monter en urgence les autorisations de recherches Covid

24 Réagir à l'urgence et préparer l'avenir : de REACTing à la création d'une agence ANRS Maladies infectieuses émergentes

27 Recours aux animaux à des fins scientifiques : vers un centre 3R français

31 La prévention des risques au cœur de la gestion sanitaire : prendre soin de tous

36 Inserm Transfert accentue ses efforts en santé numérique

Changer l'échelle du temps de la recherche

En miroir des services hospitaliers, les équipes de recherche en santé ont été soumises à une pression inédite face à la Covid-19. En 2020, l'Inserm s'est mobilisé en tant qu'acteur de premier plan de la recherche biomédicale en France et à l'étranger afin de comprendre urgemment la maladie mais aussi d'optimiser la prise en charge et la prévention. À quelles conditions la recherche peut-elle coller au présent, quand son objet est en constante évolution et que ses découvertes ont des répercussions décisives sur la santé publique ? La méthode, le doute raisonnable, l'intuition scientifique sont-ils menacés par cette accélération du temps ? À quel rythme peut battre la recherche scientifique ? Réponses avec trois chercheurs au cœur de la tourmente.

Dès janvier 2020, le consortium REACTing, créé en 2013 par l'Inserm et ses partenaires de l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé (Avesian) afin de faire face aux crises sanitaires liées aux maladies infectieuses émergentes, se met en ordre de marche pour lutter contre la pandémie naissante. Le 11 mars, son conseil scientifique sélectionne 20 premiers projets de recherche, dont 11 portés par l'Inserm, certains ayant même débuté dès février. Plus largement, au fil de l'année, les équipes de l'Inserm lanceront près de 45 projets de recherche impliquant l'Homme, au sens large. Ils concernent des travaux sur la contagiosité du virus, ses modes de transmission, la dynamique épidémique, les essais cliniques pour évaluer des traitements chez les malades, en passant par les études de sciences humaines et sociales – afin d'évaluer l'impact du confinement sur la santé mentale, par exemple. Les chercheurs impliqués dans les recherches sur la Covid ont fait l'expérience en 2020 d'une course effrénée contre la montre, particulièrement bien illustrée sur trois projets : la plateforme de recherche clinique vaccinale Covireivac coordonnée par Odile Launay, professeure en maladies infectieuses et tropicales et coordinatrice du centre d'investigation clinique en vaccinologie Cochin-Pasteur de l'Inserm ; la cohorte observationnelle French Covid-19 lancée fin janvier 2020 pour étudier les caractéristiques cliniques de la maladie et ses facteurs de gravité chez des patients hospitalisés ; et la modélisation des maladies transmissibles et des comportements sociaux en période épidémique réunis dans le laboratoire Epicx Lab de Vittoria Colizza.

« L'Inserm a une longue expérience dans le recrutement et le suivi de très grandes cohortes, mais dans un temps prévu par leur protocole de recherche. La Covid-19, elle, est apparue de façon brutale et inattendue. Il a fallu s'organiser en urgence pour tenter de connaître son taux de létalité, les personnes à risque, les facteurs des formes symptomatiques nécessitant une hospitalisation, les options thérapeutiques et préventives », témoigne Jade Ghosn, médecin infectiologue à l'hôpital Bichat et investigateur coordinateur de la cohorte French Covid-19. Quant à Vittoria Colizza, qui a étudié antérieurement l'épidémie de virus Ebola et est familière de l'esprit combatif à adopter en temps de crise sanitaire, elle n'hésite pas à employer des termes militaires : *« Nous avons publié notre premier rapport de modélisation en deux semaines, dès janvier 2020. Travailler en temps de paix* (peace time) *ou de flambée épidémique* (outbreak response), *c'est tout différent ! »*

Les bonnes pratiques en toile de fond

Mais comment s'exprime cette différence entre périodes calmes et périodes de tension au niveau scientifique ? À quel point peut-on accélérer la recherche sans écorner la méthode scientifique ? Assurément, le respect des règles éthiques et réglementaires prend du temps. Un essai clinique, par exemple, doit être évalué par les comités de protection des personnes (CPP), l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil). Pour Odile Launay, *« les procédures de validation éthique des recherches cliniques en France sont certes lourdes et créent des ralentissements par rapport à d'autres pays, mais elles ne constituent pas un problème pour autant : le respect des règles éthiques est très bon à l'Inserm, nous nous en réjouissons ! Faudrait-il créer des commissions mixtes incluant ces trois instances, afin d'accélérer les procédures ? Peut-être. Leur mission est en tout cas honorable. »* Elle est même scientifiquement indispensable, car *« c'est grâce à ces contraintes réglementaires et administratives incontournables que l'on peut comparer et interpréter les résultats,* relève Jade Ghosn. *Plus largement, les études ne valent qu'en accord avec les standards de la recherche internationale. Pas question de faire l'impasse sur les bonnes pratiques. »* Céder sur les valeurs de la recherche scientifique au nom de l'urgence est donc aussi inutile que nuisible.

La nouvelle temporalité imposée à la recherche en 2020 reposait en revanche sur une accélération des procédures environnant les projets : évaluation éthique et scientifique, financement et publication des résultats. En amont, les instances d'évaluation éthique des projets cliniques et thérapeutiques ont réduit leur délai de réponse. La sélection des lauréats d'appels à projets a aussi été accélérée. *« Pour l'appel Flash Covid-19 de l'Agence nationale de la recherche (ANR),* se souvient Vittoria Colizza, *l'ensemble du dossier de soumission a été allégé, permettant de raccourcir le temps d'évaluation. »* Enfin, certaines revues à comité de lecture ont réduit leur délai de réponse et de relecture. Mais comment faire lorsque des articles ne pouvaient tout de même pas être publiés en temps utile ? *« Pour contribuer à la réflexion publique en temps réel,* explique la chercheuse, *les scientifiques ont déposé des travaux dans des archives ouvertes comme MedRxiv. Nous avons par exemple déposé mi-avril l'une des premières études sur l'impact du confinement, qui n'a été publiée après évaluation qu'en juillet, donc trop tard. La diffusion de* preprints *s'est donc avérée inestimable. »*

Près de
45
projets de recherche impliquant l'Homme, lancés par les équipes de l'Inserm

Financement de la recherche : problèmes anciens, conséquences actuelles

Autre facteur déterminant d'accélération de la recherche : l'accroissement de ses moyens techniques, humains et financiers. Car l'urgence a un coût monumental. Sous cet aspect, le bilan 2020 est contrasté. *« Le pôle Recherche clinique de l'Inserm était sous-doté en équipes et en personnel lorsque la Covid-19 a émergé,* se désole Odile Launay. *C'était un point faible. Or l'appel à volontariat pour essais vaccinaux lancé par Covireivac en octobre 2020 devait inclure 25 000 personnes. Nous avons pâti d'un mode de recrutement peu attractif pour les seniors, et l'encadrement des jeunes recrues nécessitait un temps que nous n'avions pas. De plus, les délais des marchés publics de sous-traitance n'ont pas été adaptés immédiatement pour faire face à la crise. Ces problèmes structurels alourdissent les situations courantes, mais constituent de véritables handicaps en cas d'urgence. »*

> « Cette crise sanitaire illustre la nécessité de renforcer les moyens humains en recherche clinique »

Le constat de Jade Ghosn est similaire : *« Le manque de moyens humains pour French Covid-19 a freiné la collecte de données. En avril-mai 2020, les hôpitaux, débordés par la prise en charge clinique, ont inclus beaucoup de malades, mais n'ont pas eu le temps de saisir toutes les informations en temps réel ! »* Faute de personnel médical suffisant dédié à la recherche, un appel à volontariat a été lancé auprès d'étudiants hospitaliers. *« Nous avons croulé sous les offres, ce qui démontre l'implication des étudiants. Malgré les nombreuses contraintes organisationnelles, ce partenariat a bien fonctionné et nous a apporté des données de qualité dans des délais assez courts »,* ajoute l'infectiologue. Lorsque la tension hospitalière s'est un peu allégée, les chercheurs de French Covid-19 ont demandé aux services hospitaliers un jeu de données complètes sur 246 patients. *« Nous avons ainsi pu publier une première étude scientifiquement valide, au lieu d'attendre l'ensemble des données utiles »,* se réjouit Jade Ghosn.

Face à l'urgence, l'unité

Pour les trois chercheurs, ce retard a été amplifié par une perte de temps due à des études peu pertinentes ou redondantes au niveau mondial. Un nombre *« effrayant »* de recherches ont été menées sur l'hydroxychloroquine dans de nombreux pays, rappelle Odile Launay, tandis que Vittoria Colizza constate que la production de projets très ressemblants a engorgé les comités de lecture des revues, *« même si la variété des protocoles de recherche est source de progrès »,* surtout quand ils peuvent être comparés et confrontés. Pour Jade Ghosn, *« les chercheurs ont souhaité faire œuvre utile mais leurs efforts se sont parfois éparpillés, même au niveau national. French Covid-19 s'est ainsi trouvé en compétition avec une cohorte de l'AP-HP. C'est regrettable, et nous en tirons des leçons pour l'avenir. »* La création de Capnet par l'État français en novembre 2020 a, par exemple, constitué un net progrès : ce comité sert de guichet unique au financement des recherches pouvant bénéficier, comme French Covid-19, d'un label de priorité nationale. Il évite ainsi la congestion scientifique. *« Ce label a grandement facilité les démarches administratives auprès des bailleurs et des comités d'éthique, et nous nous en réjouissons »,* assure le chercheur.

Sans nul doute, un appui adéquat de l'État permet d'accélérer les recherches. Pour Odile Launay, *« le soutien de l'État à la recherche vaccinale a été limité, du fait de ses relations historiquement assez cloisonnées avec le secteur privé en France. L'université d'Oxford a quant à elle bénéficié d'une culture différente pour le développement du vaccin Vaxzevria. Dans l'ensemble, cette crise sanitaire illustre la nécessité de renforcer les moyens humains en recherche clinique à l'échelle nationale de façon pérenne par des postes attractifs en matière de rémunération et de stabilité, mais également par des financements identifiés, suivis et coordonnés en cas de crise sanitaire. »*

Tournés vers l'avenir

Mais financer un projet n'est pas tout – encore faut-il l'accompagner au cours de son évolution. C'est une préoccupation centrale pour Jade Ghosn : *« French Covid-19 a remporté un appel à projets hospitaliers de recherche clinique et un financement par Capnet, mais seulement pour amorcer la recherche. Pourra-t-on la pérenniser ? D'autant que le projet a évolué : la cohorte, d'abord créée pour suivre 1 000 participants sur 6 mois, a été revue et en a recruté 4 300 en 2020, qui seront finalement suivis sur 18 mois. Et elle inclura de nouveaux participants infectés par des variants. »* Dès lors, il faudrait aussi faciliter la mutation rapide des projets.

Se caler sur des objectifs urgents à court terme ne conduit-il pas à une certaine étroitesse de vue ? Victoria Colizza en est convaincue : *« Obsédés par l'urgence, nous perdons des occasions, souvent informelles, d'aérer notre réflexion, d'affiner notre compréhension des situations et de leur contexte, et de nous informer des dernières avancées de la recherche. Mais une fois sortis des périodes de grande frénésie, nous retrouverons un temps de réflexion et d'évaluation plus calme. »* Pour que la vitesse soit un atout, les chercheurs ont besoin de faire le point sans précipitation sur leurs méthodes et objectifs. Or, comme le montre le bilan de l'année 2020, les équipes ont su contrer les difficultés réelles de cette période troublée et en tirer le meilleur, afin de contribuer de façon éminente à l'avancée des connaissances et à la lutte mondiale contre le SARS-CoV-2.

Quelques dates et publications clés en 2020

Covireivac

Juin 2020
Le projet Covireivac est accepté par la cellule interministérielle. Première réunion du conseil de surveillance le 30 juin 2020

1er octobre 2020
Les inscriptions de volontaires aux essais cliniques sont ouvertes

Décembre 2020
Plus de 40 000 volontaires sont inscrits

Février 2021
Après avoir été préparés en 2020, les essais de phase 3 Janssen et les essais de phase 2 CoviCompare Moderna et Pfizer démarrent leurs inclusions (respectivement 700, 180 et 150 participants)

Mars 2021
La cohorte ANRS Cov-Popart est lancée, qui inclut des patients atteints de pathologies pouvant réduire leur réponse immunitaire aux vaccins

French Covid-19

Février 2020
Les premiers volontaires sont inclus dans la cohorte

17 mars 2020
Plus de 1 000 participants sont inscrits

15 octobre 2020
Publication de résultats sur la mortalité intra-hospitalière et les facteurs associés à la mortalité (Y. Yazdanpanah *et al. J Med Virol.,* 15 octobre 2020 ; doi : 10.1002/jmv.26601)

23 octobre 2020
Publication sur la variabilité clinique individuelle de la Covid-19. 10 % des formes graves concernent des personnes porteuses d'anticorps anti-interférons (P. Bastard *et al. Science,* 23 octobre 2020 ; doi : 10.1126/science.abd4585)

23 février 2021
Publication de résultats obtenus en 2020 corrélant la dynamique de la charge virale dans le corps et la mortalité des patients hospitalisés (N. Néant *et al. PNAS,* 23 février 2021 ; doi : 10.1073/pnas.2017962118)

10 mai 2021
Publication des résultats sur les séquelles de Covid six mois après l'hospitalisation (J. Ghosn *et al. Clin Microbiol Infect.,* 10 mai 2021 ; doi : 10.1016/j.cmi.2021.03.012)

Epicx Lab

30 janvier 2020
Étude du risque d'importation d'une nouvelle forme de coronavirus en Europe (G. Pullano *et al. Euro Surveill.,* 30 janvier 2020 ; doi : 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000057)

14 mars 2020
Modélisation du niveau de préparation et de vulnérabilité de pays d'Afrique aux importations de Covid-19 (M. Gilbert *et al. The Lancet,* 14 mars 2020 ; doi : 10.1016/S0140-6736(20)30411-6)

17 juillet 2020
Étude prospective sur l'importation de nouveaux cas de Covid et la proportion de cas non détectés (F. Pinotti *et al. PLoS Med.,* 17 juillet 2020 ; doi : 10.1371/journal.pmed.1003193)

30 juillet 2020
Publication sur l'impact qu'a eu le confinement sur l'épidémie de Covid-19 en Île-de-France (L. Di Domenico *et al. BMC Medicine,* 30 juillet 2020 ; doi : 10.1186/s12916-020-01698-4)

9 octobre 2020
Travaux sur la prise en compte de données phylogéographiques pour modéliser la diffusion du SARS-CoV-2 (P. Lemey *et al. Nat Commun.,* 9 octobre 2020 ; doi : 10.1038/s41467-020-18877-9)

28 octobre 2020
Travaux sur l'effet qu'ont eu en France les facteurs démographiques et socioéconomiques sur la mobilité durant l'épidémie de Covid-19 (G. Pullano *et al. Lancet Digit Health.,* 28 octobre 2020 ; doi : 10.1016/S2589-7500(20)30243-0)

Publier la science dans l'urgence : **quelle place pour les prépublications aujourd'hui ?**

Moins d'un an après le début de la pandémie de Covid-19, les premiers vaccins étaient approuvés par les grandes agences réglementaires de santé, dont l'Agence européenne du médicament. Ce tour de force tient en grande partie à un partage rapide, massif et mondial des informations scientifiques, facilité notamment par les plateformes de prépublication. Michel Pohl, directeur adjoint du département de l'Information scientifique et de la communication de l'Inserm, présente les enjeux de la science ouverte pour l'Institut à l'heure où évoluent les pratiques de diffusion des résultats des études biomédicales.

Michel Pohl

Directeur adjoint du département de l'Information scientifique et de la communication

Qu'est-ce qu'une prépublication, ou *preprint* en anglais ?

Michel Pohl : C'est un article scientifique déposé sur une plateforme dont l'accès est libre. Il est disponible quasi immédiatement car il n'est pas soumis à une relecture préalable par les pairs, contrairement aux manuscrits publiés par les revues « classiques » [telles que *Science* ou *Nature,* ndlr.]. Par ailleurs, il obtient comme ces derniers un identifiant numérique, ou DOI (pour *digital object identifier*), qui lui permet d'être visible et cité.

En 2020, la politique de l'Inserm en matière de science ouverte a-t-elle évolué, notamment sous l'impulsion de la pandémie de la Covid-19 ?

M. P. : La science ouverte est l'une des quatre priorités du plan stratégique 2020-2025 de l'Inserm. À ce titre, depuis janvier 2020, la direction générale de l'Institut incite au dépôt des manuscrits auteurs acceptés (MAA) – c'est-à-dire relus par les pairs et acceptés pour publication – sur l'archive ouverte nationale HAL. Le président-directeur général, Gilles Bloch, a écrit à tous les directeurs d'unité en leur expliquant qu'après un temps d'incitation forte, le dépôt sur HAL deviendra obligatoire.

Cette nouvelle politique n'est pas une conséquence de la crise, mais l'aboutissement d'une évolution. En effet, dès 2003, l'Inserm a été parmi les premiers signataires de la Déclaration de Berlin sur le libre accès à la connaissance en sciences exactes, de la vie, humaines et sociales. Il s'agissait alors de l'accès ouvert (*open access* en anglais) aux publications scientifiques. Un peu plus tard, cet accès a concerné également les données brutes, les logiciels ou les sections de code informatique. C'est pourquoi on parle de « science ouverte ».

Pourquoi l'essor des prépublications en recherche biomédicale est-il plus tardif que dans d'autres domaines ?

M. P. : Les physiciens sont les grands précurseurs des *preprints,* notamment à travers la plateforme ArXiv, développée dès 1991. Historiquement, les grands projets de physique impliquent de nombreux laboratoires afin de financer des infrastructures très lourdes, et une communication rapide et directe qui est une sorte de seconde nature pour les chercheurs de cette discipline. En biologie et surtout dans le biomédical, la culture disciplinaire est un peu différente. L'idéal d'excellence repose notamment sur la publication de résultats exclusifs dans les plus grands journaux, dans le but de gagner la visibilité la plus importante possible. Cela explique les réticences durables des chercheurs à publier via des supports qui leur paraissaient peu visibles ou insuffisamment valorisés.

Quelles sont les mesures mises en place par l'Inserm pour inciter les chercheurs à cette démarche de science ouverte ?

M. P. : Depuis 2020, la mise à jour du dossier d'évaluation et de promotion des scientifiques, à chaque nouvelle publication, doit inclure les articles déposés dans HAL. Pour cette raison, le dépôt des manuscrits est désormais facilité par un portail institutionnel – Inserm HAL – et par une équipe dédiée qui aide les chercheurs dans leurs démarches et gère les aspects réglementaires, notamment en ce qui concerne les délais d'embargo.
L'*open access* des données est quant à lui plus complexe à mettre en œuvre, en particulier à cause de la confidentialité des informations médicales recueillies auprès des participants aux études ; mais la réflexion est déjà bien engagée et un projet opérationnel est en cours d'élaboration. Ce projet s'inscrit dans la démarche pour la science ouverte portée par le ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. Enfin, il y a trois ans, nous avons signé la Déclaration de San Francisco prônant la modification des systèmes d'évaluation des chercheurs, dite Dora (pour *Declaration on Research Assessment*). Dans ce cadre, nous envisageons d'inclure, dans les formulaires d'évaluation personnelle et de promotion des chercheurs, une rubrique qui valorisera toutes les actions de science ouverte au sens large qu'ils pourront entreprendre.

> « La science ouverte est l'une des quatre priorités du plan stratégique 2020-2025 de l'Inserm »

Les prépublications vont-elles aider les chercheurs à s'impliquer davantage dans le plan S ?

M. P. : De toute évidence. Le plan S élaboré en 2018 par la cOAlition S, qui regroupe 16 agences nationales de financement de la recherche, dont l'Agence nationale de la recherche (ANR) pour la France, vise à accélérer le passage vers l'*open access.* Ainsi, à partir de janvier 2021, les publications obtenues dans le cadre de financements publics doivent être rendues immédiatement accessibles, avec des licences ouvertes. Pour s'y conformer, le chercheur a donc la possibilité de passer par un *preprint* déposé sur les plateformes dédiées, par le dépôt du manuscrit auteur accepté dans HAL ou d'autres archives ouvertes, par un journal en accès ouvert, ou encore par un éditeur classique, y compris dans des journaux avec abonnement, mais toujours avec une licence CC-BY. Cette dernière permet de partager, copier, reproduire, distribuer, communiquer, réutiliser et adapter un article en citant bien sûr la source.

Ne va-t-on pas rencontrer des réticences de la part des chercheurs et des éditeurs ?

M. P. : Côté chercheurs, un temps d'habituation va certes être nécessaire. Mais dès que l'ANR évaluera les projets en prenant réellement en compte le critère de l'*open access,* les scientifiques l'accepteront pour ne pas perdre le soutien de l'agence, qui est une manne financière importante pour les laboratoires. Certains éditeurs pourront quant à eux refuser la licence CC-BY, mais à terme, ils devront s'y résoudre sous peine de voir les chercheurs se tourner vers leurs concurrents. D'ores et déjà, *Nature* se dit favorable à cette transition. Et Elsevier, une maison d'édition multimédia qui compte près de 3 000 revues dans les domaines de la santé, des sciences et de l'éducation, a rendu un grand nombre de journaux compatibles avec le plan S. Par ailleurs, concernant le dépôt dans HAL, nous avions consulté les directeurs d'unité début 2019 et leur appui à cette initiative a été massif.

Existe-t-il des garde-fous pour limiter la prépublication d'articles de mauvaise qualité scientifique ?

M. P. : Oui et non. Les plateformes de *preprint* ne font pas de tri. Elles s'assurent uniquement de l'absence de contenu offensant, inadéquat, non scientifique et de plagiat. Par ailleurs, l'Inserm ne peut s'opposer à la diffusion des articles rédigés par ses chercheurs, car publier relève de la liberté et de la responsabilité des scientifiques. Heureusement, ces derniers tiennent à leur réputation et font preuve de déontologie. De plus, parce que tout le monde peut commenter les *preprints,* y compris les spécialistes du domaine, on constate une régulation naturelle de ce qui est publié. Malgré le nombre colossal de publications liées à la Covid-19, proportionnellement, le nombre de *fake news* lié aux *preprints* est resté limité. Quand il y en a eu, les *preprints* incriminés ont vite été repérés et retirés des plateformes. Cette communication immédiate entre chercheurs, qui a contribué à l'avancée très rapide des connaissances, a été décisive ! On peut néanmoins déplorer que les *preprints* mènent parfois à des erreurs d'interprétation, de la part notamment de journalistes qui sont friands d'études scientifiques récentes aux résultats tonitruants. C'est aussi pour cette raison que la politique de communication de l'Inserm vers le grand public ne s'appuie pas sur des *preprints.*

> « La crise sanitaire de la Covid a été révélatrice de l'intérêt de partager sans attendre l'information, même non validée »

Est-ce que les publications avec comité de lecture vont devoir évoluer sous la pression des prépublications, par exemple en étudiant les manuscrits plus vite ?

M. P. : C'est le cas en effet. Avec la Covid, certains journaux ont fait des efforts pour accélérer la relecture et la validation par les pairs – parfois au détriment de la qualité, comme l'a montré le fameux article publié par *The Lancet* qui suggérait que l'hydroxychloroquine augmentait la mortalité chez les malades. Il a été publié trop vite et retiré en moins de deux semaines, mais le mal était fait. Cela a contribué à brouiller la parole scientifique. Par ailleurs, il existe de plus en plus de liens entre les éditeurs et les *preprints.* Ainsi, des chercheurs de l'Inserm nous ont indiqué que certains journaux leur ont proposé de déposer leur prépublication chez eux, pour évaluation. D'autres journaux vont même plus loin. Par exemple, *eLife* préconise que les articles destinés à être publiés dans ses pages soient d'abord rendus disponibles au format *preprint.* Si le chercheur n'a pas suivi cette recommandation, l'éditeur lui suggère de déposer l'article sur une plateforme. Ce passage par *preprint* deviendra même une règle chez *eLife* dans le courant de l'année 2021.

Grâce à ces évolutions, verra-t-on naître un intermédiaire entre les prépublications et les publications « classiques » ?

M. P. : Oui. La crise sanitaire de la Covid a été révélatrice de l'intérêt de partager sans attendre l'information, même non validée : dès qu'elle était disponible, des chercheurs s'en sont saisi et l'ont utilisée pour tester de nouvelles hypothèses de recherche ou tenter de reproduire des résultats. Le système des *preprints* est donc pertinent, mais c'est la revue par les pairs qui donne tout son poids à la science. C'est pourquoi des communautés spécialisées dans la relecture critique des *preprints* se sont mises en place depuis plusieurs années. On peut citer Peer Community In (PCI), créée en 2016 par de jeunes chercheurs de l'Inra [désormais Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement, INRAE, ndlr.]. Aujourd'hui, PCI s'appuie sur un réseau de 1 200 relecteurs spécialisés dans 12 domaines comme l'écologie, les neurosciences ou la génomique. Dans le même esprit, en 2019, l'éditeur réputé EMBO Press s'est associé à ASAPbio (Accelerating Science and Publication in Biology), un organisme à but non lucratif qui valorise la science ouverte. Ils ont lancé Review Commons, une plateforme qui examine les manuscrits avant de les soumettre à des revues. Cette « professionnalisation » de la relecture des *preprints* permet une révision par les pairs indépendante des intérêts des éditeurs, parfois fondés sur le caractère spectaculaire d'un projet de recherche ou le prestige associé à un auteur, plus que sur la qualité des travaux. On s'oriente donc en effet vers un nouveau standard de publication, avec des plateformes de *preprint* de haut niveau, valorisées par la relecture de grands spécialistes du domaine.

Un intérêt croissant des chercheurs de l'Inserm pour les prépublications

Le pôle Information scientifique et technique (IST) du département de l'Information scientifique et de la communication de l'Inserm a étudié l'évolution, de 2013 à 2020, des dépôts de prépublications (*preprints* en anglais) par les équipes de l'Institut. Le résultat est sans équivoque : ils sont en constante augmentation, aussi bien dans l'archive ouverte BioRxiv que dans MedRxiv. Lancée en 2013 par ASAPbio (Accelerating Science and Publication in Biology), qui valorise la science ouverte, et par l'institution de recherche et d'éducation privée à but non lucratif Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL), BioRxiv est une plateforme de *preprint* spécialisée dans les sciences du vivant. En 2019, sur le même modèle, la CSHL a lancé l'archive ouverte MedRxiv dédiée aux recherches biomédicales.

L'étude menée par le pôle IST montre que, jusqu'en 2015, les chercheurs de l'Inserm avaient déposé très peu de prépublications sur BioRxiv : seulement 2 en 2013, 6 en 2014 et 23 en 2015. À partir de 2016, on observe un tournant avec 102 dépôts, soit trois fois plus que le nombre cumulé des trois premières années. Depuis, l'intérêt que suscite BioRxiv n'a cessé de croître régulièrement à raison de 300 dépôts en moyenne de plus tous les ans. Ainsi, en 2017, 269 manuscrits avaient été déposés. L'année suivante, il y en avait 583, puis 787 en 2019. Enfin, en 2020, BioRxiv en recensait 1 174. En parallèle, depuis deux ans, certains chercheurs ont choisi de se tourner vers MedRxiv, plus spécialisée. Ainsi, 21 manuscrits y ont été déposés en 2019 et 307 en 2020. Une tendance qui concerne surtout les articles liés à la Covid-19. Depuis février 2020, 174 prépublications de l'Inserm portant sur la pandémie ont été déposées sur MedRxiv, avec un pic en avril et en mai, alors que dans le même temps il n'y en a eu que 56 sur BioRxiv.

L'analyse du pôle IST montre également que le nombre de prépublications ensuite publiées sous forme d'articles « classiques » dans des journaux à comité de lecture suit la même courbe croissante. De fait, entre 2013 et 2019, en moyenne 61 % des prépublications de BioRxiv ont fait l'objet d'une publication postérieure. Les *preprints* de MedRxiv affichent un pourcentage de publication équivalent pour l'année 2019. En revanche, compte tenu des délais de relecture et de publication, il n'est pas encore possible d'avoir des chiffres consolidés sur le devenir des prépublications de 2020. Mais, à la mi-mars 2021, 23 % des *preprints* de BioRxiv et 27 % de ceux de MedXriv déposés en 2020 avaient déjà été soumis, relus et publiés.

Enfin, le pôle IST a établi que sur la totalité des articles Inserm de BioRxiv concernés, les revues qui en ont le plus publiés sont, par ordre décroissant, *Nature Communications, Scientific Reports, eLife, PLoS ONE, Cell Reports, Nucleic Acids Research, Neuroimage* et *PNAS.* En outre, 9 articles ont été publiés dans la revue *Science,* 6 dans *Nature* et 39 dans la série dérivée de cette dernière (*Nature Genetics, Nature Cell Biology, Nature Chemistry…*). La qualité est donc au rendez-vous. *« Au regard des 14 000 à 15 000 publications Inserm par an, le recours aux* preprints *reste faible et il est prématuré de penser que les chercheurs vont tout de suite s'affranchir des journaux classiques,* reconnaît Michel Pohl. *Toutefois, ils sont de plus en plus nombreux à s'appuyer sur les* preprints *dont l'intérêt a été confirmé au cours de la Covid-19. »*

Transparence, éthique, déontologie, intégrité : une recherche responsable même en temps de pandémie

À l'Inserm, éthique, déontologie et transparence sont les maîtres-mots de toute activité de recherche, indépendamment de la situation sanitaire. Malgré l'urgence, aucune concession n'a été faite sur ces trois principes : il en va de la qualité de la recherche, de la protection des personnes et du crédit accordé à la démarche scientifique. Aujourd'hui, l'exigence d'une relation de confiance absolue entre le grand public et la science est plus essentielle que jamais.

Selon un sondage Ipsos réalisé fin 2020, les scientifiques et les chercheurs sont la deuxième meilleure source d'informations sur la pandémie (70 % des sondés), derrière les professionnels de santé (81 %), et très loin devant le gouvernement (38 %) et les médias (29 %). En outre, pour deux tiers des personnes interrogées, les chercheurs respectent les règles déontologiques et sont bien encadrés et contrôlés. Cependant, 19 % ont moins confiance en eux qu'auparavant. Seuls 38 % estiment que les chercheurs disent l'entière vérité sur les résultats et les effets de leurs travaux sur la Covid-19. L'opinion publique semble donc reprocher aux scientifiques un manque de transparence, sans pour autant remettre en cause le bien-fondé et la qualité de leur travail. Ce respect absolu de la qualité a justement constitué un des défis que l'Inserm a continué à relever, coûte que coûte.

Réagir sans attendre

En 2020, l'Inserm aura lancé près de 45 projets impliquant l'Homme, associés à plus de 1 300 publications scientifiques et 1 502 articles déposés sur des plateformes de prépublication en libre accès. Une performance qui a pu inquiéter les observateurs. S'agissait-il d'une course désordonnée à la publication scientifique, au mépris de la déontologie ? *« Dès le début de la pandémie, nous avons fermement établi que nous serions réactifs, sans faire de compromis sur la qualité scientifique et le niveau de protection des personnes »,* souligne Philippe Amiel, juriste et sociologue, membre du Comité d'évaluation éthique de l'Inserm (CEEI) et responsable du collège de déontologie.
« Malgré l'urgence, il n'était pas question de sauter des étapes, complète Hélène Espérou, responsable du pôle Recherche clinique de l'Inserm, qui durant toute cette période a accompagné avec son équipe une quinzaine d'études menées chez l'Homme dont l'Institut était promoteur : un investissement récompensé par le prix Innovation Inserm 2020. *Cette rigueur était indispensable pour garantir la protection des personnes bien sûr, mais aussi la qualité des résultats scientifiques, et faire avancer les connaissances. »* Il s'agissait donc de travailler vite et bien, *« sans jamais perdre la tête,* précise Philippe Amiel. *C'est pourquoi il y a eu une mobilisation générale du système et la mise en place d'une* fast track [littéralement « voie rapide », ndlr.] *en adaptant le calendrier des réunions, pour étudier les dossiers au fil de l'eau de manière accélérée, mais complète. »*

Précision plutôt que précipitation

L'exemple qui illustre le mieux cette problématique est sans doute l'essai Discovery, coordonné par Florence Ader de l'hôpital de la Croix-Rousse à Lyon. Il avait pour objectif d'évaluer quatre antiviraux connus – le remdesivir, l'hydroxychloroquine, la combinaison lopinavir/ritonavir et cette combinaison associée à l'interféron bêta-1a – par rapport à une prise en charge standard. Et ceci dans quatre pays européens (Autriche, Belgique, Luxembourg et Pays-Bas) en plus de la France. *« Habituellement, pour une étude européenne de ce type, il faut compter 12 à 18 mois entre l'initiation du projet et l'inclusion du premier malade… quand tout se passe vraiment bien,* relate Hélène Espérou. *Pour Discovery, il ne nous a fallu qu'un mois ; les premiers malades ayant été inclus en France le 22 mars. »* Malgré ces délais records, il n'y a eu aucune approximation. *« Dès février, les comités de protection des personnes (CPP), l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil) qui autorisent ces études ont travaillé à flux tendu, week-end compris,* complète Hélène Espérou. *Parfois, le CPP répondait en moins de 48 heures et l'ANSM en moins de trois jours, alors que normalement cela peut prendre des mois. »* Même réactivité affichée par le Comité d'évaluation éthique de l'Inserm (CEEI), garant des avis éthiques et réglementaires sur les projets de recherche impliquant des sujets humains qui ne relèvent pas d'un CPP, par exemple l'analyse de collections biologiques. *« En quelques jours, en plus de notre activité habituelle, nous avons examiné une trentaine de projets Covid, ce qui équivaut à trois mois d'activité en temps normal »,* confie Philippe Amiel.

> « L'Inserm est très bien équipé sur le plan de la transparence, de l'éthique et de la recherche responsable »

La déontologie à la rescousse de la confusion

De nombreux projets ont donc vu le jour très rapidement. Mais le temps de la recherche n'est pas celui des chaînes d'information en continu. *« Par exemple, il était clair que nous n'aurions pas les résultats de Discovery mi-avril comme espéré par les autorités politiques,* souligne Hélène Espérou. *Il fallait recueillir les données, s'assurer qu'elles étaient de bonne qualité, en faire l'analyse statistique. Tout cela prend du temps et est indispensable pour disposer de résultats fiables. »* À cette méconnaissance du grand public des délais incompressibles de la recherche se sont ajoutés l'imbroglio sur la pénurie de masques, l'absence de tests de dépistage, ou encore la polémique sur l'hydroxychloroquine. Cette communication chaotique, à l'image du réel, a pu brouiller les messages et laisser soupçonner un manque de transparence des scientifiques à certaines occasions. *« En réalité, l'Inserm est très bien équipé sur le plan de la transparence, de l'éthique et de la recherche responsable,* assure Philippe Amiel.

En plus du CEEI, il est doté d'un comité d'éthique (CEI), d'une délégation à l'intégrité scientifique (DIS) et, depuis avril 2020, d'un collège de déontologie qui est l'aboutissement d'une réflexion antérieure à la Covid-19. » Composé de trois personnes – Philippe Amiel, Ghislaine Filliatreau, responsable de la DIS, et Hervé Douchin, ancien secrétaire général de l'Inserm –, le collège de déontologie s'intéresse aux devoirs professionnels des personnels de l'Inserm tels qu'énoncés dans les textes qui régissent le statut des agents publics : dignité, impartialité, intégrité et probité, neutralité, respect du principe de laïcité… *« Consulter un référent déontologue est un droit consacré par la loi pour les agents publics. Le collège est au service des collaborateurs de l'Inserm pour répondre, en toute confidentialité, aux questions qu'ils se posent,* décrit Philipe Amiel. *Par exemple, est-ce que je peux envisager de cumuler mon emploi de chercheur avec celui de consultant ? Ou bien : telle situation est-elle problématique du point de vue du respect de la laïcité ? »* Le collège a aussi la charge du déploiement de nouveaux outils pour la gestion des déclarations de liens d'intérêts. *« La prévention des conflits d'intérêts est en effet une exigence majeure pour l'Institut »,* indique Philippe Amiel, qui agira également, avec le collège, comme référent lanceur d'alerte et référent laïcité. Enfin, la création du collège de déontologie s'inscrit pleinement dans le nouveau programme Organisation éthique et responsable de la recherche (OER) lancé en mars 2021 par l'Inserm dans la droite ligne de son plan stratégique.

