

Institut thématique multi-organismes

Génétique et Développement

Orientations stratégiques

5 mai 2009

Propositions d'orientations stratégiques « Génétique et Développement »

1- Avant-propos

1-1- Périmètre et évolutions en cours

Le travail de réflexion stratégique initié dans le cadre de l'institut Génétique et Développement (IGD) concerne un large spectre de recherches, depuis les plus fondamentales jusqu'à la recherche clinique, dans les domaines de la génétique, de l'épigénétique, de la génomique fonctionnelle, de la biologie du développement et de l'évolution. Les domaines plus spécifiques qui ont été abordés dans ce cadre concernent la reproduction, le vieillissement, les maladies rares et le muscle.

Un état des lieux des équipes Inserm impliquées dans les différents domaines couverts par l'IGD est présenté en annexe.

Avec la création, en avril 2009, de l'Alliance pour les Sciences de la Vie et de la Santé, l'IGD a évolué en s'intégrant au sein de deux nouveaux Instituts Thématiques Multi-Organismes (ITMO) : « Génétique, génomique et bioinformatique » dirigé par Martine Defais (CNRS) et « Biologie cellulaire, développement et évolution » dirigé par André Le Bivic (CNRS). Dominique Daegelen (Inserm) qui avait coordonné le travail de l'IGD, est directrice adjointe de ces deux nouveaux ITMO.

Dans ces nouveaux cadres, avec l'appui de nouveaux groupes d'experts, le travail d'analyse stratégique présenté dans ce document est en cours d'amendement et d'enrichissement pour traiter notamment la biologie cellulaire et être élargi à tous les organismes vivants en incluant les plantes. Cette réflexion est accompagnée par la réalisation d'un état des lieux des forces en présence par grandes thématiques, au niveau national et couvrant tous les établissements concernés.

1-2- Modalités de travail

La majorité des champs de recherche couverts par l'IGD étaient larges et partagés avec les autres instituts. L'IGD a donc choisi de mettre l'accent sur des défis transversaux qui transcendent tel ou tel groupe de maladies ou organe.

Pour travailler sur ces enjeux transversaux et réaliser son analyse stratégique, l'IGD s'est appuyé sur ses experts qui ont coordonné, autour d'un thème scientifique particulier, différents groupes de travail élargis à des scientifiques issus de différents horizons. Dix groupes différents d'experts ont ainsi travaillé sur la génétique humaine (génétique des maladies multifactorielles et maladies rares), l'épigénétique, la biologie du développement et l'évolution, le vieillissement et la longévité, la biologie des systèmes, la bioinformatique, la reproduction, et le muscle. Les textes issus de ces différents groupes de réflexion constituent le corpus du plan stratégique (composition des groupes en annexe). Dans ce chapitre d'introduction, ne seront traités que les traits saillants qui se dégagent de ce travail et dessinent les orientations pour le futur, ou certains points plus généraux qui ne sont pas abordés dans ces textes.

2 - Enjeux

2-1- Des virages scientifiques, technologiques, organisationnels à ne pas manquer...

**** L'épigénétique, une rupture conceptuelle à laquelle il faut sensibiliser la communauté scientifique***

L'étude des mécanismes épigénétiques qui, en interaction ou non avec des facteurs environnementaux (nutrition ; agents toxiques, infectieux...), orchestrent l'interprétation de l'information génétique, constitue un nouveau champ d'étude qui bouleverse notre compréhension de l'hérédité et de la variété biologique. La possibilité que des changements, induits par l'environnement, puissent avoir des effets à long terme, et être transmis à travers plusieurs générations, montre que l'information génétique portée par la séquence primaire de l'ADN n'est pas le seul support de l'hérédité et ne suffit pas à rendre compte d'un phénotype.

Il sera donc particulièrement important d'encourager les recherches dans ce domaine, actuellement en phase exponentielle de découvertes, non seulement dans le domaine fondamental de la régulation de l'expression génique, mais également dans le domaine de la santé et des biothérapies.

Dans le domaine de la santé, les mécanismes épigénétiques ont un impact important et reconnu dans de nombreux domaines médicaux (cancérologie, neurologie et psychiatrie, l'assistance médicale à la procréation...), mais il convient de souligner que leur importance aussi bien dans les maladies communes que rares est loin d'avoir été suffisamment appréciée.

Les recherches en épigénétique sont également d'un intérêt majeur dans le domaine des cellules souches, embryonnaires (ES), somatiques ou reprogrammées (iPS). La possibilité de reprogrammer des cellules somatiques portant une anomalie génétique responsable d'une maladie en cellules pluripotentes ayant des propriétés équivalentes à celles des cellules ES, ouvre des perspectives majeures aussi bien pour comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents que pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques (criblage de molécules actives, d'ARNs interférants...). La possibilité, décrite très récemment, d'obtenir la reprogrammation de cellules somatiques, sans recourir à un vecteur viral, illustre la rapidité avec laquelle ces recherches évoluent et devrait permettre de rendre ces recherches plus accessibles à un grand nombre de laboratoires.

**** La Biologie des systèmes, un changement de paradigme***

La biologie des systèmes est l'étude du vivant considéré comme un système biologique auto-organisé dont les propriétés et la complexité émergent des interactions entre ses différents constituants. Cette approche systémique du vivant, au delà de son intérêt conceptuel, impose un renouveau dans les pratiques scientifiques : il devient nécessaire d'une part de se doter de nouveaux outils de modélisation, et d'autre part, d'avoir une approche pluridisciplinaire, pour étudier et comprendre à la fois les parties et le tout.

Une des finalités affichée par la biologie des systèmes est le contrôle moléculaire prédictif de fonctions physiologiques, dans un but thérapeutique. Il s'agit donc d'une question incontournable de la recherche biomédicale d'aujourd'hui. Cette approche globale est particulièrement importante pour tout ce qui concerne la pharmacologie.

Par ailleurs, la biologie synthétique, qui est une application directe de la biologie des systèmes, ouvre des perspectives fascinantes en termes d'ingénierie du vivant.

Une des caractéristiques essentielle et commune de ces deux approches est leur caractère multidisciplinaire. La recherche des moyens pour aider le développement de la biologie des systèmes peut donc être ramenée à une question plus générale, qui est de savoir comment favoriser le développement d'une multidisciplinarité forte, c'est-à-dire d'une transdisciplinarité.

*** La bioinformatique : un domaine stratégique...**

La bioinformatique est sans conteste une discipline stratégique, à la fois riche par les développements méthodologiques susceptibles d'avoir un impact fort sur la modélisation du vivant, mais également potentiellement bloquante par rapport à la gestion et l'exploitation des données qui sont en train d'être produites massivement en biologie.

Face à ces enjeux, les frontières entre organismes peuvent constituer un frein à l'élaboration d'une stratégie à la hauteur des besoins. Grâce au travail de coordination assuré par Jacques Nicolas de l'INRIA (expert de l'IGD), une réflexion associant des représentants de cette communauté dans tous les organismes a pu contribuer à l'élaboration d'un « livre vert » de la bioinformatique qui est inclus dans le plan stratégique de l'IGD. Plus d'une quarantaine d'acteurs et d'utilisateurs du domaine se sont également réunis le 30 avril au siège de l'Inserm pour discuter sur la base de ce document. Il est apparu que le problème du stockage et traitement bioinformatique des masses colossales de données générées, notamment par le séquençage à ultra haut débit, le problème de la puissance des calculateurs, doivent être étudiés de façon urgente, conjointement entre utilisateurs et bioinformaticiens, sous peine de voir s'accumuler des données qui resteraient inexploitées. Un groupe restreint de réflexion a été constitué afin de travailler sur des solutions concrètes à ce problème urgent.

La bioinformatique représente à l'évidence un défi majeur. Il faudrait donner à cette communauté les moyens de ses ambitions et notamment recruter des bioinformaticiens et des biostatisticiens formés aux nouveaux questionnements.

Dans ce cadre, la formation initiale des scientifiques à la bioinformatique au cours de leur cursus universitaire et la formation continue des chercheurs à l'utilisation de ces outils seront déterminantes.

*** Le séquençage à ultra haut débit : une rupture technologique**

Les nouvelles générations de séquenceurs à ultra haut débit, qui peuvent être combinés à l'utilisation de microarrays de haute densité, induisent un saut technologique qui est en train de bouleverser la façon d'aborder les questions génétiques (maladies monogéniques, maladies multifactorielles, analyse du métagénome), épigénétiques (méthylation de l'ADN, micro ARNs, compaction de la chromatine), et plus largement la génomique fonctionnelle (transcriptome ; interactions ADN-protéines...).

Nécessité d'être réactif : face aux nouvelles possibilités offertes par des technologies en pleine évolution, la demande des équipes françaises est croissante et leur compétitivité dépendra largement de leur accès à ces technologies. Comparée à ses voisins (Angleterre, Allemagne ...), la France s'est montrée jusqu'à présent trop peu réactive.

Nécessité d'informer et de former : Il sera également important de faire un effort didactique vis-à-vis de la communauté pour éviter des erreurs d'aiguillage dans les choix technologiques qui seront faits et de former les utilisateurs, notamment à la bioinformatique, pour le traitement des données générées. Dans ce domaine, les plateformes existantes ont également un rôle important à jouer.

Les plateformes nationales (CNS/CNG) se sont jusqu'à présent plutôt orientées vers des projets à grande échelle. Grâce à la mobilisation de J. Weissenbach, la création récente d'une plateforme, adossée au CNS, et dédiée à la recherche de mutations pour des projets de plus petite échelle (en concertation avec l'IGD et le GIS Institut des maladies rares), répond au moins en partie aux attentes dans ce domaine. Mais cette initiative, comme le séquençage à ultra haut débit de façon plus générale, est en train de se heurter au problème aigu de l'explosion des données brutes que l'on n'arrive plus à stocker ni à analyser.

Un centre national ne pourra pas se positionner sur toutes les applications du séquençage à haut débit. Il faudrait envisager de développer 1 à 2 plateformes nationales dédiées aux applications autres que celles de la génétique « classique » (ChIP-seq), en interaction avec des regroupements de compétences dans le domaine, et des équipes de bioinformaticiens qui doivent pouvoir être en dialogue quotidien avec les utilisateurs et les développeurs.

En coordination avec le GIS IBiSA, les instituts devront jouer un rôle majeur dans l'orientation de la politique de mise en place, d'organisation et de développement des infrastructures et plateformes correspondantes. L'objectif sera d'optimiser d'une part le partage des outils méthodologiques et des compétences, pour éviter de « réinventer la roue » à différents endroits, et d'autre part de favoriser l'accessibilité des équipes à ces plateformes.

*** De nouvelles méthodes de modification contrôlée du génome en plein essor**

L'utilisation de nucléases dirigées à façon permet depuis peu, de modifier le génome avec une efficacité et une précision qui jusqu'à présent n'étaient possibles que dans la levure et les cellules ES de souris. Si l'importance d'une cassure double brin dans les événements de recombinaison homologue naturels est connue de longue date, ce n'est que tout récemment qu'une nucléase artificielle a permis d'introduire une cassure double brin dans un gène spécifique, choisi à l'avance par l'expérimentateur, afin de stimuler sa modification ; les taux de modification obtenus pouvant alors atteindre jusqu'à 50%. Les nucléases artificielles qui permettent d'obtenir une spécificité suffisante pour cibler une séquence donnée sans provoquer de génotoxicité collatérale sont de trois types : les nucléases à doigt de zinc, les homing endonucléases modifiées et les nucléases de synthèse. Les premières ont été utilisées tout récemment pour modifier de manière contrôlée des gènes de la mouche, du poisson et du rat. L'utilisation de nucléases artificielles permet donc d'envisager de modifier des gènes dans de très nombreux systèmes biologiques avec une efficacité et une précision sans précédent. Les perspectives sont évidemment très nombreuses, tant sur le plan fondamental, pour la génomique fonctionnelle, que pour des applications à visée thérapeutique ou biotechnologique. Il sera donc particulièrement important d'encourager (notamment *via* IBiSA,) les initiatives visant à mettre en place et à rendre accessible à la communauté scientifique ces nouveaux outils.

*** Repenser le problème des animaleries murines**

Les animaleries « EOPS », en vogue ces dernières années, génèrent des problèmes de coûts particulièrement élevés, que ce soit en termes de mise en place, d'entretien et de personnels, coûts qui se répercutent sur les utilisateurs. De plus, ces animaleries ne sont souvent pas adaptées aux besoins d'animaleries expérimentales de proximité qui seules autorisent des explorations longitudinales sur un modèle donné. Réciproquement, un certain nombre de plateformes de phénotypage du petit animal (exploration fonctionnelle ; imagerie...) ne sont pas prévues avec des infrastructures de stabulation suffisantes pour accueillir les animaux en expérimentation qui ne peuvent pas revenir dans leur structure d'origine. S'il est effectivement nécessaire de maintenir les animaux génétiquement modifiés dans les meilleures conditions possibles afin de garantir la qualité de la recherche, idéalement les animaux doivent pouvoir rester accessibles à l'expérimentateur et la protection contre les pathogènes ne doit pas freiner la réactivité de la recherche. L'utilisation de plus en plus courante des outils de modification ciblée et conditionnelle du génome murin nécessite des croisements multiples de différents modèles murins, avec pour conséquence une augmentation de la place nécessaire et des coûts qui explosent pour les expérimentateurs. De ce fait, de plus en plus d'équipes hésitent, voire renoncent à créer de nouveaux modèles murins en France. C'est d'autant plus regrettable, qu'en dépit de l'intérêt de tous les autres modèles, le modèle mammifère murin reste un modèle de référence et que la France avait su, grâce à quelques précurseurs (Strasbourg, Pasteur) acquérir une position de force dans ce domaine. Une réflexion nationale impliquant IBiSA doit être organisée.

2-2- Des enjeux scientifiques et de santé majeurs

*** La reproduction**

Il existe un décalage remarquable entre d'une part les préoccupations sociétales et l'impact médiatique que rencontre tout ce qui relève de la reproduction et de l'Aide Médicale à la Procréation (AMP) et, d'autre part l'état des connaissances et le niveau d'organisation de la recherche dans ce secteur. L'effort de recherche fondamentale important et intégré, qui doit être impulsé dans ce domaine, doit être accompagné par une politique volontariste d'application et de transfert des connaissances et des techniques qui en seraient issues compte tenu du coût psychologique, social et économique très lourd qui découle des lacunes de nos connaissances dans le domaine.

*** Les maladies rares**

Les Maladies rares sont un domaine où les avancées récentes de la recherche ont été spectaculaires et ont de plus, apporté un éclairage unique sur certains mécanismes de biologie fondamentale ou de mécanismes impliqués dans des maladies communes. Mais les défis dans ce domaine restent majeurs du fait du très grand nombre et de l'hétérogénéité de ces affections ainsi que de la très grande hétérogénéité de l'état d'avancée des recherches selon les maladies. Un défi majeur est celui de la recherche thérapeutique préclinique et clinique rendue difficile du fait de la moindre implication des industriels dans ce secteur. L'excellence de l'expertise clinique dans ce domaine en France et l'effort réalisé au cours des quatre dernières années placent la France en bonne position en Europe, mais l'importance des défis à relever rend nécessaire une action ciblée avec une vision à long terme sur ce domaine.

*** Les maladies multifactorielles**

La prévalence et le poids sociétal des maladies communes avec une étiologie multifactorielle impliquant des facteurs génétiques et environnementaux ne cesse d'augmenter. Les évolutions technologiques récentes ont permis d'identifier un nombre grandissant de variants génétiques associés aux maladies, permettant ainsi de caractériser de nouveaux mécanismes physiopathologiques. Néanmoins, ces variants génétiques n'expliquent souvent que partiellement la composante génétique des pathologies et elles doivent être couplées à des études post-génomiques pour caractériser les mécanismes impliqués. Il conviendra de ne pas négliger les approches basées sur la caractérisation de variants rares associés à un risque élevé. Ainsi, la différence entre maladies multifactorielles et maladies monogéniques s'estompe en partie, et il sera probablement important de mettre en œuvre différents types de stratégies pour l'étude des maladies multifactorielles.

*** Le vieillissement**

Le vieillissement de la population lié à l'augmentation de l'espérance de vie dans les pays industrialisés rend nécessaire un investissement important dans les recherches sur les maladies associées à l'âge et la compréhension des mécanismes sous-jacents. Au cours du vieillissement, chaque organe subit des changements. L'étude du vieillissement est donc un paradigme de recherche interdisciplinaire, et il n'existe pas un seul champ de la biologie qui n'y soit relié d'une façon ou d'une autre. A l'image de ce qui existe dans plusieurs pays, il serait particulièrement important de mieux fédérer et structurer les recherches dans ce domaine.

*** Le muscle**

Le muscle squelettique est à l'origine de nombreuses (300) pathologies proprement musculaires telles que les myopathies et les myasthénies, mais il joue également un rôle important dans les principales pathologies du monde occidental comme le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et l'obésité. L'atrophie musculaire associée au vieillissement ou bien au cancer (cachexie) est une des causes majeures de perte d'autonomie et est un facteur limitant de la longévité. Un système musculaire en bon état est donc le garant d'une protection contre le diabète, l'athérosclérose et d'une amélioration des conditions de vie au cours du vieillissement. En ce sens, la lutte contre l'atrophie musculaire concerne une très large communauté de chercheurs et constitue une thématique transversale par excellence.

2-3- Encourager le rayonnement de la biologie du développement et de la biologie évolutive vers la recherche biomédicale

Il existe en France une communauté particulièrement active et d'excellente qualité, aussi bien dans le domaine du développement que de l'évolution. Ces disciplines sont encore assez peu représentées à l'Inserm, et un cloisonnement dommageable persiste entre les biologistes du développement et de l'évolution et les chercheurs en génétique et physiologie humaine, alors même que ces domaines ont contribué de façon significative aux progrès récents en médecine moléculaire.

Il y a encore peu de centres/institutions qui parviennent à mettre en avant les liens importants que la biologie du développement devrait avoir avec la santé (cancer ; maladies génétiques et épigénétiques...). Les équipes travaillant dans le domaine du développement en France sont souvent un peu isolées, contrairement à d'autres pays comme les Etats-unis, l'UK (le Gurdon Institute, et le Stem Cell Institute à Cambridge), les Pays-Bas (NKI et d'autres) où il existe des institutions permettant une meilleure intégration des travaux sur le développement (dans plusieurs organismes) avec d'autres domaines d'actualité (épigénomique, biologie cellulaire, protéomique etc). Certains centres en France vont dans cette direction (à Strasbourg, ou le nouveau "Pôle de Développement et Cancer" à l'Institut Curie). Il serait important d'encourager ces opérations.

Il serait également important d'encourager le rayonnement de la biologie évolutive vers la recherche biomédicale :

- Comme source indispensable et diversifiée de modèles animaux d'un grand intérêt pour explorer la physiopathologie des maladies humaines (criblage de molécules d'intérêt pharmaceutique ; pour exprimer des protéines pathogéniques; pour étudier les modalités du vieillissement et de la longévité).
- Pour l'étude de réseaux génétiques à laquelle une analyse phylogénétique apporte des éclairages importants.
- Pour la modélisation dans des systèmes animaux des interactions complexes entre loci indépendants ; l'étude de gènes modificateurs.
- Pour l'identification, par la comparaison des génomes, de séquences aux fonctions encore mystérieuses conservées du poisson à l'homme.
- Pour l'apport à la médecine régénérative de l'étude de certaines espèces qui croissent pendant toute leur vie ou présentent une faculté étonnante de régénération.

2-4- Préserver des disciplines

Il faut s'inquiéter de la disparition progressive de certaines disciplines et « savoir faire » nécessaires à une vision intégrée de la biologie: la biochimie des protéines, des enzymes ainsi que des matériels anormaux (surcharge, molécules complexes, lipides...), de la biochimie du métabolisme, de la biologie structuraliste, de la physiologie, de l'électrophysiologie, de l'anatomopathologie du petit animal, ainsi que de la diminution de la biologie cellulaire et des

approches *in vitro*. Il en va de même pour la zoologie, source de savoir faire pour l'émergence de nouveaux modèles animaux.

3 - Des enjeux organisationnels et sociétaux

3-1- Les associations dans la gouvernance de l'Institut

Les associations de malades ont été amenées à affirmer le rôle irremplaçable des patients dans la lutte contre leur maladie. Cela s'est traduit par l'engagement de plus en plus actif de certaines d'entre elles dans le domaine de la recherche. De plus en plus, les associations de malades se donnent les moyens d'acquérir les connaissances nécessaires pour pouvoir discuter avec les chercheurs. L'association formalise ainsi une expertise collective (objectivée et certifiée) dans la qualification des maladies et dans la définition des solutions à mettre en oeuvre. Cette formalisation de l'expérience quotidienne fait de l'association un partenaire à part entière du milieu scientifique et clinique. L'apprentissage mutuel entre le malade-sujet (et non-plus objet) et le spécialiste doit pouvoir se renforcer, par exemple avec la mise en place d'infrastructures qui visent à rendre pérennes les collaborations entre le monde des malades, le milieu scientifique et clinique, les pouvoirs publics et les industriels.

Dans ce cadre, le dialogue et le partenariat entre les associations de maladies rares et les laboratoires de recherche impliqués dans ces recherches se sont amplifiés depuis plusieurs années. Le nombre et la qualité des laboratoires de recherche qui se sont impliqués dans ces pathologies sont allés grandissant, tandis que leur intégration dans un réseau structuré permettant une réflexion stratégique a pu se développer grâce au plan maladies rares, et au soutien de l'Europe. Les associations ont joué un rôle déterminant dans la mise en place et le renouvellement de ces plans, tant au niveau national qu'europpéen.

Plus de 100 associations, tant dans les maladies rares que dans celles de la reproduction, sont aujourd'hui identifiées comme ayant un intérêt et une implication dans la recherche. Cette configuration est particulièrement originale et féconde. Durant toute la phase de préparation de son plan stratégique, l'IGD a associé le directeur scientifique de l'AFM (Serge Braun) à son comité d'experts. Par ailleurs, avec le support du GRAM, l'IGD a organisé une réunion exploratoire avec une douzaine d'associations représentatives dans les domaines des maladies rares et de la reproduction afin d'envisager la construction d'un espace de dialogue et de réflexion pérenne. Aucun modèle préexistant, il s'agissait d'identifier des modalités possibles de fonctionnement.

La proposition est de créer un collège associatif, souple dans sa composition, favorisant le dialogue transversal entre experts et responsables associatifs. Celui-ci serait intégré au processus de réflexion stratégique, et à la réalisation des « états des lieux ». Il serait chargé de favoriser la construction de partenariats de recherche et de développer la formation, l'information et la communication.

3-2- Une nécessité d'ouverture vers la société civile

Dans un contexte de méfiance croissante vis-à-vis des OGM, de mise à disposition *via* Internet de tests génétiques, et d'un manque parfois étonnant d'information (ex enquête soulignant la méconnaissance des conséquences du diagnostic prénatal), il devient d'autant plus important que les citoyens soient informés et puissent exercer leur esprit critique. Les ITMOs auront aussi un rôle à jouer dans ce domaine.

L'IGD s'est particulièrement intéressé aux actions envers les jeunes qui sont les citoyens de demain et se tournent de moins en moins vers des études puis des carrières scientifiques, comme en témoigne un rapport de l'OCDE en 2006 sur l' « Evolution de l'intérêt des jeunes pour les études scientifiques et technologiques ». Cette désaffection semble au moins en

partie résulter de l'enseignement des sciences à l'école, selon le rapport Rocard, « Education à la science maintenant », 2007. Cet enseignement souffre d'un manque d'expérimentation de type « Hands On ». Il faut donc favoriser le dialogue sociétal, en particulier avec les jeunes et lancer des actions qui permettront aux jeunes de découvrir l'expérimentation et la démarche scientifique afin de leur donner le goût des sciences.

Dans le cadre de cette réflexion l'IGD a contacté Pascale Mansier (DISC, Inserm), qui est en charge du pôle « jeunes » et se fait le porte-parole de ses propositions, qui pourraient être reprises par les instituts avec une vision multi-organismes :

Nous nous adresserons aux jeunes de 13 à 25 ans selon la définition de l'union européenne, prenant ainsi le relais d'actions comme la Main à la pâte, qui s'adressent aux enfants (moins de 13 ans).

Dialogue sociétal

- Créer un groupe de réflexion (dont des chercheurs/techniciens désireux de s'impliquer), de l'éducation formelle (ministère de l'éducation nationale, professeurs, ministère de l'enseignement supérieur) et de l'éducation informelle (centres de culture scientifique, acteurs de l'éducation populaire comme l'Injep). Ce groupe proposera et évaluera les actions en direction des jeunes.
- Permettre l'accueil de professeurs du secondaire pour renforcer le dispositif des actions Jeunes Inserm (déjà possible à la Cité des sciences).
- Rendre possible l'accueil de stagiaires de culture scientifique pour renforcer le pôle Jeunes Inserm.

Dans le cadre du Réseau Inserm Jeunes : pour ceux qui veulent s'impliquer

- Favoriser la création d'antennes de ce réseau, en privilégiant les partenariats avec les établissements, collèges, lycées et écoles supérieures, qu'elles proposent ou non un enseignement en sciences du vivant. Se rapprocher des services culturels de villes moyennes.
- Permettre les rencontres entre chercheurs et jeunes au plus près des laboratoires de recherche.
- Diffuser les actions des jeunes du Réseau Inserm Jeunes par des vidéos de type Youtube ou dailymotion. Permettre aux jeunes du Réseau Inserm Jeunes de se rencontrer et d'échanger avec des chercheurs dans le cadre d'une réunion annuelle.
- Faire un appel aux chercheurs, ingénieurs en activité et à la retraite, désireux de s'impliquer dans des actions « Jeunes ». Proposer des cycles de formation à la prise de parole et d'écriture pour le grand public. Valoriser les actions de dialogue science société dans l'évaluation des dossiers de chercheurs et d'ITA.

En dehors du Réseau Inserm Jeunes : pour ceux qui veulent s'informer

- Proposer des cycles de conférences régionales ou sur Internet sur des sujets d'intérêt pour les jeunes, soit socialement soit faisant partie de leur cycle de formation.
- Proposer des rencontres entre porteurs de projets européens et jeunes. Expliquer le fonctionnement de l'espace européen de la recherche.
- Créer la journée Inserm d'échange avec le public qui aurait lieu sur tout le territoire. Journée ludique, créative durant laquelle les jeunes du Réseau Inserm Jeunes seraient des ambassadeurs de l'Inserm.
- Créer un site internet attractif pour les jeunes de type monde virtuel (déjà le cas pour les cours de certaines universités américaines).

Expérimentations

Pour les jeunes désireux de s'impliquer davantage

- Proposer des stages en laboratoires, au cours de leur année scolaire.
- Participer à des écoles thématiques durant l'été (déjà possible dans beaucoup de pays, dont l'Allemagne, Israël, UK et USA).

- Encourager l'encadrement de ces jeunes par des doctorants, par le biais des tutorats (déjà possibles pour les animateurs du Palais de la découverte).

Pour les professeurs désireux de mieux comprendre le monde de la recherche

- Possibilité de faire des stages en laboratoires, pendant les vacances scolaires ou dans le cadre de la formation permanente.

Génétique des Maladies Multifactorielles.

Etat des lieux et enjeux

Toutes les maladies fréquentes (cancers, maladies cardiovasculaires, diabète, obésité, asthme, allergies, maladies inflammatoires, autoimmunes et infectieuses, maladies psychiatriques, etc...) ont une étiologie multifactorielle, c'est-à-dire qui implique à la fois des facteurs génétiques et de l'environnement, à des degrés variables, et des interactions entre ces facteurs. Ces maladies représentent un fardeau important en terme de santé publique (« health burden »), avec un impact important sur les plans sociaux et économique. Avec le vieillissement de la population, du fait de l'amélioration générale des diagnostics et traitements et de la réduction ou du contrôle de certains facteurs de risque environnementaux associés à une mort prématurée (principalement contrôle des infections), on s'attend à une augmentation de la charge de morbidité de ces maladies. La contribution des facteurs génétiques est fortement imbriquée avec celle d'autres facteurs, qui impliquent l'individu, l'environnement et la société, facteurs hautement variables mais aussi les plus modifiables, avec un impact important sur la prévalence des maladies, leur prévention et leur traitement. Avec la modification rapide actuelle des facteurs d'« environnement » (dans son concept large de facteurs non génétiques), le présent document, qui est centré sur l'aspect génétique, doit être considéré dans un contexte beaucoup plus général, incluant les modifications médicales et pharmacologiques, mais aussi environnementales et sociétales actuelles.

