

# >> SOMMAIRE

Introductionp. 3
Les Rencontres Internationales de Recherche - Programmep. 4
Les Rencontres Internationales de Recherche - Présentationp. 6
Les chiffres clefsp. 7
Les partenariats public-privé : de la découverte à l'innovationp. 9
4 raisons de favoriser les partenariats public-privép. 10
Maladies inflammatoires : les nouveaux défisp. 12
L'inflammation et les maladies inflammatoires, l'excellence de la recherche françaisep. 13
Des exemples de maladies liées à l'inflammationp. 14
Des partenariats réussisp. 15
Organisateurs et partenairesp.18
Annexesp. 23

### Introduction

La recherche est une aventure humaine dont les avancées reposent sur la créativité et la pluridisciplinarité. Les Rencontres Internationales de Recherche (RIR), organisées chaque année par l'Alliance pour la recherche et l'innovation des industries de santé (ARIIS) et l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) ont pour objectif de développer des partenariats entre les équipes françaises de recherche académique et les industriels internationaux de la santé, en vue de favoriser l'innovation thérapeutique.

Cette 5ème édition des Rencontres Internationales de Recherche 2013 a pour thème « Inflammation et pathologies inflammatoires ». Elle est placée sous le patronage des Ministères des Affaires sociales et de la Santé, du Redressement productif et de l'Enseignement supérieur et de la Recherche.

La recherche française sur l'inflammation et les maladies inflammatoires porte sur de nombreuses thématiques, allant des mécanismes aux pathologies, parmi lesquelles : « maladies respiratoires », « allergies », « inflammation de la peau », « maladies cardiovasculaires et thrombotiques » et « maladies ostéoarticulaires » et d'autres « maladies auto-immunes ». Parmi les 59 équipes de recherche invitées, à côté de chercheurs confirmés de renommée internationale, sont également invités des jeunes chercheurs identifiés par l'originalité de leurs idées et de leurs travaux.

La recherche industrielle sera quant à elle représentée par les décideurs R&D internationaux de 27 industries de santé<sup>(1)</sup> (médicament à usage humain et vétérinaire, diagnostic, sociétés de biotechnologies).

La confrontation des concepts et de nouvelles approches au pragmatisme des industriels de la santé devrait conduire à de nouvelles interactions et collaborations au bénéfice des patients.



# 5<sup>èmes</sup> Rencontres Internationales de la Recherche Inflammation et pathologies inflammatoires

Sous le Patronage des ministères des Affaires sociales et de la Santé, du Redressement productif et de l'Enseignement supérieur et de la Recherche

## **Programme**

8h00 Accueil des participants

9h - 9h15 Ouverture de la journée

- Claude BERTRAND Président d'ARIIS
- André SYROTA Président d'Aviesan

9h15 - 9h30 Allocution de Madame Geneviève FIORASO,
Ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche

9h30 - 9h40 Introduction

• Paul-Henri ROMEO – Directeur de l'ITMO Immunologie, hématologie et pneumologie d'Aviesan

9h40 - 10h30 Présentations académiques

Modérateur, Marc Daëron, Inserm, Institut Pasteur

- Marc HUMBERT Bicêtre Le Plessis Robinson : Hypertension artérielle pulmonaire
- Valérie JULIA Sophia Antipolis Valbonne : Asthme allergique et dermatite atopique
- Christophe COMBADIERE La Pitié-Salpêtrière, Paris : Chemokines et pathologies inflammatoires
- Film de présentation d'Inflamex Renato MONTEIRO Bichat, Paris

> Echanges avec la salle

10h30 - 10h50 Pause

# **5**èmes Rencontres Internationales de la Recherche Inflammation et pathologies inflammatoires

Sous le Patronage des ministères des Affaires sociales et de la Santé, du Redressement productif et de l'Enseignement supérieur et de la Recherche

# Programme (suite)

### 10h50 - 11h35 Présentations académiques

Modérateur, Marc Daëron - Inserm, Institut Pasteur

- Robert MALLONE Cochin/Saint-Vincent de Paul, Paris : Cellules T, Diabète Type 1, vaccination
- Bernard VANHOVE ITUN, Nantes: Transplantation et cellules myéloïdes suppressives
- Roland LIBLAU CPTP, Toulouse: Neuro-immunologie

> Echanges avec la salle

11h35 - 12h20

### Présentations académiques

#### Modérateur, Marc Daëron - Inserm, Institut Pasteur

- Marie-Christophe BOISSIER Bobigny : Ostéo-articulaire
- Marina PRETOLANI Bichat, Paris: Asthme
- Gérard EBERL Institut Pasteur, Paris : Microbiote et développement du système immunitaire inné

#### > Echanges avec la salle

• Film de présentation du Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy – Eric VIVIER

#### 12h20 - 12h30 Perspectives et conclusions

• Paul-Henri ROMEO – Directeur de l'ITMO Immunologie, hématologie et pneumologie d'Aviesan

12h30 - 14h30 Cocktail déjeunatoire

14h30 - 17h30 RD dating: Rendez-vous entre industriels et chercheurs académiques





### LES RENCONTRES INTERNATIONALES DE LA RECHERCHE

### >> POURQUOI?

Ces dernières années, la médecine a évolué très rapidement vers une prise en charge globale et multidisciplinaire des malades.

Les évolutions conceptuelles et technologiques récentes ont conduit à l'amélioration des connaissances sur de nombreux mécanismes physiopathologiques. L'étude multidisciplinaire des pathologies et de leurs modèles a permis de faire de nouvelles avancées dans la compréhension des maladies. De cette recherche sont nés de nouveaux traitements de maladies chroniques ou aigües.

Pour répondre aux attentes des professionnels de la santé et des citoyens, il est indispensable que les acteurs de la santé, qu'ils soient issus du secteur public ou du secteur privé, travaillent ensemble pour générer encore plus d'innovations thérapeutiques. C'est en partageant les savoirs, en construisant ensemble des projets de recherche, en mutualisant les ressources et les équipements que les partenariats public-privé créent des synergies sur lesquelles reposent beaucoup d'attentes.

Les Rencontres Internationales de Recherche (RIR) ont pour objectif de favoriser et développer les partenariats public-privé. Elles visent à :

- Mettre en synergie les savoirs et les compétences pour la compréhension de sujets biologiques et médicaux complexes.
- Accélérer le développement de solutions thérapeutiques innovantes dont les coûts de recherche et de développement vont croissants.
- Contribuer à la santé et au bien-être des patients dans les meilleurs délais.

### >> UN MOMENT D'ÉCHANGES UNIQUE ET DE PARTAGE DE SAVOIRS

La recherche est une aventure humaine et ses avancées reposent sur la créativité et la pluridisciplinarité.

Les Rencontres Internationales de Recherche (RIR), organisées chaque année par ARIIS et Aviesan, génèrent les conditions propices à la création de synergies qui donnent naissance à une recherche originale et fructueuse.

Ces rencontres offrent une opportunité exceptionnelle aux chercheurs et aux industriels d'échanger autour de questionnements partagés et permettent la mise en place de partenariats sur des projets innovants.

Conçues comme un véritable laboratoire d'idées et d'innovations, les RIR regroupent des chercheurs académiques d'excellence et des décideurs R&D internationaux de haut niveau des entreprises de santé sur un domaine de recherche défini.

Organisé sur une journée, cet événement s'articule en deux temps forts. La présentation de travaux de pointe par des chercheurs académiques sélectionnés pour l'excellence de leurs travaux, puis des rencontres « face à face » chercheurs-industriels.

C'est l'occasion de mettre en avant l'excellence et le haut niveau d'expertise des équipes françaises de la recherche académique, d'encourager les investissements internationaux et de soutenir la compétitivité de la France sur la scène internationale. Créées en 2009 par le LIR (Laboratoires Inter-nationaux de Recherche), les RIR ont eu successivement pour thème, les neurosciences 2009, les maladies cardiovasculaires et métaboliques 2010, les maladies infectieuses 2011 et le cancer 2012.