« Ces avancées répondent aux exigences internationales en matière d'éthique et de déontologie de la recherche. Elles ne sont pas directement liées à la crise sanitaire, bien qu'elles apportent une réponse forte à la demande de transparence qu'a suscitée la pandémie, tient à souligner Philippe Amiel. *En revanche, cette dernière nous a beaucoup appris, notamment que nombre de délais administratifs imposés aux chercheurs pouvaient être raccourcis. »* De fait, *« en la matière, nous ne souhaitons pas revenir en arrière avec des lenteurs qui entravent parfois les projets,* confirme Hélène Espérou. *La crise nous a enseigné qu'on pouvait aller plus vite. Reste à déployer les moyens internes appropriés et à maintenir cette réactivité du côté des autorités sanitaires qui délivrent les autorisations. »*

Des procédures accelérées pour monter en urgence les autorisations de recherches Covid

Dans le contexte de la crise sanitaire liée à la Covid-19, la forte mobilisation de la déléguée à la protection des données de l'Inserm, en coordination avec le département des Affaires juridiques de l'Institut et en lien avec les services d'appui réglementaires concernés, a permis l'instruction très rapide des dossiers de recherche dans le respect de la protection des données personnelles, essentielle à la recherche sur la personne humaine. Quelles avancées ont contribué à cette accélération ? Est-il possible de réduire durablement les délais de traitement ? Réponses.

Discovery, Sapris, Epicov : afin de mieux comprendre la Covid-19 et de trouver des traitements efficaces, l'Inserm a lancé plus d'une vingtaine de grands projets de recherche et coordonné des outils comme la plateforme Covireivac – qui permet à des volontaires de participer à des essais cliniques sur les vaccins contre la Covid. Assurer une telle cadence n'aurait jamais été possible sans plusieurs innovations sur le plan réglementaire, qui ont contribué à obtenir rapidement les autorisations nécessaires au démarrage des recherches ou à leur encadrement. Ces avancées ont impliqué, aux côtés d'Hélène Espérou du pôle de Recherche clinique, deux grands acteurs de l'Inserm : la déléguée à la protection des données (ou DPO pour *data protection officer*), Frédérique Lesaulnier, récompensée en 2020 par le prix Inserm Innovation, et le département des Affaires juridiques de l'Institut, dirigé par Jean-Christophe Hébert, lauréat du même prix.

RGPD
Règlement général sur la protection des données

Le traitement des données de santé utilisées à des fins de recherche (nom, prénom, âge, genre…) est très encadré par le Règlement général sur la protection des données (RGPD), la loi Informatique et libertés et les dispositions du Code de la santé publique. Avant de lancer ses recherches les plus sensibles, l'Inserm doit demander à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil) l'autorisation de traiter de telles informations. C'est à ce moment-là qu'intervient la DPO de l'Institut. La juriste doit documenter la justification scientifique de certaines données sensibles indispensables au projet – comme l'origine ethnique – et le délai pendant lequel elles doivent être conservées. Elle a aussi pour mission de s'assurer que les participants ont bien reçu les informations qui leur permettent de participer à la recherche en connaissance de cause, et que les outils déployés pour protéger la confidentialité de leurs données sont bien adaptés. *« Ces informations sont indispensables à la Cnil pour autoriser l'étude en question »,* souligne Frédérique Lesaulnier. Enfin, la DPO intervient également pour documenter en interne la conformité des études qui ne requièrent pas d'autorisation, car conformes aux exigences de référence de la Cnil en matière de modalités d'information des patients, de nature des données collectées, ou encore de sélection des personnes qui peuvent accéder aux données nominatives des patients.

Le département des Affaires juridiques de l'Inserm – constitué de 10 personnes, dont 7 juristes – intervient quant à lui *« en complément de la DPO, pour s'assurer que le projet répond aux impératifs légaux et réglementaires, notamment en matière d'information des participants sur l'utilisation de leurs échantillons biologiques et de leurs données »,* explique Jean-Christophe Hébert. Son département contribue également, en lien avec Inserm Transfert, aux négociations avec les partenaires, en particulier les industriels impliqués dans les études. Cela, afin de rédiger des documents dont l'élaboration nécessite une bonne articulation avec les dossiers de la Cnil, comme les conventions de partenariat, *« qui définissent les droits et obligations des différentes parties impliquées »,* éclaire Jean-Christophe Hébert.

Plusieurs avancées dans le domaine de la protection des données

Dès février 2020, consciente de l'urgence de la situation, la Cnil a mis en place une procédure accélérée pour instruire, le jour même ou dans les jours suivant la saisine officielle, les demandes d'autorisation émanant d'organismes de recherche impliqués dans la lutte contre l'épidémie. *« Le premier dossier à avoir bénéficié de cette évolution émanait de l'Inserm »,* se réjouit Frédérique Lesaulnier. L'Institut a pu s'inscrire dans ce nouveau rythme grâce à plusieurs avancées initiées par la DPO. Celle-ci a mené – et mène toujours – plusieurs campagnes d'information au RGPD et à ses contraintes, afin de former les agents Inserm, chercheurs et administratifs, à la protection des données sensibles. Par ailleurs, elle a développé un espace dédié à son domaine sur l'Intranet de l'Institut, *« sur lequel nous diffusons régulièrement des supports pédagogiques permettant de sensibiliser les personnels et de les guider dans leur démarche de mise en conformité »,* signale-t-elle.

La DPO travaille au développement d'un réseau interne de référents spécialisés dans la protection de données, qui repose à ce jour sur une quinzaine d'agents Inserm *« dont les compétences diverses contribuent à sa richesse »* : des qualiticiens, des informaticiens, des chercheurs, des administratifs… *« Autant de relais de proximité indispensables auprès des unités pour diffuser les bonnes pratiques en matière de protection des données. Ils font remonter les questions qui permettent de construire des guides adaptés aux réalités du terrain »,* explique la DPO, avec l'espoir que ce réseau sera *« formalisé et clairement identifié sur l'Intranet de l'Inserm avant la fin de l'année 2021. »*

Ces premiers succès en matière de protection de données à l'Inserm ont contribué à gagner un temps précieux dans la rédaction des demandes d'autorisation déposées à la Cnil. *« Grâce aux formations et recommandations dispensées depuis novembre 2014 en prévision de l'entrée en application du RGPD en 2018, les agents Inserm ont commencé à acquérir de bons réflexes en matière de protection de données sensibles. Ce qui permet l'élaboration plus rapide de dossiers solides »,* illustre Frédérique Lesaulnier. Mais *« l'adaptation de nos méthodes de travail à l'urgence sanitaire »* a changé la donne, relève la juriste. À l'Inserm, la DPO a notamment joué le rôle de « guichet unique » pour la soumission des recherches Covid-19, et a été associée au montage des projets dès les premières réunions de cadrage avec les chercheurs et les services d'appui réglementaire qui les accompagnent – et non après coup. *« Ce travail en équipe, dans l'esprit du RGPD et conforme aux lignes directrices formulées en mars 2020 par le Comité européen de la protection des données dans le cadre de la pandémie de Covid-19, est essentiel pour intégrer la protection des données des citoyens dans la conception des projets, mais aussi pour éviter les erreurs d'aiguillage obligeant à des allers-retours et à des modifications ultérieures coûteuses en temps et en énergie »,* explique-t-elle. Enfin, la DPO a fortement intensifié ses interactions avec la Cnil. Laquelle lui a accordé une écoute permanente.

Capitaliser sur l'expérience acquise

Côté département des Affaires juridiques, la cadence imposée par la crise Covid à la recherche Inserm a pu être suivie grâce à *« la priorisation des demandes, la mobilisation d'un savoir-faire acquis depuis 20 ans, l'utilisation de trames types de conventions de partenariat dans les cas ne nécessitant pas de négociations complexes, et la mobilisation des personnels, notamment ceux de l'ANRS qui sont venus en appui »,* précise Jean-Christophe Hébert. Mais les solutions développées pour accélérer le lancement des recherches sur la Covid-19 peuvent-elles perdurer ? « *Oui,* répond Frédérique Lesaulnier. *Celles-ci ont permis à l'Inserm de déposer davantage de demandes et de décrocher 30 autorisations en 2020 contre 15 l'année précédente* [hors ANRS, qui est entrée dans la procédure accélérée en novembre 2020, ndlr.]. *Il faut capitaliser sur l'expérience acquise, et appliquer ces avancées à l'ensemble des dossiers stratégiques, innovants, et/ou complexes. »*

Selon la DPO, *« ces progrès doivent même être étendus à des projets de recherche autres que ceux sur la Covid-19 ».* Ce changement a d'ailleurs été mis en œuvre à l'occasion de l'Enquête nationale périnatale, menée périodiquement en France sur l'état de santé des mères et de leurs nouveau-nés ainsi que sur les pratiques médicales lors de la grossesse et de l'accouchement. Pour la nouvelle édition de l'enquête lancée du 15 au 21 mars 2021, *« nous avons obtenu l'autorisation de la Cnil en moins de deux mois, contre plus d'un an pour la précédente, en 2016 ».* Idem côté conventions de partenariat. *« Lors de l'inclusion dans l'essai Discovery, au début de l'année 2021, d'un nouveau traitement développé par le laboratoire britannique AstraZeneca (des anticorps monoclonaux), il a fallu un mois pour négocier et signer la convention relative à cette évolution, contre plusieurs mois à un an habituellement. Tout cela en préservant évidemment les intérêts des patients inclus »,* indique Jean-Christophe Hébert.

Pour mieux armer la délégation à la protection des données de l'Inserm, son équipe sera renforcée en 2021. De quoi, espère Frédérique Lesaulnier, *« aider les chercheurs à se concentrer sur la production de connaissances utiles à la santé de tous, sans être mobilisés par de trop nombreuses tâches administratives, dont certaines relèvent désormais de notre rôle. »*

> « Ces progrès doivent même être étendus à des projets de recherche autres que ceux sur la Covid-19 »

Comment la Cnil a intensifié ses relations avec l'Inserm pendant la crise sanitaire

Entretien avec Manon de Fallois

Juriste à la Cnil

De manière générale, pour quels types de recherches l'Inserm doit-il déposer, auprès de la Cnil, une demande d'autorisation ?

Manon de Fallois : Une autorisation est nécessaire lorsque les traitements des données envisagés ne sont pas conformes à nos méthodologies de référence (MR). Ces cadres juridiques décrivent les modalités d'information des patients, la nature des données qui peuvent être collectées, les personnes qui peuvent accéder aux données nominatives des patients, et les modalités techniques pour assurer la confidentialité de ces informations. Lorsque l'étude est conforme à une MR, l'Inserm doit simplement déclarer respecter ce référentiel (cette déclaration de conformité vaudra alors pour tous les traitements futurs) et documenter sa conformité en interne. Si l'étude n'est pas conforme à l'une de nos méthodologies de référence, l'Inserm doit déposer une demande d'autorisation à la Cnil. Cette formalité a concerné une quinzaine de projets de l'Inserm liés à la Covid-19 en 2020.

En quoi ces projets n'étaient-ils pas conformes aux référentiels de la Cnil ?

M. d. F. : La plupart du temps, il s'agissait d'études dans lesquelles les modalités d'information des personnes concernées, prévues par nos référentiels, ne pouvaient pas être respectées. Ceci peut arriver, par exemple, en cas d'inclusion de patients en urgence sans que les proches puissent être informés au préalable ; ou quand les données nominatives doivent être transmises à des personnes ne faisant pas partie de l'équipe prenant en charge le patient.

Comment la Cnil a-t-elle pu accélérer l'instruction de ce type de dossiers ?

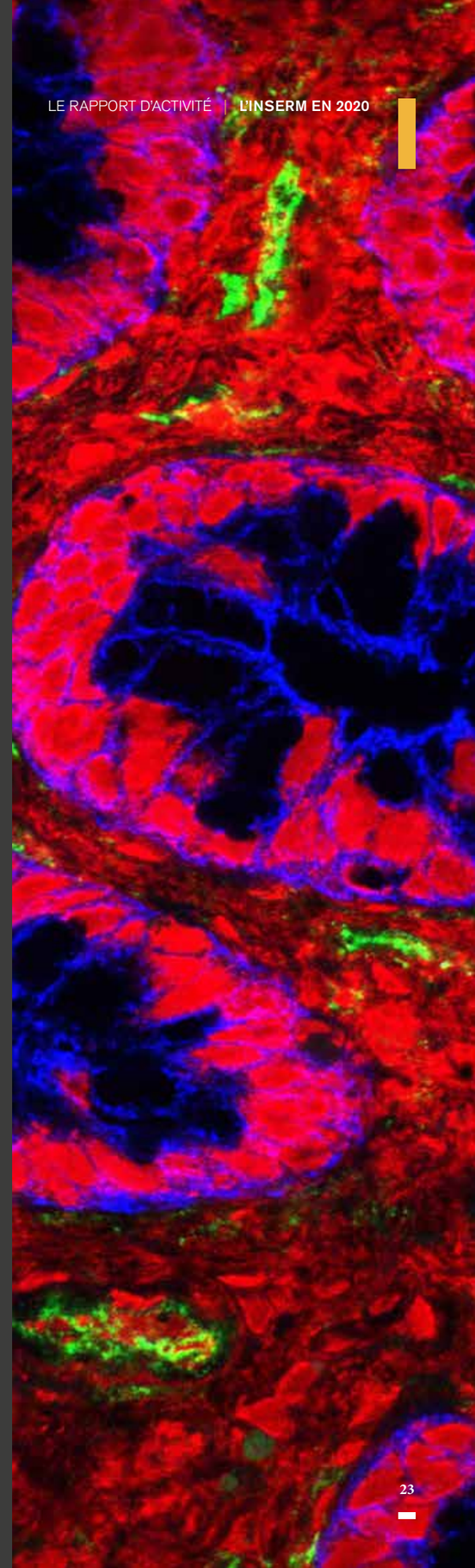
M. d. F. : Tout d'abord, dès mars 2020, la Cnil a mis en place une procédure visant à accélérer l'instruction des demandes d'autorisation. Habituellement, la Commission ne peut en effet être saisie qu'après avis des comités compétents : les comités de protection des personnes (CPP), qui se prononcent sur les conditions de validité des recherches impliquant la personne humaine, et le Comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (Cesrees), compétent en matière de recherches n'impliquant pas la personne humaine. Or, pour se prononcer, ces instances ont parfois besoin de quelques semaines ; et la Cnil dispose de quatre mois pour instruire les dossiers. Ces délais devaient être réduits pour permettre le lancement rapide des recherches sur la Covid-19. Aussi, la Cnil a accepté de recevoir les demandes d'autorisation au moment du dépôt au CPP ou au Cesrees. Cela, afin de pré-instruire en parallèle le dossier et de gagner un temps précieux. Nous avons ainsi pu délivrer, dans la grande majorité des cas, une autorisation dans la journée ou dans les deux jours suivants la réception de l'avis du comité.

Quid des autres moyens via lesquels la Cnil a intensifié ses relations avec l'Inserm ?

M. d. F. : Un interlocuteur unique au sein de la Cnil a été désigné – moi-même ! – pour traiter les demandes d'autorisation envoyées par la déléguée à la protection des données (DPO) de l'Inserm. Le fait que la DPO centralise ces demandes a grandement facilité leur instruction. Travailler continuellement avec la même personne permet de mieux exploiter l'expérience acquise. Après deux ou trois dossiers co-traités avec Frédérique Lesaulnier, celle-ci a fini par devancer certaines de mes questions et par y répondre par anticipation, dans le mail de demande de pré-instruction ! Ensuite, toujours pour accélérer la procédure, nous avons mis en place des réunions de travail régulières et constructives pour résoudre les difficultés dès qu'elles étaient identifiées. Au plus fort de la crise, nous n'avons pas compté nos heures.

La Cnil s'était-elle déjà mobilisée ainsi par le passé ?

M. d. F. : Oui, elle a déjà priorisé certains dossiers en lien avec des questions de santé publique, par exemple lors de l'épidémie d'Ebola, qui a débuté en 2018 en République démocratique du Congo. Mais jamais le nombre de dossiers à instruire n'a été aussi important. Nous tenons le cap et continuons à faire tout notre possible pour permettre le lancement rapide d'études respectueuses des droits des personnes, sans freiner l'innovation. Cela, pour que la population retrouve un semblant de vie normale le plus vite possible.



Réagir à l'urgence et préparer l'avenir : de REACTing à la création d'une agence ANRS Maladies infectieuses émergentes

Grippes H5N1 et H1N1, SRAS, fièvre de Lassa, Chikungunya, Ebola, peste, Zika : nos sociétés sont régulièrement confrontées à des crises sanitaires, locales ou mondiales, liées à une émergence infectieuse d'origine virale ou bactérienne. Pour y faire face, l'Inserm et ses partenaires d'Aviesan ont mis en place REACTing (REsearch and ACTion targeting emerging infectious diseases), consortium de coordination de la recherche piloté par l'Inserm. Éric D'Ortenzio, médecin et chercheur, en était le coordinateur jusqu'à fin 2020 avec Yazdan Yazdanpanah, Prix Opecst-Inserm pour l'impact social 2020. Il nous décrit les actions et la stratégie de REACTing, qui laisse la place en 2021 à la nouvelle agence ANRS Maladies infectieuses émergentes.

Éric D'Ortenzio

Médecin, épidémiologiste à l'ANRS
Maladies infectieuses émergentes

L'émergence du SARS-CoV-2 à la fin de l'année 2019 a ouvert une crise sanitaire et sociale sans précédent. La recherche publique française était-elle prête à y répondre ?

Éric D'Ortenzio : L'épidémie de SARS-CoV-2 était imprévue et il a immédiatement été nécessaire d'étudier ce nouveau virus. Pourtant, il est très courant que de nouvelles formes infectieuses apparaissent. Le consortium Inserm-REACTing a été créé dès 2013 pour répondre aux défis des maladies infectieuses émergentes. Il a acquis au fil du temps une expertise reconnue dans l'animation et la coordination de projets scientifiques lors d'épidémies dues à des infections émergentes, comme la peste à Madagascar, Zika dans les départements français d'outre-mer, la fièvre de Lassa au Nigeria ou encore la maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest. Ce savoir-faire a constitué un atout pour accélérer la recherche sur les traitements et la prévention du SARS-CoV-2.

Face à ces situations d'émergence à grande échelle, la collaboration est-elle le principal levier ?

É. D'O. : Rien ne peut se faire sans elle… mais il est très difficile de fédérer des cultures de recherche différentes ! Dès sa création, REACTing rassemblait les neuf grandes institutions françaises de recherche publique d'Aviesan : CEA, CNRS, INRAE, Inria, Inserm, institut Pasteur, IRD, la Conférence des présidents d'université et la Conférence des directeurs généraux de centres hospitaliers régionaux et universitaires. Pour que ce réseau prenne vie, nous avons soutenu des projets pluridisciplinaires et multi-institutionnels. Les laboratoires d'excellence de disciplines différentes ont des choses à se dire ! Le grand projet Discovery, promu par l'Inserm, est emblématique de ces dialogues : ce projet d'évaluation des traitements contre la Covid-19, lancé en mars 2020, sollicite de multiples compétences en recherche clinique, en virologie, en épidémiologie, et il mobilise plus de trente centres partenaires, des CHU et le Centre national des virus respiratoires. Son aspect multi-institutionnel est fondamental.

Dans cette perspective, REACTing agit-il aussi en faveur d'une meilleure coordination scientifique internationale et européenne ?

É. D'O. : Sur ces maladies émergentes, la recherche ne peut plus se cantonner aux frontières nationales, pas plus qu'aux frontières disciplinaires ou institutionnelles. En 2020, REACTing a soutenu de nombreux projets de recherche sur les maladies émergentes impliquant des coopérations européennes ou internationales. Ainsi, la cohorte de patients hospitalisés French Covid-19 a été créée dans le cadre du projet international multi-cohorte Isaric (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium) dont REACTing est membre. Discovery, issu de l'essai Solidarity promu par l'Organisation mondiale de la santé, est intégré depuis juillet 2020 à EU-Response, vaste projet de réseau européen dirigé par l'Inserm et financé dans le cadre du programme Horizon 2020 à hauteur de 15,7 millions d'euros pour cinq ans. Et, à l'échelle internationale, l'Inserm-ANRS Maladies infectieuses émergentes est membre de Glopid-R, réseau mondial de 29 organisations publiques et privées mobilisées par la recherche sur les maladies infectieuses émergentes à potentiel épidémique ou pandémique.

Quel appui REACTing a-t-il pu offrir aux pays à ressources limitées ?

É. D'O. : REACTing est engagé depuis longtemps auprès des acteurs locaux de la recherche dans ces pays. En 2020, avec un soutien de 1,5 million d'euros de l'Agence française de développement, nous avons piloté le programme Aphro-Cov, qui renforce les capacités de diagnostic clinique des hôpitaux de cinq pays d'Afrique (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Gabon, Mali, Sénégal) par des équipements, des formations et des recherches sociales sur l'implication des soignants et la diffusion des « infox ». De plus, mi-2020, nous avons lancé une *task force* contre la Covid-19 dans les pays à ressources limitées en partenariat avec l'IRD et l'ANRS. Elle participe à la réflexion ou à l'élaboration des priorités et stratégies de recherche dans ces pays. Nous créons notamment une cartographie des projets de recherche déjà montés, afin d'identifier les besoins. Ce travail sera très précieux.

Comment décrire la stratégie de REACTing en 2020 ?

É. D'O. : Cette stratégie a évolué face à l'expansion de la pandémie de SARS-CoV-2. Dès fin janvier 2020, nous avons mis en place un conseil scientifique spécifique pour accroître notre réactivité. La gouvernance précédente s'appuyait sur un comité de pilotage chargé de définir une stratégie globale. Les membres de ce conseil scientifique *ad hoc* appartiennent aux différentes institutions partenaires, et leur liste est publique. Ils ont pu décrire et réactualiser régulièrement les priorités de la recherche au fur et à mesure de l'avancée de l'épidémie. Ce conseil scientifique, c'est la force vive de REACTing.

REACTing
REsearch and ACTion targeting emerging infectious diseases

Quel rôle a joué ce conseil scientifique dans les relations des chercheurs avec l'État ?

É. D'O. : L'année 2020 a constitué un tournant dans ces relations : dans un esprit de dialogue renouvelé, l'État a fait de la recherche sur les maladies émergentes un enjeu de santé publique majeur et durable. Le ministère des Solidarités et de la Santé et le ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation ont confié au conseil scientifique de REACTing la sélection de projets traduisant les priorités de la recherche, autour de quatre grandes thématiques scientifiques : la visée diagnostique, clinique et thérapeutique ; l'épidémiologie ; la recherche fondamentale ; et les sciences humaines et sociales. Vingt projets multi-institutionnels ont été sélectionnés dès la fin mars. Le montant total engagé par l'État pour ces projets s'élève à un million d'euros. Le conseil scientifique a pu discuter de tous ces aspects avec la nouvelle cellule interministérielle de crise Covid-19.

La création d'un label de priorité nationale va-t-elle aussi dans ce sens ?

É. D'O. : Oui. L'État a créé le comité Capnet en novembre 2020 pour réguler la recherche et accélérer les projets de priorité nationale. REACTing y participe et assure le secrétariat et l'évaluation scientifique des projets. Le formidable élan de la recherche sur le SARS-CoV-2 à partir de mars engendrait en effet une perte d'efficience. Capnet permet d'éviter l'éparpillement des recherches, voire leur compétition. Un porteur de projet peut postuler auprès du ministère pour être reconnu de priorité nationale – son projet est alors évalué par notre conseil scientifique pour Capnet, qui a le pouvoir de décision. Ce label de priorité nationale constitue pour le projet un atout en matière d'affichage et peut lui ouvrir l'accès à un financement institutionnel éventuel.

> « La nouvelle agence alliera l'expérience et la capacité opérationnelle de l'ANRS à la réactivité de REACTing »

D'un point de vue prospectif, qu'apportera la création de la nouvelle agence ANRS Maladies infectieuses émergentes ?

É. D'O. : Rapprocher REACTing et l'ANRS est un projet ancien. L'ANRS a 32 années d'expertise dans l'organisation, l'animation, le financement et la coordination de la recherche, sur les maladies infectieuses que sont le VIH/sida, la tuberculose et les hépatites virales. Elle a constitué un large réseau de soutien international à la recherche, qui inclut des coopérations avec les pays à ressources faibles et limitées. Mi-2020, nos deux ministères de tutelle ont fait le constat de la complémentarité de REACTing et de l'ANRS, et décidé de créer une agence autonome de l'Inserm au 1er janvier 2021 : ANRS Maladies infectieuses émergentes. Celle-ci implique un changement de direction et un remodelage de la gouvernance de l'ANRS. Au 1er janvier 2021, Yazdan Yazdanpanah a été nommé directeur de l'agence, et moi-même, responsable du département Stratégie et partenariats. Des institutions comme INRAE, les CHU ou le CEA entrent au conseil d'orientation de l'agence. De plus, l'ANRS a été restructurée fin 2020 autour du concept de santé globale (*One Health*) : santé humaine, animale et environnementale font l'objet d'une stratégie commune. Dans l'ensemble, la nouvelle agence alliera l'expérience et la capacité opérationnelle de l'ANRS à la réactivité de REACTing. Elle préservera et consolidera les innovations partenariales que REACTing a constituées en 2020, comme la *task force* Covid-19 dans les pays à ressources limitées.

Recours aux animaux à des fins scientifiques : vers un centre 3R français

Comment rendre l'utilisation des animaux dans les activités de recherche plus éthique ? En mettant en pratique les principes « 3R » :* Replacement, Reduction & Refinement, *soit remplacer, réduire et améliorer l'emploi d'animaux dans l'expérimentation. Si ces trois concepts sont bien connus des chercheurs, leur application peut s'avérer complexe, et le manque d'une structure de référence permettant d'accompagner les personnels de la recherche se faisait cruellement sentir. Initiée en 2020, l'ouverture d'un centre 3R (C3R) français devrait se concrétiser sous peu.

LE RAPPORT D'ACTIVITÉ | **L'INSERM EN 2020**

3R
Replacement,
Reduction
& Refinement

« On observe depuis les années 1990 une évolution de la sensibilisation des chercheurs à la question de l'utilisation des animaux à des fins scientifiques, **note Brigitte Rault, responsable du Bureau éthique et modèles animaux (BEA) à l'Inserm.** ***Celle-ci suit finalement l'évolution de la société sur ce sujet.*** *Ainsi, si le respect des animaux a toujours constitué une préoccupation au sein de la recherche biomédicale, cet intérêt est encore plus prégnant chez les jeunes générations de chercheurs. »* Pour accompagner cette évolution, l'Inserm, comme les autres grands instituts de recherche français, s'est adapté très tôt. Faisant suite aux mesures énoncées en 1992 par Hubert Curien, alors ministre de la Recherche, l'Institut s'est doté d'un Bureau de l'expérimentation animale, intégré en 2016 au groupe Organismes, modèles et ressources du pôle Infrastructures.

« Cela a permis de faire bouger les lignes, notamment en ce qui concerne la réglementation, poursuit Brigitte Rault. *La directive européenne de 2010, qui reprend les bases du 3R, s'est avérée particulièrement importante. »* 3R ? Cette démarche, qui se décline en trois grands principes, vise d'une part à réduire le nombre d'animaux utilisés dans la recherche, d'autre part à les remplacer – quand c'est possible – par d'autres modèles expérimentaux, et enfin à limiter au maximum les effets négatifs des recherches sur les animaux. *« Nous avons déployé des efforts considérables pour faire connaître et comprendre ces principes à nos personnels, en proposant notamment des formations avec nos partenaires académiques,* reprend Brigitte Rault. *Un accompagnement est indispensable pour que les chercheurs puissent décliner les textes réglementaires en application, en les adaptant à la réalité du terrain. Mais déployer cette campagne de sensibilisation chacun de son côté n'était pas le plus pertinent, ni le plus efficace. »*

Une première tentative de C3R avortée

L'Inserm et le CNRS unissaient déjà leurs forces pour préparer des directives communes, destinées à leurs équipes qui travaillent souvent ensemble au sein des unités mixtes de recherche. Passer à l'échelle supérieure était pourtant indispensable. *« En 2018, nous avons vu émerger le besoin d'une structure nationale, légitime et référente, qui assurerait un rôle de promotion et de support pour la diffusion des 3R »,* retrace la responsable du BEA.

La conception d'un tel organisme avait déjà été tentée une dizaine d'années plus tôt : créé en 2007, le groupement d'intérêt scientifique (GIS) Francopa avait en effet pour ambition de constituer un centre 3R français. Mais, faute de moyens, il s'est concentré sur les aspects relevant de la validation des méthodes en toxicologie. *« Face à la pression de la société, les décideurs n'ont pas toujours réagi avec suffisamment d'énergie,* regrette Thierry Galli, directeur de l'institut thématique Biologie cellulaire, développement, évolution de l'Inserm. *Quant aux chercheurs, leur préoccupation principale est de mener des études selon les meilleurs standards internationaux, sans multiplier les contraintes. Peut-être y avait-il aussi la nécessité de s'inspirer d'un premier modèle de structure nationale, pour montrer qu'il était possible et indispensable de centraliser la question de l'expérimentation animale et des 3R. »* Cet exemple sera donné grâce à la création du NC3Rs (National Center for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research), au Royaume-Uni en 2004, et dont l'action a rapidement fait ses preuves.

Plus tard en France, le monde de la recherche et le ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (Mesri) décident de lui emboîter le pas. Un groupe de travail est mis sur pied fin 2019, avec pour mission d'élaborer un document de propositions décrivant les objectifs du futur C3R français, sa structure juridique et sa gouvernance, ses relations avec les organisations existantes, et son budget. Sous la direction de Thierry Galli, le groupe rassemble des responsables du CNRS, du CEA, de l'institut Pasteur, d'INRAE et du Gircor – le groupe interprofessionnel de réflexion et de communication sur la recherche, qui rassemble des établissements publics et privés pour mener des actions de communication vers le grand public sur l'expérimentation animale.

Une structure déjà inscrite dans la loi de programmation de la recherche

« Ce groupe de travail s'est appuyé sur les premières réflexions menées par les BEA. Nous les avons complétées avec plus de 75 questionnaires réalisés auprès d'acteurs de la recherche publics et privés, en France et à l'étranger », précise Thierry Galli. Les réunions se poursuivent jusqu'en mai et, en juillet 2020, le rapport est remis au Mesri. L'amendement qui acte la création du centre 3R dans la loi de programmation de la recherche est quant à lui voté dès septembre 2020. Il reprend largement les préconisations du groupe de travail. *« Avec l'exemple du Royaume-Uni et sous l'impulsion de la Commission européenne, les centres 3R se sont multipliés en Europe ces dix dernières années,* note Serban Morosan, directeur de l'unité Phénotypage du petit animal à l'Inserm et chargé de mission Europe pour l'Inserm dans le domaine de l'expérimentation animale. *Cela peut donner le sentiment que la France est en retard, mais ce n'est pas tout à fait vrai. Car au sein des laboratoires, les 3R sont déjà appliqués depuis longtemps dans la plupart des projets de recherche. L'inscription dans la loi de la création du C3R est cependant une excellente nouvelle, car elle officialise cette démarche. Nous attendons maintenant de savoir quels moyens lui seront alloués. »* Cette question est encore en discussion entre les organismes de tutelle du futur C3R (Inserm, CEA, INRAE, CNRS, institut Pasteur, Inria, IRD, Commission de la recherche et de l'innovation, Udice) et le Mesri. *« Nous démarrons avec une implication volontariste des partenaires publics »,* prévient Thierry Galli.

De la formation à la communication en passant par l'ingénierie

Ses missions justement, quelles seront-elles ? D'abord, répertorier les formations existantes autour des 3R et développer cette offre pour y intégrer, notamment, les nouveaux dispositifs (tissus in vitro, organoïdes…). *« Plus le C3R sera solidement établi, mieux on formera nos étudiants et nos chercheurs »,* selon Serban Morosan. Ensuite, le centre fournira un service d'ingénierie de projets aux chercheurs, pour les aider à bâtir leurs études en s'appuyant sur des moyens 3R. *« Disposer par exemple d'une base de données centralisée qui recense toutes les méthodes complémentaires, pour un chercheur, cela n'a pas de prix »,* explique le directeur d'unité.

Par ailleurs, le centre sera chargé d'inciter à l'échange de lignées d'animaux et au partage des résultats négatifs de la recherche, pour éviter le lancement de projets redondants. *« Le conseil scientifique du C3R aura la capacité de valider des mini-publications sur des expérimentations, qui ne seront pas publiées dans des revues scientifiques, mais offrent un intérêt sur le plan de l'avancement des 3R »,* précise Thierry Galli. Le centre devrait également jouer un rôle d'agence de financement de projets, pour des études qui n'engendrent pas des avancées biomédicales de manière directe, mais qui ouvrent des perspectives pour l'expérimentation animale – comme la mise au point de nouveaux modèles expérimentaux répondant aux critères de la règle des 3R. Enfin, il assurera la communication sur les principes 3R auprès de la communauté scientifique et du grand public.

Une contribution aux ambitions européennes

« Les missions du C3R sont compatibles avec celles des autres organismes, estime Thierry Galli. *En ce qui concerne la communication par exemple, nous agirons pour expliquer l'intérêt des 3R tandis que le Gircor continuera à axer ses actions sur l'intérêt de l'expérimentation animale en général. »* Une charte de transparence, signée en février 2021 par l'Inserm notamment, vient compléter ce dispositif. *« Des réorganisations restent à effectuer dans les missions des différentes organisations impliquées dans l'expérimentation animale qui graviteront autour de ce nouveau centre,* prévient Serban Morosan. *Cette démarche se fera avec bon sens, dans un objectif de complémentarité. »*

La mise en place du C3R français s'inscrit également dans une optique européenne, puisque tous les pays de l'Union ou presque ont développé leur propre structure, ou sont engagés dans cette démarche. *« Il existe un effet boule de neige entre les pays européens, et depuis un peu plus d'un an, un réseau européen des C3R s'organise,* révèle Serban Morosan. *De plus en plus d'acteurs s'engagent, avec une forte motivation à bien faire et à partager les bonnes pratiques. »* Au sein de ce réseau, le C3R français aura bien sûr toute sa place à prendre. Il devrait voir le jour en 2021 et être hébergé à l'école vétérinaire de Maisons-Alfort, un lieu chargé d'histoire où l'on apprend aux étudiants à prendre soin des animaux. Tout un symbole.

