



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

**NOTRE STRATEGIE POUR LES
SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE**

Novembre 2009

NOTRE STRATEGIE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

1.	LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE : UN CONTEXTE SCIENTIFIQUE, TECHNOLOGIQUE ET ECONOMIQUE EN PLEINE EVOLUTION	5
1.1.	L'essor d'une nouvelle biologie	5
1.1.1	Une nécessité absolue : explorer toutes les bases du vivant.....	5
1.1.2	Associer de nombreuses disciplines, des mathématiques aux sciences humaines et sociales	6
1.1.3	Repenser des concepts et pratiques « classiques »	7
1.2.	De nouveaux défis en matière de santé	8
1.2.1	Le vieillissement de la population.....	9
1.2.2	Les maladies multifactorielles et les relations environnement/santé	10
1.2.3	L'émergence ou la réémergence de maladies infectieuses.....	11
1.2.4	La prise en charge des maladies rares, les traitements personnalisés	12
1.2.5	La question de l'efficacité et de l'équité de notre système de soins	13
1.3.	Un impact socio-économique majeur de l'investissement en recherche.....	13
2.	LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE : UN ENJEU STRATEGIQUE NATIONAL	15
3.	LES DEFIS SCIENTIFIQUES DE LA PROCHAINE DECENNIE.....	18
4.	FACE A CES DEFIS : SEPT OBJECTIFS ORGANISATIONNELS MAJEURS	22
4.1.	Promouvoir créativité et excellence	22
4.2.	Une responsabilité sociale affirmée	27
4.3.	Contribuer au renforcement de la recherche et de la formation universitaire	30
4.4.	Donner un nouvel essor à la recherche translationnelle et clinique	31
4.5.	Etablir des partenariats stratégiques avec l'industrie	33
4.6.	Jouer un rôle moteur dans la construction de l'espace européen de la recherche	37
4.7.	Assurer cohérence et efficacité des actions dans le cadre de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé	39
5.	QUELLES EVOLUTIONS ?	43
	GLOSSAIRE DES SIGLES	45

INTRODUCTION

Les sciences de la vie et de la santé constituent un champ scientifique en permanente évolution, tant sur le plan des concepts, des approches et des qualifications de ceux qui ont pour mission de les faire progresser, que des enjeux scientifiques, technologiques et socio-économiques. La recherche française a joué et continue de jouer un rôle majeur, avec une qualité scientifique reconnue au plan mondial. Sa performance, telle qu'elle peut être mesurée avec les principaux indicateurs bibliométriques, est d'excellent niveau, notamment pour ce qui est des recherches en sciences du vivant et de la santé menées dans le cadre ou en relation avec les EPST qui se consacrent à ce domaine. Elle a la capacité de maintenir son rang et doit avoir l'ambition de jouer un rôle leader dans plusieurs domaines.

Dans un contexte scientifique international de plus en plus concurrentiel, la recherche française en sciences de la vie et de la santé doit utiliser pleinement ses atouts et ne pas nier ses faiblesses pour les corriger et s'adapter.

Ce plan stratégique, proposé par l'Inserm, résulte d'un travail engagé depuis plusieurs mois. Il repose sur le bilan effectué en 2008 (« *Inserm : bilan sur 10 ans* »), les propositions formulées lors de l'évaluation par le comité mis en place par l'AERES et présidé par Elias Zerhouni, alors directeur des NIH (« *Report and strategic proposals to the visiting committee of the AERES* »). L'analyse que des observateurs pour la plupart extérieurs à notre système de recherche ont pu en faire doit être prise en compte. Il ne s'agit pas d'appliquer à la lettre chacune des recommandations, dont les principales dépassent d'ailleurs largement le cadre décisionnel de l'Inserm, mais d'en dégager les principaux constats et orientations :

- 1) la qualité des recherches et la valeur des équipes sont reconnues : leur positionnement international en font des acteurs clés de la recherche mondiale en sciences de la vie et de la santé ;
- 2) notre organisation institutionnelle est d'une complexité qui nuit clairement à la réactivité et aux capacités d'action des équipes de recherche (multiplicité des opérateurs, des sources de financements, complexité des processus d'évaluation, de gestion de la propriété intellectuelle, place des universités et des CHU, etc) ;
- 3) le statut, la rémunération et la carrière professionnelle des personnels en sciences de la vie et de la santé doivent être réévalués afin de permettre une meilleure attractivité ;
- 4) les interactions avec l'ensemble des parties prenantes concernées par la recherche et les efforts en faveur de l'information du public doivent être développées.

Un travail très important a par ailleurs été initié par grands domaines scientifiques dans le cadre des Instituts thématiques multi-organismes (ITMO) : réalisation d'un état des lieux, analyse des forces et faiblesses, propositions d'orientation, positionnement international. Cette approche, consacrée à l'examen des aspects scientifiques, indépendamment des appartenances institutionnelles, est fondamentalement nouvelle. Ces documents n'en sont pas tous au même état d'avancement (en particulier pour les ITMO les plus récemment mis en place) et seront amenés à s'enrichir au cours du temps. Ils constituent toutefois une base essentielle d'analyse et de réflexion mise à la disposition des chercheurs et des institutions.

Contribuant à la stratégie nationale de recherche et d'innovation, ce plan stratégique propose, à partir d'une analyse du contexte, des défis et des enjeux scientifiques, sociaux, et économiques pour notre pays, les grandes orientations sur le plan scientifique et organisationnel. Il ne s'agit pas, à ce stade, de définir des objectifs ou des jalons, mais d'exprimer une vision et une ambition, et de la faire partager au sein de la communauté scientifique, ainsi que, et surtout, auprès de nos concitoyens. Des développements, des orientations plus précises et des spécificités propres aux différents domaines scientifiques figurent dans les documents d'orientations stratégiques, établis par les Instituts Thématiques Multi-Organismes (ITMO), qui constituent la base scientifique des orientations stratégiques.

Ce plan stratégique constitue l'étape fondamentale permettant d'aboutir à un contrat d'objectifs et de moyens entre l'Institut et ses Tutelles.

1. LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE : UN CONTEXTE SCIENTIFIQUE, TECHNOLOGIQUE ET ECONOMIQUE EN PLEINE EVOLUTION

1.1. L'essor d'une nouvelle biologie

1.1.1 Une nécessité absolue : explorer toutes les bases du vivant

Même si c'est une évidence, il convient de le rappeler avec force : l'histoire de la biologie est jalonnée d'exemples montrant à quel point les découvertes ayant eu des applications majeures sont issues de recherches dans des domaines parfois les plus inattendus. Pour ne prendre que quelques exemples récents, on peut citer la PCR (*polymerase chain reaction*), qui a bouleversé les capacités d'investigation et de diagnostic à partir de l'enzymologie de la réplication de l'ADN chez les archéobactéries extrêmophiles. Les ARN interférents, dont les siRNA, qui ouvrent aujourd'hui de nouvelles perspectives en thérapie génique et cellulaire, résultent d'observations faites au début des années 90 chez le pétunia, puis de travaux fondamentaux menés chez le nématode. Deuxième évidence qu'il convient également de rappeler : à la différence de domaines technologiques, la recherche dans les sciences de la vie et de la santé ne se planifie pas. Tout le monde se souvient du Président Kennedy annonçant au début des années 60 que l'homme foulerait le sol lunaire avant la fin de la décennie. L'objectif fut atteint. Il en fût tout autrement lorsque le Président Nixon annonça, en 1974, que le cancer serait vaincu dans les dix années suivantes.

Un exemple, celui de la découverte du mésylate d'imatinib (Glivec®), illustre parfaitement les changements d'approches dans le développement pharmaceutique. Il a fallu en effet une profonde compréhension de la biologie moléculaire d'une pathologie, la leucémie myéloïde chronique (LMC), et des interactions constantes entre aspects fondamentaux et recherche clinique pour progresser dans ce domaine au cours des trente dernières années : découverte d'une translocation des chromosomes 9 et 22 dans les années 70 (chromosome de Philadelphie, première anomalie chromosomique associée à un cancer) ; identification dans les années 80 d'une recombinaison induite par cette translocation entre les gènes *Bcr* et *Abl* ; mise en évidence de l'implication du produit de ce gène hybride dans le développement de la maladie ; structure et caractérisation du site actif de la protéine kinase Bcr-Abl ; découverte d'une molécule inhibitrice à la fin des années 90. Le Glivec, mis sur le marché en 2002) a aujourd'hui radicalement changé le devenir des patients souffrant de LMC, mais aussi de patients atteints de nombreux autres types de cancers.

Les découvertes dans les sciences de la vie et de la santé ne se planifient pas, mais la recherche doit être organisée afin de créer les « écosystèmes » les plus favorables à l'expression des chercheurs les plus créatifs et à l'émergence de domaines novateurs. Le dispositif de recherche doit offrir aux laboratoires une réactivité et des capacités d'action les rendant compétitifs au plan international. Ce sont les équipes de recherche qui sont à l'origine de la créativité et de l'originalité pour l'acquisition de connaissances nouvelles. Les enjeux majeurs pour une institution de recherche dans le domaine des sciences de la vie et de la santé sont donc de :

- **soutenir le processus d'acquisition des connaissances en favorisant la créativité et la liberté d'action des chercheurs, en l'organisant autour de grands enjeux¹, notamment en matière de santé ;**
- **assurer l'expertise et la diffusion la plus large des connaissances acquises ;**
- **mettre en place les conditions permettant le passage rapide de la découverte à l'innovation ;**
- **maximiser la contribution des avancées de la recherche à l'amélioration de la santé de la population et à l'efficience et l'équité de notre système de santé.**

1.1.2 Associer de nombreuses disciplines, des mathématiques aux sciences humaines et sociales

La biologie du XXI^e siècle connaît aujourd'hui une évolution peut-être de même ampleur que celle que la physique a connue au début du XX^e siècle. L'essor de la biologie moléculaire au cours des quarante dernières années a bouleversé les approches et les capacités d'analyse et de compréhension du vivant. Elle a permis d'identifier nombre de mécanismes biologiques, mais de façon analytique en les prenant très souvent indépendamment les uns des autres. Pour reprendre une métaphore de Carl Woese, « *la biologie moléculaire permet de lire les notes sur une partition, mais elle ne permet pas d'entendre la musique* ».

Depuis le début des années 90, les méthodes d'acquisition globales et rapides (séquençage des génomes, génomique, protéomique, etc) ont conduit à une production considérable de données, dont la majeure partie reste d'ailleurs à analyser : la biologie évolue vers une « science intégrative ». Les différentes voies moléculaires impliquées dans des processus physiologiques ou physiopathologiques sont des réseaux intriqués de communication et les approches traditionnelles, qui consistaient dans une large mesure à identifier une cible moléculaire, sont aujourd'hui revues en intégrant la complexité des relations entre gènes, molécules et groupes de molécules. Qu'il s'agisse de la compréhension des étapes du développement, des grands processus physiopathologiques ou du fonctionnement du cerveau, la recherche en sciences de la vie et la façon d'aborder les problématiques biologiques progresseront, dans de nombreux domaines, grâce à l'intégration d'approches expérimentales et de concepts issus des mathématiques, de la physique, de la chimie, de l'informatique et des sciences pour l'ingénieur, mais également des sciences humaines et sociales. Il est à cet égard essentiel de développer les recherches en santé publique, car elles constituent le lieu

¹ ces grands enjeux sont discutés et font l'objet des orientations stratégiques proposées par les Instituts Thématiques Multi-Organismes (ITMO).

d'intégration des données émanant des différentes approches d'analyse et de caractérisation des pathologies et des événements de santé à l'échelle des populations (biologiques, cliniques, épidémiologiques, sociales et comportementales , etc).

Enfin, un facteur de compétitivité sera le développement et la mise à disposition de plateformes technologiques performantes, dotées des meilleures technologies et servies par toutes les compétences nécessaires. La gestion des masses considérables de données, la nécessité d'interconnecter des bases de données et l'accès à de nouvelles capacités de calcul intensif amèneront à repenser la bioinformatique et à la rapprocher de l'expérimentation. L'essor des sciences et technologies de l'information et de la communication (STIC) a une incidence majeure sur les méthodes de travail, la gestion des connaissances, la formation... Les STIC sont désormais érigés en système, au cœur même de la démarche scientifique. Ces transformations de l'instrumentation et des méthodes ont bouleversé les recherches en bio-santé et sont à l'origine de nouvelles questions essentielles, encore insoupçonnées il y a une quinzaine d'années.

1.1.3 Repenser des concepts et pratiques « classiques »

Des approches, concepts ou disciplines dits « classiques » demeurent fondamentaux, alors qu'ils ont parfois été négligés. Ils doivent au contraire être repensés en fonction de l'évolution générale des sciences de la vie :

- les plateformes technologiques doivent disposer des techniques les plus performantes, adopter des critères d'assurance qualité, être par elles-mêmes en capacité d'innovation technologique et être accessibles à un plus grand nombre de laboratoires ; cela nécessite qu'elles soient gérées par des ingénieurs spécifiquement formés ;
- la conception et l'utilisation des modèles animaux génétiquement modifiés ou non, doivent être développées et optimisées, la démarche dite « des 3 R » (remplacer, réduire, raffiner) et le bien-être de l'animal doivent être au cœur des préoccupations expérimentales, les animaleries doivent intégrer, dès leur conception, des équipements permettant l'étude *in vivo* et/ou *ex vivo* des phénotypes ; les partenariats avec les écoles vétérinaires, organisant les interactions entre recherches pour la santé animale et recherches pour la santé humaine, devront être renforcés ;
- un certain nombre de spécialités, comme la pharmacologie, la toxicologie, l'anatomopathologie, la biologie animale, délaissées par le « tout-moléculaire », doivent être renforcées ;
- les interfaces entre le laboratoire et l'hôpital (*from bench to bedside*, et réciproquement) doivent être renforcées, ce qui nécessite de reconnaître et soutenir de nouveaux métiers pour la recherche clinique et d'optimiser les conditions d'accès aux échantillons biologiques et de prise en compte des patients ;
- la mise en place et le suivi des études de cohortes doivent intégrer toutes les nouvelles capacités de caractérisation physiopathologique et d'analyse moléculaire disponibles aujourd'hui ; ainsi ces études pourront-elles ouvrir la voie à des approches réellement intégratives de la survenue des maladies centrées sur l'étude de l'interaction dans le temps entre les composantes génétiques et moléculaires des pathologies et l'ensemble des autres déterminants impliqués (physiologiques, environnementaux, comportementaux, professionnels et sociaux, organisation du

système de santé). Pour mettre en œuvre de telles approches, il sera souhaitable, dans beaucoup de cas, que les dimensions des cohortes dépassent largement le seul niveau national ;

- plus généralement, la recherche en santé publique doit être encouragée dans sa dimension pluridisciplinaire (en particulier dans son articulation avec les interrogations issues des sciences humaines et sociales), à un moment où l'on est confronté à un besoin majeur de mieux comprendre les déterminants de l'état de santé des populations et leurs interactions au fil du temps ;
- la constitution, la gestion et l'accès aux biobanques doivent être mieux structurés, en améliorant les relations entre différents partenaires et en s'inscrivant dans un cadre européen ;
- le développement des disciplines « minoritaires » par rapport aux plus grands secteurs scientifiques, mais correspondant à des problèmes de santé prégnants, doivent faire l'objet d'une attention particulière, afin de répondre à des préoccupations sociétales fortes et/ou de garantir un front de connaissances indispensables à la capacité de réaction de la recherche face à de nouvelles alertes sanitaires.