Le modèle généralement accepté et considéré quant au déterminisme génétique des maladies multifactorielles est un modèle polygénique impliquant un grand nombre de variants génétiques, chacun contribuant à une faible modulation du risque de la maladie (modèle : variant fréquent, risque génétique mineur). C'est sur la base de ce modèle qu'a été réalisé le projet international HapMap et les études d'association pan-génomiques utilisant des puces de SNPs, qui ont été mises en œuvre depuis 2006 pour de nombreuses pathologies (<http://www.genome.gov/qwastudies/>). Ces études nécessitent des échantillons de grande taille qui peuvent être obtenus notamment dans le cadre de consortiums internationaux et mobilisent des ressources de génotypage à grande échelle, mais aussi des moyens bioinformatiques et biostatistiques importants. Ces études ont déjà fait la preuve de leur puissance, avec l'identification d'un nombre grandissant de variants génétiques associés aux maladies, qui permettent d'identifier de nouveaux gènes et des voies métaboliques et physio-pathologiques d'intérêt. Néanmoins, ces études ont des limites puisque les variants génétiques fréquents caractérisés à ce jour n'expliquent qu'une certaine part de la composante génétique des pathologies multifactorielles. Ces études permettent d'identifier (initialement) les SNPs associés aux maladies, et nécessitent d'être couplées à d'autres études (post-génomiques) pour identifier les gènes en cause et les mécanismes fonctionnels. Le risque morbide associé avec la plupart de ces variants génétiques est le

plus souvent faible et ne permet pas actuellement une utilisation large en médecine prédictive. Il faut souligner qu'il existe aussi des variants rares conférant un risque élevé qui ne sont pas représentés de manière adéquate sur les puces de SNPs utilisées jusqu'à présent et suscitent donc de nouveaux développements méthodologiques. En plus des variants rares associés à un risque génétique élevé, des variants de structure du génome (« copy number variants »), et des mécanismes épigénétiques pourraient également jouer un rôle important, et ont été peu explorés jusqu'à présent. Il apparaît de plus en plus clairement qu'il y existe un continuum entre maladies ou traits purement monogéniques et maladies ou traits multifactoriels, qu'il convient de prendre en compte. Ces considérations ont des implications importantes sur les stratégies à mettre en œuvre et à encourager pour les recherches en génétique sur ces maladies, ainsi que sur leurs applications potentielles.

Il y a actuellement des efforts importants pour des développements technologiques et en ressources, qui ont un impact direct sur les études des maladies multifactorielles (et les autres) ; ces évolutions sont constantes et progressent très rapidement, et nécessitent une grande réactivité. Ainsi, des nouvelles ressources, comme le « 1000 Genome Project », et les nouvelles technologies de séquençage sont développées pour permettre d'identifier l'ensemble du spectre de variabilité génétique. A ces technologies mises en œuvre à l'échelle du génome doivent être associées des études d'expression des gènes (transcriptomique), d'épigénomique, de protéomique, métabonomique et autres approches « omiques » pour étudier les aspects fonctionnels. L'intégration de ces approches couplées aux développements méthodologiques en bioinformatique et biostatistique permet de définir des systèmes biologiques complexes. En plus de ces études à grande échelle, les études ciblées sur des formes monogéniques de maladies multifactorielles, l'étude de modèles animaux ou cellulaires de gènes critiques, ainsi que d'autres études permettant de tester des hypothèses particulières (mode d'action des gènes, interactions gènes-environnement...) présentent un intérêt grandissant pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les maladies fréquentes.

Enjeux scientifiques importants

- **Impact de ces études** : Que devons nous attendre des études génétiques des maladies multifactorielles ? Les études d'association pan-génomiques constituent une première étape de découverte de variants génétiques associés aux maladies mais elle doivent s'intégrer dans un ensemble plus large d'études à différents niveaux pour aboutir à l'identification des gènes en cause, leur validation fonctionnelle, la compréhension des mécanismes biologiques impliqués dans les processus normaux et pathologiques en rapport avec ces maladies, et des relations entre ces mécanismes et facteurs de l'environnement. Ceci apparaît comme une priorité qui n'a pas été encore assez considérée et doit prendre toute son importance à côté des approches visant à la découverte de nouveaux locus. Les compétences en biologie, biochimie, physiologie, épidémiologie, bioinformatique et biostatistique sont indispensables pour exploiter au mieux les données de la génomique.
- **Approches et stratégies**: Mettre en œuvre différents types de stratégies pour l'étude des maladies multifactorielles, en particulier, favoriser la collection de nombreuses données phénotypiques de plus en plus fines et proches des mécanismes biologiques impliqués, de données sur les facteurs de l'environnement susceptibles d'interagir avec les gènes et aussi renforcer les études sur la compréhension des mécanismes biologiques et sur les applications potentielles des découvertes génétiques (notion de médecine translationnelle), et toute stratégie qui pourrait couvrir des questions ou hypothèses qui ne sont pas bien couvertes par les approches actuelles.
- **Sélection des maladies et des traits à étudier plus particulièrement**. Faut-il favoriser certaines pathologies, et sur quels critères ? Les priorités doivent être définies de manière concertée avec les autres instituts thématiques. L'impact potentiel de ces

études en terme de santé publique pourrait intervenir dans ces choix. Ainsi, des études récentes indiqueraient que la réponse aux traitements ou à des facteurs d'environnement particuliers pourrait être sous un contrôle génétique plus direct que la prédisposition aux maladies, ce qui pourrait avoir des implications importantes en vue d'interventions prédictives et thérapeutiques.

- **Multidisciplinarité** : Nécessité d'élargir le concept d'études génétiques, avec des modèles qui prennent en compte les autres facteurs impliqués (individus, environnement, société, modifications épigénétiques), et leur variabilité et évolutions récentes, et d'évaluer les conséquences en termes de santé publique et des mesures à prendre au niveau de la société.
- **Composantes éthiques et en santé publique** : Nécessité d'évaluer les bénéfices, mais aussi les risques potentiels, d'applications des découvertes génétiques ; Nécessité de s'associer aux experts d'autres disciplines (écologie, pharmacologie, sociologie...) pour mesurer, prévoir et envisager les applications directes en terme de santé publique et de prise en charge médicale.

Enjeux technologiques et organisationnels

Les études génétiques des maladies multifactorielles sont très demandeuses technologiquement, de par leur échelle (très grand nombre d'individus à étudier, pour le criblage et pour la confirmation des résultats; nécessité d'études génome entier dans la plupart des cas), et de par le type de technologie utilisée : génotypage, séquençage, sous-phénotypage et études basées sur la fonction des gènes telles que transcriptomique, protéomique, métabonomique, imagerie et explorations physiologiques et métaboliques. Ces technologies évoluent très rapidement et sont demandeuses en ressources humaines ayant des compétences d'un haut niveau de spécialisation aussi bien dans les technologies génomiques et post-génomiques qu'en bioinformatique et biostatistique. L'implantation de ces technologies et de ces compétences doit être maintenue de manière adaptée à la compétition internationale. Il faut aussi garder un équilibre entre le besoin de développer et d'installer les technologies les plus efficaces (hauts débits, technologies innovantes, développements technologiques de pointe) généralement les plus appropriées aux études à très grande échelle et le besoin de maintenir des études de plus petite échelle ou visant à explorer des mécanismes spécifiques et tester des hypothèses ciblées.

Points principaux :

- Rôle critique des plateformes nationales à haut débit (puces de SNPs, séquençage, épigénomique...) pour les projets à grande échelle et la capacité de développement technologique optimale, mais également des plateformes régionales pour mettre en oeuvre les projets ciblés de plus petite taille.
- Rôle majeur de la bioinformatique et de la biostatistique, besoins en moyens et en compétences, pour faire face à l'ampleur des données générées et pour développer des méthodologies statistiques et des modèles mathématiques capables d'intégrer différentes sources d'informations et de modéliser les mécanismes étiologiques complexes, ainsi que des méthodes d'interfaçage permettant de diffuser et partager les résultats, y compris avec les autres disciplines.
- Reconnaissance de l'importance de la dimension interdisciplinaire et de la diversité des approches, stratégies, méthodologies et technologies impliquées.

Analyse stratégique

- **Forces** :
 - o Le nombre, la diversité et la qualité des équipes, qui ont recruté ou ont la capacité de recruter de grandes collections de données avec une très bonne

qualité des données médicales et phénotypiques individuelles, sur l'environnement et le suivi des patients.

- La présence de plateformes nationales à haut débit, de grande capacité et de grande qualité technologique, analytique et organisationnelle dans la génération et la gestion des données ; la présence d'un grand nombre de plateformes (de diverses spécificités) de moyenne échelle dans de nombreux centres de recherche.
- La présence d'équipes en génétique statistique reconnues au plan international mais en nombre insuffisant.

- **Faiblesses :**

- L'organisation n'est pas optimale : difficultés de maintenir des engagements, financements et personnels à long terme (précarité des contrats de recherche et des personnels, CDDs non renouvelables...), qui affectent l'efficacité générale des plateformes et des laboratoires.
- L'accès aux plateformes nationales est davantage orienté vers les projets à grande échelle ce qui pose le problème de la réalisation des projets à plus petite échelle ou atypiques. Ceci est à débattre avec le GIS IBISA qui coordonne les appels à proposition pour les travaux de génotypage et de séquençage à grande échelle et qui assure le financement des plateformes de génotypage et de séquençage à petite échelle.
- Décisions stratégiques insuffisamment basées sur le long terme et financement très insuffisant en France comparativement au niveau de financement des autres pays (Royaume Uni, Japon, Etats-Unis).

- **Goulots d'étranglement :**

- Le coût important des études et la nécessité d'accès à des plateformes à haut débit à plusieurs étapes des projets est un paramètre critique. Il est indispensable de trouver un mécanisme permettant de faciliter l'accès à ces plateformes.
- Le maintien de plateformes à haut débit, capables de se situer au sommet de la technologie génomique, est indispensable.
- Besoin de transferts technologiques et de formations au sein de plateformes de taille plus modeste et des laboratoires, pour l'utilisation et l'exploitation des données générées, ainsi que pour l'utilisation générale et l'intégration des données de la génomique, y compris par d'autres disciplines.
- Nécessité d'une meilleure coordination entre équipes pour la constitution de collections biologiques et de données de grande taille.
- Le manque de bioinformaticiens et biostatisticiens est actuellement critique en regard des données générées, et nécessite un effort particulier pour développer et maintenir les ressources humaines en bioinformatique et biostatistique.
- Applications en santé publique : en fonction de l'impact réel des avancées génétiques pour des applications diagnostiques et médicales, il faudra envisager rapidement les conséquences et mises en application, en concertation avec les autres experts (médecins, pharmaciens, écologistes, sociologues...) pour définir des stratégies importantes au niveau de la société. Il y a un risque d'une mauvaise compréhension du grand public (et des politiques) sur les conséquences des études génétiques, et leur traduction en terme de prédiction, prévention et thérapie, ainsi que des risques de dérives dans ces applications, qu'il est nécessaire d'anticiper.

Priorités et actions proposées

- Organisation des plateformes de génomique en France : échelle, capacité, méthodes d'accès, financement des projets et des plateformes, action de formation et transferts

technologiques. Cela concerne les plateformes de grande et moyenne échelle. Des discussions sont déjà en cours à ce sujet (GIS IBiSA).

- Action possible: Les plateformes nationales se placent à la pointe technologique et en analyse, et sont à même de se maintenir à ce niveau d'excellence (sous réserve de financement adéquat). Elles sont davantage orientées vers les projets à très grande échelle et leur financement doit être en adéquation avec les niveaux internationaux pour maintenir une recherche de pointe au meilleur niveau mondial. Nous proposons que des plateformes régionales de plus petite taille puissent gérer des projets plus spécifiques en s'appuyant sur l'expertise des plateformes nationales. L'accès à ces plateformes régionales se ferait sur appel d'offres et pourrait nécessiter une implication financière (au moins partielle) et en personnel des équipes demandeuses.
- Pathologies et traits à étudier, et priorités
 - Les études génétiques des maladies multifactorielles doivent se faire en lien avec les autres instituts thématiques pour développer des collections de grande taille et créer des réseaux d'équipes multidisciplinaires depuis le recueil jusqu'à l'analyse des données.
 - Au vu de l'impact génétique fort qui commence à être mis en évidence sur certaines réponses à des médicaments ou facteurs environnementaux, et de l'augmentation rapide et récente de nombreuses maladies multifactorielles du fait de changements de facteurs de l'environnement, il apparaît important de susciter des études explorant la réponse aux facteurs d'environnement et/ou pharmacologiques, qui peuvent avoir des retombées en santé publique.
- Encourager les études après-gène, incluant des études à grande échelle et des études plus ciblées sur les gènes et voies physio-pathologiques :
 - Etudes fonctionnelles basées sur des études grande échelle : transcriptome, protéome, épigénome, métabonome...
 - Etudes fonctionnelles spécifiques visant à la compréhension moléculaire, médicale et conséquences cliniques, au moyen d'études directes chez l'homme, et dans des modèles humains (maladies monogéniques), animaux et cellulaires. La qualité des explorations cliniques et fonctionnelles est le premier facteur limitant dans les études des maladies multifactorielles
- Accroître substantiellement les compétences et les ressources en bioinformatique et biostatistique pour répondre à la quantité massive de données générées et développer des nouvelles méthodologies permettant d'intégrer les systèmes biologiques complexes.
 - Développer de manière importante la formation des jeunes à ces disciplines associant génétique, informatique et statistique par l'enseignement au niveau académique (universités, écoles d'ingénieurs...), en ciblant des bourses doctorales et post-doctorales dans ces disciplines de niveau acceptable pour des étrangers, et en favorisant l'organisation d'ateliers de niveau international.
 - Ouvrir des appels d'offres (ANR et autres) spécifiques pour la génétique statistique et la bioinformatique avec la nécessité d'une pérennité de ces appels d'offre.
 - Disposer des moyens nécessaires pour développer les réseaux entre équipes dans ces disciplines et faciliter le transfert des compétences.
- Encourager les études proposant des approches originales (éventuellement à risque) de maladies multifactorielles ou visant à leur compréhension, ou qui explorent des aspects qui ont été insuffisamment étudiés : études combinées

génétiqes/environnement, études de l'impact de modifications épigénétiques, études de sous-groupes sélectionnés de patients, études dans d'autres populations... La diversité des approches est hautement souhaitable.

- Evaluer les conséquences des retombées attendues de ces recherches, et les mettre en oeuvre dans un cadre contrôlé:
 - o Traduction des découvertes génétiques sur le plan de la santé publique : mise à disposition de nouvelles méthodes diagnostiques issues de la biologie à grande échelle, stratégies de prévention, traitement, information du public, des médecins, sociologues, grand public...; les considérations éthiques sont extrêmement critiques, pour éviter une mauvaise information, ou mauvaise utilisation des informations, et devront être débattues en anticipation avec les différents experts impliqués, en particulier avec l'Institut de Santé Publique, afin de définir des stratégies d'intervention appropriées.
 - o Les possibilités d'intervention pour le diagnostic, la prévention et le traitement seront évaluées dans le cadre d'essais cliniques pour évaluer le pronostic de la maladie et la réponse au traitement en fonction du profil génétique des sujets, ainsi que les aspects éthiques et sociétaux.

Maladies rares

Contexte

La recherche dans le domaine des maladies rares (MR) implique une approche pluridisciplinaire associant des équipes de recherche clinique, génétique, physiopathologique, thérapeutique et/ou en sciences humaines et sociales. Le nombre très important de ces affections (plusieurs milliers), leur hétérogénéité, les difficultés du recueil des informations phénotypiques et du matériel biologique liées à la rareté et la faiblesse de l'investissement des industriels du médicament dans ce domaine rendent indispensable un effort spécifique, mené sur le long terme, et une coordination des actions menées.

Beaucoup de ces maladies rares constituent des modèles de maladies fréquentes et leur étude a permis d'élucider des mécanismes biologiques fondamentaux (un des meilleurs exemples en est l'apport de l'étude des maladies affectant la réparation de l'ADN à la compréhension des mécanismes régulant la transcription).

Les actions menées par le Ministère de la Santé et le Ministère de la Recherche dans le cadre du volet recherche du Plan National Maladies Rares 2005-08 sous la forme d'appels à projets spécifiques lancés par le Programme Hospitalier de Recherche Clinique et l'Agence Nationale pour la Recherche ont permis de donner une impulsion très forte à ce domaine et d'attirer de nouvelles équipes de recherche.

La mise en place des Centres de Référence Maladies Rares et l'attribution de moyens pérennes aux laboratoires de diagnostic labellisés par la DHOS a permis un réel accès au diagnostic et à la caractérisation moléculaire des patients, étape importante du soin mais aussi de la constitution des groupes homogènes de patients indispensables aux projets de recherche physiopathologiques ou thérapeutiques. Enfin, la prise en compte des liens développés avec des unités de recherche pour la labellisation de ces structures a de fait créé un socle solide pour la recherche translationnelle, socle unique au niveau Européen.

Toutefois les défis auxquels nous devons faire face sont importants. Il existe une grande hétérogénéité de l'état des recherches selon les maladies concernées. Très peu d'entre elles bénéficient d'approches thérapeutiques. Une grande réactivité vis à vis des nouveaux outils et approches technologiques est indispensable pour faire face à ces défis.

Enjeux scientifiques et médicaux

Les gènes impliqués dans plus de 2500 maladies rares ont été identifiés mais il existe encore plusieurs milliers de maladies rares dont les gènes/bases moléculaires ne sont pas identifiés. Par ailleurs, des mécanismes complexes incluant des mécanismes épigénétiques pourraient être en cause dans certaines de ces maladies « sans mutations identifiées ».

Parmi les MR dont les gènes ont été identifiés, peu ont vu leurs mécanismes physiopathologiques ou une partie de leurs mécanismes élucidés. La compréhension de la fonction normale de ces gènes et des mécanismes conduisant de leurs mutations au dysfonctionnement des cellules et des organes est un élément essentiel du développement d'approches thérapeutiques efficaces.

Certaines MR ont vu leur pronostic transformé par le développement de thérapies substitutives et, dans un petit nombre de cas, par des approches de thérapie génique mais le

développement de thérapeutiques efficaces reste le défi majeur pour la majorité d'entre elles.

La très grande hétérogénéité des connaissances disponibles selon les maladies concernées nécessite le maintien d'une approche globale centrée sur 5 axes stratégiques :

- Epidémiologie / Histoire naturelle / Nouvelles entités nosologiques
- Identification des gènes impliqués
- Identification des mécanismes physiopathologiques
- Développement de nouvelles approches thérapeutiques
- Recherche en sciences humaines et sociales

Enjeux technologiques et organisationnels

- *Professionaliser la création et la pérennisation de cohortes, collections d'échantillons, registres et bases de données accessibles aux partenaires publics et privés.*

Le recueil systématisé de données phénotypiques (phénotype, histoire naturelle, biomarqueurs), leur archivage dans des bases de données fiables et sécurisées permettant une mise en lien avec les bases de données diagnostiques et biologiques, nationales et internationales, académiques et industrielles, sont des éléments indispensables à toutes les étapes de la recherche sur les MR et sont de fait un enjeu stratégique. Il en est de même pour les collections biologiques et tissulaires. La constitution de collections, cohortes et registres et leur maintien sur une longue période reste toutefois « acrobatique » du fait de l'insuffisance des financements dédiés, d'un déficit de formation des cliniciens à la recherche translationnelle et d'une insuffisance de professionnalisation de cette recherche, d'un manque crucial de personnel de type ARC (Attachés de Recherche Clinique), nécessaire pour un recueil exhaustif des données. A ces difficultés s'ajoutent i) l'insuffisance des systèmes d'information permettant un partage efficace et sécurisé des bases de données entre les multiples acteurs concernés ii) l'absence de structure commune permettant une conservation pérenne de ces bases et un accès aisé.

- *Permettre un réel accès, rapide et efficace, des équipes de recherche aux plateformes technologiques génomiques et post génomiques*

80 % des maladies rares sont génétiques et les gènes impliqués dans > 2000 maladies rares ne sont pas encore identifiés du fait de la rareté extrême de certaines d'entre elles (difficultés de recueil du matériel nécessaire) et/ou de la petite taille des familles atteintes (cas souvent sporadiques). Par ailleurs, l'identification des gènes modificateurs pourrait fournir autant de cibles thérapeutiques potentielles. Plusieurs obstacles sont à franchir. Dans nombre de cas, la rareté des familles et/ou leur petite taille nécessite de nouvelles approches. Certains de ces obstacles peuvent être levés par l'utilisation de nouvelles technologies incluant l'utilisation de puces à ADN de très haute densité et le séquençage à haut débit. Un retard important a été pris par les équipes françaises du fait d'une difficulté d'accès aux technologies innovantes liées à de multiples facteurs, en particulier l'insuffisance criante en personnel ayant les compétences de bioinformatique indispensables à l'analyse de volumes de données considérables et le déficit majeur de formation des jeunes (et moins jeunes !) chercheurs à ces approches. Les mêmes difficultés d'accès se posent à des degrés divers pour les plateformes de post génomique.

- *Relever le défi majeur de la recherche thérapeutique pré-clinique et clinique*

Les 10 dernières années ont été marquées par des progrès importants des connaissances sur les mécanismes physiopathologiques de certaines MR, l'amélioration des outils utilisés en thérapie génique et cellulaire et le développement des approches de criblage à haut débit pour identifier des molécules d'intérêt thérapeutique. Toutefois de très nombreuses difficultés

persistent tant pour la mise au point de thérapeutiques efficaces qu'il s'agisse de thérapie génique, de « chirurgie » du gène, thérapie substitutive, cellulaire (y compris cellules souches adultes et embryonnaires) et/ou pharmacologique que pour assurer le financement d'essais thérapeutiques très coûteux dans un domaine où les industriels du médicament sont relativement peu investis. Un investissement important en partenariat public/privé (et associatif) dans le domaine allant du préclinique et de l'établissement de la preuve de concept jusqu'à la mise en place des essais cliniques est indispensable.

Analyse stratégique

Forces

- Force structurelle du milieu de recherche MR en France attesté par le très grand nombre d'équipes postulant aux AO nationaux et européens (et leur taux de succès).
- Multidisciplinarité de ce milieu de recherche.
- Contexte très favorable pour la recherche translationnelle du fait de:
 - l'implication importante de la France dans ce domaine depuis plusieurs années au niveau national et Européen
 - la mise en place d'outils pérennes structurants dans le cadre du Plan National Maladies rares 2005-2008 (Centres de Référence Maladies Rares, Laboratoires de Référence labellisés par la DHOS) indispensables pour la recherche translationnelle, même si des efforts substantiels restent à faire si la France veut "capitaliser" sur ses acquis,
 - de la lisibilité de ce domaine grâce à la coordination des actions menées depuis 2002 par les partenaires institutionnels et associatifs au travers du GIS Institut des maladies rares et de la plateforme Maladies Rares.
- Efforts coordonnés de la France au cours des 5 dernières années dans un contexte trans national Européen (Infrastructure ECRIN coordonnée par l'Inserm, réseau Eranet E-Rare coordonné par l'Inserm au travers du GIS-Institut des MR ...) et mobilisation européenne avec en particulier i) la mise en place dans le cadre du FP7 d'une action spécifique MR, ii) la mobilisation pour une politique de recherche Européenne sur les MR (Communication européenne sur les MR...)
- Forte implication et structuration des associations de patients

Faiblesses

- *Au niveau national, risque majeur d'éparpillement et d'un manque de lisibilité après 2008*

Difficultés à mener les actions coordonnées pourtant indispensables prenant en compte tous les aspects de la recherche sur les MR (Génétique, Physiopathologie, Recherche thérapeutique) du fait de l'éparpillement des secteurs concernés. En ce sens la création des ITMO, si elle est en soi bénéfique pour l'ensemble de la recherche, entraîne de fait un problème de lisibilité et d'organisation de la recherche sur les maladies rares qui est éparpillée sur plusieurs instituts.

- Faiblesse des partenariats industriels, très délétère en particulier en terme d'innovations thérapeutiques (non spécifique aux MR mais encore plus marqué dans ce domaine peu investi par les industriels)
- Manque de coordination et de synergie entre partenaires institutionnels (hôpitaux, EPST, universités) d'une part et partenaires institutionnels et partenaires privés d'autre part

Propositions

- Favoriser le développement de réseaux multidisciplinaires nationaux et Européens permettant la constitution de cohortes / collections /registres particulièrement pour les plus rares de ces affections, les études de gènes modificateurs et les cohortes à visée d'essais thérapeutiques en:

- finançant la constitution des cohortes/collections/registres MR d'intérêt stratégique, qu'ils soient constitués par des partenaires académiques et/ou industriels et/ou associatifs. Financement indispensable de postes d'ARC mutualisés implantés dans les sites hébergeant les Centres Maladies Rares et les laboratoires labellisés. Soutien à la mise en place d'une structure de conseil méthodologique, technique et réglementaire pour la constitution de cohortes /registres et d'une plateforme permettant conservation et extraction des données des bases de données constituées
- facilitant l'accès à ces registres dans le respect des règles juridiques
- favorisant la mise en place de systèmes d'information performants, permettant la mise en lien des données d'annotation cliniques, biologiques et de recherche et l'extraction de données à visée de santé publique.
- favorisant la conservation dans une « plateforme » nationale des registres d'intérêt stratégique et permettre leur accès selon des règles clairement établies

- Renforcer le soutien aux plateformes technologiques de génomique/post génomique de très haut débit pour assurer l'accès aux technologies innovantes mais également de plateformes de niveau intermédiaire implantées sur des sites assurant le rôle de pôles d'excellence. Il sera indispensable de clarifier les conditions d'accès à l'ensemble des plateformes (sélection des projets, délais, aspects financiers) ainsi que de définir leur rôle dans la formation et l'accompagnement des équipes de recherche.

- Investir massivement dans le développement de la bioinformatique et son appropriation par les chercheurs et en particulier les plus jeunes. Un effort très important de recrutement d'ingénieurs en bioinformatique et d'ingénieurs ayant une double formation biologie/bioinformatique est nécessaire de même qu'un effort important de formation à tous les niveaux et d'interfaçage entre les plateformes et les « utilisateurs » (équipes de recherche académiques).

- Soutenir la recherche physiopathologique et thérapeutique en :

- finançant le développement d'études précliniques par des équipes maîtrisant les connaissances physiopathologiques et les modèles animaux pertinents. Ce soutien est essentiel pour l'établissement des preuves de concept.
- soutenir les centres de ressources indispensables à la mise en place des essais thérapeutiques (départements de biothérapie, Centres d'Investigation Clinique, centres de production de vecteurs en conditions GMP, structures de conseil réglementaire, ...). Ce soutien doit faire l'objet d'une réflexion stratégique prenant en compte le contexte Européen et les possibles partenariats industriels et associatifs, en particulier pour les centres de production de vecteurs en conditions GMP dont le coût est très important.
- soutenir la réalisation d'essais transnationaux au niveau européen en s'appuyant sur l'infrastructure ECRIN coordonnée par l'Inserm
- réfléchissant à des modalités de cofinancements publics/caritatifs/industriels pour les plus coûteux de ces essais, réflexion à mener au niveau européen
- incitant les laboratoires académiques ayant les compétences et les technologies nécessaires à la découverte et l'optimisation de molécules « médicaments » à travailler dans le domaine des MR, domaine relativement délaissé par les industries du médicament.
- renforçant les plateformes technologiques nécessaires aux approches pharmacologiques

- renforçant par tous les moyens les partenariats académiques/industriels et l'attractivité de la France pour l'implantation de plateformes industrielles de recherche et l'implication des industriels dans la recherche thérapeutique sur les MR. Le Plan National Maladies rares a créé un socle solide pour la recherche translationnelle. Le rôle des structures de valorisation dans l'exploitation de cet outil par les industriels est essentiel.

- Assurer un soutien direct et sur le long terme aux équipes académiques par des appels d'offres nationaux et transnationaux fléchés maladies, indispensable si l'on veut éviter le risque de sous financement lié à l'argument de rareté de ces affections

- Renforcer l'efficacité des actions mises en œuvre par un effort de coordination de ces actions permettant de fédérer les compétences et d'optimiser les synergies entre les différents acteurs institutionnels, industriels et caritatifs. Cet effort de coordination est particulièrement indispensable dans le domaine des Maladies Rares. Il sera difficile à mener dans le cadre des ITMO du fait de l'éparpillement de fait des MR entre plusieurs Instituts et nécessite une structure de coordination.

Conclusions

Les actions menées en France depuis plusieurs années, en particulier dans le cadre du volet recherche du PNMR 2005-2008, ont permis de donner une impulsion très forte à la recherche sur les MR. Les actions coordonnées de mise en place des Centres de Référence Maladies Rares et des laboratoires de diagnostic labellisés ont créé un socle solide pour la recherche translationnelle. Toutefois, les défis auxquels nous devons faire face dans les années à venir sont multiples et nécessitent la poursuite d'une action d'ampleur en concertation avec tous les partenaires concernés, en particulier les associations de patients et les industriels et en prenant en compte le contexte Européen. Dans ce contexte l'utilisation des structures de valorisation est à développer.

La poursuite du soutien à un haut niveau et sur la durée de toutes les étapes de cette recherche est indispensable du fait de l'hétérogénéité des connaissances sur les bases et les mécanismes de ces maladies. Une professionnalisation de la recherche translationnelle appuyée sur les centres MR est maintenant nécessaire. Un soutien direct aux équipes sur appels à projets et un soutien à la création de postes mutualisés d'ingénieurs de haut niveau sur les plateformes technologiques sont essentiels. Cette action sur le long terme est indispensable pour atteindre l'objectif le plus attendu qui est celui de la mise à disposition des traitements attendus par les patients.