Cette année, les 5èmes RENCONTRES INTER-NATIONALES DE RECHERCHE ont pour thème «Inflammation et pathologies inflammatoires» et se dérouleront le 24 octobre 2013 au Carrousel du Louvre.

Les 5èmes RIR sont organisées en partenariat avec l'Institut thématique Multi-organismes Immunologie, hématologie, pneumologie (ITMO IHP) d'Aviesan qui a donné mandat à Inserm Transfert pour réaliser la documentation scientifique et s'impliquer dans le suivi de la mesure d'impact de l'initiative. 27 d'entreprises de recherche biomédicale\* et une équipes de 59 chercheurs académiques participeront à cet évènement.

#### \* Liste des participants :

AbbVie, AstraZeneca, Bio-Rad, CEVA, Clevexel Pharma, GenBiotech, Genentech/Roche, Genzyme, GlaxoSmithKline, Ipsen, Janssen Cilag, LFB, Lilly, Merck Serono, Merial, MSD France, Novartis Pharma, Pfizer, Pileje, Pierre Fabre, Roche Diagnostics, Sanofi, Sanofi Pasteur, Takeda, UCB, Vetoquinol, Virbac.

### LES CHIFFRES CLEFS

### >> 2009

Pour leur première édition en 2009, les RIR, initiées par le LIR, ont eu pour thème les neurosciences et la maladie d'Alzheimer et se sont déroulées sous l'égide et en présence du Président de la République. L'engagement au plus haut niveau de l'État pour ces 1ères Rencontres Internationales de Recherche a montré indiscutablement la détermination de la France à améliorer son attractivité dans ce domaine. Treize entreprises de recherche biomédicale y ont participé. Des collaborations public-privé en recherche fondamentale se sont nouées, et la France fut pour la première fois réellement perçue par les acteurs privés internationaux comme l'un des pays leaders en la matière.

### >> 2010

Organisée par Aviesan, le LIR et le LEEM, l'édition de 2010 était consacrée aux maladies cardiovasculaires et métaboliques et a réuni quatorze entreprises participantes. Une deuxième édition, également sous le haut patronage et en présence du Président de la République, qui a permis de contribuer au décloisonnement entre recherche privée et recherche publique.

### >> 2011

En 2011 les 3èmes RIR, à nouveau sous le haut patronage et en présence du Président de la République, ont réuni 21 entreprises du médicament humain et vétérinaire et du diagnostic pour jeter les bases de nouvelles collaborations avec les équipes de chercheurs de l'ITMO Maladies Infectieuses.

### >> 2012

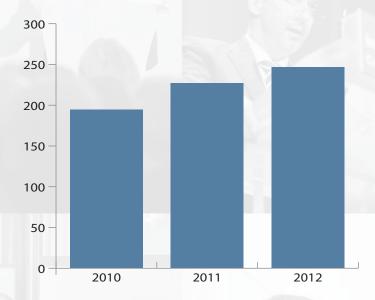
Les 4èmes RIR ont eu lieu en novembre 2012 sous le haut patronage et en présence du Premier ministre Jean-Marc Ayrault. Une édition placée sous le thème du cancer qui a donné lieu à l'annonce par le Premier ministre de la relance du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) et du soutien du Gouvernement exprimé à l'égard des chercheurs et des industries de santé. Ces rencontres, qui ont réuni 28 entreprises participantes et à l'issue desquelles 220 contacts ont été générés, marquent le début d'une ère nouvelle placée sous le signe de la confiance réciproque.

>> 2009 - 2012 : AUGMENTATION CONSÉQUENTE DES INDUSTRIELS ET DES ÉQUIPES DE RECHERCHE PUBLIQUE AVEC DOUBLEMENT DU NOMBRE D'ÉQUIPES PARTICIPANTES

### >> 2010 - 2012 : 877 PARTENARIATS SIGNÉS

L'enquête menée par ARIIS concernant les partenariats de recherche public-privé signés de 2010 à 2012, a mis en évidence la signature de 877 partenariats dont 195 en 2010, 227 en 2011 et 247 en 2012. Avec une évolution de +16 et +9% en 2011 et 2012, la croissance du nombre de partenariats signés reste très importante en France.

# Nombre de PPP signés



Les aires thérapeutiques majoritaires dans ces partenariats sont l'oncologie (28%), la santé publique incluant les études épidémiologiques et post-AMM (15%), les technologies pour la santé (13%) les maladies métaboliques et cardiovasculaires (9%), l'immunologie, l'hématologie, la pneumologie (9%), les neurosciences (7%), les maladies infectieuses (11%).

# LES PARTENARIATS PUBLIC-PRIVÉ : DE LA DÉCOUVERTE À L'INNOVATION

### >> UNE MOBILISATION CROISSANTE DE TOUS LES ACTEURS

De cultures et d'approches différentes, au fil du temps, les acteurs du public et du privé ont appris à travailler ensemble. Réunis autour de projets communs, c'est grâce à ces alliances que des innovations majeures ont pu voir le jour.

La création du Conseil stratégique des industries de santé, puis celle d'Aviesan et d'ARIIS constituent 3 étapes majeures qui ont fortement accéléré les volontés de rapprochement public-privé.

- Créé en 2004 et placé sous la présidence du Premier ministre, le Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) est un lieu de concertation et d'échanges, informel et ouvert, qui permet aux pouvoirs publics de mieux comprendre les contraintes, enjeux et ambitions de l'industrie, et aux industriels de percevoir les exigences des différentes politiques publiques pour adapter leur stratégie d'entreprise. C'est dans le cadre du CSIS qu'industriels et acteurs publics échangent et se fixent des objectifs communs. La pérennisation des RIR est une des préconisations de la 5ème réunion du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) du 25 janvier 2012.
- La création, en avril 2009, de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan), qui associe étroitement les grandes institutions de recherche nationale au secteur hospitalo-universitaire et aux universités, a radicalement modifié les

conditions de développement de la recherche partenariale. En impulsant de nouvelles dynamiques, en créant des structures adéquates et en limitant le nombre d'interlocuteurs publics potentiels, Aviesan a permis aux industriels de développer plus facilement leurs programmes de recherche menés avec des établissements publics.

 Le succès de la mesure a été amplifié par la création symétrique de l'Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé (ARIIS), le 26 février 2010, qui joue le même rôle de coordination entre les industriels et qui est devenue l'interlocuteur institutionnel naturel d'Aviesan.

Le 27 janvier 2011, Aviesan et ARIIS ont signé un protocole d'association qui porte sur la formation, le soutien aux projets partenariaux structurant pour la recherche biomédicale et l'innovation des industries de santé, le développement des outils et méthodes du transfert de technologie, la co-organisation et co-promotion des RIR, la réalisation d'annuaires de centres R&D et l'échange de données et statistiques utiles à la réflexion stratégique des deux parties.

• Depuis 2012, la mobilisation se poursuit. La signature du contrat de filière CSF-ITS le 5 juillet 2013 symbolise l'engagement de l'ensemble des acteurs.

### >> UN ENVIRONNEMENT FAVORABLE

Sous l'impulsion des Pouvoirs publics, la France a mis en place de nombreux dispositifs tels que les pôles de compétitivité, les fonds de financement public tel que BPI France, les Investissements d'Avenir ou le Crédit Impôt Recherche, visant à encourager les rapprochements public-privé.

Élaborée par le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, la Stratégie Nationale de Recherche et d'Innovation (S.N.R.I.) pour la période 2009-2012, a placé la santé comme axe prioritaire numéro un. Aujourd'hui, la France va inscrire sa politique en matière de recherche dans les grands enjeux sociétaux d'Horizon 2020.

La France est un pôle renommé qui joue un rôle clef dans la stratégie mondiale de R&D. Ses réseaux de soins, sa recherche clinique et ses standards éthiques de haut niveau, ses organismes, ses universités, l'excellence de sa recherche fondamentale et de ses chercheurs sont reconnus dans le monde entier et sont à même de relever les défis de la compétition internationale.