1.2. De nouveaux défis en matière de santé

Malgré les progrès majeurs obtenus au cours des dernières décennies, qui se sont traduits, au moins dans les pays industrialisés, par une réduction de la mortalité liée aux grandes pathologies (maladies cardiovasculaires, cancer) et un allongement notable de l'espérance de vie, de nouveaux défis se présentent en matière de santé, auxquels il sera nécessaire de faire face :

- le vieillissement de la population, avec un accroissement des maladies dégénératives et de nombreuses autres pathologies liées à l'âge (certains cancers, maladies cardiovasculaires, etc) ;
- le passage à la chronicité de maladies aiguës, l'incidence croissante de maladies non transmissibles et l'impact négatif sur la santé des facteurs de l'environnement ;
- l'émergence ou la ré-émergence de maladies infectieuses ;
- la prise en charge des maladies rares et le développement de traitements personnalisés ;
- la question de l'efficacité et de l'équité de notre système de soins dans un contexte où l'accélération des innovations médicales accroît les besoins de régulation ;
- la prise en compte de nouveaux développements des pathologies dans les pays en développement : il ne s'agit pas seulement des maladies infectieuses émergentes ou ré-émergentes, mais aussi de maladies non transmissibles (diabète, maladies cardiovasculaires, cancers...).

La médecine devra, de plus en plus, reposer sur l'anticipation « moléculaire » de la maladie, avant l'apparition de symptômes perceptibles. Elle se pliera au paradigme des « 4 P » énoncé par les instituts nationaux de la santé américains : la médecine devra être prédictive, personnalisée, « préemptive » ou préventive et participative, évolution devant s'accompagner d'un renforcement de la réflexion éthique.

D'une manière générale, l'innovation en matière de soins devra viser cette prise en charge de plus en plus personnalisée, et répondre au souhait des malades de pouvoir rester dans leur lieu de vie et de conserver une activité sociale, sans pour autant que les acteurs de santé délaissent le champ traditionnel de la prévention, notamment pour toutes les pathologies où les facteurs comportementaux ou environnementaux jouent un rôle important dans leur déclenchement et/ou leur aggravation.

La réponse à ces nouveaux défis, dans un contexte de maîtrise des coûts de santé, suppose un effort de recherche visant à mieux comprendre et identifier les phases précoces et l'émergence d'événements moléculaires précliniques. C'est par l'exploration de nouvelles voies de recherche fondamentale, la compréhension de la complexité des réseaux biologiques, le renforcement des interactions entre équipes de recherche cognitive et équipes de recherche clinique que de nouvelles approches préventives, diagnostiques et thérapeutiques pourront être développées, avec des traitements spécifiquement adaptés aux paramètres physiopathologiques du patient.

La maîtrise des coûts de santé passera, au moins en partie, par une redistribution des rôles entre les différents acteurs de l'offre de soins et le patient. Les services aux personnes forment un champ d'investigation privilégié pour les sciences et technologies de l'information, pour réguler ces nouvelles relations, rationaliser l'offre de soins et améliorer la prise en charge du patient. L'« e-médecine » constitue un important volet de recherche, susceptible d'aboutir à des innovations et à des transferts de technologie. Enfin, les évolutions de la prise en charge et des soins supposent aussi de renforcer les recherches sur les systèmes de santé, l'économie de la santé et, plus généralement, dans le domaine des sciences humaines et sociales, encore insuffisamment développées en France. Ce sont les prises en compte des dimensions populationnelles, environnementales et sociales de l'ensemble des problématiques évoquées ci-dessous qui devront être renforcées.

1.2.1 Le vieillissement de la population

L'accroissement démographique le plus marqué devrait concerner les personnes dites « très âgées ». La proportion des plus de 80 ans va augmenter de 50 % d'ici 15 ans dans l'Union européenne. L'allongement de la durée de vie conduit à l'accroissement de différents types de handicaps, de toutes les pathologies liées au vieillissement : maladies neurodégénératives, maladies cardiovasculaires, certains cancers, notamment de la prostate.

Comme dans les autres domaines de la médecine, les recherches ont fortement progressé au cours des dernières années grâce à la biologie moléculaire. Ces approches ont permis de progresser en termes de médecine prédictive (facteurs de susceptibilité) et de mettre en évidence, dans nombre de processus neurodégénératifs, l'existence de phénomènes d'agrégation de protéines particulières dans le cerveau et de mutations parfois associées à la pathogénicité.

La mise en place du plan présidentiel sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées permet, en matière de recherche, d'augmenter la masse critique des équipes de recherche, d'accroître les recherches consacrées à la compréhension des processus fondamentaux et de développer la recherche translationnelle pour accélérer l'émergence de nouvelles approches préventives et thérapeutiques.

Si les recherches dans le domaine biologique permettent d'envisager le développement de pistes thérapeutiques, elles doivent aussi être complétées par des travaux dans de nombreux domaines. En effet, le vieillissement pose également de nombreuses questions éthiques,

sociales, économiques, organisationnelles (prise en charge, assistance...) et technologiques (domotique). C'est un domaine où l'innovation issue de nos laboratoires de recherche peut aboutir à la création d'emplois dans notre pays. Plus généralement, la recherche sur les handicaps et le maintien de l'autonomie, au-delà des abords strictement biologiques et cliniques, doit être fortement encouragée dans les années qui viennent.

1.2.2 Les maladies multifactorielles et les relations environnement/santé

Les maladies chroniques (cancers, maladies cardiovasculaires, diabète...) représentent depuis longtemps la première cause de mortalité dans les pays industrialisés (près de 90 % des décès). Certaines ont un lien reconnu avec l'alimentation (hyperlipidémie, diabète non insulino-dépendant, hypertension artérielle et maladies cérébro- ou cardiovasculaires, certains cancers) comme avec d'autres facteurs du mode de vie (consommation d'alcool ou de tabac, sédentarité, notamment). Par ailleurs, la compréhension de l'influence des facteurs de l'environnement et de leurs modes d'action sur l'apparition de maladies, d'origine multifactorielle pour la plupart et dont le déterminisme biologique est lui-même en partie polygénique, représente un défi scientifique majeur.

Une meilleure compréhension des interactions entre environnement, mode de vie et santé suppose d'articuler les approches biologiques avec des approches épidémiologiques (intégrant elles-mêmes les développements les plus récents en matière de caractérisation moléculaire), métrologiques (mesure de biomarqueurs d'exposition, notamment) et méthodologiques (statistiques, évaluation du risque, identifications de biomarqueurs d'effets), et de développer des études comportementales impliquant les sciences humaines et sociales (approches intégrées de la compréhension des addictions, par exemple). Les effets de facteurs de l'environnement et les perturbateurs physiologiques peuvent être à l'origine de pathologies, mais également la cause de la dégradation tendancielle de certains paramètres de la reproduction et du développement. Enfin, les recherches en psychiatrie, et notamment en épidémiologie psychiatrique, devront être renforcées : selon l'OMS, les troubles neuropsychiatriques concourent en effet à plus de 40% des maladies chroniques et constituent une cause majeure d'années vécues avec invalidité.

La caractérisation des effets des expositions à long terme à certains agents chimiques, biologiques ou physiques constitue l'un des volets importants du Plan Cancer II en matière de recherche.

Par ailleurs, il convient de souligner que la question des maladies chroniques n'est plus limitée aux pays industrialisés : on peut leur attribuer plus de 40 % des décès dans les pays en développement². Près des deux tiers des diabétiques vivent dans les pays en développement, une proportion qui pourrait s'élever à 75 % en 2025. Les cancers et les maladies cardiovasculaires sont devenus la première cause de mortalité en Chine. L'Inde a le taux le plus élevé de syndromes coronariens aigus dans les populations jeunes³. Et si l'Afrique subsaharienne paie toujours un lourd tribut aux maladies infectieuses, en particulier chez les enfants, l'incidence des maladies chroniques non transmissibles est en progression sensible chez les adultes.

Cette transition épidémiologique d'un grand nombre de pays du Sud suppose aussi de repenser les stratégies de coopération en matière de recherche, mises en place au cours des cinquante dernières années avant tout sur des problématiques de surveillance et de lutte contre

² OMS, Rapport sur la santé dans le monde 2008

³ D. Xavier *et al.* (2008) *Treatment and outcomes of acute coronary syndromes in India : a prospective analysis of registry data*. The Lancet, vol. 371, pp. 1435-1442.

les maladies infectieuses. Celles-ci ne doivent en aucun cas être négligées, mais il convient désormais d'y ajouter les problématiques plus récentes.

1.2.3 L'émergence ou la réémergence de maladies infectieuses

En 1979, l'OMS proclamait officiellement l'éradication de la variole. Deux ans plus tard, des cas de pneumocystose détectés aux Etats-Unis allaient conduire à l'identification d'une nouvelle maladie transmissible : le sida.

L'appréhension des maladies infectieuses est progressivement passée d'une problématique considérée comme en voie de résolution et dont l'impact, à l'exception du sida, semblait concerner essentiellement les pays en développement, à une problématique d'incidence globale, croissante et peu prévisible.

Il s'agit à la fois :

- de maladies identifiées au cours des dernières décennies (sida, virus H5N1, fièvres hémorragiques – Ebola, Marburg, Crimée-Congo...);
- de maladies anciennes réémergentes (épidémie de peste en 1994 en Inde, pays non touché depuis 1956 ; en Algérie en 2003, 50 ans après le dernier cas ; épidémie de typhus au Burundi en 1995 ; fièvre hémorragique du virus de la Vallée du Rift ; recrudescence des trypanosomiasés en Afrique centrale, choléra, dengue...);
- de maladies anciennes se diffusant dans de nouveaux pays (infections à virus West-Nile depuis 1999 aux Etats-Unis et au Canada ; épidémie de Chikungunya dans l'Océan indien en 2005...);

A ces cas il convient d'ajouter la récurrence, voire le développement des maladies sexuellement transmissibles autres que le sida, l'apparition de multirésistances (tuberculose) et l'impact d'infections nosocomiales dans les hôpitaux.

Les causes de ces évolutions sont multiples :

- modifications des écosystèmes et des réservoirs de pathogènes, notamment animaux (les maladies émergentes sont pour la plupart des zoonoses) ;
- acquisition de mécanismes de résistance aux traitements, voire accélération de l'apparition de formes mutantes ;
- concentration des populations et urbanisation mal organisée ;
- accroissement des modes de dissémination (transports aériens, flux migratoires, essor du tourisme, etc).

A ce contexte global s'ajoutent les réflexions sur les incidences des évolutions climatiques et les menaces potentielles liées au bioterrorisme, questions qui ne doivent surtout pas être négligées.

Si personne ne peut prédire le moment, la forme et l'étendue d'une pandémie, les enjeux appellent néanmoins une organisation spécifique de la recherche dans ce domaine, reposant sur :

- des liens réguliers avec les autorités de santé et les instances de veille ;
- le maintien ou l'acquisition d'une expertise, au niveau national ou en coopération, sur les différents agents, leur identification et la compréhension de leurs actions

physiopathologiques. Ces capacités reposeront sur un niveau élevé et coordonné de recherche fondamentale en microbiologie et parasitologie ;

- un lien constant entre équipes des hémisphères nord et sud ;
- le développement et la mise en œuvre rapide d'approches épidémiologiques et de méthodes de diagnostic, de prophylaxie, de prévention et de traitement ;
- une réactivité et des équipes de recherches et des équipements aptes à être mobilisés rapidement en cas de crise.

La pandémie de grippe A H1N1 2009, dans ses différentes dimensions, nous rappelle très concrètement ces enjeux.

1.2.4 La prise en charge des maladies rares, les traitements personnalisés

Les maladies rares⁴ concernent 6 % à 8 % de la population, soit plus de 3 millions de personnes en France et plus de 25 millions en Europe. On en dénombre environ 7 000, dont 80 % sont d'origine génétique. Une majorité d'entre elles sont graves et invalidantes, et apparaissent dans les stades précoces de la vie.

Le Plan national « Maladies rares » lancé en 2005 avait fixé pour la recherche des objectifs en matière d'épidémiologie (en lien avec les centres de référence), de caractérisation génétique et moléculaire, de compréhension des processus physiopathologiques, de mise au point de tests diagnostiques, de recherche thérapeutique et d'évaluation des systèmes de soins, des modes de prise en charge et des conséquences psychosociales. L'information à destination des personnels de santé et du public constituait également une priorité, notamment *via* Orphanet. Une organisation européenne de la recherche dans ce domaine a également été mise en place. Cette structuration de la recherche a permis des avancées extrêmement importantes et place les équipes françaises en position de leader. Ces efforts seront poursuivis, en étroite coordination avec les associations de malades impliquées, afin de progresser dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques et dans la recherche des voies de traitement.

Il est également important de noter à quel point les recherches sur les maladies rares permettent de faire progresser la connaissance du vivant (en déterminant l'action d'un gène, par exemple) et celle des grands mécanismes dont la perturbation entraîne des processus pathologiques, et donc de mieux comprendre les maladies « fréquentes ».

