

INVESTISSEMENTS D'AVENIR

Discipline :
Biologie-Santé

SYNTHESE THEMATIQUE

I- LES PROJETS EN CHIFFRES

Parmi les projets PIA « thématiques », 171 projets ont été attribués à la thématique « Biologie-Santé » (BS), ce qui représente 42% des projets PIA. Ils ont été sélectionnés entre 2010 et 2017 (vagues 1 à 3) et sont répartis dans 14 actions. La Figure 1 ci-dessous résume la chronologie des sélections des projets PIA en BS.

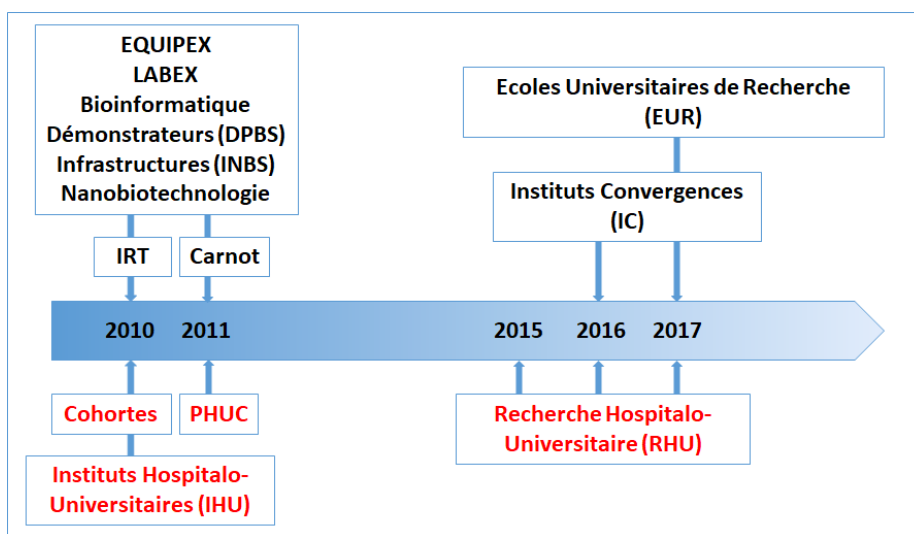


Figure 1 : Chronologie de la sélection de projets PIA en Biologie Santé. En rouge : les actions dédiées uniquement à la thématiques Biologie-Santé.

Ces 171 projets totalisent une dotation d'environ 2 085 M€, ce qui représente plus de 40% de la dotation des projets thématisés.

La répartition des projets par action et la distribution des dotations par projets en fin 2018 sont présentées dans le Tableau 1 et la Figure 2 ci-dessous.

Centres d'excellence (Bio Med)					
Action	vague 1	vague 2	vague 3	Total	Dotation
LABEX	22	23		45	495 498 675 €
EQUIPEX	14	11		25	135 865 434 €
Santé - Biotechnologie (Bio Med)					
Bioinformatique	7	5		12	17 130 081 €
Cohortes	10			10	74 467 080 €
Démonstrateurs	1	2		3	57 994 072 €
IHU (A &B)	12			12	384 329 163 €
Infrastructures	8	10	1	19	428 179 188 €
Nanobiotechnologie	5	2		7	16 812 475 €
PHUC		2		2	20 000 000 €
RHU	4	10	10	24	185 288 136 €
Valorisation (Bio Med)					
IRT	1			1	179 760 507 €
Carnot	1			1	13 989 487 €
Programmes pluridisciplinaires (Bio Med prédominant)					
IC	2	2		4	44 200 000 €
EUR	6			6	32 386 350 €
TOTAL projets				171	
TOTAL Donation					2 085 900 648 €

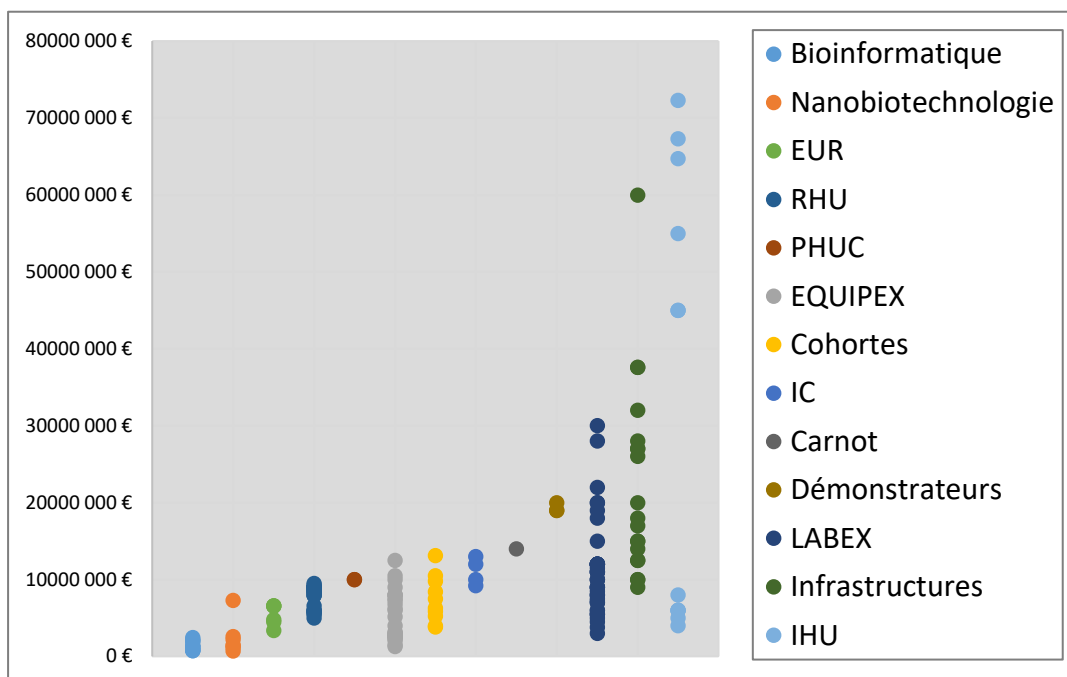


Tableau 1 et Figure 2: Données globales sur les projets relevant de la thématique BS. **Haut :** dotation globale et nombre de projets de chaque action. **Bas :** distribution des dotations des projets individuels (l'IRT BIOASTER n'a pas été représenté).

LABEX : Laboratoires d'Excellence ; **EQUIPEX :** Equipements d'excellence ; **Démonstrateurs :** Démonstrateurs préindustriels en biotechnologie ; **Infrastructures ou INBS :** Infrastructures Nationales en Biologie et Santé ; **PHUC :** Pôle de Recherche Hospitalo-Universitaire ; **RHU :** Recherche Hospitalo-Universitaire en santé ; **IRT :** Instituts de Recherche Technologique ; **IC :** Instituts Convergences ; **EUR :** Ecoles Universitaires de Recherche.

L'originalité d'un projet PIA est, entre autre, sa **durée contractuelle** de 3 à 9 ans selon l'action dont il est affilié, et des éventuelles demandes de prolongation : durée contractuelle entre 3 et 5,5 ans pour les Nanobiotechnologies (à l'exception d'un projet qui a été clos prématurément au bout de 2 ans), entre 4 et 6 ans pour les Bio-informatiques, entre 5 et 6,5 ans pour les PHUC, 6,5 ans pour le projet Carnot, et entre 5,5 et 8 ans pour les IHUB. Ainsi en 2018 : tous les projets Nanobiotechnologies, Bio-informatique, PHUC, Carnot et cinq des six IHUB sont finalisés. Un projet INBS et un projet « Cohortes » ont été arrêtés suite à leur évaluation à mi-parcours en respectivement, 2016 et 2017. Les projets LABEX, EQUIPEX, Cohortes, INBS, Démonstrateurs, IHUA et IC ont une durée contractuelle de 8 à 9 ans selon la vague de sélection, et un grand nombre d'entre eux ont obtenu une prolongation (de 6 mois à 4 ans) (à l'exception des IC qui ont démarré en 2016). Les projets RHU et EUR ont une durée contractuelle respectivement de 5 et 10 ans (à l'exception d'un RHU arrêté prématurément).

Le **montant total des dépenses cumulées** au 31/12/2018 peut rendre compte de l'avancement des projets en Biologie - Santé. Cependant, pour certaines actions, les dépenses cumulées ne peuvent pas être déterminées de manière homogène et complète (les 12 LABEX rattachés aux 4 IDEX confirmées ne donnent plus de relevés de dépenses, l'IRT n'a pas une structure de coûts en projets mais en structure). Sur les autres projets, le **montant total des dépenses cumulées** est de 1208,4 M€, ce qui correspond à 88% des décaissements cumulés. Ce pourcentage est élevé et conforme aux attentes compte tenu qu'une bonne partie des projets va bientôt atteindre sa fin de durée contractuelle.

La comparaison des dépenses (ou aide consommée) par rapport aux décaissements ou par rapport aux dotations conventionnées au 31/12/2018 pour chaque action est représentée dans la

Figure 3 ci-dessous. Pour les deux actions Bio-informatique et Nanobiotechnologies, l'aide consommée par rapport aux dotations conventionnées tend vers 100% puisque ces deux actions ont été finalisées, mais ne les atteint pas car certaines dépenses ont été considérées inéligibles. Pour les deux actions EUR et RHU, bien que leurs pourcentages de dépenses paraissent faibles, ils sont cohérents puisque ces projets sont en majorité entre 10% et 30% de leur durée contractuelle. Pour tous les autres projets représentés dans la Fig. 3, les pourcentages de dépenses sont conformes à l'avancée des projets.

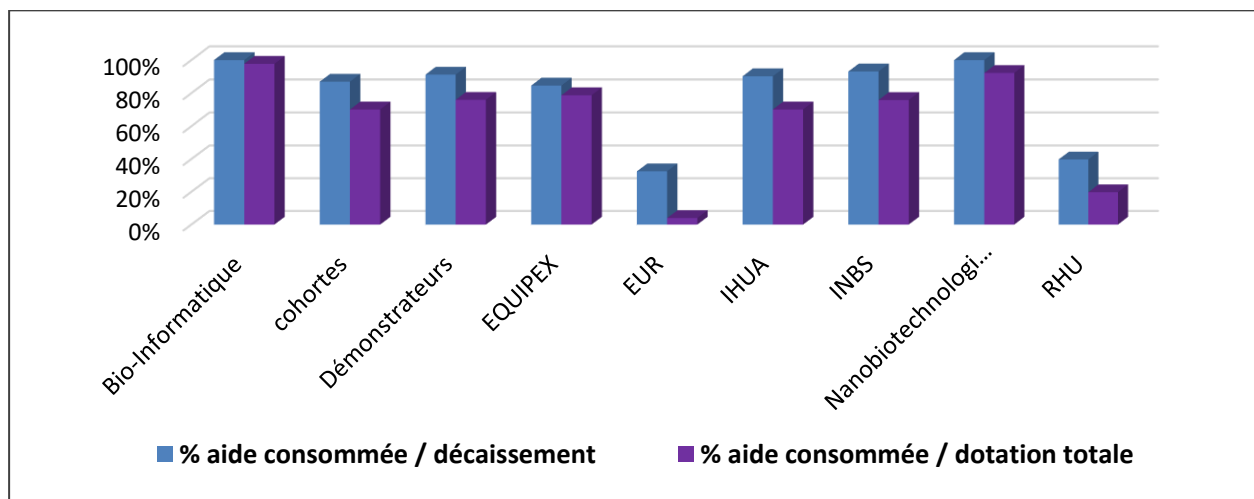


Figure 3 : Comparaison des dépenses par rapport aux décaissements ou aux dotations conventionnées au 31/12/2018.

Enfin, les **types de dépenses** toutes actions confondues se répartissent selon la Figure 4, les dépenses d'équipements et de personnel étant les deux postes les plus élevés. Cette répartition varie suivant l'action (cf. Figure 5). Comme attendu, les projets Bio-Informatiques ont utilisé leurs fonds essentiellement pour le recrutement de personnel (67% de l'aide consommée), les EQUIPEX et les Infrastructures (INBS) pour l'achat d'équipements, respectivement 68% et 51% de l'aide consommée (en 2015 : respectivement 78% et 61% de l'aide consommée). Les dépenses d'équipements sont également les principales dépenses des IHUA et PHUC, respectivement 38% et 32% de l'aide consommée (en 2015 : 49% et 43% de l'aide consommée). Ces chiffres s'expliquent, pour les IHUA, par l'utilisation de la dotation par plusieurs projets pour la construction et l'équipement de nouveaux bâtiments et, pour les PHUC, par le fait que l'un des deux projets finance surtout des plateformes technologiques.

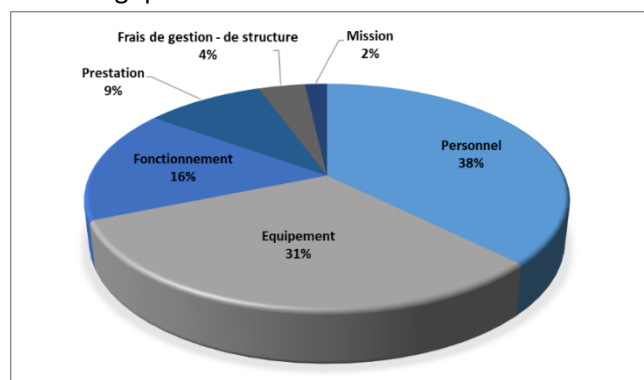


Figure 4 : Répartition en pourcentage des types de dépenses toutes actions confondues.

Il est à noter que les types de dépenses ont évolué après la restructuration du parc technologique, les dépenses d'équipements ayant toutes diminuées entre 2015 et 2018 au profit des dépenses de fonctionnement et de personnel.

Enfin, on peut noter une part importante des dépenses de prestations pour l'action Cohortes qui s'explique surtout par le recours à des tiers pour l'inclusion (ex. hôpitaux), le recueil / transport et

éventuellement stockage des échantillons des biobanques, la création / maintenance du parc informatique (sites web, serveurs, etc.).

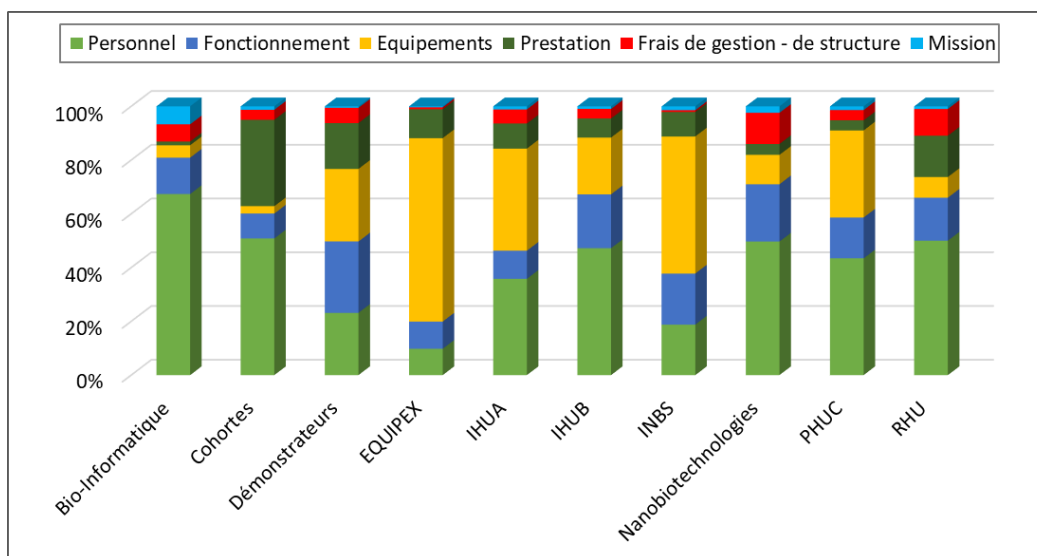


Figure 5 : Répartition en pourcentage des types de dépenses par action.