### 4 RAISONS DE FAVORISER LES PARTENARIATS PUBLIC-PRIVÉ

### >> UNE MOBILISATION CROISSANTE DE TOUS LES ACTEURS

Grâce à la recherche, des progrès considérables ont été réalisés dans le domaine de la médecine et du médicament. L'état de santé de la population française s'est largement amélioré et la mortalité a fortement diminué au cours des dernières décennies (de 35% en 25 ans).

Si des avancées historiques ont été réalisées dans le domaine de la vaccination, de la lutte contre le VIH, du traitement des maladies cardio-vasculaires ou de la lutte contre le cancer, les patients attendent encore beaucoup de la recherche médicale. Favoriser les partenariats public-privé, c'est favoriser l'accélération des avancées thérapeutiques et contribuer directement au bien-être des patients.

Grâce à l'accélération de la recherche dans de nombreux domaines, il existe en France un potentiel considérable pour découvrir de nouvelles solutions thérapeutiques alliant approche génomique, découverte de biomarqueurs, transversalité scientifique, structures de recherche pluridisciplinaires qui seront à l'origine de la médecine personnalisée et des traitements ciblés de demain.

Chaque année, les industries de santé apportent de nouvelles solutions thérapeutiques plus nombreuses et plus efficaces pour les malades. 2011 et 2012 ont été deux années particulièrement riches en nombre de molécules autorisées en Europe (41 et 43 respectivement) et aux États-Unis (30 et 39 respectivement).

# >> PROMOUVOIR L'EXCELLENCE FRANÇAISE SOURCE DE CROISSANCE ET DE COMPETITIVITÉ

Référence mondiale en matière de santé, la France se situe actuellement au cinquième rang mondial de la production scientifique dans le domaine des sciences de la vie et de la santé. Les publications de ses grands organismes publics de recherche ont un indice d'impact supérieur à 1, c'est-à-dire que leur influence mesurée par citations se situe au-dessus de la moyenne internationale.

L'excellence de la recherche française, assurée par 26 000 chercheurs académiques, fait de notre pays un véritable terrain d'attractivité pour les industriels étrangers dans le déploiement et la mise en place de leurs activités de Recherche et Développement.

Les industries de santé constituent un secteur stratégique dont le poids économique et le potentiel de croissance sont considérables. Selon l'étude Coe-Rexecode publiée en septembre 2012, chaque euro supplémentaire généré par les entreprises du médicament se traduit par 3 euros de valeur supplémentaire dans l'ensemble de l'économie française.

Rassemblées autour de l'objectif commun de la santé, les industries de santé totalisent un chiffre d'affaires de 75 milliards d'euros : le médicament humain et à usage vétérinaire (52 milliards d'euros), le dispositif médical (15,7 milliards d'euros) et le diagnostic in vitro (1,7 milliard d'euros).

Les industries du médicament représentent **210 000 emplois** dont 16 000 dédiés aux métiers de recherche et développement et ont investi 5 milliards d'euros en recherche, soit 12,5% de leur chiffre d'affaire total.

En exportant 50,7% de sa production, ce secteur représente le quatrième excédent commercial derrière l'aéronautique, l'automobile et la chimie de base.

En cette période de crise économique sans précédent, la recherche et l'innovation constituent des enjeux majeurs pour notre société. Favoriser les partenariats public-privé c'est favoriser l'innovation et la compétitivité des industries de santé. C'est garantir la pérennité et le développement de l'un des secteurs les plus innovants de notre économie, source d'emploi et de croissance.

### >> TROIS LEVIERS POUR DES PARTENARIATS RÉUSSIS

Recherche publique et recherche privée ont une finalité en commun : la santé. Pour pouvoir se rencontrer et construire ensemble des partenariats durables, industriels et chercheurs doivent bénéficier de conditions propices à la fois d'un point de vue législatif, réglementaire et opérationnel.

Selon une récente étude menée par ARIIS auprès des industriels\*, trois éléments sont clairement favorables à la mise en place de partenariats public-privé.

1 La structuration et la professionnalisation des équipes d'interface de transfert de connaissances et de technologies sont essentielles. Lorsqu'un interlocuteur unique est identifié, que des outils standardisés existent, les délais de négociations diminuent de façon drastique. Il est à noter que beaucoup d'efforts ont déjà été faits de part et d'autre.

- 2 Les structures de soutien qui ont pour mission de rapprocher acteurs privés et publics autour de projets de recherche jouent également un grand rôle. Les industriels reconnaissent en particulier l'importance des pôles de compétitivité, des fondations ou encore des projets financés par la Commission européenne.
- 3 La mobilisation de l'État et les engagements des industriels notamment lors du dernier Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) et de la signature du contrat de filière le 5 juillet 2013 et au cours des Rencontres Internationales de Recherche organisées par ARIIS et Aviesan sont des éléments accélérateurs.

### >> LES PARTENARIATS : DES SOLUTIONS MODULABLES

Qu'ils interviennent en amont dans le cadre de la recherche fondamentale ou en aval dans le cadre de l'élaboration des traitements ou des évaluations ou qu'ils s'insèrent dans des structures pérennes dont ils sont l'objet, les partenariats peuvent prendre plusieurs formes en fonction des projets et des besoins. Grâce à une palette très large, chercheurs académiques et chercheurs de l'industrie peuvent trouver facilement des solutions et tisser des liens durables.

Il existe de nombreuses modalités. Il peut s'agir de :

- Contrats de prestations ou de collaboration R&D simples qui se caractérisent par un partenariat généralement limité dans le temps entre une équipe académique et une entreprise du médicament ; ils sont utilisés pour développer un projet spécifique. Dans ce type de contrat, la société fournit en général les financements et l'équipe universitaire développent les activités de R & D.
- Partenariats stratégiques d'innovation ouverte, dans lesquels les équipes des deux parties élaborent un programme de recherche commun ; ce sont des accords ambitieux qui fixent des étapes d'avancement, prennent en compte les compétences respectives de chacune des parties et régissent notamment les conditions de propriété intellectuelle.

- Consortium de recherche financés par la Commission Européenne notamment dans le cadre de l'innovative medicine initiative (IMI) qui favorisent sur des intérêts majeurs des coopérations entre grands industriels, PME et laboratoires de recherche académique ou encore dans le cadre du 7ème PCRD qui finance des programmes de recherche collaborative qui intègrent des industriels.

Ces formes de partenariats peuvent se structurer ou se renforcer autour de dispositifs tels que la création de structures de recherche communes (unité mixte de recherche organisme de recherche/industriels, etc.), la création de fondations de coopération scientifique, le financement de thèses CIFRE (Convention industrielle de formation par la recherche) et le financement de chaires industrielles.

Dernièrement le **programme Investissements d'Avenir** a renforcé ces dispositifs et a créé de nouvelles passerelles entre les chercheurs académiques et les chercheurs de l'industrie comme les plateformes technologiques mutualisées, les instituts de recherche technologiques et les instituts hospitalo-universtaires.

<sup>\*</sup> Rapport ARIIS 2013 « Outil de suivi des partenariats publics-privé (PPP) dans le domaine de la santé en France ». Étude réalisée auprès de 34 industriels dont le secteur d'activité est majoritairement le médicament humain.

# MALADIES INFLAMMATOIRES: LES NOUVEAUX DÉFIS

### >> UN SUJET PRIORITAIRE DE SANTÉ PUBLIQUE

L'inflammation est un mécanisme naturel de défense qui joue un rôle essentiel dans la réponse tissulaire aux agressions mais dont l'acuité ou le passage à la chronicité participe à de nombreuses maladies. Les progrès dans l'élucidation des mécanismes qui régulent l'inflammation, l'identification de cibles moléculaires et le développement de molécules spécifiques de certaines voies de réponses cellulaires ainsi qu'un renforcement de l'organisation de la prise en charge des malades atteints de pathologies inflammatoires devraient permettre de mieux soigner, de développer de nouvelles thérapies anti-inflammatoires.