Les progrès des connaissances qu'elle permettra bénéficieront non seulement aux MR mais également aux maladies communes, au travers de l'identification d'acteurs moléculaires jouant un rôle clef dans la physiologie et la physiopathologie.

Épigénétique

Etat des lieux et enjeux

L'épigénétique définit l'étude des changements, héréditaires au cours des divisions cellulaires, qui affectent la fonction des gènes sans altération de leur séquence ADN. Ces changements peuvent se produire pendant le développement de l'embryon, au sein de tissus adultes ou avec le vieillissement et être éventuellement transmis à la génération suivante. Grâce aux études fondamentales réalisées à partir d'espèces modèles comme la Drosophile et la Souris, il est maintenant clairement établi que l'épigénétique est au cœur de la stabilité des profils d'expression des gènes au cours du développement et de la différenciation cellulaire. Les résultats récents de la recherche ont démontré que la modulation des marques épigénétiques est impliquée de façon significative dans des processus très variés, tels ceux de la reprogrammation génomique, de l'ingénierie tissulaire et de la détermination du destin des cellules. C'est notamment le cas pour les cellules souches embryonnaires à l'origine des cellules différenciées. Le profil d'expression génique caractéristique de ces cellules peut être identifié à partir d'états épigénétiques spécifiques alors que la plasticité d'expression du génome de leurs cellules filles se réduit progressivement. Ces données ont commencé à être exploitées non seulement pour isoler in vitro les cellules souches embryonnaires en sollicitant des mécanismes épigénétiques impliqués dans le maintien de leur microenvironnement, mais aussi pour produire directement ce type cellulaire à partir de cellules somatiques en culture, en induisant l'apparition d'un phénotype de cellules souche par modifications fines de l'environnement de leur noyau (iPS).

Ces résultats spectaculaires, enrichissent nos connaissances sur les mécanismes épigénétiques. Ces mécanismes participent aux réactions de tout organisme face aux perturbations de son environnement externe (physique, nutritionnel) ou interne (lésions tissulaires, stress métabolique) et sont aussi impliqués dans les régulations cellulaires comme le démontre l'étude des effets de l'excitation des synapses sur les cellules neuronales, ou les recherches sur l'état de quiescence cellulaire.

En résumé, l'épigénétique participe à la variabilité des phénotypes.

Les conséquences de ces découvertes pour la plupart très récentes (moins de dix ans) sont importantes non seulement en médecine mais aussi en agriculture et plus généralement pour notre compréhension des propriétés du vivant.

Dans le domaine de la santé, l'altération des mécanismes de contrôle épigénétiques apparaît comme étant directement impliquée dans la survenue de maladies prévalentes tels que le cancer où les anomalies épigénétiques (épimutations) agissent de concert avec des mutations génétiques au cours de la tumorigénèse. Les modifications épigénétiques semblent également avoir un impact important dans les domaines de la neurologie, de la psychiatrie, de l'assistance médicale à la procréation et leur importance dans les maladies communes et rares est très probablement sous-estimée. En comparaison avec les mutations géniques qui sont irréversibles, la facilité relative avec laquelle les états pathologiques associés à des épimutations peuvent être reversés avec des inhibiteurs (épidrugs) ouvre des perspectives thérapeutiques importantes.

En agriculture, les modifications épigénétiques induites par des perturbations de l'environnement sur les plantes et les animaux commencent à être identifiées comme source de variations phénotypiques avec des conséquences importantes, notamment pour la sélection génétique, la prévention de pathologies émergentes et les effets de la domestication. Enfin, le renouvellement de notre représentation du vivant auquel contribue l'épigénétique devient un enjeu pour l'appréhension des avancées de la recherche par la société. La question essentielle sur la part du déterminisme et de l'aléa dans la genèse des organismes, leur développement et leur adaptation à leur environnement, trouvent avec l'épigénétique des éléments de réponse au niveau moléculaire. Dans le même temps, la complexité des phénomènes se révèle bien plus grande qu'on ne le soupçonnait. De nouveaux continents de connaissances restent encore à découvrir, qu'une représentation

abusivement simplifiée pourrait conduire à nourrir des idéologies niant les faits scientifiques pourtant les mieux établis.

Le recours à plusieurs organismes modèles est essentiel pour la découverte des molécules et des mécanismes impliqués dans le contrôle des processus épigénétiques. Ainsi, en est-il du rôle dans la dynamique de compaction de la chromatine, des protéines du groupe Polycomb qui doit beaucoup à la Drosophile, de l'identification d'épimutations se maintenant à travers les générations étudiées avec la souris, ou de la mise à jour de nouveaux mécanismes épigénétiques à partir de travaux effectués avec des plantes (arabidopsis), des invertébrés (C. elegans) ou des microorganismes (levures). Ces exemples soulignent l'importance qu'il y a à maintenir une diversité tant des modèles expérimentaux que des approches de recherche dans le champ prometteur de l'épigénétique.

La France a une solide histoire en matière de recherche en épigénétique en particulier à travers ses équipes de généticiens, de biologistes cellulaires et de biochimistes dont les travaux doivent être soutenus. Mais les recherches en France présentent aussi des faiblesses en particulier en biologie structurale, en protéomique ainsi que dans la mise en œuvre d'approches systémiques prenant en compte l'ensemble du génome.

Enjeux scientifiques pour la recherche en biologie et santé.

Grandes questions de santé

- Quelle est l'implication de l'épigénétique dans le développement, la reproduction, l'apparition de maladies et le cancer ? Quels sont les mécanismes épigénétiques sous-jacents et comment identifier les marques épigénomiques associées ? Comment ces marques sont-elles apposées sur le génome ? Comment sont-elles effacées ?
- Dans quelle mesure les modifications épigénétiques sont-elles transmises à travers les générations dans différents organismes.
- Quel est l'impact du vieillissement, de l'alimentation de l'environnement et des stress dans l'épigénèse et les signatures épigénétiques ?
- Quelle sont les contributions respectives de la génétique et de l'épigénétique dans l'infertilité mâle et femelle ?
- Quelle est la contribution de l'épigénétique dans les événements du développement embryonnaire précoce ? Après fécondation in vitro ?
- Quelle est la contribution de l'épigénétique dans le cancer ? Est-ce un initiateur ou un facteur de la progression tumorale ?
- Jusqu'à quel point les modifications épigénétiques peuvent-elles être contrôlées par l'usage d'inhibiteurs, de composés chimiques ?
- Jusqu'à quel point les modifications épigénétiques contribuent-elles à la variabilité individuelle des caractères complexes au sein d'une population (plante ou animale) ?

Défis scientifiques

- (i) Définir et comprendre les mécanismes de la détermination du destin cellulaire et les modifications d'expressions géniques précoces associées au développement et à la différenciation.
- (ii) Définir le rôle de la chromatine dans les phénomènes épigénétiques
- (iii) Définir la contribution et le rôle des mécanismes épigénétiques non chromatinien (au sein du noyau et du cytoplasme)
- (iv) Identifier, isoler et caractériser les voies de régulation de l'épigénèse dans les processus du cancer.
- (v) Comprendre le rôle respectifs des ARNs non codants (miRNA, siRNA, transcrits antisens, RNA fonctionnels) dans le développement et dans l'apparition des maladies chez une espèce donnée.

- (vi) Identifier les mécanismes de régulation impliqués dans la reprogrammation in vitro et in vivo des cellules et de leurs noyaux lors de l'établissement de lignées de cellules embryonnaires souches à partir de cellules somatiques (ex iPS) ou après transfert nucléaire (clonage).
- (vii) Comprendre les mécanismes fondamentaux qui contrôlent le cycle cellulaire pour les maîtriser.
- (viii) Caractériser l'ensemble des états chromatiniens des allèles (épialèles) au sein d'un tissu, d'un organisme, d'une population.

Défis technologiques

- (i) Développer des approches intégrées d'étude des mécanismes épigénétiques associant génétique, biologie cellulaire, génomique, protéomique et bioinformatique dans une démarche de Biologie des systèmes
- (ii) Développer les technologies de séquençage nucléotidique à haut débit et les analyses bioinformatiques associées, pour étudier les modifications génétiques et épigénétiques associées au développement des organismes, comparer ces modifications entre espèces (evo-devo) et caractériser celles qui sont impliquées dans l'ontogénèse de maladies spécifiques.
- (iii) Exploiter les mécanismes de l'interférence ARN dans la définition des méthodes de criblage à haut débit associées à des analyses fonctionnelles de processus du vivant.

Analyse stratégique

Forces

- Une bonne représentation de la recherche fondamentale française en épigénétique, à travers quelques laboratoires internationalement reconnus associant étroitement les approches de la génétique classique, de la biochimie et de la biologie cellulaire
- Le recours à un large éventail d'organismes modèles à travers un réseau d'animaleries en cours de restructuration au niveau national pour une utilisation plus efficiente.

Faiblesses

- Une présence insuffisante en biologie structurale, en protéomique et dans les études ciblant l'ensemble du génome
- Un système de recherche insuffisamment attractif pour les chercheurs d'autres pays compte tenu notamment de la confusion dans l'organisation, l'évaluation et les modalités de financements
- Une réactivité des organismes insuffisante en matière d'intégration des technologies avancées du domaine (séquençage parallèle massif, moyens bioinformatiques, compétences en bio-statistiques) au niveau des laboratoires.

Opportunités

Le financement européen de la recherche a contribué à améliorer la situation du soutien financier aux recherches épigénétiques en France notamment à travers le réseau d'excellence européen « Epigénome » dont font partie plusieurs équipes françaises. Toutefois, les autres modalités de soutien dans ce domaine sont peu encourageantes en comparaison de l'effort réalisé dans d'autres pays. En atteste la décroissance du nombre de demandes de financement soumises pour la constitution d'équipes « jeunes chercheurs » dans le domaine de l'épigénétique. Cette situation contraste avec celle qui prévaut par

exemple en Grande Bretagne où plusieurs centres de recherche dédiés à l'étude des cellules souches viennent d'être créés, avec une place importante donnée à l'épigénétique.

Goulot d'étranglement et menaces

La recherche en épigénétique requiert des infrastructures et des financements qui favorisent l'expérimentation sur plusieurs systèmes modèles vivants, depuis la mouche jusqu'au vertébrés. Cela est particulièrement vrai pour les travaux associant épigénétique et épigénomiques, criblage haut débit et protéomique. La part toujours croissante donnée en France aux recherches à finalités médicales à travers l'INSERM a eu pour conséquence la migration de plusieurs jeunes chercheurs talentueux dans des pays étrangers (UK, Suisse, USA, Singapour) pour y poursuivre des recherches fondamentales sur les mécanismes de l'épigénèse. A moins que cette politique ne soit changée rapidement, cette « fuite de cerveaux » affectera de manière permanente la recherche française puisque les jeunes scientifiques n'auront pas été formés en épigénétique.

-Les recherches en épigénétique impliquent le recours à des populations expérimentales dérivées de croisements entre des parents génétiquement proches afin d'associer différences alléliques et variations de leur environnement chromatinien. L'accès à ces populations expérimentales, tant végétales qu'animales reste là encore limitée à cause des priorités données dans les financements des serres (plantes ou animaleries) aux programmes de recherche à court terme.

Orientations et priorités

Le champ de l'épigénèse est dans une phase exponentielle de découvertes et d'avancées scientifiques. En atteste l'attribution récente de plusieurs prix Nobel pour la découverte de l'ARN interférence, et celle des cellules souches embryonnaires. Si la France veut être compétitive dans ce domaine, il faut dès maintenant investir à la fois intellectuellement et financièrement dans les domaines de la biologie du développement, de l'épigénétique et de l'épigénomique. La France est à la traîne en particulier pour l'utilisation des modèles mammifères, souris mais aussi animaux de ferme, et pour la mise en place des équipements de séquençage parallèle massif. Cette technologie est pourtant en passe de devenir courant dans les laboratoires concurrents de plusieurs pays pour les analyses de génomique, de transcriptomique, le séquençage profond des petits ARNs et l'épigénomique. Elle permet de poser des questions fondamentales importantes dans le contexte de la biologie du développement, des maladies et des variations phénotypiques. La plupart des grands instituts Anglais ou Américains ont déjà investi dans ce type de technologie alors que la France vient juste de s'engager.

De la même façon, l'accent a été mis en France ces dernières années sur les recherches ciblant des maladies humaines alors que l'utilisation des organismes modèles est critique pour notre compréhension de la biologie et des mécanismes épigénétiques fondamentaux.

Propositions d'actions

- Augmenter les financements sur appels d'offres dans le domaine de l'épigénétique
- Prévenir l'érosion des ressources expérimentales offrant un accès à des modèles expérimentaux variés et favoriser leur accès aux recherches en épigénétique par les équipes des différents instituts et laboratoires français.
- Renforcer les recherches en bioinformatique en France par le financement de programmes dédiés et le recrutement de bioinformaticiens.
- Investir dans l'exploration de l'importance de l'épigénétique dans la variabilité des caractères complexes et dans l'adaptation des plantes et des animaux à leur environnement en vu notamment d'exploiter les mécanismes épigénétiques en agriculture.

- Investir dans l'épigénomique et dans les technologies du séquençage parallèle massif.
- Etablir des plateformes de criblage génétique avec des siARNs ou des bibliothèques de séquence de type retrotransposons ou lentivirales (small heterogeneous lentiviral sequences) pour identifier de nouveaux acteurs des processus épigénétiques. Favoriser la constitution de consortiums locaux pour acquérir ces bibliothèques.
- Développer des programmes encourageant le développement d'une expertise en analyse protéomique des modifications post traductionnelles de la chromatine et des autres protéines potentiellement impliquées dans les mécanismes épigénétiques.
- Encourager la recherche sur les voies de contrôle de l'expression des gènes par les petits ARNs, voies dont la complexité ne commence qu'à peine à être appréhendée.

Reproduction

État des lieux et enjeux

La reproduction sexuée est une des fonctions fondamentales de la vie car elle assure la perpétuation de l'espèce et constitue le "moteur" de l'évolution, par le brassage des allèles et l'émergence d'individus adaptables aux nouvelles conditions de leur environnement.

Il est surprenant de constater le décalage qui existe d'une part entre les préoccupations sociétales et l'impact médiatique que rencontre tout ce qui relève de la reproduction et, d'autre part, l'état des connaissances et le niveau d'organisation de la recherche dans ce secteur. Des progrès importants ont cependant été réalisés dans le domaine de la physiologie de la reproduction au cours des cinquante dernières années, aussi bien au niveau fondamental (e.g. les contrôles neuro-endocrinien et endocrinien du fonctionnement des gonades, de la gestation et de la parturition), qu'au niveau des applications, telles que maîtrise des cycles chez les animaux domestiques, ou la contraception féminine et l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP). Cependant, ces progrès ne doivent pas masquer les lacunes importantes qu'il reste à combler, tant dans les domaines du diagnostic et du traitement des stérilités et de leur prévention, que dans celui de la maîtrise de la fertilité humaine et animale, des invertébrés aux mammifères.

Il est frappant de constater que, par exemple :

- la cascade des régulations impliquées dans la différenciation sexuelle et la morphogenèse des gonades, et les facteurs susceptibles de les perturber, est peu connue alors que les dysgénésies gonadiques sont des pathologies dramatiques chez l'Homme, et que le contrôle du sexe de populations animales est souvent un enjeu important dans l'optimisation des élevages.

- les mécanismes du contrôle de la folliculogénèse et de la spermatogénèse, en particulier les parts respectives du génome et de l'environnement dans ceux-ci, sont encore très mal connus. Cette méconnaissance explique que l'étiologie de l'infertilité reste très souvent encore obscure et constitue une des raisons des limites du traitement des infertilités féminines et masculines. Cette méconnaissance retentit aussi très lourdement dans les domaines de l'élevage d'espèces d'intérêt économique pour lesquelles la quantité et la qualité des gamètes est mal maîtrisée et où il existe une forte variabilité entre individus quant à leur fertilité et prolificité.

- les caractéristiques spermatiques humaines et celles de plusieurs espèces sauvages se sont dégradées de façon inquiétante dans plusieurs zones géographiques du globe. Dans le même temps, la fréquence des cancers du testicule et de la prostate a augmenté de façon très sensible, sans que l'on connaisse la/les causes de ces phénomènes. La fertilité des bovins laitiers baisse régulièrement dans tous les pays du monde, depuis plus d'une dizaine d'années.

- chez la femme, le taux élevé d'avortements précoces et la survenue à des stades plus avancés de pathologies comme l'hypertension gravidique/prééclampsie (près de 10% des grossesses) sont des problèmes de santé publique encore très mal explorés et maîtrisés. Chez les animaux d'élevage, en particulier chez les espèces prolifiques ou celles à longue durée de gestation, les taux de mortalité demeurent élevés, limitant par là la compétitivité des élevages.

- le risque héréditaire de transmission de mutations induites par un environnement génotoxique reste à préciser et à étudier. L'absence constatée d'augmentation des maladies liées à des mutations dans la descendance des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki n'écarte pas l'inquiétude. En effet, seules les conséquences de mutations dominantes auraient pu être détectées et il est encore beaucoup trop tôt, en troisième ou quatrième

génération, pour déceler les pathologies résultant des mutations récessives. Le risque héréditaire radioinduit reste donc potentiellement important, si l'on veut préciser le danger, ou l'innocuité, d'une faible augmentation de l'irradiation chronique.

Compte tenu du coût psychologique, social et économique très lourd qui découle des lacunes dans nos connaissances dans le domaine de la reproduction et de l'absolue nécessité de maîtriser les évolutions démographiques, compte tenu également des questions économiques en jeu, il est indispensable qu'un effort de recherche fondamental et intégré important, abordant les problèmes biologiques, épidémiologiques, de santé publique et économiques soit impulsé dans ce domaine, associé à une politique volontariste d'application et de transfert des connaissances et des techniques qui en seront issues.

Les approches expérimentales visant à élucider les mécanismes de base régissant la fonction de reproduction animale et humaine sont obligatoirement de nature pluridisciplinaire et traditionnellement très variées. Les grands programmes de connaissance et de préservation de la biodiversité nécessitent des compétences fortes en biologie comparée de la reproduction, avec l'étude de modèles variés, représentants des différents groupes phylogénétiques d'invertébrés et de vertébrés et incluant bien évidemment des « espèces sauvages ». Pour les animaux d'élevage, on ne peut plus se contenter de reproduction en moyenne suffisante pour l'entretien d'un cheptel. La variabilité des performances de reproduction peut devenir un facteur de plus en plus limitant à l'évolution des méthodes de sélection génétique qui peuvent, grâce aux données de la génomique, reposer davantage sur l'identification du génome remarquable d'un individu, qu'il faudra alors faire se reproduire avec succès. Ce constat conduit à la nécessité de développer des outils de phénotypage de la fonction de reproduction qui devront déboucher sur l'élaboration d'outils de diagnostics qui fait cruellement défaut dans les domaines médicaux et vétérinaires Cette situation permet un nouvel essor des études comparatives des différentes espèces animales concernées, qu'elles soient d'intérêt pour la santé humaine ou pour l'économie, ou pour la gestion de la biodiversité. Cet effort, s'il est conjoint entre équipes appartenant à divers organismes, permettra également de favoriser l'utilisation de modèles animaux expérimentaux pour l'Homme.

Analyse stratégique

- Les atouts

- Bonne structuration des programmes et des équipes de recherche au niveau de l'INRA.
- Réseaux thématiques pluridisciplinaires et multi organismes (ie : réseau méiose du CNRS)
- Equipes hospitalo-universitaires dynamiques dont certaines sont de réputation internationale
- Amorce de CRB dans le champs de la reproduction : « GERMETHEQUE » consacré aux gamètes, tissus germinaux et ADN de patients, et qui a vocation à s'étendre pour devenir, s'il est conforté dans sa structuration, un CRB multisite national, en recrutant pour l'essentiel dans les centres de la Fédération des CECOS.

- Les faiblesses

- Absence de la Reproduction parmi les thématiques identifiées dans l'intitulé des ITMO.
- Trop grande dispersion des équipes compromettant leur lisibilité et leur attractivité.
- Fragilité stratégique et structurelle de la médecine et de la biologie de la reproduction au sein des Centres Hospitaliers Universitaires.
- Absence de continuité dans les orientations stratégiques et dans le soutien des programmes de recherche alors que certains d'entre eux traitent des problématiques à long terme y compris transgénérationnelles.

- Dispositions législatives et réglementaires régulant (inhibant) la recherche sur les cellules embryonnaires et l'embryon humains

Orientations et priorités de recherche

La très grande "parenté" entre les mécanismes de base communs à beaucoup d'espèces ainsi que le développement récent des outils d'analyse liés à la connaissance des génomes et de leur expression (transcriptome, protéome, métabolome, bio-informatique) incitent à identifier plusieurs approches inter-espèces dans le champ de la reproduction. Cette démarche, effectuée sur la base de leur pertinence en terme de transfert, vise à créer des synergies fondamentales et appliquées, en exploitant la capacité des équipes françaises des différents organismes de recherche à développer des projets intégrés en s'appuyant sur la complémentarité des modèles animaux et de l'espèce humaine dans les trois domaines suivant :

1 Détermination du sexe, développement gonadique et régulation

L'identification des gènes impliqués dans la cascade moléculaire responsable du développement gonadique et du contrôle éventuel de leur expression par les facteurs du milieu extérieur fait l'objet d'une compétition internationale intense et représente un objectif de toute première importance. Ce travail devrait porter à la fois sur les gènes dont l'expression s'effectue en amont et en aval du/des gène(s) de détermination sexuelle et sur l'étiologie des pathologies de la détermination et de la différenciation sexuelle chez l'Homme et l'animal. Une meilleure connaissance de l'évolution phylogénétique des déterminants génétiques du sexe peut aussi aider à mieux comprendre le mécanisme de cette détermination, y compris en identifiant des gènes d'expression régulée par des facteurs de l'environnement.

La physiologie des gonades embryonnaires, très différente de celle des gonades adultes, nécessite des études spécifiques. Alors que la gamétogenèse foétale, ou larvaire, assure un processus aussi crucial que la mise en place des cellules germinales souches, cette fonction reste très mal connue. Des progrès pourront être réalisés par la caractérisation moléculaire des cellules germinales embryonnaires et de leur environnement somatique, et par le développement de méthodes d'étude spécifiques. Cette thématique est d'autant plus importante que des données suggèrent que l'augmentation de l'incidence du cancer testiculaire et la diminution de la production spermatique observée au cours des dernières décennies dans l'espèce humaine pourraient résulter de perturbations de la gamétogenèse foétale. C'est aussi une étape importante pour le contrôle du sexe et de la fertilité chez les animaux d'élevage. Les caractéristiques de certains modèles invertébrés ou vertébrés sont intéressantes à prendre en compte : hermaphrodisme simultané ou successif, rôle physiologique majeur des stéroïdes sexuels, influence des facteurs de l'environnement. Certains de ces modèles peuvent aussi, par l'obtention d'individus gynogénétiques ou androgénétiques viables et fonctionnels, apporter des possibilités expérimentales originales.

2 Gamétogenèse, maturation des gamètes, fécondation et régulation

L'aptitude des gamètes à se rencontrer pour donner naissance, *in fine*, à un jeune viable apte à mener une vie normale, est bien évidemment un élément fondamental de la fonction de reproduction. L'élaboration des ovocytes et des spermatozoïdes fait appel à un ensemble de régulations intra- et extra-gonadiques dépendant, non seulement du patrimoine génétique, mais également de l'effet des facteurs environnementaux dans lequel l'individu est ou a été situé.

Dans toutes les espèces de vertébrés supérieurs, la modification du rythme de décharge des hormones gonadotropes détermine de façon fondamentale l'activité et l'inactivité sexuelle.

L'origine et la régulation de la sécrétion des GnRHs hypophysiotropes ainsi que les réceptivités aux GnRHs au niveau des cellules gonadotropes ne sont pas connues avec précision chez de nombreux taxons de vertébrés alors qu'elles interviennent de façon déterminante à plusieurs stades de la reproduction et donc qu'elles ont des répercussions décisives tant dans le domaine zootechnique, qu'en reproduction humaine. Ainsi, la puberté et les arrêts saisonniers ou *post-partum*, le moment d'ovulation au cours du cycle, le rendement de la spermatogenèse dépendent étroitement de modifications de cette libération d'hormones gonadotropes. Les systèmes neuronaux centraux responsables du contrôle de l'activité des neurones à GnRH, et assurant l'intégration des signaux environnementaux (photopériode, facteurs sociaux...) ou endogènes impliqués dans la régulation pubertaire ou saisonnière de la reproduction, sont encore très mal connus, chez l'homme comme chez les autres vertébrés. Les altérations de ces contrôles sont pourtant à l'origine de pathologies importantes telles que les pubertés précoces ou retardées, les aménorrhées d'origine centrale dans l'espèce humaine, ou le blocage de la reproduction chez les espèces sauvages en captivité. D'un point de vue physiologique, ces signaux conditionnent la structure des cycles biologiques des espèces (âge à la puberté, cycles saisonniers...). La connaissance des mécanismes moléculaires régulant la synthèse des hormones gonadotropes dans l'hypophyse, la compréhension des relations entre la structure de ces hormones et leurs propriétés biologiques et immunologiques, de même que les mécanismes moléculaires de leur action sur les cellules cibles gonadiques, et ses modulations par d'autres facteurs, demeurent également des objectifs cruciaux, aussi bien du point de vue fondamental, que pour le développement de méthodes (e.g. tests de diagnostic) et de produits pour la clinique humaine et vétérinaire (e.g. préparations hormonales substitutives pour le traitement de dysfonctionnements gonadiques et/ou la contraception).

Il existe un continuum entre différenciation de la gonade, première gamétogenèse (puberté chez les mammifères), et gamétogenèse adulte. Le nombre de cellules germinales souches et de cellules somatiques spécialisées s'installant durant l'ontogenèse de la gonade est essentiel pour le rendement quantitatif de la gamétogenèse future. La phase prépubertaire est aussi critique avec la multiplication, chez le mâle, des cellules de Sertoli qui vont supporter la gamétogenèse. Il est donc important d'avoir une approche comparative pour mieux appréhender les régulations endocrines et paracrines, incluant les dialogues cellules germinales/cellules somatiques, qui vont fixer les survies, renouvellements et différenciations des cellules germinales. La spécificité de certains modèles animaux, permettant d'observer, dans des conditions naturelles ou expérimentales, des recrutements, multiplications et inversion sexuelle tardive chez l'adulte, doit être exploitée.

Le terme « qualité » des gamètes est compris de manière générale comme l'aptitude à générer un embryon au potentiel de développement normal (viable et bien formé). L'expression correcte de ce potentiel dépend évidemment de son environnement maternel et/ou amniotique, ou encore externe (vertébrés inférieurs). La qualité des gamètes et la quantité produite, représentent donc en soi un domaine fondamental et technologique nécessitant des investissements majeurs. Compte-tenu de la longueur et de la complexité des processus d'élaboration des gamètes, en interaction avec leur environnement somatique, les efforts développés devraient inclure des recherches sur la compréhension des mécanismes initiaux de constitution et de renouvellement des stocks de cellules souches, de la différenciation des cellules germinales, de la méiose et de la maturation finale des cellules germinales et des follicules. Plus particulièrement, les processus d'accumulation/dégradation et d'adénylation/déadénylation des ARN maternels de l'ovocyte, qui vont conditionner le bon déroulement des phases précoces de l'embryogenèse, méritent davantage d'attention, et les fonctionnalités de ces ARN maternels doivent être précisées. Les vertébrés inférieurs constituent des modèles expérimentaux utiles pour ces analyses fonctionnelles par injection dans l'oeuf d'ARNm ou d'inhibiteurs de leurs activités. Du fait de la difficulté actuelle d'appréciation de qualité des gamètes, les premiers stades du développement embryonnaire et/ou le développement fœtal et post-natal précoce seront considérés comme un critère de suivi du "contrôle qualité" des gamètes. Pour ce faire, un

effort de caractérisation des phénotypes anormaux doit être fait.

3 Développement préimplantatoire, implantation et gestation

L'activation de l'ovocyte, la régulation des premiers cycles cellulaires, l'activation du génome embryonnaire, la transition materno-embryonnaire du contrôle du métabolisme et des synthèses protéiques et les premières différenciations cellulaires sont autant de phénomènes de la première semaine du développement embryonnaire humain qui sont encore très peu connus et dont la maîtrise in-vitro est encore mal assurée. Il s'agit de l'un des enjeux majeurs de l'amélioration des techniques d'AMP, notamment pour mieux identifier les embryons aptes à s'implanter et à se développer in-utero et pour supprimer le risque de grossesses multiples après fécondation in-vitro.