II- REPARTITION GEOGRAPHIQUE

La Figure 6 montre la répartition des établissements coordinateurs des projets BS dans l'ensemble des régions : l'Île-de-France et Auvergne-Rhône-Alpes occupent par leur nombre les deux premières places. Les répartitions régionales du nombre ou du montant des projets sont équivalentes.

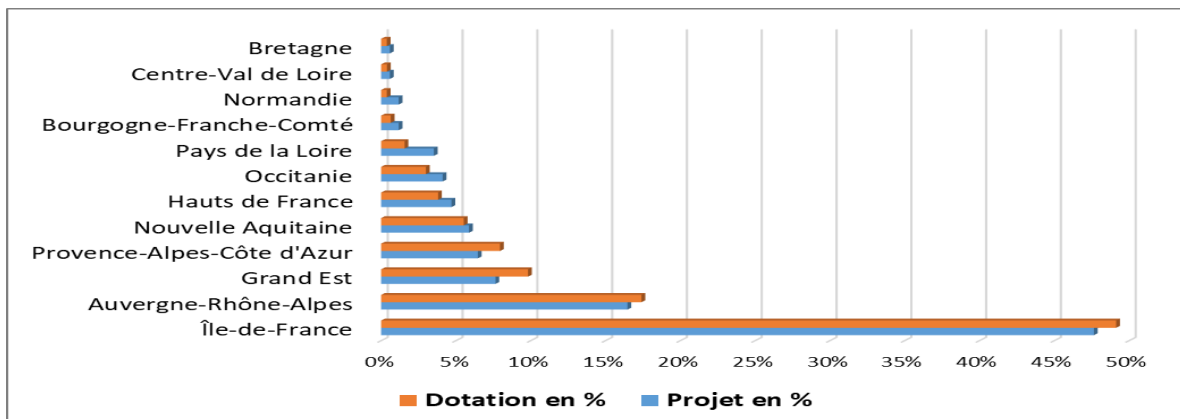


Figure 6 : Distribution régionale des établissements coordinateurs des projets de Biologie-Santé, selon la dotation ou selon le nombre de projets.

III- COMPOSITION DES CONSORTIUMS

Le nombre de partenaires, publics ou privés, pour les 9 actions LABEX, EQUIPEX, Bioinformatique, Nanobiotechnologie, IHUA, IHUB, Infrastructures (INBS), RHU et Cohortes et leur répartition moyenne sont représentés dans le Tableau 2. Les autres actions n'ont pas été prises en compte du fait d'un petit nombre de projets.

Le terme « partenaires » correspond aux entités légales gestionnaires des équipes de recherche participant au projet et listées dans la convention signée avec l'ANR. On dénombre une moyenne de 7 partenaires / projet pour les EQUIPEX contre 9,4 pour les LABEX ; cette différence reflète le périmètre plus réduit des EQUIPEX resserrés autour d'équipements spécifiques et destinés à mettre au point ou à rassembler des outils pour des objectifs bien définis, qu'il s'agisse, par exemple, d'instruments de recherche, d'animaleries ou de cohortes (au moins 2 EQUIPEX sont dans les faits des cohortes).

	LABEX 45	EQUIPEX 25	Bioinf. 12	NanoB. 7	IHUA 6	IHUB 6	INBS 18	RHU 24	Cohortes 10
Partenaires	424	176	74	46	51	24	110	218	82
Partenaires Publics	368	129	57	36	34	18	99	136	63
Partenaires Privés & Autres	56	47	17	10	17	6	11	82	19
Entreprises Privées	15	24	7	7	3	1	1	56	-
Partenaires par Projet	9,4	7,0	6,2	6,6	8,5	4	6,1	9,1	8,2
Entreprises par Projet	0,3	1,0	0,6	1	0,5	0,2	0,1	2,3	-

Tableau 2 : Nombre de partenaires identifiés au sein des actions PIA de la discipline Biologie-Santé.

A noter un nombre moyen de partenaires similaire entre les actions, et un degré de partenariat public - privé élevé pour les actions Nanobiotechnologie et RHU, qui pour les RHU, est évidemment dû aux critères d'éligibilité de l'appel à projets qui imposait la présence d'entreprises dans le consortium.

A noter également le degré de partenariat public-privé très bas observé pour les LABEX (un à trois partenaires privés pour seulement cinq LABEX). Enfin, la composition des consortiums des LABEX est très hétérogène. Certains LABEX sont très focalisés et ne rassemblent qu'une petite dizaine d'équipes de recherche travaillant toutes sur la même thématique. D'autres LABEX sont au contraire beaucoup plus étendus et sont composés par exemple d'un réseau national d'équipes travaillant sur le même sujet ou bien d'un ensemble régional rassemblant la plupart des équipes de Biologie-Santé mais sans réelle homogénéité thématique.

IV- LES THEMATIQUES

IV.1 Répartitions des projets selon leur thématique

Les projets de Biologie-Santé sont les plus nombreux dans le portefeuille PIA, et, de ce fait, sont statistiquement plus hétérogènes. En conséquence, trois types de classification ont été établies pour rendre compte de la diversité de ces projets : la première classification a été faite en fonction du type de recherche, la deuxième en fonction de la discipline médicale à laquelle les projets peuvent être rattachés, la troisième en fonction d'un domaine en Biologie.

IV-1-1 Classification en fonction du type de recherche abordée.

Trois catégories ont été définies : Recherche cognitive ou fondamentale, Recherche portant sur le diagnostic et / ou pronostic, et enfin Recherche sur des questions thérapeutiques, toutes disciplines médicales confondues (cf. paragraphe IV-1-2).

Pour chaque projet, un score pour chacune des 3 catégories a été établi (chaque catégorie a été notée de 1 à 4, avec un total maximum de 4 par projet). Il n'a pas été attribué de score aux 6 EUR Biologie-Santé et au projet Carnot. Parmi les 164 projets, 82 projets sont répartis dans les 3 catégories

et 82 projets n'émargent qu'à une seule des trois catégories, ces derniers seront désignés « mono catégoriels ».

Les scores exprimés en pourcentage de chaque catégorie pour l'ensemble des 164 projets et la répartition des 82 projets « mono catégoriels » sont représentés dans la Fig. 7, respectivement le graphique haut et le graphique bas.

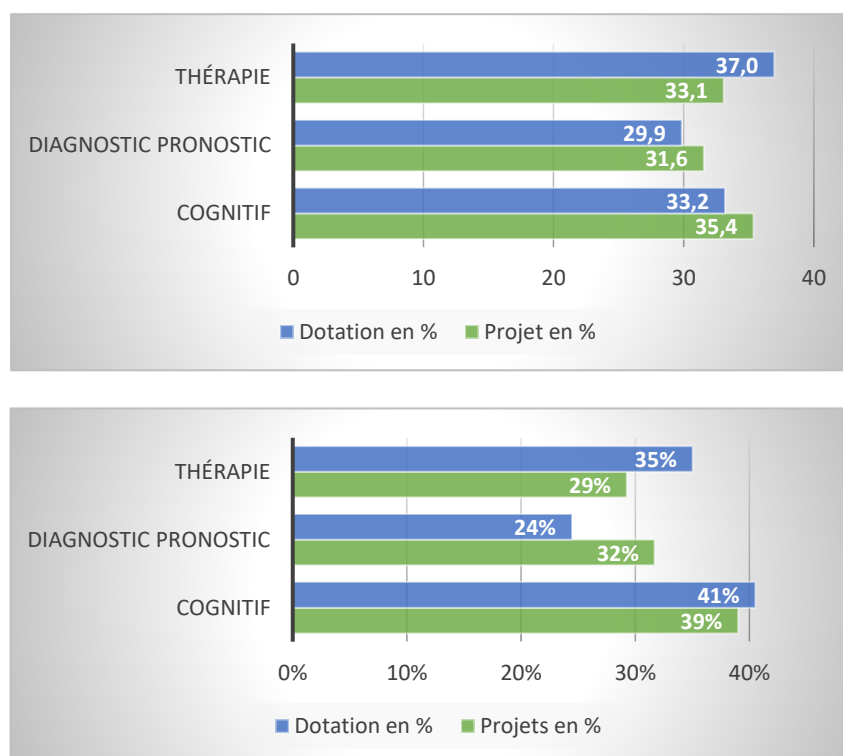


Figure 7 : Score de chaque catégorie pour les 164 projets (haut) et répartition des 82 projets « mono catégoriels » (bas)

Les trois catégories sont réparties uniformément pour l'ensemble des 164 projets. On peut cependant noter l'importance de la catégorie « cognitif » (35,4% des 164 projets et 40% des projets « mono catégoriels ») à confronter à l'inquiétude exprimée par les communautés scientifiques soucieuses que la recherche fondamentale soit défavorisée au profit de recherches plus tournées vers les applications.

IV-1-2 Classification en fonction de la discipline médicale

La dénomination des disciplines médicales a été inspirée de la classification du CNU. La Figure 8 montre la répartition des disciplines médicales en fonction de la dotation (en orange) ou du nombre de projets (en bleu). Le terme « Imagerie » regroupe les projets en imagerie médicale, cellulaire et tissulaire. Les « maladies infectieuses » regroupe au sens large la microbiologie, la virologie et la parasitologie. Le terme « Sans discipline médicale » comprend essentiellement les projets dits cognitifs définis en IV-1-1. Le terme « Multidisciplinaire » regroupe les projets rattachés à plusieurs disciplines médicales. Enfin, le terme « divers » regroupe les disciplines n'étant représentées que par un ou 2 projets (la liste est précisée dans la légende de la Figure 8).

Il est à noter que les projets en Maladies Infectieuses ont la plus grosse enveloppe budgétaire (18,6% de la dotation totale) mais ne représentent que 8,5 % de l'ensemble des projets Biologie-Santé. Cette différence est à attribuer à l'IRT BIOASTER qui, à lui seul, totalise 47% de la dotation des projets en Maladies infectieuses. Cette différence disparaît lorsque les pourcentages de dotation sont déterminés sans l'IRT (en violet, Fig. 8)

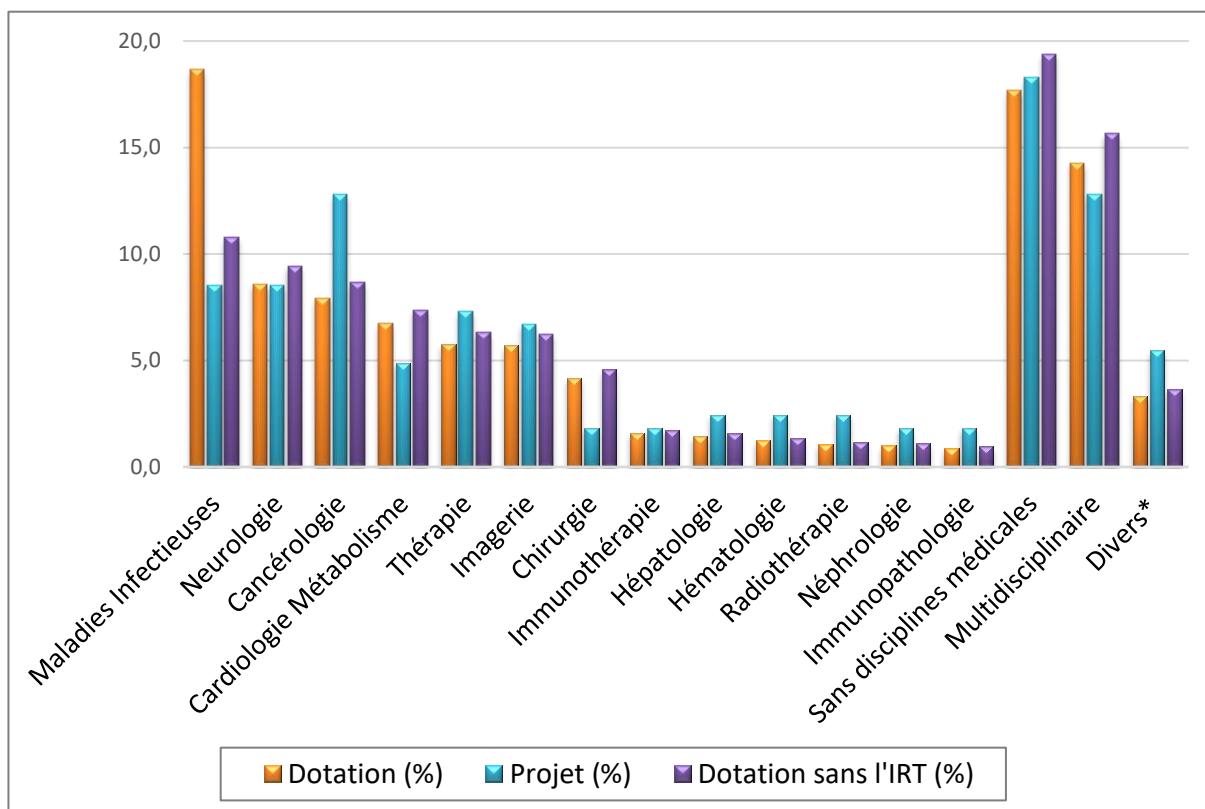


Figure 8: Répartition en pourcentage des disciplines médicales en fonction du nombre de projets (bleu), de leur dotation (vert) ou de leur dotation sans inclure l'IRT (classé en Maladies infectieuses). *Divers (<1%) : Métabolique ; Psychiatrie ; Ophtalmologie ; Immunologie ; Orthopédie ; Pneumologie ; Obstétrique.

Ce qu'il faut retenir :

- le peu ou pas de représentation de certaines pathologies ou disciplines médicales comme l'endocrinologie, la gynécologie ou l'allergologie ; par ailleurs, certains projets ayant trait à la pneumologie sont englobés dans les chapitres cancérologie, multidisciplinaire ou maladies infectieuses ;
- une sous-représentation (par rapport à leur importance en termes de santé publique) de la cardiologie et de la psychiatrie ;
- une forte représentation de la neurologie, qui occupe la seconde place en termes de dotation (sans l'IRT), d'autant plus que certains projets classés en imagerie concernent surtout les neurosciences ;
- une représentation des maladies infectieuses conforme à son importance en termes de santé publique.

Les deux disciplines médicales, la Cancérologie et les Maladies infectieuses, qui représentent à elles seules plus de 20% des projets en Biologie-Santé, sont également soutenus par deux organismes financeurs, l'Inca et l'ANRS.

IV.1.3 Classification en fonction des thématiques en Biologie :

Dix-huit catégories en biologie ont été retenus parmi la liste des 48 Comités d'évaluation de l'appel à projets générique de l'ANR. A chaque projet, une note de 1 à 4 a été donnée aux catégories rattachées au projet, avec un total maximum de 4 par projet. Les Actions IHU, RHU, PHUC, Carnot et Cohortes ont été retirées de l'étude de par leur forte propension pour des projets hospitaliers et

cliniques. Parmi les 116 projets analysés, 79 projets sont rattachés à une seule catégorie, les 37 autres projets étant rattachés à 2 à 4 catégories.

Comme attendu (cf. IV-1-2), la catégorie « Immunologie, Infectiologie et Inflammation » est dans le trio de tête, au même titre que les catégories « Technologies pour la santé » et « Génétique, Génomique et ARN ». La sous-représentation des Neurosciences, par rapport à la classification en IV-1-2 (Neurologie), s'explique par le fait que ce domaine est principalement réparti dans les catégories « Recherche translationnelle en santé », « Innovation biomédicale » et « Technologies pour la santé ». Enfin, on ne peut que regretter que la catégorie « Caractérisation des structures et relations structure-fonctions des macromolécules biologiques » et surtout « Physiologie et Physiopathologie » soient si peu représentées.