« Avec l'exemple du Royaume-Uni et sous l'impulsion de la Commission européenne, les centres 3R se sont multipliés en Europe ces dix dernières années »

Une charte de la transparence, pour améliorer la communication vers le grand public

S'engager à expliquer pourquoi, quand et comment les animaux sont utilisés à des fins de recherche scientifique : voilà en quelques mots l'objectif de la Charte de transparence sur le recours aux animaux à des fins scientifiques et réglementaires en France que l'Inserm et une trentaine d'autres organismes, publics comme privés, ont signé en février 2021. *« C'est un outil complémentaire au C3R,* note Serban Morosan. *La charte de transparence était attendue par la communauté scientifique mais aussi par le grand public. »*

À l'image de la création du C3R, cette démarche s'inspire du modèle britannique. *« Le Royaume-Uni s'appuie d'un côté sur le centre 3R et, de l'autre, sur l'association Understanding Animal Research, qui a initié la charte de transparence signée par les grands organismes de recherche britanniques »,* poursuit le chercheur et chargé de mission. En France, la charte a été mise au point par le Gircor, dont la mission est de communiquer vers le grand public. Fruit d'une réflexion menée au cours des deux dernières années, elle constitue une réponse efficace aux arguments de certains activistes. *« Les plus engagés contre la recherche animale ne changeront pas d'avis,* admet Brigitte Rault. *Mais cette démarche est destinée à informer l'ensemble de la société. Donner la parole à la communauté scientifique sur le sujet, et non plus seulement aux opposants, permettra à chaque citoyen de se forger une opinion, librement, mais de manière éclairée. »*

La charte se décline en quatre points :
- expliquer les raisons et les conditions du recours aux animaux à des fins scientifiques et réglementaires ;
- diffuser l'information auprès du grand public et des médias ;
- faciliter les échanges d'information avec le grand public et les médias ;
- produire chaque année un document sur les progrès en matière d'information du public.

« Il ne s'agit pas d'une révolution pour l'Inserm, explique Brigitte Rault. *Cette démarche s'inscrit dans la continuité de ce qui a déjà été fait. Mais en affichant ouvertement notre engagement, elle va nous pousser à aller plus loin. »* L'Institut a déjà fait évoluer son site Internet, notamment pour faciliter l'accès aux informations relatives à l'expérimentation animale. Un travail sera également mené pour encourager et aider les chercheurs des unités à communiquer davantage sur le sujet auprès des médias et du grand public. *« De telles chartes ont déjà été signées en Belgique, en Espagne et au Portugal ces dernières années, et d'autres sont en cours d'élaboration en Suisse, en Italie et en Pologne,* révèle Serban Morosan. *Les initiatives prises par l'un feront progresser les autres, et les pratiques vont s'homogénéiser. »* Avec un objectif évident en ligne de mire, rappelé par Brigitte Rault : *« Libérer la parole des chercheurs et des techniciens sur l'expérimentation animale. Plus on en parle, plus le public comprend les enjeux et y adhère, plus les acteurs sont à l'aise pour en parler. C'est donc un cercle vertueux qui se met en place. »*

La prévention des risques au cœur de la gestion sanitaire : **prendre soin de tous**

En tant qu'établissement de recherche médicale, l'Inserm est fortement mobilisé dans la lutte scientifique contre la pandémie. Mais il est également concerné en tant qu'employeur. À ce titre, l'Institut a déployé un plan de continuité d'activité avec le concours de la direction des ressources humaines, du Bureau de coordination de la prévention des risques et du Bureau de coordination de la médecine de prévention. Retour sur une année inédite, qui a confirmé l'importance de prendre en compte la santé des personnels dans sa globalité.

Le 9 janvier 2020, la découverte d'un nouveau coronavirus est officiellement annoncée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Une situation suivie de très près par la direction générale de l'Inserm, qui met alors sur pied une cellule de crise. Cette dernière associe notamment la direction des ressources humaines, en particulier le Bureau de coordination de la prévention des risques (BCPR) et le Bureau de coordination de la médecine de prévention (BCMP), ainsi que le Fonctionnaire sécurité défense, responsable du plan de continuité d'activité (PCA) de l'Inserm. Il s'agissait de prendre les décisions d'organisation qui s'imposaient, et de les transmettre avec une grande réactivité aux délégations régionales, tout en prenant connaissance de leurs problématiques de terrain. *« Compte tenu de la nature de nos activités, des messages forts de prévention ont été passés très en amont du premier confinement »,* précise Hafid Brahmi, DRH de l'Inserm. L'incertitude quant à la nature exacte de la menace a cependant ouvert une période de flou, qui nécessite d'avancer « au coup par coup », comme l'explique Béatrice Bié, médecin coordinateur national au sein du BCMP : *« Nous avons d'abord défini des préconisations pour encadrer le retour d'agents depuis les zones géographiques où le virus circulait, ainsi que l'accueil de stagiaires ou de chercheurs étrangers. »*

> « Un grand effort de communication avec les autres tutelles a permis de se mettre en ordre de marche, pour harmoniser les actions et apporter de la cohérence aux directives »

Les partenaires sociaux ont également répondu présent à l'appel. Le comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail (CHSCT) consacre sa première réunion nationale à la crise sanitaire le 28 janvier. La première d'une longue série : tout au long de l'année, sept autres ont été organisées, dont cinq en tout consacrées exclusivement aux mesures contre la Covid-19. Au sein des délégations régionales, ce ne sont pas moins de 55 réunions de comités spéciaux d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail (CSHSCT) qui ont été dédiées à la situation sanitaire et à ses conséquences sur les personnels et les activités en 2020.

Les trois objectifs prioritaires du plan de continuité d'activité

Début mars, la première séance plénière de la cellule de crise a permis d'imaginer des scénarios pour la gestion des clusters. L'application du plan de continuité d'activité, élaboré en 2018, a été décidée, avec l'identification des activités qui doivent être maintenues. Le PCA s'articule autour de trois objectifs : assurer la continuité des processus de gouvernance et de décision, dont ceux des fonctions support essentielles, comme la paie ; placer les unités en activité réduite et stopper les activités non maîtrisables ; et enfin maintenir les programmes stratégiques – c'est-à-dire les recherches en lien avec la lutte contre la Covid-19.

D'un point de vue opérationnel, le plan prévoyait le maintien d'infrastructures et d'activités supports telles que l'informatique, la mise à l'arrêt de certaines activités et le déploiement du travail à distance. *« Nous nous sommes fortement appuyés sur les délégations régionales pour décliner les grandes orientations du PCA et les adapter à leurs spécificités »,* ajoute Hafid Brahmi. *La structuration de l'Inserm en unités mixtes, hébergées chez des partenaires notamment hospitaliers et universitaires, a été un élément de complexité à gérer,* estime le DRH. *Un grand effort de communication avec les autres tutelles a permis de se mettre en ordre de marche, pour harmoniser les actions et apporter de la cohérence aux directives. »*

Accompagner les unités impliquées dans la recherche sur la Covid-19

L'ensemble de ces mesures a été crucial pour répondre aux défis posés par le premier confinement, qui s'est étendu du 17 mars au 10 mai. Dès son annonce, les unités impliquées dans la recherche sur les maladies émergentes et la virologie – connaissance fondamentale comme recherche clinique – ont pu organiser le maintien de leurs activités, avec le soutien des services support. Ceux-ci ont été particulièrement sollicités pour accompagner les unités de recherche et vérifier leur capacité à maintenir l'ensemble des prestations support. *« Par ailleurs, des agents se sont portés volontaires pour participer aux actions scientifiques en lien avec la Covid-19, par exemple pour traiter des prélèvements biologiques, au sein de structures telles que les centres de ressources biologiques de l'AP-HP ou les centres d'investigation clinique,* ajoute Béatrice Bié. *Nous nous sommes assurés que leur état de santé était compatible pour éviter tout risque lié à d'éventuelles comorbidités et que les mesures de prévention étaient adaptées. »*

Le BCPR a été fortement impliqué par la définition de règles strictes de manipulation des échantillons issus de patients atteints, comme le précise Étienne Pelletier, responsable du bureau : *« Les délégations régionales et unités mobilisées nous ont très vite contactés pour connaître les mesures de sécurité à adopter. La chargée de mission Risque biologique a été très sollicitée. Nous avons pu établir une première note sur le sujet, en travaillant conjointement avec l'institut Pasteur pour que toutes les unités reçoivent les mêmes préconisations. C'était indispensable pour traiter des échantillons sans disposer de connaissances consolidées sur la virulence et la dangerosité du virus. »*

Une reprise progressive et mesurée du travail sur site

Pour les autres activités scientifiques, la direction générale – en lien avec les délégations – a échangé avec chaque laboratoire afin de distinguer celles qui devaient être arrêtées et celles qui devaient être poursuivies, en tenant compte des spécificités de chaque site. Les installations critiques ont été concernées : en particulier les animaleries et dispositifs de zootechnie et les plateformes technologiques présentant un risque de dommage en cas de mise à l'arrêt. Le télétravail, qui faisait l'objet d'une première expérimentation en cours, a été généralisé pour les missions réalisables en distanciel, tandis que les agents dont les activités ne le permettaient pas ont bénéficié d'autorisations spéciales d'absence.

Tout au long de l'année 2020, l'Inserm a adapté ses mesures au rythme des décisions gouvernementales, avec notamment une reprise globale, mais prudente, de l'activité après le premier confinement. La question de la présence sur site ou de la poursuite du travail à distance s'est régulièrement posée. *« Nous avons d'abord intégré des jours en présentiel, un à deux par semaine, pour remettre les agents dans une dynamique commune tout en limitant le nombre de contacts,* relate Hafid Brahmi. *À l'automne, les conditions sanitaires se sont dégradées. Nous avons alors incité les équipes à privilégier de nouveau le télétravail, tout en invitant les managers à prendre en compte les souhaits de retour en présentiel, avec le soutien des acteurs de la santé et de la prévention – l'assistante sociale, le BCPR et le BCMP. Enfin, nous avons accompagné ce mouvement par l'acquisition de matériels de protection individuelle (masques, gants…), en coordination avec les hébergeurs des laboratoires. »*

Des réponses concrètes aux conséquences psychologiques des confinements

La chargée de mission des risques psychosociaux et l'ergonome ont produit des documents-conseils destinés à mieux vivre les confinements et déconfinements. L'accent a été mis sur le management à distance, le maintien du lien et l'amélioration de l'espace de travail au domicile. *« Nous avons rapidement détecté que les impacts psychologiques représentaient un enjeu important, nécessitant des actions ciblées »,* précise Étienne Pelletier. Les médecins du travail ont été fortement mobilisés pour prévenir d'éventuelles répercussions psychologiques importantes, via des consultations par téléphone puis en visioconférence, et orienter si besoin vers des centres d'écoute ou des associations de psychologues. *« La santé mentale des agents restera au cœur de nos priorités en 2021 »,* estime Béatrice Bié, qui indique que le BCMP va s'enrichir, courant 2021, d'un nouveau service médico-social pour l'Île-de-France.

La préservation de la santé, considérée dans sa globalité, est au cœur des missions de Béatrice Bié depuis le début de la pandémie. Dans le cadre du plan de reprise d'activité (PRA), une attention toute particulière a été apportée aux personnels présentant des risques de développer une forme grave de Covid-19 : est-il judicieux pour eux de reprendre l'activité sur site ? Doivent-ils utiliser les transports en commun pour venir au travail ? *« Il était très important d'être en mesure de répondre à leurs interrogations, voire leurs angoisses »,* confirme Béatrice Bié, tout en indiquant que 460 demandes ont été traitées en Île-de-France au cours de l'année 2020.

Pragmatisme, concertation et entraide

À l'heure d'un premier bilan, Étienne Pelletier souligne le rôle clé des conseillers et des assistants de prévention sur le terrain, qui ont constitué des relais précieux pour déployer les politiques de prévention et de gestion des risques : *« Sans ce réseau structuré, nous n'aurions pas eu une aussi forte réactivité. »* Pour sa part, Hafid Brahmi souligne notamment la qualité du dialogue social, qui s'est traduite par une démarche de co-construction des réponses. *« Je retiens l'agilité avec laquelle les décisions ont été adaptées, en lien étroit avec les délégations régionales et nos partenaires de tutelle, plutôt que d'être imposées sans tenir compte des spécificités organisationnelles territoriales,* affirme le DRH de l'Inserm. *Le pragmatisme, la concertation et l'entraide ont été au cœur de notre approche. »*

> « Sans ce réseau structuré de conseillers et d'assistants de prévention, nous n'aurions pas eu une aussi forte réactivité »

« Grâce à la mobilisation des équipes, l'Inserm a répondu aux défis internes posés par la crise »

Entretien avec Claire Giry

Directrice générale déléguée

Quel bilan pouvez-vous tirer de la gestion de la crise sanitaire, en matière de sécurité des personnels et de poursuite d'activité ?

Claire Giry : La période a été difficile, avec un rythme très soutenu, mais nous avons réussi à nous adapter dans des délais records – notamment lors du premier confinement, qui nous a obligés à réduire l'activité des laboratoires. J'ai été impressionnée par la réactivité des équipes et leur forte implication, au siège comme au sein des délégations régionales. Nous avons également bénéficié d'un dialogue de qualité avec les instances représentatives du personnel, en CHSCT notamment, pour partager une même vision de la situation et de son traitement. Du fait de notre organisation en unités mixtes, installées dans des structures universitaires ou hospitalières, nous nous sommes ajustés avec nos partenaires. C'était une complexité supplémentaire, mais indispensable, que les délégués ont réussi à gérer sur le terrain.

L'Inserm présente une spécificité, celle d'un institut de recherche en sciences médicales et à ce titre fortement impliqué dans les réponses à la pandémie. Quelles ont été les implications ?

C. G. : Nous avons en effet été concernés à double titre : en réduisant globalement nos activités, tout en accompagnant les unités concernées par la recherche sur la Covid-19, qui devaient fonctionner de la manière la plus fluide possible. La direction des achats et le service RH ont été très impliqués pour passer les commandes de matériel, s'assurer de la bonne livraison, recruter des personnels sur les projets scientifiques concernés… Notre priorité était également d'apporter tout l'appui nécessaire à ces laboratoires, par exemple sur les aspects réglementaires ou la protection des données.

Quels ont été les principaux défis à relever ?

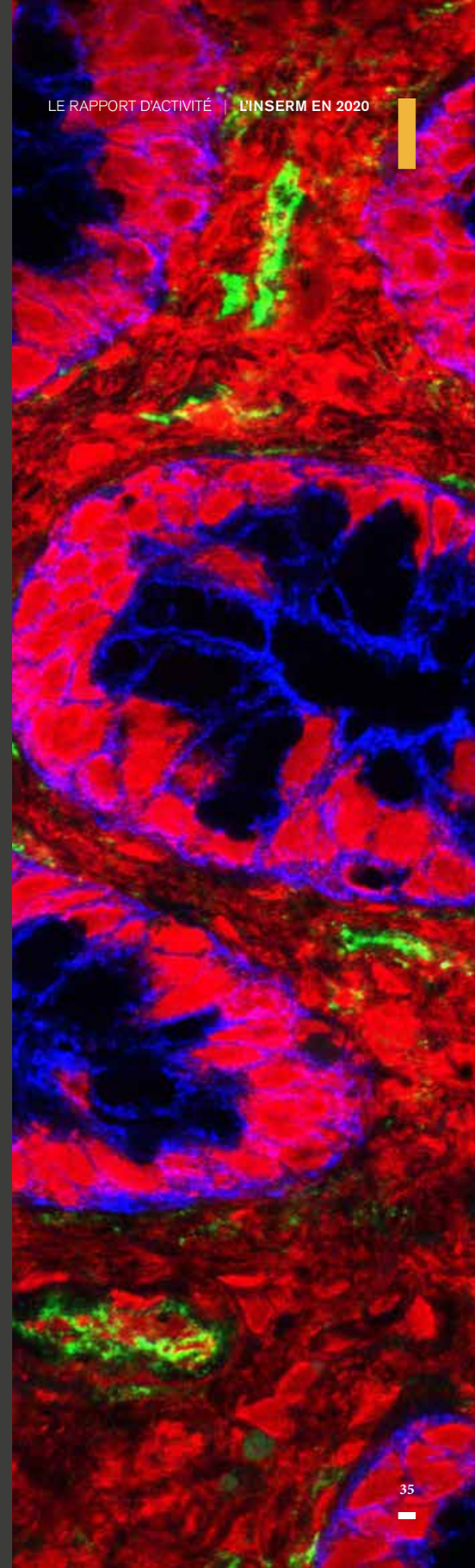
C. G. : L'un des plus importants a été la mise en place du télétravail à grande échelle. Notre chance est d'avoir initié la réflexion en amont de la crise, grâce à un protocole défini avec les représentants syndicaux, et bénéficié ainsi d'un premier retour d'expérience : essentiellement celui de métiers administratifs, sur une journée par semaine. Mais l'urgence de la situation s'est imposée, nécessitant un important appui informatique de la direction du Système d'information pour équiper plus largement les collaborateurs. Le service RH a fait preuve d'une grande inventivité pour basculer rapidement des formations en distanciel, et mettre en place un programme sur le management en télétravail. Cette formation a beaucoup aidé les managers à réduire la distance et à maintenir le lien avec leurs équipes.

Selon vous, l'Institut a-t-il une mission d'exemplarité en matière de sécurité sanitaire ?

C. G. : D'exemplarité, oui, mais pas de donneur de leçon. Dès le début de la crise nous avons fait preuve d'une grande vigilance, en imposant les mesures barrières avant même leur généralisation, en annulant les manifestations, participations aux colloques et pots de thèse. Notre message, en tant qu'acteur de la recherche en santé, a été de ne jamais se relâcher. Et il a porté : nous suivons de très près le nombre de cas de Covid-19 que l'on nous signale au sein de l'Inserm, et en avons très peu déploré. Aucun cluster lié au travail n'a été déclaré dans nos locaux. Quand les consignes sont respectées, elles démontrent leur efficacité. Par ailleurs nos chercheurs contribuent par leurs travaux et publications – notamment sur la modélisation – à la décision publique, mais le rôle de l'Inserm n'est pas de définir les mesures de sécurité sanitaire.

En quoi ce retour d'expérience peut-il vous servir pour affronter d'autres crises ?

C. G. : Nous avons acquis des réflexes, des méthodes, des façons de penser qui faciliteront la gestion de futures crises, notamment sanitaires. Ce qui nous a beaucoup aidé, depuis début 2020, est le plan de continuité d'activité préparé deux ans plus tôt. Nous l'avions défini après la grippe H1N1 pour identifier ce qui doit continuer à fonctionner (gouvernance, paie, animaleries…). Il nous a offert un premier cadre pertinent pour structurer les démarches de diminution d'activité.
Par ailleurs, nos managers ont été en première ligne pour maintenir les échanges, communiquer avec leurs équipes, mettre en œuvre les consignes du gouvernement, assurer la transmission d'information – dans les deux sens – entre le siège et le terrain. Il est essentiel de les soutenir en nous appuyant sur le réseau de délégués régionaux et leurs équipes.
Certains comportements managériaux m'ont impressionnée, comme le contact quotidien avec des collaborateurs fragiles et l'organisation de temps collectifs. Le maintien des relations humaines et du collectif du travail a été une clé précieuse pour affronter cette crise, et il le reste !



Inserm Transfert accentue ses efforts en santé numérique

Conforté dans sa mission par une évaluation externe très favorable en 2020, Inserm Transfert veut accélérer la création de start-up et intensifier ses partenariats avec le monde industriel. Une stratégie dans laquelle les technologies de santé numérique seront omniprésentes. Le point avec Pascale Augé, présidente du directoire d'Inserm Transfert.

Pascale Augé

Présidente du directoire d'Inserm Transfert

Pourquoi l'Inserm a-t-il confié à un comité d'experts indépendants une évaluation de ses activités ?

Pascale Augé : L'objectif était de bénéficier d'un regard externe, donc complémentaire de celui de nos instances de gouvernance. Inserm Transfert, qui est une filiale privée à 100 %, compte un directoire et un conseil de surveillance où, avec l'Inserm, siègent des personnalités issues du monde universitaire et de l'industrie. Nous sommes aussi suivis par un comité de pilotage, au titre de notre délégation de service public sur l'innovation et la valorisation des travaux de l'Inserm. Ces organes jouent leur rôle, mais ce que nous attendions de ce pool d'experts était différent. Nous souhaitions une analyse globale de nos activités et une appréciation de leur positionnement, ainsi qu'une réflexion sur notre stratégie pour les années à venir.

Quels sont les principaux enseignements tirés de cette évaluation ?

P. A. : Elle met en avant trois points forts. Premièrement, notre modèle économique est pertinent, car fondé sur une large palette de métiers. Inserm Transfert est présent sur tous les aspects de la valorisation, du dépôt des brevets à la création de start-up. Deuxième point, notre portefeuille de propriété intellectuelle est bien géré ; en particulier, nous avons internalisé pour partie la rédaction des brevets. Enfin, l'évaluation salue notre politique de création d'entreprises. Depuis 2010, Inserm Transfert a accompagné le lancement de plus d'une centaine de start-up, qui ont levé au total plus d'1,1 milliard d'euros.

Cette évaluation n'est-elle pas « trop » favorable ? Quelles sont vos marges de progrès ?

P. A. : Les experts ont été très positifs mais pas complaisants. Ils ont souligné aussi des points d'amélioration. Par exemple, nous devons être encore plus rapides dans la contractualisation avec les industriels, et créer davantage de start-up : 15 à 20 par an à terme, contre 10 aujourd'hui. Au-delà de ces constats, le rapport rappelle que la santé numérique devient un levier de création de valeur prioritaire. C'est un encouragement à accélérer nos efforts sur une thématique déjà très active chez nous depuis plusieurs années.

Concrètement, comment cette priorité va-t-elle se traduire ?

P. A. : Nous allons notamment mettre l'accent sur la création de start-up spécialisées en santé numérique. Beaucoup d'innovations sont fondées aujourd'hui sur l'accès aux données issues de cohortes, d'études longitudinales ou de banques d'échantillons. Exploitées avec des modèles innovants ou des outils d'intelligence artificielle, elles acquièrent une valeur que personne ne soupçonnait il y a encore dix ans. Nous voyons aussi émerger de plus en plus d'innovations « mixtes », alliant marqueurs biologiques moléculaires et algorithmes d'intelligence artificielle entraînés sur un jeu de données de patients.

Allez-vous d'abord chercher ces innovations au sein de l'Inserm ?

P. A. : Bien sûr. L'Inserm compte par exemple de nombreuses équipes de recherche en épidémiologie, par nature expertes en modélisation mathématique et en gestion de données. Il faut renforcer leur rôle pour que d'autres équipes en bénéficient. L'Institut gère aussi de nombreuses unités mixtes de recherche et à ce jour, Inserm Transfert ne travaille que sur un nombre d'unités défini avec ses partenaires. Afin de tisser de nouveaux liens et de mieux exploiter ces atouts, nous avons créé un poste de chargé de valorisation dédié aux sujets de santé numérique. Son rôle est de détecter les avancées prometteuses, de les protéger par des brevets ou des dépôts à l'Agence pour la protection des programmes (APP) et d'aider les équipes à cheminer vers une preuve de concept.

> « L'Inserm compte de nombreuses équipes de recherche en épidémiologie, par nature expertes en modélisation mathématique et en gestion de données »

Misez-vous sur de nouveaux partenariats pour développer la santé numérique ?

P. A. : Nous cherchons en permanence à renforcer nos liens avec les industriels de la santé et du numérique, en France et à l'international. L'idéal étant de conclure avec eux des alliances stratégiques qui impliquent durablement plusieurs équipes de part et d'autre, sur différents programmes de R&D. En parallèle, nous explorons d'autres types de partenariats, par exemple avec des associations de patients et de citoyens. Je suis convaincue qu'il y a là une nouvelle source d'innovation.

À plus longue échéance, nous commençons à préparer notre installation sur PariSanté Campus du Val-de-Grâce, dédié à la santé numérique avec nos partenaires : Inria, l'université Paris Sciences & Lettres, le Health Data Hub et l'Agence du numérique en santé. L'État va engager à terme 400 millions d'euros sur ce projet. J'espère que ce campus deviendra un site de référence, identifié par les investisseurs et industriels internationaux comme le bon endroit pour échanger, réfléchir et innover en santé digitale.

Inserm et Inria, une alliance à haut potentiel

L'Inserm et Inria ont lancé en 2020 un appel à manifestation d'intérêt (AMI) pour favoriser la création d'équipes communes, à l'interface du numérique et de la médecine. Une autre facette de la priorité donnée à la santé numérique.

« Il s'agit de développer des projets nés à l'initiative des chercheurs et qui obtiennent des résultats remarquables, explique Franck Lethimonnier, directeur de l'institut thématique Technologies pour la santé de l'Inserm. *À ce jour, il existe trois équipes communes Inserm-Inria, actives pour les plus anciennes depuis dix ans. Elles bénéficient d'une reconnaissance internationale pour leurs publications, leurs logiciels et leurs outils numériques, par exemple en neuroimagerie IRM pour l'étude de pathologies cérébrales et de fonctions cognitives. L'AMI de 2020 était une première, et a permis de constituer deux équipes supplémentaires. D'autres suivront en 2021 et en 2022, avec l'objectif d'arriver à 12 équipes communes. »*

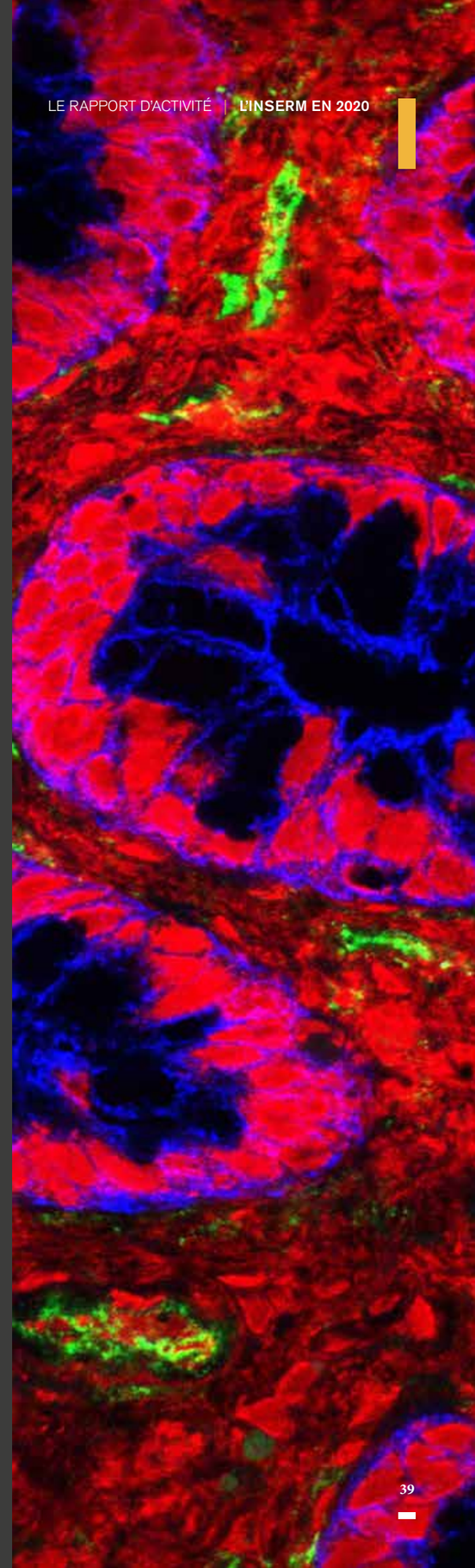
Les deux équipes projets Inserm-Inria constituées en 2020 sont particulièrement prometteuses. La première, basée à Marseille et composée de six chercheurs, développera des outils de modélisation sur les effets pharmacologiques et pharmacocinétiques de traitements en oncologie. La seconde, forte d'une vingtaine de scientifiques et installée à Paris, veut améliorer la gestion des données d'essais cliniques grâce à de nouveaux outils de biostatistique et d'intelligence artificielle.

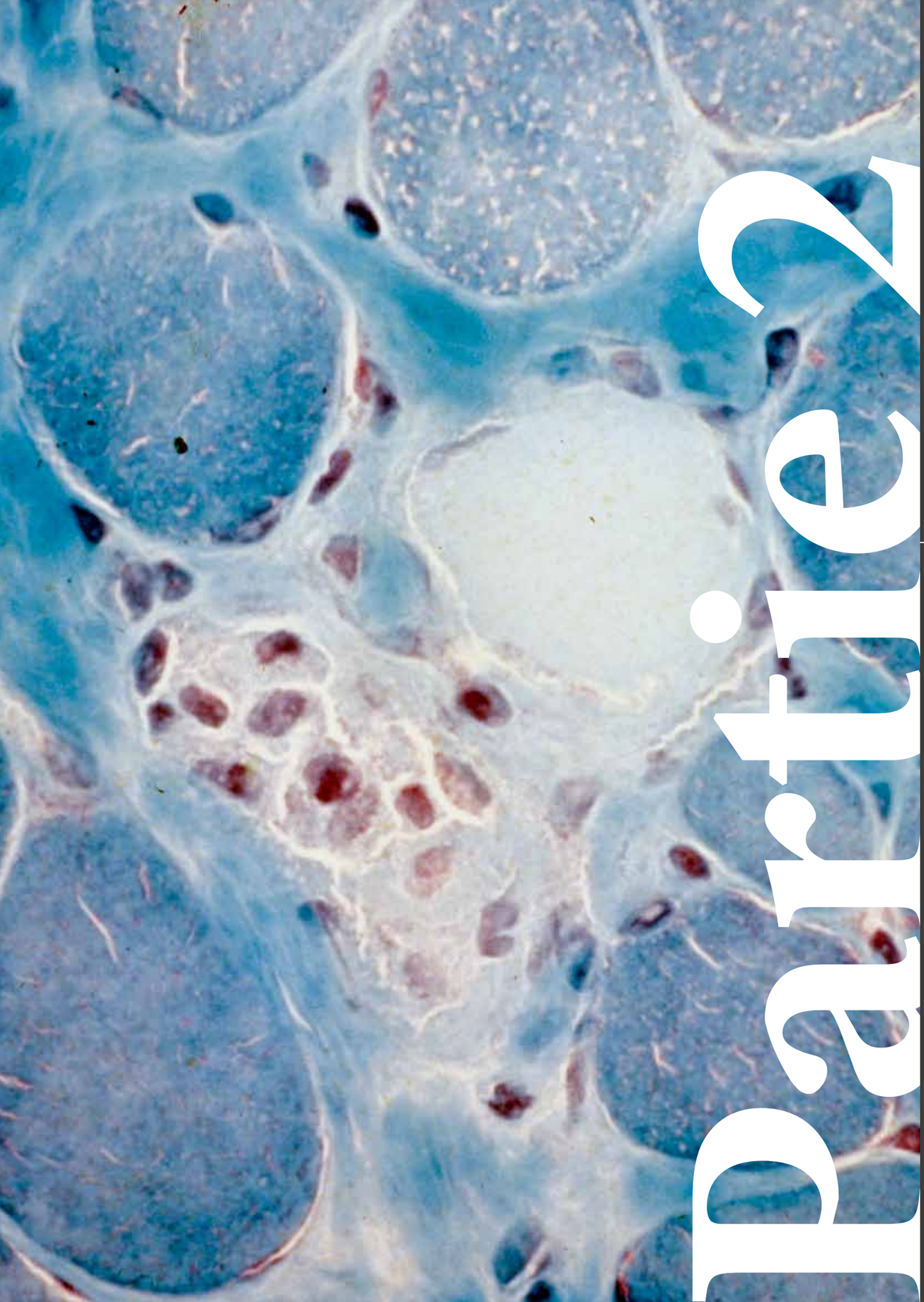
Des innovations issues à la fois du numérique et de la biologie

Au-delà de la nature des sujets abordés, la façon dont ces équipes fonctionneront suscite beaucoup d'espoirs. *« Ce n'est pas une équipe Inserm qui va chercher une compétence informatique, ou une équipe Inria qui s'adosse à des experts en biologie pour valider un outil,* explique Franck Lethimonnier. *Ce sont des scientifiques des deux domaines qui s'attaquent ensemble à des verrous informatiques et médicaux, pour faire émerger de nouvelles briques issues à la fois du numérique et de la biologie. »* Un exemple : pour mieux comprendre les effets d'une approche thérapeutique sur une pathologie, la recherche médicale a besoin de modèles biologiques multi-échelles : l'ADN, la cellule, la fonction, l'organe. Ces modèles seront nourris par des connaissances biologiques, des hypothèses sur certains aspects et des données expérimentales d'observation. Ils seront élaborés grâce à des outils d'apprentissage statistique ou de *deep learning.* Biologie et numérique sont étroitement imbriqués, d'un bout à l'autre de la chaîne. De plus, il faut que les chercheurs des deux domaines aient un regard critique sur la validité de ces modèles.

L'apport des outils de santé numérique

Autre illustration : il est trop tôt pour appliquer au corps humain complet le concept de « jumeau numérique », déjà présent dans l'industrie. Mais les efforts de recherche actuels pour développer des modèles pertinents peuvent être déclinés pour une fonction d'un organe, une interaction médicamenteuse… *« Nous allons vers de nouveaux outils de compréhension, d'usage et d'aide à la décision,* conclut Franck Lethimonnier. *Ils ont l'ambition d'aller plus en profondeur que ceux proposés aujourd'hui, et de s'intégrer aux usages du corps médical et des patients, ainsi qu'au parcours de soins. »*





Partie 2

Orientations stratégiques, projets internationaux et expertise

42 Au cœur du projet Protéome humain

46 Expertise collective Fibromyalgie : comprendre une maladie trop longtemps négligée

49 Atlas, un projet titanesque autour du lymphome

52 Horizon 2020 : succès pour les projets européens de l'Inserm

55 Sapris : un autre regard sur la crise sanitaire

60 L'Inserm au pilotage du consortium européen CARE contre la Covid-19

63 Diagnostiquer, traiter et accompagner les patients atteints de diabète atypique

Au cœur du projet **Protéome humain**

Le consortium international Human Proteome Project (HPP) a été lancé il y a environ dix ans. Son but ? Partir sur les traces du protéome, l'ensemble des protéines produites par le corps humain, dont une première carte a été publiée en 2020. La France y participe à travers l'Inserm, l'Infrastructure française de protéomique (ProFI) établie à Grenoble, Toulouse et Strasbourg, et la plateforme Protim de Rennes. Retour sur cette aventure avec Charles Pineau, directeur de recherche Inserm à la tête de Protim et coordinateur de la contribution française au HPP.

Charles Pineau

Directeur de Protim et coordinateur
de la contribution française au HPP

Quel est l'objectif du projet Protéome humain ?

Charles Pineau : Son ambition est de cartographier le protéome humain, ce qui implique d'identifier toutes les protéines que notre organisme est capable de produire. Nous estimons qu'il y aurait près de 20 000 gènes codants, mais le nombre de protéines qui y sont associées est bien plus important ! En dix ans, nous en avons d'ores et déjà identifié 18 357. Grâce à ces résultats, nous avons publié en novembre 2020 la première carte au monde du protéome humain, couvrant plus de 90 % de celui-ci. Il nous reste donc à découvrir très exactement 1 421 protéines dont nous suspectons l'existence. Aux côtés de ce premier sous-projet, baptisé C-HPP, dédié à l'identification des protéines, un second sous-projet, B/D-HPP, s'intéresse aux fonctions biologiques des protéines et à leurs liens avec les pathologies humaines.

Quelles informations nouvelles ce projet apporte-t-il, notamment par rapport au projet de séquençage de nos gènes, achevé en 2003 ?

C. P. : Le Human Proteome Project répond aux questions laissées en suspens par le Human Genome Project. Il y a 20 ans, lorsque ce dernier a été lancé, la communauté scientifique s'est autorisée à rêver : une fois le séquençage intégral de nos gènes réalisé, nous pourrions associer tel et tel gène à une fonction biologique précise, et tout connaître des maladies humaines. C'était surtout une façon de parler. En réalité, ce n'est pas le gène qui porte la fonction, mais la protéine ! Pour mieux se représenter les conséquences de ce fait fondamental, il suffit de comparer l'Homme et la souris : nous possédons à peu près le même nombre de gènes, mais les protéines codées par ces gènes sont bien différentes d'une espèce à l'autre. C'est pour cette raison que nous sommes si différents des rongeurs d'un point de vue phénotypique. Autre point important : un gène ne code pas pour une protéine unique, mais sept protéines différentes en moyenne chez l'Homme ! Dès lors, séquencer le génome ne suffit pas. Si nous voulons être capables un jour de décrire finement les mécanismes des différentes fonctions du corps humain, la façon dont les protéines interagissent, leur implication dans telle ou telle voie métabolique ou dans le développement de certaines maladies, le protéome doit être parfaitement identifié.