L'organisation nationale et européenne mise en place dans les recherches sur les maladies rares pourra être transposée à d'autres secteurs nécessitant un investissement particulier de la puissance publique, comme le médicament pédiatrique ou les recherches sur le handicap et, plus généralement, le développement de traitements de plus en plus personnalisés.

D'une manière générale, la compréhension des maladies de l'enfant et de son développement (et notamment les troubles du développement cognitif) doivent faire l'objet d'un effort de recherche accru.

⁴ Affection touchant moins de 1 personne sur 2000 selon le seuil admis en Europe.

1.2.5 La question de l'efficacité et de l'équité de notre système de soins

L'accélération des innovations médicales depuis les 30 dernières années joue un rôle majeur dans l'accroissement des besoins de financement du système de soins mais aussi des besoins de régulation de l'accès des patients à ces innovations. Ce phénomène majeur se conjugue avec des tendances sociales de fond comme la médicalisation des différents âges de la vie et plus particulièrement autour des conditions de procréation ou des prises en charge des fins de vie qui jouent également dans le sens d'un accroissement significatif des ressources collectives consacrées à la santé et au secteur médico-social. Dans ce contexte, la question des inégalités sociales de santé et d'accès aux soins et des possibilités de les réduire représentent un enjeu majeur. C'est pourquoi cette question doit constituer l'un des axes prioritaires de la recherche en santé publique, tant au travers de la promotion d'approches d'épidémiologie sociale que d'analyses en sciences humaines et sociales.

La recherche sur les inégalités de santé implique, corrélativement, le développement des recherches sur la question de l'efficacité et de l'équité de notre système de soins dans un contexte où les contraintes budgétaires deviennent de plus en plus prégnantes. Sur ce point, les contributions de l'économie de la santé, de la géographie de la santé mais également des sciences de gestion appliquées au champ sanitaire sont indispensables.

1.3. **Un impact socio-économique majeur de l'investissement en recherche**

Le bénéfice de la recherche dans le domaine des sciences de la vie et de la santé se traduit incontestablement sur le plan qualitatif (amélioration des soins, allongement de la durée de vie, etc). Toutefois, si le bénéfice d'une innovation est directement perceptible lorsqu'elle permet de combattre, voire d'éradiquer une maladie (antibiotiques, vaccins pour les maladies infectieuses), l'apport d'une recherche, et surtout l'évaluation quantitative du rapport entre l'investissement en recherche et son impact socioéconomique, sont beaucoup plus difficiles à déterminer lorsqu'il s'agit de maladies chroniques et de traitements longs et complexes.

Les études portant sur l'impact socioéconomique de l'investissement en recherche dans le domaine biomédical ont débuté dans les années 80, mais sont restées peu nombreuses et parcellaires jusqu'à la fin des années 90. Une série de travaux menés aux Etats-Unis montrait alors un impact socioéconomique extrêmement important de l'investissement en recherche dans les sciences de la vie et de la santé, en intégrant les études les plus fondamentales : « *the likely returns from medical research are so extraordinarily high that the pay-off from any plausible portfolio of investments in research would be enormous* »⁵. C'est d'ailleurs à cette période que le budget des NIH a été doublé.

L'étude la plus récente, et sans doute la plus complète, sur l'impact socioéconomique de la recherche biomédicale est celle publiée au Royaume-Uni l'an dernier, à l'initiative du MRC, du Wellcome Trust et de l'Académie des sciences médicales⁶. Elle montre tout d'abord que, comme aux Etats-Unis, la notion de recherche biomédicale concerne pour l'essentiel des recherches cognitives visant avant tout à comprendre le fonctionnement du vivant dans ses dimensions les plus diverses. Cette dimension très amont de la recherche, orientée sur la

⁵ Funding First. Exceptional returns : the economic value of America's investment in medical research. New York, Lasker Foundation (2000)

⁶ Medical research : what's it worth ? Estimating the economic benefits from medical research in the UK (November 2008)

production de connaissances, est bien reconnue comme un investissement. Son retour pour la société est certes imprévisible domaine par domaine, mais globalement garanti à des échéances de l'ordre de deux décennies.

Cette étude comptabilise l'ensemble de l'investissement public britannique (ministères, agences et fondations caritatives) en recherche dans les sciences de la vie et de la santé sur la période 1975-1992 et quantifie précisément l'impact socioéconomique des contributions scientifiques britanniques sous deux formes :

- d'une part, l'activité économique engendrée par les recherches, en termes de part de PIB, comme cela peut être évalué pour toute activité de recherche ;
- d'autre part, et cela de façon plus spécifique à la recherche biomédicale, les bénéfices en termes de coûts de santé et de soins.

Tout en analysant les limites-mêmes de ce type d'approche, l'étude britannique évalue à 39 % le rendement de l'investissement en recherche dans le domaine cardiovasculaire (« *a £ 1.00 investment in public/charitable cardiovascular disease research produced a stream of benefits thereafter that is equivalent in value to earning £ 0.39 per year in perpetuity* ») et à 37 % dans les recherches en neurologie. Cette évaluation rejoint d'autres études effectuées au niveau européen, qui montrent un retour sur investissement de l'ordre de 50 % par an dans le domaine des recherches sur le cerveau⁷. Les mêmes ratios ont été estimés aux Etats-Unis avec, de plus, des investissements bien supérieurs (l'investissement public dans les recherches en neurologie est, par habitant, onze fois plus élevé aux Etats-Unis qu'en Europe).

Ces études montrent clairement qu'au lieu d'être une charge, comme il est parfois considéré, le secteur de la santé est un moteur de l'économie. Se basant sur l'impact global des recherches en sciences de la vie et de la santé, une publication parue dans PNAS⁸ en juillet 2009 préconise d'ailleurs un quadruplement du budget des NIH sur les dix prochaines années, le portant à 1% du PIB américain : « *to compensate for the slower future growth of the US labor force (from 1.2% per annum in 1996 to 2006 to 0.3% after 2017) on economic growth, the size of the NIH expenditures relative to GDP should quadruple to about 1% (~\$120 Billion) and be done sufficiently rapidly (10 years) to compensate for the slowing growth of the US labor force* ».

Très peu d'études de ce type, et aucune aussi détaillée que l'étude britannique, ont été effectuées en France. De telles approches, associant notamment économistes et spécialistes de santé publique, devront être initiées. Il est clair que des recherches en sciences humaines et sociales orientés vers la santé publique représentent un défi important où la France a pris du retard : des disciplines telles que l'économie de la santé, la géographie de la santé ou les recherches sur les politiques de santé sont aujourd'hui trop peu développées.

⁷ P. Sobocki *et al.* Brain research has high returns but Europe is lagging behind. *European Journal of Neurology* 2007; **14**: 708-710.

⁸ KG Manton *et al.* NIH funding trajectories and their correlations with US health dynamics from 1950 to 2004. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009, **106** : 10981-10986.

2. LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE : UN ENJEU STRATEGIQUE NATIONAL

L'existence d'une recherche de haut niveau dans les sciences de la vie et de la santé est stratégique au niveau national, notamment pour :

- **garantir un niveau de compétence élevé dans les professions médicales et, plus généralement, dans l'ensemble des secteurs socioéconomiques concernés, par des interactions entre recherche, enseignement supérieur, formation continue et information en sciences de la vie et de la santé ;**
- **renforcer le rôle d'attraction de la biologie et des autres sciences de la santé pour maintenir un niveau suffisant de vocations scientifiques chez les jeunes ;**
- **doter la France d'une autonomie, d'une expertise et d'une réactivité appropriées en cas de crise sanitaire ;**
- **renforcer l'impact économique du secteur pharmaceutique et des industries de santé ;**
- **maîtriser l'impact de l'innovation technologique, dérivant directement et indirectement de la recherche, sur la croissance ou la maîtrise des coûts de santé.**

Aux grands défis partagés par l'ensemble des pays occidentaux s'ajoutent des enjeux de santé publique plus spécifiquement liés à la situation française. La France présente de bons indicateurs : 4^e position mondiale pour l'espérance de vie à la naissance ; 1^{re} position pour l'espérance de vie à 65 ans ; taux de mortalité cardiovasculaire le plus bas ; faible taux de mortalité pour les 0-15 ans (avec un taux de mortalité infantile qui a diminué de moitié en 7 ans), mais :

- il existe des situations paradoxales, avec une surmortalité avant 65 ans, des inégalités de santé marquées entre les sexes, entre catégories sociales et entre régions ;
- la prévalence (même si les données manquent) de troubles invalidants tels que les affections neuropsychiatriques liées à l'alcool chez les hommes ou la dépression chez les femmes, ou encore le suicide, est élevée, appelant un effort de recherche accru dans les domaines de la psychiatrie, notamment.

En matière de politique de santé, le pilier est en France, depuis plus de cinquante ans, l'offre de soins. Si les inégalités d'accès aux soins ont eu tendance à s'accroître dans la dernière période, notamment pour les populations les plus vulnérables économiquement et socialement, les inégalités dans le domaine de la prévention, en amont du système de santé, contribuent également de manière significative aux inégalités croissantes de mortalité et de morbidité observées entre catégories sociales. Il convient de souligner à cet égard que la question des inégalités constitue l'un des premières priorités du Plan Cancer II.

Plus généralement, cette situation appelle un renforcement des recherches sur l'impact des progrès biomédicaux et des politiques de santé, et le développement de méthodologies pour l'évaluation en santé publique. Les efforts de recherche doivent en outre intégrer pleinement les spécificités ultramarines, qui constituent un atout pour la France.

Concernant la recherche industrielle, avec un montant annuel de plus de 4 milliards d'euros investis en recherche⁹, le secteur pharmaceutique industriel se situe au deuxième rang en France en termes de recherche et développement, derrière l'automobile et devant les technologies de l'information et de la communication et l'aéronautique. Mais si la France reste encore le premier producteur de médicaments en Europe, sa position est de plus en plus fragile. Le rapport R&D/production dans l'industrie en France est plus faible que chez nos principaux concurrents, de même que la croissance des dépenses de R&D industrielles. L'enjeu est avant tout d'innover, de développer de nouvelles approches et de nouvelles molécules, le tout dans le cadre de partenariats renforcés entre recherche académique et recherche industrielle.

L'attractivité par la qualité de la recherche, la compétence des personnels scientifiques et techniques, le niveau de formation, les performances des infrastructures constituent un enjeu de tout premier plan pour voir le développement en France de centres de recherche industriels et en attirer de nouveaux.

En matière d'essais cliniques à promotion industrielle, les études récentes montrent que la France a progressé ces dernières années (amélioration des délais d'approbation des dossiers et de mise en place des études, augmentation du recrutement des volontaires) après une phase de déclin. Néanmoins, des progrès doivent encore être accomplis afin de maintenir une compétitivité face à d'autres pays européens, sud-américains ou asiatiques¹⁰. Les enquêtes menées auprès des industriels font ressortir les points forts suivants :

- une bonne attractivité par rapport aux autres pays dans les phases précoces des essais ;
- de bonnes performances dans le domaine du cancer (39 % des études réalisées en France) ;
- le bon positionnement de la France dans le domaine de la virologie (sida en particulier).

Un effort important doit être consenti dans le domaine des médicaments issus des biotechnologies. Ceux-ci représentent :

- 30 % des médicaments mis sur le marché au cours des quatre dernières années ;
- le tiers des essais cliniques en cours dans le monde ;
- le quart des « blockbusters » de l'industrie pharmaceutique ;
- un taux de croissance trois fois supérieur à la moyenne du marché pharmaceutique.

Ces tendances conduisent à une profonde évolution, quantitative et qualitative, du domaine de la bioproduction, avec des capacités mondiales qui ont augmenté de 30 % depuis 2005. Mais la France accuse un retard marqué dans ce domaine : faibles capacités, en particulier pour la production de lots cliniques ; question du financement de la production pour les laboratoires publics ; peu de projets d'implantation pour lots commerciaux, à la différence de plusieurs pays européens, sans parler de l'Asie ou des Etats-Unis.

En amont de la production, la recherche industrielle dans le domaine de la santé connaît elle aussi une profonde mutation : elle est confrontée aux difficultés de produire de nouveaux médicaments dont le rendu est supérieur aux médicaments déjà sur le marché (anti-hypertenseurs, bêta-bloquants), elle doit intégrer la décroissance relative des spécialités chimiques au profit des médicaments biologiques et anticiper la fin des brevets et la « générication » des principales molécules. Il est nécessaire pour la recherche industrielle

⁹ L'industrie du médicament en France, réalités économiques (Leem), édition 2008.

¹⁰ La France, un pays attractif pour la recherche clinique internationale : enquête 2008 du Leem.

d'intégrer les évolutions des sciences biologiques, de promouvoir des interactions croissantes avec la recherche académique, et d'établir des partenariats plutôt que le simple recours à des prestations de recherche.

La France a la capacité scientifique de relever l'ensemble de ces défis. Les analyses bibliométriques montrent que les laboratoires reconnus par les organismes nationaux de recherche (Inserm, CNRS, Inra, CEA, notamment) ou des institutions telles que l'Institut Pasteur ont un niveau de production scientifique comparable, voire supérieur aux institutions analogues des autres grandes nations scientifiques. La recherche française en sciences de la vie et de la santé peut conserver sa place, et même avoir l'ambition d'être leader dans certains domaines, à condition d'appréhender rapidement, et collectivement, les nouveaux enjeux, et de s'adapter en conséquence.

3. LES DEFIS SCIENTIFIQUES DE LA PROCHAINE DECENNIE

C'est par l'acquisition de connaissances nouvelles dans un grand nombre de domaines différents que l'on sera en mesure de répondre aux enjeux scientifiques, socio-économiques et de santé publique évoqués précédemment. Les approches originales émaneront des équipes de recherche elles-mêmes. Il n'est donc pas question ici de prévoir les grandes ruptures scientifiques susceptibles d'intervenir dans les prochaines années, ni de définir des priorités de recherche. Il est néanmoins possible d'illustrer par quelques grandes questions les principaux sujets de recherche. Les propositions d'orientations stratégiques résultant du travail d'analyse et de réflexion engagé par les différents ITMO permettent d'identifier les principales tendances et un certain nombre d'éléments transversaux synthétisés ci-dessous :

1) La connaissance des génomes et de la structure des gènes doit être complétée et la recherche dans ces domaines doit être poursuivie et stimulée

La compréhension des mécanismes gouvernant l'expression des gènes nécessite non seulement de connaître la séquence primaire de l'ADN, mais aussi d'explorer l'entourage du support de l'information génétique au travers des composants chromatiniens et des divers interférents. D'où la place grandissante de l'épigénétique, dont on connaît le rôle essentiel dans un certain nombre de pathologies et dont on soupçonne fortement l'implication dans la transmission transgénérationnelle de différents syndromes ou pathologies. Dans ce domaine de recherche en pleine expansion, on notera aussi combien une recherche ouverte sur tous les types d'organismes vivants est précieuse : ainsi, c'est bien la découverte des petits ARN chez les plantes et les études menées ultérieurement sur des systèmes modèles qui ont ouvert de nouvelles pistes thérapeutiques.