Les interactions entre les cellules fœtales du placenta et les cellules maternelles de l'utérus sont essentielles aux échanges foeto-maternels et au développement harmonieux du fœtus. Elles présentent des particularités immunitaires et métaboliques. Les dysfonctionnements de ces interactions ont des conséquences tout au long de la gestation et sont à l'origine de physiopathologies périnatales et de complications maternelles post-partum. Chez l'humain un défaut d'invasion des cellules du trophoblaste dans les tissus maternels utérins est la cause de l'une des pathologies gravidiques les plus préoccupantes : le syndrome pré-éclampsique souvent accompagné de retard de croissance intra-utérin. La pré-éclampsie, observée uniquement dans l'espèce humaine, met en lumière la spécificité d'espèce observée également pour d'autres processus de la gestation tels que la placentation ou le déclenchement de la parturition.

Des anomalies de développement placentaire observées lors de perturbations précoces induites expérimentalement (milieux de culture, transfert nucléaire) chez les espèces domestiques, conduisent elles aussi à des perturbations de croissance fœtale (syndrome du gros veau). Ces anomalies de croissance rappellent celles observées dans des pathologies humaines rares liées à des phénomènes de dérégulation de gènes placentaires soumis à empreinte (syndrome de Beckwith-Wiedemann). Des études comparatives sur différentes espèces sont nécessaires à l'appréhension de la conservation ou de la divergence évolutive du développement embryonnaire précoce et des processus de la gestation. Elles devraient déboucher sur une meilleure compréhension des syndromes observés.

Ces trois domaines devraient être abordés prioritairement selon trois axes :

- Le contrôle génétique et épigénétique de la fertilité et des fonctions de reproduction.

L'isolement, chez l'animal, de QTL de fertilité et l'existence chez l'homme et chez l'animal d'une très forte variation inter-individuelle dans l'aptitude et les performances de reproduction, pouvant aller jusqu'à la stérilité, indiquent l'existence d'un double contrôle génétique et épigénétique de la fertilité. Il est indispensable qu'un effort porte sur l'étiologie génétique des stérilités associées à des pathologies chromosomiques et géniques ainsi que sur l'étude des susceptibilités d'individus ou de populations aux effets délétères des agents de l'environnement. L'identification et le rôle de polymorphismes des gènes déjà connus, la découverte de nouveaux gènes contrôlant les mécanismes de reproduction, par exemple dans le cas de la baisse régulière de fertilité des vaches laitières, sont particulièrement intéressants dans le cadre de programmes pluri-modèles et pluri-objectifs. En particulier, le développement de modèles animaux d'étude de la génétique des stérilités chez des espèces dont on connaît bien la carte génétique et pour lesquels des QTL liés à la fertilité ont été identifiés, serait extrêmement utile. L'identification de mutations conduisant à des inversions de sexe chez l'animal serait également intéressante.

Les processus épigénétiques impliqués dans la reprogrammation des génomes tels que le remodelage de la chromatine, la méthylation de l'ADN et l'empreinte parentale, les modifications des histones et les processus macroépigénétiques (organisation et localisation

nucléaires des gènes) ont un rôle important, encore largement sous estimé, dans le contrôle de l'expression génique et le développement des phénotypes. Ces modifications épigénétiques prennent place principalement au cours de deux périodes critiques : élaboration des gamètes et période préimplantatoire. Elles ont un impact physiologique et physiopathologique considérable sur l'implantation, la placentation, le développement de l'embryon et celui de l'unité foetoplacentaire. La pratique des méthodes de reproduction sexuée (AMP) et non sexuée (transfert de noyaux somatiques dans les ovocytes) a fortement renforcé l'émergence de cette problématique. Bien que les taux de fécondation obtenus *in vitro* soient élevés, le nombre de naissances reste faible avec une incidence plus élevée de pathologies gravidiques. Ces anomalies seraient liées à la qualité des gamètes et/ou à des perturbations du développement embryonnaire en réponse aux modifications du micro-environnement (conditions de culture par exemple) susceptibles d'altérer les reprogrammations épigénétiques. A ce titre, des modèles animaux peuvent être particulièrement appropriés à l'étude de ces dysfonctionnements.

Dans de nombreux domaines, les techniques donnent des résultats qui doivent être optimisés pour améliorer leur efficacité notamment (a) dans les programmes d'amélioration génétique pour permettre une sélection multi caractères des reproducteurs utilisés, garante d'une bonne qualité des produits et de l'amélioration des conditions de production (longévité, résistance aux maladies, fertilité des animaux), (b) dans l'élevage de nouvelles espèces, (c) dans des situations d'urgence (épizooties par exemple) imposant le prélèvement de tissus, germinale ou somatique, en vue de conserver le patrimoine génétique des races ou souches qui vont disparaître, (d) dans les cas d'une recherche de stérilisation des espèces d'élevage, notamment si les lignées sélectionnées sont susceptibles de se croiser avec des espèces sauvages (introgression de gènes défavorables à l'évolution des capacités adaptatives, réduction de la diversité génétique naturelle).

- Environnement, reproduction et développement

L'impact de la dégradation de l'environnement sur la reproduction chez toutes les espèces animales jusqu'à l'homme est une préoccupation majeure, notamment en ce qui concerne l'environnement physique et chimique. L'étude de la sensibilité des espèces animales aux xénobiotiques, perturbateurs de la reproduction, doit permettre de proposer de nouveaux indicateurs d'exposition à ces perturbateurs (espèces prises comme 'sentinelles' du bon état d'un écosystème). Elle doit aussi, en lien indispensable avec les écologistes et les toxicologistes, participer à l'évaluation des risques de perturbation par des polluants du milieu dans lequel vivent les populations naturelles.

Compte tenu des sérieux problèmes de santé publique qui découlent de la grande vulnérabilité des testicules et des ovaires vis-à-vis de nombreux agents de l'environnement physiques (e.g. radiations ; chaleur) ou chimiques (e.g. agents anticancéreux ; autres médicaments ; résidus de pesticides ou de produits industriels et ménagers...), il est important que se renforcent les recherches fondamentales (gènes impliqués dans la résistance aux drogues, l'activation et la détoxification, caractérisation tissulaire des types de récepteurs des oestrogènes et des androgènes impliqués dans les actions hormonales effets-doses) et appliquées (mise au point de nouveaux tests de toxicité ; étude *in vivo* et *in vitro* sur le déclin du spermogramme) dans les domaines de la toxicologie et de l'épidémiologie de la reproduction et dans celui des relations entre facteurs génétiques et facteurs environnementaux. Les conséquences d'expositions parentales à des agents chimiques ou physiques peuvent également concerner, dans la génération suivante, d'autres domaines que la fonction de reproduction (développement des systèmes nerveux, respiratoire, ou immunitaire, risque de cancer etc). Bien que ce dernier point ne relève pas directement du champ de la reproduction, une articulation de la recherche dans ces différents domaines devra être recherchée.

La régulation nutritionnelle de la fonction de reproduction est un des principaux mécanismes d'adaptation des animaux à leur milieu et concerne toutes les espèces animales jusqu'à l'Homme. L'impact économique de la régulation nutritionnelle de la reproduction est important. Dans ce domaine, l'identification des facteurs permettant à l'axe gonadotrope de "percevoir" l'état métabolique et/ou nutritionnel de l'individu, ainsi que les interactions entre grandes fonctions (dépense énergétique, lactation) susceptibles de modifier l'état métabolique sont des aspects jusqu'à présent peu explorés mais dont les données expérimentales actuellement disponibles montrent l'importance cruciale dans le règne animal, Homme inclus. D'autre part le macro-environnement nutritionnel de la période péri-conceptionnelle comme le micro environnement de l'embryon pré-implantatoire in-vitro ou in utero peuvent jouer un rôle décisif pour le développement mais aussi pour la survenue de pathologies de système chez l'adulte. Là encore, l'exploitation de modèles animaux où de grandes périodes de restrictions alimentaires peuvent être appliquées sans conséquences délétères sur la physiologie somatique, peut être valorisée.

- Maîtrise de la reproduction et de la procréation.

Beaucoup de traitements utilisés pour synchroniser, améliorer ou, au contraire, inhiber la reproduction font appel à des hormones (notamment des stéroïdes naturels et/ou de synthèse) dont l'apport n'est pas toujours ni nécessaire ni acceptable, compte tenu de leurs effets dans l'environnement. Tous les travaux visant à trouver des méthodes alternatives ou contribuant à diminuer les apports hormonaux devraient donc constituer une priorité importante.

Tous les problèmes en relation avec la cryoconservation des tissus spécifiques de la fonction de reproduction (congélation des gonades ; des cellules germinales pré-gamétiques, cellules souches germinales ou post-meïotiques comme les spermatides ; des gamètes et des embryons) sont loin d'être résolus. De nombreuses lacunes méritent d'être comblées en particulier pour élargir le champ d'application des méthodes de cryoconservation à des tissus et espèces pour lesquels ces techniques ne sont pas maîtrisées, ce qui peut inclure des cellules et tissus somatiques lorsque le matériel germinal n'est pas accessible. Leur utilisation ultérieure dans l'espèce humaine (greffe, réimplantation, régénération) est également un domaine à explorer. En application zootechnique, le contrôle et la maîtrise de la reproduction dont des enjeux déterminants quels que soient les modèles, de l'huître à la crevette et des poissons aux mammifères. Enfin, faciliter la reproduction des espèces en voie de disparition, qui est un élément clef de la conservation de la biodiversité, nécessite aussi de mieux connaître le cycle reproductif des espèces concernées.

Actions à entreprendre

- Identifier la Reproduction parmi les thématiques de recherche multi organismes. Modifier l'intitulé de l'ITMO « Biologie cellulaire, Développement, Evolution » en « Reproduction, Développement, Evolution ».
- Mettre au point des méthodes d'évaluation de la fertilité *in vivo* et *in vitro* et des outils de phénotypage de la reproduction normale et pathologique. L'utilisation de procédés de génotypage à haut débit rend maintenant prioritaire le phénotypage le plus fin et le plus complet des situations d'infertilité humaine comme des animaux y compris au niveau cellulaire afin d'établir un relation génotype-phénotype sûre et d'identifier les mutations causales.
- Développer des marqueurs de la compétence des gamètes et des embryons in-vitro utilisant des micro-techniques non invasives.
- Valider des modèles animaux qui pourraient intégrer des approches comparatives sur la validité / transposition de marqueurs ou méthodes d'évaluation entre espèces. Favoriser l'utilisation de nouveaux modèles animaux expérimentaux et développer des projets intégrés en s'appuyant sur la complémentarité des modèles animaux et de l'espèce humaine

- Développer des techniques optimisées permettant la conservation patrimoniale de gamètes et d'embryons préimplantatoires pour préserver la biodiversité dans une phase de disparition majeure d'espèces sauvages et dans le but de préserver la diversité allélique des espèces domestiques soumises à de fortes pressions de sélection.
- Lever les inhibitions paralysant toute promotion de recherche sur l'embryon humain pré-implantatoire
- Promouvoir les interactions entre biologie intégrative et fondamentale d'une part et recherche appliquée d'autre part par exemple pour maîtriser la gamétogénèse in-vitro ou pour l'étude des facteurs environnementaux susceptibles de moduler les fonctions de reproduction.
- Favoriser les interfaces avec les autres thématiques (Développement, génétique, endocrinologie, santé publique...) et les réseaux multi organismes.
- Générer des cohortes d'enfants nés suite à une AMP (ICSI, IVF, insémination) ou conçus naturellement et structurer des bases de données et des collections d'échantillons biologiques pour des recherches génomiques, épigénomiques et post génomiques afin d'étudier l'impact des techniques d'AMP, de l'infertilité ou de l'environnement non seulement par une approche épidémiologique descriptive mais aussi en impliquant les chercheurs fondamentaux sur une recherche « hypothesis-driven ». La nature des événements à étudier pouvant se manifester à long terme et sur plusieurs générations, il s'agit d'assurer la pérennité des structures et des outils créés.
- Créer des Centres de Ressource Biologique (CRB) assurant la collection, la conservation et la distribution de gamètes, cellules embryonnaires, produits de fausses couches, placentas, cordons ombilicaux... dans les meilleures conditions techniques et éthiques. Ces CRB pourraient aussi être la source de cellules souches embryonnaires utiles à la recherche dans d'autres domaines.
- Promouvoir l'installation de réseaux ou de pôles de Biologie de la Reproduction dans les facultés de médecine s'appuyant d'une part sur des équipes hospitalières performantes et innovantes et d'autre part sur des équipes de recherche fondamentale et des plateformes technologiques (modèle IFR Alfred Jost)

Biologie du Développement

Le domaine couvert par cette contribution concerne l'étude des mécanismes génétiques, cellulaires et moléculaires qui gouvernent la formation des organismes multicellulaires animaux, depuis la gamétogenèse à la formation de formes adultes. Ce champ de recherche fertile irrigue de nombreux autres champs disciplinaires qui ne seront pas couverts ici, parmi lesquels figurent l'étude de l'homéostasie des tissus adultes et de leur dérégulation en contexte pathologique, l'étude des cellules souches adultes ou pluripotentes induites à des fins thérapeutiques, l'étude du vieillissement... De même, les études portant sur des questions proches thématiquement mais menées sur des organismes unicellulaires (exemple: ciliogenèse chez la paramécie) ne seront pas non plus couvertes ici.

Etat des lieux

Il existe en France une communauté scientifique active, d'excellente qualité, qui comprend de nombreuses équipes de réputation internationale et un certain nombre d'équipes phares. Un petit nombre de centres de recherche fédèrent la plupart des équipes relevant de ce domaine de recherche.

Enjeux majeurs

La convergence des approches en génétique et biologie moléculaire au cours des années 70-80 a permis de fournir un canevas moléculaire à la plupart des concepts en biologie du développement (information de position, carte des territoires présomptifs, détermination cellulaire, division asymétrique, signaux inductifs, signaux d'inhibition latérale, effet de communauté, polarité planaire). La drosophile a joué un rôle prépondérant dans cette convergence et a largement contribué à l'identification des mécanismes moléculaires fondamentaux qui gouvernent la mise en place des axes du corps et la régionalisation des structures et des cellules disposées le long de ces axes. En outre, l'étude génétique du développement d'organismes multicellulaires modèles a permis d'identifier la base moléculaire de la régulation de processus cellulaires fondamentaux tels que la prolifération, la survie, la migration ou encore la différenciation cellulaire. L'identification des mécanismes moléculaires qui régulent ces processus, et des gènes qui les sous-tendent, a eu des répercussions considérables touchant tous les pans de la médecine (ainsi que d'autres champs de recherche en biologie). En outre, ces modèles animaux fournissent des contextes expérimentaux permettant de modéliser certains aspects de pathologies humaines spécifiques.

En dépit de ces progrès considérables, l'enjeu auquel sont confrontés les biologistes du développement reste toutefois largement inchangé: comment lier de manière causale la réponse du système biologique à une perturbation expérimentale affectant le développement de l'embryon? quel est le lien entre phénotype et génotype (lorsque la perturbation est d'origine génétique)? L'identification de la plupart des gènes impliqués dans les processus clés du développement et les progrès rapides des méthodes d'analyse fonctionnelle ont permis de passer progressivement d'études moléculaires centrées principalement sur un seul (ou un petit nombre de) gène(s) et de nature essentiellement qualitative et descriptive, voire phénoménologique, à des études plus quantitatives et globales portant sur l'état dynamique du système et sur sa régulation.

Une question importante concerne la base génétique et moléculaire de la morphogenèse (forme, taille et polarité) à l'échelle de la cellule individuelle comme à celui de l'organe. Alors même que la morphogenèse cellulaire est un aspect essentiel de la différenciation cellulaire, les liens entre détermination cellulaire (qui peut être décrit comme un état stable d'un réseau génétique régulateur intégrant des signaux chimiques et physiques extrinsèques) et

morphogenèse restent largement à découvrir. En un sens, l'embryon est plus simple que la cellule car les cellules échangent des informations via un répertoire limité de molécules et de mécanismes tandis que de multiples machines moléculaires régulent l'organisation dynamique de chacune des cellules de l'embryon. Ainsi, sans surprise, un des enjeux majeurs en biologie du développement est d'un intérêt central en biologie et vise à comprendre comment un génome individuel et la machinerie cellulaire qui lui est associée au sein d'une cellule individuelle, répond de manière stable aux variations environnementales et génétiques.

Analyse stratégique

Atouts

- les recherches menées en France couvrent à des degrés divers la plupart des modèles expérimentaux classiques (nématode, drosophile, poisson-zèbre, xénope, poulet et souris) ainsi que plusieurs modèles (Ciona, oursins, éponges, lamproie, planaires, platelminthes...). La communauté scientifique est bien structurée autour de quelques pôles scientifiques majeurs. Il existe ainsi un petit nombre de centres de recherche qui fédèrent plusieurs groupes de recherche utilisant différents organismes modèles ce qui stimule les échanges intellectuels et facilite les transferts méthodologiques.
- quelques équipes phares du domaine ont établi d'excellentes interactions à l'interface avec la physique et/ou la biologie cellulaire.

Faiblesses

- deux organismes modèles importants, le nématode et le poisson-zèbre, sont trop faiblement représentés au sein de la communauté scientifique française. Cela semble dommageable car, du fait des propriétés optiques des embryons et des outils de manipulation du génome disponibles chez ces espèces, ces organismes modèles facilitent les interfaces entre la physique et la biologie cellulaire.
- la communauté scientifique est trop faiblement impliquée dans les projets d'analyse fonctionnelle des génomes des organismes modèles. Une exception notable est Ciona.
- un cloisonnement persiste entre les biologistes du développement et les chercheurs en génétique et physiologie humaine, alors même que les contributions récentes des études sur les organismes modèles ont contribué de manière notable aux progrès récents en médecine moléculaire. La présence d'équipes relevant de la Biologie du Développement dans les facultés de médecine reste exceptionnelle.
- la biologie connaît un tournant technologique majeur avec l'émergence de technologies permettant l'acquisition rapide et automatisée de grands volumes de données digitales. La biologie du développement bénéficiera à plein de ce tournant technologique dans la mesure où la communauté des biologistes du développement pourra être un partenaire à part entière dans le développement de cette instrumentation et dans le traitement de ces données digitales; Il serait important de mettre en place des programmes d'enseignement en partenariat avec les grandes écoles d'ingénieur.

Actions

- renforcer l'enseignement de la biologie du développement dans les cursus médicaux et dans les grandes écoles d'ingénieur
- promouvoir l'installation de laboratoires de biologie du développement au sein des Facultés

de médecine et des Départements de Physique/Mathématiques des Universités/Grandes Ecoles et inciter les jeunes physiciens à réaliser des thèses en biologie du développement (bourses spécifiques)

- encourager le développement de méthodes à moyen/haut-débit de manipulations d'embryologie expérimentale sur des organismes simples qui puissent être couplées à l'acquisition de données digitales pouvant être traitées de manière automatisée

- la plupart des centres de recherche disposent d'une plateforme d'imagerie performante.

Si ces plateformes permettent l'acquisition de données de grande qualité, elles ne disposent pas toujours de l'expertise pour une analyse quantitative et automatisée des images acquises. Un renforcement du potentiel humain sur ces plateformes permettrait d'optimiser leur utilisation et d'augmenter leur impact technologique.

Évolution

État des lieux

Il existe dans notre pays une communauté scientifique d'excellente qualité, dont les thématiques sont axées sur des questions d'évolution et font partie d'un champ disciplinaire qu'on pourrait appeler « Biologie évolutive ». Les domaines concernés vont de la génomique comparative à la cladistique en passant par la génétique évolutive, l'embryologie, l'anatomie, la physiologie et l'éthologie comparatives et la paléontologie. Popularisée sous la dénomination d'"Evo-Devo", la génétique comparative du développement représente aujourd'hui l'aspect le plus visible du renouveau de la biologie évolutive. L'évolution des écosystèmes, thématiquement proches, mais dépassant les Sciences de la Vie, n'est pas couverte ici. De même, ce chapitre se limite aux animaux pluricellulaires et ne couvre donc pas l'évolution des microorganismes et des plantes. Actuellement, 45 Unités des Sciences du vivant du CNRS et 7 Unités Inserm font figurer l'évolution parmi leurs thématiques, auxquels il faut ajouter les équipes en Sciences humaines et sociales travaillant en paléontologie.

Les enjeux

Les interrogations de la société.

La biologie évolutive éclaire les interrogations de plus en plus pressantes de la société sur la position de l'homme dans la nature. Au cours des dernières années nous avons pu assister à l'émergence d'une nouvelle conscience de la Nature dans le grand public et chez les hommes politiques. Une meilleure connaissance de l'évolution devrait favoriser la compréhension des enjeux biologiques par le grand public et de leurs répercussions sur l'évolution de l'homme et de son environnement.

La biodiversité.

La connaissance de la biodiversité devient aujourd'hui une nécessité évidente. Un éclairage "évolutionniste" des données est indispensable pour que l'ordre et la logique de l'organisation du vivant deviennent perceptibles, y compris pour le grand public.

La génomique comparative

Les résultats du séquençage des génomes sont fortement valorisés par l'analyse comparée des séquences. Elle fournit l'un des moyens les plus efficaces pour annoter les séquences et éclaire d'une lumière nouvelle l'évolution des êtres vivants. La génomique comparative a abouti récemment à l'identification de séquences hautement conservées aux fonctions encore peu connues. Il y a maintenant plusieurs exemples où de telles régions conservées non-codantes ont été impliquées dans des pathologies humaines ou ont été identifiées comme responsables de mutations délétères dans des modèles animaux. Cependant, les études fonctionnelles de ces séquences n'ont guère encore commencé.

La génétique évolutive

La génétique évolutive étudie les différentes forces qui influencent la variabilité des génomes. Elle permet d'inférer les effets et l'intensité de la sélection naturelle. Appliquée à l'homme, la génétique évolutive peut retrouver les traces de sélection positive ou négative dans les populations humaines soumises à des pressions de sélection environnementales, nutritionnelles ou infectieuses permettant de révéler les gènes responsables de maladies métaboliques ou régissant la susceptibilité à des infections. Les nouvelles techniques de séquençage à très haut débit ont accéléré la production de données de génotypage des variations génétiques humaine. Elles vont révolutionner les méthodes et les concepts associés à l'étude des corrélations génotype-phénotype en s'appuyant résolument sur la notion d'évolution des populations humaines.

Les modèles animaux

La biologie évolutive est une source importante de modèles animaux dont chacun possède des avantages et des désavantages qui lui sont propres. La génétique comparative du développement (« Evo-Devo ») se heurte actuellement à une représentation assez pauvre des différents embranchements de l'arbre évolutif parmi les modèles expérimentaux classiques (nématode, drosophile, poisson-zèbre...). L'émergence de nouveaux modèles (méduses, annélides, oursins, hémichordés, amphioxus, ascidies, ...), active en France, contribue à corriger cette situation, mais un effort supplémentaire est nécessaire pour compléter les connaissances de leurs génomes et pour perfectionner les méthodes d'élevage et de manipulation expérimentale. De plus, certains taxa restent très peu explorés, ce qui nécessite la sélection de nouvelles espèces modèles et un effort soutenu pour les rendre opérationnelles.

En plus de fournir des données génomiques comparatives importantes et de contribuer ainsi à la théorie de l'évolution, le développement de nouveaux modèles expérimentaux représentant une plus grande diversité d'organismes facilitera les démarches de la biologie des systèmes. Par exemple, l'étude des réseaux géniques et leur modélisation, souvent facilitée chez les nouvelles espèces modèles par leur répertoire génétique moins complexe, est un moyen puissant pour comprendre les relations entre l'évolution des circuits de régulation et celle de leurs déterminants génomiques. La diversification d'espèces expérimentales permet également d'identifier des modèles d'études particulières adaptées à l'exploration de phénomènes biologiques spécifiques, par exemple la régénération tissulaire (salamandres et raies) ou encore le développement des mélanomes (*Xiphophorus*).

La réglementation accrue et la pression sociétale pousseront et poussent déjà les industriels vers l'utilisation d'espèces autres que les vertébrés pour le criblage de molécules dans la recherche de nouveaux médicaments ou pour des études de leur toxicité.

Analyse stratégique

Les atouts

- La France abrite de nombreuses équipes de réputation internationale et un certain nombre d'équipes phares qui ensemble couvrent tous les versants de la biologie évolutive et dont certaines possèdent les infrastructures nécessaires et le savoir faire (notamment dans les stations marines) pour étudier les espèces peu classiques.
- A travers les activités du Genoscope, l'implication de la France dans les grands projets de séquençage a permis de maintenir un savoir faire en séquençage, assemblage et analyse des génomes et métagénomes. Cette connaissance est critique pour participer aux progrès à venir en génomique comparative.
- La communauté des chercheurs Français dans le domaine de l'évolution moléculaire, bien que dispersée dans de multiples laboratoires, est bien structurée (réunions annuelles nationales et mensuelles régionales, groupe de travail en génomique comparative). Les chercheurs en « Evo-Devo » profitent du fait qu'ils sont concentrés pour la plupart à un nombre limité d'endroits (6-8). Toutefois, il y a peu d'interactions entre les deux communautés dont chacune est plutôt bien structurée de son côté.

Les faiblesses

- Dans le passé, des pans entiers de la biologie évolutive ont été délaissés au profit de recherches plus réductionnistes ou plus biomédicales. Cette tendance vient de changer, mais la prépondérance du tout moléculaire se fait encore sentir par un déficit de chercheurs explorant l'anatomie et la physiologie de différentes espèces ou ayant le savoir faire nécessaire pour élever ou manipuler une espèce encore peu

utilisée. Il manque un enseignement adéquat et l'incitation pour que les meilleurs étudiants se consacrent à la biologie évolutive. Des sources financières spécifiques font également défaut.

- Une faiblesse majeure est le cloisonnement entre les différents versants de la biologie évolutive. Par exemple, il y a peu de connexions entre la paléontologie (qui fait généralement partie des Sciences humaines et sociales) et la génomique comparative, entre le versant « Evo-devo » d'un côté et la génomique comparative et la génétique évolutive de l'autre, en dépit de leurs intérêts partagés. La biologie évolutive est en fait fragmentée en sous-domaines, dans des directions imposées par les domaines du vivant concernés (microorganismes, plantes, métazoaires, l'homme...), les outils (anatomiques, physiologiques, génomiques...) et les objectifs (classification, études des génomes, la génétique des populations, la théorie de l'évolution...). Un cloisonnement existe aussi entre la biologie évolutive et d'autres champs disciplinaires. Ainsi, le secteur médical ignore encore trop souvent l'importance croissante de modèles animaux parfois très éloignés de l'homme.
- En bioinformatique, la France dispose d'une communauté respectée dans les domaines des développements théoriques. Trop souvent ces travaux se déroulent au sein de communautés cloisonnées sans prise directe sur les données expérimentales. Par conséquent, en dehors de quelques cas exceptionnels, peu de ces développements se retrouvent appliqués à des problèmes concrets en biologie évolutive.
- Il manque un accès facile à des outils mutualisés comme les plateformes de génomique et de séquençage et, particulièrement important pour la biologie évolutive, les stations marines, sources indispensables d'espèces variées des différents embranchements et du savoir faire. Or, le niveau scientifique de certaines stations marines n'a pas été maintenu, d'autres se sont tournées entièrement vers l'écologie.
- Après certains exploits, la France participe encore trop peu aux efforts de séquençage des génomes de différentes espèces. En conséquence, c'est souvent le génome d'une espèce Américaine d'un taxon qui a été séquencée et non pas celui de l'espèce disponible en France (et en Europe en général), ce qui constitue un handicap pour la recherche Européenne. À travers le Génoscope, la communauté scientifique Française a accès à des projets de séquençage qui méritent d'être soutenus davantage.
- En biologie évolutive, le manque de bioinformaticiens (pour la comparaison des génomes, pour des analyses phylogénétiques) et de mathématiciens (pour la modélisation et les analyses statistiques) se fait encore plus sentir que dans d'autres domaines.

Actions à entreprendre

- Décloisonner les différents versants de la biologie évolutive. Primo, un réseau devrait être créé qui regroupe les laboratoires qui s'intéressent à l'évolution et qui couvre tous les aspects de la biologie évolutive. Il devrait probablement dépasser les seuls métazoaires, auxquels se limite ce chapitre. Un financement pour pouvoir animer la communauté scientifique concernée (recensement des laboratoires et des outils, organisation de colloques, mise en place d'un site Internet) devrait être mis en place. Un tel réseau devrait être ouvert vers l'Europe, surtout en ce qui concerne l'organisation de colloques. Un réseau appelé REFORM, associé au GIS IBISA et axé sur les animaux modèles est en train de se former. Il y a un certain recouvrement avec l'initiative proposée ici. Toutefois, le périmètre du réseau REFORM est différent : il ne couvre qu'une partie de la biologie évolutive (les animaux modèles, dont plus particulièrement les mammifères) et cible essentiellement les infrastructures, bien qu'une mise en commun de certaines initiatives puisse être

envisagée. Secundo, un programme thématique de l'ANR en biologie évolutive et favorisant les interactions entre ses différents sous-domaines pourrait aider à la convergence des différents versants.