Quelles avancées technologiques ont permis le lancement du HPP ?

C. P. : Le HPP est intrinsèquement lié au développement de la spectrométrie de masse, une technique d'analyse qui permet de détecter des molécules en fonction de leur masse, et à partir de cette information, de déterminer leur structure chimique. À la fin des années 1990, le seul moyen de connaître les protéines était le séquençage d'Edman, une technique lourde, onéreuse et pas toujours couronnée de succès. Un changement d'échelle s'avérait nécessaire. À la même époque, une publication de Peter Roepstorff a montré que l'on pouvait identifier les protéines par spectrométrie de masse. L'une des plus grandes revues scientifiques n'y croyait pas vraiment et son éditeur avait rejeté le manuscrit avec la mention : *« Votre approche n'a aucun avenir »* ; à cette époque, la spectrométrie était une affaire de chimistes, mais pas encore de biologistes.

Quand cette dynamique a-t-elle changé ?

C. P. : Tout s'est accéléré en 2010, lors du 9e congrès annuel de la Human Proteome Organization (HUPO). Un palier décisif venait d'être atteint : grâce à des avancées technologiques successives, il était possible de voir des protéines présentes à seulement quelques milliers de copies dans un échantillon – par exemple des facteurs de transcription, qui sont des protéines nécessaires à l'initiation ou à la régulation de la transcription des gènes. La technologie semblait prête et Mark Baker, un chercheur australien à l'époque président de l'HUPO, a proposé aux scientifiques présents au congrès de se lancer officiellement dans la caractérisation du protéome.

Comment le travail colossal d'identification du protéome humain s'est-il organisé au sein de la communauté internationale des chercheurs impliqués ?

C. P. : C'est l'HUPO qui a pris la direction de cette collaboration. Nous nous sommes inspirés de la répartition du travail qui avait été mise en œuvre pour le séquençage du génome humain : à chaque pays, un chromosome. La France, par exemple, s'est chargée du chromosome 14. Cela ne veut pas dire que d'autres pays ne travaillent jamais sur ce chromosome, mais c'est la France qui a pour mission de synthétiser les informations le concernant, au niveau international. Les données relatives au chromosome 1 sont traitées par la Chine, le chromosome 2 est géré par Taïwan, le chromosome 3 par le Japon, et ainsi de suite pour l'ensemble des 25 chromosomes étudiés, à savoir les 22 chromosomes autosomaux, les deux chromosomes sexuels X et Y, ainsi que le matériel génétique contenu dans les mitochondries.

HPP
Consortium international
Human Proteome Project

Pour étudier le chromosome 14, la France s'est appuyée sur des échantillons de cellules germinales et de spermatozoïdes humains. Pourquoi vous êtes-vous intéressé à ceux-ci en particulier ?

C. P. : Toutes les cellules de notre organisme expriment un ensemble de protéines identiques, ainsi que des protéines spécifiques à chaque type cellulaire : les cellules de notre épiderme, par exemple, n'ont pas vocation à produire les mêmes protéines que nos cellules musculaires. Au début du projet, l'existence de 70 à 80 % des protéines avait été confirmée. Plus précisément, on les avait déjà observées. Où chercher ce que nous appelons les « protéines manquantes », ces protéines dont on soupçonne l'existence sans pouvoir la démontrer ? Sans doute provenaient-elles pour la plupart d'organes ou de types cellulaires bien particuliers. C'est le cas du testicule, un organe que je connais bien puisque je l'étudie depuis le début de ma carrière, il y a presque trente ans. C'est là que se déroule la spermatogenèse, c'est-à-dire les processus permettant, à partir de cellules dites « germinales », de produire les spermatozoïdes, les gamètes mâles haploïdes. Or, cette spermatogenèse est conditionnée par l'activation et l'inhibition de milliers de gènes et de protéines, dont certains sont spécifiques au testicule et en particulier aux cellules germinales post-méiotiques. Le testicule était donc un organe prometteur pour découvrir de nouvelles protéines et le choix du spermatozoïde s'imposait comme une évidence.

> « Nous allons étendre nos travaux à d'autres organes de la sphère de reproduction »

Quels sont les résultats marquants de la contribution française au HPP ?

C. P. : Depuis 2015, notre équipe, qui réunit des scientifiques de quatre plateformes françaises, publie chaque année un article dans le *Journal of Proteome Research* où nous décrivons l'avancée de nos découvertes. Progressivement, le *dark proteome,* qui regroupe les protéines encore non identifiées, est mis à jour : pour l'instant, nous sommes parvenus à caractériser plus de 300 protéines manquantes à partir du spermatozoïde. Il peut sembler étonnant que l'on « soupçonne » ainsi l'existence de protéines avant même d'avoir mis le doigt dessus, mais des indices existent bel et bien. Parfois, nous connaissons un transcrit (un ARN), mais pas la protéine dans laquelle il doit être traduit. Parfois, on repère une homologie avec d'autres espèces – par exemple une protéine identifiée chez la souris, qui théoriquement devrait exister chez l'Homme. Enfin, on peut supputer l'existence d'une protéine grâce à la modélisation génétique, laquelle permet de prédire quelles protéines pourraient être associées à un gène.

Comment ce projet colossal est-il financé depuis son lancement, il y a près de dix ans ?

C. P. : Les financements dépendent des pays participants. Certains, comme la Chine, la Russie, la Corée du Sud, l'Australie, ont été soutenus au niveau national et de façon très importante. Cela n'a pas été le cas de la France, qui ne finance pas directement le fonctionnement du projet HPP. Néanmoins, mon salaire et celui de mes collègues sont pris en charge par l'Inserm ou par d'autres établissements publics à caractère scientifique et technologique (EPST) au titre des activités de recherche que nous menons dans nos laboratoires respectifs, dans mon cas à l'Institut de recherche en santé, environnement et travail (Irset) de Rennes affilié à l'Inserm. Le matériel de la plateforme Protim, qui fait partie de Biogenouest, le réseau de plateformes technologiques du Grand Ouest en sciences du vivant et de l'environnement, et sur lequel nous menons nos recherches, a été financé par la région Bretagne et le groupement d'intérêt scientifique IBiSA, qui coordonne la politique nationale de labellisation et de soutien aux infrastructures de biologie, santé et agronomie. Mais pour ce qui est de notre participation active à HPP, c'est-à-dire le travail de recherche et le financement de nos déplacements aux réunions annuelles de l'HUPO où se rassemblent tous les collaborateurs du projet, nous ne recevons aucune aide française.

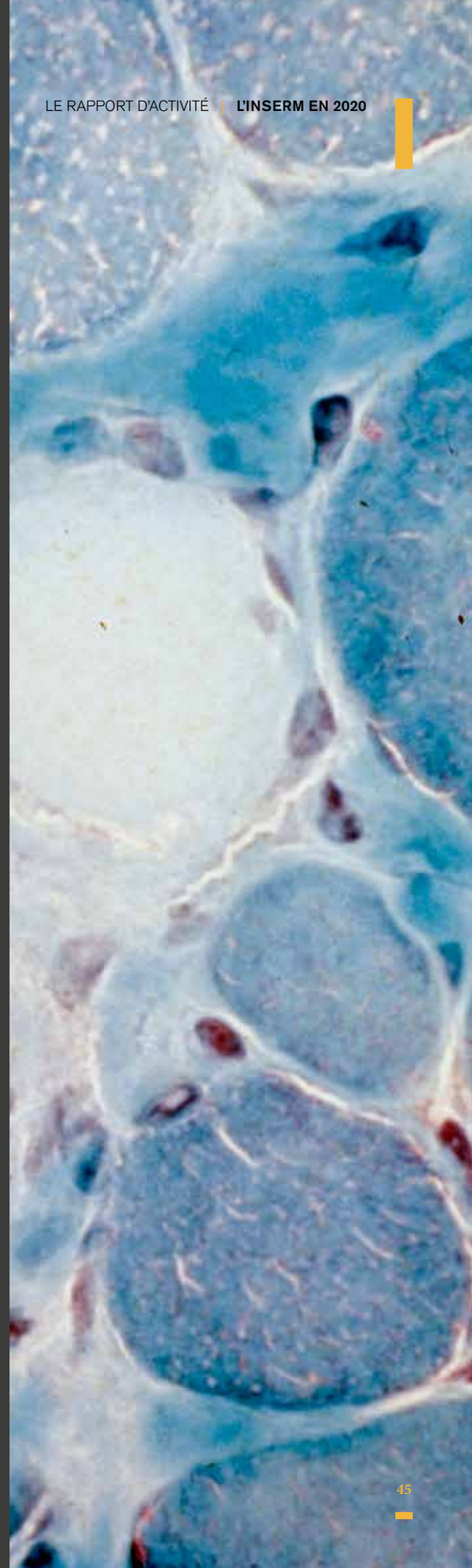
Peut-on espérer de nouveaux projets à venir pour l'équipe France du HPP ?

C. P. : Oui, nous allons étendre nos travaux à d'autres organes de la sphère de reproduction. Nous continuons nos recherches sur les récepteurs olfactifs présents sur les spermatozoïdes, qui leur permettent de se diriger par chimiotactisme vers l'ovule. Ces récepteurs existent chez la souris, mais on ne les trouve pas chez l'Homme, sans doute parce qu'ils sont présents en très petite quantité – peut-être pas plus de 10 à 11 copies par spermatozoïde. L'Australie s'est attelée au même problème, à ceci près qu'elle cherche la trace de ces récepteurs sur une cible bien différente… les cellules du nez.

La France dans le projet HPP

Le projet Human Proteome Project (HPP), coordonné par la Human Proteome Organization (HUPO), réunit 50 groupes de travail issus de 25 pays différents. Baptisée Chromosome 14 team, la contribution française fait intervenir ProFI, l'infrastructure nationale de protéomique, qui s'organise autour de trois plateformes protéomiques (Grenoble, Strasbourg et Toulouse), et Protim, également plateforme protéomique, basée à Rennes. *« Lorsque HUPO a lancé le HPP en 2010, l'infrastructure nationale de protéomique, ProFI, venait tout juste de voir le jour en France. Nous avions les ressources à la fois matérielles et humaines pour nous lancer dans ce projet, c'était un timing parfait »,* raconte Yves Vandenbrouck, chercheur au CEA, au sein du laboratoire Biologie à grande échelle (BGE) à Grenoble. Leur collègue rennais, Charles Pineau, participait également à toutes les réunions de lancement de ce projet en tant que président de la Société française de protéomique et a lui aussi rejoint l'aventure avec son équipe. *« Ces quatre structures ont une bonne complémentarité,* explique le scientifique. *À Grenoble, nous sommes spécialisés dans les outils logiciels, les analyses numériques, le traitement de données. Strasbourg est expert en protéomique ciblée, ils ont des capacités d'analyse de complexes protéiques. Toulouse a de grandes compétences en préparation des échantillons et fait aussi de la protéomique quantitative et qualitative. À Rennes, Protim est spécialiste de l'imagerie par spectrométrie de masse, ce qui permet de reconstituer les tissus en 3D. Ils sont aussi experts des organes reproducteurs masculins qui servent de base à nos recherches car, avec le sperme, ce sont des tissus prometteurs pour trouver de nouvelles protéines. »*

Une diversité qui, outre l'identification de 300 protéines manquantes, a permis de pousser plus loin les standards de recherche : chacun des groupes de travail dispose de ses propres méthodes pour traiter les échantillons reçus, les fractionner, les enrichir, les analyser par électrophorèse… *« C'est une plus-value : Grenoble va ainsi voir des données que Toulouse et Strasbourg ne voient pas, et inversement. En partageant nos informations, nos protocoles, nos retours d'expérience, nous avons pu élaborer une liste de bonnes pratiques sur la façon d'interpréter nos résultats et de les valider, par exemple comment calculer les faux positifs, harmoniser des données… Ces bonnes pratiques sont aujourd'hui devenues un des standards communs du projet HPP, adopté par les autres groupes »,* illustre Yves Vandenbrouck. Biologistes, chimistes, physiciens, biochimistes dédiés à la préparation d'échantillons, informaticiens et statisticiens pour le traitement de données, bioinformaticiens et cliniciens pour interpréter les résultats : multidisciplinaire, le projet HPP a rassemblé jusqu'à une vingtaine de personnes en France, dont une dizaine sont encore très actives.



Expertise collective Fibromyalgie : comprendre une maladie trop longtemps négligée

En octobre 2020 paraissait l'expertise collective sur la fibromyalgie. Commandé par la Direction générale de la santé, ce document consiste en un bilan des connaissances scientifiques actuelles sur ce syndrome – chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent. En quoi l'Inserm est-il particulièrement compétent pour réaliser ce type de travail ? Pourquoi une expertise sur la fibromyalgie est-elle éminemment nécessaire, et si attendue ? Réponses.

La fibromyalgie est un syndrome qui, hélas, demeure encore assez nébuleux. La maladie se manifeste par une douleur chronique diffuse, associée à plusieurs autres symptômes invalidants : fatigue, troubles du sommeil et de l'humeur, troubles cognitifs, perte de la forme physique… Lesquels peuvent fortement nuire à la vie professionnelle, sociale et privée des malades, qui sont plus d'un million en France. Or, les causes physiologiques de ce syndrome restent mal définies. Il n'existe à ce jour aucun marqueur biologique spécifique connu qui permettrait de le diagnostiquer de façon objective. Enfin, son traitement vise souvent les symptômes, et non le trouble lui-même. D'où la demande formulée par la Direction générale de la santé : réaliser le bilan des connaissances sur la fibromyalgie, à travers une revue des articles scientifiques publiés.

L'Inserm était tout indiqué pour une telle mission. Et pour cause : depuis presque 30 ans, l'Institut est doté d'un service dédié à ce type d'exercice : le pôle Expertises collectives, rattaché à l'institut thématique Santé publique. Fibromyalgie en 2020, mais aussi essais nucléaires et santé en 2021, traitements des maladies chroniques par l'activité physique en 2019, déficiences intellectuelles en 2016… : le pôle a déjà mené plus de 80 expertises. *« Composé de six scientifiques issus de divers domaines concernant la santé humaine travaillant principalement sur commande des ministères (de la Santé, des Sports…), notre pôle contribue par une analyse critique de la littérature scientifique – réalisée de façon collégiale et multidisciplinaire avec l'appui d'experts externes – à fournir des repères fiables et utiles à la construction des politiques en santé publique »,* développe Laurent Fleury, responsable du pôle.

Une méthode bien rôdée

Pour mener à bien sa mission, le pôle Expertises collectives applique une méthode désormais bien rôdée, qui comprend cinq grandes étapes : *« une discussion avec le commanditaire pour dégager les points à traiter ; la recherche et la classification des études scientifiques publiées sur le sujet ; la formation d'un groupe d'experts indépendants issus de différentes disciplines, capables d'analyser ces travaux ; l'organisation d'une quinzaine de réunions annuelles où chaque expert fait une synthèse critique de ce qu'il a lu ; et enfin l'écriture du document, sa relecture croisée et son impression »,* détaille Laurent Fleury.

Concernant spécifiquement l'expertise sur la fibromyalgie, *« sa production a nécessité 17 experts de divers domaines (algologie, médecine physique et de réadaptation, neurosciences, pharmacologie, sociologie…), 1 600 travaux publiés ces dix dernières années, et pas moins de quatre ans,* chiffre Sophie Nicole, chercheuse Inserm à l'Institut de génomique fonctionnelle de Montpellier et coordinatrice de l'expertise. *Constitué au total de plus de 900 pages et de 18 chapitres d'analyse, cet ouvrage est le plus volumineux portant sur ce syndrome disponible en France. »*

Une expertise attendue de longue date

L'expertise collective sur la fibromyalgie était très attendue depuis plusieurs années, par différents acteurs : *« les associations de patients, les médecins, les chercheurs et les décideurs de santé publique »,* liste Laurent Fleury. Côté associations de patients, *« qui ont beaucoup œuvré pour que le ministère de la Santé commande ce travail »,* l'actualisation et le bilan des données scientifiques sur la fibromyalgie s'avéraient éminemment nécessaires, notamment *« pour que leur handicap et leurs difficultés au quotidien soient enfin reconnus »,* souligne Sophie Nicole. En outre, *« l'analyse des avancées réalisées ces dix dernières années dans la compréhension des mécanismes à l'origine de la fibromyalgie indique que celle-ci ne peut plus être considérée comme un syndrome "médicalement non expliqué" ou une "maladie imaginaire" qui résiderait uniquement dans la tête du patient, mais comme une maladie à part entière, potentiellement liée à des anomalies biologiques »,* explique Didier Bouhassira, neurologue à l'hôpital Ambroise-Paré à Boulogne-Billancourt et co-auteur de l'expertise.

> « La fibromyalgie ne peut plus être considérée comme un syndrome "médicalement non expliqué" ou une "maladie imaginaire" »

En effet, grâce au développement des techniques d'imagerie cérébrale à partir des années 2000, il est apparu que la fibromyalgie pouvait s'expliquer par une défaillance au niveau des voies cérébrales impliquées dans la perception et la modulation de la douleur, et peut-être par des atteintes périphériques au niveau des fibres A-delta et C (petites fibres nerveuses qui conduisent l'influx douloureux des organes à la moelle épinière) et/ou des muscles, comme une diminution de la densité de capillaires sanguins. *« Le fait que ces conclusions soient formulées dans une expertise estampillée Inserm, un institut reconnu pour son sérieux et sa compétence dans le domaine de la recherche médicale, est très important pour les patients : cela contribue à graver dans le marbre la réalité de leur maladie »,* commente Sophie Baudic, neuroscientifique à l'hôpital Ambroise-Paré, également co-auteure de l'expertise.

Les hommes plus touchés que ce que l'on pensait

L'élaboration de l'expertise collective Inserm était également importante pour combler un autre manque : une vision épidémiologique globale de la fibromyalgie. Un préambule indispensable pour mieux appréhender qui est touché, et ainsi mieux orienter l'attention diagnostique des médecins. Ici, l'expertise conclut que la fibromyalgie concernerait entre 2 et 4 % de la population adulte au total. À titre de comparaison, le diabète de type 2 (le plus fréquent) touche 5 % de la population en France, selon l'agence Santé publique France. La fibromyalgie est donc loin d'être rare… De plus, si les chiffres avancés jusqu'alors annonçaient un rapport femmes/hommes touchés largement en défaveur de la gent féminine (4 femmes pour 1 homme, selon le portail d'information Orphanet de l'Inserm), le ratio issu de travaux plus récents s'avère beaucoup plus faible : environ 2 femmes pour 1 homme. *« Ceci indique que les hommes sont également touchés, et qu'il faut écouter avec attention les plaintes que l'on pourrait rapporter aux symptômes de la fibromyalgie chez eux aussi. De quoi contribuer à un diagnostic plus précoce chez ces derniers »,* constate Sophie Nicole.

> « La fibromyalgie concernerait entre 2 et 4 % de la population adulte au total »

Côté médecins et décideurs en santé publique, la nouvelle expertise répond à un autre besoin criant : disposer d'un point actualisé sur la prise en charge la plus efficace de la maladie. *« Après analyse de toutes les recommandations internationales dans ce domaine, il ressort que le traitement de première ligne n'est pas médicamenteux. Il doit reposer sur l'activité physique et les thérapies multidisciplinaires adaptées aux symptômes du patient, et dispensées par différents spécialistes : un algologue pour soulager la douleur, un spécialiste en cas de troubles du sommeil, un psychologue pour le suivi d'une psychothérapie et également des intervenants dans le domaine socio-professionnel, comme le médecin du travail ou un assistant social »,* résume Gisèle Pickering, pharmacologue spécialiste de la douleur à Clermont-Ferrand, également co-auteure de l'expertise. Concernant les traitements médicamenteux, les experts soulignent l'importance de *« prévenir le mésusage »,* notamment en ne prescrivant pas d'opioïdes contre les douleurs intenses caractéristiques de la fibromyalgie.

Une expertise indispensable pour les chercheurs

Enfin, en ce qui concerne les chercheurs, les conclusions de l'expertise collective étaient essentielles pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la maladie, et identifier les axes de recherche qui restent à explorer. *« Comme toutes les expertises collectives de l'Inserm, ce rapport donne – outre les recommandations de traitements et d'action – des recommandations de recherche »,* souligne Laurent Fleury. La nouvelle expertise encourage entre autres à identifier des biomarqueurs ; à explorer la douleur chronique diffuse dans de grandes cohortes françaises, notamment pédiatriques, pour mieux définir l'histoire de la fibromyalgie par un suivi longitudinal des patients ; et enfin à évaluer l'impact socioéconomique de la maladie.

Lors du colloque virtuel de restitution de l'expertise collective, organisé le jour de sa publication pour présenter ses conclusions et ses recommandations, plus de 1 100 personnes se sont connectées. Parmi elles : des patients, des médecins et des chercheurs, mais aussi des agents administratifs, des journalistes et des enseignants. *« C'était l'un des plus grands colloques de ce type organisés jusque-là par l'Inserm »,* se réjouit Sophie Nicole. Une preuve – s'il en fallait encore – des attentes de la société sur ce sujet de santé publique extrêmement complexe, qui sera, on l'espère, entièrement éclairci au cours des prochaines années.

Atlas, un projet titanesque autour du lymphome

Mieux comprendre et caractériser les lymphomes les plus courants pour apporter des solutions thérapeutiques : telle est l'ambition d'Atlas, un projet de grande ampleur mêlant acteurs privés et publics. Deux équipes Inserm du Centre d'immunologie de Marseille-Luminy, sous tutelle Inserm, CNRS et Aix-Marseille Université, y participent. L'une est dirigée par Sandrine Roulland et Bertrand Nadel. Les deux chercheurs expliquent les particularités de ce projet unique.

➢ **Sandrine Roulland et Bertrand Nadel**

Chercheurs, Centre d'immunologie de Marseille-Luminy, équipe Instabilité génomique et hémopathies humaines

En quoi consiste Atlas ?

Bertrand Nadel : L'objectif d'Atlas est, d'une part, de mieux décrypter l'hétérogénéité des lymphomes – c'est-à-dire les cancers du système lymphatique dans lequel circulent les cellules du système immunitaire – afin d'identifier des biomarqueurs permettant de faire un pronostic fiable. D'autre part, il s'agit de caractériser les clones précurseurs, également nommés « cellules souches cancéreuses », qui peuvent donner naissance à des cellules qui sont à l'origine des rechutes. Enfin, Atlas ambitionne de définir de nouvelles cibles thérapeutiques.

Sandrine Roulland : Nous nous intéressons aux deux sous-types de lymphomes les plus fréquents : le lymphome folliculaire et le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB). Le premier est indolent, c'est-à-dire qu'il évolue dans 80 % des cas de manière lente et progressive sur plusieurs années et est particulièrement sujet aux rechutes. Parmi les lymphomes folliculaires, certains peuvent se transformer en LDGCB. Il s'agit du sous-type le plus fréquent, et malheureusement, le plus agressif. Il est généralement associé à un mauvais pronostic.

> « La technologie *single cell* microfluidique permet d'analyser jusqu'à 10 000 cellules en une seule expérience »

Qu'est-ce qui a motivé le lancement du projet ?

B. N. : Nous travaillons sur l'oncogenèse du lymphome folliculaire depuis plus de 20 ans. C'est une entité extrêmement hétérogène dans sa présentation clinique, sa réponse à la thérapie, son évolution « asymptomatique » sur plusieurs dizaines d'années, l'ensemble des mutations de la tumeur (le paysage oncogénique), ses caractéristiques fonctionnelles et sa dynamique cellulaire. L'hétérogénéité ne se retrouve pas seulement entre patients, mais aussi au sein de la tumeur d'un même patient. Il y a quelques années, il nous est paru évident que l'analyse, notamment fonctionnelle, du *bulk* tumoral, c'est-à-dire de l'ensemble des cellules formant la masse tumorale, n'était plus appropriée. Pour comprendre leur fonction dans leur hétérogénéité, il était devenu nécessaire d'analyser ces lymphomes cellule par cellule, via la technologie dite « en cellule unique » (*single cell*).

Le moment était propice car Pierre Milpied, qui dirige aujourd'hui une équipe Inserm au Centre d'immunologie de Marseille-Luminy et est également partenaire du projet Atlas, revenait alors d'un post-doc aux États-Unis, au cours duquel il s'était familiarisé avec cette technologie. Nous disposions donc des connaissances scientifiques et du savoir-faire technologique pour nous engager dans le décryptage du lymphome – par le prisme de l'analyse dynamique et fonctionnelle en cellule unique.

Quelle est la particularité de cette technologie ?

S. R. : La technologie *single cell* microfluidique utilisée par l'équipe permet d'analyser jusqu'à 10 000 cellules en une seule expérience. Elle fournit un résultat transcriptomique – c'est-à-dire qu'elle permet de connaître les gènes exprimés – pour chaque cellule individuellement, plutôt que de fournir une moyenne de l'ensemble de la tumeur. Ainsi, nous sommes capables de collecter une quantité nettement plus importante de données à une échelle bien plus petite, ce qui offre une analyse beaucoup plus fine de la tumeur et de son environnement. Nous travaillons sur des cellules vivantes – plus précisément des suspensions ganglionnaires – que nous séparons individuellement avant analyse, ce qui permet de connaître le niveau d'expression de chaque gène au sein de chaque cellule. En outre, pour un lymphocyte B, nous analyserons l'évolution du répertoire antigénique, c'est-à-dire son récepteur de surface, en lien avec le transcriptome de la cellule. Ainsi, nous espérons détecter des données permettant de prédire d'éventuelles rechutes du patient et l'agressivité du cancer.

En analysant toutes les cellules vivantes d'un échantillon ganglionnaire, nous nous intéressons aussi au microenvironnement tumoral, c'est-à-dire aux cellules qui entourent la tumeur. C'est important, car ces cellules communiquent avec la tumeur en permanence. Elles peuvent également être recrutées et rééduquées par les cellules du lymphome, qui en tirent un avantage. Enfin, les cellules du microenvironnement peuvent sécréter des facteurs (cytokines, chimiokines) ou établir des interactions qui contribuent à la prolifération de la tumeur. La tumeur, en retour, peut induire le développement de cellules qui empêchent le système immunitaire d'agir. L'un des principes de l'immunothérapie est d'ailleurs de changer les propriétés fonctionnelles de ces cellules dans le but de restaurer l'immunité antitumorale naturelle du corps.

Cette nouvelle technologie doit apporter son lot de défis…

B. N. : En 2015, quand nous avons commencé à tester l'analyse par cellule unique, cette technologie n'était pas facile à utiliser. Une longue période de transition a été nécessaire pour adapter la technologie et les pipelines d'analyse bioinformatique à nos questions. Depuis, les développements se sont accélérés. Je n'ai jamais vu une technologie évoluer aussi vite ! Le temps de mettre en place les dernières avancées technologiques au laboratoire, des améliorations considérables avaient été publiées et nous obligeaient à remettre en question notre approche. Pour un programme de l'ampleur d'Atlas, il est pourtant nécessaire de fixer la méthodologie et l'approche technologique une bonne fois pour toute.

Celles-ci doivent être constantes sur toute la durée du projet, afin de pouvoir les déployer pour traiter les données en haut débit. Outre les questions méthodologiques, de nouvelles interrogations surgissent concernant le stockage, le partage et le traitement des données. Avec environ 2 000 cellules par échantillon et 2 000 gènes par cellule, nous traitons une échelle d'analyse de 800 millions de points d'analyse. C'est une échelle de *big data* dont nous ne sommes pas familiers. Il est donc nécessaire de développer les solutions techniques au fur et à mesure de l'avancée du projet.

S. R. : Nous avons créé tout un pan d'analyse bioinformatique indispensable à l'exploitation de ces données, afin de leur donner un sens permettant de caractériser l'hétérogénéité des tumeurs que l'on étudie. Pour cela, notre équipe comporte quasiment autant de bioinformaticiens que de biologistes. C'est un projet très intégré, dont nous avons aussi bien développé les aspects méthodologiques qu'analytiques.

B. N. : Aujourd'hui, il ne faut pas un bioinformaticien par équipe, mais un ou deux par projet, au sein de l'équipe ! Demain, le facteur limitant sera de trouver les bons informaticiens et de les stabiliser dans les équipes. Ils doivent être formés et recrutés en masse au niveau institutionnel.

D'où viennent les échantillons dont vous disposez ?

S. R. : Ils sont principalement issus d'une banque de cellules vivantes provenant d'échantillons de lymphomes. Elle a été mise en place par l'Institut Carnot CALYM, l'un des partenaires du projet, dont notre équipe est membre. Cette collection CeVi (cellules viables) est très précieuse, car pour l'analyse en cellule unique, il faut des cellules vivantes ! Le lymphome étant une pathologie ganglionnaire solide, l'accès à des prélèvements biologiques dissociés (où les cellules sont séparées) et conservés demande une importante logistique, qui n'est pas réalisée en routine hospitalière. De plus, chaque échantillon s'accompagne d'annotations anatomopathologiques et cliniques très précieuses, par exemple sur le suivi du patient avant et après prélèvement, sur la survenue de rechute, la résistance aux traitements…

B. N. : Lors de nos premières expériences en cellules uniques sur quelques patients, qui ont permis d'établir la preuve du concept de l'utilité de cette approche pour répondre à nos questions, nous avons réalisé l'ampleur de ce que devait devenir le projet Atlas. Pour autant, Atlas ne se limite pas à une simple description des lymphomes par le spectre du *single cell.* Ces données vont ensuite nous permettre d'effectuer des analyses afin de répondre aux questions précises que nous avons définies, mais la façon dont nous collectons ces données est non biaisée, c'est-à-dire sans a priori sur les réponses attendues.

Quels sont les différents partenaires de ce projet ?

B. N. : Deux équipes Inserm du Centre d'immunologie de Marseille-Luminy sont impliquées, la nôtre et celle de Pierre Milpied, en collaboration avec un partenaire industriel : Celgene [acquis depuis par Bristol-Myers Squibb, ndlr.]. C'est avec le Cancéropôle Provence-Alpes-Côte d'Azur que le projet a été initié, grâce à un programme de financement de l'innovation (EmA). Il a pour objectif de réduire les risques inhérents aux premières étapes de collaboration entre un laboratoire académique et un industriel, via un investissement financier pour la phase de preuve de concept. Le montage contractuel public-privé était très innovant, et notre laboratoire a pu bénéficier de toute l'expertise et la professionnalisation de l'institut CALYM (consortium pour l'accélération de l'innovation et de son transfert dans le domaine du lymphome en partenariat industriel) et d'Inserm Transfert dans l'accompagnement, la contractualisation et le déploiement du projet après la preuve de concept. J'ai beaucoup apprécié la coopération inédite de tous ces acteurs, et voudrais souligner que la réussite d'Atlas démontre le bénéfice du rapprochement des trois différentes structures – une cellule de valorisation institutionnelle, un cancéropôle, un institut Carnot – sous l'égide du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation et de celui des Solidarités et de la Santé. La synergie de ces acteurs a été un atout majeur pour la mise en place de ce grand programme de recherche fondamentale et translationnelle public-privé et doit nous encourager à formaliser cette approche.

> **CALYM**
> Consortium pour l'accélération de l'innovation et de son transfert dans le domaine du lymphome en partenariat industriel

Est-ce courant que les industriels s'engagent aussi loin en amont des projets ?

B. N. : Non, c'est assez rare, mais l'acculturation réciproque est aujourd'hui acquise : l'intégration des segments découverte-innovation-transfert apparaît aujourd'hui comme une nécessité stratégique à tous les acteurs, académiques comme industriels. Le partenaire industriel prend part au risque de la recherche précoce tandis que le partenaire académique s'engage avec lui dans les phases translationnelles. C'est ce que j'appelle l'*open innovation :* les deux partenaires public et privé impliquent des ressources humaines et intellectuelles, apportent les expertises propres à leur sphère de compétence, échangent, s'enrichissent… et récoltent tous deux les fruits de ce partenariat.

Horizon 2020 : succès pour les projets européens de l'Inserm

Le programme-cadre européen de recherche Horizon 2020 s'achève, le programme Horizon Europe 2021-2027 démarre. L'Inserm a confirmé sa place de leader européen dans la réussite aux appels à projets concernant le domaine biomédical. La communauté des chercheurs est désormais prête à relever les nouveaux défis de l'espace européen de la connaissance et de l'innovation.

Barbara Garmy-Susini

Coordinatrice de Theralymph

L'année 2020 fut la dernière du programme-cadre Horizon 2020. Ce vaste programme de recherche et d'innovation de l'Union européenne, lancé en 2014, a orienté les financements sur trois priorités : l'excellence scientifique, le développement industriel et les défis sociétaux. Le montant dépensé sur la période 2014-2020 a atteint 85 milliards d'euros, au sein desquels le défi Santé, évolution démographique et bien-être a représenté environ 7 milliards. Une manne pour la recherche académique, première bénéficiaire de l'ambition européenne.

À cette occasion, l'Inserm a affirmé son leadership sur la recherche biomédicale en Europe. *« Nous sommes n° 1 dans le nombre de projets obtenus au sein du défi Santé sur l'ensemble de l'exercice, loin devant l'University College London, l'université d'Oxford ou le centre Érasme,* explique Guillaume Fusai, responsable du pôle Europe de l'Inserm. *L'Inserm a capté 2,67 % du financement européen de la recherche en santé, alors que ce chiffre n'était que de 1,97 % lors du 7e programme-cadre qui avait précédé. Nous avons aussi eu des résultats remarquables sur les financements du Conseil européen de la recherche (ERC) dans le pilier d'excellence scientifique de l'Europe. Ce succès collectif montre que les équipes Inserm ont su s'adapter à Horizon 2020 et démontrer la qualité de leurs recherches, comme leur capacité à travailler en réseau avec de nombreux partenaires européens. »*

En 2020, l'Inserm a répondu présent pour les appels européens Covid-19

L'année 2020 a confirmé la réussite européenne de l'Inserm. Le taux de succès au défi Santé s'est élevé à 22 %, quand la moyenne européenne atteignait 12 %. Lors de cette dernière session, l'Institut a déposé 41 projets (sur 762) : 9 d'entre eux ont obtenu un financement, dont 2 en coordination, sur 90 projets financés par l'Union. Face à la pandémie, la Commission européenne s'est montrée très réactive et a lancé des appels à projets dédiés à l'étude du SARS-CoV-2 et de la Covid-19. Impliqué dans 10 projets, dont 4 en coordination, l'Inserm est le premier bénéficiaire européen de ces appels. L'Institut gère à ce titre une subvention totale de 56 millions d'euros dont 22,8 millions sont directement distribués aux unités de recherche concernées. Les quatre projets coordonnés par l'Inserm concernent un réseau européen d'essais adaptatifs (EU-Response, coordonné par Yazdan Yazdanpanah), un consortium d'accélération des traitements (CARE, coordonné par Yves Lévy), une recherche sur les marqueurs de complication immunologique (Coverage-Immuno, coordonné par Rodolphe Thiébaut), et un test diagnostique par dépistage sérologique rapide sur bandelette (NanoDx, coordonné par François Berger).

L'Inserm a également obtenu de bons résultats sur une autre ligne budgétaire européenne, appelée Future and Emerging Technologies (FET). *« Les projets FET concernent une recherche amont à forte dimension technologique et collaborative, avec des choix très ouverts sur de multiples partenaires,* explique Guillaume Fusai. *Au départ, les FET ont été victimes de leur succès : peu d'argent sur les premiers appels malgré beaucoup de projets déposés. La communauté Inserm a été un peu découragée par des taux de succès initiaux de l'ordre de 2 %. Mais nous avons travaillé à relancer depuis trois ans l'envie de déposer, et les équipes Inserm se sont remobilisées. Lors de la dernière session, la Commission a financé un des 15 projets présentés par l'Inserm. Ce taux de réussite de 6 % correspond à la moyenne de ce programme, qui a retenu 58 projets parmi 877 propositions. »*

Theralymph : une pathologie orpheline trouve un budget européen

Si la pandémie de Covid-19 a concentré toutes les attentions et une part importante des budgets, d'autres projets ont pu voir le jour en 2020 dans le cadre des appels européens. C'est le cas de Theralymph, projet de thérapie génique sur les lymphœdèmes secondaires, un gonflement d'une partie plus ou moins importante du corps à la suite d'une accumulation de liquide lymphatique et de tissu adipeux dans un membre.