Catégories selon les CE de l'AAP générique 2019		
CE15	Immunologie, Infectiologie et Inflammation	13%
CE19	Technologies pour la santé	13%
CE12	Génétique, Génomique et ARN	13%
CE18	Innovation Biomédicale	12%
CE13	Biologie cellulaire, biologie du développement et de l'évolution	12%
CE17	Recherche translationnelle en santé	9%
CE11	Caractérisation des structures et relations structure-fonctions des macromolécules biologiques	7%
CE46 & CE45	Modèles numérique pour la biologie et la santé	7%
CE35	Santé-Environnement : Environnement et agents pathogènes / maladies infectieuses	4%
CE16 & CE37	Neurosciences	4%
CE14	Physiologie et Physiopathologie	3%
CE36	Santé Publique	3%

Tableau 3 : Répartition en pourcentage du score des projets en fonction des thématiques en Biologie et Santé définies selon les Comité d'évaluation de l'ANR (hormis les actions IHU, RHU, PHUC Carnot et Cohortes).

V- EVOLUTION PAR ACTION PIA

Après environ 6-7 ans d'existence certaines tendances se dessinent en fonction de la nature des projets :

○ **Les EQUIPEX sont en phase de fonctionnement ou de clôture** : Le financement d'un EQUIPEX se fait en deux tranches : financement de l'investissement (tranche 1) et financement des frais de fonctionnement (tranche 2) dont la durée pour chaque tranche a été définie lors du conventionnement. A ce jour, la majorité des projets EQUIPEX ont demandé une prolongation de tranche 1 de 18 mois en moyenne (2-48), à l'exception de 2 EQUIPEX qui ont demandé une prolongation de plus de 3 ans en raison de retard important dans la livraison de nouveaux bâtiments. Au 31/12/2018, 21 des 25 projets ont clôturé leur phase d'investissement dite tranche 1.

Un bilan d'avancement des EQUIPEX, dressé en décembre 2017, est disponible sur le site de l'ANR (<https://anr.fr/fileadmin/documents/2017/ANR-IA-Rapport-EQUIPEX-2016.pdf>).

Les EQUIPEX ont été auditionnés et évalués à mi-parcours (du 26 au 29 juin 2017) par un jury international qui a remis à chaque EQUIPEX un rapport détaillé avec ou sans recommandations. Le jury par l'intermédiaire de son président a édité un « bilan de santé » de l'ensemble des EQUIPEX, disponible sur le site de l'ANR (<https://anr.fr/fileadmin/documents/2017/ANR-IA-Rapport-suivi-Equipex-oct-2017.pdf>). On peut retenir que « le jury a souligné la clairvoyance des concepteurs du programme : certains projets ont véritablement mis en place non seulement des équipements de pointe mais

surtout de nouvelles modalités de collaborations entre différents acteurs, publics ou privés. L'action EQUIPEX a joué un rôle capital car les investissements en équipements ne sont pas toujours aisés à obtenir; le levier de financement qu'il a représenté n'a pas été négligeable. Trois types d'objets ont été identifiés : 1) Le développement de prototypes, 2) l'acquisition et le développement d'équipements liés à des projets de recherches majeurs (ex. Labex), 3) l'acquisition et le développement d'équipements ouverts à une variété d'utilisateurs poursuivant des objets de recherche distincts. » Cependant, quelques réserves ont été émises, notamment : Le développement de nouveaux partenariats entre le monde académique et l'industrie demeure en deçà des attentes. Les efforts de promotion des plateformes ont souvent été négligés, ce qui affecte les perspectives de durabilité. »

○ **Les LABEX** sont en moyenne au quatre-cinquième de leur durée contractuelle. Un point d'étape dite évaluation à « mi-parcours » a été réalisé en juin 2015 (cf. une synthèse des rapport des jury <https://anr.fr/fileadmin/documents/2015/ANR-Synthese-rapports-sous-jury-Labex-05102015.pdf>). Vingt-quatre experts étrangers choisis parmi ceux ayant participé au processus de sélection initiale ont été répartis en 4 sous-jurys Biologie-Santé : Biologie fondamentale, Recherche biomédicale, Immunologie-Infection, Neurosciences, couvrant au mieux l'ensemble des thématiques représentées dans la discipline BS. Ces sous-jury ont souligné le caractère structurant de l'action, son effet positif sur l'attractivité, l'interdisciplinarité et la qualité des productions qui en découlent tout en lui reconnaissant certaines limites (représentation déséquilibrée des thématiques, montants et pérennité des financements, lourdeurs administratives). Les jurys ont également souligné la flexibilité que le financement des LABEX permettait, et en particulier la capacité à s'engager rapidement dans des voies de recherche très originales, pour lesquelles il est difficile de trouver des financements. Ils ont noté la forte valeur ajoutée des collaborations inter-LABEX existant au sein d'une thématique et ont souhaité la mise en place de mesures incitatives pour les renforcer. Ils ont cependant remarqué qu'il existait un risque que les LABEX polarisent l'excellence et concentrent les financements aux dépens du reste de la communauté scientifique.

Une seconde évaluation approfondie des LABEX s'est déroulée en novembre 2018. Cette évaluation avait pour but de prolonger pour 5 ans les intérêts des dotations non consommables des LABEX qui feraient l'objet d'une évaluation positive par un jury international. Les 12 LABEX Biologie-Santé rattachés à 4 IDEX confirmés et le LABEX rattaché à un EUR, dont les dotations sont gérées respectivement par les IDEX ou EUR, n'ont pas fait l'objet d'évaluation en 2018. Trois sous-jurys d'experts internationaux ont évalué tous les LABEX hors IDEX dévolues ou EUR. Après examen des 32 dossiers, le jury a recommandé à l'Etat de renouveler son soutien à 28 LABEX BS. (cf. le communiqué de presse du Ministre de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation et du Secrétariat général pour l'investissement et la composition du jury d'évaluation 2018 pour tous les LABEX sur le site : <https://anr.fr/fr/investissements-davenir/suivi-et-evaluation/evaluation-labex-pia1/>).

○ **Les IHU** : La mission des IHU est de développer, dans leur domaine thématique, des compétences et une capacité de recherche de niveau mondial, incluant une infrastructure de recherche clinique et une infrastructure de recherche translationnelle ouvertes aux projets émanant de partenaires publics ou privés, d'origine nationale ou internationale.

Quatorze projets ont ainsi été sélectionnés à l'issue de deux appels à projets (2010 et 2011) :

1/ Six projets d'IHUA financés à hauteur de 45 à 72 M€ (349 M€ au total) jusqu'à fin 2019. Des prolongations de douze mois sans modification de budget ont été sollicitées et accordées à quatre projets début 2018.

2/ Six projets d'IHUB financés à hauteur de 4 à 8 M€ (35 M€ au total) pour une durée de cinq ans chacun. Des prolongations de 6 à 36 mois ont été sollicitées et accordées aux six projets. Fin 2018, un seul projet est encore en cours.

3/ Deux projets PHUC (Pôles de recherche Hospitalo-Universitaire en Cancérologie) financés à hauteur de 10 M€ chacun pour une durée de cinq ans. L'un s'est finalisé à fin 2017, l'autre a demandé et obtenu une prolongation jusqu'au 30/06/2019.

En 2016-2017, une évaluation du fonctionnement de 6 IHUA a eu lieu sur site par un jury international. La haute qualité scientifique de la recherche réalisée dans les structures visitées a été soulignée par ce jury. En termes organisationnels, les relations avec l'hôpital et l'université ont été jugées globalement satisfaisantes. Le transfert de technologies vers les industries de biotechnologies et pharmaceutiques est apparu complexe à mettre en place du fait de la multiplicité des tutelles, avec cependant des organisations déjà efficaces dès cette date dans certains IHU. Les actions en faveur de l'attractivité des étudiants et des enseignants-chercheurs restaient globalement à améliorer. L'année 2018 a été marquée pour les IHUA par la préparation de l'évaluation 2019 : définition et validation de la procédure d'évaluation, devant permettre des possibles prolongations des financements sur 5 ans (intérêts des dotations non-consommables). Concernant les IHUB et PHUC, l'année 2018 a été essentiellement marquée par l'analyse des documents de fin de projet (bilan scientifique et financier) pour définir le montant des soldes à verser.

○ **Infrastructure Nationale en Biologie-Santé (INBS)** : Le programme « Infrastructure nationale en Biologie et Santé » (INBS) a pour objectif de permettre le développement d'infrastructures d'envergure nationale en biologie et en santé, et d'accélérer la mise en œuvre des feuilles de routes nationales et européennes des très grandes infrastructures de recherche (TGIR) en sciences du vivant. Parmi les 23 INBS, seules 18 ont été prises en compte dans la présente synthèse thématique en BS car relatives à la santé ou à la biologie humaine. A la fin 2018, quatre INBS ont clôturé leur tranche 1 (cf. EQUIPEX), et trois INBS ont demandé une prolongation de tranche 1 de 24 et 36 mois. Une évaluation à mi-parcours devant quatre jurys internationaux a été réalisée en 2016 pour les 23 infrastructures. A l'issue de cette évaluation, les Infrastructures ont été classées en quatre catégories : arrêt du projet (une INBS en Biologie-Santé), demande d'un plan d'action à 6 mois, poursuite du projet sans modification, poursuite du projet avec abondement. Une seconde évaluation dite « finale » est programmée en 2019 et pourrait permettre une prolongation pour 5 ans des financements des INBS qui feraient l'objet d'une évaluation positive par un jury international.

○ **Démonstrateurs Préindustriels en Biologie Santé (DPBS)** : Le programme DPBS a pour objectif de favoriser le passage de la recherche fondamentale et appliquée à la production d'échelle industrielle. Trois sur les quatre DPBS touchent la santé humaine. A fin 2018, une seule DPBS a atteint la fin de tranche 1. Une évaluation à mi-parcours a été réalisée fin 2016 devant un jury international qui a émis un avis spécifique à chacun des DPBS. Une seconde évaluation dite « finale » est programmée en 2019 et pourrait permettre une prolongation pour 5 ans des financements des DPBS qui feraient l'objet d'une évaluation positive par un jury international.

○ **BIOINFORMATIQUE (BINF)** : L'appel à projets Bioinformatique, lancé en 2010 et 2011, vise à financer des projets ambitieux aux frontières des disciplines biologiques, mathématiques et informatiques afin de permettre des avancées significatives dans le domaine de la connaissance et de la valorisation des mécanismes biologiques. Les 12 projets sélectionnés présentent une forte hétérogénéité de par leur nature, les montants de dotation accordée (et coûts complets), ou encore le nombre de partenaires impliqués (non uniformément individualisés comme établissements ou unités partenaires). Un bilan d'avancement de l'action Santé – Biotechnologies, incluant les 12 projets,

dressé en octobre 2017, est disponible sur le site de l'ANR <http://www.agence-nationale-recherche.fr/fileadmin/documents/2017/ANR-IA-rapport-Sante-Biotech-suivi-2015.pdf>.

Au 31/12/2018, les 12 projets étaient clos. Un bilan de l'action est en cours de rédaction.

○ **NANOBIOTECHNOLOGIE (NANOBI)** : L'objectif de l'appel à projets sur les nanobiotechnologies est d'accélérer le transfert des applications en nanomédecine vers l'étude clinique et les patients. bilan d'avancement de l'action, dressé en décembre 2016, est disponible sur le site de l'ANR <http://www.agence-nationale-recherche.fr/fileadmin/documents/2017/ANR-IA-rapport-Sante-Biotech-suivi-2015.pdf>.

Au 31/12/2018, les 12 projets étaient clos. Un bilan de l'action est en cours de rédaction.

○ **COHORTES** : L'action « Cohortes » vise à doter la France de grands instruments épidémiologiques pour comprendre les déterminants de la santé, et optimiser les pratiques médicales et les politiques de santé publique. Les projets cohortes sont de type « instrument » plus que « projet de recherche » comme indiqué dans le texte de l'appel. Les 10 cohortes sont très différentes les unes des autres, aussi bien en termes d'objectifs scientifiques que de montage de projet. En 2018, elles sont toutes proches du terme de leur durée contractuelle, bien que le taux d'inclusions de chacune reste très hétérogène. Une première évaluation à mi-parcours a été réalisée en 2017, selon la même procédure que pour les LABEX, EQUIPEX, INBS & DPBS. Suite à l'audition des cohortes, le jury international a classé les cohortes en quatre catégories : arrêt du projet (une cohorte en cause), demande d'un plan d'action à 6 mois, poursuite du projet sans modification, poursuite du projet avec abondement. Une seconde évaluation dite « finale » est programmée en 2019 et pourrait permettre une prolongation pour 5 ans des financements des Cohortes qui feraient l'objet d'une évaluation positive par un jury international.

○ **IRT** : Les instituts de recherche technologique, au travers de partenariats stratégiques publics-privés en matière de recherche, de formation et d'innovation doivent renforcer les écosystèmes constitués par les pôles de compétitivité et permettre ainsi à la France d'atteindre l'excellence dans des secteurs clés d'avenir et de se doter de filières économiques parmi les plus compétitives au niveau mondial, afin de créer de la valeur et de l'emploi. En Biologie-Santé, il n'existe qu'un seul IRT, BIOASTER, localisé à Lyon et, dans une moindre mesure, à Paris dans les locaux de l'Institut Pasteur. Ses recherches tournent autour de la microbiologie et des maladies infectieuses. Une première évaluation triennale a eu lieu en 2015, une seconde évaluation est en cours.

○ **RHU** : L'action RHU est un programme du PIA2 lancé en 2014. Elle vise à soutenir des projets de recherche transrationnelle en santé ou de recherche clinique, appuyée sur des recherches fondamentales en biologie, en épidémiologie, en science sociale ou en économie de la santé et à les prolonger en vue de bénéfices pour la prise en charge des patients, l'amélioration de la compréhension des maladies, des traitements plus efficaces et mieux tolérés ou une amélioration de la performance des systèmes de soin. La présence d'entreprises privées dans le consortium a pour objet de faciliter un retour économique, médical et social des projets retenus. Quatre appels à projets ont été ouverts en 2014, 2015, 2016 et 2018. Trente-neuf projets ont été sélectionnés dont quinze projets pour la quatrième vague dont le conventionnement est en cours. Des évaluations à mi-parcours ont été prévues pour les quatre vagues de RHU. La première de ces évaluations a été réalisée en 2018 pour RHU1 ; celle de RHU2 a été faite en 2019. La difficulté fréquente observée pour les projets RHU sélectionnés est le retard pris dans la réalisation des essais cliniques pour des questions de recrutement de patients, d'inaccessibilité de matériels biomédicaux ou de disponibilité insuffisante du personnel dédié au suivi de ces essais. L'intérêt médical et scientifique de ces programmes complétant celui des PHRC

(programme hospitalier de recherche clinique) est indéniable. Son caractère structurant pour la recherche des centres hospitalo-universitaires reproduit à plus petite échelle et sur un laps de temps plus bref celui des IHU. Sa spécificité tient à la présence dans le consortium d'entreprises privées afin d'accélérer la valorisation des résultats scientifiques et médicaux obtenus. La réussite de ce programme à ce propos n'est pas encore démontrée puisqu'aucun des projets n'est encore arrivé à son terme mais dès à présent les avancées académiques en biologie et médecine ont été évaluées positivement par les membres du jury international à mi-parcours des projets des deux premières vagues.

○ **Instituts Convergences (IC)** : L'ambition de l'action « Instituts Convergences » est d'initier une nouvelle démarche visant à structurer quelques centres rassemblant des forces scientifiques pluridisciplinaires de grande ampleur et de forte visibilité pour mieux répondre à des enjeux majeurs, à la croisée des défis sociétaux et économiques et des questionnements de la communauté scientifique. Les quatre IC en Biologie-Santé sont effectivement pluridisciplinaires et sont à rapprocher principalement au domaine thématique Math-Info, et secondairement au domaine SHS.