- Créer les passerelles vers d'autres disciplines et notamment vers les secteurs médical et industriel. Ceci pourrait se faire d'une part par le recrutement d'équipes de génétique évolutive ou d' »Evo-devo« dans les grands centres de recherche biomédicale. D'autre part, le réseau en biologie évolutive devrait comporter parmi ses membres des laboratoires du secteur industriel intéressés par l'utilisation de modèles non-vertébrés pour les essais de toxicologie ou le crible de molécules.
- Créer des financements spécifiques pour soutenir les recherches moléculaires, mais également anatomiques et physiologiques, sur des animaux modèles des différents phylums.
- Doter les stations marines les plus dynamiques avec l'infrastructure permettant d'accueillir des scientifiques d'autres laboratoires pour des périodes plus ou moins longues et créer des financements à cet effet.
- Les nouvelles méthodes de séquençage à haut débit révolutionneront la biologie évolutive. Il faut donc anticiper cette mutation en créant des plateformes de génomique dotés de l'équipement et des ressources humaines nécessaires (notamment par le recrutement de bioinformaticiens) et en facilitant leur accès. À terme, une extériorisation de la partie séquençage à haut débit vers le secteur privé peut être envisagée, comme cela s'est fait pour le séquençage «classique». Ceci aura comme corollaire de concentrer les efforts du secteur académique sur les moyens d'analyse des données.
- Instaurer des programmes de séquençage du génome d'espèces appartenant à différents embranchements phylogénétiques.
- Renforcer le potentiel en bioinformaticiens et en informaticiens et favoriser leurs interactions avec les biologistes. Ceci devrait commencer en proposant des cursus de double formation en bioinformatique et en biologie évolutive, y compris dans les écoles d'ingénieurs. Des postes de chercheurs ayant cette double formation devraient être créés, par exemple sous forme de CDD Inserm de 5 ans ou des chaires d'excellence d'enseignants-chercheurs. Il ne faut pas oublier non plus que toute bioinformatique repose sur une infrastructure d'informatique performante. Il faut donc créer également des postes d'informaticiens au niveau ingénieur.
- Favoriser l'implication croisée de chercheurs dans les disciplines de biologie du développement et dans celles de l'évolution. Encore trop souvent, le recrutement se fait par sous-disciplines. On devrait donc favoriser, par exemple par le fléchage de postes, par la création de CDD de 5 ans de l'Inserm ou encore par la création de postes d'enseignants-chercheurs, le recrutement de chercheurs et enseignants-chercheurs ayant des compétences dans les deux domaines.
- Créer des enseignements des différents aspects de la biologie évolutive à tous les niveaux (lycée, licence, master, facultés de médecine, écoles d'ingénieur).
- Renforcer la participation des équipes françaises dans les programmes internationaux (biodiversité, séquençage, génétique des populations). On pourrait envisager la création d'un comité dont la mission serait d'identifier et d'accompagner des équipes de recherches françaises de moyenne et petite taille pour qu'elles puissent participer à des programmes ambitieux aux côtés des grands groupes des Etats-Unis.

Viellissement et Longévité

État des lieux

Les recherches sur le vieillissement et la longévité concernent d'une part les travaux cliniques et biomédicaux sur les maladies liées à l'âge et la pathophysiologie des organismes au cours du vieillissement, et d'autre part, la biologie du vieillissement et de la longévité, plus fondamentale, qui s'intéresse aux mécanismes moléculaires et cellulaires sous-jacents.

En France, les recherches sur les maladies liées à l'âge portent notamment sur les pathologies cardiovasculaires et neurodégénératives, les cancers et les spécificités diagnostiques et thérapeutiques chez les patients âgés. Essentielles pour les recherches sur la longévité, la démographie française et l'épidémiologie des maladies liées à l'âge sont très étudiées et bien intégrées au niveau européen. De nombreuses études concernent les changements pathophysiologiques avec l'âge (ostéoporose, sarcopénie, arthrose, modifications de la matrice extracellulaire, système rénal, immunitaire et gastrointestinal). Un grand nombre de travaux est dédié au vieillissement du cerveau et de ses fonctions (organes des sens, cognition) ainsi que à la neuroprotection en fonction de l'âge. Un nombre important de ces travaux analyse les normes et déviations du vieillissement chez les mammifères.

D'autres groupes s'intéressent aux mécanismes du vieillissement. En témoignent les publications sur les rythmes et horloges biologiques, sur le vieillissement musculaire et le rôle de la neuroendocrinologie et de l'endocrinologie dans la régulation du vieillissement, qui a suscité beaucoup d'intérêt récemment. Un nombre considérable de travaux concerne le rôle du stress oxydatif dans le vieillissement, d'autres portent sur la génétique humaine et la longévité. L'éventail des modèles développés dans l'hexagone est à la hauteur de cette complexité. Il inclut, en plus de modèles cellulaires humains, des primates non-humains, rats et souris génétiquement modifiées, oiseaux, mouches et nématodes mutés, levures et même des bactéries. Les groupes qui s'intéressent aux mécanismes du vieillissement travaillent sur la réparation et régénération tissulaire, le rôle des cellules souches, la sénescence cellulaire, l'importance de la transduction des signaux et de la régulation complexe de l'expression génique, les sirtuines et les télomères, la réparation du génome, les biomarqueurs prédictifs de la longévité, le vieillissement des protéines, et les syndromes de vieillissement accéléré comme la progéria. Certains travaux explorent des traitements *anti-âge*, à base d'hormones, d'antioxydants, de stéroïdes, ou diverses modifications d'ordre alimentaire. Cette recherche est souvent d'impact fort, mais l'élan français n'est pas encore à la mesure de l'engouement que suscite le domaine sur le plan international.

Beaucoup d'équipes contribuent aux recherches sur le vieillissement et à la longévité, mais leur degré d'implication est très variable. Les équipes qui font du vieillissement et de la longévité leur sujet principal sont pour l'instant peu nombreuses. Parmi elles, plusieurs excellent dans leur domaine.

Les enjeux

Accidents et infections maîtrisés, nos conditions de vie permettent aujourd'hui de vieillir en santé pendant des années. Cette révolution démographique pousse la science et la société à s'intéresser au vieillissement.

Les grandes questions de santé

Au cours des derniers siècles, la durée de vie moyenne a plus que doublé, la médiane augmentée de huit fois ! L'augmentation rapide du nombre de personnes âgées bouleverse notre société, son économie et ses systèmes de santé ; ce pourquoi les recherches sur les maladies associées à l'âge et sur les mécanismes biologiques fondamentaux qui contrôlent

le vieillissement sont devenues des priorités. Cet intérêt pour le vieillissement a gagné la population entière et génère des attentes considérables vis-à-vis de la recherche biomédicale. Tous voudraient vivre longtemps à condition de rester en bonne santé ! La recherche sur le vieillissement doit par conséquent 1) développer de nouvelles stratégies pour le traitement des maladies liées à l'âge, 2) travailler sur la prévention du vieillissement, et 3) permettre de bien conseiller chacun et chacune dans sa trajectoire individuelle.

Enjeux scientifiques pour la recherche en biologie et santé

Il y a 20 ans, la recherche sur le vieillissement était une eau tranquille. Aujourd'hui, c'est un domaine excitant avec de nombreux articles dans les meilleurs journaux généralistes et avec ses propres journaux d'excellence. Ce succès est dû à la ténacité de quelques brillants chercheurs américains et européens, et aux moyens mis à leur disposition. Il est essentiel que la France puisse accroître sa participation à cette dynamique scientifique, compter dans ce domaine de recherche et y accueillir de futurs *leaders*. Au vu de l'évolution démographique, les découvertes dans ce domaine auront un impact économique considérable, positif si on agit, mais négatif si on ne fait rien. L'exemple du *resveratrol* et l'émergence de sociétés biotech spécialisées (SIRTRIS, ELIXIR, Proteostasis Therapeutics) montrent que l'industrie est prête à soutenir des recherches sur le vieillissement. Mais les solutions seront aussi sociétales.

Enjeux technologiques et organisationnels

L'enjeu majeur est d'anticiper une société où un nombre toujours plus grand de consultations médicales se fera pour des problèmes de santé liés au grand âge. Il convient de développer la prévention dans le domaine du vieillissement humain à partir des résultats scientifiques. Il est donc crucial d'identifier des modes de vie et des traitements qui permettent de vieillir en bonne santé, ou qui ralentissent le vieillissement, repoussant ainsi l'ensemble des maladies liées à l'âge. Une bonne connaissance des comportements qui accélèrent le vieillissement permettra de proposer des modes de vie alternatifs. Sera-t-il possible d'identifier les risques génétiques individuels de vieillissement précoce ? Une difficulté persistante est de mesurer la vitesse du vieillissement, et il est urgent de développer des marqueurs quantitatifs.

Il existe déjà de nombreuses solutions contre les handicaps du vieillissement, mais on doit accélérer le développement des géronto-technologies en s'appuyant sur les technologies émergentes. C'est un marché en pleine expansion qui aura besoin d'une recherche et d'un développement dédiés à la longévité et au vieillissement.

Les changements démographiques à venir sont massifs, et l'enjeu organisationnel et économique est majeur. Il est impératif d'adapter les institutions, de redéfinir les contrats intergénérationnels, et de structurer le monde du travail en conséquence. Un des *challenges* sera, par exemple, de mieux prendre en compte la grande variabilité interindividuelle du vieillissement, et/ou de modéliser la société en prenant en compte les spécificités françaises.

Analyse stratégique

Les atouts

Il existe depuis des années une recherche significative en France sur le vieillissement, mais on pourrait faire beaucoup mieux avec un budget bien ciblé, à la hauteur de la tâche.

Il existe de vraies possibilités en France pour développer des recherches sur le vieillissement: le muscle est un modèle paradigmatique du vieillissement fonctionnel ; de nombreuses équipes travaillent sur les maladies neurodégénératives, en particulier l'Alzheimer ; il paraît très prometteur de rechercher les liens entre les facteurs hormonaux régulant la longévité et leur impact sur les maladies neurodégénératives ; le domaine de l'immunologie ouvre des perspectives similaires et nous disposons d'une expertise remarquable dans le domaine de la génétique et de l'épigénétique sur un nombre important de modèles adaptés à des questions précises du vieillissement.

Des études épidémiologiques sur le vieillissement humain ont été entreprises sur de grandes cohortes françaises, y compris de centenaires, avec collection d'ADN et de cellules, ce qui constitue un précieux outil. Par la taille de sa population et ses moyens financiers, la France devrait devenir leader dans le domaine, si elle se décide à y investir de façon significative. Un partenariat avec le Japon et/ou le Canada en matière de recherches démographiques sur la longévité paraît prometteur vu les performances et caractéristiques de ces pays.

Depuis 2003 jusqu'à récemment, des financements ciblés sur les recherches sur le vieillissement (Inserm ACI *vieillissement*, 2003-2005) ; GIS *vieillissement et longévité*, 2004-2007 ; Programme interdisciplinaire longévité et vieillissement du CNRS, en cours) ont amorcé une dynamique qui attend aujourd'hui l'amplification de ces programmes.

Les faiblesses

Les équipes travaillant sur le vieillissement sont dispersées, et il manque un véritable centre qui pourrait les rassembler, et en motiver d'autres à (re)venir. On déplore aussi l'absence d'un réseau animé qui devrait mieux intégrer les recherches dans ce domaine. Il y a une difficulté à être reconnu dans la recherche française inhérente au domaine du vieillissement.

Les financements dédiés aux projets sur le vieillissement et à l'installation de nouvelles équipes sont très insuffisants; il n'y a pas d'association promouvant cette recherche. Les organismes de recherche ne réagissent pour l'instant pas assez fortement pour nous mettre à niveau avec les autres pays. Sans changement drastique, il reste risqué pour une jeune équipe de se lancer dans ce domaine en France.

Le périmètre des recherches sur vieillissement et longévité n'a pas été bien circonscrit, et les faibles moyens des appels d'offre récents n'ont que partiellement atteints leur cible. Une trop grande partie du budget ayant été donnée à des projets sur les pathologies liées à l'âge, qui bénéficient déjà d'aides spécifiques.

Opportunités

Les recherches sur le vieillissement sont soutenues depuis plus d'une dizaine d'années par un programme des Commissions Européennes (PCRD 5, 6 &7). C'est donc une priorité européenne pour les années à venir et il faut développer des programmes complémentaires en France, meilleur moyen pour être au rendez-vous.

Aucun pays européen ne dispose actuellement d'Institut équivalent au *National Institute of Aging*, ou à l'IRSC canadien sur le vieillissement, laissant le leadership aux Américains. Le pays communautaire qui saura développer un institut digne de ce nom pourra accueillir/bâtir l'Institut Européen du Vieillissement.

Menaces

Des instituts dédiés au vieillissement ont été créés en Californie, au Canada, au Royaume-Uni, en Allemagne et au Japon. Cette compétition internationale doit rester stimulante pour les équipes françaises et il faut donc pouvoir suivre.

Orientations et priorités de recherche

Il faut reconnaître que l'emballement des recherches sur le vieillissement est lié aux résultats spectaculaires concernant les gènes de longévité chez les organismes génétiquement modifiés. C'est pourquoi il faut aujourd'hui encourager les projets qui proposent d'étudier de nouveaux modèles et de rechercher comment le vieillissement peut être modifié ou régulé. Il est nécessaire d'orienter les moyens financiers et personnels en priorité sur les mécanismes moléculaires et cellulaires du vieillissement.

Stratégie

- Définir le périmètre des recherches à soutenir et donner priorité aux recherches sur les causes du vieillissement.

- Soutenir les approches interventionnelles et les études de longévité qui proposent d'utiliser différents organismes modèles, des bactéries aux primates (ex : microcèbe).
- Développer les aspects translationnels, interdisciplinaires et interespèces.
- Encourager les travaux qui faciliteraient la transposition des résultats vers l'homme.
- Etudier la nature des liens entre les acteurs génétiques connus du vieillissement et les maladies associées au vieillissement.
- Favoriser des approches pour identifier des molécules aux effets anti-vieillessement.
- Concerter recherche académique et industrie pharmaceutique pour aider à la valorisation de la recherche sur le vieillissement.
- Soutenir la biologie intégrative et systémique, et aider les projets d'exploitation des collections de données.
- Initier de très grandes études en France, avec grandes cohortes et longue durée.
- Associer sciences sociales et sciences du vivant. L'exemple du NIA montre que c'est efficace.

Recherches prioritaires

A partir des recherches actuelles en France et dans le monde, diverses thématiques peuvent être identifiées qui méritent une attention particulière :

- Liens moléculaires entre métabolisme énergétique et vieillissement (restriction calorique, activité mitochondriale) ; mieux comprendre les mécanismes moléculaires.
- Signalisation somatotrope/insuline: y a-t-il de la longévité sans coût ?
- Physiopathologie et génétique des liens entre développement et vieillissement.
- Quantifier le vieillissement: développer des outils pronostics et diagnostics standardisés.
- Cellules souches, régénération et vieillissement.
- Récepteurs nucléaires et vieillissement.
- Longévité et résistance au stress : accumulation de dommages macromoléculaires ; systèmes de réparation et de maintenance.
- Liens entre vieillissement, sénescence cellulaire et pathologie : recherche translationnelle.
- Syndromes progéroïdes et vieillissement accéléré.
- Vieillessement et système immunitaire ; Immunosénescence.
- Instabilité du génome et télomères ; épigénétique et vieillissement
- Identifier de nouveaux gènes de longévité chez des organismes simples.
- Gènes et longévité chez l'homme ; étudier les centenaires et supercentenaires et leurs descendants ; préparer de très grandes études européennes.
- Ouverture des recherches sur le vieillissement vers génome, protéome, métabolome, modifications post-traductionnelles, et biologie systémique.
- Etudes démographiques et épidémiologiques : vers un recensement précis des personnes très âgées et de leur descendance ; conditions gériatriques, grands échantillons représentatifs de personnes âgés.
- Evolution et longévité ; modélisation et théories du vieillissement. Revisiter l'importance des *trade-off*.

Propositions d'actions

Organisation des recherches

Deux niveaux d'organisation doivent être mis en place de façon parallèle.

1. Il est indispensable de créer une structure dédiée à la recherche sur les mécanismes de la longévité et du vieillissement. Cela devrait être un centre d'excellence, où les équipes spécialisées peuvent s'installer dans les meilleures conditions. Cette structure donnera une visibilité aux groupes impliqués et permettra d'organiser une communauté autour de projets, conférences, formations. Il faut s'assurer que ce centre se trouve dans un contexte scientifique de pointe. On pourrait s'inspirer des HHMI, ou de la récente création de l'Institut Max-Planck *Biologie du Vieillissement* à Cologne. Ce dernier a attiré des équipes de grande qualité, tout en déclenchant une dynamique scientifique locale. Une structure dédiée a besoin de moyens suffisants pour développer un accueil compétitif pour les équipes, pour organiser ses propres appels d'offre, et pour soutenir des équipes directement.

2. Il est très important de faciliter les interactions entre équipes de haut niveau déjà en place ; pour mieux structurer le domaine. Il faut dédier des moyens à la mise en place de réseaux, pour rapprocher les équipes complémentaires et créer une dynamique partagée, tout en renforçant celles qui existent suite aux récentes initiatives individuelles des scientifiques.

Il est aussi important d'associer le privé à ces deux approches dès les premières étapes de la recherche, pour améliorer la validation future de protocoles thérapeutiques et d'assurer la compétitivité du dispositif.

Soutien de projets prioritaires

La recherche sur le vieillissement a besoin d'appels d'offres spécifiques pour encourager les équipes à développer des projets sur les mécanismes fondamentaux impliqués et pour en dégager des solutions pratiques, *from bench to bedside*. Il est indispensable de créer une continuité dans les programmes de financement, afin qu'un véritable réseau d'experts puisse se former. Cela peut se faire sous forme d'un nouvel appel d'offre thématique et pluriannuel de l'ANR, ciblant la biologie de la longévité et du vieillissement, en y associant des experts internationaux compétents.

Nous souhaitons voir émerger des appels d'offres pour soutenir des sujets particulièrement prometteurs comme le rôle des cellules souches dans le vieillissement et les déterminants du vieillissement musculaire, et pour financer les recherches sur la longévité qui proposent de créer des modèles animaux génétiquement modifiés. Il est important d'encourager spécifiquement des projets sur les marqueurs prédictifs du vieillissement, et de soutenir des projets qui proposent l'utilisation de modèles se prêtant au criblage (ex : *C.elegans*).

Des études explorant des populations humaines et des cohortes de personnes très âgées doivent être renouvelées. Leur mise en place est particulièrement longue et il faut commencer dès aujourd'hui pour être au rendez-vous. Une coordination avec des initiatives similaires dans d'autres pays européens ajoutera une dimension internationale.

Biologie des systèmes

La biologie des systèmes ouvre une nouvelle ère de la recherche en biologie et santé qui découle notamment des progrès considérables réalisés ces dernières années dans la génération des données issues de la post-génomique (transcriptome ; protéome, interactome, métabolome...). Ces approches ont fourni un catalogue de composants élémentaires moléculaires et d'interactions bilatérales entre ces éléments. L'objectif général affiché par la biologie des systèmes est aujourd'hui double. Il est d'une part expérimental, en poursuivant la production de ces données grâce aux progrès technologiques toujours mieux intégrés en robotique, informatique, nanotechnologies et optique, ce qui permet de mettre en évidence les interactions dynamiques afin d'avoir rapidement le réseau d'interaction de gènes et protéines signant une fonction physiologique ou une pathologie donnée. Il est d'autre part théorique et numérique: modéliser et simuler numériquement l'activation de ces réseaux dans les conditions saines, mutantes, pathologiques ou perturbées par des drogues, afin **de manipuler le réseau de façon prédictive à des fins thérapeutiques**. L'intégration spatiale (de la molécule à l'organisme) de ces données, sans oublier la **dimension dynamique**, fait partie de la Biologie des Systèmes. La **modélisation est donc multi-échelle, spatio-temporelle**.

Le vivant est donc considéré comme un système biologique **auto-organisé** dont les propriétés et la **complexité** émergent des **interactions** entre ses différents constituants. L'aspect systémique est naturel pour l'étude du vivant, où, comme pour d'autres disciplines (psychologie, sociologie, ...), l'organisme ou le système ne se résume pas à la somme de ses parties, mais possède un niveau de complexité bien supérieur. Réciproquement, les fonctions des éléments d'un système ne peuvent pas être pleinement comprises sans prendre en compte leurs relations avec le reste du système. Au-delà de son intérêt conceptuel, **cette approche systémique du vivant impose un renouveau dans les pratiques scientifiques** : il devient nécessaire d'une part de se doter de nouveaux outils de modélisation et d'autre part, d'avoir une **approche multidisciplinaire et quantitative**, pour étudier et comprendre les interactions des parties avec le tout. Les moyens à mettre en œuvre font intervenir biologie moléculaire, robotique, physique (dont les développements permis par les progrès de l'imagerie, les nanotechnologies et la microfluidique, mais aussi de la physique statistique), mathématiques et informatique. Ces approches interdisciplinaires sont incontestablement **vecteur de créativité** et une excellente manière de développer des problématiques originales.

Cet appel à une interdisciplinarité intégrée est une attitude assez nouvelle en biologie. Contrairement à beaucoup de démarches de biologie « théorique », la biologie systémique est totalement basée sur des données expérimentales. Mais elle a besoin de données quantitatives (pour estimer les paramètres des modèles et valider leurs prédictions). Une autre nécessité cruciale de la biologie des systèmes est donc **d'être capable de fournir des données expérimentales véritablement quantitatives**, ce qui est là encore assez nouveau pour la biologie.

La biologie se trouve aujourd'hui dans une situation comparable à la physique au début du vingtième siècle suite à l'apparition des accélérateurs de particules et des télescopes puissants. Contrairement à la physique, ce développement technologique n'a pas été provoqué ni même encadré par un volet théorique, mais a été largement indépendant. Les mathématiques et la physique théorique ignorent encore en grande partie les possibilités et les problèmes scientifiques totalement nouveaux qui sont posés par la biologie aujourd'hui. Pourtant, ces questions fondamentales ne concernent pas uniquement la biologie, mais **constituent également de vraies questions à résoudre et de vrais défis pour les sciences mathématiques et la physique théorique** et les sciences informatiques. Il y a clairement à l'heure actuelle, un déficit de méthodes de production et plus encore d'analyses de telles données. Il est dans la nature de l'évolution des disciplines d'alterner entre des périodes de cloisonnement et d'ouverture. Les rapprochements entre physiciens et

mathématiciens décrivent une telle dynamique; **la biologie vient d'arriver à un nouveau stade de maturité lui permettant une grande ouverture vers les autres disciplines fondamentales.**

Il est intéressant de constater que **des logiques très différentes ont pu conduire à la création de départements de Biologie des systèmes.** C'est le cas pour les deux départements d'Harvard : un des lignages « historique » est effectivement lié à toutes les approches de type « omics » et la nécessité qui s'est fait ressentir de pouvoir tirer le maximum de ces énormes quantités de données. Ces approches méthodologiques qui peuvent être regroupées sous le nom de 'biologie systématique' bénéficient de la miniaturisation et des technologies issues de la nano/micro fabrication. Les types de modèle correspondants sont souvent basés sur des équations cinétiques qui décrivent des réseaux d'interactions (de gènes, de protéines, d'animaux etc...), parfois avec des modèles stochastiques pour prendre en compte les effets liés aux petits nombres, mais très rarement en considérant les aspects liés à l'espace (et par conséquent des questions comme la morphogenèse sont rarement abordées dans ce contexte). L'autre approche est plutôt une conséquence de la possibilité d'obtenir des données quantitatives de plus en plus précises sur du matériel biologique, en particulier grâce au développement de nouvelles techniques de microscopie, en particulier sur des populations de cellules vivantes, ce qui permet d'avoir accès à des données spatiales et cinétiques, voire à des lignages. Le type de données expérimentales produites dans ces deux approches est d'une nature très différente, et en conséquence, chacune requière des domaines d'expertise assez différents aussi bien pour les produire que pour les analyser.

La biologie synthétique

La biologie synthétique est née de chercheurs venant de l'électronique qui ont l'habitude de combiner des fonctions d'un niveau donné pour obtenir des fonctions plus complexes qui pourront alors interagir entre elles. C'est une application directe de la biologie des systèmes qui a pour objectif de reconstruire, re-synthétiser des systèmes biologiques simples, voire des génomes entiers, basés sur des génomes modifiés. Si jusqu'ici, les plus grands succès de la biologie synthétique sont dans la reconstruction de systèmes simples qui permettent de valider les approches, un challenge serait justement de développer en France une biologie synthétique de systèmes complexes capables de résoudre des problèmes jusqu'ici insolubles par les approches issues des approches classiques en biotechnologie.

De même que la biologie moléculaire à ses débuts, la biologie des systèmes et plus encore la biologie synthétique s'appuie sur des modèles simples (bactéries, levures, voire dans certains cas *C. Elegans*, ou drosophile). Le choix des modèles est guidé par la question posée, la simplicité du modèle devant être privilégiée pour permettre de développer et de valider approches technologiques et conceptuelles avant de pouvoir les appliquer à des situations plus complexes.

Enjeux pour la recherche en biologie/santé, et au-delà...

- Les objectifs de cette discipline s'inscrivent dans les grandes questions de la biologie et de la médecine d'aujourd'hui: trouver les moyens de transformer nos connaissances acquises à l'échelle moléculaire, en une connaissance conceptuelle permettant un contrôle moléculaire prédictif de fonctions physiologiques à l'échelle intégrée cellulaire, multicellulaire, organique et de l'organisme.
- La biologie des systèmes ouvre incontestablement une nouvelle ère dans le domaine de la médecine : une des finalités affichée est le contrôle moléculaire prédictif, et si possible personnalisé, de fonctions physiologiques, dans un but thérapeutique. **Il s'agit donc d'une question certes ambitieuse, mais incontournable de la recherche biomédicale aujourd'hui.**

- Grâce à la biologie des systèmes, il est notamment possible d'envisager **un meilleur contrôle des systèmes dynamiques**. Ainsi les travaux de Denis Noble (« Modeling the heart-from genes to cells to the whole organ »-Science 2002) sur la simulation de la fonction cardiaque en tenant compte des profils d'expression génique, ont permis de modéliser les comportements électro-physiologiques et mécaniques cellulaires, les interactions cellulaires et conditions de leur comportement collectif intégré et coordonné. **Cette approche globale est particulièrement importante pour tout ce qui concerne la pharmacologie**. En effet, s'il est difficile de faire des prédictions lorsqu'on est en présence de 3 à 4 acteurs interagissant de manière complexe, avec plusieurs centaines d'acteurs, seule une vision intégrée est pertinente pour prévoir un effet. Ce type d'approche pourrait également apporter nombre d'éléments à la compréhension des causes de dérégulation de la fonction cardiaque ou de tout autre système dynamique complexe qui sont légions dans le vivant.

- Il existe un **fort potentiel de valorisation**, notamment pour la biologie synthétique. Les retombées attendues en termes d'ingénierie du vivant et des biotechnologies sont évidemment considérables, notamment avec la perspective de diminuer considérablement les coûts de production de nouvelles molécules d'intérêt aussi bien dans le domaine de la santé que dans des domaines industriels qui sont vastes (biocarburants, biodégradation, biotechnologie...)

- Au-delà de la biologie, la biologie synthétique pourrait avoir un impact sur de nouvelles façons de programmer les ordinateurs, et vice-versa.

Défis scientifiques

- Trouver des modes d'intégration propres à la biologie. Ces modes reposent sur l'étude de structures d'intégration intermédiaires, qui ont pour fonction d'être le pivot de l'interaction entre l'échelle moléculaire et l'échelle intégrée. Pour l'étude des réseaux, ces structures sont les «modules» élémentaires fonctionnels d'un nombre réduit d'acteurs composant le grand réseau, pour les organes, ce sont les cellules, pour les organismes, les organes, pour les éco-systèmes, les organismes.

- Les défis sont de comprendre les interactions et rétro-actions entre ces différents niveaux qui permettent l'émergence du fonctionnement (et des dysfonctionnements lors de pathologies) du vivant. Le défi principal est d'arriver à développer une analyse des dynamiques de ces interactions en prenant en compte les différentes échelles de temps (échelle moléculaire, cycle cellulaire, développement, vieillissement, évolution) et d'espace que l'ont retrouve dans le vivant.

- On peut lister quelques exemples de questionnement à ces différentes échelles:

Comment comprendre les interactions dynamiques entre le génome et l'environnement intracellulaire et extracellulaire ? Comment s'intègrent les fonctions cellulaires dans le contexte physico-chimique multicellulaire une fois compris le contrôle moléculaire de la fonction d'une cellule? Comment développer des modèles numériques pour l'intégration à l'organe et à l'organisme? Comment modéliser l'émergence de pathologies et les dégénérescences liées à l'âge? Comment prendre en compte les contraintes liées à l'évolution des systèmes vivants? Comment développer des modèles personnalisés permettant d'optimiser des traitements dont les effets pourront être testés sur des patients virtuels?

Défis organisationnels

- L'avenir de la biologie des systèmes en France repose essentiellement sur la capacité qu'auront les acteurs de recherches Français (les organismes de recherche et les Universités) à créer les conditions propices à la formation d'équipes réellement

pluridisciplinaires, sources de créativité. Il ne s'agit pas d'encourager telle ou telle thématique de recherche en biologie (même si la biologie synthétique mériterait d'être plus souvent mise en avant), mais plutôt de favoriser les rencontres et les projets originaux et interdisciplinaires, vecteurs d'innovations.