Comme l'explique sa coordinatrice Barbara Garmy-Susini, chercheuse à l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires de Toulouse placé sous la tutelle de l'Inserm et de l'université Toulouse III-Paul Sabatier. *« Les lymphœdèmes touchent 250 millions de personnes dans le monde, sous le nom parfois plus connu d'éléphantiasis. Il peut s'agir de formes héréditaires rares, avec 35 mutations déjà connues, de formes parasitaires ou, plus souvent, de formes secondaires à un traitement du cancer. Environ 15 % des patientes ayant suivi une thérapie du cancer du sein vont ainsi développer un lymphœdème, sous forme d'un gonflement du bras très handicapant et douloureux. C'est, à ce jour, un problème complètement incurable. »* Le projet Theralymph comporte un volet fondamental de compréhension de la maladie et un volet thérapeutique utilisant des vecteurs à ARN, le lancement de l'essai clinique étant prévu en 2023. Soit un financement total de 8 millions d'euros, pour ce projet impliquant six pays, sept laboratoires académiques, un CHU, une biotech et Inserm Transfert.

> « Le taux de succès au défi Santé s'est élevé à 22 %, quand la moyenne européenne atteignait 12 % »

Quelles sont les recettes du succès dans le financement européen ? *« J'ai créé le premier laboratoire français entièrement dédié au système lymphatique, avec un très bon réseau européen de collègues travaillant sur la même problématique,* explique Barbara Garmy-Susini. *La forte prévalence des lymphœdèmes et leur dimension orpheline de tout traitement motivent la nécessité de recherches. Mes liens anciens et chaleureux avec le service vasculaire du CHU Toulouse-Rangueil facilitent le recrutement des volontaires de l'essai monocentrique, ainsi qu'un partenariat de longue date avec la biotech Flash Therapeutics. »* Et la chercheuse d'ajouter : *« Il ne faut pas s'auto-inhiber, penser que l'Europe exige une bibliométrie de leader mondial pour retenir un dossier. En fait, j'ai eu la surprise de voir que la science compte pour un tiers de la note dans les projets, les deux-tiers concernant la qualité du montage multipartenarial, de la gestion, de l'éthique et du management. Le soutien de l'Inserm est précieux pour franchir ces étapes qui mènent au succès dans les appels à projets. »*

> « La Commission européenne propose des outils pragmatiques adaptés à la structuration de la chaîne de la connaissance et de l'innovation »

Horizon Europe : préparer la communauté Inserm à relever le défi

À quoi ressemble le nouveau programme Horizon Europe 2021-2027 et comment l'Inserm s'y prépare-t-il ? Pour Guillaume Fusai, il y a changement… dans la continuité : *« La Commission européenne propose des outils pragmatiques adaptés à la structuration de la chaîne de la connaissance et de l'innovation, depuis un amont assez fondamental jusqu'à un aval très appliqué, en passant par les technologies industrielles ou de rupture. Les équipes de recherche peuvent apprivoiser la complexité apparente des programmes et de leur montage pour trouver les financements qui répondent à leurs besoins. »*

La nouvelle ligne budgétaire européenne de la santé, baptisée simplement Cluster Health, sera un peu plus ouverte à la recherche préclinique, aux modèles cellulaires et animaux, ce qui renoue avec les pratiques du 7e programme-cadre. L'ensemble du programme européen concerne désormais explicitement la recherche et l'innovation (et non la seule recherche), ce qui signale une approche plus industrielle, avec l'enjeu de produire des effets tangibles pour la population. La naissance du Conseil européen de l'innovation (pendant du Conseil européen de la recherche, ERC), doté de 10 milliards d'euros pour financer l'innovation de rupture et à fort impact, va également dans ce sens. Une des nouveautés d'Horizon Europe est aussi l'apparition de « missions », avec des objectifs fixés pour 2030. Par exemple, la mission Vaincre le cancer donne un objectif chiffré de baisse de la mortalité par cancer, que celle-ci provienne de la prévention ou du soin.

Malgré la crise Covid-19, le dernier trimestre de l'année 2020 a permis au pôle Europe du siège et aux délégations régionales Inserm, fortement impliquées, d'organiser un cycle de conférences présentant aux laboratoires les nouveautés du programme Horizon Europe. Le cycle se poursuivra avec une session Printemps de l'Europe 2021 incluant certains des premiers lauréats de l'Institut aux appels à projets. *« Le télétravail imposé par la pandémie n'a pas ralenti notre investissement humain, et il a même permis quelques innovations intéressantes,* conclut Guillaume Fusai. *Nous avons pu construire des ateliers locaux, des tables rondes, des présentations en ligne d'Horizon Europe, avec une démarche à la fois très personnalisée et restant ouverte. Le travail important des délégations régionales a permis de rationaliser l'encadrement et l'accompagnement de projet, de faciliter un dialogue très direct et très efficace avec les équipes de recherche. »* D'Horizon 2020 à Horizon Europe, la transition est donc pleinement engagée. La communauté Inserm est plus motivée que jamais pour défendre les couleurs de la recherche biomédicale française, et amplifier les performances déjà remarquables des sept années passées.

Sapris : un autre regard sur la crise sanitaire

À situation inédite, dispositif inédit. En 2020, quatre grandes cohortes françaises ont uni leurs forces pour offrir à l'Inserm et à ses partenaires un outil d'étude exceptionnel des conséquences épidémiologiques et sociales de la crise sanitaire. Celui-ci a fourni des indications précieuses sur la circulation du virus et sur la façon dont elle impactait différemment les populations.

Sapris

Santé, perception, pratiques, relations et inégalités sociales en population générale pendant la crise Covid-19

Les cohortes sont un outil puissant pour la recherche. Elles rassemblent jusqu'à plusieurs centaines de milliers de personnes suivies sur de longues périodes pour répondre à des questions scientifiques essentielles à la santé publique. Or, chaque cohorte est organisée en fonction de sa population cible, de ses objectifs, de sa thématique, de ses outils et de ses méthodes propres, et fonctionne de manière autonome… sauf dans le cas de projets exceptionnels, tel celui qui a vu le jour en 2020 en France sous le nom de Sapris (Santé, perception, pratiques, relations et inégalités sociales en population générale pendant la crise Covid-19).

D'une ampleur inédite à l'échelle nationale, ce projet, qui rassemble quatre grandes cohortes nationales totalisant plus de 600 000 personnes, est né au début de la crise sanitaire. *« Dès le 16 mars 2020, sous l'impulsion de l'institut thématique Santé publique de l'Inserm, une première concertation a eu lieu afin de réfléchir à ce que nous pouvions faire en santé publique dans le cadre de la pandémie de Covid-19,* retrace Nathalie Bajos, directrice de recherche Inserm, sociologue-démographe et co-coordinatrice de Sapris. *Nous avons immédiatement décidé de recueillir des données de santé le plus rapidement possible pour avoir un point de référence à partir duquel nous pourrions apprécier l'évolution des effets de la situation sanitaire sur les populations, en s'appuyant sur les cohortes nationales existantes. »*

Une collecte de données en plein confinement

L'objectif : mettre sur pied une étude prospective pertinente aussi bien sur le plan clinique et épidémiologique que dans les dimensions sociales et économiques de la crise – comme la compréhension et la mise en œuvre des mesures de prévention, la perception du risque, l'incidence des symptômes de la Covid-19, le recours et le renoncement aux soins, les effets sur la vie quotidienne, les relations sociales et le travail, ou la prise en charge des enfants. Un vaste chantier à mettre en œuvre dans des délais très courts : l'épidémie était à l'époque en pleine flambée et le premier confinement venait juste d'être décrété.

En 48 heures, un groupe de travail est mis sur pied. Il rassemble des experts en épidémiologie, sociologie, démographie et économie sollicités par Nathalie Bajos et Fabrice Carrat, professeur de santé publique à Sorbonne Université et co-coordinateur de Sapris, ainsi que les responsables de quatre cohortes nationales : E3N/E4N, Constances, Nutrinet santé et Elfe-Epipage. *« Tout le monde a accepté la proposition et s'est attelé à la tâche très rapidement,* se souvient Nathalie Bajos. *En deux semaines, grâce à des heures de travail acharné, nous avions mis au point un questionnaire d'une trentaine de minutes, prêt à être diffusé aux participants de chaque cohorte. »*

Un dispositif agile et efficace

Pour gagner en rapidité, le questionnaire est mis en ligne plutôt qu'imprimé et envoyé dès début avril aux participants des cohortes qui ont un accès Internet, soit environ 270 000 personnes. Un second questionnaire, reprenant en grande partie celui d'avril mais agrémenté de nouvelles questions, suit au mois de mai. Finalement, 130 000 participants répondent à l'un, à l'autre ou aux deux questionnaires. Une mine d'or pour les chercheurs !

Mais ce n'est pas tout : en parallèle, une collecte biologique est organisée pour approfondir le volet épidémiologique de l'étude. *« Nous savions que l'infection par le SARS-CoV-2 pouvait passer inaperçue et que les symptômes de la Covid, hormis la perte du goût et de l'odorat, n'étaient pas spécifiques de la maladie,* explique Fabrice Carrat. *Nous avons donc très vite eu besoin de réaliser des prélèvements sanguins en vue d'études sérologiques afin de déterminer qui avait vraiment été infecté. »* Pas question, en plein confinement, d'envoyer des laborantins dans des milliers de foyers. Il a donc fallu mettre sur pied une méthodologie adaptée.

C'est finalement l'option du prélèvement de sang par piqûre transcutanée qui est retenue : un kit, permettant au participant de piquer légèrement le bout de son doigt pour transférer une goutte de sang sur un buvard, est ainsi envoyé à 18 000 personnes dès le mois de mai, en Île-de-France, en Nouvelle-Aquitaine et dans le Grand Est. À partir du mois de juin, les prélèvements sont étendus, dans ces régions et le reste de la France, auprès de 80 000 autres participants. Au total, plus de 88 000 échantillons sont ainsi récupérés et analysés au cours de la première vague.

Un montage financier délicat

Ces campagnes de collecte de données et de sang sont précieuses pour les chercheurs. Pour autant, elles auront été très difficiles à mettre en place. D'une part, à cause de l'urgence de la situation et, d'autre part, parce qu'un important travail juridique, administratif, financier et informatique a dû être effectué. *« Le premier obstacle a été le financement,* note Fabrice Carrat. *Nous avons d'abord obtenu une enveloppe de l'Agence nationale de la recherche d'environ 200 000 euros pour les questionnaires, ce qui est peu, étant donné leur nombre et l'architecture informatique à mettre en place pour les traiter ensuite. Les cohortes ont dû participer sur leurs fonds propres. Pour la campagne sérologique, nous avons reçu un financement d'amorçage de la Fondation pour la recherche médicale de 120 000 euros, un autre du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation de 275 000 euros, et enfin un financement du programme des Investissements d'avenir de 2,1 millions d'euros. »* Le déblocage des fonds a parfois exigé un délai mais, heureusement, les prestataires impliqués – comme la fondation Jean-Dausset à Paris, qui devait centraliser les échantillons de sang, et l'unité des virus émergents du laboratoire de virologie à Marseille, chargé d'y rechercher des anticorps – se sont mis au travail dès que possible.

Quatre cohortes, de multiples complications

Par ailleurs, la question du consentement et de la protection des données, encadrée par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil) et la réglementation en vigueur, a nécessité beaucoup de temps et d'énergie. *« Il y a fallu appréhender et corriger certaines aberrations administratives,* illustre Fabrice Carrat. *Par exemple, si la personne s'est bien piqué le doigt et nous a envoyé son prélèvement sans cocher la case "je consens" du protocole, nous ne pouvions légalement pas lui envoyer le résultat de sa sérologie, alors qu'éthiquement, c'est bien sûr ce qu'il convenait de faire ! »*
De plus, quatre cohortes qui travaillent ensemble, c'est aussi quatre fois plus de complications. Ainsi, chaque cohorte dispose de son propre système de redressement pour rendre son échantillon le plus représentatif possible : elle prend en compte les biais de représentativité de ses participants et les corrige grâce à des modèles statistiques. Les chercheurs se sont donc vus dans l'obligation d'inventer de nouveaux modèles pour compiler les méthodologies disparates de chacune des cohortes. Harmoniser les techniques de recueil de données en ligne ainsi que l'analyse des données elles-mêmes s'est également avéré nécessaire.

« Il y a eu des obstacles, c'est vrai, mais il y avait aussi une incroyable volonté de travailler de façon collective, et les bénéfices obtenus valent largement les difficultés endurées », nuance Fabrice Carrat. Les enseignements de cette campagne d'études inédites sont en effet déjà extrêmement nombreux… et pourtant, ils ne sont que partiels. D'un point de vue épidémiologique par exemple, les chercheurs ont pu confirmer qu'à l'issue de la première vague, seule 5 % de la population française avait été exposée au virus, c'est-à-dire très loin du seuil au-dessus duquel on peut s'attendre à une réduction de la circulation virale grâce à une immunité suffisante au sein de la population. Les données ont également mis en lumière les facteurs d'une sérologie positive, tel l'âge : 8 à 9,5 % des 30 à 45 ans avaient été infectés à l'issue de la première vague, contre seulement 5 à 6 % des jeunes de 20 à 30 ans, et environ 2 % des plus de 60 ans. Vivre avec un mineur augmentait également de 30 % le risque de contamination, tandis que souffrir d'une maladie chronique n'aurait, à l'inverse, pas d'incidence particulière.

Quand la sociologie rencontre la sérologie

« Ce type de résultats a pu être obtenu parce que les cohortes nationales avaient déjà de très nombreuses données à disposition, sur la situation de leurs participants avant l'épidémie, sur leurs maladies chroniques, leurs habitudes de vie, leurs traitements – ce qui nous a épargné la collecte de toutes ces informations, note Fabrice Carrat. *En outre, certaines cohortes, comme Constances, disposent également de données biologiques que nous avons pu, en partie, exploiter. C'est ce qui nous a permis de faire l'hypothèse selon laquelle certains membres de la cohorte possédaient peut-être des anticorps contre le SARS-CoV-2 avant même l'identification des premiers cas à Wuhan. »*

Côté sociologie, les résultats sont tout aussi nombreux. *« L'épidémie accentue les inégalités sociales et le confinement a eu des effets très différenciés en fonction des populations,* révèle Nathalie Bajos. *Grâce à Sapris, nous avons pu observer que le confinement a davantage diminué les risques d'infection chez les cadres supérieurs que parmi les classes populaires, qui présentent par ailleurs une plus grande prévalence de comorbidités. »* Chez les premiers, la proportion de personnes déclarant des symptômes Covid est ainsi passée de 8,8 % avant le confinement à 4,3 % pendant, alors que chez les seconds, ces chiffres étaient respectivement de 6,9 % et 5,5 %. L'analyse des milliers de données récoltées se poursuit encore ainsi que la collecte en elle-même : de nouveaux prélèvements sérologiques de suivi vont être effectués sur 23 000 participants à partir d'avril 2021 pour évaluer la persistance des anticorps dans le temps. Sapris n'a pas fini de dévoiler tous ses résultats, et le travail se poursuivra tant que l'épidémie, et les financements, dureront. Cet outil, qui éclaire de façon unique les impacts épidémiologiques et sociaux de cette crise sanitaire, ouvrira peut-être la voie à de nouvelles collaborations inter-cohortes. *« Sur des sujets de préoccupation aussi universels qu'une pandémie, il est tout à fait imaginable de mettre un jour sur pied d'autres projets de ce type »,* conclut Fabrice Carrat. Sapris est bien une première, mais peut-être pas une dernière.

> « L'épidémie accentue les inégalités sociales et le confinement a eu des effets très différenciés en fonction des populations »

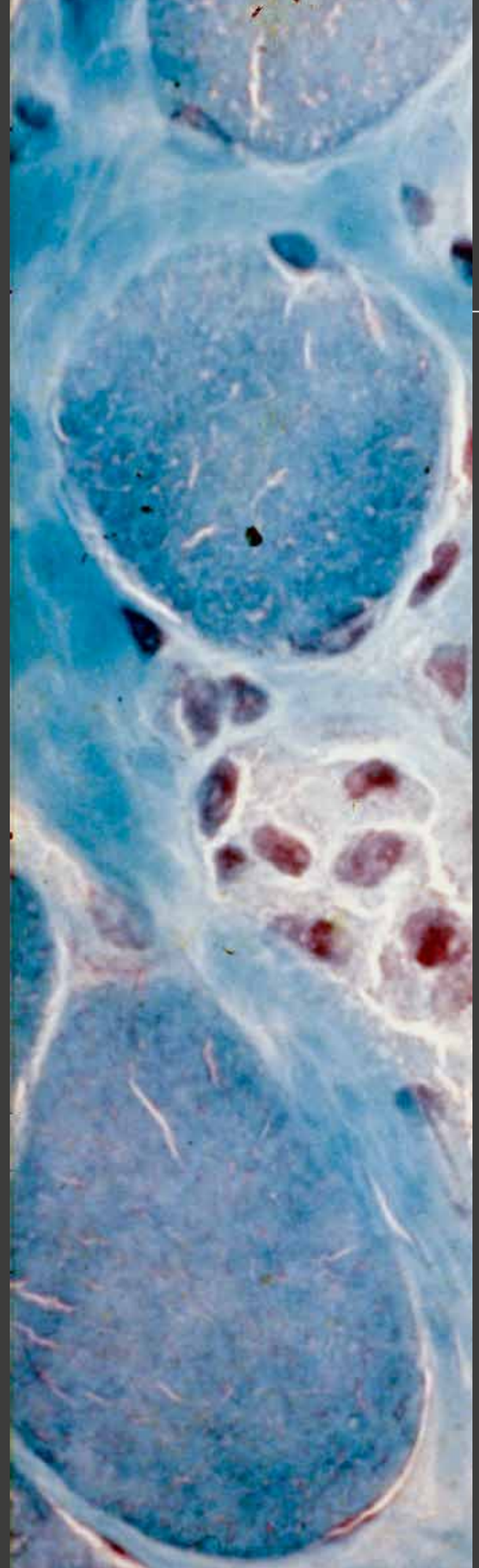
LE RAPPORT D'ACTIVITÉ | **L'INSERM EN 2020**

Epicov : la nouvelle cohorte qui complète Sapris

« En s'appuyant sur les cohortes existantes, Sapris nous a permis d'être très réactifs et d'utiliser des données antérieures à la crise sanitaire, expose Nathalie Bajos, co-coordinatrice de Sapris. *L'inconvénient, c'est que les populations de ces cohortes ne sont pas représentatives de la population générale, ce qui pose problème lorsqu'il s'agit d'étudier des prévalences et les inégalités sociales. »* C'est pourquoi, en même temps que Sapris, un deuxième projet nommé Epicov (Épidémiologie et conditions de vie) a été lancé par l'Inserm, avec le concours de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees), de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) et de Santé publique France. Codirigé par Nathalie Bajos et Josiane Warszawski, médecin épidémiologiste à l'Inserm, il inclut également des chercheurs de l'équipe Sapris. Il s'agit cette fois de créer de toutes pièces une nouvelle cohorte, constituée d'un échantillon représentatif de 350 000 personnes tirées au sort dans une base de données de l'Insee.

« Nous avons utilisé le questionnaire envoyé en avril pour Sapris en y ajoutant des questions », précise Nathalie Bajos. La première phase d'Epicov a eu lieu en mai 2020 auprès de 132 000 personnes de plus de 15 ans, et 12 000 analyses sérologiques ont également été conduites. *« Nous avons ainsi documenté des inégalités sociales très marquées face à la Covid-19 : par exemple, la séroprévalence chez les personnes immigrées de pays hors Europe est de 9,4 %, contre 4,1 % chez les non-immigrés. Cette observation ne s'explique pas par leur statut migratoire, mais par leurs conditions de vie – densité de la commune, logement surpeuplé, travail à l'extérieur. La deuxième vague d'Epicov, qui combine questionnaires et auto-prélèvements pour les volontaires, a eu lieu en novembre auprès de plus de 100 000 personnes. »* Par ailleurs, un comité de suivi entre les collectivités locales et les chercheurs a été mis en place pour présenter l'étude, discuter les premiers résultats et leurs conséquences, et diffuser l'information concernant des études complémentaires lancées sur les territoires.

Sapris et Epicov sont donc complémentaires : le premier permet d'étudier, à partir de cohortes existantes, la situation avant et pendant la crise sanitaire ; le second concerne un échantillon vraiment représentatif de la population et le suit pendant et après l'épidémie. Une nouvelle vague de questionnaires est d'ailleurs prévue pour juin 2021 et une quatrième, alliant de nouveaux questionnaires et tests, aura lieu en novembre 2021. Le projet durera là encore aussi longtemps que l'épidémie le nécessite.



Quatre cohortes aux spécificités propres

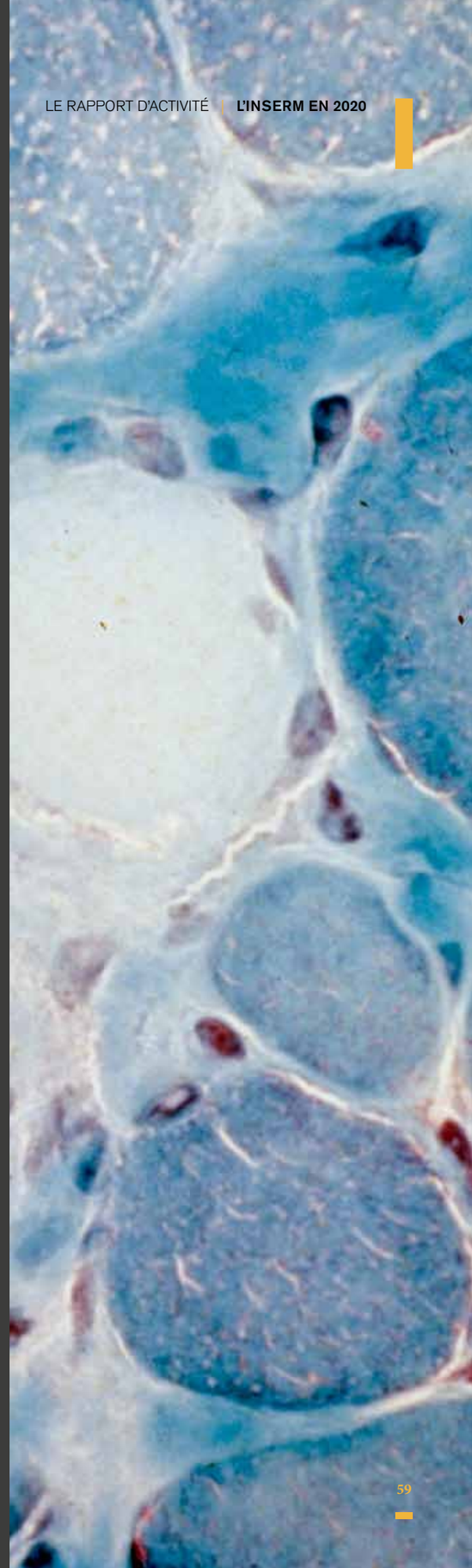
Constances, Elfe-Epipage, E3N/E4N et Nutrinet santé ont participé au projet Sapris, chacune avec ses particularités.

- **Constances** est une cohorte épidémiologique « généraliste » constituée d'un échantillon représentatif de 215 000 adultes (dont 66 000 suivis par Internet) âgés de 18 à 69 ans à l'inclusion, usagers des centres d'examens de santé de la Sécurité sociale. Mise en place en 2009, elle vise à étudier les causes de maladies en population générale, mais également les inégalités sociales de santé ou les risques professionnels, grâce à des examens de santé et à des questionnaires réguliers.

- **Elfe et Epipage 2** sont deux cohortes, lancées en 2011, qui œuvrent au sein de la plateforme Reconai. La première est constituée d'enfants nés à terme tandis que la deuxième se concentre sur ceux nés prématurément. Ensemble, elles ont pour objectif de recueillir et de diffuser des données sur la grossesse, la naissance et l'enfant. Les deux cohortes étudient de manière globale et multidisciplinaire les grands enjeux sur la santé, le développement et la socialisation. Ainsi, 22 000 familles d'enfants de 8-9 ans (nés en 2011) sont incluses, dont 10 000 suivies par Internet.

- **E3N/E4N** est une cohorte familiale qui compte aujourd'hui 113 000 participants. Elle prolonge l'étude E3N, qui suit activement 100 000 femmes depuis 1990, en invitant leurs enfants, le père de ces enfants et leurs petits-enfants à participer à leur tour. E3N/E4N est l'une des deux seules études épidémiologiques au monde à rassembler des familles sur trois générations. Cette vaste communauté est un outil de recherche puissant pour démêler ce qui, dans notre santé, relève de la génétique, du mode de vie ou de l'environnement.

- **Nutrinet santé** vise à évaluer les relations entre la nutrition (alimentation, activité physique, alcool, statut nutritionnel et pondéral) et la santé et à comprendre les déterminants et facteurs de risques liés aux comportements alimentaires, afin de guider les politiques nutritionnelles de santé publique. Il s'agit d'une web-cohorte de 170 000 participants, lancée en 2009.



L'Inserm au pilotage du consortium européen CARE contre la Covid-19

Plus d'un an après l'intervention de l'Organisation mondiale de la santé déclarant l'état de pandémie, le 11 mars 2020, la Covid-19 continue à faire de nombreuses victimes sur la planète. L'Europe recense en mars 2021 35 % des contaminations mondiales et compte un million de nouveaux cas chaque semaine. Face à la situation, la Commission européenne s'est mobilisée depuis des mois, affichant sa volonté d'organiser une action concertée contre l'épidémie. C'est dans ce cadre que l'initiative CARE – pour Corona Accelerated R&D in Europe – a débuté officiellement le 28 août 2020, coordonnée par l'Institut de recherche vaccinale et l'Inserm. L'objectif : mettre en commun les expertises et les projets de recherche publics et privés pour lutter contre la pandémie.

Yves Lévy

Directeur de l'Institut de recherche vaccinale (VRI) et coordinateur de CARE

Olivier Terrier

Chargé de recherche au sein de l'équipe VirPath du Centre international de recherche en infectiologie

Quand l'Europe décide de publier un appel à projets via son programme de coopération académique et industrielle Innovative Medicines Initiative (IMI2) pour accélérer le développement des thérapies contre la Covid-19, le professeur Yves Lévy, directeur de l'Institut de recherche vaccinale (VRI), était présent à Bruxelles. *« Dès cette première réunion en février, j'ai proposé la participation des laboratoires de l'Inserm,* confie-t-il. *Déjà, on craignait que le virus puisse circuler durant des années autour du globe. Il convenait donc de rechercher, tous ensemble, des traitements contre la Covid-19 pour soigner les futurs malades – en particulier les personnes fragiles qui ne peuvent pas être vaccinées. »*

25 jours, 145 projets candidats, 8 sélectionnés

Vingt-cinq jours. L'Europe a laissé moins d'un mois pour monter le consortium. Face à l'urgence, des laboratoires publics et des entreprises pharmaceutiques européens ont pourtant su s'organiser dans ce temps record : 145 projets privés-publics ont candidaté, dont le consortium CARE. Rapidement désigné parmi les partenaires pour être le coordinateur du groupement sur le plan académique, Yves Lévy a naturellement proposé les services du VRI. L'institut est déjà organisé en plusieurs plateformes technologiques à Paris, Lyon, Bordeaux, Marseille et en Europe, notamment à Lausanne au Centre hospitalier universitaire vaudois. Il a noué des partenariats avec des plateformes d'essais précliniques comme l'Infectious Disease Models and Innovative Therapies (IDMIT) au CEA, responsable des études chez l'animal (pharmacologie, efficacité antivirale), et des réseaux cliniques, notamment la cohorte French Covid-19 gérée depuis janvier 2020 par un laboratoire Inserm à l'hôpital Bichat.

Les équipes identifiées ont été mobilisées très tôt. Toutes avaient déjà l'expérience et les expertises nécessaires pour mener à bien le programme, comme l'explique Olivier Terrier, chargé de recherche au sein de l'équipe Inserm VirPath du Centre international de recherche en infectiologie, spécialisée dans l'étude des virus respiratoires : *« En 2013, nous avions développé un savoir-faire important lors de l'épidémie de MERS-CoV, qui nous a permis d'isoler dès février 2020 le virus SARS-CoV-2 à partir des échantillons prélevés chez les tout premiers patients Covid-19 en France, et de démarrer plusieurs programmes de recherche. »* Yves Lévy a présenté un projet global et exhaustif, au nom de la recherche française. D'autres pays s'étaient organisés en ordre plus dispersé. *« Parce que la France est parvenue à fédérer ses laboratoires et à parler d'une seule voix,* constate Yves Lévy, *l'Inserm est devenu leader de l'un des plus gros projets de la Commission européenne. »* En mai 2020, le consortium CARE est en effet sélectionné avec sept autres projets parmi les 145 candidats, et doté d'un budget record : 75,8 millions d'euros sur cinq ans pour mettre au point des traitements contre la Covid-19.

Une organisation résolument fluide et transparente

Si Yves Lévy est le coordinateur du consortium CARE côté public, Marnix Van Look, directeur scientifique de Janssen Pharmaceutical, et Kumar Singh Saikatendu, son homologue chez Takeda, assurent le pilotage pour l'industrie. *« Les coopérations entre des entités publiques et privées sont parfois délicates à gérer,* reconnaît Yves Lévy. *CARE est un programme qui avance en toute fluidité. Notre capacité à monter ce consortium en 25 jours, à réunir 37 partenaires parmi l'élite scientifique européenne, dont 17 universités et organismes de recherche, 6 PME, 11 industriels et 3 membres associés IMI, à régler les problématiques de propriété intellectuelle et à synchroniser la gouvernance en est l'illustration. »* Au-delà du conseil exécutif, une équipe de management, constituée de huit représentants, veille à la conduite du projet CARE au quotidien. *« CARE mobilise plus de 300 personnes, dont 200 chercheurs et techniciens dans 11 pays d'Europe,* note la cheffe de projet Barbara Cagniard, docteure en neurosciences et pharmacologie. *À nous de nous assurer que tous progressent au rythme du calendrier défini par le programme. »*

Le consortium intègre également un comité scientifique, formé par les binômes privés-publics responsables de chacun des huit groupes de travail – ou *work packages* : ceux-ci couvrent des thèmes de recherche variés, de la découverte au criblage de molécules antivirales jusqu'aux essais précliniques et cliniques, en passant par la biologie des systèmes. À cette organisation s'ajoute un autre comité scientifique – externe, cette fois-ci, comme c'est l'usage pour tout projet européen – pour évaluer les avancées du consortium et faire des recommandations. *« Les informations sont partagées en continu entre les acteurs du projet sur un site dédié. En plus, une newsletter communique régulièrement des points d'étape »,* décrit Barbara Cagniard.

CARE
Corona Accelerated R&D in Europe

Trois piliers pour des données massives

Depuis avril 2020, les avancées ont été rapides, encouragées par la fluidité et la transparence de l'organisation. Le programme CARE repose sur trois piliers. Le premier consiste à tester des médicaments du marché. Le second vise à découvrir de nouvelles molécules antivirales. Le troisième porte sur la mise au point d'anticorps neutralisant les effets du SARS-CoV-2 sur les cellules de l'organisme. *« L'un des atouts du consortium CARE est d'intégrer un groupe de travail dédié à la biologie des systèmes auquel notre équipe contribue, en lien avec l'unité du professeur Lévy,* rapporte Olivier Terrier. *L'objectif est ici de combiner des approches très innovantes, comme l'étude du transcriptome, du protéome ou encore du métabolome, pour mieux comprendre les interactions entre virus et cellule-hôte, en travaillant sur des modèles in vitro d'épithélium humain reconstitué, mais aussi des échantillons provenant de cohortes de patients atteints de la Covid-19. »*

30 000
médicaments déjà ciblés par le programme CARE

Le programme CARE a déjà permis de cibler 30 000 médicaments et 400 000 nouvelles molécules, et de développer plusieurs anticorps neutralisants. Il prévoit la tenue de deux essais cliniques de phase 1 pour évaluer sur l'humain la toxicité des molécules découvertes, et une étude de phase 2, pour en mesurer l'efficacité. Des tests in vitro à la clinique, les données récoltées représentent un volume énorme, brut et hétérogène. *« Notre plateforme LabKey, coordonnée par l'Inserm et l'université de Bordeaux dans le cadre du Data Science Core du VRI, sera chargée du stockage, du traitement et des analyses de ces ensembles de données de grandes dimensions, à l'aide d'approches d'intelligence artificielle »,* indique Yves Lévy.

Des avancées prometteuses sur trois anticorps

Six mois après le début des travaux, les résultats du consortium CARE sont déjà prometteurs. En particulier, trois anticorps neutralisants ont été sélectionnés pour leur efficacité, cinq à dix fois plus forte que celle des anticorps du marché, même contre les nouvelles souches variantes du virus. *« Nous avançons en parallèle sur l'identification de biomarqueurs, très utiles pour l'évaluation clinique de ces molécules »,* complète Olivier Terrier. La production de lots cliniques est lancée en 2021 et le réseau clinique est en cours d'organisation.

« Le défi est en passe d'être relevé, conclut avec optimisme Yves Lévy. *Les entreprises pharmaceutiques, mais aussi certains laboratoires, ont mis à la disposition du consortium leurs bibliothèques de molécules et des outils de pilotage industriels, passant outre la concurrence. Nous avons su conjuguer les compétences de centaines d'experts internationaux en virologie, en immunologie, en biologie structurale ou encore en recherche clinique pour caractériser et identifier les molécules les plus prometteuses contre la pandémie actuelle, mais aussi contre les épidémies à venir. Le travail partagé d'un tel groupement, concerté à grande échelle, amplifie la puissance de recherche de chacun des acteurs. »*

Diagnostiquer, traiter et accompagner les patients atteints de diabète atypique

Comment planifier l'avenir de la médecine génomique personnalisée ? Le pôle Recherche clinique de l'Inserm coordonne actuellement trois projets sur l'apport de l'analyse du génome entier : dans le traitement des cancers, le déficit intellectuel pour les maladies rares, et le diabète pour les maladies communes. Ces projets pilotes partagent l'objectif de rendre le séquençage génétique à haut débit accessible pour tous et sur tout le territoire. En 2020, le projet diabète a vu son lancement retardé par la pandémie. Son protocole est aujourd'hui finalisé.

Le plan France médecine génomique 2025 examine la mise en place de l'accès au diagnostic génétique dans notre pays et les bénéfices de santé qui peuvent en être tirés. À cet effet, plusieurs groupes projets ont été mis en place à l'Inserm, dont le projet pilote diabète par l'intermédiaire de l'institut thématique Physiopathologie, métabolisme, nutrition (PMN).

Le diabète, un poids croissant sur les dépenses de santé

Comme le rappelle Christian Boitard, directeur de l'institut thématique PMN et directeur scientifique du projet pilote diabète, *« l'impact du diabète sur la santé des populations est désormais majeur, ce qui se traduit également dans les dépenses de santé. Cela inquiète l'assurance maladie, et justifie d'évaluer l'intérêt du séquençage haut débit du génome entier dans le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de formes atypiques de diabète. »*
La prévalence du diabète dans la population française est de 7,5 % dans la tranche d'âge 20-79 ans, avec un nombre de décès difficile à évaluer – entre 35 000 et 50 000 morts par an environ. Quant au taux de mortalité brut lié au diabète en causes multiples, il serait supérieur à 50/100 000 selon les données de Santé publique France. Il faut ajouter à ce tableau funeste 8,3 % de patients souffrant d'intolérance au glucose et à haut risque de développer un diabète complet. En France, la charge totale des coûts directs a été estimée à 12,9 milliards d'euros, soit environ 10 % des dépenses totales de santé. Le coût hospitalier en représente 37,2 %, les coûts ambulatoires 36 % et les dépenses en médicaments 26,8 %. *« Les erreurs de diagnostic du diabète et l'échec à définir les traitements appropriés dans les premières années suivant son apparition sont susceptibles d'avoir un impact majeur sur les dépenses de santé »,* souligne Christian Boitard.