○ **EUR** : L'action « Ecoles universitaires de recherche » a pour ambition d'offrir à chaque site universitaire la possibilité de renforcer l'impact et l'attractivité internationale de sa recherche et de ses formations dans un ou plusieurs domaine(s) scientifique(s), par la création d'une ou plusieurs écoles universitaires de recherche qui rassembleront des formations de master et de doctorat ainsi qu'un ou plusieurs laboratoires de recherche de haut niveau. L'appel à projets offrait aux EUR la possibilité d'intégrer des perspectives de plus long terme aux actions financées dans le cadre du PIA. Ainsi l'ensemble des EUR rattachées en Biologie-Santé a intégré cinq LABEX et est en lien avec une cohorte, un IHUA, quatre Infrastructures et un EQUIPEX. Contrairement aux autres domaines scientifiques, la stratégie des EUR en Bio-Santé a été de systématiquement préserver l'autonomie des Labex qui existaient déjà. On note donc une volonté de maintenir séparés les champs de la formation et de la recherche intensive, reflet possible de l'implication forte des EPST (plus qu'en SHS, par exemple, ne serait-ce qu'en masse critique) et de leur identité historiquement séparée des missions d'enseignement (INSERM, CEA, CNRS etc.). Cependant, les EUR n'en sont cependant pas moins le 'bras éducatif' des Labex qui ont été renouvelés par un processus indépendant d'évaluation (cas de GENE, IMC Bio). Les thématiques fortes sont les neurosciences au sens large, avec 3 gros pôles assez complémentaires développés sur 3 sites, et auxquels on peut ajouter l'EUR FrontCog en SHS (v. cette rubrique). Ces quatre pôles se connaissent depuis longtemps et envisagent de fonctionner peut-être en réseau, sinon en club.

VI- LES INDICATEURS

Les retombées directement attribuables aux Programmes des Investissement d'Avenir commencent à être visibles. L'impact de chacune des actions repose sur l'analyse d'un certain nombre d'indicateurs listés dans le Tableau 4 qui traduisent la productivité, la qualité scientifique, la dynamique, l'attractivité des laboratoires et du projet depuis leur début soit entre 3 ans (pour les RHU) et 8 ans. Les actions IRT et Carnot (un seul projet en BS, très différent de tous les autres), et les actions IC et EUR (trop récentes) ne seront pas traitées dans cette section.

Indicateur	Labex (45/171)		Equipex (25/93)		INBS (19/24)		DPBS (3/4)		NANOBIOTECHNOLOGI E (7/8)		IHUA (6)	IHUB (6)	RHU (24)	COHORTE (10)	PHUC (2)	BIOINF (12)
	BS	%/Total	BS	%/Total	BS	%/Total	BS	%/Total	BS	%/Total						
Dotation M€	495,5	32%	135,9	23%	428,2	84%	58	75%	16,8	89%	349,3	35	185,3	74,5	20	17,1
Publications déclarées	18 429	27%	1 238	15%	2 326	80%	130	90%	87	84%	14 858	858	160	462	586	708
Brevets	837	56%	83	25%	229	90%	46	64%	29	97%	303	50	10	-	19	-
Start-Up	116	39%	29	57%	-	-	4	80%	-	-	34	-	2	-	-	-
IUF	69	39%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Médailles CNRS	62	16%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Prof. Invités (mois)	925	5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Masters	8 006	11%	1 062	11%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thèses initiées	-	-	581	14%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thèses financées P/A ¹	1 084	26%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	35	42	3	31	-
Thèses CIFRE	200	14%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	8	-	1	-
Post-doctorants	3 426	36%	-	-	-	-	-	-	136	94%	-	-	-	-	-	221
dont étrangers	1 535	36%	-	-	-	-	-	-	39	89%	-	-	-	-	-	106
Cofinancements en M€	755,8	1700,0	70,7	340,1	147,6	184,5	33,0	56,7	2,4	2,7	219,4	37,1	4,6	21,9	8,2	7,2
dont public	376,9	40%	40,9	21%	99,4	78%	6,2	69%	1,4	83%	107,0	16,8	3,6	9,0	2,6	4,4
privé	180,4	60%	18,3	57%	25,9	88%	21,8	52%	1,02	100%	82,7	18,2	0,7	12,3	2,9	0,1
Europe	156,4	40%	9,8	17%	20,0	82%	4,3	92%	0,063	100%	26,0	1,96	-	0,4	2,7	2,50
international	42,1	54%	1,8	3%	2,2	61%	0,6	100%	0,002	100%	3,6	0,2	0,3	0,2	-	0,1

Tableau 4 : Bilan cumulé au 31/12/2018 des indicateurs déclarés depuis le démarrage de l'action (sauf pour l'indicateur « Cofinancement » des IHUA qui n'a été collecté qu'à partir de 2014). ¹ financement supérieur ou égal à 50% ; - non déterminé.

VI-1 Publications

Le nombre de publications scientifiques annuelles pour la totalité des projets en Biologie-Santé depuis leur création, toutes actions confondues, atteint 39 682 en 2018. Cette valeur est à considérer à la baisse car elle prend en compte toutes les **publications déclarées** par le Responsable Scientifique et Technique (RST) : Ainsi une même publication peut être déclarée plusieurs fois, en tout cas autant de fois que le nombre de projets PIA co-signataires.

L'analyse des publications recensées, celle dites « avec remerciements » ou celles rattachées effectivement aux objectifs des projets, fera l'objet d'analyses ultérieures. L'inventaire ou recensement des publications sera été établie selon une méthode d'extraction spécifique.

Cas particulier des IHUA : Les projets IHUA sont un cas particulier car les publications ne sont pas, à proprement parler, déclarées par le RST mais recensée par un organisme extérieur à l'ANR, sur la base de la liste du personnel inclus dans le périmètre de l'IHU et transmis par le RST : Un total de 14 858 publications sont dites déclarées, mais sont à rapprocher du consortium chercheur plutôt qu'à la productivité effective de l'IHUA.

Etude préliminaire de l'effet des LABEX sur la production scientifique nationale :

Cette étude porte sur les publications LABEX en Biologie-Santé, non pas celles déclarées par le coordinateur du projet car comme il est dit plus haut le nombre de ces publications déclarées est très surestimé, mais sur les publications recensées en prenant en compte 1) que les publications à comité de lecture et 2) que celles qui remercient le PIA comme demandé au moment du conventionnement.

1) Extraction des publications LABEX en BS :

L'inventaire ou le recensement des publications scientifiques LABEX dites « **avec remerciements** » a été établie selon une méthode d'extraction avec le moteur de recherche *Web of Science* (WoS) et complété avec *Google Scholar*. En résumé, une requête a été formulée pour chaque projet, utilisant 1) soit son numéro d'identification spécifique et unique, défini dans la convention et tel qu'il doit apparaître dans toute publication issue des travaux correspondants au projet et ayant bénéficié de son soutien, ou ses variantes (plus de 200 variantes repérées par identifiant), 2) soit le nom du projet et ses variantes, dans la rubrique *Acknowledgements* ou équivalent (i.e. *Funding sources*, *Funding support*, etc.). La liste des publications recensées a été « nettoyée » afin d'éliminer les publications qui pourraient apparaître plusieurs fois du fait de collaborations inter-LABEX. Par cette méthode d'extraction, environ **6 000 articles** ont été publiés par les LABEX en Biologie - Santé entre 2011 et 2018.

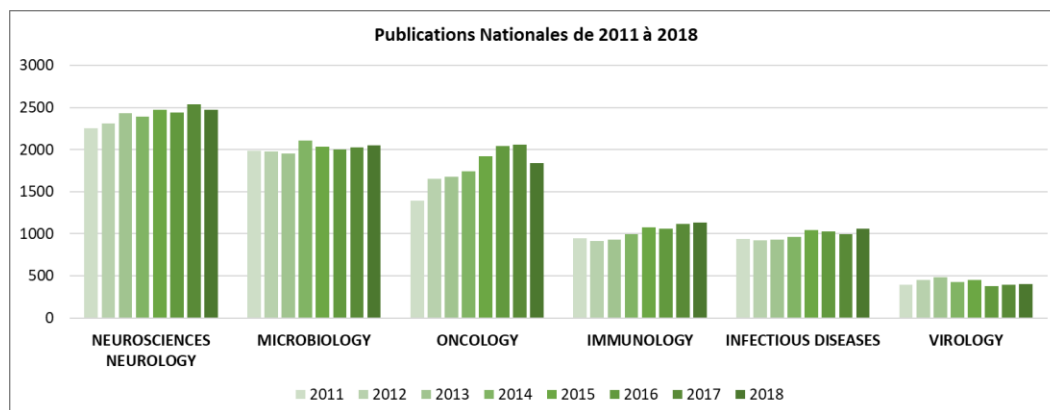
A noter que cette méthode d'extraction est incomplète car l'identité du LABEX peut être mentionnée dans d'autres rubriques (comme les Affiliations par exemple), voire dans le corps du texte. Enfin, il manque les publications LABEX pour lesquelles aucun signe ne permet de les rattacher à un LABEX particulier. L'identité du LABEX peut être repérée que par l'utilisation d'une combinaison entre mots-clés, noms des auteurs, affiliations, etc. Cette extraction demande de mettre en place une analyse complexe et sophistiquée qui sera menée ultérieurement. C'est pourquoi nous parlons dans ce chapitre d'une **étude préliminaire** d'effet des LABEX sur la production scientifique nationale.

2) Création des corpus « Publications Nationales » :

Toujours à partir du WOS, les publications nationales françaises ont été extraites année par année, de 2011 à 2018, et pour chaque domaine de recherche définis par le WOS et rattachés à la recherche en biologie et la recherche médicale : soit 58 domaines sur la totalité des 152 domaines de recherche du WOS. Cette extraction va permettre de comparer la place des publications LABEX en Biologie – Santé au sien d'une discipline. En revanche, cette méthode d'extraction limite l'étude car

elle ne permet d'analyser plusieurs domaines de recherche agrégés entre eux, sans repérer et éliminer au préalable les éventuelles publications multi-représentées.

Nous avons focalisé notre attention sur 5 disciplines en recherche médicale (voir justification ci-dessous) : les neurosciences et la neurologie, La microbiologie, l'oncologie, l'immunologie, les maladies infectieuses et la virologie. Comme illustré par le graphe ci-dessous (vert), la production scientifique française est stable entre 2011 et 2018, hormis une légère inflexion pour les publications en oncologie.

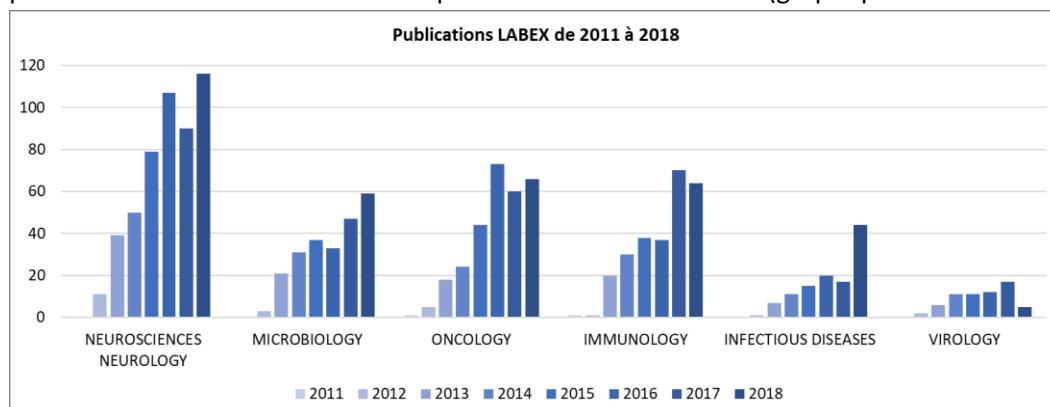


3) Création de sous-corpus LABEX :

Pour cette étude préliminaire, nous avons choisi d'étudier que quelques domaines en recherche médicale, ceux décrits dans le chapitre IV-1-2 comme étant plus représentés, soit : les Maladies Infectieuses ainsi que Microbiologie et la Virologie, la Neurologie et les Neurosciences et l'Oncologie. L'Immunologie a été rajoutée à cette liste car, comme on peut le voir dans le Tableau ci-dessous, le nombre de publications LABEX en immunologie est relativement élevé dans ce domaine de recherche médicale.

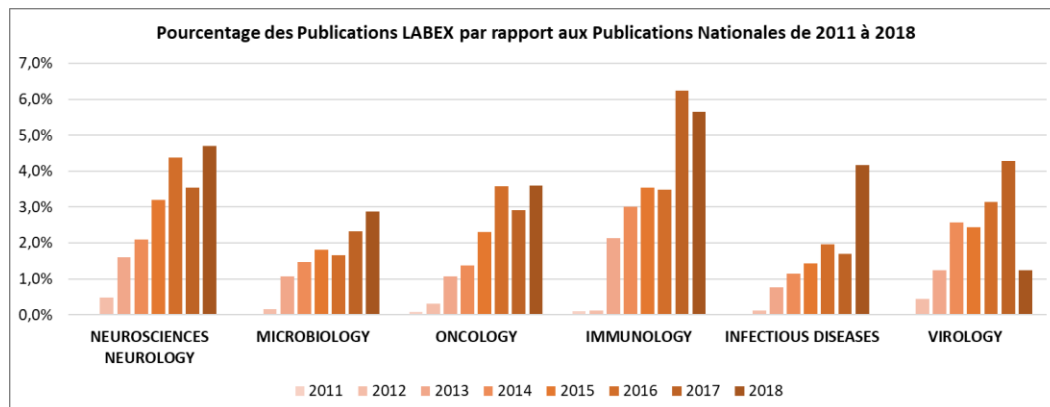
Domaine en Recherche Médicale (WOS)	Nombre de Publications LABEX 2011-2018	Nombres de Publications Nationales 2011-2018
NEUROSCIENCES NEUROLOGY	492	19314
ONCOLOGY	291	14317
IMMUNOLOGY	261	8182
MICROBIOLOGY	231	16139
INFECTIOUS DISEASES	115	7881
VIROLOGY	64	3390

Comme attendu, le nombre de publication des LABEX augment progressive de 2011 à 2018, pour atteindre dans certains cas un plateau entre 2016 et 2018 (graphique ci-dessous en bleu).



4) Comparaison de la production scientifique LABEX à la production nationale :

Enfin, la part de la production scientifique des LABEX par rapport à la production nationale, pour les 5 domaines de recherche sélectionnés, augmente également progressive pour attendre une moyenne de 4,2% en 2018 (sans tenir compte du domaine virologie).



Malgré les limites de cette étude préliminaire et partielle, il est indéniable que les LABEX ont un impact positif sur la production nationale française.

VI-2 Cofinancement

La Figure 9 montre qu’en termes de brevets et de cofinancements, l’action LABEX est, de loin, la plus efficace de toutes les actions Biologie-Santé si on rapporte leur nombre à la dotation investie. On aurait pourtant pu s’attendre à ce que les IHUAs, dont la plupart sont dans l’excellence scientifique et dont un des objectifs est de faciliter la valorisation des travaux scientifiques, fassent au moins aussi bien que les LABEX en ce qui concerne les brevets.

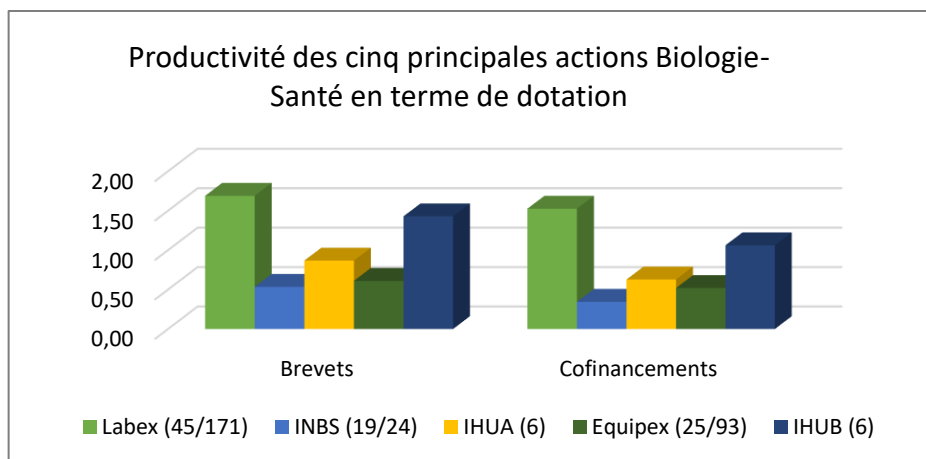


Figure 9: Productivité des cinq principales actions Biologie-Santé en terme de dotation: Comparaison de deux indicateurs normalisés par rapport à la dotation, nombre de brevets déposés et cofinancements.