Cette nouvelle recherche en génétique nécessite de nouvelles méthodes de criblage quantitatif et qualitatif, et donc de séquençage et de génotypage de haut débit, dont les résultats ne pourront être analysés qu'avec des outils bioinformatiques et biostatistiques très performants.

En parallèle avec cette approche moléculaire, il faut développer une biologie systémique à condition d'avoir clairement défini l'objectif et d'y avoir associé les différentes disciplines. Cette biologie systémique devra être sous-tendue par des observations issues de la recherche d'amont et de la recherche clinique. Dans ce domaine, l'établissement de cohortes thématiques devra être une priorité, le lien avec l'hôpital sera fondamental afin de favoriser les interactions entre acquisition de connaissances et recherche clinique. Enfin, pour dépasser nombres d'avancées de la biologie qui restent néanmoins encore descriptives, le développement de tests fonctionnels s'appuyant sur des animaux génétiquement modifiés et divers autres modèles apparaît essentiel.

2) Comprendre la (re)programmation cellulaire et identifier de nouvelles cibles

Les bases de la programmation cellulaire sont déterminantes dans tout organisme pluricellulaire. Chaque événement se traduit au niveau de la cellule, cible de toute attaque endogène ou exogène, par une modification de sa programmation. La capacité d'une

cellule à être reprogrammée peut être à l'origine de pathologies cancéreuses ou cérébrales, mais aussi être source d'espoir avec la production de cellules totipotentes issues d'une reprogrammation de cellules somatiques. En plus de poursuivre et de renforcer les recherches sur les bases moléculaires et cellulaires et le contrôle de la transformation cellulaire, une meilleure appréhension de la réponse immunitaire sera un progrès important pour comprendre et combattre non seulement le cancer, mais aussi de nombreuses autres maladies.

La définition et la connaissance spatiale des cibles permettront à la chimie ou à la biochimie, dans leurs diverses composantes, de proposer la molécule ou le médicament adéquat pour agir sur la cellule déprogrammée. L'efficacité des produits issus de ces travaux ne pourra se concrétiser sans l'apport d'une excellente biologie structurale, discipline essentielle, et d'une forte recherche translationnelle.

Les nouvelles molécules ne sont plus seulement de petites molécules issues de la chimie mais, de plus en plus, des peptides ou des protéines issues de la bioproduction. La France doit donc développer les biotechnologies, dont l'intérêt ne peut qu'être renforcé par un développement parallèle, maîtrisé, des nanotechnologies. Le secteur des technologies pour la santé doit être organisé afin d'accélérer le transfert technologique pour le bien-être de l'individu et permettre ainsi une meilleure prévention et une meilleure prise en charges des diverses pathologies.

3) Des maladies rares aux maladies multifactorielles

Les recherches effectuées sur les pathologies humaines ou animales monogéniques ont démontré leur extraordinaire efficacité pour progresser dans la compréhension de la complexité du vivant. Tout en développant les connaissances issues de la recherche sur les maladies rares, il est nécessaire d'encourager les recherches sur les interactions gène/environnement ainsi que sur les maladies multifactorielles, dont la génétique complexe sera source de découvertes importantes pour la compréhension du fonctionnement intégré d'un organisme.

Une démarche analogue est transposable à la lutte contre les pathogènes, qui implique obligatoirement un renforcement des secteurs s'intéressant à la microbiologie, à la virologie fondamentale et à la caractérisation des pathogènes dans l'environnement.

La visualisation spatiale, le suivi, voire la localisation de l'événement ou, plus précisément, de la molécule d'intérêt dans une cellule ou un organisme vivants est un défi majeur. Il s'agira non seulement de choisir le modèle animal adéquat, en ne se contentant pas du modèle murin, mais aussi de repenser les modes d'analyse et de concevoir les animaleries comme de véritables cliniques. A côté de l'histologie classique, des disciplines émergentes, comme la pathologie moléculaire, devront se développer avec le renforcement de plateformes où l'imagerie cellulaire et tissulaire aura une large place.

4) Les recherches doivent intégrer l'organisme dans son environnement

Les modifications des programmations cellulaires rythment l'évolution et le développement d'un organisme vivant, incluant maturation et vieillissement, ainsi que ses réponses à des facteurs de l'environnement (rayonnements ionisants, pathogènes, polluants ou tout agent perturbateur non encore identifié). A la compréhension des mécanismes de réponses cellulaires, devra s'ajouter la compréhension des processus de réponses aux niveaux tissulaires et de leur intégration au niveau de l'organisme. La cellule

doit y faire face à l'échelle individuelle, mais aussi tissulaire, l'intégration de ces réponses se traduisant au niveau de l'organisme.

À partir de ces divers constats, on voit alors combien le gène, ou au moins son expression, est visé. Du contrôle spatiotemporel de cette expression en temps et en heure, dans tel ou tel type cellulaire, dépend le futur de l'être vivant. Les recherches dans le domaine des sciences du vivant devront permettre de mieux comprendre les mécanismes qui établissent et maintiennent les fonctions cellulaires, et ceux qui, à un moment ou un autre, déroutent la programmation cellulaire. Parmi les divers paramètres susceptibles de modifier cette programmation cellulaire, il faudra étudier les effets de l'environnement climatique ou chimique, la présence des pathogènes microbiens ou viraux, eux-mêmes en perpétuelle modification. La modélisation mathématique de ces systèmes complexes jouera un rôle important.

5) Les neurosciences seront un des enjeux principaux de la décennie

Outre l'impact croissant des maladies neurologiques et psychiatriques déjà évoqué, la compréhension du système nerveux représente un immense défi scientifique et intellectuel. Le cerveau humain comprend 10^{11} neurones, dont chacun est connecté à des milliers d'autres, et environ dix fois plus de cellules gliales. Les capacités de traitement de l'information par le cerveau dépendent des propriétés individuelles et collectives de ces cellules qui sous-tendent une organisation structurale complexe. Comprendre, par exemple, comment les opérations mentales sont issues de réseaux neuronaux constitue un enjeu majeur. Les développements dépassent très largement le champ de la biologie : trouver de nouveaux outils mathématiques pour formaliser un système complexe de cent mille milliards de synapses, organisées de façon hiérarchique ; intégrer les implications liées aux domaines de la culture et de l'éducation, etc. A titre d'exemple, des questions fondamentalement nouvelles peuvent être envisagées en combinant l'imagerie fonctionnelle, les sciences cognitives et les sciences de l'éducation, par exemple la neuro-éducation. Les implications méthodologiques et technologiques sont également considérables : reproduction par ordinateur de fonctions cérébrales, interfaces cerveau-machine...

Des liens essentiels devront être renforcés avec la psychologie, la linguistique, l'anthropologie ou encore la philosophie. L'imagerie fonctionnelle du cerveau humain tiendra une place de plus en plus importante et de nouveaux développements technologiques devront être entrepris.

6) Comprendre des systèmes complexes

La plupart des maladies et des événements de santé ont des déterminants multifactoriels et constituent, de ce fait, des systèmes complexes tant au niveau individuel qu'au niveau collectif. Si les progrès de la biologie permettent d'envisager des approches intégratives aux niveaux moléculaires et cellulaires, ils ne peuvent prétendre rendre compte à eux seuls de l'ensemble des interactions qui interviennent dans le déclenchement et la progression des processus pathologiques et les moyens de les combattre. En outre, une part importante de ces interactions ne peut être appréhendée qu'en combinant les niveaux phénotypiques et populationnels. Compte tenu de leur position située à l'interface des disciplines biomédicales et des sciences humaines et sociales appliquées à la santé, l'épidémiologie et les biostatistiques constituent aujourd'hui des disciplines clés à partir desquelles il devient

possible de progresser dans la compréhension des systèmes complexes correspondant aux maladies multifactorielles et à leur prise en charge.

Les grandes études de cohorte avec constitution de biobanques représentent aujourd'hui l'une des configurations les plus propices à ces approches intégratives ayant vocation à aller du niveau moléculaire et individuel au niveau macroscopique et populationnel en croisant les approches biologiques, cliniques et en SHS.

4. FACE A CES DEFIS : SEPT OBJECTIFS ORGANISATIONNELS MAJEURS

Il convient tout d'abord de rappeler quelques valeurs et principes intangibles qui sous-tendent toute action :

- la liberté de la recherche ;
- la recherche de l'efficience ;
- l'intégrité scientifique ;
- l'éthique ;
- le transfert et le partage des connaissances.

C'est dans ce cadre général que les grandes orientations proposées ci-dessous seront mises en œuvre.

Elles ont pour objectif de répondre aux défis majeurs des sciences de la vie et de la santé par :

- la constitution de centres de recherche de niveau international, dotés de moyens compétitifs, attirant les meilleurs chercheurs, post-doctorants et étudiants ;
- un renforcement de la place des universités et des CHU dans le dispositif de recherche, avec l'établissement de partenariats stratégiques et une simplification du fonctionnement pour les laboratoires ;
- une amélioration de nos capacités d'innovation et de création de valeur scientifique et technologique ;
- une réunion des forces dans le cadre de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé, incluant en particulier une étroite coordination et un rapprochement fonctionnel entre Inserm et CNRS ;
- une position affirmée dans l'espace européen de la recherche, notamment par le développement de la programmation conjointe sur quelques thèmes majeurs.

4.1. Promouvoir créativité et excellence

Selon les critères et les domaines considérés, la France se situe entre la 5^{ème} et la 3^{ème} place au niveau international et européen, selon les domaines, pour les sciences de la vie et de la santé¹¹. C'est le secteur scientifique dans lequel la France a obtenu les meilleurs résultats (devant le Royaume Uni et l'Allemagne) lors des deux premiers appels d'offres

¹¹ Observatoire des sciences et des techniques et *Department for innovation, universities and skills UK* : « *International comparative performance of the UK research base* », september 2009.

des *starting grants* d'ERC (*European research council*). Notre pays dispose, comme le montrent les documents d'orientations stratégiques thématiques des ITMO, de nombreux pôles et équipes d'excellence se situant mondialement au premier plan.

Mais comme toutes les grandes nations scientifiques, la France est soumise à une concurrence de plus en plus vive :

- **domination et attractivité des Etats-Unis**, avec des moyens investis dans la recherche en sciences de la vie et de la santé sans commune mesure avec les capacités européennes : avant même le *Recovery Act*¹², le seul budget des NIH représentait un investissement public de plus de 60 € par an et par habitant, contre environ 25 € par an et par habitant consacrés aux sciences de la vie et de la santé en France pour les organismes membres de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé ;
- **montée en puissance des pays asiatiques**, combinant une qualité de formation (souvent acquise aux Etats-Unis et contribuant à l'établissement de réseaux de collaborations durables), des capacités d'investissement et de concentration des moyens, des interactions étroites entre recherche, innovation et création d'activité économique ;
- **adaptation et réactivité des pays européens**, avec une réorganisation du dispositif de recherche qui s'est opérée au Royaume-Uni ces dernières années, des évolutions importantes en cours en Allemagne, des progressions bibliométriques notables en Italie et, dans divers pays comme l'Espagne ou le Portugal, des initiatives novatrices et la constitution de centres de recherche concentrés et performants, ouverts aux meilleurs chercheurs de la scène internationale.

Pour permettre à la recherche française de conserver sa place et avoir une chance de progresser dans ses domaines d'excellence, les axes suivants devront être développés conjointement :

○ **Renforcer l'attractivité des carrières**

L'origine des candidatures aux concours, le taux de recrutements de chercheurs européens, l'accès à une position statutaire, de même que les niveaux de rémunération dans les différents pays européens¹³ montrent que la France présente une certaine attractivité pour les débuts de carrière de chercheurs en Europe. La recherche française n'offre toutefois pas des conditions d'attractivité compétitives, notamment sur le plan de l'autonomie scientifique et des moyens mis à disposition, pour permettre le retour des jeunes chercheurs français les plus talentueux installés outre-Atlantique. A cet égard, les programmes Avenir et Atip aujourd'hui réunis dans une action commune Inserm/CNRS démontrent l'intérêt de ce type de dispositif, permettant à de jeunes chercheurs de disposer d'une autonomie scientifique sur une durée suffisante pour réaliser un projet propre.

¹² Le *Recovery Act*, plan de relance américain voté en février 2009, a alloué 10,5 milliards de dollars supplémentaires sur deux ans aux NIH (dont le budget 2009 était de 30 milliards de dollars)

¹³ « Remuneration of researchers in the public and private sectors » - European commission, final report, avril 2007.

La recherche française perd en attractivité pour les chercheurs après 10 à 15 ans d'ancienneté, sur le plan salarial et dans les capacités des institutions à fournir des moyens et un environnement scientifique et technique pleinement compétitif. Après une phase de risque de « non-retour », c'est sans doute dans la tranche des 40-50 ans que le risque de « fuite des cerveaux » s'accroît. Les façons d'y remédier devront faire l'objet d'une réflexion particulière et de plans d'actions adaptés. Il s'agira notamment d'examiner comment octroyer des moyens compétitifs sur une durée suffisante sans que les laboratoires aient à postuler chaque année à de nombreux appels d'offres. Une telle évolution nécessitera une grande sélectivité dans l'affectation des moyens.