> « L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la contribution du séquençage du génome entier couplé à une réunion de concertation pluridisciplinaire sur le diagnostic des formes atypiques de diabète »

Le diabète couvre en réalité un spectre de maladies distinctes, parmi lesquelles le diabète de type 1 et de type 2 sont les deux formes les plus fréquentes rencontrées en clinique. Le diabète de type 1 (DT1) est considéré comme une maladie auto-immune, tandis que le diabète de type 2 (DT2) est généralement classé comme une maladie métabolique, conséquence d'un défaut fonctionnel des cellules ß et d'une réponse insulinique défectueuse. Ce dernier évolue avec le temps vers la perte progressive de la sécrétion d'insuline. L'augmentation spectaculaire de son incidence, qui représente désormais 85 % de toutes les formes de diabète, a été qualifiée d'épidémie mondiale, suivant en cela l'augmentation de l'incidence de l'obésité. Selon les chercheurs, il englobe probablement un spectre hétérogène de différentes maladies.

Analyser les diabètes atypiques et leurs bases génétiques

Dans les formes courantes de diabète de types 1 et 2, des études génétiques ont conduit à l'identification de multiples variants de gènes associés. Dans le DT1, plus de 60 variants génétiques ont ainsi été isolés, et plus de 200 dans le cas du DT2. Le risque de DT2 est 3 à 7 fois plus élevé chez les frères et sœurs d'un patient DT2 qu'en l'absence d'antécédents familiaux. Le diabète de type 2 est donc vu comme un prototype d'une maladie polygénique et multifactorielle… mais de nombreuses formes, dites atypiques, sont encore mal connues. Ainsi, le séquençage du génome entier devrait contribuer à combler le déficit d'information génétique en identifiant la contribution de nouveaux gènes à la maladie, au sein du sous-ensemble de patients diagnostiqués comme diabétiques mais présentant des phénotypes cliniques atypiques.

Le projet pilote porté par l'Inserm se concentre sur ces patients affectés par ces formes atypiques de diabète, sans évidence biologique d'auto-immunité (diabète de type 1), ni présentation clinique correspondant au cadre commun du diabète de type 2.
« L'année 2020 a été consacrée à la finalisation du protocole de recherche. Il va être prochainement soumis aux instances compétentes pour avoir l'autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et du comité de protection des personnes. C'est la procédure habituelle pour mener une recherche clinique, mais la pandémie de Covid-19 a évidemment ralenti le processus. Nous espérions un lancement et un recrutement dès cette année, ce sera retardé », explique Christian Boitard.

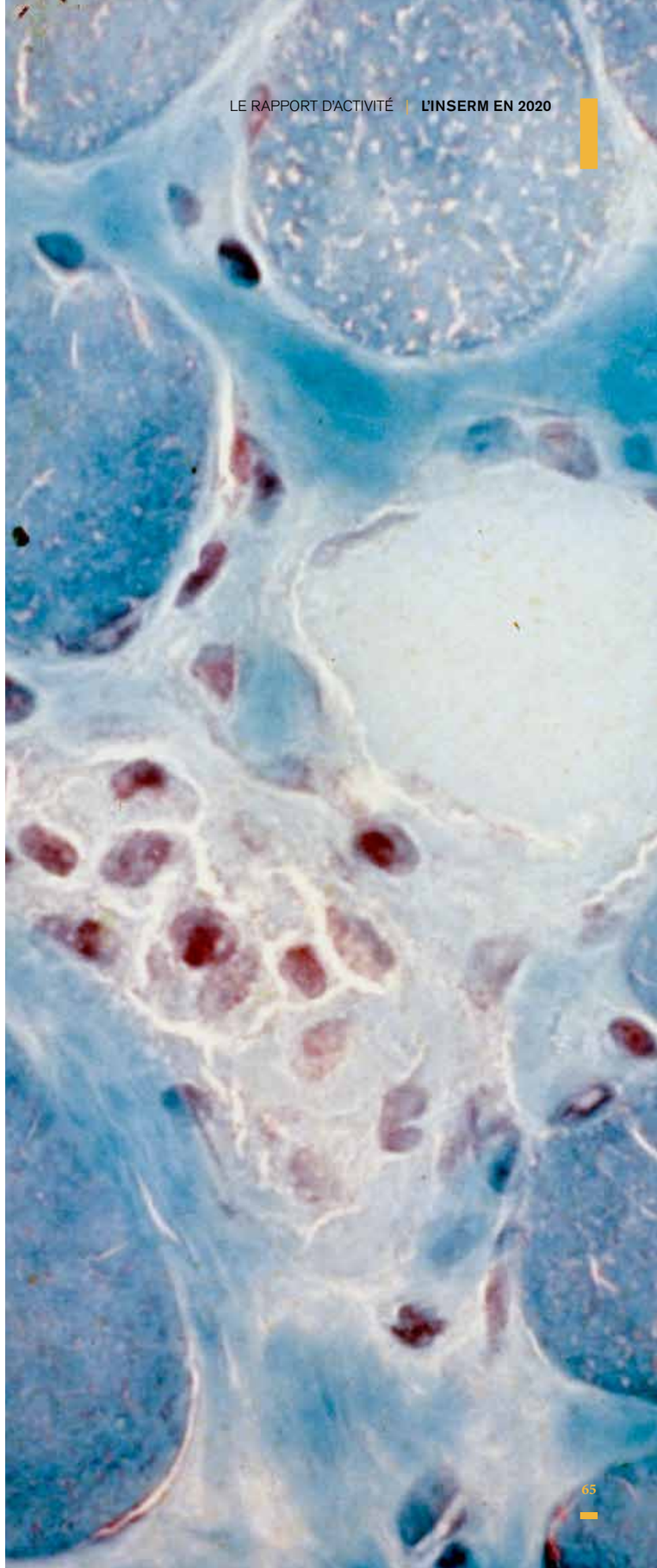
Bruno Laviolle est le méthodologiste du projet, dont il a suivi les avancées aux côtés de Jean-François Gautier (investigateur principal), de Francis Guillemin (économie de la santé), d'Éric Pasmant (approche génomique) et de Jean-François Deleuze (génotypage). Il explique : *« L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la contribution du séquençage du génome entier couplé à une réunion de concertation pluridisciplinaire sur le diagnostic des formes atypiques de diabète. Cette concertation pluridisciplinaire existe déjà pour d'autres pathologies comme les cancers. Nous avons maintenant l'habitude de réunions de travail entre généticiens, biologistes et cliniciens en vue de définir le traitement le mieux adapté au patient. »*

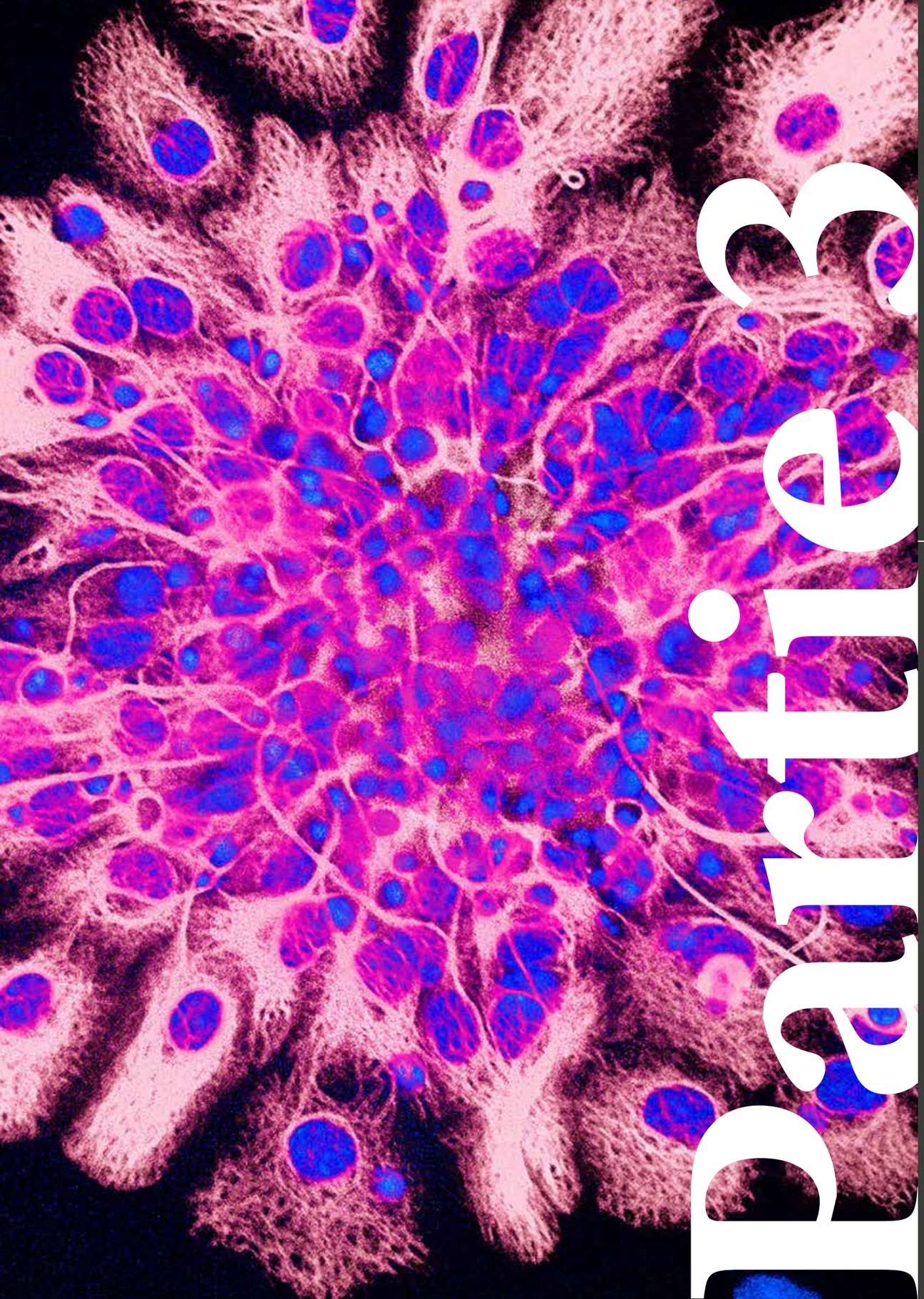
Un protocole finalisé… mais une progression encore gelée par la pandémie

Pour évaluer le bénéfice patient, environ 1 200 malades vont être recrutés dans une vingtaine de centres hospitaliers : un tiers recevra la prise en charge standard des diabètes atypiques, les autres bénéficieront d'un séquençage complet du génome et d'une concertation pluridisciplinaire pour la définition du traitement. *« Ce protocole est singulier,* explique Bruno Laviolle. *J'organise depuis au moins 15 ans des essais cliniques, et celui-ci est particulièrement complexe et stimulant. Nous avons défini des critères stricts de recrutement sur la base de l'âge, du poids, de la caractérisation du diabète comme atypique. Ensuite, nous mènerons un suivi long, avec un premier bilan à deux ans pour évaluer le bénéfice diagnostique dans le groupe ayant bénéficié du séquençage, puis un bilan à cinq ans sur le bénéfice clinique. Car la preuve de concept associée à l'essai concerne le gain de santé réel. »*

Les chercheurs du projet pilote sur le diabète poursuivent également de nombreux objectifs secondaires. Dans le domaine clinique, l'essai évaluera la survenue de complications à long terme associées au diabète en fonction du génotype du patient. D'un point de vue psychosocial, l'expérience et l'attente des patients diabétiques seront étudiées de près : comment acceptent-ils les tests génétiques ? Veulent-ils avoir accès aux résultats secondaires, ne concernant pas leur diabète mais d'autres conditions ? Le diagnostic a-t-il des conséquences en matière de santé perçue ? Quel est le besoin quant à l'accompagnement, à l'information médicale, au soutien psychosocial ? Dans un angle plus exploratoire, le séquençage du génome entier est aussi susceptible d'identifier de nouveaux gènes et de nouvelles cibles thérapeutiques. Enfin, la pratique et l'expérience des professionnels en matière de tests génétiques vont bénéficier du projet diabète, comme des autres projets pilotes. *« Nous avons dû inventer tout cela dans le cadre du plan France médecine génomique,* rappelle Christian Boitard. *Le circuit des prélèvements génétiques, les centres référents, le centre de traitement des données. Cet énorme travail d'organisation et de logistique est mutualisé, le projet diabète bénéficiant des autres projets déjà lancés, tout en apportant ses spécificités. »*

Pour le moment, la pandémie de Covid-19 a interrompu le recrutement des patients. *« Nous ne voulons pas que la vitesse de recrutement soit impactée par la Covid, car cette vitesse doit rester assez constante, comme le prévoit le design de l'étude. Or, beaucoup de consultations standards ont été gelées dans les hôpitaux »,* explique Bruno Laviolle. Les équipes sont prêtes. Dès que le protocole sera validé au plan réglementaire, et dès que la pression de la pandémie sur les consultations du diabète sera levée, les premiers patients pourront bénéficier du séquençage complet de leur génome et d'un suivi personnalisé de leurs soins. ❙





Partie 3

Communication, société et éthique

68 Vers une nouvelle éthique pour l'innovation en santé

71 Santé et environnement : comprendre les différences entre les femmes et les hommes

75 Les organoïdes : une recherche d'avenir aux multiples enjeux éthiques

79 Image publique de la recherche en santé : quel impact de la crise en 2020 ?

83 Du cerveau aux neurosciences, itinéraires dans la longue durée

86 Comment l'Inserm a revisité sa communication en région

89 Maintenir le lien entre associations et laboratoires en temps de confinement

Vers une nouvelle éthique pour l'innovation en santé

Alors que les coûts vertigineux de certains médicaments constituent une menace potentielle pour notre régime de protection sociale et sa capacité à maintenir un accès égalitaire aux progrès biomédicaux, les mécanismes de fixation des prix – comme d'autres aspects de l'innovation en santé – sont à interroger. Comment l'Inserm peut-il encourager cette dernière au meilleur ratio bénéfice/coût ? Catherine Bourgain, directrice de recherche et membre du comité d'éthique de l'Inserm, partage avec nous les réflexions du groupe de travail Éthique de l'innovation en santé en 2020.

➤ **Catherine Bourgain**

Membre du comité d'éthique de l'Inserm

Durant trois ans, vous avez mené une réflexion collective sur l'éthique de l'innovation. La note que vous rendez aujourd'hui en est le résultat. Quel a été le point de départ de ce travail ?

Catherine Bourgain : Cette démarche court sur plusieurs années. Nous sommes partis du constat que l'innovation en santé faisait son grand retour : une bonne nouvelle du point de vue de nouveaux traitements arrivant sur le marché. Seulement, ceux-ci étaient commercialisés à des coûts exorbitants, alors même qu'une partie des travaux de recherche qui ont permis le développement de thérapeutiques nouvelles avait été menée dans des laboratoires publics, financés par la recherche publique.

En tant que comité d'éthique de l'Inserm (CEI), nous n'avons pas vocation à rendre des avis généraux sur le prix des médicaments. En revanche, le processus qui permet d'aboutir à des innovations aussi chères devrait être interrogé et décrit par notre organisme dans la mesure où nos recherches contribuent au progrès. La réflexion sur le coût de l'innovation est d'autant plus indispensable que celui-ci représente une menace pour l'accessibilité à des traitements pour tous, un enjeu éthique fondamental dont un institut public doit pouvoir se saisir. Nous avons donc interrogé des économistes pour analyser ces coûts élevés de l'innovation. Nous avons également échangé avec Inserm Transfert, la filiale privée de l'Institut dédiée au transfert de technologie, pour mieux comprendre ses interactions avec les industriels : la question des prix intervient-elle dans les négociations ? Quelle peut être la marge de manœuvre de l'Inserm à ce sujet ? Cela a mené le CEI à réaliser une quinzaine d'entretiens avec des chercheurs de l'Inserm sur ces problématiques, fondés sur leur expérience de la valorisation d'innovations avec les industriels.

La crise sanitaire a-t-elle confirmé et accéléré ce processus de réflexion ?

C. B. : Dès 2019, la première mouture de la note était terminée. La crise de la Covid-19, qui a davantage ancré nos questionnements dans l'actualité, nous a permis d'aller plus loin dans la manière d'articuler notre réflexion. C'est pourquoi la note évoque en introduction certaines formes d'innovations en santé mises en lumière par la pandémie : innovation en matière d'organisation logistique et humaine des stratégies de tests PCR, de coordination nationale et internationale sur les essais cliniques de traitements, de repositionnement de médicaments… Tous ces exemples ont illustré l'importance de ne pas limiter l'innovation en santé à ses seules dimensions technoscientifiques.

« Innovation » est un mot sémantiquement vague, que vous vous employez à contextualiser dans la première partie de ce rapport. Quelle définition lui avez-vous apposée pour construire votre réflexion ?

C. B. : Il s'agit en effet d'un terme omniprésent, le plus souvent sous la forme d'une injonction : « il faut » être innovant, « il faut » produire de l'innovation… Nous avons souhaité revenir aux enjeux fondamentaux que soulève cette question de l'innovation : elle permet d'exposer en quoi la recherche publique en santé peut être vecteur d'utilité sociale. Ce n'est pas une critique de l'objectif d'innovation, mais une mise en garde contre une vision trop standardisée du progrès, et tournée vers ce que l'on nomme la « disruption » – c'est-à-dire la rupture avec des technologies, procédés ou conceptions existants – dans les milieux industriels. Cette vision, nous l'avons perçue assez tôt, dès les premiers entretiens effectués avec Inserm Transfert, dont le positionnement stratégique met l'accent sur l'innovation de rupture. Cette dimension nous a interpelés : que considère-t-on comme de la rupture ? Les progrès en santé passent-ils uniquement par ce biais ? Bien sûr, elle est importante pour un organisme de recherche comme le nôtre. Mais n'est-ce pas mettre tous ses œufs dans le même panier que de s'assujettir à cette seule approche de l'innovation, liée à une certaine conception de l'économie de marché ? En tant qu'institut de recherche, nous sommes autorisés à nous poser ces questions, puisque nous sommes tous invités à nous investir dans l'innovation.

> « Se limiter à cette seule vision disruptive de l'innovation conduit à une perte de chances »

En quoi cet imaginaire biaisé que vous nommez « le tout disruptif » peut-il être néfaste aux enjeux de santé publique, d'un point de vue économique, social, voire environnemental ?

C. B. : Se limiter à cette seule vision de l'innovation conduit à une perte de chances. Si l'on prend l'exemple du repositionnement des médicaments, un vivier d'hypothèses de recherche est à notre disposition mais reste sous-exploité – puisque le repositionnement n'est pas, par définition, innovant ou « disruptif ». Cela a des conséquences réelles en matière de production de savoir : une molécule que l'on ne pensait pas utile dans le cadre d'une pathologie peut avoir un vrai rôle dans le processus de soin d'une autre. Ce phénomène constitue une source de recherche fondamentale passionnante, mais les mécanismes actuels de valorisation de la recherche et d'appui à l'innovation ne permettent pas de la soutenir efficacement. La réévaluation de potentiel thérapeutique n'est pas au cœur des priorités des industriels, pour des questions de propriété intellectuelle notamment.

Or, la France manque de dispositifs *ad hoc* pour exploiter sérieusement cette piste. En valorisant une seule approche de l'innovation, on ne permet pas à d'autres formes potentiellement utiles d'un point de vue social, économique et environnemental de se frayer un chemin. En un sens, c'est un manquement au devoir de chercheur public de ne pas explorer ces solutions-là.

Vous défendez une approche « plurielle » afin de réimaginer l'innovation en santé. À quels concepts et notions renvoie-t-elle ?

C. B. : Face à ce monopole de l'innovation disruptive, il me semble important de rouvrir les imaginaires. Repartons des besoins de santé réels et non pas de la disruption, qui est avant tout une notion économique – au sens des marchés – et qui tend à uniformiser les soutiens académiques, logistiques et financiers aux innovations, quelles qu'elles soient. Une approche plurielle de l'innovation s'oppose à une vision monolithique du progrès, mais n'exclut pas le concept de rupture pour autant. L'Inserm doit évidemment continuer à soutenir les innovations de rupture ! Mais les recherches dans le champ de la santé publique, de la prévention, de l'organisation des pratiques de soins, du repositionnement des médicaments, à titre d'exemples, doivent être mieux valorisées. C'est aussi une manière d'innover en santé, à partir de travaux historiquement présents à l'Inserm. Cet effort de valorisation des innovations dans leur diversité, en s'appuyant sur les besoins de santé considérés et les acteurs impliqués, est également important pour les chercheurs eux-mêmes. Nous fonctionnons à l'imaginaire. Ce tournant très fortement technologique associé à l'innovation de rupture provoque, chez certains d'entre nous, un sentiment de perte de la culture « artisanale » qui fait le sel de notre métier. Parfois, il risque d'amorcer un désenchantement.

L'Inserm, au travers de ce rapport, se positionne dans une démarche de questionnement autour de ces problématiques. Quelle peut être la portée de ce travail de réflexion ?

C. B. : Le travail du comité d'éthique visait avant tout à aborder des questions qui se posent pour beaucoup d'acteurs, sans chercher de réponse normative sur les solutions. L'innovation en santé soulève de nombreux enjeux et notre rôle est d'interroger l'éthique dans toutes ses dimensions, en considérant les aspects d'égalité, de justice et de respect de l'environnement, par exemple. Notre souhait aujourd'hui est de voir cette réflexion irriguer largement. Nous sommes prêts à accompagner cette démarche au sein de l'Inserm et ailleurs. Notre note peut contribuer à établir un état d'esprit général qui doit ensuite être décliné de façon pratique et concrète, si c'est la volonté des acteurs qui s'en saisissent. Le fait qu'un institut de pointe comme l'Inserm soulève ces questionnements en interne représente en soi une contribution à la réouverture des imaginaires de recherche, un premier pas important.

Santé et environnement : comprendre les différences entre les femmes et les hommes

La situation sanitaire des femmes face à la crise de la Covid-19 a montré des spécificités, mais aussi des vulnérabilités qui s'étendent bien au-delà de la pandémie. Les nuisances de l'environnement – polluants physiques, chimiques et microbiologiques – ou encore les expositions liées aux activités professionnelles et domestiques ont des répercussions différentes sur la santé des femmes et celle des hommes. Leur étude nécessite donc de tenir compte du genre des individus : un enjeu fondamental pour lequel l'Inserm souhaite prendre le rôle de leader.

Catherine Vidal

Responsable du groupe Genre et recherche en santé du comité d'éthique de l'Inserm

Robert Barouki

Directeur de l'unité Toxicologie environnementale, cibles thérapeutiques, signalisation cellulaire et biomarqueurs

Exposome

Ensemble des expositions chimiques, physiques, biologiques, mais aussi liées aux cadres de vie et de travail, auxquelles est soumis un individu tout au long de sa vie

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 23 % des décès et près du quart des maladies chroniques dans le monde peuvent être imputés à des facteurs environnementaux. Pour répondre à ce fléau, en France, un quatrième Plan national santé-environnement (PNSE4) intitulé « Mon environnement, ma santé (2020-2024) » a été lancé en octobre 2020. Ses grands axes ont été fixés par un groupe d'experts de l'Inserm – toxicologues, épidémiologistes, écotoxicologues, modélisateurs – coordonné par Robert Barouki, spécialiste des effets des polluants de l'environnement sur la santé humaine, directeur de l'unité Toxicologie environnementale, cibles thérapeutiques, signalisation cellulaire et biomarqueurs et lauréat du prix Opecst-Inserm 2018. Au cœur de ce plan ambitieux : la notion d'exposome. *« Il s'agit de l'ensemble des expositions chimiques, physiques, biologiques, mais aussi celles liées aux cadres de vie et de travail, auxquelles est soumis un individu tout au long de sa vie,* décrit Catherine Vidal, neurobiologiste et responsable du groupe Genre et recherche en santé du comité d'éthique de l'Inserm (CEI). *L'ambition d'une étude aussi complète de l'environnement de l'individu implique de tenir compte de la dimension du genre ; un besoin confirmé par l'actuelle crise sanitaire, qui a souligné des vulnérabilités féminines spécifiques face à la pandémie de Covid-19. C'est pourquoi le CEI a publié en novembre 2020 une note intitulée "Femmes, santé et environnement : la vulnérabilité des populations féminines", afin d'alerter sur la nécessité, lors des recherches sur l'exposome, de décloisonner les thématiques santé-environnement, santé-travail et santé-genre. »* Une démarche dans laquelle l'Inserm s'est engagé pleinement, il y a plusieurs années déjà, au travers de différents projets.

L'« effet genre » de l'environnement confirmé sur les mères

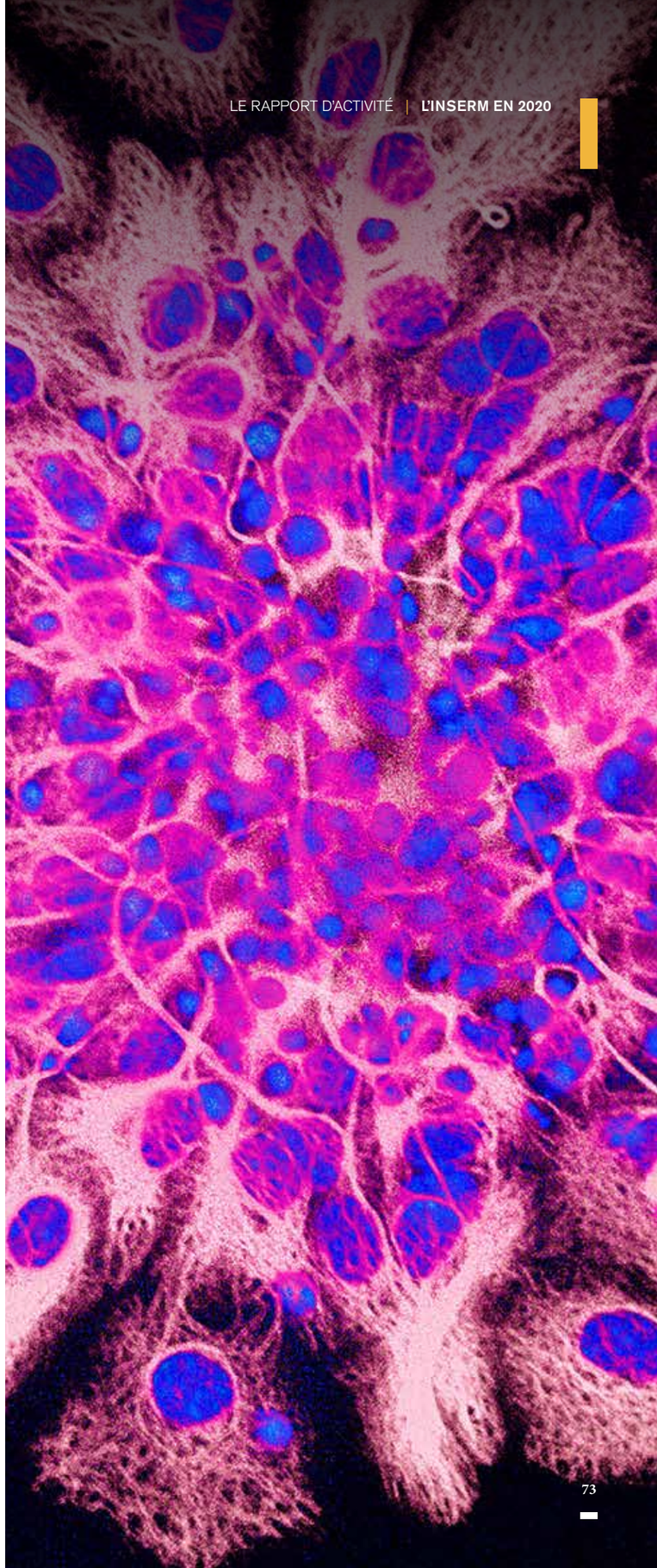
De nombreux travaux font apparaître des liens entre les expositions environnementales et le genre, dont les effets peuvent survenir dès le début de la vie. Santé publique France vient ainsi de publier les premiers résultats de l'étude Esteban (Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition). *« Elle montre clairement un "effet genre". Les femmes présentent des taux de cadmium* [un métal que l'on retrouve dans diverses industries mais aussi dans de nombreux aliments, dont les crustacés, ndlr.], *de parabènes et d'éthers de glycol* [respectivement des conservateurs et des solvants très utilisés dans les cosmétiques, ndlr.] *supérieurs à ceux des hommes. En revanche, elles affichent des niveaux inférieurs pour les composés perfluorés, des produits de synthèse utilisés comme imperméabilisants textiles ou dans des revêtements antiadhésifs et certains emballages alimentaires et les retardateurs de flamme,* indique Robert Barouki. *De fait, même si Esteban n'apporte pas encore d'éclairage sur les raisons et les conséquences de ces différences, ces données quantitatives pourront ensuite être corrélées aux sources d'expositions identifiées au travers d'autres travaux. »* C'est le cas de l'étude Pélagie (Perturbateurs endocriniens : étude longitudinale sur les anomalies de la grossesse, l'infertilité et l'enfance) de l'Inserm, coordonnée par Cécile Chevrier de l'Institut de recherche en santé, environnement et travail (Irset) à Rennes. Le suivi, depuis 2002, de 3 500 mères pendant leur grossesse, puis de leur enfant, établit un lien entre l'exposition maternelle aux éthers de glycol et les troubles de l'attention de l'enfant, par exemple. Dans le même esprit, le projet européen Helix (*the Human Early-Life Exposome,* soit « l'Exposome dans les premières années de vie »), mené de 2013 à 2017, étudie les expositions à 130 agents toxiques de 1 200 « paires » mère-enfant. Selon les premiers résultats publiés en 2019 et en 2020, auxquels a contribué l'équipe Épidémiologie environnementale appliquée à la reproduction et la santé respiratoire de l'Inserm à Grenoble, l'exposition précoce à certains produits chimiques est associée à une baisse de la tension artérielle de la mère. Elle impacterait aussi celle de l'enfant, le développement de sa fonction respiratoire et favoriserait chez lui l'obésité.

Dans la continuité de ces études, les chercheurs grenoblois ont débuté en 2019 l'enquête Sepages (Suivi de l'exposition à la pollution atmosphérique durant la grossesse et effets sur la santé) auprès de 700 « trios » parents-enfants. Enfin, ces deux équipes Inserm de Rennes et de Grenoble font partie du Réseau européen sur l'exposome humain (REEH) et sont notamment impliquées dans le projet Athlete (*Advancing Tools for Human Early Lifecourse Exposome Research and Translation,* soit « faire avancer les outils de recherche et de traduction de l'exposome sur le début de la vie »). Son objectif : évaluer l'exposome pendant la grossesse, l'enfance et l'adolescence.

Précarité sociale et santé : double peine pour les femmes

« Mais les femmes ne sont pas toutes des mères, bien sûr, précise Robert Barouki. *La question de leur vulnérabilité en matière de santé se pose donc tout au long de la vie et implique aussi des facteurs sociaux et économiques. »* Et pour cause. Selon le rapport *Santé et accès aux soins : une urgence pour les femmes en situation de précarité* publié en 2017 par le Haut Conseil à l'égalité entre les femmes et les hommes, *« les femmes constituent aujourd'hui la majorité des personnes en situation de précarité ».* Or, une étude de Jean-Marie Robine, démographe de l'Inserm au Centre de recherche médecine, sciences, santé, santé mentale et société (Cermes 3), a montré qu'en France, les femmes âgées de 50 à 79 ans rencontrent plus de difficultés économiques que les hommes, et plus de contraintes susceptibles de limiter leur activité. Tandis que le manque de ressources financières est une des premières causes de renoncement aux soins, dans le même temps, les femmes qui travaillent de nuit – ce qui est fréquent chez celles en situation de précarité – présentent un risque accru de cancer du sein, selon une méta-analyse internationale coordonnée par le Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP) de l'Inserm. Enfin, pour avoir une vision encore plus large de la problématique, le projet Ephnor (*Exposome Project for Health and Occupational Research,* soit « projet exposome pour la recherche sur la santé et le travail ») du REEH, auquel participe l'équipe de Marie Zins, directrice de la cohorte généraliste Constances de l'Inserm, va étudier les expositions dans la vie professionnelle et domestique, en tenant compte du sexe et des groupes socioéconomiques. Il s'agira d'identifier des combinaisons de facteurs de risque pour la santé et les stades de la vie les plus vulnérables, pour les femmes et les hommes.

Malgré ces avancées, la prise en compte des spécificités féminines dans l'étude de l'exposome se heurte à plusieurs freins. *« D'une part, les données obtenues sont colossales et les différences entre femmes et hommes ténues, ce qui pose donc des difficultés analytiques. D'autre part, il manque encore des études sur la fertilité féminine, plus délicate à évaluer que celle des hommes, ainsi que sur la période de la ménopause et celle qui suit. Enfin, si la dimension du genre est souvent présente dans les études épidémiologiques, elle l'est beaucoup moins dans les recherches fondamentales qui ne portent pas directement sur l'être humain,* reconnaît Robert Barouki. *Toutefois, la prise en compte de cette dimension du genre commence à rentrer dans les mœurs, notamment grâce aux financements européens qui exigent que les chercheurs justifient leurs choix en la matière pour leurs modèles de laboratoire. »* Une évolution que Catherine Vidal espère pérenne car *« certes, la recherche semble s'engager dans cette voie, mais il reste à voir si cet élan va se concrétiser rapidement. Une volonté politique est nécessaire pour intégrer les recherches sur le genre dans les plans stratégiques des institutions de recherche dans tous les domaines de la santé, comme le souligne le récent rapport du Haut Conseil à l'égalité, intitulé* Prendre en compte le sexe et le genre pour mieux soigner : un enjeu de santé publique. *»*



Covid-19 : les femmes victimes du cumul des inégalités sociales et économiques

Statistiquement, les femmes meurent moins de la Covid-19 que les hommes. Mais cela ne signifie pas qu'elles sont plus épargnées par la crise sanitaire. *« En effet, cette dernière est un miroir grossissant de la problématique "femmes, santé et exposome",* souligne Catherine Vidal. *Pour évaluer le réel impact de la Covid-19 sur les femmes, il faut adopter une vision plus large que la simple différence de sexe – inclure l'âge, les comorbidités, les conditions de vie et de travail, le pays d'origine par exemple – et analyser finement les conséquences sanitaires, économiques et sociales de la crise sur les personnes. »* En France, cette approche de type « exposome » est portée par diverses enquêtes de santé publique coordonnées par l'Inserm. Parmi celles-ci, on peut citer Sapris (Santé, perception, pratiques, relations et inégalités sociales en population générale pendant la crise Covid-19) et Epicov (Épidémiologie et conditions de vie), qui articulent les données médicales et sociologiques afin d'établir une cartographie fine du statut immunitaire de la population, et d'étudier les effets des conditions de vie sur l'exposition au virus, et réciproquement.