Dans le monde, l'inflammation est un sujet prioritaire de recherche en biologie. En effet, cette thématique transversale implique, en France, plus d'une centaine d'équipes de recherche travaillant sur l'inflammation et/ou les pathologies inflammatoires. Les avancées de la recherche dans les domaines de l'immunologie, l'hématologie, en thérapie cellulaire, en recherche clinique, en épidémiologie et en santé publique, mais également le développement de la recherche transdisciplinaire se traduisent par de meilleures connaissances et mènent progressivement à de meilleures prises en charge des malades souffrant de pathologies inflammatoires.

### >> VERS DE NOUVELLES THÉRAPIES INNOVANTES

Les recherches développées en France portent notamment sur l'élucidation des mécanismes moléculaires et cellulaires régulant l'inflammation, sur les interactions entre les composants du système immunitaire dans l'établissement de la réponse inflammatoire et dans sa chronicité, sur le rôle de l'environnement tissulaire et sur le développement de nouveaux produits cellulaires ou moléculaires ciblant de nouvelles voies impliquées dans l'initiation, l'acuité ou la chronicité de la réponse inflammatoire.

Les résultats de la génomique des maladies inflammatoires permettant l'identification de gènes composant les signatures moléculaires des maladies, commencent à être utilisés en recherche clinique pour stratifier les malades et les maladies et ils pourront permettre un meilleur diagnostic, pronostic qui conduira à l'adaptation des traitements à chaque patient.

Enfin, les recherches pour le développement de nouveaux modèles expérimentaux des pathologies inflammatoires et les développements technologiques permettant de mieux suivre l'établissement et l'évolution de la réponse inflammatoire sont des champs à la pointe de la recherche dans ce domaine.

### >> LES ENJEUX DES 5<sup>èMES</sup> RENCONTRES

La 5<sup>ème</sup> édition des RIR sera donc l'occasion pour les responsables R&D monde des industries de santé et les équipes académiques dans le domaine de l'inflammation et des pathologies inflammatoires de se rencontrer sur des sujets tels que l'étude du rôle

du système immunitaire inné et acquis et du rôle du micro-environnement dans l'inflammation et les pathologies inflammatoires dont celles qui restent sans solution thérapeutique satisfaisante. (cf. annexes).

# L'INFLAMMATION ET LES MALADIES INFLAMMATOIRES, L'EXCELLENCE DE LA RECHERCHE FRANÇAISE

# >> UN PHÉNOMÈNE COMPLEXE, SOURCE DE NOMBREUSES PATHOLOGIES

L'inflammation est un mécanisme de défense naturelle qui entre en jeu pour protéger notre organisme lors d'une agression: infection, plaie, traumatisme, allergie. Les vaisseaux sanguins se dilatent pour permettre l'afflux de globules blancs qui tuent les envahisseurs, réparent, puis éliminent les déchets. Dans la majorité des cas, ce mécanisme se termine naturellement dès que le problème est réglé. Néanmoins, il s'avère que dans certains cas, l'inflammation persiste anormalement. Elle devient chronique et source de nombreuses maladies dites inflammatoires. Beaucoup d'entre elles sont aussi dites auto-immunes. Elles

résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui s'attaque aux constituants normaux de l'organisme. Ces maladies de l'inflammation peuvent toucher un organe particulier tel que le poumon (asthme), le système nerveux (sclérose en plaques), le pancréas (diabète de type 1), le foie, les articulations (polyarthrite, spondylarthrite), la circulation sanguine (HTAP, athérosclérose), les intestins (MICI=Crohn, Rectocolite hémorragique), les reins, la peau (psoriasis)... ou toucher plusieurs organes. C'est le cas du lupus érythémateux disséminé ou de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

### >> DES CENTAINES D'ÉQUIPES MOBILISÉES

Plus d'une centaine d'équipes de recherche en France travaille à caractériser les mécanismes moléculaires et cellulaires mis en jeu dans les pathologies inflammatoires aiguës ou chroniques. Elles travaillent dans les différents domaines médicaux et scientifiques dans lesquels l'inflammation est un problème majeur. Elles sont soit regroupées dans des centres d'immunologie comme au CIML (Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy) de Marseille, au CPTP (Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan) de Toulouse, à l'Institut Pasteur de Paris et de Lille, à l'hôpital Necker, à l'hôpital de La Pitié-Salpêtrière, soit dans des départements de recherche dédiés à l'inflammation comme le Laboratoire d'excellence « Inflamex » de l'hôpital Bichat et l'HEGP (Hôpital européen Georges-Pompidou) à Paris.

Depuis de nombreuses années, les équipes s'attachent à identifier des biomarqueurs pour mieux stratifier les maladies. Ces biomarqueurs, validés en clinique, pourraient ensuite être utilisés lors du diagnostic pour mieux orienter la prise en charge et le traitement médicamenteux. Les malades et les maladies sont analysés pour définir des sous-groupes de malades qui portent les mêmes caractéristiques. Ainsi, l'équipe du Pr Humbert a démontré, l'existence d'une réaction immunitaire pulmonaire au cours de l'hypertension artérielle pulmonaire. Son équipe de chercheurs travaille actuellement sur la détection d'une signature de la maladie à distance du poumon, par exemple dans le sang. Cette signature pourrait permettre d'identifier, par un test moins envahissant, les patients à risque et de les prendre en charge plus précocement, augmentant ainsi leur survie.

### >> UN ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE

L'inflammation a aussi son importance dans le cancer car elle favorise la croissance des cellules tumorales et bloque la réponse immunitaire antitumorale. Enfin, l'inflammation joue également un rôle essentiel dans les maladies métaboliques et nutritionnelles du fait de leurs complications, en particulier cardiovasculaires, première cause de mortalité dans les pays industrialisés. En dépit

des progrès importants dans la prise en charge, il n'existe pas de traitement guérissant la plupart des maladies chroniques.

Présente ou à l'origine de très nombreuses pathologies, l'inflammation représente un enjeu majeur de santé publique!

# DES EXEMPLES DE MALADIES LIÉES À L'INFLAMMATION

Les allergies : Parmi les maladies allergiques, l'allergie alimentaire est en augmentation constante depuis les vingt dernières années, avec une prévalence estimée entre 5 et 7% chez les enfants. Les allergènes alimentaires les plus fréquemment en cause dans les réactions sévères chez l'enfant sont les fruits à coque, l'arachide, les laits et les crustacés (données du réseau d'allergo vigilance).

L'asthme est un syndrome multifactoriel à déterminisme génétique, mais de nombreuses autres composantes contribuent à son apparition, et notamment les facteurs de l'environnement, dont l'exposition aux allergènes et aux polluants atmosphériques. Entre 5 et 10% de sujets asthmatiques présentent une forme sévère de la maladie, définie principalement par la persistance de symptômes respiratoires fréquents et invalidants, malgré un traitement par corticoïdes inhalés à dose maximale, un recours fréquent aux soins urgents et une forte consommation de corticoïdes oraux. Ces formes sévères représentent l'essentiel des coûts liés à la maladie, qui sont liés principalement aux traitements, aux exacerbations, aux hospitalisations et à l'absentéisme professionnel.

La bronchite du fumeur ou bronchopathie chronique obstructive (BPCO), quant à elle, est une inflammation liée aux irritants inhalés (fumée de cigarette) qui déclenche une cascade d'évènements inflammatoires qui attirent des cellules présentes dans la circulation sanguine vers le poumon. La BPCO est un problème de santé publique dans les pays industrialisés, cause majeure de morbidité et mortalité (6ème cause mondiale de décès, 3ème en Europe et 4ème aux Etats-Unis).