La Figure 10 montre que les LABEX Biologie-Santé obtiennent plus de cofinancements et de brevets mais moins de médailles CNRS et de membres de l’IUF que l’ensemble des LABEX toutes thématiques confondues. Il n’est pas surprenant que la communauté des biologistes, habituée depuis longtemps à chercher des fonds auprès des associations caritatives, soit la plus performante en termes de cofinancements. En revanche, et dans la mesure où la valorisation des travaux scientifiques est moins traditionnelle en biologie que dans d’autres domaines comme les SMI ou les STIC, il peut sembler étonnant que les LABEX Biologie-Santé déposent plus de brevets que la moyenne des LABEX.

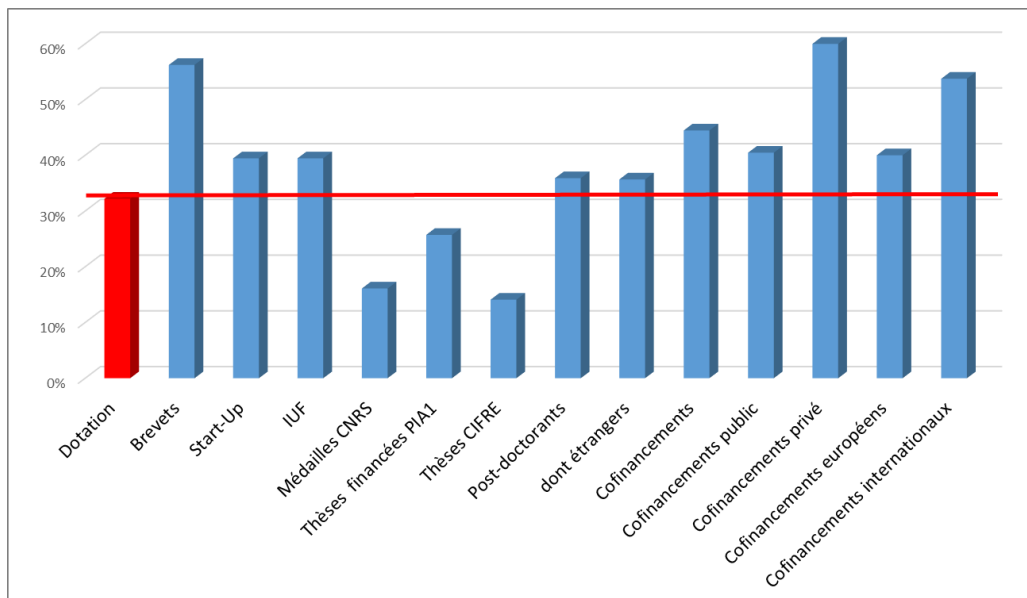


Figure 10 : Productivité de l’action LABEX Biologie-Santé par rapport à l’ensemble des LABEX ; Comparaison de la dotation (en rouge) et de différents indicateurs du rapport (en bleu) des LABEX BS par rapport à celle de l’ensemble des LABEX.

L’action EQUIPEX Biologie-Santé, contrairement à l’action LABEX, a, proportionnellement parlant, un nombre de brevets et des cofinancements similaires à l’ensemble des EQUIPEX toutes thématiques confondues. A noter la remarquable dynamique dans la création de Start-up.

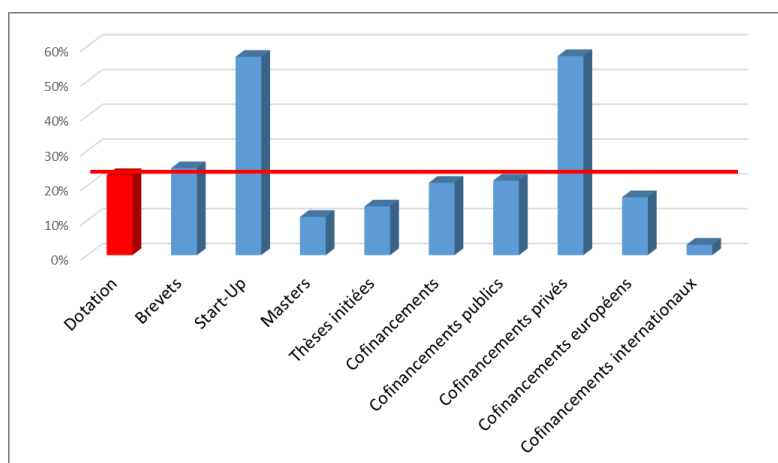


Figure 11 : Productivité de l’action EQUIPEX en Biologie-Santé par rapport à l’ensemble des EQUIPEX. Comparaison de la dotation (en rouge) et de différents indicateurs du rapport (en bleu) des EQUIPEX BS par rapport à celle de l’ensemble des EQUIPEX.

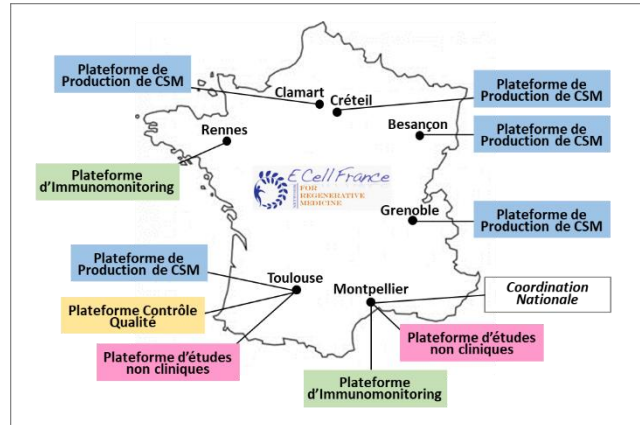
Cependant, il faut rester prudent devant de telles comparaisons entre actions ou entre thématique, le cout complet de chaque projet pouvant complètement modifier ces comparaisons.

VII- QUELQUES EXEMPLES NOTABLES D'APPORT DU PIA

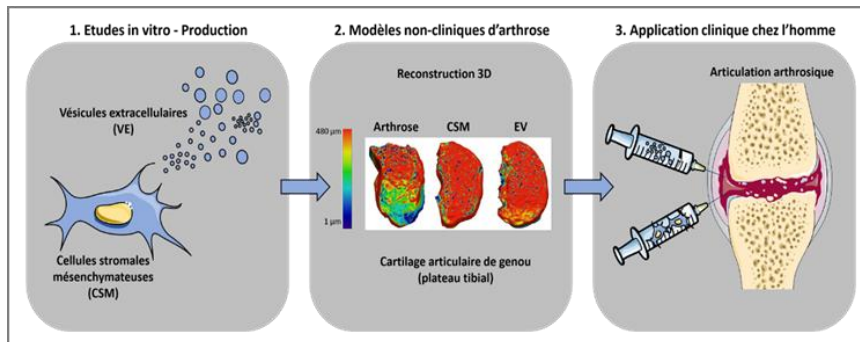
➤ Une infrastructure dédiée à la thérapie cellulaire :

L'infrastructure nationale **ECELLFrance**, portée par Christian JORGENSEN et coordonnée par l'Université de Montpellier, a pour mission principale de développer en France des thérapies cellulaires basée sur l'utilisation de cellules-souches mésenchymateuses (CSM) adultes. Ces thérapies ont pour but de régénérer les tissus endommagés chez un patient atteint d'une maladie chronique ou de pathologies relatives à l'âge.

Pour ce faire, l'infrastructure a mis en place, sur 7 sites, 3 types de plateformes technologiques qui couvrent l'ensemble des différentes phases d'un projet de thérapie cellulaire - Production des CSM, Contrôle qualité des CSM produites, Immunomonitoring qui permet de suivre les constantes immunologiques des patients traités – ainsi qu'une plateforme plus en amont pour les études non cliniques.



En 2018, ECELLFrance est impliquée dans au moins 12 programmes nationaux et européens d'essais cliniques pour de multiples pathologies dont la sclérodémie, l'AVC, l'ischémie myocardique, la réparation osseuse, et enfin l'arthrose qui fait l'objet de deux essais cliniques ADIPOA1 et ADIPOA2. Les résultats de l'essai clinique ADIPOA1 sont encourageants et les résultats de l'essai ADIPOA2 sont attendus pour l'année 2020. Outre la perspective de mener un essai de phase 3 pour confirmer l'intérêt

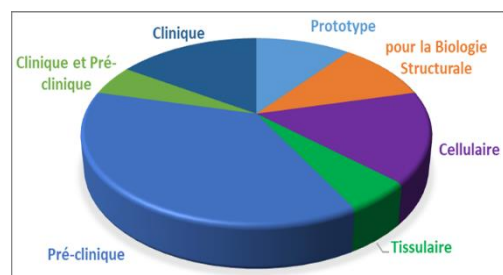


clinique de ces CSM à plus large échelle, une des nouvelles approches thérapeutiques vise à utiliser les vésicules extracellulaires produites par ces CSM. Leur intérêt dans les pathologies ostéo-articulaires,

arthrose et polyarthrite rhumatoïde, a déjà été démontré dans des études *in vitro* et dans des modèles non-cliniques (Cosenza *et al.* Sci Rep. 2017, Cosenza *et al.* Theranostics 2018). Leur utilisation en clinique chez l'homme est envisagée dans les années à venir.

➤ Nouveau parc national d'équipements en imagerie :

Les investissements d'avenir en Biologie Santé ont particulièrement soutenu l'expansion et l'innovation de la recherche en imagerie, en concourant à l'augmentation importante du parc national. En effet, plus de 50% des EQUIPEX BS (13 projets / 25) et plus de 40% des infrastructures (8 projets / 18) ont acquis au moins un équipement d'imagerie (cellulaire, tissulaire, préclinique et clinique, ou pour la biologie structurale), et au moins deux projets sont entièrement dédiés à l'élaboration et la construction de prototypes innovants.



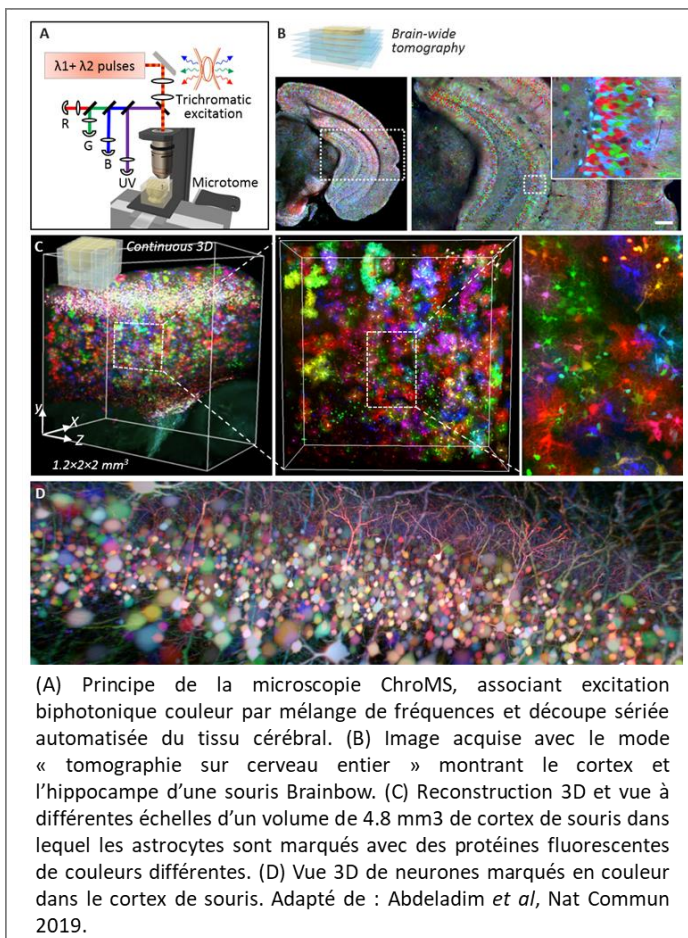
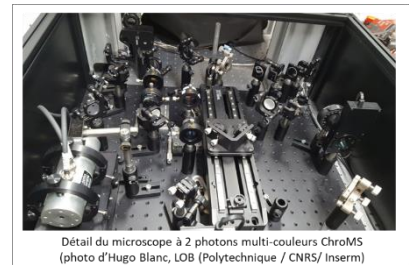
Sont présentés ci-dessous un exemple de prototype et sa récente application, et un exemple d'un équipement de microscopie électronique de pointe.

➤ **EQUIPEX MORPHOSCOPE 2 : un exemple de prototype de microscope innovant.**

Le projet **MORPHOSCOPE 2**, porté par Emmanuel Beaupaire et coordonné par l'École Polytechnique - Palaiseau, vise à mettre en place des installations de pointe pour l'imagerie optique et l'analyse d'images des systèmes vivants. Ces technologies basées sur la microscopie photonique permettront d'acquérir des images dont l'analyse informatique aboutira à la reconstruction des dynamiques multiéchelles du développement des tissus, organes et embryons, en s'appuyant sur les expertises en optique, biologie du développement, informatique et chimie des partenaires du consortium.

Entre 2012 et 2018, au moins trois systèmes optiques uniques ont été développés :

- Un microscope à 2 photons bicolore à feuille de lumière, adapté pour l'imagerie ultrarapide de tissus dynamiques (Wolf *et al.* Nat Methods 2015 ; Mahou *et al.* Nat Methods 2014) ;
- Un microscope à 3 photons à deux couleurs simultanées pour l'imagerie *in vivo* à grande profondeur, basée sur une source laser développée par le consortium (Guesmi *et al.* Light Sci Appl 2018) ;
- Un microscope à 2 photons multi-couleurs en coupes séries automatisées, intégrant un vibratome. Ce microscope, appelé **ChroMS** (pour *Chromatic Multiphoton Serial imaging*) (photo ci-dessous), permet d'imager des millimètres cubes de tissu cérébral *ex vivo* en couleurs et avec une résolution 3D micrométrique constante dans tout le volume.



En combinant la technique Brainbow qui permet d'attribuer des couleurs aux cellules neuronales et la microscopie ChroMS qui associe couleur, 3D et haute résolution, les équipes participant au consortium MORPHOSCOPE 2 ont démontré la puissance de cette approche d'imagerie en décrivant la morphologie et l'organisation des astrocytes, la plus grande population de cellules gliales du cerveau (Abdeladim *et al.* Nature Commun. 2019) (photo ci-contre). Cette double innovante d'imagerie et de marquage a plus récemment permis aux équipes de MORPHOSCOPE 2 et leurs collaborateurs (regroupés au sein de l'Institut de la Vision (Sorbonne Université-CNRS-Inserm), du Laboratoire d'optique et biosciences (Polytechnique-CNRS-Inserm), et du MIRCen (CEA-Inserm)) de visualiser et caractériser avec précision la composition de dizaines de clones d'astrocytes et d'en déterminer leurs origines et leurs devenir (Clavreul *et al.*, Nature Commun. 2019).

La plasticité développementale ainsi décrite pour les astrocytes ouvre de nouvelles perspectives pour la compréhension de la formation du cerveau. Enfin, cette approche pourrait être mise à profit sur d'autres organes et devrait s'avérer être un outil très efficace pour les études portant sur l'embryogénèse.

➤ **INBS FRISBI et EQUIPEX CACSICE: le cryo-microscope électronique TITAN Krios de très haute résolution.**

Le Programme d'investissements d'avenir (PIA) a permis d'acquérir deux cryo-microscopes électroniques (EM) TITAN Krios, le premier par l'infrastructure **FRISBI**, le second par l'EQUIPEX **CACSICE**.