L'enquête Coconel (Coronavirus et confinement, enquête longitudinale) suit quant à elle la réponse psychologique, émotionnelle et comportementale d'un millier de Français face à l'épidémie et au confinement. Cette dernière conclut que, durant le premier confinement, *« les femmes ont été plus affectées que les hommes par les conséquences économiques et matérielles de la pandémie. Les situations de surpeuplement, les baisses de revenus et l'arrêt du travail étaient plus fréquents ; au domicile, elles vivaient dans de moins bonnes conditions que leurs homologues masculins. Enfin, 39 % d'entre elles partageaient leur espace de travail avec leurs enfants ou d'autres membres du ménage, contre 24 % des hommes. »*

Au cours de cette même période, Sapris et Epicov font apparaître que si certains indicatifs sont « genrés », c'est le cumul des inégalités qui fragilise les femmes plus que les hommes. En mai et début juin 2020, 4,5 % de la population française avait préalablement été infectée par le virus. Mais le taux montait à 11,4 % pour les professionnels du soin, qui, selon l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), sont à 70 % des femmes dans ses pays membres. Autres enseignements, l'épidémie s'est davantage propagée dans les foyers surpeuplés, qui sont habités surtout par des ouvriers non qualifiés, et dans les zones urbaines denses, qui sont majoritairement peuplées par des personnes immigrées d'origine non européenne.

Pour chacun de ces indicateurs, dans ces enquêtes, il n'y a pas de différence majeure entre les femmes et les hommes. En revanche, le genre vient s'ajouter à l'effet cumulatif des inégalités sociales. Ainsi, comme l'illustre l'enquête Epicov, *« un tiers des femmes ouvrières immigrées d'origine non européenne vivent dans un logement surpeuplé et plus d'une sur deux dans une commune de forte densité. Tandis que la moitié d'entre elles ne travaillaient pas avant le confinement, parmi les femmes actives, une sur trois s'est rendue quotidiennement sur son lieu de travail. Enfin, 40 % d'entre elles déclarent que leur situation financière s'est dégradée depuis le début du confinement […]. De plus, les inégalités de genre se retrouvent très présentes quand on considère l'organisation de la vie quotidienne, qu'il s'agisse de la répartition des tâches domestiques ou de la prise en charge des enfants. » « À l'avenir, si une crise économique remplace la crise sanitaire, les femmes seront-elles plus impactées que les hommes ? »* s'interroge Robert Barouki, qui reconnaît que le risque que ce soit le cas est élevé.

Les organoïdes : une recherche d'avenir aux multiples enjeux éthiques

Les organoïdes, ces outils de recherche innovants, laissent présager de nombreuses applications dans le domaine biomédical. Mais au-delà de la faisabilité et de la pertinence de leur utilisation en santé humaine, la recherche sur les organoïdes soulève aussi de nombreuses questions d'ordre éthique. Une réflexion à laquelle s'est attelé le comité d'éthique de l'Inserm en 2020, et qui profitera non seulement à la France, mais aussi à l'Europe.

Organoïde
Structure pluricellulaire en trois dimensions qui ressemble à l'organe qu'il mime, et présente quelques propriétés fonctionnelles de celui-ci

« Qui ressemble à un organe. » Voici la définition littérale du terme « organoïde », qui reflète pourtant assez mal la nature de cette curieuse entité. Selon Jean-Luc Galzi, directeur de l'unité Biotechnologie et signalisation cellulaire sous tutelle Inserm, CNRS et université de Strasbourg, l'organoïde est *« une structure pluricellulaire en trois dimensions qui ressemble à l'organe qu'il mime, et présente quelques propriétés fonctionnelles de celui-ci ».* Pour que cela soit possible, il est construit à partir de cellules souches, primaires, pluripotentes ou encore progénitrices. En effet, dans certaines conditions, ces cellules sont capables de se différencier et de s'auto-organiser dans l'espace pour former l'architecture spécifique qui constitue tel ou tel organe. Aujourd'hui, il existe des organoïdes de foie, de rein, d'intestin, de poumon mais aussi d'ovaire ou encore de cerveau. *« Ce sont des outils de recherche innovants,* s'enthousiasme le pharmacologue. *Du point de vue fondamental, ils permettent de mieux comprendre la formation des tissus et le développement des organes. Ce sont aussi des modèles intéressants pour étudier des maladies, notamment d'origine génétique. À l'avenir, les organoïdes pourraient également contribuer au développement de nombreuses applications dans le domaine des biotechnologies. »* Ces structures cellulaires sont en effet susceptibles d'améliorer le criblage de molécules thérapeutiques et l'évaluation de la toxicité de composés chimiques. Les organoïdes ont aussi la capacité de devenir des systèmes de bioproduction d'hormones, comme l'insuline, ou de cellules pour réparer des organes défectueux. Ce domaine de recherche en pleine effervescence est donc promis à un bel avenir.

Objets non identifiés

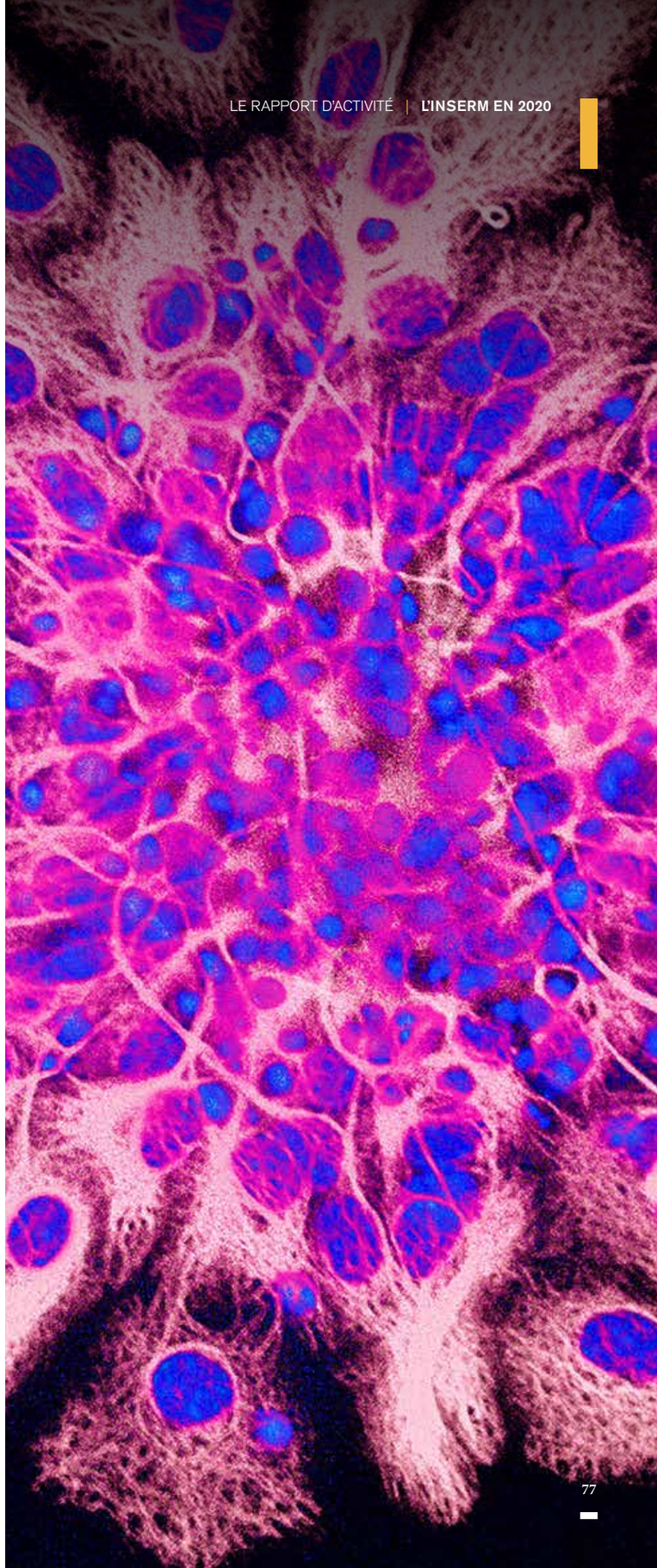
Pour autant, la production d'organoïdes et leur utilisation soulèvent de nombreuses questions sur le plan éthique. Le comité d'éthique de l'Inserm (CEI) s'est donc naturellement penché sur ce sujet avant de répertorier ses interrogations dans une note publiée en avril 2020. À cette occasion, une attention toute particulière a été portée aux cérébroïdes, les organoïdes de cerveau. Une étude parue en 2019 avait eu un grand retentissement dans le monde scientifique et au-delà : elle mettait en évidence une activité électrique analogue à celle observée dans le cerveau de fœtus de 19 à 24 semaines – dans des cérébroïdes. Néanmoins, *« ces amas de cellules de quelques millimètres de diamètre sont-ils dotés d'une conscience ou de sensibilité ? »,* interroge Bernard Baertschi, philosophe à l'université de Genève et coordinateur de la note du CEI. Si c'était le cas, cela modifierait leur statut moral : les cérébroïdes ne seraient plus de simples objets d'expérimentation, mais des êtres sensibles et conscients qu'on ne peut faire souffrir sans de bonnes raisons. Mais, à l'image des autres organoïdes, *« les cérébroïdes ne contiennent pas tous les types de cellules constitutives d'un cerveau et ne reproduisent pas toutes ses fonctions »,* rappelle ce spécialiste de l'aspect éthique des biotechnologies. Pour qu'émerge une conscience ou une sensibilité, il faudrait encore que ces organoïdes cérébraux soient en lien avec leur environnement grâce à des récepteurs sensoriels. Par ailleurs, la communauté scientifique ne considère pas une activité électrique comme un indice de conscience ou de sensibilité. Il est donc trompeur de comparer les cérébroïdes à des « mini-cerveaux », tout comme il est incorrect de parler de « mini-organes » en faisant référence aux organoïdes. La question du statut moral reste toutefois entière lorsque l'on considère la transplantation de cérébroïdes humains dans des cerveaux d'animaux. En effet, de telles xénogreffes sont pratiquées pour prolonger la durée de vie des organoïdes en général, et des cérébroïdes en particulier. Dans ce dernier cas, *« ces chimères constituées de cellules d'origines génétiques différentes doivent être suffisamment proches de l'humain pour être utiles à la recherche, mais pas assez pour relever de la protection qui revient aux êtres humains. »*

Outre ces problématiques de statut moral, la note du CEI soulève un autre point de tension éthique : « l'idéologie de la promesse ». Les organoïdes sont en effet présentés comme des outils susceptibles de faire progresser la recherche médicale dans de nombreux domaines, comme le suivi thérapeutique, la médecine personnalisée, le développement de médicaments ou encore la thérapie cellulaire. Mais ces progrès sont-ils vraiment possibles et réalisables dans un futur proche ? Il est légitime de se poser la question, car, de nos jours, *« les scientifiques sont incités à faire des promesses déraisonnables pour publier leurs travaux et obtenir des financements »,* remarque le philosophe. Un état des lieux objectif de la recherche sur les organoïdes est donc indispensable à tout débat éclairé sur le sujet.

Enfin, reste l'épineuse question du consentement. Les organoïdes humains sont en effet issus de cellules de patients ou de donneurs. Conformément à la réglementation, la personne qui donne ses cellules doit savoir à quoi celles-ci vont servir avant de signer un formulaire de consentement éclairé. Mais le grand public n'a pas encore de connaissances spécifiques de ce que sont les organoïdes. Or *« le consentement repose sur une information claire et précise »,* rappelle Bernard Baertschi. Par ailleurs, ces formulaires de consentement doivent aussi définir qui devient le propriétaire des organoïdes produits et quel sera leur devenir. À l'heure actuelle, aucune réglementation ou norme juridique n'encadre l'utilisation des organoïdes en France. Ces structures cellulaires en trois dimensions peuvent-elles faire l'objet d'un dépôt de brevet ? Si oui, quelle sera la nature des bénéfices et qui en tirera profit ? Autant de *« questions soulevées pour le débat sociétal qui se doit de précéder la législation en la matière »,* estime le philosophe.

Vers un consensus éthique à l'échelle européenne ?

Les réflexions du CEI représentent une contribution précieuse au projet européen Hybrida auquel participent l'Inserm ainsi que sept universités européennes. Financé par la Commission européenne dans le cadre du programme Science avec et pour la société, ce projet de trois ans vise en effet à *« intégrer une dimension éthique globale à la recherche sur les organoïdes et les technologies associées »* au niveau de l'Europe. Concrètement, *« le but d'Hybrida est de proposer des recommandations vis-à-vis des questions éthiques et des réglementations associées aux organoïdes, mais aussi concernant la communication vers le grand public »,* explique Anne Dubart-Kupperschmitt, directrice de recherche Inserm et membre du CEI. Plusieurs groupes de travail ont été créés pour analyser les statuts moraux et légaux des organoïdes en Europe et dans le monde, inventorier les réglementations existantes afin d'en évaluer les éventuelles lacunes, consulter les parties prenantes concernées ou encore examiner les espoirs et les craintes que suscite ce domaine de recherche dans la société. Une fois ce travail réalisé, l'Inserm coordonnera la rédaction des directives opérationnelles afin de définir un cadre réglementaire complet. À terme, *« ce projet contribuera à structurer au niveau européen un domaine de recherche en plein boom et à établir pour les chercheurs un code de conduite qui intègre des repères et des limites à ne pas dépasser »,* estime la chercheuse. Qui sait, Hybrida favorisera peut-être la mise en place de directives internationales sur la production et l'utilisation des organoïdes, à l'image de celles qui existent sur le clonage humain.



Des cellules pour restaurer la vue

➤ **Entretien avec Olivier Goureau**

Directeur de recherche à l'Institut de la vision

La médecine régénératrice pourrait faire un bond en avant grâce aux organoïdes. De nombreuses équipes de recherche utilisent en effet les cellules des organoïdes pour tenter de réparer des tissus endommagés. La vôtre ambitionne ainsi de restaurer la vue de patients atteints de maladies génétiques de l'œil grâce à la thérapie cellulaire. En quoi consiste-t-elle ?

Olivier Goureau : Cette stratégie thérapeutique innovante vise à greffer des cellules pour restaurer des tissus ou des organes endommagés. Avec mon équipe, nous travaillons à appliquer cette approche à des patients atteints de dystrophie rétinienne, comme la rétinite pigmentaire. Cette maladie génétique dégénérative de l'œil se traduit notamment par la destruction des photorécepteurs, ces cellules de la rétine qui captent la lumière. Notre but est de les remplacer par des cellules saines et ainsi de traiter la cécité de ces patients.

Quel rôle jouent les organoïdes dans ces travaux ?

O. G. : Les organoïdes de rétine que nous produisons représentent une source de cellules pour la transplantation cellulaire. Grâce à un protocole que nous avons breveté en 2013, nous sommes en effet capables de produire des photorécepteurs ainsi que la plupart des types cellulaires de la rétine à partir de cellules souches pluripotentes induites, elles-mêmes dérivées de cellules de peau humaine.

D'où proviennent ces cellules humaines ?

O. G. : Elles sont obtenues à partir de biopsies réalisées au centre d'investigation clinique de l'hôpital des Quinze-Vingts de Paris. Les patients donnent leur accord pour la production de cellules souches pluripotentes induites via un formulaire de consentement validé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et le comité de protection des personnes (CPP) d'Île-de-France. Les cellules souches obtenues deviennent la propriété de l'Institut de la vision et de l'hôpital des Quinze-Vingts.

Où en est ce projet ?

O. G. : Nous avons déjà obtenu une preuve de concept en restaurant partiellement la vue de souris aveugles grâce à la greffe de photorécepteurs issus de ces organoïdes. Nous cherchons aujourd'hui à valider cette stratégie sur des modèles expérimentaux plus proches de l'être humain afin de lancer de futurs essais précliniques.

Image publique de la recherche en santé : **quel impact de la crise en 2020 ?**

La crise sanitaire a suscité de nombreuses inquiétudes de la part du grand public, dont la connaissance de l'écosystème de la recherche est souvent partielle : recherche accélérée sur les vaccins, partenariats publics-privés, expérimentation en recherche clinique, sécurité des laboratoires de virologie… Autant de sujets qui ont soulevé des questions et spéculations parfois déraisonnables sur la manière dont la recherche en santé se fait. L'Inserm n'a pas été à l'abri de ces suspicions. Comment concilier information, transparence, visibilité et prudence dans la communication en temps de crise ?

➤ **Carine Delrieu**

Directrice de la communication

À quelles contraintes la communication de l'Inserm a-t-elle dû s'adapter pour faire face à cette période extraordinaire ?

Carine Delrieu : L'Inserm et certains autres établissements publics de recherche ont concentré tous les espoirs dès le début de la crise sanitaire, ce qui a constitué une situation inédite. Ce coup de projecteur a eu des effets positifs dans la mesure où il a réaffirmé la position de l'Inserm en tant qu'organisme expert de référence en sciences pour la santé, et des effets négatifs puisque les attentes du public, quand elles étaient démesurées, ne pouvaient pas être contentées. Ni l'Inserm, ni l'écosystème de la recherche dans son ensemble ne pouvaient, à eux seuls, détenir la clé d'une telle crise par la mise au point rapide de traitements contre la Covid-19, ou la compréhension exhaustive de la dynamique de l'épidémie. Les citoyens ont attendu un rythme de production de connaissances bien supérieur à ce que nous pouvions collectivement livrer en conservant le haut niveau d'exigence méthodologique et éthique auquel nous nous engageons.

> « L'Inserm a dû trouver sa voix, renforcer ses techniques et sa dynamique de communication pour convaincre »

La crise a aussi engendré un énorme brouhaha, du fait du nombre et de la diversité des émetteurs plus ou moins pertinents qui sont intervenus pour commenter les événements, et de la forte demande des médias pour diffuser en continu les propos de personnes qui, selon eux, représentaient la parole médicale. Au milieu de cette jungle, l'Inserm a dû trouver sa voix, renforcer ses techniques et sa dynamique de communication pour convaincre.

Quelle a été la stratégie de communication déployée pour répondre à ces défis ?

C. D. : L'Inserm ne s'est pas retrouvé au centre de l'attention par hasard. Gagner notre place de référence crédible et visible est le fruit d'un long effort de communication dirigé vers le grand public, et non un effet mécanique de la crise sanitaire. L'information scientifique que nous délivrons est un service rendu et fait partie de nos missions publiques ; pour prendre tout son sens, ce service doit être connu du plus grand nombre.

Personne n'a manqué d'information au cours des derniers mois, du point de vue du volume disponible. En revanche, les citoyens étaient en quête de repères solides pour se l'approprier. Immédiatement, nous avons voulu distinguer « informer » et « faire comprendre » : la valeur ajoutée de l'Inserm, c'est bien de donner la prise de recul qui permet le décryptage pour contribuer à la compréhension. Ainsi, le département de l'Information scientifique et de la communication, en accord avec la direction générale, a mis en place un service de production d'information spécifique à la crise, orienté vers nos publics habituels : les citoyens, les médias et relais d'opinion, et les décideurs publics. Il était nécessaire de répondre de manière différenciée aux attentes de ces trois cibles de communication, plutôt que d'attendre passivement que ces publics consultent les contenus Inserm comme s'il s'agissait d'un phénomène allant de soi.

Comment décider des moments propices à une prise de parole Inserm, et sur quels supports ?

C. D. : Nous avons choisi de nous exprimer quand nous avions quelque chose de solide et d'utile à dire sur le plan de la santé publique, pour ne pas ajouter au bruit ambiant. À cet effet, nous avons communiqué exclusivement sur des articles publiés dans des revues soumises à l'évaluation par les pairs *(peer review)* et sur des données consolidées, en laissant de côté les résultats incertains. De même, nous avons valorisé l'information « froide » et synthétique, comme les dossiers d'information web qui permettent de prendre du recul avec les événements tout en actualisant régulièrement le consensus scientifique sur des thèmes clés – voies de transmission, immunité, vaccins… Le site web de l'Inserm n'est pas conçu comme une vitrine institutionnelle, mais bien comme un service rendu en matière d'information pour tous. Durant la crise, il a confirmé qu'il constituait un outil majeur, très consulté, avec plus de 13 millions de pages vues en 2020.

Parallèlement, nous sommes restés réactifs sur les réseaux sociaux pour répondre aux questions, et nous avons déployé plus avant la franchise Canal détox, qui s'est enrichie de nouveaux formats de décryptage de l'actualité – toujours dans cette perspective de valoriser le vrai et l'utile dans le cadre d'une communication parcimonieuse et réfléchie. Enfin, nous avons multiplié les propositions de contenu informatif fiable et actuel aux parlementaires, qui y ont répondu très favorablement.

A-t-on mesuré l'influence de l'Inserm sur les décideurs publics au cours de l'année ?

C. D. : Nous avons doublé le nombre d'auditions parlementaires au cours desquelles le PDG ou des représentants Inserm se sont exprimés, par rapport à 2019. Par ailleurs, nous avons pu dénombrer 44 mentions de l'Inserm dans la production des députés et des sénateurs (interventions en séances publiques, rapports…) en 2020. Il est très satisfaisant de constater que l'Institut est considéré comme une référence dans le cheminement du travail parlementaire. Nous souhaitons étendre cet effort d'influence dans les mois à venir, notamment auprès de *think tanks* qui constituent des relais d'influence puissants pour animer le débat démocratique.

Gilles Bloch s'est fréquemment exprimé à la télévision et à la radio au cours de l'année. Pourquoi ce choix ?

C. D. : Le PDG s'est fait très présent dans les médias au rythme d'une grande émission par mois, ce qui était un fait nouveau. L'idée était de fédérer l'institution à travers une seule voix, afin de représenter l'Institut et de montrer le consensus scientifique de l'Inserm sur tous les sujets liés à la pandémie de manière claire et assumée. Ce fil rouge a permis aux citoyens de se figurer la position de l'Institut en tant que producteur de connaissances, ressource et appui à la décision – et non comme commentateur ou prescripteur des mesures politiques, ce qu'il n'est pas.

Parallèlement, les chercheurs Inserm étaient bien entendu libres de s'exprimer comme ils le souhaitaient sur d'autres canaux, de manière autonome. Mais parce que cette liberté s'accompagne par définition de points de vue thématiques, d'expertises et d'opinions différents – une situation ordinaire liée à la vie des débats dans une communauté scientifique – leurs déclarations dans les médias ont pu, parfois, être perçues comme contradictoires par le grand public. Il était donc nécessaire d'exprimer publiquement, non pas une doctrine officielle, mais une synthèse de ce que la science était en mesure de dire ou de ne pas dire sur la Covid à tel ou tel moment de l'année. À travers ce choix, nous avons été des pionniers parmi les autres établissements publics à caractère scientifique et technologique.

Comment le collectif a-t-il été valorisé par ailleurs ?

C. D. : Nous avons notamment réorganisé la traditionnelle cérémonie des prix Inserm. La plupart étaient cette année des prix collectifs plutôt que des prix valorisant les succès d'un seul individu, ceci pour mettre en lumière un principe important : une parole scientifique crédible est toujours le fruit d'un consensus. Cette idée a également été véhiculée à l'occasion de la première campagne de publicité télévisée de l'Institut, dont la mission est à la fois d'accroître la notoriété de l'Inserm et de fortifier son identité en tant que collectif.
On pourrait se demander en quoi il est nécessaire de faire de la publicité pour un organisme de recherche. La réponse est simple : nous sommes persuadés que, pour avoir la confiance des citoyens, il est d'abord nécessaire de se présenter à eux et de leur expliquer notre utilité. Qui est l'Inserm ? À quoi sert-il ? Que font ces 13 000 personnes chaque jour dans plus de 300 laboratoires et dans les délégations régionales ? La pub travaille les fondements de notre crédibilité et nous fait connaître auprès d'un public le plus large possible. Nos études de mesure d'audience montrent que chaque Français a été exposé plus de 100 fois à la marque Inserm au cours de l'année 2020. Cette marque, c'est la caractérisation de notre service rendu à la société.

Des suspicions de liens troubles entre l'industrie et la recherche publique ont rythmé les contacts entre le public et les services de communication. D'où cela vient-il ?

C. D. : L'Inserm a en effet subi une sorte de double peine. D'une part, nous avons dû composer avec un climat où règne la méfiance par rapport à la parole publique. Or, nous sommes un organisme public, et fiers de l'être. Ce phénomène nous dépasse largement, existe depuis longtemps et a été renforcé par la pandémie. D'autre part, nous avons été confrontés à une incrédulité vis-à-vis de la parole scientifique, moins familière que la parole médicale à laquelle les citoyens sont naturellement exposés au cours de leur vie. Elle est en grande partie liée à une méconnaissance du fonctionnement de la recherche en santé et de ses modes de financement. De fait, il était très difficile de faire prendre conscience de ce fonctionnement dans des délais aussi courts, d'expliquer pourquoi le développement de traitements était si long, pourquoi des pistes thérapeutiques étaient abandonnées, pourquoi la plupart des résultats de recherche étaient négatifs, et en quoi cela correspondait pourtant à un fonctionnement normal de la science.

> « Chaque Français a été exposé plus de 100 fois à la marque Inserm au cours de l'année 2020 »

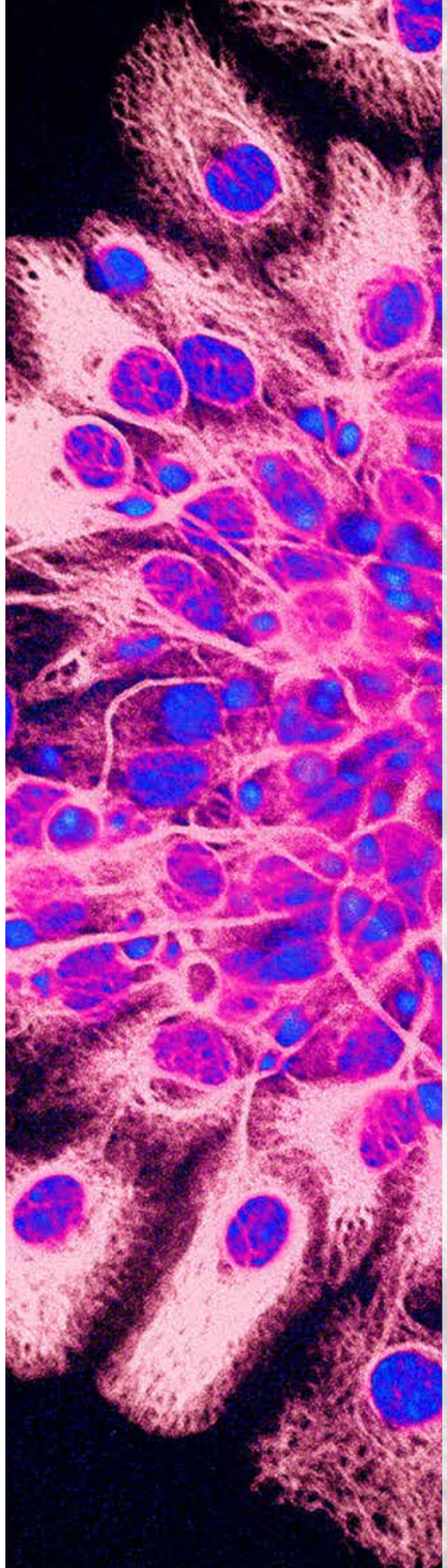
Comment éviter la frustration des citoyens dans ce contexte ?

C. D. : Nous avons choisi de délivrer l'information quand elle était disponible et quand elle correspondait à un haut niveau de preuve scientifique, même quand elle n'était pas associée à des résultats spectaculaires ou très tranchés. C'est la ligne de conduite que nous avons tenue pour communiquer sur l'essai clinique Discovery, par exemple. Nous nous sommes exprimés à intervalles réguliers sur cette étude majeure, correspondant à un énorme investissement de moyens publics, pour dire que les résultats préliminaires étaient encore incertains, que nous ne pouvions pas nous prononcer sur l'efficacité des traitements étudiés ou, à l'inverse, que nous étions certains qu'il était nécessaire d'arrêter un bras thérapeutique. Cette vérité peu sensationnelle est difficile à entendre, car elle ne permet pas de mieux discerner l'avenir ni d'apaiser un climat d'anxiété. Tout l'enjeu est d'être parfaitement transparent sans être systématiquement décevant sur l'utilité à court terme des avancées de nos recherches. Faire comprendre la science, ce n'est pas expliquer en détail son fonctionnement et montrer tout ce qui amène à un résultat – d'autant plus en période de tension, où le citoyen est plus volontiers indifférent au « comment » des travaux scientifiques.
Faire comprendre la science, c'est éclairer sa signification et son utilité pour le quotidien de chacun.

Est-ce le rôle de l'Inserm de se défendre contre des hypothèses « conspirationnistes » concernant l'origine du virus SARS-CoV-2 ? Faut-il systématiquement réagir quand l'Institut est accusé sur les réseaux sociaux ou dans les médias d'être impliqué dans des scénarios invraisemblables ?

C. D. : Résolument, oui. Cela fait partie de notre mission de partage de la science, de réagir lorsque l'on se sent dépossédés de celle-ci. La mauvaise information en santé est un problème de santé publique à part entière, puisqu'elle peut conduire des citoyens à l'errance thérapeutique, à la cessation de soins, à l'isolement, ou même à des accidents de santé. On ne peut pas non plus laisser une fausse information se diffuser au point de faire du tort aux collaborateurs de l'Inserm, en entachant leur réputation ou en compromettant leur sécurité.

Évidemment, nous faisons un travail de *debunking* à la hauteur de nos moyens, qui ne suffisent pas à endiguer un si large phénomène de désinformation en santé, désormais très visible sur les réseaux sociaux notamment. Récemment, nous avons créé une cellule « riposte » regroupant près de cent chercheurs Inserm volontaires afin de lutter au mieux contre les *fake news* en faisant intervenir des experts motivés pour commenter et redresser régulièrement les infos trompeuses diffusées sur le web.
Cette initiative ne pourra cependant rien contre les hypothèses trop fantaisistes ou les « poussées de fièvre » régulières des réseaux sociaux conspirationnistes. On ne pourra pas non plus s'assurer que toute l'information émise arrivera à bon port, car les publics les plus défiants se tiennent par définition très éloignés des sites institutionnels. Nous faisons des efforts en ce sens pour innover dans nos canaux de diffusion. *In fine,* notre but n'est pas que les citoyens évitent le doute, mais que la majorité ait le réflexe de se tourner vers l'Inserm quand ils en ressentent les effets. C'est notre façon, en communication, de faire vivre « la science pour la santé ».



Du cerveau aux neurosciences, itinéraires dans la longue durée

Comment l'histoire des neurosciences éclaire-t-elle l'actualité de sa recherche, de ses enjeux éthiques ou sociaux ? Tel était le thème de la journée d'étude 2020 du comité pour l'histoire de l'Inserm. Pascal Griset, historien et président du comité, et Étienne Hirsch, neurobiologiste et directeur de l'institut Neurosciences, neurologie et psychiatrie de l'Inserm, portent un regard croisé sur les enjeux de cette démarche.

Pascal Griset

Président du comité pour l'histoire de l'Inserm

Étienne Hirsch

Directeur de l'institut Neurosciences, neurologie et psychiatrie

Depuis longtemps, l'esprit et le cerveau sont l'objet de spéculations plus ou moins heureuses. Comment est née l'approche moderne et scientifique de ces sujets ?

Pascal Griset : Dès le Moyen Âge, on s'interroge sur la répartition des fonctions au sein du cerveau humain. Des philosophes, médecins, penseurs se demandent où réside le siège de l'âme, de la pensée, des sentiments. Ils dressent parfois une sorte de cartographie du cerveau qui mélange volontiers des éléments religieux et anatomiques – comme cela se faisait depuis l'Antiquité pour cartographier le monde. Au sein de ces traditions savantes, une tendance s'est avérée structurante pour la réflexion sur le cerveau et la pensée : la tentative de situer des qualités, de placer des capacités au sein du corps. Cela sera fait bien plus tard de manière scientifique, à travers l'examen de pathologies chez des êtres humains ayant subi des lésions, ou par l'expérimentation sur l'animal.

> « Les neurosciences essaient de comprendre le rôle de zones cérébrales dans le comportement moteur, la perception, la pensée »

Étienne Hirsch : Comme tout le champ de la physiologie à la suite de Claude Bernard, les neurosciences essaient de comprendre le rôle de zones cérébrales dans le comportement moteur, la perception, la pensée. L'analyse est d'abord corrélative : que se passe-t-il quand une zone du cerveau est détruite par une lésion ? L'imagerie du XXe siècle permet d'aller beaucoup plus loin, en examinant le fonctionnement normal du cerveau du nouveau-né jusqu'aux âges plus avancés. L'approche descriptive des neurosciences a d'abord été macroscopique, c'est-à-dire qu'elle regardait l'organe entier, puis elle est descendue au niveau des tissus et des cellules. Après une longue période « neurone-centrée », on s'aperçoit à la fin du XXe siècle que les cellules gliales comme les astrocytes et oligodendrocytes, qui forment l'environnement des neurones, jouent, elles aussi, un rôle important dans le fonctionnement cérébral. C'est une évolution dont les retombées sont majeures, et continuent d'être intégrées dans la recherche ! Plus on connaît le cerveau, plus on mesure sa complexité.

Quelle est la place de la technologie dans l'évolution de nos représentations du cerveau ou de l'esprit ?

P. G. : À partir des années 1930, l'électro-encéphalogramme crée une rupture et permet de nombreuses avancées. Les communautés de recherche se posent la question de la communication et de l'information au sein du système nerveux, à travers des notions électriques et chimiques. Des approches interdisciplinaires se mettent en place pendant la Seconde Guerre mondiale. Dans les années 1970 et 1980, l'informatique et la numérisation permettent en quelque sorte de « voir » les aires cérébrales et leur fonctionnement. Cela joue un grand rôle dans l'évolution des neurosciences, mais aussi dans la manière dont elles sont perçues par l'opinion. Le concept de technosciences, soulignant la co-construction des savoirs techniques et scientifiques, s'applique à l'étude du cerveau et de la pensée. Il y a des allers-retours permanents entre les technologies d'observation et les modèles de compréhension. L'évolution plus globale des techniques contribue aussi à un imaginaire du cerveau. Chaque époque fait ainsi émerger des images, comme le cerveau-ordinateur, et des questionnements. Le cerveau fonctionne-t-il comme une machine ? Les ordinateurs doivent-ils fonctionner comme un cerveau ? Comment interconnecter l'humain et la machine ?

É. H. : En apportant une masse de données nouvelles, les technologies posent des défis. L'espoir initial de la réduction du complexe au simple cède la place à la modélisation des fonctions intégrées du système nerveux. Sur le plan spatial, l'analyse multi-échelle permet d'aller du niveau nanométrique des neurotransmetteurs ou des synapses, jusqu'à l'analyse du comportement de l'organe entier. On peut également étudier le système nerveux en communication avec le système endocrinien, le système immunitaire ou le système intestinal. Sur le plan temporel, il s'agit d'embrasser une échelle qui va de la milliseconde, quand les cellules communiquent, au temps long des années d'apprentissage au cours de la vie. Une quantité énorme de données produites par les nouvelles technologies implique le recours à la modélisation depuis le *big data.* Le balancier de l'histoire des neurosciences oscille toujours entre la théorie et la pratique, la mise au point de modèles et la confrontation à la réalité. C'est une évolution permanente, qui implique de remettre en question les idées dominantes de manière régulière. Par exemple, on pensait jusque dans les années 1970 que nous avions un stock fini de neurones qui tendait à décliner à l'âge adulte. On sait maintenant que la neurogenèse continue au long de la vie, et que des astrocytes peuvent devenir des neurones.

Comment l'histoire et l'actualité illustrent-elles l'acuité des débats sociaux ou éthiques autour de ces recherches ?