La thrombose : Hémostase et inflammation sont deux processus physiologiques de défense qui ne peuvent être dissociés. Les interconnexions entre hémostase/inflammation ouvrent un nouveau d'application pour les anticoagulantes et antiplaquettaires, qui après avoir considérablement amélioré le pronostic des pathologies thrombotiques pourraient, à l'avenir, améliorer celui des pathologies inflammatoires. En effet, les maladies cardiovasculaires représentent la 1ère cause de mortalité au monde. La thrombose est une déviation pathologique de l'hémostase liée à son déclenchement inadéquat ou à sa propagation incontrôlée. Elle est associée à une réaction immunoinflammatoire (concept d'immuno-thrombose).

La dermatite (ou eczéma) atopique est une maladie inflammatoire chronique de la peau qui affecte 1 à 3% des adultes et près de 20% des enfants dans les pays industrialisés. L'augmentation de sa prévalence depuis les années 50 s'expliquerait par l'influence de facteurs environnementaux. Des analyses génétiques récentes ont révélé le rôle d'anomalies fonctionnelles de la barrière épidermique dans l'émergence de la maladie.

L'acné: 3 dermatoses inflammatoires fréquentes du visage que sont l'acné, la rosacée, et la dermite séborrhéique semblent liées à un déséquilibre du microbiome cutané (flore cutanée de la peau) avec le développement et la prolifération d'un agent infectieux spécifique de chaque maladie. Pour l'acné, il s'agit de "Propionibacterium acnes", bactérie de la glande sébacée. Ces agents infectieux activent notamment l'expression de peptides anti microbiens et la libération de cytokines inflammatoires par les cellules de la peau (kératinocytes).

L'inflammation joue aussi un rôle essentiel dans les maladies métaboliques et nutritionnelles du fait de leurs complications, en particulier cardiovasculaires, première cause de mortalité dans les pays industrialisés. Plusieurs centres de recherche regroupent aujourd'hui des équipes dans ces domaines.

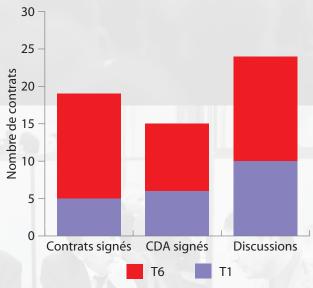
Les maladies auto-immunes sont des maladies inflammatoires chroniques qui ont en commun d'être déclenchées et entretenues par une auto-agression tissulaire due à l'action d'anticorps et/ou de cellules immunocompétentes dirigés contre des molécules de l'organisme qui devraient normalement être respectées/tolérées. Elles sont en général d'étiologie inconnue. Chacune de ces maladies, en fonction de l'organe-cible ou du tissu-cible, se caractérise par l'existence d'auto-anticorps et de cellules immunocompétentes de spécificité propre.

L'hypertension artérielle pulmonaire quant à elle, appartient à un groupe de maladies auto-immunes rares correspondant à un groupe de maladies rares des vaisseaux du poumon responsables d'un essoufflement, d'une perte des capacités physiques, et pouvant entraîner la mort par insuffisance cardiaque causée par une augmentation permanente de la pression artérielle pulmonaire. Des facteurs de risque ont été identifiés au premier rang desquels sont retrouvées l'infection par le VIH, et diverses maladies inflammatoires et auto-immunes (lupus, sclérodermie...).

### **DES PARTENARIATS RÉUSSIS**

# >> EN 2013, 700 MILLIONS D'EUROS INVESTIS DANS DES PARTENARIATS PUBLIC-PRIVÉ POUR ACCÉLÉRER LE PROCESSUS D'INNOVATION

En 2013, les membres du LIR\* ont investi en R&D 700 millions d'euros. Selon la dernière étude publiée par le LIR, chaque année, les filiales françaises des 16



entreprises internationales de recherche engagent en France, 700 millions d'euros dans des collaborations avec des équipes académiques en recherche fondamentale et en recherche clinique, dont 20 millions d'euros avec des équipes de recherche intégrées aujourd'hui au sein des 6 IHU (Instituts Hospitalo-Universitaires) mis en place dans le cadre des Investissements d'Avenir.

Les Rencontres Internationales de Recherche participent activement à ce mouvement. Les RIR de 2012, d'après une enquête réalisée six mois après l'événement par l'ITMO cancer d'Aviesan, ont généré la signature de 17 contrats, 2 MTA<sup>1</sup> et de 9 CDA. 10 discussions sont également toujours en cours.

### >> QUELQUES EXEMPLES DE PARTENARIATS

### → Dans le domaine de l'acné

Grâce au financement par les laboratoires Pierre Fabre et Galderma de deux thèses de science dans le domaine de l'acné au sein du laboratoire de Birgitte Dreno (Unité Inserm 892 CENTRE REGIONAL DE RECHERCHE EN CANCEROLOGIE-NANTES-ANGERS Nantes), de nombreux articles (Dermato Endocrinology 2009; J. Invest Dermatol 2010; Arch Dermatol Res 2011; Exp Dermatol 2011; Exp Dermatol 2011; Exp Dermatol 2013) ont été publiés.

Alors que l'acné est considérée comme une pathologie mineure, 30% des patients présentent des formes modérées à sévères et induisent des cicatrices définitives. Trois facteurs principaux ont été identifiés comme responsables du développement de l'acné dont l'un d'entre est une inflammation par *Propionibacterium acnes*. Ce partenariat a permis la récente publication de deux articles dans lesquels les chercheurs ont montré que *Propionibacterium acnes* déclencherait la formation de comédon en stimulant la voie IGF/IGF-1R et que le zinc pourrait permettre de réguler cette forme d'inflammation.

### → Dermatite atopique

Dans le cadre de l'appel d'offre annuel du Centre Européen de Recherche sur la Peau et les Epithéliums de Revêtement, les laboratoires Pierre Fabre, le service de Dermatologie du CHU de Toulouse et l'Unité Différenciation Epidermique et Autoimmunité Rhumatoïde (UMR 5165 CNRS – U1056 Inserm, Toulouse) ont entrepris un programme de recherche commun pour décrypter

les liens entre facteurs génétiques, propriétés fonctionnelles de l'épiderme et flore cutanée dans la dermatite atopique (eczéma). Les chercheurs ont montré à l'aide d'une importante cohorte de patients, que même lorsqu'elle est d'apparence saine, la peau des patients présente de multiples anomalies biochimiques et fonctionnelles.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Material Transfer Agreement

<sup>\*</sup> Membres du LIR : AbbVie, Astrazeneca, Bayer Pharma, Bristol MyerSquibb, Boheringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Lilly France, Lundbeck, Merck Serono, MSD Chibret, Novartis Pharma, Novonordisk, Pfizer, Roche et Takeda.

### → Maladies ostéoarticulaires

A travers notamment ses appels à projets annuels français « Bourse Passerelle » et européen « ASPIRE » (pour Advancing Science through Pfizer Investigator Research Exchange), Pfizer soutient les équipes françaises qui mènent des travaux de recherche fondamentale, préclinique ou clinique en Inflammation. Par ces partenariats, l'objectif est

d'atteindre une meilleure compréhension scientifique et prise en charge des patients dans les rhumatismes inflammatoires chroniques au sens large, ou sur des modes d'action plus spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde. Symboles de l'excellence de la recherche française, 6 équipes de recherche ont été distinguées en 2013.

### → Immunité innée et inflammation

Un accord de partenariat a été signé en 2010 entre Sanofi et Aviesan pour une collaboration renforcée avec le Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy dans le domaine de l'immunité innée et de l'inflammation.

Les scientifiques du CIML, de Sanofi et de Sanofi Pasteur se sont mobilisés autour de trois programmes portant sur l'immunologie des maladies inflammatoires de l'intestin et de la peau. L'occasion de mettre à profit les expertises de chacun au service de deux objectifs complémentaires : faire avancer les connaissances sur l'immunité innée, sur l'inflammation et ainsi identifier de nouvelles voies thérapeutiques pour le patient.