L'infrastructure nationale **FRISBI**, portée par Bruno KLAHOLZ, coordonnée par le CNRS et hébergée au sein du Centre de Biologie Intégrative (CBI) à Strasbourg, est dédiée à la biologie structurale intégrée et a pour missions d'offrir l'accès à des technologies de pointe, du niveau moléculaire au niveau cellulaire. FRISBI offre à la communauté scientifique ses services pour acquérir et analyser des données structurales 3D de protéines et de complexes protéiques obtenues par cristallographie aux rayons X, RMN et cryo-EM.

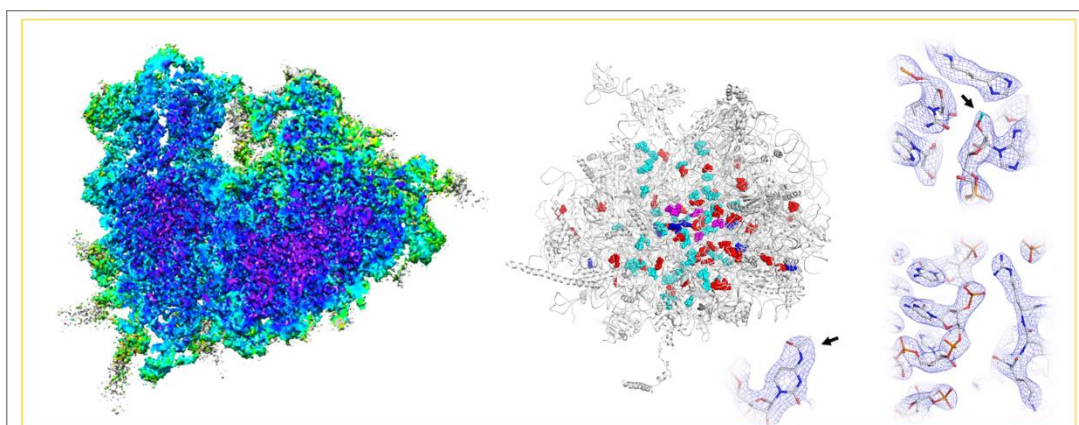
Le cryo-EM TITAN Krios de FRISBI (photo ci-contre), acquis en fin 2013, a été le premier installé en France et est parmi les tous premiers en Europe (actuellement il en existe 4 sur le territoire français, dont 2 grâce à l'aide du PIA). Ce cryo-EM est une révolution en terme de résolution, permettant d'atteindre des structures à résolution atomique et ceci de manière croissante et sur des complexes réputés difficiles à étudier.



(photo de Brice Beinsteiner)

La première structure déterminée à haute résolution par cryo-EM dans l'hexagone est celle du ribosome 80S humain complet publiée par Khatter *et al.*, Nature 2015 (cf. photo ci-dessous). Le ribosome est un très grand complexe constitué de plus de 80 protéines réparties en deux sous-unités, et de 4 ARNs, dits ARN ribosomiques et portant l'activité catalytique. Sa fonction est de synthétiser les protéines par traduction du code porté par les ARN messagers, les intermédiaires de l'ADN.

La Figure ci-dessous illustrent trois résultats, obtenus après traitement d'images et reconstruction 3D appliquée aux images obtenues par le cryo-EM, de la structure atomique du ribosome humain (à gauche), sa comparaison avec celle d'*E. coli* (au centre), et l'identification de différents sites de liaison et d'interactions fines qui y ont lieu (à droite).



Exemple d'éléments tridimensionnels qui ont pu être distingués au sein de la structure atomique du ribosome 80S humain complet (à gauche). Comparaison entre *E. coli* et humain : sites conservés (magenta), sites prédits et trouvés (cyan), sites de modification non prédits (bleu), sites de modification de bases non prédits (en rouge) (au centre). La résolution (de l'ordre de l'angström) permet de déterminer s'il y a interaction ou non entre les différents éléments (ARN, Mg²⁺, protéine).

© H. Khatter, A.G. Myasnikov, S. K. Natchiar & B.P. Klaholz

Depuis, de nombreuses structures ont pu être déterminées grâce à ce microscope, donné en accès dans le cadre des infrastructures FRISBI et Instruct-ERIC aux utilisateurs français et européens, académiques ou industriels. Des mises à jour régulières (caméras à détection directe, phase plate, logiciels d'enregistrement automatisé) permettent de rester à la pointe des technologies actuelles. Ainsi, l'étude des mécanismes détaillés de reconnaissance moléculaire peut être abordée maintenant par cryo-EM, ouvrant le champ à des études structurales de complexes de ligands et de conception de médicaments avec des implications importantes pour la santé humaine.

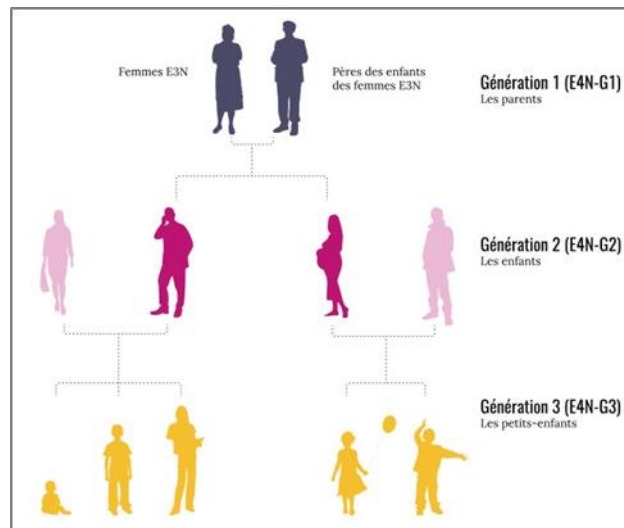
Le Titan Krios de l'EQUIPEX **CACSICE** (coordonné par Michael NILGES et coordonné par l'Institut Pasteur - Paris) n'a été acquis qu'en 2017, inauguré en 2018 par l'Institut Pasteur de Paris, et opérationnel en 2019. L'ensemble des équipements et services de CACSICE constitue un centre dédié à l'étude de la complexité spatio-temporelle des assemblages macromoléculaires et des macromolécules dans les systèmes vivants.

➤ **Cohorte E4N : étude épidémiologique de cohortes familiales d'une très grande longévité.**

Le projet E4N (porté par Gianluca SEVERI et coordonné par l'Université Paris XI) de l'action Cohorte est le prolongement de la cohorte E3N, la plus ample cohorte française. La cohorte **E3N**, active depuis près de 30 ans, est une cohorte prospective, constituée d'environ 100 000 femmes volontaires, nées entre 1925 et 1950, toutes adhérentes à la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (MGEN). Les données d'E3N sont issues de questionnaires, envoyés tous les 2-3 ans, et les informations des questionnaires sont complétées par des données biologiques pour un quart des volontaires. E3N s'intéresse à l'impact du mode de vie, de l'alimentation, de l'environnement et des traitements sur la santé des femmes. Les grandes pathologies chroniques que sont le cancer, le diabète, les maladies cardiovasculaires sont particulièrement étudiées.

E4N s'intéresse aux enfants, aux pères de ces enfants et aux petits-enfants des femmes E3N, toujours sur le mode du volontariat. L'étude E3N-E4N est à ce stade l'une des deux seules études épidémiologiques au monde de cette ampleur rassemblant des familles sur trois générations.

Tout comme E3N, l'étude E4N s'appuiera sur des questionnaires (dans un premier temps en version papier, pour évoluer vers une version en ligne dans un avenir proche) sur, entre autres, l'alimentation, le mode de vie, l'état de santé et les éventuels traitements. Des échantillons biologiques compléteront l'étude (salive, urine, cheveux, ongles, sang).



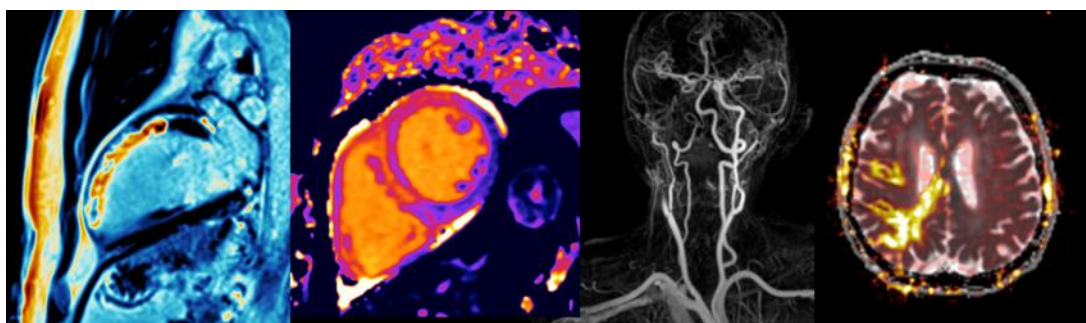
Depuis 2015, environ 20 000 partenaires des femmes E3N ont été recrutés. L'inclusion de la génération 2 a débuté en 2018 (fin 2018, quelques milliers) et l'inclusion de la génération 3 commencera en 2020. La biobanque E4N se constitue en parallèle des inclusions. L'infrastructure E3N-E4N offrira la plus grande biobanque jamais constituée en France sur trois générations, qui permettra d'étudier, entre autres, l'exposition aux polluants et leurs effets sur la santé, les mécanismes biologiques liés au cancer, aux maladies cardio-métaboliques ou neurodégénératives.

Parmi les innovations de la cohorte E4N, notons la mise en œuvre et l'évaluation de l'utilité d'un traceur d'activité sous forme de bracelet connecté.

La cohorte E4N a pour vocation à s'ouvrir à la communauté scientifique dans le cadre de collaborations strictement encadrées. Une fois la cohorte constituée, l'étude E4N aura pour objectif principal de mieux comprendre, dans l'apparition des maladies, ce qui relève du mode de vie, du patrimoine génétique, et de l'environnement familial ou extra-familial.

➤ **RHU MARVELOUS : Pathologies vasculaires fréquentes et médecine personnalisée.**

Le projet **MARVELOUS** porté par Michel OVIZE (Professeur de l'Université Claude-Bernard et aux Hospices Civils de Lyon) et coordonné par l'Université Lyon 1, a été retenu dans la deuxième vague de l'action RHU. Ce projet part du constat que les deux pathologies vasculaires les plus fréquentes, que sont l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral par ischémie partagent des propriétés communes en termes physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques avec la nécessité d'obtenir dans les deux cas, la revascularisation la plus rapide et la plus complète possible. Les conditions et les conséquences attendues de revascularisation varient d'un patient à l'autre, ce qui justifie de personnaliser les étapes du diagnostic radiologique et du bilan précoce des lésions « d'ischémie-reperfusion » pour une meilleure prise en charge : évaluation du risque, pronostic et adaptation thérapeutique. La collaboration entre chercheurs compétents en biologie de l'ischémie-reperfusion, cardiologues, neurologues, radiologues, économistes de la santé en partenariat avec la société OLEA Médical, spécialisée en imagerie médicale, a permis de mettre en place une plateforme logicielle d'imagerie en résonance magnétique à la phase aiguë de ces deux pathologies. Plusieurs actions conjuguées, cliniques et expérimentales, ont déjà été entreprises dans le cadre de ce projet pour améliorer les données d'imagerie par résonance magnétique (IRM) lors de l'acquisition des images et de leur traitement secondaire. Deux exemples d'IRM sont donnés ci-dessous, l'un au cours d'un infarctus cérébral, l'autre lors d'un infarctus cérébral.



Imagerie IRM d'un cœur humain avec infarctus du myocarde (deux photos de gauche). Imagerie angio-IRM d'un cerveau ischémique au cours d'un accident vasculaire cérébral (deux photos de droite).

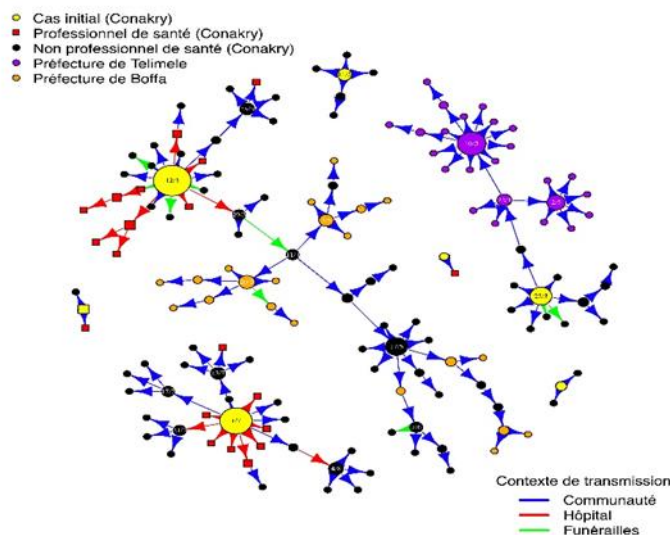
➤ **LABEX IBEID : Lutter contre les maladies infectieuses émergentes.**

Le but du projet Biologie Intégrative des Maladies Infectieuses Emergentes (**IBEID**), porté par les Professeurs Philippe SANSONETTI et Pascale COSSART et coordonné par l'Institut Pasteur - Paris, a été de développer une structure pour anticiper et lutter contre les maladies infectieuses émergentes (MIE). Par une approche transdisciplinaire dans l'étude des pathogènes et de leurs hôtes, ce projet a ouvert de nouvelles perspectives dans la connaissance de l'hôte, de la physiologie microbienne et dans le développement de nouvelles stratégies antimicrobiennes.

IBEID regroupe 6 Institutions impliquées dans la recherche et la lutte contre les MIE : Institut Pasteur, Inserm, agences de santé humaine et animale (SpF, ANSES), Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort et Hôpital Necker (AP-HP). Pour renforcer sa capacité à faire face aux prochaines MIE, IBEID a permis la création de 10 structures de recherche et a fortement développé la synergie entre équipes partenaires en finançant plus de 30 projets collaboratifs incluant le recrutement de chercheurs post-

doctoraux. La formation de la nouvelle génération de scientifiques a été soutenue par le financement de 17 allocations doctorales.

Enfin, **IBEID** s'est doté d'outils pour répondre rapidement aux problèmes de santé publique posés par des MIE et a contribué à la lutte contre les épidémies apparues ces dernières années : Chikungunya, Zika, Ebola, Dengue, grippe aviaire, peste et Fièvre Catarrhale Ovine.



Arbres de transmission du virus Ebola au sein de la capitale guinéenne, de février à août 2014. (Crédit : Institut Pasteur/Simon Cauchemez)

Pour développer ses actions dans les pays très exposés aux émergences infectieuses, une recommandation du *Scientific Advisory Board*, **IBEID** a permis la création d'un groupe junior en entomologie médicale à l'Institut Pasteur de Guyane et a mis en place une formation à destination des membres du Réseau International des Institut Pasteur.

En 2018, IBEID a organisé un symposium international de haut niveau sur les défis et les nouveaux concepts dans la recherche sur les antibiotiques, l'émergence de la résistance aux antimicrobiens posant un problème majeur de santé publique.