P. G. : Au XIXe siècle, les travaux sur la folie impressionnent. C'est un monde qui fait peur et que l'on repousse, que l'on enferme. Un peu plus tard, lors de la Première Guerre mondiale, les médecins sont mobilisés pour traiter les traumatismes de guerre et comprendre leur lien avec l'équilibre mental : le soldat est-il un simulateur ? Ou est-il réellement inapte à retourner au combat ? Le lien entre neurologie, psychiatrie et éthique devient fort, mais il sera long à assumer et à encadrer. Dans le domaine juridique, le diagnostic médical est également déterminant pour savoir si un individu est responsable ou non de ses actes. Cette dimension sociale de l'étude de la psyché trouve son pendant au niveau de l'intime. En effet, toute démarche visant à expliquer le fonctionnement du cerveau peut être ressentie comme intrusive et potentiellement dangereuse. La simple perspective d'un test psychologique, par exemple, peut suggérer que l'on va être classé selon sa manière de penser ou ses capacités mentales. L'enfermement psychiatrique et l'usage des électrochocs ont suscité des débats considérables dans les années 1960-1970, tout comme, un peu plus tard, l'utilisation des neuroleptiques. Le cerveau et la pensée sont indéniablement des « sujets sensibles ». Au début des années 1980, le livre de Jean-Pierre Changeux, *L'homme neuronal,* ouvre des perspectives qui enthousiasment mais qui peuvent inquiéter également : un meilleur contrôle et une meilleure connaissance du cerveau ne risquent-ils pas de déposséder l'individu de son libre arbitre, des éléments les plus intimes et les plus chers du soi ? La journée du comité a rappelé la présence de ces questions dans l'histoire des neurosciences, et elles restent contemporaines.

É. H. : Les enjeux éthiques sont importants car on a toujours peur que les découvertes fassent l'objet de mauvaises interprétations, ou tombent entre de mauvaises mains. L'utilisation de l'imagerie à fin d'expertise judiciaire est très risquée, d'autant plus que nous n'avons pas la certitude qu'il existe bien un lien entre fonctionnement et comportement à l'échelle de l'individu. Le neuromarketing s'intéresse aux moyens d'inciter les consommateurs à l'achat sans qu'ils en aient conscience. La conception de *fake news* de plus en plus sophistiquées interpelle. Les attentes sociales, parfois médicales, peuvent être déçues si elles sont liées à des représentations inexactes ou incomplètes du cerveau. Aujourd'hui, on sait que le cerveau ne vit pas isolé du corps ni de l'environnement. Des signes précurseurs de maladies neurodégénératives peuvent être décelés dans les cellules intestinales. Des travaux comme ceux de Francis Eustache et de Denis Peschanski sur le stress post-traumatique montrent des changements morphologiques et fonctionnels réversibles chez les victimes du terrorisme. Ni le cerveau ni sa thérapie ne peuvent être réduits à des approches sommaires comme le « tout neurone » ou le « tout molécule ». La connaissance scientifique a sa place au cœur du débat éthique et sociétal, sachant que cette connaissance procède d'une démarche collégiale, capable de montrer la complexité et la malléabilité du système nerveux en lien au corps et à l'environnement.

Pour conclure, quel bilan le comité pour l'histoire tire-t-il de cette journée ?

P. G. : Le travail fantastique de préparation mené avec Yves Agid a permis de faire participer des disciplines variées, des générations différentes. La veille, avec Gretty Mirdal et grâce à Saadi Lahlou, nous avions pu organiser une table ronde extrêmement stimulante à l'Institut d'études avancées de Paris. Ces journées suscitent de la curiosité et le fait d'historiciser les sujets apporte du recul : les plus jeunes dans la discipline s'aperçoivent que les « grands anciens » se posaient beaucoup de questions, comme eux ! Il faut souligner le très bon état d'esprit des travaux du comité. Il n'exclut pas des débats parfois soutenus et on ressent un réel plaisir intellectuel et humain à ces échanges ouverts. Enfin, le témoignage de grandes personnalités de l'Inserm apporte une transmission intergénérationnelle, à l'image de notre discipline, l'histoire.

> « L'Inserm apporte une transmission intergénérationnelle, à l'image de notre discipline, l'histoire »

LE RAPPORT D'ACTIVITÉ | **L'INSERM EN 2020**

Comment l'Inserm a revisité **sa communication en région**

Face aux vagues épidémiques successives et aux sollicitations constantes pour une expertise biomédicale de référence, les responsables communication en région ont déployé des trésors d'inventivité pour garder le contact avec tous les publics de l'Inserm. De nouveaux formats et supports ont été expérimentés à cette occasion : ils dessinent une communication hybride et créative qui pourra être pérennisée.

Comment garder le contact quand les mesures de santé publique encouragent la distance physique ? Cette question a hanté les responsables communication Inserm en région dès le premier confinement du pays, en mars 2020. Les délégations régionales avaient pour habitude d'accueillir des scolaires lors de visites de laboratoire à l'occasion de Destination Labo, événement à grand succès dans les classes. Hélas, cette initiative, comme d'autres, a dû être annulée au printemps 2020 du fait des restrictions. *« Avec le réseau des communicants, nous avons imaginé un format vidéo qui permette de faire découvrir virtuellement les laboratoires et autres lieux qui ne sont pas couramment ouverts au public, afin de montrer des expériences de labo en détail. Cette série, baptisée "Lab'Inserm", a été publiée à l'occasion de la Fête de la science 2020 »,* explique Camille Sicot, de la délégation Grand Ouest. Les dix vidéos du nouveau label ont connu un franc succès, au point que la deuxième saison est en cours de tournage. *« Cette période a mis notre agilité à l'épreuve et nous a permis de tester de nouveaux projets en mode collaboratif avec le milieu scolaire, y compris par les réseaux sociaux »,* appuie Claudia Pereira, de la délégation Occitanie-Méditerranée.

Chaque région a ainsi maintenu le lien avec l'école selon les opportunités et les disponibilités locales. Dans le Nord-Ouest, des conférences de chercheurs ont été projetées en visio dans des lycées, ainsi que sur les comptes Facebook et Twitter de la délégation. Dans le Grand Ouest, les actions Déclics de découverte des métiers de la science sont devenues des e-Déclics. En Occitanie-Pyrénées, les lycées ont participé aux Olympiades françaises de biologie et des élèves ont pu réaliser le film *Microbiote, un espoir pour l'humanité !* qui a remporté la finale académique. Dans l'Est, *« nous avons continué de diffuser les formats "Tubes à essais", qui présentent le parcours du doctorant et le travail de la recherche »,* se félicite Émilie Denat-Turgis. En Provence-Alpes-Côte d'Azur et en Corse, l'*escape game* Opération Cortex a pu se maintenir, dans le respect des gestes barrières, tout comme plusieurs séances de l'animation Science dans les classes, en présence des chercheurs. *« Le format visio imposé par la pandémie a aussi permis de toucher davantage de classes, donc de jeunes,* appuie Patricia Lefort de la délégation Auvergne-Rhône-Alpes. *Et comme nous avons raccourci les interventions de chaque professionnel, par souci de dynamisme, les élèves ont découvert davantage de métiers. »* Constat partagé par Christine Chauvain, en Nouvelle-Aquitaine : *« La pandémie a imposé le développement des interactions avec nos publics par visioconférence. Nous y avons eu beaucoup recours dans le cadre de la Semaine du cerveau 2020 »,* souligne-t-elle.

Un mal pour un bien

La pandémie a-t-elle permis de toucher de nouveaux publics ? Mehdi Six, chargé de communication en Île-de-France, le constate : *« La crise sanitaire a avant tout révélé un besoin crucial de rétablir la parole scientifique au cœur de l'actualité. L'Inserm a enregistré un incroyable gain de visibilité à cette période, et cela continue aujourd'hui. De nombreuses personnes qui ne s'intéressaient pas du tout à la science ou à la recherche biomédicale ont eu soif de savoirs et de réponses. »* Toutes les délégations régionales confirment un afflux de sollicitations et de fréquentation par les médias sociaux, avec une diversification des publics. *« Le numérique a élargi les possibilités. Vous n'avez plus besoin de vous déplacer, la science et la culture scientifique viennent à vous »,* résume Émilie Denat-Turgis.

En Occitanie-Méditerranée, le festival du film scientifique Sud de science a dû passer des salles (cinémas et lieux de conférence) à une chaîne YouTube avec tchat. *« Le taux de fréquentation du nouveau format est en hausse et la moyenne d'âge des participants rajeunie »,* observe Claudia Pereira. Même chose en Occitanie-Pyrénées, où le cycle de conférences Science&Santé, filmé depuis l'agora du Quai des savoirs de Toulouse, a touché une audience plus nombreuse que les cafés-débats à participation locale, dont la fréquentation est contrainte par l'espace disponible. *« Si les jeunes ont souvent lancé ces usages sur les réseaux sociaux,* constate Nicolas Emmanuelli en Provence-Alpes-Côte d'Azur et en Corse, *leurs aînés adoptent aussi ces pratiques aujourd'hui, notamment avec les réseaux professionnels. Ce public des médias sociaux est très diversifié, il ne touche pas uniquement des passionnés de science. »* La lutte contre les *fakes news* et autres théories du complot est aussi à l'origine de nombreuses recherches des internautes en quête de sources fiables.

> « Le numérique a élargi les possibilités. Vous n'avez plus besoin de vous déplacer, la science et la culture scientifique viennent à vous »

Imagination et créativité au rendez-vous

Nouvelles contraintes, nouveaux formats : il s'agit parfois de repenser la structure de l'événementiel, de l'éditorial ou du contenu, ainsi que le choix des plateformes numériques. *« Nous avons lancé un nouveau format vidéo court, intitulé "1 publication 3 questions", pour expliquer les articles scientifiques autrement »,* raconte Émilie Denat-Turgis. Dans le Grand Ouest, l'organisation du Scientific Game Jam avec Atlangames a dû passer à une version complètement en ligne sur la plateforme de messagerie instantanée Discord. *« Des mini-jeux, dont Organoïdes, issu d'une thématique du chercheur Maxime Mahé de l'unité Imagerie et cerveau à Nantes, ont aussi été produits puis testés sur la plateforme d'hébergement de jeux itch.io »,* explique Camille Sicot. La série vidéo de portraits de chercheurs intitulée « Tu cherches, trouves-tu ? », avec des questions simples et des réponses du tac au tac, s'inscrit quant à elle dans la pratique du *snacking content,* qui va à l'essentiel, très prisé par les jeunes adultes aujourd'hui.

D'autres dispositifs doivent être revus pour les conditions de sécurité : *« Juste avant la crise Covid en Occitanie-Méditerranée, nous avions investi beaucoup d'énergie dans le développement d'outils pédagogiques tels que les* escape games *scientifiques, format ludique en plein essor – MicrOB-ID pour n'en citer qu'un. Ces outils sont repensés pour répondre aux exigences sanitaires dès lors que le feu vert est donné : réduction du nombre de joueurs et adaptation du scénario, port d'un équipement de protection obligatoire, parcours fléchés pour ne pas se croiser, temps de pause allongé pour désinfecter les lieux »,* explique Claudia Pereira.

Le monde d'après ? Une communication résolument hybride

Alors, à quoi va ressembler « le monde d'après » pour les délégations régionales de l'Inserm ? Va-t-on vers un institut 100 % numérique dans sa communication ? Certes, le style des événements et des programmations a changé, et une part de cette évolution sera conservée. Le projet « InScience, cultive ta santé avec l'Inserm » inaugurera un festival scientifique d'un genre nouveau, essentiellement numérique : podcasts, webconférences, vidéos, cinés-débats en *live,* jeux-concours numériques, course connectée… Selon Mehdi Six, *« il faudra désormais toujours envisager une alternative dématérialisée et distancielle ou un format hybride pour les événements de culture scientifique et d'accueil de publics externes. Il y a une vraie attente pour de nouveaux médias et formats : applications sur smartphone, podcasts, outils pédagogiques en ligne. »*

Pour autant, le besoin de lien humain, personnel, présentiel demeure chez de nombreux publics, et reviendra avec le reflux de la pandémie. *« Le "presque tout numérique" ne doit pas remplacer totalement le contact physique. Un chercheur au milieu d'une classe prendra le temps d'expliquer, de répondre aux questions. Il marquera des temps de pause, adoptera une gestuelle particulière pour expliquer un fait scientifique complexe. Il faudra donc être vigilant au sortir de la crise à trouver le bon équilibre entre ces formats différents, et aller vers de l'hybride »,* souligne Claudia Pereira. *« Le présentiel manque énormément au public, qui apprécie les échanges physiques avec la communauté scientifique. Les cinés-débats et conférences en ligne n'ont pas la même saveur »,* confirme Émilie Denat-Turgis. *« Rien ne pourra remplacer le désir de l'être humain pour échanger, partager, dialoguer de visu »,* appuie Patricia Lefort.

Numérisation accélérée de l'organisation des événements, importance des actions de contact en présentiel, diversification des formats dans les offres en communication scientifique et technique : le réseau des communicants Inserm en région fourmille d'idées et d'envies pour le monde de l'après-Covid.

Maintenir le lien entre associations et laboratoires en temps de confinement

Les associations de malades risquaient d'être isolées de l'écosystème de la recherche durant la pandémie de Covid-19. Mais dans les délégations régionales et pour de nombreux laboratoires, la collaboration avec l'Inserm a continué, sous des formes variées. Le confinement a aussi été l'occasion de rénover les formes de la mobilisation associative au service de la recherche.

La crise sanitaire a tari les interactions et les rencontres entre les associations de malades et les chercheurs, provoquant annulations et reports en cascade des événements en 2020. Un problème d'autant plus pressant que l'infection au SARS-CoV-2 inquiète les personnes qui présentent certaines comorbidités. Celles-ci sont donc en demande d'informations précises et rapides, rendant encore plus forte la nécessité d'un dialogue ininterrompu entre citoyens et chercheurs. *« La délégation Inserm Auvergne-Rhône-Alpes dispose depuis 2016 d'une chargée de mission dont le travail consiste à favoriser les interactions entre les laboratoires de l'Inserm et les associations de malades. Des liens de confiance se sont tissés au fil des années et les associations ont un contact privilégié avec l'Inserm en région. De ce fait, les interactions ont permis de répondre à certaines de leurs interrogations durant la pandémie »,* explique Patricia Lefort, responsable communication dans la région.
À défaut de maintenir toutes les activités en présentiel, des vidéos de chercheurs ont ainsi pu éclairer les malades inquiets. Les sujets les plus récurrents concernaient le système immunitaire, l'infection par SARS-CoV-2 et les vaccins. Une interview a été filmée, à distance via webcam, avec un chercheur Inserm du Centre de recherche en infectiologie à Lyon en réponse aux questionnements de l'association de patients France Adot. Deux autres vidéos ont été tournées dans le même esprit avec les associations Fibromyalgie France et France AVC. Enfin, une rencontre en présentiel, à effectif limité, a pu avoir lieu sur le thème de l'obésité.

> « Des liens de confiance se sont tissés au fil des années et les associations ont un contact privilégié avec l'Inserm en région »

Les chercheurs répondent aux malades

En Provence-Alpes-Côte d'Azur et en Corse, la délégation a mis en place une démarche similaire intitulée Les chercheurs répondent aux malades. *« Notre action consistait dans un premier temps à recueillir auprès des associations les questions que les malades se posent, puis à réaliser et à mettre en ligne des vidéos d'interviews dans lesquelles les chercheurs leur répondent »,* explique Nicolas Emmanuelli, responsable communication sur ce territoire. Un peu partout, le réseau Inserm des responsables de communication en région s'est organisé dans l'incertitude née de l'annulation des événements associatifs et des rencontres habituelles avec les scientifiques. De nouveaux canaux ont été sollicités. Aurélie Deléglise a constaté un net renforcement des interactions avec les associations sur Facebook et Twitter dans la région Nord-Ouest. En Nouvelle-Aquitaine, le service communication a proposé des visioconférences avec les associations de patients à l'occasion de la Semaine du cerveau. En Occitanie-Pyrénées, la Ligue contre le cancer, un des partenaires importants de la délégation régionale Inserm, a dû inventer de nouveaux formats, comme un Toulouse Onco Run transformé en course 100 % connectée. Tous espèrent un rebond des activités associatives et un renforcement des liens avec les laboratoires de recherche après le reflux de l'épidémie. Car les questions de santé et les réponses de la science sont plus que jamais un sujet de préoccupation majeure des citoyens.

Face à la glycogénose de type 1, la mobilisation se réinvente

Le laboratoire Nutrition, diabète et cerveau, dirigé par Gilles Mithieux, s'intéresse aux mécanismes par lesquels les organes producteurs de glucose (foie, rein, intestin) participent au contrôle de l'équilibre glucidique et énergétique.
« Nous comparons deux situations physiopathologiques en miroir, explique Gilles Mithieux. *D'abord, le diabète, une maladie très commune où l'excès de production de glucose élève la glycémie. Ensuite, très rare, la glycogénose de type 1, où l'enzyme glucose-6-phosphatase dysfonctionne et ne parvient pas à produire ce même glucose. »* Chez les personnes saines, le glucose est produit normalement de façon endogène. Pour les malades concernés par la glycogénose de type 1, entre les repas et pendant la nuit, il faut donc que le glucose provienne d'une autre source que la prise alimentaire – grâce à une sonde par exemple. *« Le manque de glucose entraîne l'hypoglycémie avec des effets immédiats ; en dessous de 0,5 g par litre, le patient peut en mourir. »* Si Gilles Mithieux travaille sur le diabète et Fabienne Rajas sur la glycogénose, l'équipe du laboratoire Inserm met à profit la symétrie des défauts du cycle du glucose pour progresser dans la compréhension de cette voie métabolique.
Les chercheurs lyonnais ont ainsi mis au point en 2007 le premier modèle murin viable de la glycogénose de type 1, une prouesse mondiale détaillée dans une première publication en 2011, qui intéresse beaucoup la communauté des chercheurs et les associations de maladies rares.

Le lien de Gilles Mithieux et de Fabienne Rajas avec les associations est ancien. *« Une de nos premières interactions fut avec l'Association française pour la myopathie (AFM, depuis rebaptisée AFM-Téléthon), qui finança une thèse sur la glucose-6-phosphatase au début des années 1990 »,* se souvient le chercheur. Puis vint la rencontre avec l'Association francophone des glycogénoses (AFG) en 2007. *« Le professeur Philippe Labrune, du conseil scientifique de l'AFG, avait eu vent de nos travaux sur la production de glucose par l'intestin. Les patients atteints de glycogénose souffraient souvent de problèmes intestinaux, sans que la cause en soit comprise. »* Les relations se nouent et l'AFG finance à hauteur de 150 000 euros les projets des chercheurs : une manne providentielle. Aujourd'hui, un quart du budget consolidé du laboratoire vient des actions avec les associations.
Des actions aussi riches de contacts humains : *« Nous avons participé au grand raid Dentelle-Ventoux quand il pouvait être organisé ; ce sont des formidables souvenirs. Je donne aussi des conférences lors de visites et de rencontres en vue de collectes de dons. Fabienne organise à l'occasion des semi-marathons. Et nous travaillons beaucoup avec Gen&Zic, qui fait preuve d'un incroyable dynamisme. La pandémie a bien sûr opposé ses contraintes à cet engagement commun. »*

Quand la recherche s'enrichit de contacts humains

Gen&Zic, c'est l'association dirigée par Sébastien Bey, basée à Chalon-sur-Saône. *« Mon fils Rémi était atteint d'une glycogénose de type 1a : il a été emporté le 18 janvier 2018 par une sévère hypoglycémie. J'étais déjà adhérent de l'AFG en 2007 lors de la découverte des travaux de Gilles et de Fabienne. Ça a été une révélation, une lueur d'espoir pour tous les malades et leurs parents. Peut-être qu'un jour la thérapie génique sera une solution »,* explique le responsable associatif. La décision de Sébastien Bey est prise à la fin des années 2000 : créer une association spécialisée sur la glycogénose de type 1, mobilisée pour faire connaître la maladie, les chercheurs qui la combattent et la nécessité de trouver des fonds. Gen&Zic est lancée. Le président veut d'abord organiser des activités populaires, comme les lotos et les deux concerts de l'année (Guitare & guérison, Saint-Rémy Blue festival). *« Nous voulons offrir du bon temps aux gens, et donner un horizon à des maladies et à des malades qui n'en ont pas. C'est une expérience humaine incroyable, et une chance de pouvoir lancer des actions concrètes. »*

La pandémie a compliqué le travail de tous. Pour Gilles Mithieux et Fabienne Rajas, il a fallu renoncer à utiliser les modèles animaux lors du premier confinement, les restrictions sanitaires ne permettant plus de garder l'animalerie en activité. Pour Sébastien Bey et les animateurs de Gen&Zic, le lien humain ne devait pas se perdre. *« Le confinement nous a obligés à nous réinventer,* explique Sébastien Bey. *Nous nous sommes retrouvés aux portes d'événements majeurs que nous devions annuler. Nous avons travaillé pour contourner les obstacles. Le loto, traditionnellement réalisé en salle des fêtes, a été converti en loto virtuel dès le 29 avril 2020. Une connexion Internet suffit pour participer à nos séances de e-lotos : les murs de la salle des fêtes n'existent plus, ni les frontières du département. Nous découvrons des gens qui s'inscrivent désormais de plusieurs régions de France, bien au-delà de la Saône-et-Loire. »*

Grâce à la convention de financement entre Gen&Zic et le laboratoire lyonnais, le poste d'assistante-ingénieure de recherche d'Alexane Cannella Miliano a pu être financé. Un autre soutien se construit, comme l'explique Sébastien Bey : *« Fabienne Rajas et une équipe du Généthon* [laboratoire pionnier de la thérapie génique pour les maladies rares créé par l'AFM, ndlr.] *ont développé un projet commun, avec pour objectif de mieux connaître les mécanismes impliqués dans le développement des tumeurs hépatiques des glycogénoses de type 1 et de type 3. Le coût est important. Fort de notre expérience en 2020, nous espérons lancer un e-loto des maladies rares avec le défi suivant : vendre 50 000 plaques de jeu pour compléter le financement de ces prometteuses recherches. »*

Partie 4

Temps forts 2020

LE RAPPORT D'ACTIVITÉ | **L'INSERM EN 2020**

janvier

RECHERCHE ET ASSOCIATIONS

Journée « Regards croisés sur l'actualité de la recherche en psychiatrie » sur le thème *« L'addiction dans les troubles psychiatriques »*

PHYSIOPATHOLOGIE MÉTABOLISME NUTRITION

Séminaire franco-indien sur les maladies métaboliques, dans le cadre de l'accord entre l'Inserm et l'Indian Council of Medical Research

RELATIONS INTERNATIONALES

Financement d'une première mission à Kigali dans le cadre de la coopération avec le Rwanda, destinée à accompagner la création d'un centre d'investigation clinique, et à mettre en place des projets de recherche clinique communs dans le domaine des maladies chroniques

INSTITUTIONNEL

Remise du plan d'action du Programme prioritaire de recherche (PPR) Antibiorésistance à la ministre de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation

février

INSTITUTIONNEL

L'Anses et l'Inserm signent une convention-cadre de partenariat de coopération scientifique, et formalisent ainsi une collaboration engagée de longue date sur des sujets de santé publique majeurs

IMMUNOLOGIE, INFLAMMATION, INFECTIOLOGIE ET MICROBIOLOGIE

Workshop *« La résistance aux antimicrobiens dans les pays du Sud : établissement d'un réseau de recherche »*

INSTITUTIONNEL

Inauguration de l'Institut de l'audition, centre de recherche fondamentale, translationnelle et interdisciplinaire dont l'objectif est de promouvoir une approche intégrative des neurosciences de l'audition

mars

RELATIONS INTERNATIONALES

Signature du renouvellement de l'accord Inserm-Fiocruz destiné à renforcer la coopération avec le Brésil selon trois axes : les neurosciences, les maladies infectieuses et l'épidémiologie dans le domaine de la santé maternelle et néonatale

INSTITUTIONNEL

Adhésion à la Global Biodata Coalition, qui vise à garantir une gestion équitable, un financement pérenne et un accès ouvert à l'infrastructure mondiale des données biologiques

SANTÉ PUBLIQUE

20 projets scientifiques sélectionnés par le conseil scientifique de REACTing pour lutter contre la pandémie de Covid-19

RELATIONS INTERNATIONALES

L'Agence française de développement (AFD) et l'Inserm lancent Aphro-Cov, un dispositif conjoint visant à améliorer la veille sanitaire et la prise en charge des cas suspects de Covid-19 dans cinq pays d'Afrique

avril

SANTÉ PUBLIQUE

Le CNRS et l'Inserm lancent l'initiative collaborative et pluridisciplinaire Crises sanitaires et environnementales – Humanités, sciences sociales, santé publique (HS3P-CriSE)

juin

INFORMATION ET COMMUNICATION

Webconférence *« Virus émergents et nouvelles maladies »*

TECHNOLOGIES POUR LA SANTÉ

5e journée scientifique Innovation technologique sur le thème *« From organoid to artificial organ »*

INFORMATION ET COMMUNICATION

Webconférence *« Le cerveau, fabrique de nos émotions »*

NEUROSCIENCES, SCIENCES COGNITIVES, NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE

École de recherche translationnelle en neurosciences pour les jeunes cliniciens et chercheurs récemment recrutés, sur le thème du neurodéveloppement

septembre

octobre

PHYSIOPATHOLOGIE, MÉTABOLISME, NUTRITION

Webconférence Ensemble contre les rhumatismes sur le thème *« Les microbiotes : quelle articulation avec nos rhumatismes ? »*

EXPERTISES COLLECTIVES

Restitution de l'expertise collective *Fibromyalgie*

INFORMATION ET COMMUNICATION

Conférence *« Exposition aux écrans, un danger pour nos yeux ? »*

novembre

PUBLIC-PRIVÉ

Création de l'École de l'Inserm-Pfizer Innovation France, dispositif de formation à la recherche en biologie/santé à destination des élèves des écoles d'ingénieurs

BIOLOGIE CELLULAIRE, DÉVELOPPEMENT ET ÉVOLUTION

Congrès international *« From Cells to Embryo – Patterning and self-organization »* organisé à l'initiative de l'institut thématique Biologie cellulaire, développement et évolution

COMITÉ ÉTHIQUE

Webconférence *« Quelle éthique pour l'innovation en santé ? »*

INSTITUTIONNEL

Réunion par visioconférence des fondateurs d'Unifluvac, consortium mondial pour le développement d'un vaccin antigrippal universel

PRIX INSERM

Remise des Prix Inserm, dont le Grand Prix 2020 décerné à Dominique Costagliola

INFORMATION ET COMMUNICATION

Conférence *« Changement climatique, quel impact sur la diffusion des maladies infectieuses ? »*

IMMUNOLOGIE, INFLAMMATION, INFECTIOLOGIE ET MICROBIOLOGIE

Webinaires *« Outils structurants immunologiques en lien avec la Covid-19 »*

IMMUNOLOGIE, INFLAMMATION, INFECTIOLOGIE ET MICROBIOLOGIE

Forum virtuel sur le Covid long, avec le Consortium international sur les infections respiratoires aiguës sévères et les infections émergentes (Isaric) et la Collaboration mondiale de recherche pour la préparation aux maladies infectieuses (Glopid-R)

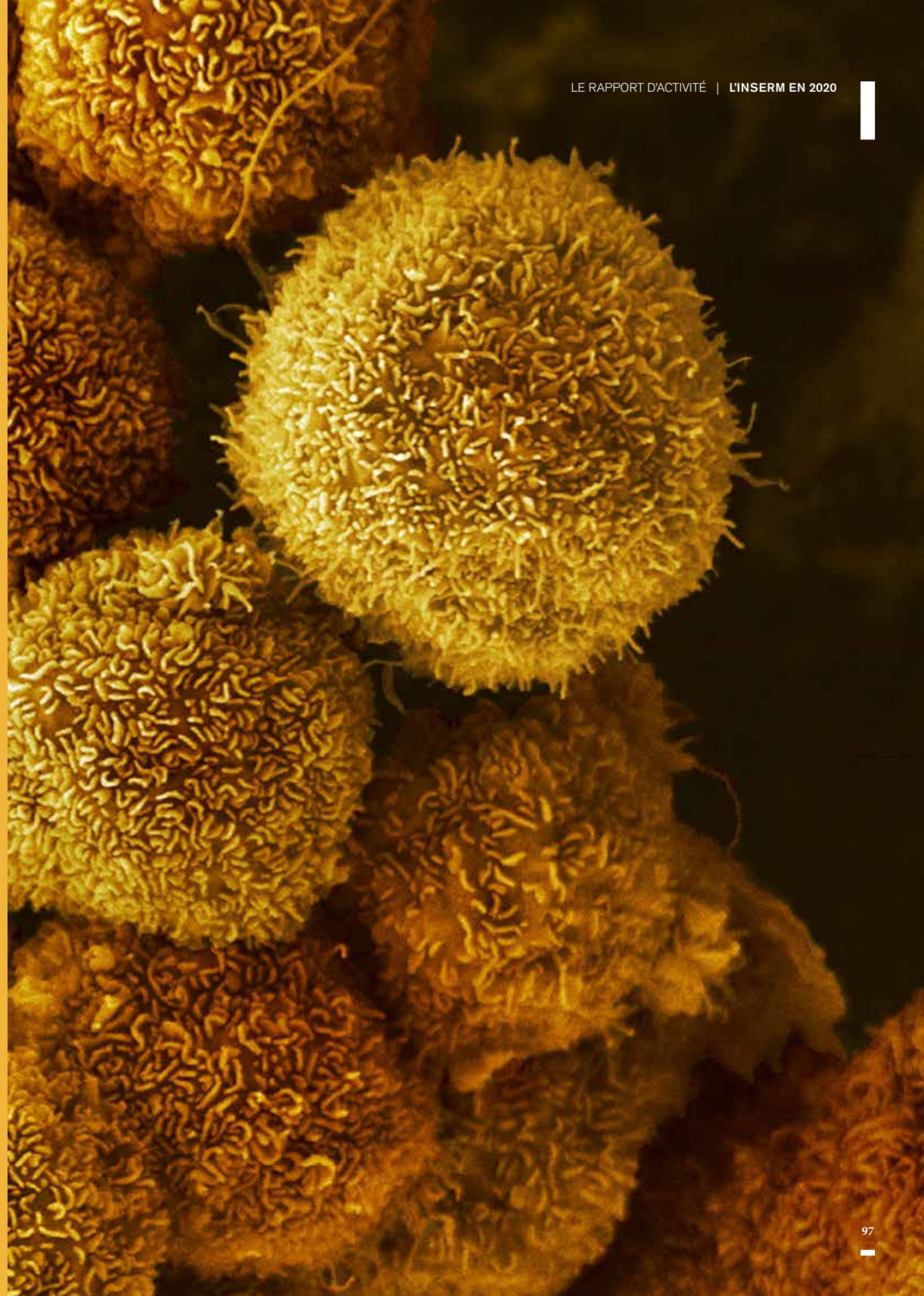
décembre

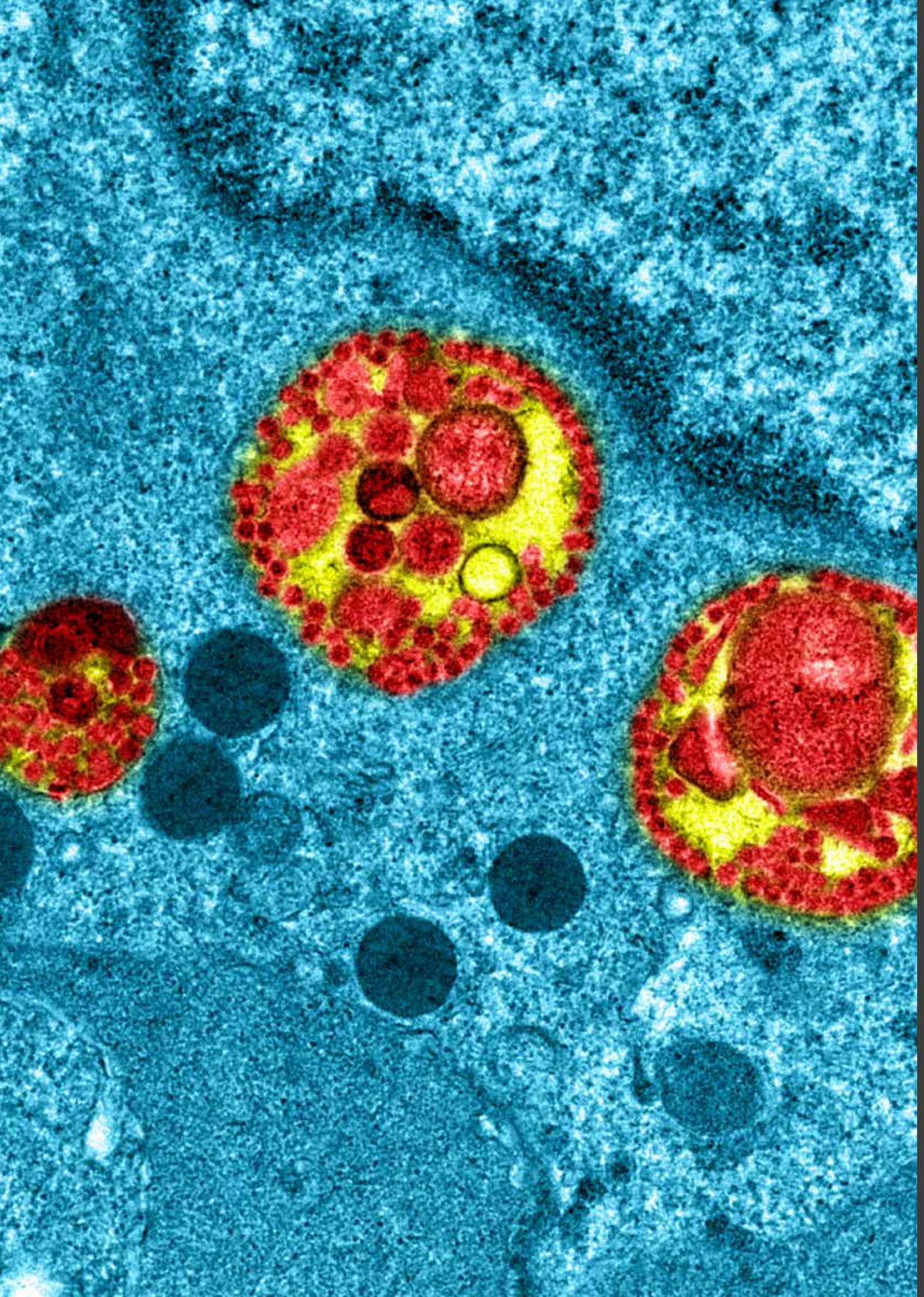
VALORISATION

Signature d'un accord de partenariat entre le Canceropôle Provence-Alpes-Côte d'Azur et Inserm Transfert renforçant leur collaboration dans le domaine de la cancérologie

NEUROSCIENCES, SCIENCES COGNITIVES, NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE

Premier colloque anniversaire du groupement d'intérêt scientifique Autisme et troubles du neurodéveloppement





Directeur de la publication : Gilles Bloch
Direction de la communication : Carine Delrieu, Priscille Rivière
Coordination éditoriale : Yann Cornillier, Annie Metais, Marie Simon
Ont collaboré : Kheira Bettayeb, Alice Bomboy,
Françoise Dupuy Maury, Mediathena, Charles Muller,
Simon Pierrefixe, Nicolas Rigaud, Bruno Scala, Marie Simon
Direction artistique : Myriem Belkacem
Première secrétaire de rédaction : Marie-Charlotte Ferran
Secrétaire de rédaction, assistante : Annie Metais
Crédit illustrations : Flore Avram
Design : Luciole
Réalisation : Agence Zébra Communication
Crédits photos : M. Rosa-Calatrava/O. Terrier/A. Pizzorno/
E. Errazuriz-Cerda/N. Rosa C/Inserm/Ciri/Signia Therapeutics/
Ciqle/CN (couverture, p. 98), S. Schuller (p. 6),
Inserm/Michel Fardeau (p. 40), Inserm/Lionel Simonneau (p. 66),
Anne Weston/Francis Crick Institute (p. 92, p. 97)
Juin 2021

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

L'Inserm est le seul organisme de recherche public français entièrement dédié à la santé humaine. Notre objectif : améliorer la santé de tous par le progrès des connaissances sur le vivant et sur les maladies et par l'innovation.