L'engagement des partenaires se traduit par d'importants moyens mis en œuvre, avec plus de 15 emplois créés au sein du CIML et la mise en commun d'équipes et de plateformes technologiques, dans un esprit de coopération transverse à la fois à l'intérieur et entre les unités. Fruit de ce partenariat, et au-delà des projets en cours avec les différentes unités de Sanofi, les chercheurs ont notamment co-publié un article sur la caractérisation à une résolution sans précédent des cellules immunitaires de la peau, qui ouvre la voie à de nouvelles approches thérapeutiques pour des maladies auto-immunes telles que le psoriasis.

Sanofi favorise aujourd'hui une innovation ouverte interactive qui passe notamment par des partenariats où les ressources technologiques, humaines et financières des partenaires sont associées.

### → Autour de la maladie d'Alzheimer

Depuis plusieurs années déjà, les laboratoires Lilly se sont engagés dans une dynamique de collaborations public-privé. A titre d'exemple, ils ont signé des partenariats public-privé dans les domaines de la maladie d'Alzheimer avec l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM) et le MIRCen for translational research et dans les domaines des maladies cardiovasculaires et du diabète avec de grands laboratoires nationaux. Deux partenariats ont été signés entre Lilly et l'INCa en 2012 et 2013, Lilly mettant à disposition de l'INCa deux molécules pour des phases de développement précoce.

### → Pour développer de nouveaux antibiotiques

Le projet européen COMBACTE soutenu par GSK et dont les essais cliniques sont coordonnés par l'Inserm, a pour but d'œuvrer au développement de nouveaux antibiotiques et à la mise en place d'une plateforme d'essais cliniques performante, associant recherche publique et privée.

Ce projet se déroulera sur 7 ans, réunissant une vingtaine de partenaires à travers l'Europe. C'est le premier partenariat public/privé européen mis en place dans le domaine du développement médicamenteux. En effet, le développement de nouveaux antibiotiques représente un défi qui justifie l'association de plusieurs acteurs, comme des organismes de recherche, des universités, des hôpitaux et des laboratoires pharmaceutiques tels que GSK.

Le projet COMBACTE a obtenu un financement de l'IMI (Innovative Medicine Initiative), programme unique de partenariats public-privé paneuropéen entre la Commission européenne et l'EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations).

Les précédentes éditions des Rencontres Internationales de Recherche ont également permis à GSK de mettre en place de nouveaux partenariats, notamment une collaboration sur 3 ans avec une équipe Inserm à Toulouse dans le domaine du métabolisme, des projets dans le domaine des neurosciences, ou encore un partenariat avec l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière.

### → Pour améliorer la santé animale

Un partenariat a été signé entre les laboratoires VIBRAC et une équipe présente lors des 3° RIR.

Membres d'ARIIS, les entreprises du médicament vétérinaire participent aux RIR depuis 2011. Grâce

aux RIR, la société Virbac vient de signer un contrat avec une équipe publique rencontrée en 2011.

# 5<sup>èmes</sup> Rencontres Internationales De Recherche

**Organisateurs & partenaires** 

### Organisateurs et partenaires

Les Rencontres Internationales de Recherche (RIR) sont organisées conjointement par ARIIS et Aviesan.

# >> ALLIANCE POUR LA RECHERCHE ET L'INNOVATION DES INDUSTRIES DE SANTÉ (ARIIS) - www.ariis.fr

Créée en 2010, l'Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé (ARIIS) a pour mission de décloisonner la recherche privée et amplifier les synergies entre médicament, technologies médicales, diagnostic, biotechnologies, qui s'appliquent aux médecines humaine et vétérinaire. Première Alliance nationale au monde qui fédère l'ensemble des Industries de Santé, ARIIS favorise l'émergence d'une transversalité porteuse d'innovation, pour que l'idée se transforme rapidement en solution de santé concrète pour le patient. Par ailleurs, la santé humaine et la santé animale étant liées par le concept d' « Une santé », une approche globale de la santé est nécessaire.

Sous l'égide de la Féfis (Fédération Française des Industries de Santé) qui fédère les douze syndicats professionnels du secteur, ARIIS est composée d'une cinquantaine d'industriels.

Interlocuteur privilégié d'Aviesan, ARIIS interagit avec l'ensemble des parties prenantes, formant, informant, encourageant le dialogue et le partenariat afin de :

- Construire des passerelles entre des secteurs aux cultures parfois éloignées;
- Restaurer la confiance entre secteur public et privé ;
- Accroître la visibilité des activités de R&D en France ;
- Identifier les freins à l'attractivité du territoire français pour les activités de recherche et développement et proposer des solutions et cibles de renforcement;
- Pratiquer la rencontre : la recherche et l'innovation reposent sur des hommes et des femmes. Ce sont les échanges qui s'établissent entre eux qui donnent corps aux actions. C'est pourquoi ARIIS est coorganisateur des Rencontres Internationales de Recherche.

### Organisateurs et partenaires

# >> ALLIANCE NATIONALE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ (Aviesan) www.aviesan.fr

Créée en avril 2009, Aviesan rassemble les grands acteurs\* en sciences de la vie et de la santé en France.

Aviesan est née de la volonté d'accroître encore les performances de la recherche française, en favorisant sa cohérence, sa créativité et son excellence. Cette mission appelle une coordination scientifique des grandes thématiques de recherche, transversales à tous les organismes, et une coordination opérationnelle des projets, des ressources et des moyens.

Aviesan a pour objectifs de :

- Coordonner l'analyse stratégique, la programmation scientifique et la mise en œuvre opérationnelle de la recherche en sciences de la vie et de la santé;
- Donner un nouvel essor à la recherche translationnelle en accélérant le transfert des connaissances fondamentales vers leurs applications cliniques;
- Favoriser la transdisciplinarité en ouvrant la biologie et la médecine aux apports des mathématiques, de la physique, de la chimie, de l'informatique, des sciences de l'ingénieur, des sciences humaines et sociales;
- Veiller à la cohérence des projets en matière de thématiques et d'infrastructures;
- Assurer la valorisation clinique, économique et sociale des connaissances, en facilitant notamment les partenariats industriels;
- Définir des positions communes en matière de recherche européenne et de coopération internationale;
- Harmoniser et simplifier les procédures administratives des laboratoires en vue de libérer la créativité et l'excellence des équipes.

La mise en œuvre de ces objectifs se fait au sein de dix instituts multi-organismes (10 ITMO, au nombre desquels figure l'ITMO IHP) dont le rôle principal est d'animer la réflexion stratégique au sein de leur propre communauté scientifique.

\* Les membres fondateurs d'Aviesan sont : le CEA, le CNRS, la Conférence des directeurs généraux de CHRU, la Conférence des présidents d'université, l'Inra, l'INRIA, l'Inserm, l'Institut Pasteur et l'IRD.

Plus récemment des membres associés ont rejoint Aviesan : ARIIS, Cirad (Centre de coopération International en Recherche Agronomique pour le Développement), EFS (Etablissement Français du Sang), Fondation Mérieux, Institut Curie, Institut Mines-Telecom, IRSN (Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire), IRBA (Institut de Recherche Biomédicale des Armées) et Unicancer.

### Organisateurs et partenaires

### >> ITMO IMMUNOLOGIE, HÉMATOLOGIE ET PNEUMOLOGIE

L'ITMO IHP est l'un des 10 instituts thématiques créés dans le cadre d'Aviesan en 2009. L'institut inscrit ses efforts dans une approche à la fois multidisciplinaire et systémique pour mieux comprendre, au niveau cellulaire et moléculaire, les mécanismes de maintien ou de rupture de l'équilibre interne d'un système biologique.

### **Enjeux scientifiques**

Le principal défi scientifique pour l'ensemble de l'institut est le développement d'une approche systémique permettant de comprendre au niveau cellulaire et moléculaire l'homéostasie (le maintien de l'équilibre interne) d'un système biologique et la rupture de cet équilibre menant à la maladie.