L'analyse du contexte international, marqué par une compétition croissante, démontre la nécessité d'ancrer les ressources humaines dans une vision prospective des besoins de l'Institut en termes de compétences, de détection et de gestion des talents, d'accompagnement collectif des carrières et de suivis personnalisés. L'Inserm doit renforcer son attractivité et définir des politiques incitatives fondées notamment sur les actions suivantes : renforcement de la formation à la recherche de jeunes étudiants en médecine et insertion du dispositif de l'Ecole de l'Inserm au niveau européen, accroissement significatif de la capacité de l'Institut à accueillir en stage des internes, chefs de cliniques, assistants et praticiens hospitaliers, mise en place de nouveaux dispositifs de carrière permettant d'établir de réelles passerelles entre les activités de recherche d'amont, la prise en charge des patients, l'enseignement et les activités de valorisation. Le fait de disposer d'emplois statutaires doit être considéré comme une chance pour la France à condition que cela permette de développer des programmes de recherche à risque, des programmes s'étalant sur une durée plus longue et en tout cas des programmes moins conventionnels que ceux financés par les « *grants* » des pays anglo-saxons, qui incluent les salaires des chercheurs et des techniciens.

Au-delà du programme Avenir/Atip, des politiques de recrutement et de carrière des chercheurs seront définies en étroite collaboration avec les partenaires de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé, et en particulier avec le CNRS : mise en place de modes de recrutement à « guichet unique », évolution du parcours de carrière des chargés et des directeurs de recherche, repyramidage des grades de chercheurs et augmentation des taux de promotion en cohérence avec ceux des enseignants chercheurs des universités. Faut-il en particulier maintenir une distinction entre CR2 et CR1 ? Doit-on créer une classe de CR de classe exceptionnelle ? Ces questions devront être abordées, tout en pesant les avantages et inconvénients de toute modification statutaire. La question des passerelles ou de profils communs entre chercheurs et ingénieurs, notamment pour certaines disciplines, devra également être examinée avec soin. Certaines de ces questions ont clairement été exprimées par la communauté scientifique.

La mobilité sous toutes ses formes devra également revêtir des capacités de reconnaissance en termes financiers et de parcours de carrières, diversifiés et assouplis. Une politique indemnitaire modulée et élargie permettra d'encourager la prise de risques et l'excellence individuelle et collective en utilisant notamment le recours aux ressources contractuelles des formations de recherche. Enfin, le pilotage scientifique doit trouver sa valorisation au sein de l'institution par des mesures adaptées. En un mot : souplesse et réactivité, qu'il s'agisse d'attirer un post-doc ou un senior, ou qu'il s'agisse d'établir des passerelles entre EPST et universités.

○ **Promouvoir les métiers d'ingénieurs et de techniciens**

Dans un contexte fortement marqué par la démographie et les évolutions technologiques, la politique des ressources humaines doit permettre dans le cadre d'améliorations significatives des statuts un renouvellement des compétences et des métiers en adéquation avec les priorités scientifiques, les partenariats privilégiés avec l'hôpital et l'université et la pluralité des politiques de site. La mise en place d'une gestion prévisionnelle des emplois et des compétences associée à une formation professionnelle adaptée et modernisée dans son approche et ses outils constitueront autant d'enjeux. L'émergence de nouveaux profils, notamment dans le cadre des plateformes technologiques, nous conduisent à une redéfinition dynamique du rôle et des missions des ingénieurs, à de nouveaux tracés de carrière et de plans de formation. Les plateformes technologiques doivent en effet être en mesure d'assurer des prestations au meilleur niveau, mais également de faire émerger des technologies innovantes et de promouvoir leur développement. Cet accompagnement de nouvelles qualifications s'inscrira dans un objectif de meilleure reconnaissance des métiers techniques et de prise en compte optimisée de leur rôle essentiel dans la qualité de la recherche. Cette reconnaissance devra permettre une plus grande diversité des parcours et des mobilités et répondre au caractère compétitif de certains domaines de l'emploi : bioinformatique, imagerie, instrumentation, etc. Outre le renforcement des mesures de promotion de corps et de grade, des réponses en termes de modulations indemnitaires seront également envisagées pour accroître l'attractivité. Ces nouveaux métiers et les besoins de formation associés (et notamment ceux délivrés dans le cadre des Ateliers de formation) seront examinés conjointement avec le CNRS.

Enfin, le souci de la parité fera partie intégrante des réflexions relatives à ce nouveau dispositif de carrières chercheurs et ITA, dans le respect des critères d'excellence précédemment décrits.

○ **Concilier concentration et émergence**

Les besoins méthodologiques de la biologie moderne nécessitent, dans de nombreux cas, l'accès à des plateaux techniques et des équipements conséquents en termes d'investissement et de maintenance. Les besoins de visibilité et d'attractivité sont également en faveur d'une concentration de moyens et d'équipes. Ces évolutions s'inscrivent dans le cadre de l'autonomie des universités, amenées à identifier leurs propres priorités scientifiques. Elles doivent permettre la réunion de compétences diverses, de chercheurs et d'enseignants-chercheurs issus de différentes disciplines autour de projets communs.

Ce mouvement de concentration ne doit toutefois pas nuire au développement de jeunes équipes d'excellence, créatives, au sein même de centres constitués comme ailleurs, y compris dans des sites à faible densité scientifique. Les processus d'évaluation devront spécifiquement prendre en compte ces capacités d'émergence, en veillant à ce que l'environnement assure autonomie et moyens de

développement. Le corollaire de ces processus d'émergence et de mouvements de concentration est la nécessité d'un accroissement des possibilités de mobilité. Pour de multiples raisons, elle est difficile en France et la mobilité au niveau national restera sans doute limitée à court terme. C'est dans un cadre régional, voire interrégional, que cette problématique devra être abordée. Il convient toutefois de rappeler que la politique de recherche doit s'évaluer indépendamment de toute préoccupation d'aménagement du territoire.

○ **Simplifier l'évaluation et le financement des programmes**

Les processus d'évaluation en France sont d'une grande complexité aux yeux de tout observateur : évaluation des projets de recherche par les agences de financement, en particulier l'ANR, évaluation des formations de recherche (de leur activité, mais également de leur projet) par l'AERES et les instances scientifiques, évaluation des chercheurs par les instances scientifiques des organismes et établissements.

Cette organisation est récente et doit encore trouver ses ajustements afin d'éviter toute redondance dans les processus et un certain « conformisme » dans les critères, qui limiterait l'émergence des projets les plus audacieux. La reconnaissance d'une certaine diversité constitue à cet égard un défi majeur des dispositifs d'évaluation.

La bibliométrie constitue un outil central de l'évaluation. Son usage doit s'accompagner d'une bonne connaissance de ses bases méthodologiques et de leurs limites. De plus, l'excellence et son appréciation ne peuvent pas uniquement se situer au niveau des publications et de la bibliométrie. Les brevets doivent mieux être pris en compte, de même que l'originalité, la prise de risque et la faisabilité d'un projet.

La distinction et la prise en compte réciproque de l'évaluation des activités (*a posteriori*), des projets (*a priori*), la périodicité, la capacité à permettre à des équipes d'émerger en dehors des phases de contractualisation sont des sujets qui seront spécifiquement discutés avec les instances scientifiques.

Une attention particulière doit être aussi accordée à la question des dispositifs à mettre en place pour évaluer de manière optimale les projets et les candidats-chercheurs issus de nouvelles disciplines (génomique, bioinformatique...).

Le financement des programmes de recherche dits « blancs » (*investigator driven*) ou thématiques est assuré par l'ANR. La stratégie à la base de la programmation doit toutefois être effectuée par l'Alliance, dans le cadre des Instituts thématiques multi-organismes, et non par l'ANR afin d'éviter les duplications. Le Président de la République l'a d'ailleurs énoncé dans son discours du 26 octobre 2009 : « *l'Alliance des sciences de la vie et de la santé a vocation à être l'agence unique de programmation de la recherche biomédicale* ».

○ **Préciser les politiques de publication**

Les politiques de publication, centrales pour la visibilité de la recherche et sa reconnaissance internationale, seront orientées selon les priorités suivantes :

- une importante opération d'information et de formation sera lancée à destination des étudiants, post-docs et chercheurs, afin de leur rappeler l'importance de la sélectivité dans le choix des revues pour publication, les former à la rédaction, préciser les avantages et les limites des méthodes d'analyse bibliométriques et rappeler conjointement, dans le cadre de l'Alliance, les règles d'affiliation et d'adresses et les bonnes pratiques en matière de signatures d'articles ;
- en matière d'archives ouvertes, la France est, avec le Royaume-Uni, l'un des seuls pays européens où une organisation nationale a été mise en place, avec HAL (hyper articles en ligne). Cette structuration nationale devra s'accompagner d'une forte politique incitative à destination des chercheurs en faveur du déversement des articles dans HAL. Elle permet également aux organismes français membres de l'Alliance d'être force de proposition vis-à-vis de l'initiative du Wellcome Trust de constituer une banque européenne *Europubmed*, homologue européen de la banque américaine *Pubmed* ;
- une distinction accrue dans les analyses bibliométriques et l'évaluation des chercheurs et des équipes entre la publication des résultats (*primary publishing*) et les revues scientifiques professionnelles, souvent en français, nécessaires car destinées à l'information de communautés scientifiques ou médicales spécialisées, mais ayant par construction un facteur d'impact faible.

4.2. Une responsabilité sociale affirmée

De manière légitime, tout citoyen, en particulier s'il est confronté à la maladie, souhaite disposer d'une information la plus claire et la plus complète possible, et ne se limite pas, le plus souvent, à celle qui lui est apportée par son médecin.

En matière d'information scientifique, deux paramètres essentiels doivent aujourd'hui être pris en compte :

- l'accès direct et rapide pour tout individu à une information surabondante et de qualité variable grâce à internet ;
- le développement important d'un tissu associatif regroupant des malades, leur famille ou des structures ayant un objet d'aide et de soutien.

○ Renforcer nos capacités de veille et d'alerte

Il est important de développer des instruments de veille scientifique et technologique afin d'anticiper les menaces sanitaires, les besoins de prise en charge qui pourraient en découler, les innovations et l'analyse des risques éventuels liés à leur mise en application. Ces capacités de veille et d'alerte devront être développées en interaction avec les agences sanitaires.

○ Garantir la qualité de l'information scientifique

Les principes devant guider l'action d'une institution de recherche en la matière sont les suivants :

- s'assurer de la qualité des données scientifiques produites par les mécanismes de *peer review* et les dispositifs garantissant l'éthique et l'intégrité scientifique ;
- garantir, par une expertise indépendante et collective, un traitement et une analyse globale des données scientifiques et médicales ;
- disposer d'une capacité de mise en forme, de diffusion et d'accessibilité adaptée aux différents publics.

Développée par l'Inserm depuis 1993, l'expertise collective constitue une procédure d'évaluation des connaissances scientifiques existantes qui permet de mobiliser le réservoir de compétences et de savoir-faire de la communauté scientifique pour un partage de connaissances. L'expérience acquise en matière d'expertises collectives à destination des autorités de santé et des organismes de protection sociale sera renforcée au service d'une politique active de mise à disposition des connaissances disponibles pour l'aide à la décision des acteurs du système de santé et l'information des citoyens.

o **Développer une politique de communication adaptée à tous les publics**

L'Inserm doit, plus que jamais, opter pour une politique de communication volontariste vers la société, ciblant l'ensemble des publics sur un spectre allant des spécialistes aux profanes. A cette fin, il se dotera d'un plan de communication qui placera le récepteur au centre du dispositif. Dans cette perspective, il convient de s'adresser :

- aux professionnels de santé avec un discours privilégiant l'information scientifique et médicale : une augmentation de la diffusion de la Lettre Inserm des médecins généralistes constituera ainsi un objectif immédiat ;
- aux décideurs, politiques, économiques et administratifs avec un discours explicitant les stratégies de recherche et l'enjeu tout à la fois politique, social et économique que constituent les sciences de la vie et de la santé : des visites d'unités et des auditions parlementaires, par exemple, devraient contribuer à sensibiliser les élus à la nécessité et à la réalité de la recherche. Le plan stratégique pourra également bénéficier d'une diffusion particulière auprès des parlementaires ;
- aux relais d'opinion et aux médias en renforçant la valorisation médiatique du cœur de métier de l'Institut (visites de journalistes sur sites de recherche, augmentation de la communication presse autour des avancées scientifiques réalisées par les équipes de l'Institut, etc.) ;
- aux jeunes et aux scolaires avec un discours portant sur l'attrait des carrières scientifiques de la recherche : des opérations comme « Tous chercheurs », en partenariat avec le CNRS et les universités, devront être soutenues, ainsi que les partenariats avec les musées et centres de culture scientifique ; les antennes Inserm-Jeunes feront aussi l'objet d'une action spécifique ;
- au grand public avec un discours sur les bénéfices individuels et collectifs de la recherche : l'Inserm doit devenir une référence en termes d'information scientifique relative aux questions de santé. L'adaptation du site web national, son référencement, la constitution de dossiers de synthèse et les liens mis en place avec d'autres sources d'information scientifique constitueront à cet égard des enjeux majeurs ; un renouvellement de notre politique événementielle, à l'instar de ce que font déjà

d'autres organismes, permettra grâce à des partenariats innovants de positionner l'Inserm comme un acteur référent de la diffusion de la science comme objet de culture à part entière.

En interne, il s'agira de cultiver le sentiment d'appartenance à l'Institut et d'expliquer le rôle que l'Inserm est amené à jouer au sein de l'Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé : une implication des managers dans leur rôle de communicants et l'établissement de temps de dialogue et d'échanges entre la Direction générale et le personnel sont, à cet égard, des facteurs-clés de succès pour la mise en œuvre de cette politique.

Enfin, l'Inserm veillera, avec ses partenaires, à la mise en œuvre des instruments de visibilité de l'Alliance et à l'élaboration d'une politique de communication coordonnée dans ce cadre. C'est dans ce cadre que devrait être envisagée la création d'un lieu ouvert, qui pourrait regrouper les centres décisionnels de l'Inserm, de l'ANRS, de l'INCa, voire de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, et qui serait largement consacré à l'information du public sur les grandes découvertes et les questions de science relatives à la santé (forums, salles d'exposition, amphithéâtres...).

○ **Accroître les interactions avec les associations**

Alors que l'on comptabilisait en France une centaine d'associations de patients dans les années 80, l'Annuaire des associations de santé en recensait 6 500 en 2003 et 14 000 en 2008. Une fraction d'entre elles a investi le champ de la recherche, et l'Inserm est aujourd'hui en interaction avec plusieurs centaines d'associations.