- Il faudra encourager les interactions de terrain.

- La question de la formation des futurs acteurs de la biologie des systèmes est évidemment cruciale.

Défis technologiques

- Développer et intégrer grâce aux développements de plateformes robotisées dédiés aux approches systémiques non seulement tous les outils classiques des « omiques », mais surtout ceux permettant des approches quantitatives avec des résolutions spatiales et temporelles suffisamment fines pour permettre leur modélisation.

- Développer la biologie computationnelle, des langages de programmation pour le vivant et les moyens de calcul suffisamment puissants pour modéliser les dynamiques du vivant aux différentes échelles et permettre de simuler les résultats obtenus et de faire des prédictions guidant l'expérimentation.

- Développer la bio-ingénierie : comprendre expérimentalement les comportements collectifs cellulaires sur la base de leurs comportements individuels et interactions (dynamiques aux différentes échelles) passe par, soit reconstituer des tissus artificiels, soit être capable de modifier ou perturber localement, biochimiquement (interactions protéiques) ou mécaniquement (interactions mécaniques et liées à la mécano-transduction) des tissus constitués.

- Développer toutes les nanotechnologies. Nano-fabrication ; nano-imagerie, nano-mécanique, microfluidique. Face aux problèmes posés par la complexité d'un système cellulaire et la nécessité de développer une approche globale à la fois expérimentale et théorique, la dépendance au développement de nouveaux outils est encore plus forte. Ces outils sont actuellement développés au niveau de la physique et l'interface avec la biologie est à renforcer. En ce qui concerne la biologie des systèmes, la microfluidique doit jouer un rôle très important en raison de sa capacité de manipulation et d'analyse de cellules uniques et de criblage à haut débit. Le développement de ces nano-outils induira une nouvelle nano physiologie et représente un enjeu extraordinaire pour le futur. On peut envisager que d'ici 5 ans, ces outils arriveront au lit du patient.

- Intégrer les différents points développés ci-dessus fera partie des défis à réaliser, par exemple, en créant des plateformes robotisées intégrant des nanotechnologies permettant d'observer par microscopie de nombreux échantillons de cellules soumis à un environnement contrôlé. D'autres progrès considérables viendront de l'analyse en temps réel des cellules et la possibilité de modifier leur environnement en fonction de ces analyses, grâce aux progrès de la microfluidique et aux développements de techniques de nanoinjection et nanomanipulation.

Analyse stratégique

Atouts

- La France est incontestablement un leader dans le domaine des mathématiques. Il s'agit d'un atout crucial pour le développement de la biologie des systèmes. **Cet atout nous donne une avance dans le contexte international**, avance sur laquelle nous devons capitaliser en favorisant les passerelles.

- Il existe en France une tradition de réflexion et de conceptualisation qui crée un contexte favorable. Le système d'enseignement se révèle excellent pour l'apprentissage de l'abstraction avec notamment un très bon niveau en mathématiques. Les sciences de l'ingénieur, la physique et l'informatique profitent depuis longtemps de cette formation, les sciences du vivant pourront faire de même si on sait créer des passerelles.

- Investissement de la France dans le domaine biomédical.

- Un système favorisant potentiellement la prise de risques (postes permanents EPST).

Faiblesses

- Le mode de fonctionnement du système de recherche a une tendance spontanée à privilégier des champs disciplinaires bien identifiés.

- Une mobilisation/concentration insuffisante de ressources, une incapacité à atteindre la masse critique.

- Manque de réactivité du système de recherche face aux ruptures conceptuelles/technologiques.

- Système d'enseignement supérieur trop inerte en termes d'adaptation et de prise de risques.

- Actuellement pas d'accompagnement spécifique pour impulser ce nouveau virage.

Menaces

- Il serait néfaste, pour un domaine aux contours sans cesse mouvants, de s'enfermer dans une définition étroite de son champ et de ses acteurs. Ces derniers pourraient en être réduits, en quelques années, à appliquer des outils à des théories plus ou moins maîtrisées, en se contentant d'avance des mots "complexité" et "grandes dimensions" pour justifier des moyens de calcul croissants, et en évacuant une réelle réflexion sur les objets manipulés, leurs présupposés.

- Un des principaux obstacles à la biologie des systèmes en France est le cloisonnement thématique. Par tradition, ce cloisonnement (biologie, informatique, physique...) est très fort.

- Les profils de chercheurs 'interdisciplinaires' peuvent donner toute leur mesure qu'ils soient immergés dans un contexte pluridisciplinaire comme plus ancré dans une discipline (permettant aussi aux compétences disciplinaires les plus pointues de n'être ni perdues ni trop diluées). Ce type de chercheurs est souvent très créatif et très ouvert : préserver tout le spectre des configurations dans lesquelles peut se trouver un tel type de profil (environnement pluridisciplinaire ou disciplinaire) maintiendra la diversité des approches dont la Biologie Systémique a besoin.

- C'est au sein d'une équipe que se met en place la multidisciplinarité. **Actuellement il existe de nombreux obstacles institutionnels pour la mise en place de ces équipes.** Il est nécessaire de s'appuyer sur des individus qui ont une double culture sciences exactes, sciences du vivant. Cette communauté d'individus fait actuellement défaut et les modalités actuelles de recrutement dans les organismes de recherche ne sont pas adaptées à ce type de profil. Par ailleurs l'obligation de rattachement d'une équipe à une seule école doctorale est un frein évident au recrutement d'étudiants avec des profils différents. Un autre obstacle concerne la durée légale de la thèse ; pour des thèses interdisciplinaires, 4 ans sont au minimum nécessaires dans les autres pays. Se pose également le problème de leur

financement. Une solution pourrait être le fléchage de bourses de thèses comme réalisé dans ce domaine à l'Inra. Mais il existe un vrai danger à vouloir flécher des parcours qui seraient laissés pour compte ensuite au niveau des recrutements.

- Les compétences mathématiques qui seront développées ne sont pas encore toutes identifiées pour que les mathématiques deviennent le microscope de la biologie moderne. L'émergence de réelles questions méthodologiques ou conceptuelles ne peut se faire sans un réel dialogue ouvert et équilibré, si l'on veut vaincre une certaine frilosité de la part de chercheurs ancrés dans leurs disciplines.

- Le questionnement est avant tout biologique. Il serait donc logique que ce genre d'approche se développe préférentiellement dans des structures qui font de la recherche en biologie. Or il est actuellement très rare de trouver des mathématiciens, physiciens ou des informaticiens dans les laboratoires de biologie. Les physiciens et les chimistes qui s'intéressent à la biologie le font trop souvent dans des structures/départements dédiés à la physique ou à la chimie.

- Un des leviers incitatifs est le financement sur appel d'offres. Depuis quelques années les appels d'offres pluridisciplinaires pour ou compatibles avec la biologie des systèmes, se sont multipliés (programme PCV; PEPS et Prises de risque du CNRS; SYSBIO, SYSCOMM ou PIRIBIO de l'ANR...). C'est positif, mais les sommes mises en jeu dans ces programmes sont encore faibles au regard de ce qui est proposé en Angleterre, en Allemagne ou aux USA.

- Les approches de biologie synthétique soulèvent de nouveaux problèmes éthiques et philosophiques qui sont à la mesure des perspectives ouvertes...

Orientations/priorités de recherche

- La finalité de la biologie des systèmes rejoint la grande question biomédicale d'aujourd'hui: tirer parti de nos connaissances moléculaires d'aujourd'hui à des fins thérapeutiques demain, le plus efficacement possible. De ce fait, l'Inserm devrait naturellement jouer un rôle important dans la mise en place des structures scientifiques associées à la constitution de la biologie des systèmes à l'échelle nationale ou européenne, en collaboration étroite avec les disciplines qu'elle ne recouvre pas, au CNRS et à l'INRIA par exemple.

- Biologie des systèmes et biologie synthétique sont deux nouvelles approches complémentaires, et c'est donc leur développement conjoint qui devrait être favorisé.

- Comment favoriser le développement d'une multidisciplinarité forte, c'est-à-dire d'une transdisciplinarité? L'histoire montre qu'un rapprochement entre disciplines ne se fait jamais de manière globale, mais sur des systèmes particuliers. Il semble donc nécessaire de bien identifier les problèmes et les questions qui sont mûrs pour un rapprochement: « mûrs » signifiant dont la solution semble à la portée des technologies à la disposition des chercheurs, et d'un égal intérêt pour les partenaires de la collaboration.

- Il faut encourager la démarche d'individus originaux prêts à relever des défis et à travailler à l'interface de disciplines. Les développements transdisciplinaires sont souvent le fait, au moins dans une première étape, d'un petit nombre de personnes. Si on fait le parallèle avec l'émergence de la biologie moléculaire aux USA, les principaux moteurs ont été avant tout des individus. Pour permettre à quelques individus particulièrement innovants de « catalyser » l'émergence de nouveaux concepts, puis d'agréger autour d'eux d'autres scientifiques prêts à les suivre dans ces nouveaux défis, il est important qu'ils puissent évoluer dans un cadre de liberté et mener une réflexion sans frontières de disciplines

moyennant un budget raisonnable. Il faut donner les moyens pour encourager la créativité et prévoir une organisation qui soit compatible avec l'espace de liberté nécessaire.

- Du « pur mathématicien » au « pur biologiste », il faudra probablement encourager tout le spectre de compétences. L'excellence se définissant au regard de la question à résoudre, l'important est de créer les conditions d'un langage commun, d'une interaction fructueuse.

Il faudra donc encourager les formations susceptibles d'aider les étudiants à acquérir l'ensemble des « langues » dont ils auront besoin. Plus encore que dans les développements scientifiques internes à une discipline, les avancées seront surtout le fait de jeunes chercheurs, moins embourbés dans les barrières entre disciplines, et plus à même de maîtriser simultanément plusieurs disciplines. D'où l'effort nécessaire de mise en place de formations multidisciplinaires. Bien qu'en nombre limité, quelques formations qui mettent l'accent sur la multidisciplinarité sont apparues récemment (plusieurs formations se créent au niveau master, une seule Ecole Doctorale). Mais le flux d'étudiants reste faible. Il faudrait leur donner plus de lisibilité afin de préparer la masse critique de chercheurs qui sera nécessaire pour impulser ce nouveau champ de recherche.

- Ces enseignements doivent être directement associés à des travaux de recherche. Il s'agit donc d'enseignements mixtes, servant à la fois à la formation des entrants, et aux échanges entre chercheurs. Ce fut le cas des cours de Cold Spring Harbor qui réunirent les chercheurs du groupe du phage et les non-biologistes désirant découvrir cette nouvelle forme de biologie qui allait devenir la biologie moléculaire. C'est le cas plus récent de la compétition iGEM de biologie synthétique, où des équipes interdisciplinaires de jeunes étudiants (avant la thèse) présentent leurs résultats aux meilleurs chercheurs du domaine au MIT.

- C'est tout le parcours, depuis la formation jusqu'au recrutement qui doit être adapté au profil recherché. Il faut élargir l'exception et poser le problème du recrutement interdisciplinaire qui n'est pas adapté en France et est en décalage par rapport à ce qui se passe à l'étranger. Plus la granulométrie des disciplines de recrutement est fine (type CNU), moins on favorise l'interdisciplinarité. Pourquoi ne pas envisager de créer des commissions de recrutement ad hoc ? La communauté existe au niveau international, il serait souhaitable de s'appuyer sur les meilleurs experts internationaux si on veut recruter les meilleurs.

- Favoriser la création d'équipes regroupant des scientifiques de différentes disciplines. C'est ce que font ouvertement certains grands centres de recherches Américains et notamment le Center for Systems Biology d'Harvard. Le schéma organisationnel à envisager (avec les moyens nécessaires) devra créer le contexte expérimental propice aux échanges interdisciplinaires. Par exemple, créer un centre accueillant des petits groupes représentant les différentes disciplines, chacun réuni autour d'un porteur de projet (1 à 2 post-doc + étudiants en thèse) avec un financement substantiel dès le départ (1 million d'euros pour 5 ans). Ce centre pourrait prendre la forme d'un hôtel à projets, doté de toutes les infrastructures nécessaires. Il participerait au développement des plateformes technologiques robotisées intégrées, des méthodes d'analyses quantitatives et des outils de modélisation qui seraient ensuite disponibles pour l'ensemble de la communauté nationale et internationale. En associant quelques équipes pérennes et des équipes accueillies pour une période plus transitoire, ce centre pourrait contribuer à irriguer l'ensemble du pays, les jeunes équipes étant invitées à l'issue de leur séjour à s'implanter sur l'ensemble du territoire.

Propositions d'actions

- Former les plus jeunes à un monde ouvert, avec une culture de base épistémologique, une réflexion approfondie sur la philosophie des outils utilisés.

- Organiser des ateliers/écoles pratiques sur le modèle « Cold Spring Harbour ».

- Financer des stages de plusieurs mois pour les personnes qui veulent aller vers l'interdisciplinarité.
- Développer des plateformes robotisées permettant d'intégrer l'ensemble des technologies de biologie moléculaire, de microscopie, de microfluidique et de nanotechnologie pour produire des données quantitatives de très haute qualité en vue de leur modélisation.
- « Colorer » des CDD, des AVENIR/ATIP (sans limite d'âge), des bourses de thèse
- Adapter la durée de thèse, l'obligation pour une équipe de n'être affiliée qu'à une seule école doctorale, les modalités de recrutement (commissions ad hoc) aux contraintes particulières nées de la nécessaire interdisciplinarité sur des projets émergents.
- Militer pour l'obtention de financements correspondant aux différents cycles de vie des projets. Financements d'écoles d'été pour favoriser la naissance de projets (ANR ; organismes). Mise en place de financements spécifiques pour « l'amorçage » de projets innovants (ANR). Financements plus élevés et sur une période plus longue pour des projets plus matures (ANR puis ERC).
- Nécessité d'une pérennité des appels d'offre dans le domaine pour un effet incitatif et une meilleure lisibilité.
- Encourager la création de centres ou départements type « hôtel à projets » au sein desquels seront regroupées les plateformes technologiques ad hoc, plateformes d'émergence en général, plateforme pédagogique. La masse critique pourrait être créée en associant plusieurs équipes autour d'une ou deux thématiques de grande importance.
- Allouer des crédits spécifiques permettant des échanges durables et stables de chercheurs de différents niveaux sur quelques sujets de recherche stratégiques
- Créer des partenariats avec des centres internationaux de Systems biology pour faciliter la mobilité des chercheurs français et étrangers.
- Créer des subventions pour des initiatives de type iGEM pour mobiliser les chercheurs et les étudiants.
- Inciter les meilleurs chercheurs du domaine à s'impliquer dans l'enseignement (contrats d'interface) pour contribuer au développement de la biologie des systèmes.

Éléments pour un livre vert de la bioinformatique en France

Version du 29 avril 2009

Anita Burgun	EA 3888/ INSERM Rennes
Antoine de Daruvar	CBiB/ Université Bordeaux
Alain Denise	LRI-IGM/CNRS Orsay
Gilbert Deléage	INSB/CNRS Lyon
Christine Gaspin	BIA/INRA Toulouse
Claudine Médigue	LGC/CNRS et CEA Evry
Jacques Nicolas	Symbiose/INRIA Rennes
François Rechenmann	INRIA Grenoble
Marie-France Sagot	Univ Lyon1/INRIA Lyon
Sophie Schbath	MIG/INRA Jouy-en-josas
Denis Thieffry	TAGC/INSERM U928 Marseille
Yves Vandenbrouck	LBIM/CEA Grenoble
Alain Viari	Helix/INRIA Grenoble

Avant-Propos

Les opinions exprimées ici n'engagent que leurs auteurs. Elles résultent d'un certain nombre de discussions et souhaitent refléter de manière honnête les difficultés et les voies de développement possibles pour la bioinformatique. Elles n'ont pu cependant à ce stade faire l'objet d'une discussion large dans la communauté française et ne sauraient donc être représentatives de celle-ci. Notre souhait est que cette réflexion puisse contribuer à la rédaction d'un document stratégique inter-instituts, seul niveau selon nous où pourra être traité de manière valable cette mutation de grande ampleur que constitue l'apparition de la bioinformatique à l'intérieur de la biologie.

Nous restreignons le terme bioinformatique au domaine couvert par les revues *Bioinformatics* et *BMC Bioinformatics*. Il s'agit donc du développement de méthodes mathématiques et informatiques et d'algorithmes concernant l'analyse des génomes (assemblage, annotation, recherche de gènes, analyse d'épissage alternatif, d'EST et comparaison de génomes) ; l'analyse de séquences (alignement multiple, recherche de séquences ou de motifs dans les séquences, classification, prédiction de fonction ou de localisation, prédiction de sites fonctionnels) ; la phylogénie (procédures sur données moléculaires, modèles d'évolution, validation statistique, génétique des populations) ; l'analyse structurale (prédiction et comparaison de structures, docking, conception de protéines, prédiction de fonction) ; l'analyse des données d'expression (microarrays, EST, spectrométrie de masse, classifieurs, réseaux de régulation, annotation) ; la biologie des systèmes (modélisation des systèmes cellulaires, des cascades de signalisation, des réseaux d'interactions, des réseaux de régulation, des voies métaboliques ; modélisation de propriétés biologiques, conception de bases de données et outils de visualisation) ; fouille de données et de textes (extraction de connaissance à partir de textes, organisation et distribution de données, applications en biologie moléculaire et sur des données cliniques ou épidémiologiques) ; les bases de données et ontologies (entrepôts de données, services Web, intégration de bases, ontologies biologiques).

Enjeux et défis de la bioinformatique pour la biologie

L'enjeu majeur de la bioinformatique actuellement est d'assister le biologiste, l'agronome ou le médecin dans la modélisation et la compréhension au niveau moléculaire d'un cas particulier de comportement qu'il observe. Les premières applications en santé concernent le diagnostic personnalisé et donc le traitement personnalisé.

Du point de vue de la connaissance, il y a l'opportunité de disposer d'un cadre rationnel pour expliquer les grands équilibres physiologiques et leurs déplacements au sein des cellules, jusqu'au niveau moléculaire, en élucidant les différents types d'interaction qui interviennent entre les éléments cellulaires et avec l'environnement. Les notions de robustesse et de régulation se formalisent dans différents cadres. Elles permettent d'espérer à plus long terme d'effectuer un contrôle stable, voire une réparation des dysfonctionnements du vivant, avec en particulier en santé un impact certain de rapprochement de la médecine et de la biologie.

Les sources de connaissance du vivant se multiplient. D'une part on peut maintenant envisager de disposer d'un large panel de variations d'individus pour les organismes modèles, d'autre part on commence à pouvoir synthétiser à partir de briques de base des fonctions biologiques de plus en plus complexes au sein d'organismes artificiels. Une nouvelle révolution biotechnologique est en cours, qui permettra à terme une maîtrise des procédés industriels du vivant sans commune mesure avec les réacteurs enzymatiques actuels. Les questions les plus fondamentales de la biologie comme l'étude de l'origine de la vie sur Terre sont complètement renouvelées par ces apports.

Les défis scientifiques sont multiples et nous listons dans la section suivante quelques actions possibles, à court ou à long terme. En résumé, la masse d'informations à traiter, qui comprend des données mais aussi des connaissances pose des problèmes classiques de gestion et d'analyse de données qu'on retrouve par exemple dans la gestion des informations sur le Web (indexation, distribution de données) ou sur le traitement de données en biologie en général (analyse statistique, normalisation et ontologies) et des problèmes algorithmiques renouvelés, qui concernent principalement le traitement de séquences et l'optimisation combinatoire. La modélisation est également au cœur des problématiques de recherche dans ce domaine. Les difficultés proviennent du faible niveau de détail des données qui impose le plus souvent une approche de modélisation qualitative et ne permet pas d'accéder à une dynamique fine des phénomènes observés ; elles proviennent également de la complexité des mécanismes biologiques et l'aspect multi-échelle des systèmes.

Prospective de recherche : quelques thèmes à fort potentiel

L'extraordinaire diversité observée à tous les niveaux des organismes vivants provient plus de la combinatoire des interactions spatiales et temporelles entre leurs éléments et avec leur environnement que de la diversité même de ces éléments. L'aide à la compréhension des interactions de toute nature sera donc au cœur de la bioinformatique.

- **Intégration de bases de données.** La première conséquence de la multiplicité des informations à traiter est l'existence d'un grand nombre de bases de données dans le domaine (une nouvelle revue a été lancée par Oxford University Press. pour prendre en compte cette explosion des sources de données). Un effort certain doit être poursuivi pour résoudre les multiples problèmes associés : interopérabilité, standardisation, distribution, intégration via un contrôle sémantique (ontologies), visualisation,...

- **Banques de données publiques en santé :** l'accès à des données originales sur des patients mérite une attention particulière. Il est actuellement très difficile d'obtenir ces données pour des recherches méthodologiques, ce qui freine la recherche dans le domaine. Il serait utile d'avoir une entité centralisatrice des données en France, chargée des problèmes de protection de l'anonymat et de diffusion générale de ces données auprès des centres de recherche.

• **Recherche avancée dans les banques de séquences.** Le programme de comparaison de séquences Blast est le couteau suisse du biologiste pour donner du sens à une nouvelle séquence, auquel on adjoint en général un navigateur spécialisé sur les génomes pour avoir accès aux annotations des environnements de séquences similaires. L'augmentation du nombre de génomes connus et de séquences d'une part et des modèles connus associés aux annotations d'autre part permet d'envisager une recherche plus fine dans les banques prenant en considération toutes les connaissances disponibles et pas simplement la séquence. Des résultats de type Blast peuvent être grandement raffinés par la prise en compte des modèles liés aux annotations (e.g. sites actifs de protéines, répétitions...). Dans la foulée des comparaisons de séquences à l'échelle génomique, l'un des enjeux principaux de l'analyse de séquences aujourd'hui porte sur la localisation et la caractérisation des nombreux éléments de régulation dispersés dans le génome et généralement moins bien conservés que les séquences codantes. Plusieurs laboratoires français sont très actifs dans le domaine.

• **Prédiction de structures** : La France a des atouts certains et pourrait être très visible, mais il faut une fédération d'équipes pour un projet national ambitieux. Il y a de quoi faire sur le monde des petits ARN. Il y a une compétition internationale sur la prédiction des structures de protéines, CASP.

• **Prédiction de fonctions** : C'est l'aspect sémantique de biologie. De manière liée au domaine précédent, la prédiction de fonctions pour des ARN ou des protéines fait intervenir une analyse structurale de ces molécules, mais également d'autres aspects qui concernent en particulier la phylogénie, l'aspect modulaire des molécules et les interactions qu'elles partagent entre elles. Le but global est de réconcilier des phénotypes observés au niveau macroscopique avec les phénotypes analysés au niveau moléculaire. On doit favoriser des études intégratives dans ce domaine. La prédiction d'aspects épigénétiques (méthylation d'ADN), dont on sait maintenant toute l'importance dans les processus cancéreux, émerge à ce domaine. On doit y mettre également la prédiction d'interactions et celui de la modélisation dynamique des interfaces entre molécules (docking...), un champ important pour les laboratoires pharmaceutiques.

• **Mise en correspondance Images/données génomiques.** Il y a moyen de construire des projets ambitieux où les aspects phénotypiques sont apportés par des images, qui apportent une contrepartie à la finesse des données génétiques. On pense en particulier aux applications santé (couplage RMN / SNPs par exemple) mais aussi en agronomie (mieux prendre en compte les QTL par exemple). Ceci nécessiterait de renforcer la communauté analyse de données car il semble qu'il y ait un appauvrissement très net de la recherche en France dans ce domaine.

• **Métagénomique.** L'interaction des organismes vivants avec leur environnement au sein de niches écologiques commence à être abordée au niveau des variations du patrimoine génétique de populations dans leur ensemble. L'analyse de communautés microbiennes est un challenge pour lequel les données sont produites, le potentiel est important en terme biotechnologique ou de santé (en lien avec qui elle de problématiques environnement, nutrition, prophylaxie), mais où les questions de recherche restent peu définies. La notion de fonction y est abordée au niveau d'une population entière, dans un environnement bien spécifique (sources thermales, tube digestif, sphère buccale...) et les phénomènes observés sont par nature multi-échelle. Il y a de quoi monter des projets d'envergure impliquant les instrumentations de séquençage intensif, mais en prenant soin de mettre la modélisation en avant par rapport à l'expérimentation.

• **Analyse des variations génétiques humaines.** Le consortium « 1000 genomes » est en train de produire des données de variations individuelles massives avec le séquençage du génome d'environ 1200 personnes. Les défis restent énormes pour d'abord repérer les

variations ponctuelles (SNP) ou plus structurées (nombre de copies, indels, inversions), puis reconstruire les haplotypes et mettre en place des analyses de liaisons génétiques à cette échelle.

- **Environnement de programmation pour des modèles de dynamique cellulaire.** Ceci concerne un spectre large d'applications allant du métabolisme bactérien au cancer. Le résultat visible pourrait être une plate-forme de modélisation de la dynamique de réseaux d'interaction intégrant différentes fonctionnalités : notion de module/sous-modèle, recherche de modules connus dans des bases de données, leur couplage, leur hiérarchisation, leur paramétrage, leur analyse et réduction. D'un point de vue théorique, on peut rattacher également à ce domaine des études sur l'auto-organisation, et le traitement de l'information dans les systèmes vivants.

- **Raisonnement automatique sur des modèles d'interaction.** Pouvoir confronter facilement des données d'expression et d'interaction observées dans un état stable d'un système à un modèle hypothétique décrivant les métabolites et les mécanismes qui les lient reste un besoin majeur, à des fins de diagnostic, d'explication et de prédiction. Il faut comprendre d'une part les équilibres d'autre part les changements d'équilibres qui interviennent au sein des cellules. Ce champ d'application a un intérêt large pour les recherches en représentation des connaissances et raisonnement automatique

- **Spécialisation de modèles et pharmaco-génomique.** La médecine personnalisée passera par l'établissement de diagnostics et propositions de traitement spécialisés à partir d'observations génomiques, transcriptomiques, protéomiques et métabolomiques sur le patient. Cela suppose de pouvoir adapter un modèle générique de métabolisation des médicaments en fonction de telles données, avec la perspective à long terme de relier ce modèle un modèle de fonctionnement ou de dysfonctionnement de l'organe étudié.

- **Rechercher des couplages forts modélisation/ expérimentation** où la modélisation dirige l'expérimentation sur un plateau technologique donné. Avec des données en nombre limité par rapport aux modèles possibles, il faut favoriser l'objectif d'exploration et sélection des modèles en action directe sur l'expérimentation. La démarche actuelle production/analyse de données,/modélisation est une voie trop limitée, inefficace. La biologie synthétique, par l'ingénierie de parties de systèmes vivants contrôlées, est une source utile de maîtrise de la complexité inhérente à la biologie systémique. Elle suppose le développement de véritables bibliothèques de composants standardisés, interchangeables et assemblables qui permettront d'imposer plutôt que subir bon nombre de paramètres dans les expérimentations. Il faudrait coupler son développement autour de concepts correspondant aux difficultés rencontrées par les modélisateurs sur des cas réels. Par exemple, les mécanismes de développement du VIH pourraient être abstraits en quelques fonctions simulées sur des systèmes synthétiques, en complément et à la suite des approches de simulation *in silico*. Les applications concerneront aussi bien le domaine de la santé que de l'agronomie (médicaments ou nutriments «intelligents», à effet contrôlé spatialement ou temporellement (rythmes circadiens...)). Enfin, le développement de laboratoires sur puces intégrant robotisation, miniaturisation et modélisation devrait permettre le même type de simplifications utiles.

Les métiers de la bioinformatique

Par essence, la bioinformatique est une thématique de recherche pluridisciplinaire. S'il reste difficile de répondre à la question « un bioinformaticien est-il un biologiste informaticien ou un informaticien biologiste ? », on sent bien que celui qui concevra un modèle, une méthode, un logiciel, un système d'informations sera plus proche des mathématiques/informatique que

celui qui en sera l'utilisateur, ce dernier étant plus proche de la biologie/biochimie. Les séparations nettes s'estompent au niveau des thèses mais les réflexes protectionnistes font encore des ravages.

Sans s'attarder sur la définition du mot « bioinformatique » et sans rentrer dans le débat « bioinformatique : thématique de recherche ou discipline ? », nous considérons ici - comme il est usuel de le faire dans la communauté française - sous un même chapeau les définitions liées aux termes anglo-saxons « Bioinformatics » et « Computational Biology ». Nous différencierons ici les métiers d'ingénieurs et de chercheurs dans un cadre académique.

Le chercheur en bioinformatique

Le chercheur/enseignant-chercheur en bioinformatique vient d'horizons divers. Son objectif est, par essence, la production voire l'adaptation de modèles et de méthodes en vue de répondre de manière efficace et pertinente à une question d'intérêt en biologie. Il peut s'agir tout aussi bien de la création (collecte et structuration) de données originales (bases de données en général) offrant une valeur ajoutée reconnue. Au plan des compétences, un continuum réel existe dans la diversité des disciplines investies : mathématiciens, biomathématiciens, physiciens automaticiens, informaticiens, biologiste computationnel, bio-analyste...