Cela passe par des recherches multidisciplinaires impliquant aussi bien des biologistes et des médecins que des mathématiciens, des physiciens et des informaticiens pour modéliser la complexité des interactions moléculaires et cellulaires dans les systèmes immunitaire et hématologique. Ces avancées doivent notamment permettre de mieux comprendre l'émergence des maladies multifactorielles les plus fréquentes.

### Enjeux médicaux

L'hématologie et l'immunologie ont donné lieu ces dernières années à de grandes avancées en recherche fondamentale et clinique qui ont permis l'émergence de biothérapies innovantes :

- greffes de cellules souches hématopoïétiques ;
- identification de plus de 120 gènes concernant 150 types de pathologies dans le domaine des troubles du système immunitaire;
- mise au point du premier inhibiteur spécifique de certaines tyrosine-kinases ouvrant notamment des perspectives sur le traitement de cancers;
- premiers essais de thérapie génique à rétrovirus.

Les autres spécialités couvertes par l'institut, comme la pneumologie et la dermatologie, représentent également de forts enjeux de santé publique. Les maladies respiratoires touchent en effet des millions de personnes en France et leur incidence augmente. La seule BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive) représente déjà la troisième cause de mortalité en Europe, la sixième dans le monde.

La prévalence des allergies a pour sa part doublé ces vingt dernières années et plus du quart de la population européenne présente une sensibilité à un ou plusieurs allergènes. L'OMS reconnaît ce domaine de recherche comme majeur, et classe les allergies au quatrième rang des maladies nécessitant une priorité de développement des moyens de santé publique.

Le dermatologue est en première ligne pour la prise en charge des maladies allergiques : dermatite atopique, eczéma de contact, dermatoses professionnelles, photo-allergies, urticaires et accidents cutanés dus à l'administration par voie générale d'un médicament. De même, il assure la prise en charge, longue et souvent difficile dans leurs formes sévères, des maladies inflammatoires chroniques (psoriasis, dermatite atopique, pelade).

L'hémostase représente également un défi important pour la recherche et la santé publique. La prévalence des maladies thrombotiques est élevée: la thrombose artérielle (maladies ischémiques) et veineuse (maladie thrombo-embolique) étant la première cause de mortalité au monde.

### Organisateurs et partenaires

### >> INSERM TRANSFERT

### www.inserm-transfert.fr

Filiale de droit privé de l'Inserm fondée en 2000, Inserm Transfert gère l'intégralité de la valorisation et du transfert des connaissances issues des laboratoires de recherche de l'Inserm vers l'industrie, de la déclaration d'invention au partenariat industriel. Inserm Transfert propose aussi ses services dans le montage et la gestion de projets européens et internationaux, de projets de grande envergure en épidémiologie et en santé publique. Depuis 2009, elle gère une enveloppe de maturation. Enfin, elle collabore étroitement avec la société d'amorçage dédié aux sciences de la vie, Inserm Transfert Initiative.

Contribuant depuis plusieurs éditions aux RIR, Inserm Transfert a reçu cette année encore un mandat de l'Institut thématique Multi-organisme Immunologie, hématologie, pneumologie (ITMO IHP) d'Aviesan pour réaliser la documentation scientifique et s'impliquer dans le suivi de la mesure d'impact de l'initiative.

Inserm Transfert gère actuellement près de 1 000 partenariats, dont environ 150 dans le domaine de l'inflammation et des pathologies inflammatoires / immunologie. Nombre d'entre eux implique un membre de l'ARIIS. Parmi les partenariats remarquables dans ce domaine, figurent plusieurs accords stratégiques dont :

- un portant sur la recherche translationnelle dans le domaine des maladies respiratoires et inflammatoires et des maladies auto-immunes,
- un autre étant un accord favorisant le développement d'anticorps dans les domaines de l'inflammation et de l'auto-immunité,
- un autre encore explorant l'immunologie des maladies inflammatoires de l'intestin et de la peau.

Inserm Transfert gère également le portefeuille de brevets de l'Inserm et définit la stratégie de la propriété intellectuelle de l'Institut : sur les 1083 familles de brevets du portefeuille, environ 20 % concernent le domaine de l'immunologie /inflammation. Actuellement sur les 77 demandes de brevets déposées dans ce domaine :

- 65 % sont positionnées en Immunologie & Inflammation
- 22 % en Immunologie & Oncologie.

#### Cela concerne pour :

- 46% des cibles (adressables par anticorps monoclonaux),
- 28% des produits thérapeutiques (anticorps monoclonaux, peptides, petites molécules antagonistes MR, RPGE2, etc.),
- 16% des technologies anticorps,
- 10% biomarqueurs en pronostic, diagnostic et réponse au traitement pour des pathologies inflammatoires chroniques.

C'est enfin un portefeuille sur lequel se positionnent 12 projets de création d'entreprises.

# 5<sup>èmes</sup> Rencontres Internationales De Recherche

### **Annexes**

**Annexe I: PERSPECTIVES** 

**Annexe II: ORATEURS** 

**Annexe III: CHIFFRES CLEFS DES PARTENARIATS EN FRANCE** 

### Annexe I

### >> PERSPECTIVES

Beaucoup de progrès ont été réalisés dans l'identification des auto-anticorps dans les Maladies Inflammatoires Autoimmunes (MAI) et de leurs cibles, permettant le développement de nouveaux tests diagnostiques spécifiques. Ceux-ci ont permis d'améliorer la pertinence et la précocité du diagnostic clinique et permettent parfois de prévoir quels patients vont développer des maladies plus sévères.

La polyarthrite rhumatoïde est l'un des meilleurs exemples de l'intérêt clinique de la détection de tels autoanticorps qui ont récemment bouleversé son diagnostic dans les formes débutantes. Cette voie de recherche est toujours très active dans les MAI, l'identification de nouveaux auto-anticorps se poursuit, le développement de nouveaux outils diagnostiques dérivés également. Les MAI, maladies multifactorielles, surviennent sur un terrain génétique particulier. La caractérisation des terrains génétiques propres à chacune d'entre elles, c'est-àdire l'identification des gènes de susceptibilité à la maladie, a beaucoup progressé ces dernières années. Ces études vont se poursuivre et se préciser, notamment performances grâce aux séquenceurs de nouvelle génération. Des données génétiques concernant le pronostic mais aussi la sensibilité aux traitements (pharmacogénomique) vont également émerger de ces travaux.

Enfin, des maladies inflammatoires chroniques bénéficient depuis les dix dernières années, de l'émergence des biothérapies dont les chefs de file ont été les « anti-TNF », récepteurs solubles ou anticorps monoclonaux dirigés contre une cytokine (petite molécule peptidique) à action pro-inflammatoire, le « Tumor Necrosis Factor». La neutralisation de diverses cytokines pro-inflammatoires ou de récepteurs de celles-ci par ces molécules issues des biotechnologies, s'est révélée d'une très grande efficacité thérapeutique et a révolutionné le traitement de plusieurs MAI. Là encore, la polyarthrite rhumatoïde en est le meilleur exemple puisqu'elle a été la première à en bénéficier. Très vite ces biothérapies ont été utilisées dans d'autres maladies inflammatoires chroniques, auto-immunes ou non, avec beaucoup de succès. Des dizaines de biothérapies sont aujourd'hui disponibles et utilisées en rhumatologie, dermatologie, neurologie, pathologie digestive... avec beaucoup de succès.

Le décryptage des mécanismes moléculaires propres aux diverses voies d'inflammation chronique permettra de développer encore de nombreuses biothérapies contre de nouvelles cibles. La combinaison des paramètres cliniques, sérologiques et génétiques devrait permettre demain de choisir quels patients traiter, quand les traiter et avec quelles molécules.