Par ailleurs, la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, ainsi que la loi du 4 août 2004 relative à la politique de santé publique, définissent les personnes malades comme acteurs essentiels du système de santé et de l'évaluation de la pertinence des recherches médicales.

La mise en place du GRAM (Groupe de réflexion avec les associations de malades) en 2003 a permis de définir des principes communs et d'établir un espace de dialogue extrêmement fécond. Parmi les différentes actions menées, les plus marquantes sont les rencontres-débats entre chercheurs et associations, ainsi que les formations organisées par l'Inserm pour renforcer les capacités des associations dans leur rôle de médiateur. Un Collège associatif de relecteurs a par ailleurs été créé en 2007, destiné à analyser, avec les associations de malades concernées, les notices d'information et de consentement dans le cadre d'essais cliniques, avant transmission des dossiers aux Comité de Protection des Personnes.

Les associations sont devenues progressivement de véritables partenaires en matière de recherche. L'objectif est aujourd'hui de franchir un nouveau pas en associant plus étroitement les associations de malades aux orientations de la recherche et aux décisions, sur le modèle de ce qui a été mis en place depuis plusieurs années à l'ANRS. Les instituts thématiques offrent ce cadre en permettant de mettre en place, de façon pragmatique et en concertation avec les associations sous l'égide du GRAM, des modalités d'interactions adaptées à chaque domaine.

Il est aussi proposé d'engager une réflexion analogue à celle mise en place par le GRAM avec les associations d'usagers au sens large. A l'échelle régionale, les CRSAs (conférences régionales de la santé et de l'autonomie) seront sans doute susceptibles de favoriser le développement d'échanges et d'actions communes. La façon de renforcer les interfaces avec les milieux médico-sociaux et d'y intégrer plus de recherche, devra être examinée.

- **Développer les recherches en santé publique et en sciences humaines, économiques et sociales sur les systèmes de santé, les impacts de l'innovation et de la réglementation et l'évaluation des risques sanitaires**

D'une manière générale, les différentes disciplines regroupées sous l'ensemble « sciences humaines et sociales » (économie, sociologie, anthropologie, histoire, science de l'administration, sciences politiques, philosophie des sciences, psychologie...) ne se sont pas investies de manière équivalente dans la compréhension du domaine de la médecine et de la santé. Certaines restent très peu présentes et le nombre d'équipes et de chercheurs durablement concernés reste faible en France, notamment sur des thèmes tels que l'impact des innovations biomédicales et organisationnelles (et leurs évaluations économiques au sens large), les transformations des systèmes de santé, la responsabilité des individus vis-à-vis de la maladie et les inégalités en matière de santé.

En partenariat avec les universités, l'Institut des sciences humaines et sociales du CNRS, l'IRD et l'Ined, il existe un enjeu réel à mieux structurer la recherche dans ces domaines, dans le cadre d'une part de l'ITMO santé publique, d'autre part d'une meilleure intégration de ces disciplines et approches dans le cadre des autres ITMO.

Un enjeu important réside également dans l'évaluation des systèmes d'aide à la décision développés à l'intention des médecins et l'élaboration de guides de bonnes pratiques et de recommandations.

Enfin, le développement de la recherche en santé publique dans le champ de la connaissance des risques sanitaires et des méthodologies de leur évaluation passe par un partenariat renforcé avec l'ensemble des agences sanitaires en charge de la surveillance et de l'évaluation de ces risques (Afssaps, InVS, Afsset, Afssa, Inpes) en relation étroite avec le GIS IReSP dont elles sont parties prenantes et qui est une composante de l'ITMO santé publique.

L'ensemble de ces orientations sera discutée et mise en place en étroite concertation avec le Ministère chargé de la santé et le Comior (Comité ministériel d'orientation de la recherche).

4.3. Contribuer au renforcement de la recherche et de la formation universitaire

L'étude IPSIR (indicateurs de positionnement scientifique des institutions de recherche) de l'Observatoire des Sciences et des Techniques, qui vient d'être actualisée, montre une nette césure dans la production scientifique en France avec, jusqu'ici, des équipes reconnues par les EPST possédant des indices de citations bien supérieures à la moyenne mondiale, et des équipes universitaires dont la moyenne est bien inférieure.

Les causes de cette situation sont multiples : incitation à la publication plus quantitative que qualitative, notamment dans les facultés de médecine ; indexation au *Science Citation Index* de revues généralistes, qui ont toutes une utilité en matière de diffusion des connaissances, mais ne constituent pas des sources de publications primaires, etc.... Il est toutefois incontestable que les universités n'étaient pas en capacité de soutenir l'excellence dans le cadre d'une politique scientifique propre. On pourra également objecter que les EPST se

contentaient de sélectionner les meilleures équipes, parfois après un premier développement au sein d'un ensemble universitaire.

La logique doit aujourd'hui fondamentalement évoluer. Dans le cadre de la loi relative aux libertés et responsabilités des universités (LRU), les universités sont amenées à définir leurs priorités de recherche et à élaborer, de manière plus autonome, leur stratégie de recherche, en lui assurant une cohérence avec les enseignements dispensés.

Il revient aux organismes de recherche nationaux d'accompagner les universités sur ces priorités par la création d'unités mixtes, la constitution de plateformes et la mise en place de recrutements concertés. Les organismes de recherche ont également à s'assurer d'une cohérence au niveau national dans le développement des projets, notamment dans le choix des implantations d'équipements lourds.

Dans ce contexte, une concertation impliquant l'ensemble des partenaires est essentielle pour affecter les moyens de façon convergente, et assurer cette cohérence nationale. Cette concertation doit être effectuée très en amont des décisions. Elle doit également intégrer la nécessaire simplification et une amélioration de la performance dans la gestion des laboratoires.

Ce partenariat renouvelé en matière de recherche doit, enfin, s'accompagner d'un renforcement des liens entre recherche et formation, autour de plusieurs axes :

- l'examen, avec les universités, des nouveaux besoins de formations liés à l'évolution des sciences de la vie et de la santé, et le développement de nouvelles approches telles que l'Ecole de l'Inserm et l'Ecole doctorale interdisciplinaire européenne « Frontières du vivant » ;
- l'implication renforcée des chercheurs dans l'enseignement universitaire, sur l'ensemble du cursus LMD. Vu l'importance stratégique de la formation doctorale, les liens et l'investissement de l'Inserm avec/dans les Ecoles Doctorales seront renforcés ;
- les chaires universités-organismes, mises en place dans un cadre partenarial autour de priorités partagées ;
- le développement de cursus MD/PhD avec, notamment, l'ouverture de l'Ecole de l'Inserm-Liliane-Bettencourt aux membres de l'Alliance qui le souhaitent, pour l'accueil d'étudiants en thèse ;
- les ateliers de formation ;
- le développement de formations orientées sur la veille, la valorisation et le transfert de technologies.

4.4. Donner un nouvel essor à la recherche translationnelle et clinique

Les attentes de la société sont de plus en plus fortes pour que les résultats de la recherche fondamentale se traduisent sans retard dans les pratiques, et que des réponses soient apportées rapidement aux questions cliniques et de santé publique émergentes. Mieux connaître les mécanismes physiopathologiques, promouvoir l'intégration des développements récents de la biologie, de la bioinformatique et des technologies pour faire émerger de nouvelles approches

diagnostiques et thérapeutiques sont les conditions nécessaires au développement d'une recherche translationnelle mettant le patient au centre du processus de recherche.

La mise en place du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) et la création des centres d'investigation clinique (CIC) au cours des deux dernières décennies ont permis de donner une impulsion forte à la recherche clinique en France et d'initier une recherche translationnelle.

Aujourd'hui, la recherche translationnelle doit intégrer les évolutions de la recherche fondamentale dans les sciences de la vie et de la santé et s'appuyer sur de nouvelles technologies (tests de diagnostic, monitoring, biomarqueurs...) tout en assurant leur développement.

Des initiatives importantes ont été récemment lancées dans le monde pour structurer la recherche translationnelle autour de grands centres, souvent avec des partenariats entre recherche publique et recherche industrielle : le consortium CTSA (*Clinical and Translational Science Award*) aux Etats-Unis, sous l'égide des NIH, le *Cancer Research Centre of Excellence*, à Singapour, le TMRC (*Translational Medicine Research Collaboration*), en Ecosse.

Il apparaît indispensable de renforcer les plateformes de recherche translationnelle associant des équipes de recherche fondamentale dans les grands champs thérapeutiques pour que la France puisse rester compétitive dans les domaines où elle a une forte valeur ajoutée (phases précoces de recherche clinique). La formation joue également un rôle essentiel, avec la nécessité de favoriser des doubles cursus de médecins et chercheurs (MD/PhD) et des formations doctorales couvrant un large spectre, allant d'études très fondamentales à des applications cliniques. Une réflexion devra également être engagée sur l'acquisition et la reconnaissance de nouvelles compétences et de métiers se situant aux interfaces comme la gestion de projets ou les interfaces avec les associations ou les industriels.

La nouvelle gouvernance des CHU, mise en place par la loi HPST, confère une place renforcée à la recherche. Cette nouvelle organisation et les interactions avec les organismes et universités (avec notamment la nomination d'un vice-président chargé de la recherche sur proposition du président de l'Inserm, du président de l'université et du doyen) devront permettre de renforcer et de donner une meilleure reconnaissance à la recherche translationnelle et aux interfaces entre recherches fondamentale et clinique. La mise en place des agences régionales de santé (ARS), qui auront un rôle dans la coordination de la recherche, devra permettre de renforcer ces interfaces. Les interactions avec les agences techniques et sanitaires au niveau national seront également renforcées. La participation de la conférence des directeurs généraux de CHRU à l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé permettra de mieux organiser la réflexion et les interactions entre organismes de recherche autour d'objectifs communs.

- **des infrastructures de recherche mieux organisées**

L'inscription de la recherche translationnelle, avec la création d'un centre dédié, parmi les projets hautement prioritaires de la feuille de route française des très grandes infrastructures de recherche est un élément majeur. Les centres de ressources biologiques, en lien avec l'initiative européenne BBMRI, figurent déjà parmi les TGIR existantes. La structuration des CIC et la mise en place d'une plateforme de recherche et développement

des grandes cohortes biomédicales (Predecob) figurent parmi les TGIR dont la création a été décidée.

- **renforcer les interfaces**

Les contrats d'interface avec l'hôpital constituent un instrument privilégié pour impliquer de très bons chercheurs dans des projets en interaction avec la recherche clinique, ainsi que le démontre le bilan des premières années de mise en œuvre. Ils doivent concerner des projets parfaitement ciblés sur l'interface avec la clinique, présentant un caractère novateur. Il est proposé de les transformer en contrats de recherche clinique translationnelle, d'en élargir l'égibilité à d'autres chercheurs des EPST et d'associer plus étroitement l'hôpital au choix des projets et à leur suivi.

- **développer nos capacités d'assistance pour la réalisation d'études épidémiologiques et cliniques**

L'Inserm, en raison de sa proximité avec l'hôpital, doit jouer un rôle spécifique dans la constitution de cohortes de malades, associée à la mise en place de sérothèques, DNAtèques, imageries, etc. Le savoir-faire pour le montage de projets de grande ampleur constitue un atout qu'il convient de renforcer.

Concernant les études cliniques, les formalités administratives d'établissement de dossiers de réalisation d'études cliniques, de recherches en santé publique sont complexes. Les formations dans ce domaine seront développées, les modalités d'accès aux échantillons biologiques seront facilitées et l'assistance apportée aux équipes de recherche sera renforcée.

4.5. *Etablir des partenariats stratégiques avec l'industrie*

Les processus d'innovation dans les industries de santé sont en profond remodelage. A l'instar des évolutions actuelles de toutes les industries fondées sur les hautes technologies, mais aussi du fait de tendances caractéristiques aux secteurs industriels des produits de santé, les relations entre acteurs académiques, entreprises de biotechnologie, PME et grands groupes se redéfinissent dans un contexte d'« innovation ouverte ». Les moyennes et grosses industries se tournent vers le secteur académique et la petite industrie afin d'y détecter de nouvelles connaissances et des technologies de rupture, et d'y établir les preuves de concept nécessaires à toute prise de décision d'investissement dans le développement de produits de santé.

De façon plus spécifique, les industries de santé doivent répondre aux nouveaux défis (allongement de la durée de vie, accès mondial à la prévention et au traitement, anticipation et minimisation du risque) et rechercher de nouveaux paradigmes d'innovation, au travers de prises de positions stratégiques vers de nouvelles offres : nouveaux moyens de diagnostic, prévention des risques, essor des biothérapies, médecine personnalisée, médecine régénérative, télémédecine et e-médecine...

Cette évolution a deux conséquences majeures pour la recherche en sciences de la vie et de la santé :

- une forte demande de recherche collaborative visant une compréhension fine des processus du vivant et des mécanismes de base à l'origine de processus physiopathologiques ;
- un fort besoin d'innovation technologique aux interfaces de différents champs disciplinaires.

Visibilité, attractivité, réactivité doivent être au cœur du développement de nouveaux partenariats :

- visibilité, avec la capacité, dans le cadre des ITMO, d'offrir un panorama du tissu scientifique national par grands domaines et d'être en mesure si besoin est de mobiliser les équipes concernées ;
- attractivité, grâce aux mesures en faveur des partenariats de recherche, des collaborations complètes, associant offres scientifiques et technologiques et de nouveaux services, notamment dans le domaine de l'épidémiologie ou de la recherche clinique ;
- réactivité, par des mesures de simplification comme la mise en place généralisée de mandats uniques, la réduction du nombre de copropriétaires, et une aide au développement et à la professionnalisation des structures de transfert.

Cette évolution dans les processus d'innovation appelle de nouveaux modes d'interactions entre laboratoires de recherche académique, laboratoires de recherche industrielle et sociétés de biotechnologies. L'innovation « ouverte » ne consiste en effet pas, comme cela a pu être trop fréquemment le cas, à répondre à des besoins définis par les industriels. La recherche académique doit pleinement conserver sa logique et son indépendance : les équipes de recherche sont à l'origine des projets de recherche, en définissent les orientations et recherchent avant tout l'acquisition de connaissances nouvelles. L'enjeu aujourd'hui est de mieux organiser les capacités d'innovation et de transfert à partir de ces connaissances acquises par la recherche académique.