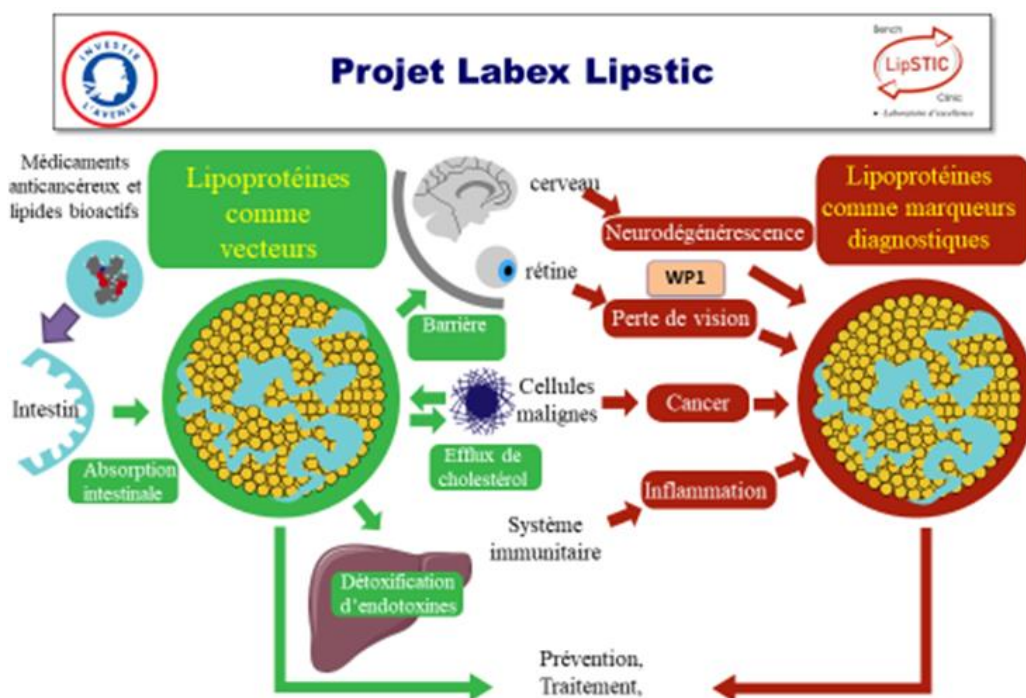
Photo de tête de moustique femelle *Aedes albopictus* (communément appelé moustique tigre), vecteur du virus de la dengue et du Chikungunya. Microphotographie électronique à balayage, image colorisée. (Auteurs Christine Schmitt, Anubis Vega Rua Copyright Institut Pasteur/Christine Schmitt et Anubis Vega Rua. Colorisation Jean-Marc Panaud)

A titre d'exemple, parmi les publications de **IBEID** dans le top 1% des revues scientifiques biomédicales, l'une d'entre elles, emblématique des thématiques de ce LABEX et obtenue par un travail collaboratif avec des équipes françaises et étrangères, a trait au génome du moustique femelle

Aedes Aegypti (du même genre que le moustique tigre), qui est un hôte de multiples agents pathogènes dont les virus de la dengue, de la fièvre jaune, de Zika et de Chikungunya, et qui est responsable de la contamination d'environ 400 millions de personnes annuellement. En améliorant l'analyse du génome de ce moustique, cette étude a apporté de nouvelles connaissances biologiques et physiologiques sur cette espèce et a ouvert de nouvelles perspectives sur les mécanismes de résistance aux insecticides (Matthews *et al.* Nature 2018).

➤ **LABEX LIPSTIC: Au carrefour du métabolisme lipidique, de l'inflammation et du cancer.**

Les principaux objectifs du LABEX **LIPSTIC** (porté par Philippe SAAS et coordonné par la COMUE Université Bourgogne-Franche-Comté) sont d'identifier les lipoprotéines comme de nouveaux marqueurs de risque du cancer et des maladies inflammatoires, de développer des traitements efficaces et mieux tolérés contre le cancer et l'inflammation, en particulier grâce à la vectorisation de médicaments couplés aux lipoprotéines, de mettre en place une stratégie innovante de prévention de la réponse inflammatoire incontrôlée par la neutralisation et l'élimination d'endotoxines bactériennes par des mécanismes impliquant les lipoprotéines. L'originalité de cette démarche est à souligner car la majorité des travaux de recherche appliquée sur le métabolisme des lipides a trait aux maladies cardiovasculaires. La voie de recherche de ce groupe de l'Université de Dijon est féconde comme l'attestent les nombreuses publications de haut niveau recensées par ce LABEX.



En se focalisant sur une partie du projet schématisé dans l'illustration ci-dessus, il est intéressant de rapporter les conclusions d'une étude publiée en 2018 dans la revue Nature Report (DOI: 10.1038/s41467-017-02732-5) sur la résistance à la chimiothérapie de cellules tumorales du cancer colorectal en lien avec l'accumulation cellulaire de gouttelettes lipidiques par réduction de la réponse immunitaire locale, du phénomène d'apoptose et du stress du réticulum endoplasmique. Les auteurs ont montré que la présence de ces gouttelettes était secondaire à l'expression de la lysophosphatidylcholine acyltransférase de type 2 (LPCAT2), une enzyme impliquée dans la synthèse

des phosphatidylcholines qui apparaît donc comme une cible thérapeutique prometteuse pour améliorer l'efficacité des chimiothérapies.

➤ **IHU IMAGINE : L'excellence au profit des maladies génétiques.**

L'institut « Imagine » vise en priorité à améliorer le diagnostic et la prise en charge des maladies génétiques rares. Plusieurs millions de patients en Europe souffrent de maladies génétiques, dont plusieurs milliers ont été répertoriées mais sans diagnostic et sans traitement spécifique dans la majorité des cas. Après huit ans d'existence, l'IHU **IMAGINE** (porté par Stanislas LYONNET et coordonné par la Fondation IMAGINE) est considéré comme l'une des plus grandes institutions de génétique au monde, capable sur un seul lieu (cf. l'illustration ci-dessous) de réaliser des soins cliniques (45 000 consultations par an agrégeant 25 centres de référence pour les maladies rares) intégrés à la recherche fondamentale et translationnelle et à des programmes de formation dédiés aux personnels de santé et aux familles atteintes par l'un de ces traits génétiques anormaux.

Depuis son ouverture en 2011, Imagine a notamment permis la mise au point de 32 tests diagnostiques par méthode génétique, la construction d'un entrepôt de données phénotypiques et génotypiques de 680.000 patients, en recourant à l'intelligence artificielle (Dr Warehouse), la découverte de 250 nouveaux gènes dont les mutations sont impliquées dans la survenue de maladies rares, la description de plusieurs mécanismes physiopathologiques et le développement de nombreuses voies thérapeutiques dont certaines ont donné lieu à des succès remarquables. Parmi celles-ci, le traitement de la drépanocytose (maladie génétique responsable d'une anémie chronique, rare en France mais fréquente dans d'autres pays) par thérapie génique a donné lieu à une publication dans la revue de référence en médecine (N Engl J Med 2017;376:848) en 2017 suivie d'une publication dans la même revue par la même équipe du Pr. Marina CAVAZZANA en 2018 (N Engl J Med 2018;378:1479), à propos du traitement de la bêta-thalassémie, autre cause génétique d'anémie, également en recourant à la thérapie génique. L'exceptionnelle dynamisme scientifique de l'IHU est aussi démontré par l'inclusion de plus de 7000 patients depuis sa création dans des essais cliniques portés par des centres de référence ou des services cliniques affiliés à l'Institut.



ANNEXE

Liste des projets PIA en Biologie-Santé

Action	Acronyme projet	site web	Titre Français	Dotation totale
Bio-informatique	ABS4NGS	https://sites.google.com/site/abs4ngs/	Solutions algorithmiques, bio-informatiques et logicielles pour l'analyse de données de séquençage à haut débit	2 000 000 €
	ANCESTROME	http://ancestrom.univ-lyon1.fr/	Approche de Phylogénie intégrative pour la reconstruction de "omes" ancestraux	2 199 999 €
	BACNET	pas de site	Vers une nouvelle définition des réseaux de régulation bactériens, de leur composition et de leur dynamique	1 270 000 €
	Bip:Bip	pas de site	Paradigme d'inférence bayésienne pour la Biologie structurale in silico	2 470 000 €
	Brainomics	http://www.brainomics.net/	Solutions méthodologiques et logicielles pour l'intégration des données de neuro-imagerie et de génomique.	859 992 €
	IBC	http://www.ibr-montpellier.fr/	Institut de Biologie Computationnelle: Modélisation, traitement et analyse des données à grande échelle en biologie, santé, agronomie et environnement	2 000 000 €
	Iceberg	https://contraintes.inria.fr/~batt/iceberg/home.html	Des modèles de population aux populations de modèles: observation, modélisation et contrôle de l'expression génique au niveau de la cellule unique	1 240 000 €
	Mapping	pas de site	Vers une cartographie haute résolution des interactions protéiques à l'échelle du génome	876 671 €
	Mihmes	http://www6.inra.fr/mihmes	Modélisation multi-échelle, de l'Intra-Hôte animal à la Métapopulation, des mécanismes de propagation d'agents pathogènes pour Evaluer des Stratégies de maîtrise	1 219 876 €
	NiConnect	pas de site	Outils pour la Recherche Clinique par cartographie de la connectivité cérébrale fonctionnelle	753 543 €
	PHEROTAXIS	pas de site	Localisation de sources d'odeur par des insectes et des robots	740 000 €
	RESET	https://project.inria.fr/reset/fr/project/	Éteindre et rallumer la machinerie d'expression génique chez les bactéries : de modèles mathématiques aux applications biotechnologiques	1 500 000 €
	Cohortes	CANTO	http://www.etudecanto.org/	Étude des toxicités chroniques des traitements anticancéreux chez les patientes porteuses de cancer du sein localisé
CKD-REIN		https://ckdrein.inserm.fr/index.php?lang=fr	Maladie Rénale Chronique - Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie	5 861 576 €
COBLANCE		http://www.cephb.fr/ceph-coblance.php	Cohorte prospective pour une étude intégrée des Cancers de Vessie	3 945 635 €
CRYOSTEM		https://www.cryostem.org	Collection de prélèvements biologiques après allogreffes de Cellules Souches Hématopoïétiques pour étude de la maladie du Greffon contre l'hôte	5 238 296 €
E4N		http://www.e4n.fr/	Etude Epidémiologique des Enfants de femmes de l'Éducation Nationale	7 507 125 €
HOPE-EPI		http://rnce.inserm.fr/hope-epi.php	Recherche épidémiologique en Hématologie Oncologie Pédiatrique	6 274 047 €
i-SHARE		http://www.i-share.fr/	Etude de cohorte sur la santé des étudiants	8 416 029 €
OFSEP		http://www.ofsep.org/	Observatoire Français de la Sclérose en Plaques	9 768 054 €
Psy-COH		https://www.fondation-fondamental.org/avancer-avec-la-recherche/les-projets-de-fondamental/psy-	Cohorte française de 3 maladies mentales majeures : Schizophrénie, Troubles bipolaires et Asperger	3 846 560 €
RADICO		http://www.radico.fr/	Cohorte maladies rares	10 510 000 €
Démonstrateur	Mi-Mabs	http://www.mimabs.org/	Création d'une plateforme d'immunotechnologie de validation de cibles nouvelles et de développement d'anticorps monoclonaux en inflammation et oncologie	19 000 000 €
	MGP	http://www.mgps.eu/index.php?id=homepage&L=2	MetaGenoPolis	19 000 000 €
	PGT	http://www.pgt-consortium.fr/a-propos-de-pgt/	Consortium préindustriel des vecteurs de thérapie génique	19 994 072 €
EQUIPEX	7T AMI	pas de site	Projet de l'Université d'Aix-Marseille pour l'IRM 7T chez l'homme	8 000 000 €
	ANINFIMIP	http://aninfimip.fr/	Équipements plateforme animalerie infectieuse de haute-sécurité de Midi-Pyrénées	2 500 000 €
	ARRONAXPLUS	http://www.cyclotron-nantes.fr/spip.php?rubrique81	Recherche Translationalnelle en Médecine Nucléaire	8 000 000 €
	CACSICE	http://aria.pasteur.fr/cacsice	Centre d'Analyse des Systèmes Complexes dans des Environnements Complexes	7 500 000 €
	FIGURES	pas de site	Technologies innovantes et défiguration: Images, Gestes, Fonctions	10 494 244 €
	FlowCyTech	http://www.idmitcenter.fr/?q=flowcytech	Plateforme de phénotypage en Mass cytométrie pour l'analyse multiparamétrique de biomarqueurs complexes de l'efficacité de nouvelles stratégies thérapeutiques ou vaccinales	2 296 383 €
	HEPATHER	pas de site	Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C: une cohorte nationale française	10 000 000 €
	I2MC	pas de site	Insectarium pour l'Infectiologie Moléculaire et Cellulaire	3 200 000 €
	ICGex	https://www.univ-psl.fr/icgex	Intégration de la génomique du cancer à la recherche expérimentale et clinique	12 484 170 €
	Imaginex BioMed	http://www.bicel.org/spip.php?rubrique56	Plateau de microscopie de criblage à haut débit et d'analyse à très haute résolution	6 794 819 €
	IMAPPI	http://www.icmub.fr/321-equipex-imappi	IRM et TEP couplées en imagerie pré-clinique	7 291 941 €
	IPGG EQUIPEX	http://www.institut-pgg.fr/Organisation_6.html	Institut Pierre Gilles de Gennes pour la Microfluidique	6 196 383 €
	IVTV	http://ivtv.ec-lyon.fr/	Ingénierie et vieillissement des tissus vivants	2 600 000 €
	LIGAN PM	http://ligan.good.cnrs.fr/en/	Plate forme Lilloise de séquençage du génome humain pour une médecine personnalisée	7 988 487 €
	LILI	pas de site	Lyon - Imagerie Intégrée du Vivant : IRM-TEP hybride	4 000 000 €
	MORPHOSCOPE2	http://www.morphoscope.polytechnique.edu/home/projects/	Imagerie et reconstruction multiéchelles de la morphogénèse	9 000 000 €
	MUSIC	pas de site	Plateforme multi-modale d'exploration en cardiologie	3 000 000 €
	OPTOPATH	http://optopath.equipex.u-bordeaux.fr/en/OptoPath/r608.html	Plateforme d'Innovations instrumentales et procédurales en psychopathologie expérimentale chez le rongeur	5 998 561 €
	Paris-en-Resonance	http://www.paris-en-resonance.fr/	Résonance Magnétique: de la Polarisation Nucléaire Dynamique à l'Imagerie à 800 MHz à Paris	5 149 280 €
	PERINAT collection	https://perinatcollection.org/en/page/home	Collections biologiques originales reliées aux données cliniques et d'imagerie en périnatalité	2 995 683 €
	PHENOCAN	http://www.sfr-biosciences.fr/projets-labellises/phenocan	Phénotypage pour le cancer	2 700 000 €
	PHENOMIX	pas de site	Un module intégré de phénotypage permettant le suivi des réponses immunitaires anti-infectieuses	1 497 539 €
	PHENOVIRT	https://www.immersion.fr/phenovirt-environnement-immersif-multiface/	Phénotypage humain et réalité virtuelle	2 099 712 €
	REC-HADRON	http://www.cyceron.fr/index.php/fr/plateforme/rec-hadron	Recherche fondamentale en Hadronthérapie	1 279 759 €
	ULTRABRAIN	pas de site	Thérapie et Neurostimulation cérébrale de très haute précision par Ultrasons Transcraniens	2 798 472 €