### **Annexe II**

### >> LES ORATEURS

L'équipe de Gérard Eberl, PhD (Institut Pasteur, Paris) étudie les relations entre la flore microbienne et le système immunitaire. Elle caractérise des populations de cellules lymphoides innées (ILC) dont les populations de cellules inductrices (LTi) induisent la mise en place de structures lymphoïdes contenant des cellules stromales et des cellules hématopietiques. Les ILC jouent un rôle essentiel dans l'homéostasie et la défense des intestins.

L'équipe de Christophe Combadière, PhD, (Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris) décortique les mécanismes liant les chemokines de l'inflammation à la migration des leukocytes dans les organes cibles de nombreuses pathologies pour pouvoir l'activer ou l'inhiber selon les maladies. Ensuite, elle identifie les voies moléculaires et développe des outils sélectifs promigration ou anti-migration des leukocytes qui soient utilisables chez les malades.

L'équipe de M. Humbert, MD, PhD (Hôpital Bicêtre, Kremlin Bicêtre) a démontré l'existence d'une réaction immunitaire pulmonaire au cours de l'hypertension artérielle pulmonaire. Cependant, l'approche revisitée de cette maladie développée par l'équipe comprend l'analyse, l'inflammation périvasculaire et du rôle des organes lymphoïdes qui se sont constitués à proximité.

Cette approche pourrait également convenir pour d'autres pathologies comme l'athérosclérose. Les chercheurs travaillent actuellement sur la détection d'une signature de la maladie à distance du poumon, par exemple dans le sang. Cette signature pourrait permettre d'identifier simplement les patients à risque. Avec une équipe du Technion (Haifa, Israël), ils ont récemment montré qu'un nez électronique est capable de reconnaître des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire. Cette approche est originale, puisque l'analyse est réalisée dans l'air exhalé, et le nez artificiel fonctionne comme le ferait notre système olfactif. De plus, ce nez artificiel semble capable de distinguer les patients porteurs d'une prédisposition génétique ou encore ceux dont la maladie est plus sévère. Pouvoir dépister tôt cette maladie chez les sujets à risque serait une grande avancée, car ces patients sont en général diagnostiqués tardivement (en errance diagnostique), et on sait que plus ils sont identifiés précocement, meilleure est la réponse aux traitements actuellement disponibles.

L'équipe codirigée par Marina Pretolani et Michel Aubier, PhD (Inserm UMR700, site Bichat de la Faculté de Médecine, Université Paris Diderot) a mis en place, depuis 2007, la Cohorte Obstruction BRonchique et Asthme (COBRA) composée de 1 000 asthmatiques suivis pendant 10 an, dont 50% ont un asthme sévère, alors que cette maladie représente 5-10 % de tous les asthmatiques. Cette cohorte multicentrique, unique en son genre, permet d'identifier de nouveaux marqueurs pronostics, diagnostics et de réponse aux traitements, qu'ils soient cliniques, biologiques, ou histopathologiques. Elle permet également de déterminer les mécanismes moléculaires impliqués dans la genèse de l'asthme sévère, et de réaliser des études de type 'preuve de concept' à partir des différents types cellulaires circulants et issus des voies aériennes, en comparant les patients atteints d'asthme sévère sensible aux traitements de ceux qui en sont réfractaires.

L'équipe de Roberto Mallone, MD, PhD (Institut Cochin, Paris) a developpé une techique unique qui permet d'amplifier in vitro des cellules T spécifiques pour le diagnostic, la thérapie de maladies autoimmunes ou médiées par des anomalies du système immunitaire. Cette technique acDC permet le profilage et le suivi de la réponse immunitaire T et l'expansion de ces cellules pour des applications cliniques.

L'équipe de Marie-Christophe Boissier MD, PhD, (Université Paris 13, Bobigny) étudie la polyarthrite rhumatoïde. Dans cette maladie, 30% des personnes traitées sont résistantes au traitement et 30% sont partiellement répondeurs. Il est donc indispensable de tenter de nouvelles approches, multidimensionnelles et qui visent à bloquer la sécrétion de certaines cytokines inflammatoires comme le TNFa. En 2004, un projet de vaccination anti-TNFa a été mis en place en collaboration avec Neovax avec succès. L'équipe travaille actuellement à définir et à développer des vaccins contre d'autres cytokines pour plusieurs maladies ostéo-articulaires. D'autres pathologies comme le psoriasis pourraient également être ciblées.

L'équipe de Valérie Julia, PhD, (Sophia-Antipolis) étudie la dermatite atopique et l'asthme allergique. Dans ces deux pathologies d'étiologie commune, il a été établi que certaines cellules du sang, les lymphocytes T, sont en partie responsables. En réagissant avec des allergènes qui ont pénétré dans les poumons ou au travers de la peau, les lymphocytes T produisent des substances qui créent un état inflammatoire. L'équipe de V. Julia a montré que les lymphocytes T présents dans les poumons et dans la peau expriment à leur surface une molécule particulière appelée CX3CR1. Cette molécule joue un rôle essentiel dans le développement de ces maladies, en maintenant la survie et la rétention des lymphocytes T au sein des tissus. Ce résultat pourrait avoir des retombées importantes dans le domaine médical car il suggère que des médicaments capables de bloquer CX3CR1 empêcheraient le développement de la réaction inflammatoire à l'origine de l'asthme et de la dermatite atopique.

L'équipe de Bernard Vanhove, PhD, (Université de Nantes) étudie les mécanismes du rejet de transplantation et leur régulation. Grâce à leurs modèles pré-cliniques et à leurs outils, elle a montré le rôle majeur de cellules myéloides présentes dans le greffon qui ont une fonction suppressive de la réponse immunitaire et permettent le maintien du greffon. Les chercheurs ont identifié des molécules impliquées dans cette voie de régulation qui pourraient servir de cible thérapeutique. Cette nouvelle approche a aussi un intérêt majeur dans la réponse immunitaire contre le cancer car ces mêmes cellules myéloïdes suppressives ont dans ce cas un effet délétère car elles bloquent une réponse anti-tumorale qui tente d'éliminer les cellules cancéreuses. Ainsi, il est primordial de les tuer dans ce cas pour permettre un meilleur traitement combiné du cancer.

L'équipe de Roland Liblau, MD PhD et Abdel Saoudi, PhD, (Tououse-Purpan), est centrée sur l'étude de maladies neuro-inflammatoires comme la sclérose en plaques, la narcolepsie... Elle étudie les mécanismes d'induction et de régulation de ces maladies dans des modèles précliniques, le passage de la barrière hémato-encéphalique par les cellules immunitaires, l'induction de cellules effectrices et de cellules régulatrices de ces réponses immunitaires indesirables. Sa recherche clinique sur la sclérose en plaques permet d'explorer l'immunogénétique et de la pharmacogénomique de la sclérose en plaques SEP et la validation de biomarqueurs et de cibles thérapeutiques potentielles.

### **Annexe III**

### >> CHIFFRES CLEFS DES PARTENARIATS EN FRANCE

- 877 partenariats public-privé ont été identifiés entre 2010 et 2012 auprès des adhérents d'ARIIS.
- Entre 35 et 40% des budgets de R&D des industries de santé sont alloués à des accords et à des projets collaboratifs.
- 81% de ces partenariats sont des projets de R&D, 17% des *Material Transfert Agreement (MTA)* et 2% des accords de licence.
- 63% de ces partenariats concernent le secteur du médicament humain et 26% le diagnostic.
- Les aires thérapeutiques majoritaires dans ces partenariats sont l'oncologie (28%), la santé publique incluant les études épidémiologiques et post-AMM (15%), les technologies pour la santé (13%), les maladies métaboliques et cardiovasculaires (9%), l'immunologie, hématologie, pneumologie (9%), les neurosciences (7%), les maladies infectieuses (11%).
- 80 chercheurs et doctorants se sont réunis à l'école de l'innovation.
- 600 études cliniques à promotion industrielle ont été réalisées en 2011.
- 5 Rencontres Internationales de recherche.