Cette valorisation des connaissances est essentielle mais elle ne peut reposer seulement sur les laboratoires. Elle doit être organisée et des moyens et des compétences spécifiques doivent être apportés aux équipes de recherche d'une part pour démontrer la viabilité technologique ou médicale d'une découverte (preuve de concept), d'autre part pour assurer son transfert, soit par la création d'une entreprise innovante, soit par un développement dans une entreprise existante.

○ **Investir dans les étapes de preuve de concept**

Les processus d'innovation dans le domaine de la santé sont longs, risqués et demandent des investissements relativement lourds. L'établissement de la preuve de concept constitue, en particulier, une étape à haut risque, mais est un passage obligé crucial au développement de l'innovation, qu'il s'agisse d'une amélioration ou d'une innovation technologique, du développement d'un produit ou de la mise au point d'une pratique médicale nouvelle.

Ce stade précoce du développement de l'innovation a été, au moins en France, largement délaissé par les différents acteurs de l'innovation (recherche publique, industriels et sociétés de capital-risque). Cela explique, au moins en partie, le paradoxe que notre pays connaît dans les biotechnologies : une recherche

académique de très grande qualité mais un niveau de transfert de technologique (via la création de jeunes entreprises innovantes ou les partenariats avec l'industrie) qui n'est pas à la hauteur de cette recherche.

La preuve de concept issue d'une découverte prend forme quand un faisceau d'arguments, de nature différente, augmente la confiance sur la viabilité d'un produit ou d'une technologie, en évitant tout risque pour l'individu et en minimisant les risques technologiques, commerciaux et financiers. Sa démonstration est une démarche spécifique, complémentaire de l'activité de recherche, qui suppose l'association de deux compétences complémentaires : la connaissance de la dimension scientifique (elle ne peut se situer qu'au niveau de l'équipe de recherche) et l'identification des applications possibles. Les laboratoires académiques n'ont ni les moyens ni la disponibilité pour prendre en charge cette étape.

Des investissements financiers importants et nouveaux, dédiés à la preuve de concept ou à la recherche translationnelle, qu'elle s'inscrive dans le cadre de transfert de technologie vers les industries de santé ou vers la création de jeunes sociétés innovantes, devront être faits, via le renforcement de fonds de maturation et de fonds d'amorçage spécialisés sur les filières de la santé (thérapeutique, diagnostic et vaccins ; technologies médicales ; agroalimentaire ; technologies de l'information...).

○ **Professionaliser le transfert de technologies**

Le transfert mais aussi la mise en commun de connaissances et de technologies est aujourd'hui reconnu comme l'un des maillons essentiels de création de valeur innovante, étroitement lié à la phase de preuve de concept.

Les modalités opérationnelles du transfert devront être variées et adaptées à chaque objectif :

- échanges de personnels entre recherche académique et recherche industrielle ;
- programmes de formation à l'interface public/privé ;
- stimulation des consultances de chercheurs académiques envers le secteur industriel, et d'industriels pour les preuves de concept académiques ;
- programmes de recherche collaborative, d'ampleurs variables, du plus exploratoire au plus finalisé, avec ou sans option d'exploitation de la propriété intellectuelle produite ;
- licences d'exploitation ;
- création d'entreprise.

Afin de répondre à ces exigences, le professionnalisme sera encore renforcé au sein des équipes de transfert de technologie : maîtrise de tous les métiers du transfert ; double culture académique et industrielle ; agencement stratégique et opérationnel avec les ITMO ; outils de recueil, d'exploitation et de partage de

l'information ; stratégie de proximité renforcée auprès des équipes académiques et auprès des industriels (capacité d'anticipation de l'offre et de la demande, rapprochement des cultures, tactiques efficaces de négociation...).

Le professionnalisme des équipes de transfert sera approfondi par secteur industriel. Ainsi, les institutions membres de l'Alliance chercheront à mandater, pour la valorisation de leurs actifs, les équipes les plus compétentes dans les secteurs industriels ciblés, à l'instar des accords croisés en cours d'élaboration entre l'Inserm, l'Inra et l'Inria, visant les secteurs du logiciel, des produits de santé humaine ou vétérinaire, et des produits agroalimentaires. Ceci constituera une véritable « alliance de la valorisation » dans le domaine des sciences de la vie et de la santé. Conformément aux décisions du CSIS, un comité permanent réunissant des membres de l'Alliance et leurs cellules de valorisation sera mis en place sous l'égide de l'ITMO « Technologies pour la santé », afin d'assurer la mise en œuvre et le suivi des partenariats, d'interagir avec les pôles de compétitivité et d'apporter une expertise spécifique, pour les sciences de la vie et de la santé, à la mise en place et au fonctionnement des sociétés régionales de valorisation, à vocation plus généralistes.

Dans la collaboration avec l'Université, les accords partenariaux en matière de valorisation permettront :

- l'application des nouveaux textes en matière de gestion de la propriété intellectuelle issue de la recherche publique, et notamment la mise en place généralisée de mandats uniques ;
- au-delà du mandat unique, la réduction du nombre de copropriétaires des résultats ou titres de propriété intellectuelle, condition *sine qua non* d'une meilleure efficacité du système de transfert de technologie et de l'attractivité du territoire pour la recherche industrielle ;
- une coopération pour le développement des structures de transfert proches des universités.

○ **S'inscrire dans des partenariats de long terme**

La mise en place de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé permettra d'assurer une meilleure cohérence dans les actions partenariales propres à chaque institution de recherche, ainsi qu'une plus grande réactivité pour la réalisation de projets multipartenariaux. Elle devra conduire à l'identification de projets stratégiques, susceptibles de mobiliser plusieurs compétences et de s'inscrire dans la durée, associant production scientifique de haut niveau et transfert de technologies. Conformément aux décisions du CSIS, un mandataire unique et d'une gouvernance opérationnelle intégrée de l'Alliance seront mis en place afin d'en faire l'interlocuteur privilégié des industriels de la santé.

Cette approche nouvelle, qui ne se substitue pas aux partenariats de recherche et approches contractuelles bilatérales, pourra s'appliquer au niveau national et au niveau des pôles de compétitivité. Simplification des processus administratifs et de négociation, animation de l'interface public-privé, appui à la formation dans les pôles, partenariats industriels internationaux seront des axes de travail spécifiquement examinés dans le cadre de l'Alliance.

4.6. Jouer un rôle moteur dans la construction de l'espace européen de la recherche

L'excellence de la recherche est un facteur essentiel de la construction de l'espace européen de la recherche (EER), pour répondre à son objectif d'être le moteur de la compétitivité européenne.

La recherche française doit avoir l'ambition d'impulser un flux entrant des meilleurs chercheurs en leur offrant un environnement attractif, dans le cadre de quelques grands projets de dimension européenne et internationale.

Par ailleurs, l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé constitue une force de propositions qui doit se positionner à l'avant-scène européenne, afin de contribuer à l'avancée de l'agenda de la programmation communautaire en matière de biologie et de santé.

Les instruments de coopération communautaires (programme-cadre de recherche et développement, notamment), la mobilité des étudiants et des chercheurs, les partenariats bilatéraux constituent des bases essentielles de l'Europe de la recherche. L'incitation et le soutien à la participation d'équipes françaises à ces actions devront être poursuivis. Ces dispositifs ne seront toutefois pas suffisants pour construire un réel espace européen de la recherche. En effet, le montant des programmes de recherche coordonnés ou intégrés ne représente aujourd'hui qu'environ 15 % du budget total de la recherche publique européenne.

L'espace européen de la recherche ne sera vraiment effectif que lorsqu'il n'y aura pas simplement mobilité des étudiants et des chercheurs, mais « mobilité des thèmes », c'est-à-dire lorsque la cartographie et les états des lieux de la recherche, l'examen des priorités, les choix d'implantation ne seront plus pensés dans un cadre strictement national, mais plutôt en tenant compte de l'existence de pôles de compétences complémentaires, à forte masse critique. L'exemple de certaines disciplines de la physique, où cette logique a été rendue nécessaire par l'ampleur des investissements liés aux grands équipements, montre que cette démarche est possible, même si elle nécessite plusieurs dizaines d'années d'actions continues et convergentes pour avoir une chance d'aboutir.

Il convient tout d'abord de continuer à participer activement aux instruments « classiques » de coopération ; en particulier, l'accent doit être mis sur la présence et la visibilité de la recherche française en sciences de la vie et de la santé au sein des programmes de l'ERC (*European research council*).

De même, il faut mieux tirer parti de la dynamique instituée par l'initiative technologique conjointe IMI (*Innovative Medicine Initiative*) et du renforcement des interactions entre équipes académiques et petits et grands industriels du médicament, notamment au travers des pôles de compétitivité.

En complément, quatre orientations prioritaires devront être renforcées afin de favoriser les synergies sans accroître la centralisation et ses lourdeurs : la participation à la feuille de route des infrastructures de recherche, la programmation conjointe, les partenariats entre institutions et l'implication dans l'ERC.

- **Grandes infrastructures**

Avec l'arrivée de nouveaux concepts et les révolutions technologiques récentes, qui nécessitent de recourir à des approches multidisciplinaires et au traitement massif de données, les grandes infrastructures de recherche constituent une clé de la compétitivité européenne pour la recherche en sciences de la vie et de la santé. Les infrastructures dans ce domaine ne doivent pas nécessairement être de très grands équipements, mais plutôt un ensemble de savoir-faire et de services distribués, instaurant une nouvelle culture et un nouveau mode de répartition des tâches au sein de réseaux.

Il s'agit de contribuer à présent à la phase de construction des dix infrastructures de recherche paneuropéennes identifiées dans la feuille de route ESFRI (*European Strategy Forum on Research Infrastructures*). Parmi celles-ci, les deux coordonnées par la France (Ecrin *European clinical research infrastructures network* et BSL4 *European biosafety level 4 laboratories*), ainsi que trois autres projets (BBMRI *Biobanking and biomolecular resources research infrastructure*, Eatris *European Advanced Translational Research InfraStructure in Medicine* et Infrafrontier), feront l'objet d'un soutien particulier.

- **Programmation conjointe**

La programmation conjointe s'applique particulièrement bien aux domaines qui doivent répondre à des défis sociétaux importants, et où les besoins ne peuvent être couverts par un seul pays. L'engagement volontaire, fondé sur une vision partagée des enjeux tout en tirant parti des complémentarités de chaque partenaire, permet de construire un agenda stratégique de recherche à moyen et long terme. C'est ce qui a été entrepris et sera poursuivi pour les maladies dégénératives, dont la maladie d'Alzheimer. D'autres domaines des sciences de la vie et de la santé pourraient faire l'objet d'une telle démarche.

- **Partenariat et dialogue stratégique entre institutions de recherche**

Un défi majeur de l'espace européen de la recherche est de créer ou renforcer, au niveau des institutions de recherche, une capacité commune de réflexion, de programmation et de conduite d'une stratégie partagée. Les instances de concertation entre institutions existent et jouent un rôle important en matière d'échanges d'information (*Eurohorcs, European Medical Research Council* au sein de l'*European Science Foundation...*). Elles doivent être complétées par un dialogue bilatéral plus étroit entre institutions.

A titre d'exemple, selon un calendrier quasiment identique au notre, le MRC (*Medical research council*) britannique vient de finaliser son plan stratégique pour les cinq prochaines années. Est-il utopique d'imaginer qu'un échange entre institutions françaises et britanniques puisse avoir lieu dans la phase préparatoire de ce type d'exercice ? C'est sans doute prématuré aujourd'hui, mais il est indispensable que des échanges de vue sur les orientations stratégiques respectives se multiplient, comme cela a été engagé avec plusieurs partenaires européens.

A titre d'exemple :

- des initiatives conjointes dans les pays du Sud avec le MRC et le Wellcome Trust ;
- un partenariat sur les cohortes avec la Société Helmholtz ;
- des programmes encourageant des mobilités bilatérales de post-doctorants avec la Fondation des Sciences polonaises ;

- des échanges d'expertises dans le cadre de l'*IMM (Istituto de medicina molecular, Lisbonne) International PhD Programme* .

- **ERC (European research council)**

L'ERC va, de plus en plus, s'imposer comme un indicateur de l'excellence de la recherche au niveau européen. Un travail important a été engagé pour susciter les candidatures et leur donner les meilleures chances de succès dans la préparation des dossiers, tant pour les *starting grants* que les *advanced grants*. Ces efforts seront poursuivis et complétés par des actions destinées à renforcer l'attractivité des sites d'accueil, actions qui devront se concevoir d'emblée en partenariat avec l'université, l'hôpital et les collectivités, qui peuvent jouer un rôle essentiel en termes de réactivité. Les résultats de la France doivent particulièrement être soulignés pour les *starting grants*, où la France arrive en tête en tant que pays hôte à l'issue des deux premiers appels à projets, devant le Royaume Uni et l'Allemagne.

4.7. Assurer cohérence et efficacité des actions dans le cadre de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé

L'Inserm est le seul organisme public de recherche français entièrement dédié aux recherches dans les sciences de la vie et de la santé. La politique d'excellence scientifique menée depuis les années 80 lui a permis de soutenir des équipes disposant d'une reconnaissance internationale et d'être une institution jouant un rôle majeur, notamment au plan européen, comme cela a été confirmé par l'évaluation organisée en 2008 par l'AERES et le comité présidé par Elias Zerhouni.

Le renforcement des interfaces avec la clinique dans les années 90, la création des Centres d'investigation clinique et d'un pôle de recherche clinique et thérapeutique, la présence de la quasi-totalité des unités de recherche au sein ou à proximité des CHU permettent de répondre aux défis de la recherche translationnelle.

Dans les années 2000, la création d'Inserm Transfert a permis de constituer un pôle de compétences et de ressources pour le transfert de technologies et le partenariat avec l'industrie, à l'instar des autres grandes institutions du domaine à l'étranger.

Enfin, toujours dans les années 2000, l'Inserm a su développer un tissu relationnel extrêmement fort avec les associations de malades, dont plus de 300 sont aujourd'hui en interaction étroite avec l'Institut.