L'ingénieur en bioinformatique

L'ingénieur bioinformaticien accompagne la recherche. Proche des informaticiens ou des mathématiciens, l'ingénieur valorise généralement les développements de la recherche par des logiciels et/ou de la formation. Il est, par essence, informaticien, statisticien,... Des connaissances en biologie seront un « plus ». Proche des biologistes, l'ingénieur bioinformaticien valorise la recherche en biologie par la création de bases de données originales qui seront mises à disposition de la communauté scientifique, par l'enchaînement, l'interfaçage et la mise en œuvre d'outils adaptés à une question d'intérêt. Il est essentiel pour lui de maîtriser la question biologique d'intérêt afin d'apporter des réponses pertinentes en terme de logiciels mis à disposition ou mis en œuvre. On peut considérer ici qu'une réelle double compétence constitue un vrai avantage. Ces dernières années, l'arrivée massive des données et leur analyse à grande échelle ont rendu nécessaire la mise en place de « plateaux » et « plateformes » de bioinformatique axées sur la mise en place de ressources et de compétences adaptées aux traitements à grande échelle en vue de l'accompagnement des projets de biologie. Outre les deux profils déjà avancés, l'ingénieur de plateforme investit aussi sur les aspects techniques liés à la grande échelle dans la mise à disposition de ressources (stockage, distribution des calculs, mise à jour des banques,...)

Recherche en Bioinformatique, quelle organisation, quels moyens ?

La communauté de recherche en bioinformatique.

La recherche en bioinformatique s'effectue dans nombre d'organismes de recherche : universités, CNRS, INRA, INRIA, INSERM, CEA, Institut Pasteur, Institut Curie, etc. Le GdR de Bioinformatique Moléculaire (www.gdr-bim.u-psud.fr) fédère un grand nombre des équipes de cette communauté, dans les différentes disciplines : Biologie, Informatique, Mathématiques, Physique principalement. Il rassemble environ 100 équipes, totalisant plus de 1000 chercheurs et enseignants-chercheurs dont environ la moitié sont statutaires, les autres étant des doctorants et post-doctorants.

Le GdR dispose en son sein d'un conseil scientifique et d'un comité exécutif pluridisciplinaires et pluri-instituts. Ses objectifs sont les suivants :

- Favoriser les rencontres et les synergies entre les différentes disciplines concernées (biologie, informatique, mathématiques, physique) afin de permettre l'émergence de projets de recherche pluridisciplinaires à l'échelle nationale et européenne.
- Contribuer à la réflexion sur la politique scientifique à mener en bioinformatique moléculaire à moyen et à long terme, dans le contexte international. A ce titre, le GdR est un interlocuteur privilégié du CNRS quant à ce qui touche la recherche en bioinformatique.

La communauté du GdR a entamé une réflexion sur les perspectives et les besoins de la communauté de recherche en bioinformatique en France. Elle est prête à continuer, en collaboration avec d'autres instances.

Les besoins de la communauté

Le besoin en chercheurs et ingénieurs aux interfaces est crucial. Pour de réelles interfaces, il faut veiller à atteindre une "masse critique" en ce qui concerne l'investissement de part et d'autre dans la collaboration de recherche.

L'interdisciplinarité est souvent mise en avant de façon positive dans la politique scientifique actuelle. Toutefois, il y a un réel problème de reconnaissance de l'activité pluridisciplinaire des chercheurs, en particulier des jeunes, dans des commissions d'évaluation et de recrutement qui sont, pour la plupart, disciplinaires. Il est donc nécessaire de soutenir la pluridisciplinarité dans les instances, en particulier de conserver et généraliser les commissions pluridisciplinaires (recrutement, évaluation, attribution des moyens, allocations de thèse...). On voit la difficulté de l'exercice : une commission interdisciplinaire a été créée en 2000 par exemple au CNRS pour des concours de recrutement de CRs et DRs en modélisation de systèmes biologiques et en bioinformatique dont les membres élus ou nommés peuvent provenir de pas moins de 11 sections du comité national, avec des critères d'évaluation extrêmement variables d'une discipline à l'autre. Un mathématicien ainsi volontairement ignorera les facteurs d'impacts et autres indices qui sont utilisés couramment en biologie. Le problème perdure ensuite pour le suivi de carrière. La reconnaissance des spécificités et problèmes de ces métiers d'interface nécessite une masse critique qui n'est pas atteinte mais aussi sans doute un travail de pérennisation de commissions avec des critères d'évaluation partagés entre les instituts.

La clé de l'évolution est la formation, incluant la formation continue, très insuffisamment développée, et les universités peuvent également jouer un rôle centralisateur utile face à la disparité de fonctionnement des instituts. La bioinformatique étant jeune et en développement rapide, un niveau élevé de la formation permet de favoriser l'approfondissement ultérieur des connaissances et du savoir-faire des étudiants en fonction des avancées de la recherche pour les uns (parcours recherche) et de l'adaptation aux besoins des entreprises pour les autres (parcours professionnalisant). Les compétences interdisciplinaires requises sont à la frontière de la Biologie, de l'Informatique et des Statistiques. Elles impliquent le recours à une démarche de modélisation et de formalisation de systèmes complexes, en alliant les concepts des différentes disciplines en jeu et la connaissance des technologies haut débit en biologie moléculaire. La bioinformatique devrait également être enseignée systématiquement en L3 dans toutes les formations de biologie et être proposée en option pour les cursus math, info, physique... Tout laboratoire de biologie devrait recruter au moins un technicien en bioinformatique.

Les expériences de biologie à haut débit génèrent des données de plus en plus nombreuses et hétérogènes, et cela sera appelé à augmenter drastiquement dans les prochaines années. Les biologistes se trouvent démunis devant les problèmes de stockage, de gestion et d'analyse de ces données. Dans ce contexte, il y a un réel besoin d'ingénieurs permanents (pour travailler dans la durée) en bioinformatique et biomathématiques. Le besoin en

ingénieurs est crucial aussi pour les équipes de (bio)informatique/(bio)mathématiques qui développent des méthodes et algorithmes pour la bioinformatique. Dans ce domaine la visibilité passe en grande partie par le développement et l'accessibilité des outils logiciels au niveau international. Le rôle des plateformes de bioinformatique peut être essentiel pour couvrir ces besoins, en liaison étroite avec les équipes de recherche.

Enfin, la communauté ne se sent pas reconnue dans les appels ANR, bien que certains projets de bioinformatique aient été sélectionnés dans les appels "blanc", "masse de données", "calcul intensif" par exemple. En 2007, un appel en « Biologie des Systèmes » est venu compléter ces appels plus larges, suivi par un appel bilatéral sur le même thème en 2008. En 2009, un déplacement thématique a été opéré vers les « Systèmes Complexes » en général, des sciences physiques aux sciences humaines, y compris la biologie, l'agronomie, l'environnement et la santé. La communauté continue à ressentir le besoin d'un appel interdisciplinaire plus spécifique, aux interfaces biologie/informatique/mathématiques.

Plateformes de bioinformatique, quelle organisation, quels moyens ?

Les plates-formes (PF) de bioinformatique fournissent un service aux chercheurs en biologie pour les accompagner dans la réalisation de leurs projets. Alors que l'Institut Européen de Bioinformatique (EBI), grand centre de ressources généralistes, offre principalement des services à travers des accès anonymes génériques, les PF de bioinformatique ont vocation à faciliter l'accès et l'utilisation des ressources (données et logiciels) et constituent un réseau d'experts locaux interlocuteurs des utilisateurs biologistes et médiateurs entre chercheurs de disciplines différentes. Pour répondre aux besoins des biologistes, les outils développés s'appuient nécessairement sur les travaux de recherche et, dans ce sens, les notions de «service» et «recherche» sont indissociables. Les PF de bioinformatique fournissent aussi des ressources informatiques, du conseil et de la formation.

Introduction au réseau ReNaBi

Depuis la fin de l'année 2004 les PF de bioinformatique sont regroupées dans une structure de concertation et de coordination, le réseau ReNaBi (Réseau National de Bioinformatique). En Avril 2009, le réseau fédère 13 plates-formes « RIO/IBiSA », 6 d'entre elles participant aussi au projet transverse GRISBI (GRId Support for Bioinformatics) labellisé IBiSA en 2008. Le réseau ReNaBi a pour objectif de favoriser la coordination de l'activité des plateformes pour mieux répondre aux besoins des équipes de recherche en biologie à l'échelle nationale. Les animations du réseau assurent le transfert des savoirs faire entre les PF et les interactions avec la communauté des utilisateurs (diffusion des connaissances et collecte des besoins). Les besoins annuels des PF bioinformatiques en équipements ne sont pas élevés (un budget de 1,5 à 2 M€ est suffisant pour l'ensemble des PF). Contrairement aux autres domaines technologiques couverts par le GIS IBiSA, les développements méthodologiques et les prestations en bioinformatique nécessitent avant tout des moyens en termes de ressources humaines. Les modalités de soutien proposés par le GIS IBiSA, concentrées sur l'acquisition et le déploiement d'équipements lourds, sont donc mal adaptées aux besoins des PF de bioinformatique.

Propositions pour une nouvelle organisation de ReNaBi

Une nouvelle organisation du réseau ReNaBi est en train de se mettre en place afin de répondre aux objectifs suivants :

- assurer une meilleure visibilité de l'infrastructure vis-à-vis des tutelles et une meilleure visibilité de l'offre de services et de compétences vis-à-vis des laboratoires utilisateurs ;

- associer plus largement l'ensemble des acteurs qui contribuent au développement et à la mise à disposition des ressources bioinformatiques ;
- conforter le réseau en tant qu'interlocuteur vis-à-vis des partenaires européens pour favoriser la contribution nationale à l'effort de structuration de l'infrastructure bioinformatique européenne.

Afin de favoriser la structuration de pôles de taille visible et en nombre limité, les PF actuelles réfléchissent à des regroupements géographiques qui devraient déboucher sur un ensemble d'environ 8 PF assurant chacune une coordination à l'échelle d'un territoire régional ou interrégional. Ces PF auraient vocation à obtenir une labellisation du GIS IBI SA. ReNaBi se propose également de mettre en place la structuration et l'animation de domaines thématiques, avec l'objectif d'afficher de façon claire les ressources et les compétences disponibles afin d'orienter au mieux les biologistes. Ces domaines couvriraient notamment : la (meta)génomique, la génomique fonctionnelle (outils informatiques pour le traitement des données « omics »), la bioinformatique structurale, l'évolution et la biodiversité, la biologie des systèmes, la bioinformatique médicale, et les bases de données spécialisées. Pour rendre visible cette structuration, un effort particulier doit être réalisé en terme de communication : cela nécessite l'affectation d'un «webmestre» dédié.

Au-delà des PF qui constituent aujourd'hui le réseau ReNaBi dont la structuration répond à la « Charte des plates-formes de recherche en sciences du vivant », il existe de nombreux acteurs, le plus souvent au sein des équipes de recherche, qui développent des méthodes et offrent un accès à de nouveaux outils pour le traitement des données biologiques. L'ouverture du réseau est indispensable, afin de rassembler à la fois les PF et ces structures plus petites, de façon à diffuser les méthodologies, à échanger des pratiques, à harmoniser des procédures, à former du personnel, etc. Ces structures trouveraient naturellement leur place dans l'animation et le fonctionnement des domaines thématiques.

Pour favoriser la participation nationale à l'effort de structuration de l'infrastructure bioinformatique européenne (cf. projet ELIXIR), le réseau ReNaBi doit être identifié en tant qu'interlocuteur et donc clairement mandaté pour cela par ses tutelles.

Structure, fonctionnement et moyens

Afin de conférer au réseau une nécessaire légitimité, ReNaBi doit être piloté par un bureau composé de membres désignés par les tutelles. Ces membres seront d'une part des représentants des plateformes du réseau dont les compétences devront couvrir les différents domaines thématiques, et d'autre part des biologistes expérimentalistes, utilisateurs des ressources («end-users»). Le bureau désignera en son sein le responsable de ReNaBi et devra pouvoir définir de façon autonome les modalités de fonctionnement du réseau : interaction avec IBI SA, structuration des domaines thématiques, dialogue avec des instances internationales, etc. Pour cela, le réseau doit disposer d'un budget propre et un rapport d'activité annuel, à la fois scientifique et financier, sera produit à destination des tutelles.

Quelques soient les efforts de structuration entrepris, les PF doivent être dotées de ressources humaines pérennes (statutaires) et non pas fonctionner en s'appuyant principalement, comme c'est le cas aujourd'hui, sur des CDDs qui ne permettent pas de stabiliser l'expertise et le savoir faire.

Pour répondre aux attentes des utilisateurs, ReNaBi doit pouvoir soumettre 2 types de demandes :

1) Pour les PF labellisées, des demandes d'équipement de fonctionnement (principalement sous forme de CDD) et des postes statutaires. 3 à 5 ETP sont nécessaires pour assurer le fonctionnement d'un seul site selon que l'infrastructure informatique est prise en charge ou non par la plateforme bioinformatique. Les organismes de tutelle s'engagent à soutenir ces plateformes dans leur fonctionnement.

2) Pour le soutien aux domaines thématiques le financement de projets scientifiques transverses (équipement, fonctionnement / CDD) dont les bénéficiaires pourront être non seulement les PF mais aussi tous les acteurs pouvant contribuer à un projet.

Quelle contribution nationale à l'infrastructure bioinformatique européenne ?

ELIXIR (<http://www.elixir-europe.org/>)

Le projet européen ELIXIR, financé dans le cadre du FP7, correspond à une des priorités définies en 2006 dans la feuille de route ESFRI qui proposait la construction d'une infrastructure européenne basée sur une mise à niveau substantielle de l'Institut Européen de Bioinformatique (EBI) et centré sur la question des bases de données. ELIXIR a démarré fin 2007 et est coordonné par la directrice de l'EBI, Janet Thornton. Comme pour les autres projets ESFRI, il s'agit d'une phase préparatoire dont l'objectif est de proposer un modèle organisationnel et économique d'infrastructure dont le financement devra être assuré par les états et non pas au niveau européen. Le projet s'appuie sur un consortium qui rassemble 32 membres (ministères, organismes de recherche, universités, instituts et agences de financement) dont 4 français : l'INSERM, l'INRA, l'INRIA et l'Université de Bordeaux.

Périmètre et organisation de l'infrastructure bioinformatique européenne

Du fait des termes figurant dans la feuille de route ESFRI, le projet ELIXIR a été initialement conçu pour assurer une source durable de financements supplémentaires nécessaires au maintien des bases de données principalement à l'EBI et secondairement de façon distribuée à travers l'Europe. Le modèle initial, très fortement centré sur l'EBI a été progressivement remis en question par les conclusions des différents groupes de travail mis en place au sein d'ELIXIR et du fait des exigences formulées par les états soucieux de ne pas mettre en place un deuxième canal de financement pour l'EBI qui est déjà financé à travers la contribution des états via l'EMBL. Le modèle en cours d'élaboration devrait être de nature distribuée et dépasser le cadre strict des bases de données. Cette évolution correspond aux attentes de la communauté nationale telles qu'elles se sont exprimées au cours des différentes réunions et échanges organisés sur le sujet au cours des 18 derniers mois.

Schématiquement, l'infrastructure devrait couvrir à la fois les collections de données biomoléculaires et les moyens de les déployer et de les exploiter. Il s'agirait d'un réseau de nœuds construit autour d'un « hub » localisé à l'EBI et responsable de la coordination technique globale. Dans ce modèle un nœud devra être (ou être représentée par) une entité légale habilitée à gérer des moyens et capable de s'engager à fournir et maintenir dans la durée un ou plusieurs composants de l'infrastructure. Ces composants pourraient être une ou des collections de données, des moyens de déployer ou permettre l'accès / l'exploitation de ces collections y compris par la définition de standard et/ou l'offre de formation. Dans ce modèle, un nœud recevrait un financement à travers un pot commun après évaluation et avis d'un comité scientifique européen. Ce financement compléterait les financements locaux ou nationaux dont le nœud bénéficierait par ailleurs.

Structuration de nœuds pour l'infrastructure européenne

L'analyse du site de la revue Nucleic Acid Research consacré aux Bases de Données biomoléculaires permet de mesurer la richesse de la production nationale. Il s'agit le plus souvent de ressources spécialisées initialement développées par des équipes de recherche dans le cadre de projet nationaux ou européens et qui doivent ensuite être maintenues dans la plupart des cas sans soutien spécifique. Quelques unes de ces bases ont cependant réussi à acquérir une forte reconnaissance et une visibilité internationale indiscutable (par exemple IMGT, une base de données intégrant l'essentiel des informations disponibles sur les gènes et protéines du système immunitaire, ainsi que de leurs nombreux variants) qui en font d'excellents candidats en tant que composants de l'infrastructure européenne qui se dessine. Il existe cependant des domaines où des efforts de mise en commun des

ressources et des savoirs faire doit être engagée pour structurer de tels composants. C'est le cas entre autre dans le domaine de la génomique des plantes, de la génomique des animaux d'élevage, de la génomique des microorganismes, des ARN non codant, des familles de gènes ou encore de la Glycobiology.

A coté des bases de données, la communauté bioinformatique nationale produit des méthodes et outils performants qui permettent l'accès et l'analyse des données. Une place significative peut légitimement être revendiquée à l'échelle européenne dans des domaines tels que la phylogénie (par exemple PhyML, une référence internationale largement reconnue), la biologie structurale, la modélisation des réseaux de régulation, la détection des d'ARN non codant ou encore de la Cheminformatics. Là encore une offre de service structurée pourrait faire l'objet de propositions pour la future infrastructure. La partie exploitation des contenus mériterait de fait une réflexion plus approfondie de notre communauté, en lien avec d'autres structures comme celles qui existent autour des ressources biomédicales (essais cliniques, tumorothèques...). A coté de ces ressources, il existe différents projets qui correspondent aux attentes définies dans ELIXIR. C'est le cas notamment de la plateforme sans mur « GRId Support for Bioinformatics » (GRISBI) issue du réseau ReNaBi et qui vise à mutualiser les moyens de calcul et de stockage pour la bioinformatique ou encore du projet « Standard based Infrastructure with Distributed Resources » (SIDR) lancé récemment par le CNRS pour assurer le stockage, l'indexation et l'exploitation des jeux de données expérimentales.

Dans ce contexte, une structure telle que le réseau ReNaBi, qui est l'interlocuteur naturel d'un projet tel qu'ELIXIR, peut et doit jouer un rôle majeur pour favoriser la contribution nationale à l'Infrastructure européenne.

Quid des relations avec l'industrie et de la valorisation ?

L'activité de recherche en bioinformatique produit des logiciels, des bases de données, ainsi que des connaissances méthodologiques. Chacun de ces produits appelle des politiques de valorisation adaptées.

Trois acteurs sont susceptibles d'être concernés dans ce processus de valorisation : les équipes de recherche, les plates-formes et les entreprises de bioinformatique.

Logiciels

La valorisation des logiciels bioinformatiques ne diffère pas radicalement de celles des autres logiciels. Il faut cependant souligner que de très nombreux logiciels de bioinformatique sont accessibles sur Internet, que ce soit à travers leur code, source ou exécutable, qu'à travers des web services.

Les entreprises qui souhaitent distribuer des logiciels de bioinformatique doivent donc faire face à cette « concurrence » et proposer des valeurs ajoutées convaincantes. Ce peut être l'ajout d'interfaces qui en facilitent l'utilisation, en particulier pour la visualisation et l'interprétation des résultats. Mais ce peut être aussi, et surtout, l'intégration des méthodes au sein d'une même suite qui prenne en charge les problèmes d'interopérabilité. En effet, si l'accès à un logiciel sur Internet est immédiat, il est rare qu'il offre seul la solution d'une problématique complexe. Celle-ci nécessite que soient combinées, en des séquences plus ou moins complexes, des méthodes différentes. La disponibilité au sein d'une même plateforme des différentes méthodes requises augmente considérablement le confort d'utilisation, réduit les erreurs de transcription des résultats de l'une vers les entrées de l'autre, et permet la gestion de cahiers de laboratoire numériques.

Dans ce contexte, on peut considérer que la meilleure voie de valorisation des logiciels issus de la recherche en bioinformatique est de les mettre à disposition accompagnés d'une licence publique (par exemple la licence LGPL). Les entreprises sont alors en mesure de les

proposer à leurs clients en y adjoignant si nécessaire des interfaces et des visualisateurs appropriés et en les intégrant dans des suites plus vastes. Ce transfert peut s'inscrire dans un partenariat plus large entre l'équipe de recherche et l'entreprise.

Bases de données

Les bases de données constituent le deuxième volet de la bioinformatique. Leur valorisation est beaucoup plus problématique que celle des logiciels, car leur maintenance (ou « curation ») ne peut souvent être assurée que par les experts du domaine concerné, alors que leur valeur commerciale n'est pas toujours avérée.

Certes, des bases de données font bien l'objet d'activités commerciales, mais il s'agit de bases dont le domaine d'intérêt est assez large, par exemple sur les réactions et voies métaboliques ou plus largement encore les liens génomes – protéomes – métabolomes pour des organismes spécifiques. Le problème se pose pour des bases plus spécialisées, tout à fait pertinentes, dont la conception répond à une problématique de recherche assez ciblée, souvent en amont des préoccupations industrielles.

Les équipes de recherche sont donc confrontées à une situation délicate. La collecte et l'organisation de données au sein de bases adéquatement structurées est désormais à la base de toute recherche biologique comparative. Mais peupler une base de données ne revient pas à y déverser les données issues des dispositifs d'analyse (séquenceurs, puces à ADN, spectromètres, etc.). Les données doivent être croisées, vérifiées, corrigées, et ce en s'appuyant sur une expertise du domaine et de leurs sources. Il convient de noter en particulier que, outre les dispositifs susnommés, la littérature reste une source de données importante dont l'exploitation est encore, malgré les tentatives de fouille de textes, le fait de lecteurs humains compétents.

Or, si la base qui résulte de ces efforts de « curation » est critique pour la problématique de recherche qui en a justifié l'élaboration, elle n'a pas obligatoirement une valeur commerciale avérée. Dans ces conditions, il est difficile de la transférer à une entreprise qui poursuivrait ce travail d'entretien. À l'inverse, les laboratoires académiques peuvent rarement se permettre d'affecter sur le long terme les ressources humaines requises.

Par contre, les plates-formes sont susceptibles de rassembler autour d'elles et de mutualiser les ressources nécessaires.

Connaissances méthodologiques

Disposer de méthodes faciles à mettre en œuvre et de données de qualité ne suffit évidemment pas pour mener une analyse pertinente de données biologiques. Déterminer la ou les bonnes méthodes, fixer les valeurs de leurs paramètres, évaluer les résultats produits, et réitérer éventuellement jusqu'à l'obtention de résultats jugés pertinents : tout ceci nécessite des connaissances méthodologiques précieuses, dont l'acquisition et la maîtrise résultent de l'expérience et de la compréhension profonde des méthodes impliquées.

La première valorisation de ces connaissances est évidemment la publication des analyses effectuées. Mais elle se réalise également lors du conseil prodigué aux utilisateurs des plates-formes, qui peuvent, à la suite, mettre en œuvre de façon autonome les méthodes appropriées.

Les entreprises de bioinformatique ont également besoin de ces connaissances méthodologiques, parfois très spécialisées et très innovantes. Il conviendrait donc d'encourager l'activité de conseil auprès de ces entreprises, là encore au sein de partenariats bénéfiques aux deux partis.

Des relations plateformes-industrie

Les services des plateformes de bioinformatique peuvent intéresser des clients industriels sur des bases de données ou des logiciels innovants. Un meilleur transfert des résultats de thèse pourrait être organisé au niveau des instituts avec des appels d'offre sélectionnant les projets les plus prometteurs et affectant des moyens de développement. La labellisation ISO 9001 pour les PF majeures est aussi un point de passage utile pour cela. Au-delà, ce travail sur les procédures qualité présente l'avantage indéniable d'une meilleure gestion dans la durée des compétences sur contrat court qui assure le fonctionnement au quotidien des plates-formes.

A l'inverse, les plates-formes n'ont pas vocation à résoudre tous les problèmes d'ingénierie informatique, par contre elles peuvent servir de point d'entrée pour des services négociés de manière nationale auprès d'industriels. Ceci devrait favoriser la professionnalisation des services avec l'avantage de renforcer le tissu des entreprises travaillant dans le secteur et la qualité des outils mis à disposition des chercheurs.

Le muscle squelettique

Chez les vertébrés, le muscle squelettique est le plus gros organe du corps. Chez l'Homme, il représente 45% de la masse corporelle d'un individu moyen. Outre sa fonction dans la production de mouvement (locomotion, respiration, déglutition, vision...), il constitue le principal organe consommateur d'énergie et de nutriments et produit des signaux endocrines vers le reste de l'organisme. Le muscle squelettique joue donc un rôle crucial dans l'homéostasie.

Par ailleurs, le muscle squelettique des animaux d'élevage est à l'origine de la viande que nous consommons.

Etant donné la variété de ses fonctions, le muscle squelettique est à l'origine de nombreuses (300) pathologies proprement musculaires telles que les myopathies et les myasthénies, mais il joue également un rôle important dans les principales pathologies du monde occidental comme le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et l'obésité.

Enfin, le muscle squelettique est un tissu facile d'accès et capable d'incorporer et d'exprimer du matériel génétique sous forme d'ADN nu ou par l'intermédiaire de vecteurs viraux, ce qui permet ainsi d'envisager de l'utiliser comme organe producteur de vaccins ou de protéines thérapeutiques (IGF, hormones...).

En raison de la multiplicité de ses fonctions et de ses utilisations, les communautés scientifiques étudiant le muscle squelettique sont variées. Ci-dessous, une liste non exhaustive des domaines de la recherche concernés:

- La génétique : le muscle étant la cible de nombreuses maladies génétiques, les recherches sur le muscle constituent une part importante des recherches sur les maladies rares.
- La biologie du développement : la communauté de biologistes du développement du muscle squelettique est très présente en France, grâce à l'impulsion des travaux pionniers de chercheurs de renom tels que Nicole le Douarin.
- La biologie cellulaire et notamment l'étude des cellules souches.
- La physiologie et la physiopathologie.
- La biochimie pour l'analyse moléculaire du fonctionnement musculaire et l'étude de son métabolisme.
- L'agronomie, à travers l'INRA, possède une recherche active sur le muscle squelettique des animaux d'élevage (poissons, ruminants, porcins) aux titres de l'amélioration de la qualité de la viande (étude de la régulation de la masse musculaire, des propriétés nutritives et gustatives de la viande).
- La virologie pour les groupes travaillant au développement de vecteurs de thérapie génique
- L'immunologie dans la mesure où le muscle est la cible de maladies auto-immunes et inflammatoires.
- L'endocrinologie pour l'étude du muscle en tant qu'organe endocrine.

Le monde associatif et sportif est également concerné au premier chef par la recherche sur le muscle.

Les associations regroupant les familles de malades atteints de pathologies neuromusculaires sont très actives en France et majoritairement regroupées sous l'égide de l'Association Française contre les Myopathies (AFM). L'AFM joue un rôle moteur dans la recherche sur le muscle squelettique en apportant un soutien financier à la plupart des projets de recherche fondamentale et clinique sur le muscle en France et en contribuant à la diffusion des connaissances ainsi qu'à la communication entre les patients et les communautés médicales et scientifiques.

Avec l'avancée des connaissances dans le domaine de la régulation de la masse musculaire, on observe un regain d'intérêt des grandes industries pharmaceutiques pour le muscle squelettique. La principale motivation de l'industrie dans ce domaine est que le

marché pour des molécules permettant de réduire l'atrophie musculaire est extrêmement vaste.

Les enjeux et les grandes questions en biologie/santé

- Développement musculaire, cellules souches et biologie cellulaire

Les gènes impliqués dans le développement musculaire sont de mieux en mieux caractérisés et la contribution française à l'échelle mondiale est importante. En revanche, les questions liées au développement et l'acquisition de l'identité musculaire restent essentiellement sans réponse, malgré des implications importantes dans les pathologies musculaires qui souvent affectent de façon spécifique uniquement certains groupes de muscles.

Le continuum de connaissances entre les étapes précoces du développement et la physiologie musculaire adulte n'est pas encore établi : il faut mieux comprendre les mécanismes qui sous tendent l'architecture de la fibre saine, ses dérèglements, et ses échappements.

La recherche sur les cellules souches musculaires s'est développée de manière importante ces dernières années. Il y a plusieurs raisons à cela :

- l'identification *in vivo* de ces cellules, notamment grâce au développement des approches à large échelle qui a permis d'identifier des marqueurs spécifiques et à la mise au point de conditions de cultures adaptées.

- les démonstrations de plus en plus nombreuses de la possibilité de les utiliser pour des approches de thérapie cellulaire, dans certains contextes.

- le potentiel thérapeutique de ces cellules pour de nombreuses pathologies (cancers, diabète, vieillissement) leur confère un intérêt de premier ordre.