Action	Acronyme projet	site web	Titre Français	Dotations totale
EUR	DPH	pas de site	Ecole Universitaire de recherche UB Santé Publique Numérique	4 517 700 €
	EURIDOL	pas de site	EUR Interdisciplinaire sur la Douleur	3 391 000 €
	GENE	https://eur-gene.univ-paris-diderot.fr/	Ecole Universitaire de Recherche Génétique et Epigénétique Nouvelle Ecole	4 792 000 €
	IMCBio	http://igbmc.fr/formation/imcbio/	Ecole universitaire de recherche en biologie moléculaire et cellulaire intégrative	6 582 000 €
	nEUro*AMU	pas de site	Marseille NeuroSchool, formation d'excellence	6 566 000 €
	UBGSNeuro	pas de site	Ecole Universitaire de Recherche UB « Bordeaux Neurocampus »	6 537 650 €
IHUA	IHU-A-ICM	http://icm-institute.org/menu/ihu-a-icm	Institut de Neurosciences Translacionnelles de Paris	55 000 000 €
	ICAN	http://www.ican-institute.org/	Institut de Cardiologie-Métabolisme-Nutrition	45 000 000 €
	Imagine	http://www.institutimagine.org/	Institut des maladies génétiques	64 729 163 €
	LIRYC	www.ihu-liry.fr	L'Institut de Rythmologie et modélisation Cardiaque	45 000 000 €
	Méditerranée Infection	http://www.mediterranee-infection.com	Institut hospitalo-universitaire en maladies infectieuses	72 300 000 €
	MIX-Surg	http://www.ihu-strasbourg.eu	Institut de Chirurgie Mini-Invasive Guidée par l'Image	67 300 000 €
IHU B	CESAME	pas de site	Institut cerveau et santé mentale	6 000 000 €
	CESTI (TSI-IHU)	http://www.cesti.univ-nantes.fr/index.php/fr	Centre Européen des Sciences de la Transplantation et d'Immunothérapie	5 000 000 €
	HandiMedEx	pas de site	Handicap Medical Excellence	4 000 000 €
	IHU CANCER MMO	https://www.gustaveroussy.fr/fr/content/ma	Institut de Médecine Personnalisée du Cancer	8 000 000 €
	OPeRa	http://www.ihu-opera.com/home/	Protection et remplacement d'organes	6 000 000 €
SLI	http://www.ihu-saint-louis.fr/	Institut Saint-Louis	6 000 000 €	
Infrastructure	Biobanques	http://www.biobanques.eu/info/que-sont-les-crb-s-43.html	Infrastructure nationale de Biobanques	17 000 000 €
	CONSTANCES	http://www.constances.fr/fr/la-cohorte/presentation-de-constances.html	La cohorte CONSTANCES - Infrastructure épidémiologique ouverte pour la recherche et la surveillance	37 599 990 €
	ECELLFRANCE	http://www.ecellfrance.com/	Développement d'une Plateforme Nationale pour la médecine régénératrice basée sur les cellules souches mesenchymateuses adultes	12 500 000 €
	F-CRIN	http://www.fcrin.org/	Plateforme Nationale d'Infrastructures de Recherche Clinique	17 999 684 €
	FLI	https://www.francelifeimaging.fr/	France In vivo Imaging	37 590 000 €
	France HADRON	http://www.france-hadron.fr/fr/	France HADRON	15 000 000 €
	France-Bioimaging	http://france-bioimaging.org/	Développement d'une infrastructure française distribuée coordonnée pour la Biologie cellulaire photonique et électronique dédiée à l'innovation, à la formation et au transfert de technologie	26 000 000 €
	France-Génomique	https://www.france-genomique.org/spip/	Infrastructure France Génomique	59 987 574 €
	France-Génomique CREFIX	pas de site	France-Génomique CREFIX	10 000 000 €
	FRISBI	http://frisbi.eu/	Infrastructure Française pour la Biologie Structurale Intégrée	32 000 000 €
	HIDDEN	pas de site	Extension de l'infrastructure de recherche dédiée aux maladies hautement infectieuses	9 000 000 €
	IDMIT	http://www.idmitcenter.fr/	Infrastructure nationale pour la modélisation des maladies infectieuses humaines et les thérapies innovantes	27 000 000 €
	INGESTEM	http://www.ingestem.fr/	Infrastructure Nationale d'Ingénierie des Cellules Souches Pluripotentes	14 002 744 €
	METABO Hub	http://www.metabohub.fr/	Développement d'une infrastructure française distribuée pour la métabolomique dédiée à l'innovation, à la formation et au transfert de technologie	10 000 000 €
	NeurATRIS	http://www.neuratrisc.com/index.php/fr/neur	Infrastructure de Recherche Translacionnelle pour les Biothérapies en Neurosciences	28 000 000 €
	PHENOMIN	http://www.phenomin.fr/	Infrastructure Nationale en PHENOGENOMIQUE	27 000 000 €
	ProFI	http://www.profi-proteomics.fr/	Infrastructure Française de Protéomique	14 999 196 €
	ReNaBI-IFB	http://www.renabi.fr/	Infrastructure Française de Bioinformatique	20 000 000 €
	TEFOR	http://www.tefor.net/	Transgène pour les Etudes Fonctionnelles sur les Organismes modèles	12 500 000 €
	I. Convergences	CENTURI	http://centuri-livingsystems.org/	Centre Turing des systèmes vivants
INCEPTION		https://research.pasteur.fr/en/program_project/inception/	Institut Convergences pour l'étude de l'Emergence des Pathologies au Travers des Individus et des populations	12 000 000 €
PLASCAN		pas de site	Prévenir la plasticité et l'adaptabilité tumorale : vers la nouvelle génération de médecine personnalisée	9 200 000 €
Q-LIFE		pas de site	Institut Q-Life	10 000 000 €
IRT	BIOASTER	http://www.bioaster.org/	BIOASTER	179 760 507 €
LABEX	BIOPSY	http://www.biopsy.fr/index.php/fr/	Laboratoire de Psychiatrie Biologique	11 998 885 €
	BRAIN	http://brain.labex-univ-bordeaux.fr/	Bordeaux Région Aquitaine Initiative pour les Neurosciences	20 000 000 €
	CAMI	http://cami-labex.fr/	Gestes Médico-Chirurgicaux Assistés par Ordinateur	7 500 000 €
	CelTisPhyBio	http://www.labex-celtisphybio.fr/	Des cellules au tissu: au croisement de la physique et de la biologie	7 000 547 €
	CORTEX	https://www.labex-cortex.com	Construction, Fonction Cognitive, Réhabilitation et Réparation du Cortex	11 500 000 €
	DCBIOL	https://www.univ-psl.fr/fr/institutions/labexdcbiol	Biologie des cellules dendritiques	9 999 550 €
	DEEP	http://www.labex-deep.fr/	Développement, Epigénèse, Epigénétique et Potentiel	7 198 756 €
	DEVWECAN	http://devwecan.universite-lyon.fr/	Développement Cancer et Thérapies Ciblées	12 000 000 €
	DISTALZ	http://distalz.univ-lille2.fr/	Développement de stratégies innovantes pour une approche transdisciplinaire de la maladie d'Alzheimer	12 000 000 €
	DYNAMO	http://www.labexdynamo.ibpc.fr	Dynamique des membranes transductrices d'énergie: biogénèse et organisation supramoléculaire.	10 000 000 €
	ECOFECT	http://ecofect.universite-lyon.fr/	Dynamiques éco-évolutives des maladies infectieuses	6 000 000 €
	EGID	http://www.egid.fr	Pôle français de recherche sur le diabète EGID	18 000 000 €

Action	Acronyme projet	site web	Titre Français	Dotation totale
LABEX	EpiGenMed	http://www.epigenmed.fr/	From Genome and Epigenome to Molecular Medicine: turning new paradigms in biology into the therapeutic strategies of tomorrow	12 000 000 €
	GEN MED	http://www.genmed.fr/index.php/fr/	Génomique Médicale	12 000 000 €
	GRAL	http://www.labex-gral.fr/	Alliance Grenobloise pour la Biologie Structurale et Cellulaire Intégrées	12 000 000 €
	GR-Ex	http://www.labex-grex.com/	Biogenèse et pathologies du globule rouge	8 500 048 €
	HepSys	http://www.labex-hepsys.fr/	Génomique fonctionnelle appliquée aux hépatites virales et aux maladies hépatiques associées	3 000 000 €
	IBEID	http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/en/research/labex/integrative-biology-of-emerging-infectious-diseases-ibeid-	Biologie intégrative des maladies infectieuses émergentes	30 000 000 €
	ICST	http://www.labex-icst.fr/	Canaux ioniques d'intérêt thérapeutique	8 000 000 €
	IGO	http://www.labex-igo.com/	Immunothérapies Grand Ouest	5 500 000 €
	ImmunoOnco	pas de site	Immuno-Oncologie	11 000 000 €
	INFLAMEX	http://www.inflamex.fr/	Institut des Maladies Inflammatoires	9 000 000 €
	INFORM	http://labexinform.wordpress.com/	Flux d'information et organisation de la membrane	11 000 000 €
	INRT	http://labex-inrt.igbmc.fr/	Biologie intégrative : Dynamique nucléaire, Médecines régénérative et translationnelle	20 000 000 €
	IPGG_LABEX	http://www.institut-pgg.fr/	Institut Pierre-Gilles de Gennes pour la Microfluidique	9 000 000 €
	IRON	http://www.labex-iron.com/	Radiopharmaceutiques innovants en Oncologie et Neurologie	4 500 000 €
	LERMIT	http://www.labex-lermit.fr/	Laboratoire de Recherche sur le Médicament et l'Innovation Thérapeutique	19 000 000 €
	LIFESENSES	pas de site	Des sens pour la vie	22 000 000 €
	Lipstic	http://www.labex-lipstic.fr/	Lipoprotéines et santé : prévention et traitement des maladies inflammatoires non-vasculaires et du cancer	6 000 000 €
	MABimprove	http://mabimprove.univ-tours.fr/tag/labex-mabimprove/	Optimisation du développement des anticorps monoclonaux thérapeutiques	8 000 000 €
	Medalis	https://medalis.unistra.fr/	Centre de Recherche du Médicament Medalis	12 000 000 €
	MEMOLIFE	https://www.univ-psl.fr/fr/institutions/labexmemolife	Les Mémoires du Vivant : une approche intégrée	10 000 000 €
	MILIEU INTERIEUR	http://www.milieuinterieur.fr/en	Contrôle génétique et environnemental de la variabilité de la réponse immunitaire : vers une médecine personnalisée	15 000 000 €
	MitoCross	http://mitocross.unistra.fr/	Expression et coordination des génomes dans les fonctionnement et dysfonctionnement mitochondriaux	5 500 000 €
	NetRNA	http://labex-ibmc.u-strasbg.fr/NetRNA/	Réseaux d'ARN régulateurs en réponse aux stress biotiques et abiotiques: aspects évolutifs et dynamiques	9 000 000 €
	ParaFrap	http://www.labex-parafrap.fr/	Alliance française contre les maladies parasitaires	12 000 000 €
	PRIMES	http://primes.universite-lyon.fr/	Physique, Radiobiologie, Imagerie Médicale et Simulation	8 000 000 €
	REVIVE	http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/en/research/labex/revive	Cellules Souches et Médecine Régénérative	28 000 000 €
	SIGNALIFE	http://signalife.unice.fr/	Réseau d'innovation sur les voies de signalisation en sciences du vivant	11 000 000 €
	TOUCAN	http://www.labex-toucan.fr/	Analyse intégrée de la résistance dans les cancers hématologiques	5 001 211 €
	TRAIL	http://trail.labex-univ-bordeaux.fr/	Projet LABEX Recherche Translationnelle et Bio-Imagerie	9 000 000 €
	TRANSIMMUNOM	http://transimmunome.fr/	Phenomics en immunopathologie et inflammation: du cross-phénotypage aux biothérapies	3 800 461 €
TRANSPLANTEX	http://www.labextransplantex.org/fr/accueil-1-92.html	Nouveaux loci d'histocompatibilité/biomarqueurs en transplantation humaine: de la découverte à l'application clinique	5 500 000 €	
VRI	http://www.recherche-vaccinvih.fr/a-propos.php	Initiative pour la création d'un Institut de Recherche Vaccinale	7 000 000 €	
WHOAMI	http://www.labex-whoami.fr/	Déterminants de l'Identité : de la molécule à l'individu	10 999 217 €	
Nanobiotechnologie	BITum	pas de site	Diagnostic précoce du cancer de la prostate par biopsie guidée par imagerie bimodale	1 349 989 €
	DIGIDIAG	pas de site	Diagnostic Digital	7 299 999 €
	DIRAN	pas de site	Diagnostic d'Infections par spectroscopie Raman Amplifiée par Nanoparticules	2 600 000 €
	FACSBIOARKER	pas de site	Identification et validation de biomarqueurs du cancer de la prostate par ARN interférence à haut débit couplée au FACS	1 117 541 €
	IBFC	http://www.ibfc.fr/	Biopiles à carburant implantables	2 199 999 €
	NanoCTC	pas de site	Caractérisation phénotypique et moléculaire de cellules tumorales circulantes. Utilisation de nanoparticules photoluminescentes pour la quantification des protéines et acides nucléiques d'intérêt	1 520 000 €
	nUCA	pas de site	Agents de contraste ultrasonore et nanométriques pour l'imagerie et le traitement médical	724 945 €
PHUC	CAPTOR	http://www.captor-cancer.fr/presentation-50.html	Cancer et Pharmacologie : projet de Toulouse-OncoPole et de sa Région	10 000 000 €
	PACRI	https://pacri.jimdo.com/partners/	Alliance Parisienne des Instituts de Recherche en Cancérologie	10 000 000 €
RHU	BIOART-LUNG 2020	pas de site	Poumon Bio-artificiel pour le traitement de la défaillance ventriculaire droite terminale chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire5	5 000 000 €
	CARMMA	pas de site	Sénescence du tissu adipeux et comorbidités dans les pathologies métaboliques9	9 000 000 €
	CHOPIN	https://rhuchoopin.fr/	Innovation et personnalisation de la prise en charge de l'hypercholestérolémie8	8 300 000 €
	C'IL-LICO	pas de site	Médecine du futur pour les cliopathies avec atteinte rénale	5 976 352 €
	CIRB-RNA	pas de site	Quantification de l'ARN viral circulant comme nouveau biomarqueur de guérison de l'hépatite B	5 910 166 €
	EPINOV	pas de site	Étude du rôle de la modélisation large échelle des réseaux épiléptogènes dans le pronostic de la chirurgie de l'épilepsie	5 800 000 €
	FIGHT-HF	pas de site	Combattre l'Insuffisance Cardiaque	9 000 000 €
	FOLLOWKNEE	pas de site	Améliorer le suivi en chirurgie du genou	7 900 000 €
	iLite	https://u-paris.fr/recherche-hopitalo-universitaire-rhu/	Innovations pour l'ingénierie tissulaire du foie	8 500 000 €
	iMAP	www.rhu-imap.fr/	Vers la mise sur le marché de l'IL2 faible-dose dans les maladies auto-immunes	9 000 000 €
	iVASC	www.ivasc.eu/rhu-ivasc/	Innovations en sciences de l'athéromatose	8 500 000 €
	KTD-INNOV	https://www.ktdinnov.fr/	Innovation diagnostique en Transplantation Rénale	8 794 510 €

Action	Acronyme projet	site web	Titre Français	Dotation totale
RHU	LIGHT4DEAF	http://www.usherinfo.fr/light4deaf-projet-de-recherche-approche-globale-syndrome-de-ushe/	Eclairer la surdité : une approche holistique du syndrome d'Usher ⁹	9 500 000 €
	LUMIERE	https://www.gustaveroussy.fr/rhu-lumiere	Cancers bronchiques et interactions avec le microbiote pour l'efficacité de l'immunothérapie en situation réfractaire	9 000 000 €
	MARVELOUS	http://www.rhu-marvelous.fr/	Nouvelle imagerie IRM pour le traitement des infarctus cardiaques et cérébraux	5 500 000 €
	MYPROBE	pas de site	Développement de tests moléculaires à visée pronostique dans les cancers du sein localisés	9 294 317 €
	PERFUSE	http://www.rhu-perfuse.fr/	Chirurgie Ultrasonore Personnalisée du Cancer de Prostate Localisé	8 000 000 €
	PIONEER	pas de site	Immuno-oncologie de précision pour les patients souffrant de cancer du poumon non à petites cellules avancé et résistants au traitement ICI PD-1	8 502 312 €
	PreciNASH	pas de site	Stéato-hépatite non-alcoolique (NASH) : stratification des patients et approches thérapeutiques innovantes ⁶	6 000 000 €
	QUID-NASH	https://rhu-quidnash.com/	Imagerie quantitative de la NASH diabétique	8 610 479 €
	STOP-AS	pas de site	Stopper le rétrécissement aortique et ses conséquences ⁶	6 600 000 €
	TROY	pas de site	Ciblage thérapeutique des récepteurs à dépendance en oncologie et hématologie	9 000 000 €
	TRT-cSVD	pas de site	De l'identification de nouvelles cibles aux traitements de nouvelle génération pour les maladies des petits vaisseaux cérébraux ⁸	8 000 000 €
	WILLASSISTHEART	https://pole-nsl.org/projets/rhu-will-assist-heart/	Vers un contrôle du saignement après implantation d'assistances circulatoires : nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques	5 600 000 €
Carnot	GLOBAL CARE	http://www.globalcare-initiative.com/		13 989 487 €