Ces spécificités seront conservées, et même renforcées. Mais pour relever les défis scientifiques des sciences de la vie et de la santé du XXI^e siècle, une totale cohérence dans les actions menées par les différentes institutions de recherche impliquées dans les sciences de la vie et de la santé est impérative. L'Inserm compte y jouer un rôle moteur, pour le bénéfice de l'ensemble de la communauté scientifique.

C'est dans cette optique que l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé a été signée le 8 avril 2009, associant l'Inserm, le CNRS, le CEA, l'Inra, l'Inria, l'IRD, l'Institut Pasteur, la conférence des présidents d'universités ainsi que, plus récemment, la conférence des directeurs généraux de CHRU, autour d'objectifs communs :

- développer, au plus haut niveau et dans tous les domaines de recherche en sciences de la vie et de la santé, un continuum allant des recherches fondamentales à leurs applications ;
 - renforcer les partenariats entre les universités et les organismes, dans le cadre des dispositions de la loi de programme pour la recherche du 18 avril 2006 et de la loi relative aux libertés et responsabilités des universités du 10 août 2007, en veillant à la cohérence nationale des projets, notamment en matière de thématiques et d'infrastructures ;
 - assurer la diffusion des connaissances et la valorisation des travaux de recherche, d'un point de vue industriel, clinique et social ;
 - veiller à la cohérence de leurs actions et de leurs modalités de soutien à la recherche ;
 - définir des positions communes, notamment en matière de recherche européenne et de coopération internationale, en fonction des partenariats déjà établis ou à engager ;
 - harmoniser et simplifier les procédures administratives pour les laboratoires.
- **Une coordination scientifique et opérationnelle**

L'Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé est organisée en Instituts Thématiques Multi-Organismes (ITMO), organes fonctionnels de la coordination des recherches et répondant à deux enjeux majeurs :

- disposer au niveau national de capacités d'analyse stratégique et de programmation nouvelles, en associant les meilleurs scientifiques, quelle que soit leur appartenance, et participer à l'animation des communautés scientifiques concernées (coordination scientifique) ;
- en cohérence avec cette analyse stratégique, favoriser le développement de grands pôles de recherche et de grands projets, et la constitution de ressources biologiques et informatiques par des actions décidées conjointement par des universités et des opérateurs de recherche nationaux (coordination opérationnelle).

L'organisation en dix ITMO permettra de couvrir les domaines suivants :

- « Bases moléculaires et structurales du vivant »
- « Biologie cellulaire, développement et évolution »
- « Génétique, génomique et bioinformatique »
- « Neurosciences, sciences cognitives, neurologie et psychiatrie¹⁴ »
- « Microbiologie et maladies infectieuses »¹⁵
- « Cancer »¹⁶
- « Circulation, métabolisme, nutrition »

¹⁴ qui inclut le volet « recherche » du plan présidentiel sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, identifié en tant que tel au sein d'une fondation de coopération scientifique

¹⁵ qui associe pleinement l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites (ANRS)

¹⁶ qui associe pleinement les activités de recherche de l'Institut national du cancer (INCa)

- « Immunologie, hématologie, pneumologie »
- « Santé publique »¹⁷
- « Technologies pour la santé ».

Les ITMO ont pour rôle l'élaboration de la stratégie et la coordination programmatique nationale, qui repose sur :

- la réalisation d'un état des lieux de la recherche française par grandes thématiques, afin de disposer et mettre à jour périodiquement un bilan des activités, des compétences et des moyens en présence ;
- une analyse des forces et faiblesses et l'identification d'axes scientifiques prioritaires. Chaque directeur d'ITMO s'appuie pour cela sur des groupes d'experts, choisis en fonction de leurs compétences dans le domaine considéré.

Sur la base des orientations préparées dans le cadre des ITMO, et de leurs propositions d'actions prioritaires, le Conseil de coordination des recherches en sciences de la vie et de la santé (CCRSVS), qui réunit les directeurs d'ITMO et les présidents ou directeurs-généraux des établissements membres, a pour mission :

- la coordination opérationnelle des différents opérateurs. Il vise en particulier à organiser, dans le domaine des sciences de la vie et de la santé, la concertation entre les organismes de recherche et les universités ;
- l'information et la concertation sur toutes les questions de politique générale scientifique dans le domaine des sciences de la vie et de la santé. Le conseil constitue à cet égard un interlocuteur privilégié des autorités de tutelle.

Il a également pour rôle :

- d'élaborer conjointement une programmation scientifique en recherche dans les sciences de la vie et de la santé ;
- d'examiner, en étroite concertation avec les universités, les priorités en matière de politique de site. Le Conseil de coordination des recherches en sciences de la vie et de la santé sera en particulier une instance de coordination majeure pour impliquer les organismes de recherche dans ces politiques et, notamment, soutenir les projets « campus » ;
- de coordonner les actions des différents organismes et agences et de renforcer leur attractivité et leur réactivité (création d'unités, fléchages de postes, opérations d'investissement) ;
- de définir des positions communes sur des questions d'intérêt partagé (valorisation, relations internationales, etc) ;
- d'organiser la représentation des organismes de recherche français, notamment au niveau européen ;
- d'harmoniser et de simplifier les procédures administratives ;

¹⁷ dont les objectifs sont complémentaires de ceux de l'IReSP (Institut de recherches en santé publique)

- d'harmoniser des moyens d'intervention des organismes publics de recherche en tant qu'agences de moyens.

Les actions suivantes ont été engagées :

- **une mutualisation d'actions, dans un souci de clarification et de simplification** : c'est le cas, par exemple, de la réunion des programmes Avenir de l'Inserm et ATIP du CNRS. Une étroite coordination et des voies d'harmonisation devront également être dégagées sur les recrutements, en particulier entre l'Inserm et le CNRS. Plus généralement, une analyse des systèmes d'information devra être engagée afin de faciliter la transmission des informations et en optimiser l'utilisation.
- **une cohérence dans la programmation des opérateurs et des agences** : les interactions étroites entre ITMO et agences ou structures thématiques de financement sur projets (INCa, ANRS, Iresp, fondation « Alzheimer et maladies apparentées ») assure cette cohérence. L'accord établi entre l'Alliance et l'ANR permet de la mettre en place pour les activités de l'ANR relevant du secteur « biologie-santé ». Les interactions seront également renforcées avec le Programme hospitalier de recherche clinique ;
- **des politiques de site communes** : cette dimension, stratégique à plusieurs niveaux, constitue un axe prioritaire de l'Alliance et intègre plusieurs partenariats majeurs, **avec les universités**, dans le cadre de la loi LRU et de leur autonomie, **avec les CHU**, avec une nouvelle gouvernance, notamment de la recherche, **avec les pôles de compétitivité** et les **collectivités locales**.

Les axes de travail prioritaires suivants ont également été définis :

- **harmonisation et simplification des procédures (recrutements notamment) et des modes de gestion pour les laboratoires**, en particulier entre l'Inserm et le CNRS ;
- **politiques communes de coopération internationale**, avec deux volets bien spécifiques : la coopération avec les pays du Sud, en particulier avec l'IRD, qui doit incontestablement être renforcée, et la coopération avec les pays du pourtour méditerranéen, dans le cadre de la mise en place de l'Union pour la Méditerranée ;
- **réactivité en matière de valorisation**, pour les projets concernant plusieurs établissements.

5. QUELLES EVOLUTIONS ?

Le comité « Zerhouni » a posé la question des rôles respectifs des agences de financements, des organismes de recherches et des « opérateurs de proximité » (universités en particulier) dans notre dispositif de recherche. Il n'est certes pas envisageable de mettre en œuvre à court terme les solutions institutionnelles préconisées par le comité, mais elles ont le mérite de nous amener à préciser les fonctions d'orientation, de programmation et d'opérateur de recherche :

- les orientations et le cadre général sont élaborés par les Ministères : la stratégie nationale de recherche et d'innovation mise en place par le Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche a ainsi clairement inscrit les sciences de la vie et de la santé comme l'une des priorités majeures pour la recherche française. Le ministère de la santé a mis en place le Comior (comité ministériel d'orientation de la recherche), qui constitue une avancée majeure pour l'établissement d'un dialogue stratégique en matière de recherche ;
- dans le cadre de ces grandes orientations, des capacités d'analyse stratégique et de programmation fondamentalement nouvelles, car basées sur des approches scientifiques indépendamment de toute appartenance institutionnelle, sont désormais en place dans le cadre des ITMO ;
- l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé, établie en avril 2009, permet de renforcer les complémentarités, d'assurer une cohérence et une étroite coordination dans les actions des différents opérateurs de recherche.

La réactivité de ce dispositif a été clairement démontrée par la mobilisation extrêmement rapide des équipes de recherche et de leur expertise pour répondre à la pandémie de grippe A H1N1 dès le mois de mai. Son intérêt pour renforcer le positionnement de la recherche française est tangible dans le cas de la programmation conjointe mise en place au niveau européen par l'action pilote sur la maladie d'Alzheimer. L'attractivité de cette organisation pour les industriels de la santé est enfin clairement apparue à l'occasion du Conseil stratégique des industries de santé, avec l'établissement d'un mandataire unique. L'Alliance doit enfin permettre le renforcement des interactions avec les associations et fondations caritatives.

La question aujourd'hui est de préciser l'organisation de l'Alliance par grandes fonctions et d'en démontrer, par des simplifications de fonctionnement, un apport perceptible pour les laboratoires.

Se pose enfin la question des moyens d'actions dont pourront disposer les ITMO pour la mise en œuvre de leurs actions programmatiques. L'option actuellement retenue est de viser une totale cohérence entre la programmation préparée dans le cadre des ITMO et les actions mises en œuvre par les agences de financement. Cette question est essentielle. Il est intéressant de noter le positionnement de la France dans les recherches sur le sida, que ce soit en recherche fondamentale ou dans la réalisation d'essais cliniques. Ce positionnement qui place notre pays parmi les leaders, est incontestablement dû à l'action soutenue, dans la durée, d'une agence de programmation dotée de financements suffisants.

Les agences, en premier lieu desquelles l'ANR, jouent aujourd'hui, par leurs niveaux de financements, un rôle structurant, et pas uniquement incitatif, sur la recherche française.

Disposer de plusieurs agences de financements, qui auraient leurs propres logiques de programmation et interviendraient dans des domaines scientifiques redondants, serait sans aucun doute particulièrement contre-productif pour une recherche efficace. L'Alliance a vocation à assurer, dans le cadre des ITMO, la fonction « d'agence unique de programmation » dans le domaine des sciences de la vie et de la santé. Se pose par conséquent, la question du regroupement à terme des différents financements publics du domaine, financements qui doivent être, au moins fonctionnellement, indépendants des opérateurs de recherche.

Concernant les « opérateurs de proximité », la loi LRU apporte une autonomie renforcée aux universités et la loi HPST confère clairement une mission de recherche aux CHU. La participation de la conférence des présidents d'universités et de la conférence des directeurs généraux de CHU à l'Alliance permet d'établir de nouveaux modes d'interactions entre universités, CHU et organismes de recherche. L'université et sa dimension hospitalo-universitaire doivent jouer un rôle central dans le dispositif d'enseignement et de recherche. Toutefois, il faudra sans doute de nombreuses années pour que puissent se constituer en France un nombre significatif de pôles de recherche et d'enseignement supérieur s'imposant sans ambiguïté comme leaders mondiaux dans leurs domaines.

Les organismes de recherche nationaux jouent par conséquent un rôle majeur pour accompagner cette évolution, apporter aux universités des moyens mobilisables dans un cadre national et maintenir la France dans la compétition internationale. Il importe d'homogénéiser les modes de fonctionnement et d'intervention, en particulier entre l'Inserm et le CNRS, d'une part, et entre les organismes dans leur ensemble et les universités, d'autre part.

La création d'un institut unique des sciences de la vie et de la santé, destiné à terme à devenir une agence de financement selon les recommandations du rapport Zerhouni, pourrait résoudre nombre de problèmes. Elle est souhaitée par un nombre important de chercheurs, mais pas par tous, et est incontestablement complexe à mettre à œuvre. Cela doit néanmoins constituer un axe de réflexion, voire un objectif, des quatre prochaines années.

GLOSSAIRE DES SIGLES

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
ARS	Agence régionale de santé
AERES	Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur
AFSSA	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AFSSET	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
ANR	Agence nationale de la recherche
ANRS	Agence nationale de recherche sur le Sida et les hépatites virales
BBMRI	<i>Biobanking and biomolecular resources research infrastructure</i>
CEA	Commissariat à l'énergie atomique
CHRU	Centres hospitaliers régionaux et universitaires
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CIC	Centre d'investigation clinique
COMIOR	Comité ministériel d'orientation de la recherche
CNRS	Centre national de la recherche scientifique
CPP	Comité de protection des personnes
CPU	Conférence des présidents d'université
CR	Chargé de recherche
CSIS	Conseil stratégique des industries de santé
DR	Directeur de recherche
ECRIN	<i>European clinical research infrastructures network</i>
EER	Espace européen de la recherche
EPIC	Etablissement public à caractère industriel et commerciale
EPST	Etablissement public à caractère scientifique et technologique
ERC	<i>European research council</i>
ESFRI	<i>European Strategy Forum on Research Infrastructures</i>
GRAM	Groupe de réflexion avec les associations de malades
HAL	Hyper articles en ligne
HPST	Loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires
IMI	<i>Innovative medicine initiative</i>
INCA	Institut national du cancer
INED	Institut national d'études démographiques
INPES	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
INRA	Institut national de la recherche agronomique
INRIA	Institut national de recherche en informatique et automatique
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IPSIR	Indicateurs de positionnement scientifique des institutions de recherche
IRD	Institut de recherche pour le développement
IRESP	Institut de recherches en santé publique
ITA	Ingénieurs, techniciens et administratifs
ITMO	Institut thématique multi-organismes
LMC	Leucémie myéloïde chronique

LMD	Licence master doctorat
LRU	Loi relative aux libertés et responsabilités des universités
MD/PhD	Medical doctor/Philosophical doctor
MRC	<i>Medical research council</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
OST	Observatoire des sciences et des techniques
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PCRD	Programme cadre de recherche et développement technologique
PHRC	Programme hospitalier de recherche clinique
siRNA	<i>Small interfering RNA</i>
STIC	Sciences et technologies de l'information et de la communication
TGIR	Très grandes infrastructures de recherche