La connaissance des programmes génétiques impliqués dans la fonction de ces cellules (mécanismes d'auto-renouvellement, survie, contrôle de la différenciation, etc) est cruciale et encore très imparfaite.

Ces dernières années, les liens entre l'organisation du cytosquelette, la signalisation intracellulaire et la régulation de l'expression des gènes ont commencé à être décrits. Ces liens ont des implications importantes pour le développement des tissus et la communication entre cellules, mais la façon dont ces trois domaines de la biologie cellulaire sont coordonnés est encore mal décrite.

- Génétique

Dès que les moyens conceptuels et techniques nécessaires à l'identification des gènes ont commencé à être établis, une politique dynamique d'identification de ces gènes a été mise en œuvre en France grâce à l'impulsion de l'AFM et de personnalités scientifiques telles que Jean Weissenbach, dans l'objectif de donner à la communauté scientifique les outils nécessaires pour découvrir rapidement les gènes responsables de maladies (Généthon puis CNS/CNG). Cette recherche allie les programmes de collecte et stockage d'ADN, de cartographie et de bioinformatique. Grâce à ces travaux, le diagnostic génétique a été rendu possible pour de nombreuses maladies et l'orientation des recherches sur les mécanismes physiopathologiques a été donnée. Les trois quarts des gènes des 300 maladies neuromusculaires répertoriées sont maintenant connus.

L'évolution rapide des technologies de séquençage autorise désormais des programmes ambitieux de séquençage à haut-débit, tant pour le diagnostic de maladies génétiques connues que pour l'identification rapide de nouveaux gènes, l'analyse de gènes modificateurs, et l'identification des gènes cibles de facteurs de transcription.

L'évolution des connaissances des mécanismes de régulation épigénétiques (modifications de la chromatine, microARNs...) montre que ces phénomènes méritent d'être étudiés dans le développement des pathologies musculaires et de leur traitement. Par ailleurs, le muscle différencié constitue un système modèle de choix pour l'étude des régulations épigénétiques dans les cellules post mitotiques.

-Thérapies

La stratégie actuelle de recherche dans le domaine des maladies neuromusculaires s'appuie sur un postulat assez simple : mieux comprendre l'origine et les mécanismes des maladies rares pour apporter, à chacune d'entre-elles, des solutions thérapeutiques ciblées.

D'un point de vue thérapeutique, les enjeux sont importants, et mis à part les cellules souches, les stratégies de transfert et/ou de réparation de gènes sont en pleine évolution avec des approches d'intervention directe (saut d'exon, oligonucléotides antisens, nucléases à doigts de zinc, méganucléases).

La question des stratégies à adopter, privilégier ou encourager pour progresser dans le traitement des pathologies musculaires n'est pas encore résolue:

- Thérapies cellulaires (avec remplacement du gène muté dans les cellules malades et re-injection), à partir de quelles cellules: cellules satellites (myogéniques) ou cellules reprogrammées devenues myogéniques ?
- Développement de médicaments ?
- Thérapies géniques: quels gènes, quels vecteurs ?

Dans les pathologies dégénératives et chez les personnes âgées (sarcopénie), le muscle atteint progressivement un état non permissif (fibrose, adipose) empêchant la réparation du tissu. Les mécanismes conduisant à cet état sont encore mal caractérisés. Il sera notamment important d'identifier les différentes populations cellulaires participant à l'établissement de ces contextes non permissifs. La connaissance de ces mécanismes permettra de définir de nouvelles cibles thérapeutiques pour lutter contre les atteintes du tissu conjonctif qui sont délétères pour toute thérapie du muscle actuellement.

- Le muscle squelettique, organe endocrine ?

L'exercice physique est considéré comme une des premières stratégies de lutte contre les affections cardiovasculaires, l'hypertension, l'inflammation, le diabète de type 2, de nombreux cancers et des maladies neurodégénératives (expertise collective de l'Inserm 2008 : activité physique, contexte et effets sur la santé). Peu de choses sont connues sur les mécanismes impliqués dans ces effets bénéfiques. Or, de même que le tissu adipeux qui a été identifié comme une source importante de cytokines dans les années 90, le muscle squelettique, qui représente près de la moitié de la masse corporelle, apparaît aujourd'hui comme ayant un rôle endocrine majeur *via* la sécrétion de substances biologiquement actives, notamment au cours de l'exercice. Ces cytokines ou « myokines » pourraient, au moins en partie, être à l'origine des bienfaits de l'exercice sur la santé.

Comprendre comment l'exercice modifie la fonction et le métabolisme d'autres organes comme le tissu adipeux, le foie, le cerveau est donc un enjeu majeur dans le domaine de la santé. L'identification de nouvelles myokines et de leurs récepteurs ainsi que la caractérisation de leur mode d'action pourrait notamment servir au développement de nouvelles cibles pharmacologiques pour le traitement des maladies métaboliques, et plus généralement des maladies dont la prévalence est en constante augmentation comme le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires...

- La jonction neuromusculaire

La jonction neuromusculaire (JNM) est la principale structure à travers laquelle le muscle squelettique communique avec l'organisme puisqu'elle permet de relayer les signaux issus du motoneurone et des cellules de Schwann terminales. Les travaux pionniers d'histologie de René Couteau, puis les approches biochimiques de Jean Pierre Changeux et de Jean Massoulié ont contribué à l'élucidation de nombre de mécanismes des synapses du système nerveux central et ont été à l'origine d'une communauté française très présente sur le plan international.

La JNM est la cible d'un ensemble de pathologies regroupées sous le terme de myasthénies. La majorité des myasthénies est d'origine autoimmune, mais la totalité des cibles antigéniques n'est pas encore connue. De même, une fraction des myasthénies est d'origine génétique, et tous les gènes impliqués dans ces maladies ne sont pas encore connus. Par

ailleurs, le rôle de la jonction neuromusculaire dans nombre de pathologies musculaires (myopathies, maladies du motoneurone) est encore mal défini.

Actuellement, la JNM reste une structure modèle pour l'étude de la communication entre les cellules pre- et post-synaptiques. Une question importante pour la biologie des cellules différenciées est le contrôle de la plasticité par leur environnement et le stockage de l'information. Les mécanismes épigénétiques sont utilisés au niveau cellulaire pour la formation et le stockage d'informations en réponse aux signaux entrants, d'une façon qui ressemble à la formation de la mémoire dans le cerveau. Ces dernières années ont vu la démonstration que la structure de la chromatine, notamment à travers les modifications des histones, pouvait relayer des changements à long terme dans le contexte de la mémoire. L'idée fascinante que des mécanismes similaires soient utilisés au cours du développement pour l'engagement et de la différenciation cellulaire et chez l'adulte pour réguler la plasticité et le stockage de l'information dans les cellules différenciées est en plein essor.

- Le cas particulier de l'atrophie musculaire

L'atrophie musculaire est associée à de très nombreuses pathologies, parmi les plus fréquentes dans le monde occidental. Elle réduit sensiblement l'espérance de vie des patients et dégrade considérablement leurs conditions de vie. La cause la plus répandue d'atrophie musculaire est sans doute le cancer: près de la moitié des patients présentent des symptômes d'atrophie musculaire, qui prend dans ce cas le nom de cachexie et entraîne directement le décès de plus de 20% des malades atteints. D'autres pathologies très répandues induisent une atrophie musculaire délétère pour les patients: parmi les plus fréquentes, on trouve le diabète, le SIDA, l'hyperthyroïdie, les brûlures graves, l'immobilisation et l'alitement prolongé. Enfin, le vieillissement (sarcopénie) est également une cause de l'atrophie musculaire qui constitue l'un des facteurs limitant l'espérance de vie. Les répercussions de l'atrophie musculaire sont également lourdes pour les systèmes de protection sociale dans la mesure où l'atrophie musculaire est une cause majeure de perte d'autonomie chez les personnes âgées.

L'atrophie musculaire résulte notamment d'une perturbation de la balance entre la synthèse et la dégradation du matériel musculaire. Dans la plupart des pathologies associées à une atrophie musculaire, il reste à définir si l'atrophie provient d'un défaut de synthèse ou/et d'une augmentation de la dégradation. Il sera également important d'explorer dans quelle mesure les processus de recrutement des cellules satellites qui contribuent au renouvellement des fibres musculaires sont également perturbés.

L'identification des cibles thérapeutiques pour l'atrophie musculaire passe par une meilleure caractérisation des acteurs moléculaires et des mécanismes physiopathologiques impliqués.

Analyse stratégique

- Atouts

La communauté française travaillant sur le muscle squelettique (développement, cellules souches, jonction neuromusculaire, pathologie, thérapie...) est importante et compétitive sur le plan international. La proportion de chercheurs français invités dans les colloques internationaux sur le muscle est illustrative de ce fait.

La France est largement représentée au niveau européen (initiation et/ou coordination de réseau d'Excellence –ex : Myores, MyoAge, Treat-NMD,...)

L'AFM, par sa capacité à mobiliser les malades et leurs familles et de par ses moyens financiers, ses laboratoires et centres d'investigations cliniques en partenariat avec les Instituts de recherche participe significativement à l'effort de recherche sur le muscle.

La France dispose d'un réseau structuré de centres cliniques de référence.

La France possède la plus grande banque européenne de prélèvements musculaires (Généthon, Myobank).

L'INRA coordonne une communauté importante de laboratoires impliqués dans les recherches sur le muscle (développement, régulation de la masse musculaire, métabolisme..) chez les animaux d'intérêt agronomique. Alors que les finalités de ces recherches sont essentiellement axées sur l'amélioration de la qualité de la viande, il existe des convergences d'intérêt évidentes avec l'Inserm pour tout ce qui concerne le contrôle de la masse musculaire et le rapport masse maigre/masse grasse qui sont altérés dans de nombreuses maladies. Les recherches menées à l'INRA permettent également de limiter la forte réduction de la diversité des modèles animaux étudiés depuis l'avènement de la génétique moléculaire.

Les écoles vétérinaires françaises, notamment celles de Maison Alfort et de Nantes participent à la recherche sur les pathologies musculaires et aux essais précliniques, notamment avec les modèles de chiens dystrophiques.

Depuis quelques années, le colloque myogenèse soutenu par l'AFM, propose deux fois par ans de regrouper les scientifiques français de tous organismes travaillant sur le muscle.

- Faiblesses

Encore peu de laboratoires français se sont impliqués dans la recherche sur l'atrophie musculaire et il n'existe pas de communauté scientifique fédérée autour de ce thème. Les laboratoires abordent la question en fonction de leur orientation, mais il est difficile d'avoir une vue d'ensemble.

Encore peu de laboratoires français se sont impliqués dans la recherche sur la fonction endocrine du muscle.

Malgré le colloque myogenèse, il existe encore un manque de dialogue entre biologistes cellulaires/moléculaires, biochimistes et physiologistes, qui permettrait une approche plus intégrée des différentes fonctions du muscle.

Il y a près de 20 ans, la France était en pointe dans le domaine du séquençage et de la cartographie du génome. Elle accuse désormais un retard technologique conséquent qu'il est urgent de combler.

Malgré les appels d'offres translationnels, le fossé séparant recherche fondamentale et clinique est loin d'être comblé.

Enfin, du point de vue de l'Inserm, l'insertion de la thématique muscle dans la commission scientifique 2 (qui comprend également génétique, développement, cancer) risque d'avoir un effet négatif pour les recrutements dans ce domaine. Cet effet résulte d'une part du manque de représentativité de la recherche sur le muscle au niveau de la commission et d'autre part de l'absence de commission alternative (contrairement aux candidats travaillant par exemple sur les leucémies qui peuvent se présenter en commission 2 et hématologie, ou les candidats qui s'intéressent au développement neural en commission 1 et 2, etc...).

- Goulots d'étranglement

L'identification, l'isolement et l'amplification des cellules progénitrices permettant d'assurer une réparation efficace du muscle après transplantation reste un problème.

Avec les techniques de séquençage massif, le problème du traitement et du stockage des données va très rapidement devenir crucial. Il est impératif de recruter des bioinformaticiens.

Le développement de stratégies visant à éviter la mise en place d'un état non permissif (fibrose, adipeuse) dans le muscle est nécessaire pour permettre le traitement efficace des pathologies musculaires dégénératives et pour lutter contre la sarcopénie. L'INRA mène des

recherches sur les liens entre les tissus conjonctif, adipeux et musculaire qui pourraient bénéficier à cette question.

Il est important de faire interagir de façon plus étroite les biologistes qui produisent des modèles animaux, notamment murins, avec des chercheurs qui peuvent les aider à interpréter leurs phénotypes avec une pertinence physiologique qui fait souvent défaut. Il est souhaitable de faire cohabiter la biologie moléculaire, la physiologie, l'électrophysiologie et le métabolisme.

La physiologie, et l'électrophysiologie du muscle et de l'exercice musculaire, ainsi que la biochimie du muscle sont en très fort recul et de moins en moins représentés. Il est crucial que les connaissances et le savoir faire de ces disciplines ne se perdent pas.

Concernant la physiopathologie, il est important de faciliter l'accès aux plateformes d'imagerie du petit animal (PET scan, micro IRM, échographie...).

Toute recherche appliquée doit pouvoir reposer sur une recherche fondamentale solide. Il faut prendre soin de pérenniser le très bon niveau de la recherche sur le muscle en France et de renforcer la coordination des équipes leader.

Etant donné l'intérêt croissant du secteur privé pour l'atrophie musculaire et les réticences de ce milieu pour la communication scientifique, justifiées par les montants financiers en jeu, il conviendra d'être vigilant sur les aspects de valorisation. La divulgation fortuite de résultats porteurs pourrait inciter le secteur industriel à développer des recherches basées sur ces résultats, sans créer de partenariat. Ceci a été le cas de Wyeth aux USA qui avait lancé sans le concours de la recherche publique, ni des associations, un essai de phase I d'un anticorps monoclonal anti-myostatine dans trois maladies rares musculaires. Une compétition public-privé serait contre-productive. Les découvertes et développements issus de la recherche académique doivent être valorisés et proposés de manière organisée aux entreprises pharmaceutiques.

- Opportunités

Développer les partenariats industriels autour de l'atrophie musculaire: les industries pharmaceutiques sont sensibles à cette thématique et la création de partenariats public-privé permettrait la mise en commun des savoirs respectifs (et distincts) de chacun.

Les maladies rares neuromusculaires constituent un laboratoire d'innovation sans équivalent, car elles permettent d'identifier des mécanismes fondamentaux (par exemple de la synthèse de protéines, du rôle central des mitochondries ou de la survie cellulaire) ou de valider plus rapidement de nouvelles stratégies thérapeutiques applicables aux maladies fréquentes. La poursuite des efforts de génotypage, de décryptage des mécanismes cellulaires et de mise au point de thérapies représente une excellente source d'innovations. Ce qui pourrait être valorisable vers les industries: des molécules ou des tests de criblage pertinents. Le savoir-faire en la matière devra être scrupuleusement préservé.

Renforcer la communauté scientifique au niveau européen avec un rôle central joué par la recherche française

Le muscle étant le plus gros organe du corps et le plus grand consommateur de sucres et de graisses de l'organisme, un système musculaire en bon état est le garant d'une protection contre le diabète, l'athérosclérose et d'une amélioration des conditions de vie au cours du vieillissement. En ce sens la lutte contre l'atrophie musculaire concerne une très large communauté de chercheurs et constitue une thématique transversale par excellence.

Orientations et priorités

Maintenir le niveau international de la recherche sur le muscle. Les recherches portant sur la différenciation musculaire et le potentiel thérapeutique des cellules souches embryonnaires sont à favoriser. Des efforts particuliers pour réunir les spécialistes des cellules souches et des milieux de culture sont à envisager.

Il convient également de développer les recherches portant sur les mécanismes épigénétiques et moléculaires (par exemple microARNs).

Les mécanismes physiopathologiques de l'atrophie musculaires sont encore incomplètement décrits et les efforts dans ce sens doivent être poursuivis afin d'identifier des cibles thérapeutiques et des molécules actives.

Maintenir la position internationale de la France en matière d'identification des gènes à l'origine de maladies neuromusculaires, leurs mécanismes d'action et la mise au point de thérapies ciblées.

Favoriser les programmes et centres translationnels regroupant la clinique, la biologie moléculaire, la physiologie, la biochimie, l'imagerie fonctionnelle. Attirer des compétences qui se sont majoritairement cantonnées la recherche fondamentale avec le temps et qui restent des pierres angulaires de la dissection et de la compréhension des mécanismes moléculaires. Notamment biochimistes des protéines, mais aussi des mitochondries ou des lipides.

Il est urgent que la France rattrape son retard en termes d'utilisation du séquençage à haut débit, notamment pour tout ce qui concerne le domaine de la génomique fonctionnelle. De plus, il faut relancer la coopération entre les plateformes de séquençage et de génotypage, de recherche translationnelle et les infrastructures spécialisées dans la prise en charge des maladies neuromusculaires et des essais cliniques.

Permettre à la communauté des cliniciens neuro/myologues français (récemment structurée dans le réseau CORNEMUS) de s'impliquer davantage au niveau international (réseaux de recherche clinique, échanges de compétences, disponibilité et ouverture vers la recherche).

Le développement de tests de criblages pertinents pour l'identification de molécules actives valorisables est important et doit reposer sur la recherche d'amont. Plusieurs plateformes de criblage existent en France (moléculaires, cellulaires, nématodes...), mais il faudrait coordonner les initiatives en matière de criblage.

Propositions d'actions

Depuis la découverte de marqueurs moléculaires et d'effecteurs spécifiques de l'atrophie musculaire, l'étude de ce phénomène est en pleine expansion dans le monde. Encore trop peu de laboratoires français se sont impliqués dans la recherche sur l'atrophie musculaire. D'autre part, étant donné l'interdisciplinarité requise pour avoir une approche réaliste de l'atrophie musculaire et de ses répercussions, il serait opportun de créer une communauté française de laboratoires intéressés par ce thème, regroupant par exemple des laboratoires issus des communautés suivantes: expression des gènes/prédisposition génétique, métabolisme, diabète, obésité, vieillissement/longévité, chimie, criblage de petites molécules. Un tel réseau pourrait préfigurer une initiative européenne.

La création d'un centre de bioinformatique dédié, ouvert aux laboratoires travaillant sur le muscle, son développement normal et pathologique chez l'homme et dans divers modèles animaux.

Proposer des salaires dédiés au recrutement de bioinformaticiens rattachés aux plateformes de séquençage massif.

Faire appel à de nouveaux sponsors: sportifs de haut niveau, fédérations sportives, qui permettraient un effort financier supplémentaire pour recruter les meilleurs étudiants et post doctorants avec des salaires attractifs. Ou en partenariat avec l'AFM proposer de meilleures conditions de financement pour des stages post doctoraux plus attractifs ; post doc INSERM-AFM.

ANNEXE

Composition des groupes de travail

Experts réflexion plan stratégique IGD: Génétique humaine coordonnée par Elisabeth Tournier-Lasserre

NOM	ORGANISME / FONCTION
Serge Braun	Expert de l'IGD Directeur scientifique de l'Association française contre les myopathies (AFM), Evry
Dominique Daegelen	Directrice de l'Institut Génétique et développement
Florence Demenais	Directrice Inserm U946
Cécile Julier	Expert de l'IGD Directrice Inserm U958, Paris
Stanislas Lyonnet	Expert de l'IGD Département de Génétique et Inserm U781 Université Paris Descartes Hôpital Necker-Enfants Malades Conseil Scientifique de l'Inserm
Elisabeth Tournier-Lasserre	Expert de l'IGD Directrice Inserm U740, Paris Présidente du GIS Institut des Maladies rares

Experts pour réflexion plan stratégique IGD: Epigénétique coordonnée par Edith Heard

NOM	ORGANISME / FONCTION
Edith Heard	Expert de l'IGD Mammalian Developmental Epigenetics Group, CNRS UMR 3215 / INSERM U934 Institut Curie, Paris
Carl Mann	Expert de l'IGD Service de Biologie Intégrative et Génétique Moléculaire (SBIGeM) CEA/Saclay
Jean-Paul Renard	Expert de l'IGD UMR Biologie du Développement et Reproduction INRA-CNRS-ENVA, Jouy-en-Josas

Experts réflexion plan stratégique IGD: Reproduction Inter Organismes coordonnée par Pierre Jouannet

NOM	ORGANISME / FONCTION
Jean-Luc Bresson	HU, CECOS Service de Génétique-Histologie-BDR CHU Saint-Jacques, Besançon
Philippe Chemineau	INRA, Chef du Département "Physiologie Animale et Systèmes d'Elevage" (PHASE), Nouzilly
Yves Combarous	INRA-CNRS UMR 6175, Nouzilly Physiologie de la Reproduction & des Comportements
Dominique Daegelen	Directrice de l'Institut Génétique et développement
Nathalie Dejuçq-Rainsford	GERHM-Inserm U625, Rennes CSS4 Inserm
Sylvie Dufour	Muséum National d'Histoire Naturelle Directrice, USM 401-UMR CNRS 5178, Paris
René Frydman	HU, Chef de Service de Gynécologie-Obstétrique Hôpital Antoine Béchère, Clamart
Florian Guillou	INRA, "Physiologie Animale et Systèmes d'Elevage" (PHASE), Nouzilly
René Habert	Inserm U967 - CEA, Fontenay aux Roses
Edith Heard	Expert de l'IGD Mammalian Developmental Epigenetics Group, CNRS UMR 3215 / INSERM U934 Institut Curie, Paris
Patrice Humblot	UNCEIA, Maisons Alfort
Catherine Jessus	UMR CNRS 7622, Biologie du Développement, Paris

Pierre Jouannet	Expert de l'IGD Université Paris Descartes, hôpital Cochin
Saadi Khochbin	Expert de l'IGD CNRS / Inserm U823 Institut d'oncologie / développement Albert Bonniot, Grenoble
Emmanuel Lemazurier	INERIS-Direction Scientifique, Verneuil en Halatte
Benoît Malpaux	INRA Nouzilly UMR Physiologie de la Reproduction et des Comportements (INRA/CNRS/Université François-Rabelais Tours/Haras Nationaux)
Eric Pailhoux	INRA-BDR, Jouy en Josas
Sophie Pison-Rousseaux	Inserm U823, Institut d'oncologie / développement Albert Bonniot, Grenoble
Jean-Paul Renard	Expert de l'IGD UMR Biologie du Développement et Reproduction INRA-CNRS-ENVA, Jouy-en-Josas
Daniel Vaiman	Inserm U567-UMR 8104 CNRS (Institut Cochin), Paris

Experts réflexion plan stratégique IGD: Développement Evolution coordonnée par Christo Goridis et François Schweisguth

NOM	ORGANISME / FONCTION
Dominique Daegelen	Directrice de l'Institut Génétique et développement
Anne Eichmann	IFR de Biologie du Collège de France, Paris Conseil Scientifique de l'Inserm
Christo Goridis	Expert de l'IGD Département de Biologie, Ecole normale supérieure, CNRS UMR8542, Paris
Evelyn Houliston	Laboratoire de Biologie du Développement, Observatoire océanologique de Villefranche-sur-mer
Stanislas Lyonnet	Expert de l'IGD; correspondant du conseil scientifique Département de Génétique et Inserm U781 Université Paris Descartes Hôpital Necker-Enfants Malades Conseil Scientifique de l'Inserm
Hugues Roest Crollius	Groupe Dyogen-CNRS UMR8541 Ecole Normale Supérieure, Paris
François Schweisguth	Expert de l'IGD Institut Pasteur, CNRS URA2578, Paris

Experts réflexion plan stratégique IGD: Vieillessement longévité coordonnée par Martin Holzenberger

NOM	ORGANISME / FONCTION
Hugo Aguilaniu	CNRS, ENS Lyon
Fabienne Aujard	UMR CNRS-MNHN 7179, Brunoy
Jacques Epelbaum	Directeur UMR 894 Inserm, Responsable M2 BCCP parcours Mécanismes cellulaires du vieillissement et des pathologies associées, Paris Descartes
Bertrand Friguet	Directeur UR4 & Responsable Master BIP Biologie du vieillissement, UPMC, Paris
Martin Holzenberger	Expert de l'IGD UMR 938, Inserm, UPMC, Paris
Vincent Mouly	UMR S 974, Institut de Myologie, UPMC, Paris
Jean-Marie Robine	Université Montpellier, Président du Comité UIESP Longévité et Santé

Experts réflexion plan stratégique IGD: Biologie des systèmes coordonnée par François Taddéi

NOM	ORGANISME / FONCTION
Arndt Benecke	IHES/CNRS
Hughes Berry	INRIA Saclay-Ile-de-France Research Centre, Orsay
Yong Chen	ENS, Département de Chimie, Paris
Dominique Daegelen	Directrice de l'Institut Génétique et développement
Emmanuel Farge	UMR 168 Physico-Chimie Curie, Institut Curie, Paris
Pascal Hersen	CNRS, Laboratoire Matière et Systèmes Complexes (MSC), Université Paris Diderot
Michel Morange	Professeur de biologie à l'ENS et à l'Université Paris 6
Matthieu Piel	UMR 144 CNRS / Institut Curie, Paris
Sophie Schbatt	INRA, Unite Mathematique, Informatique & Genome (MIG), Jouy-en-Josas
François Taddéi	Inserm U571, Paris
Jean-Christophe Thalabard	PU-PH, Université René Descartes - Paris 5 - CHU Necker-Enfants malades

**Experts pour la réflexion sur la stratégie et le développement
de la bioinformatique en France
coordonnée par Jacques Nicolas - INRIA
Réunion du 26 mars 2009**

NOM	ORGANISME / FONCTION
Emmanuel Barrillot	Institut Curie, Responsable de la PF bioinformatique
Anita Burgun	Inserm U936, Directrice, Rennes
Gilbert Deléage	CS IBISA, INSB, Direction CNRS, Lyon
Alain Denise	LRI-IGM/CNRS Orsay
Christine Gaspin	BIA/INRA, Toulouse, représentante pour ELIXIR
Claudine Médigue	CEA - Genoscope, Directrice de la PF bioinformatique MicroScope, coordinatrice du réseau national de Bioinformatique ReNaBi
Jacques Nicolas	Expert de l'IGD INRIA, Directeur de Recherche, EPI Symbiose, Rennes
Marie-France Sagot	Université Lyon1/INRIA, Lyon
Yves Vandembrouck	CEA Grenoble, iRTSV/LBIM (Laboratoire Biologie, Informatique et Mathématiques)

**Groupe de travail plan stratégique IGD:
relations avec les associations de malades,
coordonné par Dominique Donnet-Kamel et Serge Braun**

NOM	ORGANISME / FONCTION
Serge Braun	Expert de l'IGD Directeur scientifique de l'Association française contre les myopathies (AFM), Evry
Dominique Daegelen	Directrice de l'Institut Génétique et développement
Dominique Donnet-Kamel	Responsable Mission Inserm Associations, Groupe de réflexion avec les Associations de malades de l'Inserm (GRAM)
Françoise Reboul-Salze	Mission Inserm Associations, GRAM
	Associations de malades
Karen Aiach	Alliance Sanfilippo (ASF)
Françoise Antonini	Alliance Maladies Rares, GRAM
Franck Dufour	Association Vaincre la mucoviscidose (VLM)
Marie-Josée Duran	Association européenne contre les leucodystrophies (ELA)
Claire de Montmarin	Association des groupes amitié-Turner (AGAT)
Marguerite de Warren	Association des groupes amitié-Turner (AGAT)
Denis Le Bastard	Association Vaincre les maladies lysosomales (VML)
Olivia Niclas	Association française des dysplasies ectodermiques
Valérie Payan	Association MAIA
Madeleine Schmeder	Association française de l'ataxie de Friedrich (AFAF)
Françoise Tissot	Association contre les maladies mitochondriales (AMMi)
Nicole Winogradsky	Association Prader Willi France

Experts réflexion plan stratégique IGD: Muscle - Génomique fonctionnelle coordonnée par Laurent Schaeffer

NOM	ORGANISME / FONCTION
Serge Braun	Expert de l'IGD Directeur scientifique de l'Association française contre les myopathies (AFM), Evry
Bénédicte Chazaud	Inserm U567 - Département Génétique et Développement, Paris
Jean-Paul Concordet	Inserm U567 - Département Génétique et Développement, Paris
Dominique Daegelen	Directrice de l'Institut Génétique et développement
Michel Duclos	INRA UR83, directeur de l'Unité de Recherches Avicoles, Nouzilly
Pascal Maire	Inserm U567 - Département Génétique et Développement, Paris
Brigitte Picard	INRA, Unité de Recherches sur les Herbivores, Département «Physiologie animale et systèmes d'élevage», Clermont-Ferrand
Frédéric Relaix	UMR-S 787 - Inserm - UPMC-Paris VI - Institut de Myologie
Laurent Schaeffer	Expert de l'IGD UMR5239 CNRS/ENS/Université de Lyon/HCL

Ont également contribué aux réflexions de certains groupes de travail :

Alix de La Coste : Inserm, PCN Infrastructures Sciences du Vivant
Chantal Lasserre : Inserm, Chargée de Mission Département de l'Evaluation
et du Suivi des Programmes