ITMO BCDE

Sommaire

I. Les grands enjeux 2
Enjeux scientifiques 2
Enjeux économiques, médicaux et de santé publique 3
Inventaire des forces et faiblesses 4
Sujets au front de science 5
Ruptures technologiques ou méthodologiques et levée des verrous technologiques, conceptuels, sociologiques 7
III. Propositions 8
Priorités organisationnelles 8
Priorités scientifiques, technologiques, médicales 9
Axes transversaux/interdisciplinarité 9
Annexe 10

L'ITMO BCDE (Biologie Cellulaire, Développement, Évolution) a pour vocation de coordonner les recherches dans les champs thématiques suivants:

La Biologie Cellulaire :

- Prolifération cellulaire, croissance et division (mitose et méiose) et mort cellulaire
- Cytosquelette, adhésion et migration
- Compartimentation sub-cellulaire et trafic des composants cellulaires
- Signalisation
- Polarité, morphogenèse cellulaire
- Cellules souches, division asymétrique et lignages cellulaires

La Biologie du Développement :

- Mise en place des axes précoces
- Champs et gradients, inductions et patrons d'organisation de l'embryon
- Différenciation et organogenèse
- Reproduction
- Vieillissement

La Biologie de l'Evolution :

- Concepts Evolution-Développement (Evo-Dévo)
- Les mécanismes moléculaires et cellulaires de l'Evolution

I. Les grands enjeux

Enjeux scientifiques

La cellule est l'unité fondamentale de la vie. Les équipes du domaine BCDE tentent de comprendre comment les cellules sont constituées à partir d'assemblages moléculaires, comment elles croissent, se multiplient, se différencient et se déplacent en réponse aux stimuli de l'environnement, comment elles coopèrent pour former un organisme multicellulaire et enfin comment tous ces phénomènes évoluent. Les équipes françaises de ce champ de recherche forment un ensemble d'excellente qualité (classé 3 à 5ème au niveau mondial sur les 10 dernières années), fourni sans être pléthorique et réparti dans différentes régions du territoire (cf Annexes).

L'enjeu majeur du domaine BCDE est cognitif: il vise à comprendre les mécanismes fondamentaux du vivant à la base de la formation, de l'organisation, de la physiologie, de la reproduction et de l'évolution des organismes complexes. L'élucidation de ces mécanismes est incontournable pour comprendre et combattre les dérèglements pathologiques et pour connaître le fonctionnement normal des individus. Il s'agira par exemple de comprendre comment la multitude de signaux reçus à tout instant par la cellule est perçue, intégrée et transmise jusqu'au lieu d'exécution de la réponse, et ceci à l'échelle d'une cellule isolée, d'un groupe de cellules ou de l'organisme entier.

Un autre enjeu majeur est d'analyser les évènements cellulaires et développementaux sous différentes dimensions : temps, espace, échelles caractéristiques des processus mis en jeu, ce qui nécessite des méthodes et des outils d'observation et d'analyse spécifiques. L'intégration des réseaux d'interactions multi-échelles, caractéristiques des systèmes complexes, fait appel aux domaines de l'ingénierie, de la physique, des mathématiques, des mathématiques appliquées, de l'informatique et de la modélisation.

La biologie cellulaire et le développement permettent d'aborder l'enjeu scientifique et sociétal majeur du vieillissement. En premier lieu, le vieillissement est celui de nos cellules et tissus. La démonstration qu'il est possible de reprogrammer des cellules différenciées en cellules souches totipotentes avec seulement trois protéines (cellules iPS) est une avancée récente essentielle d'un point de vue fondamental et pour son impact thérapeutique potentiel. Plus que jamais, les cellules nous apparaissent douées d'une incroyable plasticité fonctionnelle au cours de leur vie, dont on espère pouvoir tirer parti pour reconstruire des tissus lésés dans des contextes pathologiques ou accidentels. Pour cela, il faut identifier les mécanismes permettant l'équilibre entre maintien de l'identité et plasticité de la naissance à la mort de la cellule. Soulignons que les iPS sont pourvoyeuses de modèles alternatifs précieux pour la recherche sur les cellules souches dans un contexte éthique et sociétal défavorable. L'étude du comportement des cellules souches résidant dans l'organisme reste indispensable en complément des études *in vitro*, car elle pourrait offrir la possibilité de réparer des tissus lésés en mobilisant des cellules du soi non manipulées génétiquement.

La biologie cellulaire et le développement sont également essentiels dans l'exploration des mécanismes qui contrôlent la reproduction des individus. Depuis les processus méiotiques intra-gonadiques jusqu'au contrôle des comportements sexuels par le système nerveux central, en passant par la fécondation et le développement embryonnaire et placentaire, ils font appel à des processus de différenciation cellulaire, à des dialogues permanents entre cellules et entre organes qui sont réglés pour assurer le renouvellement des générations presque à l'identique. L'identification des étapes clés de ce mécanisme complexe tout aussi bien que son organisation multi-échelle repose sur

des approches cellulaires, mais aussi de physiologie intégrée faisant appel à la modélisation mathématique, à l'imagerie, etc, à différents niveaux.

Enfin, la biologie de la cellule et du développement a des liens évidents avec l'évolution, la cellule étant à la fois la forme unitaire de vie organisée et autonome et le constituant de base adaptable des organismes multicellulaires complexes. Le domaine de l'évolution, bénéficie actuellement des nouvelles technologies de séquençage à haut débit qui sont centrales en génétique. Ainsi, le séquençage de génomes entiers, les analyses transcriptomiques ou de type ChIP/Seq deviennent-ils accessibles chez un spectre très large d'organismes. Il est dès lors possible d'utiliser des espèces chez lesquelles les approches de génétique classique sont inenvisageables mais qui présentent un intérêt du fait de leur position phylogénétique (ex. méduse, amphioxus, annélide, algue brune), de leur pertinence comme modèles de pathologies humaines (ex. chien), de particularités morphologiques ou physiologiques d'intérêt, telles que la capacité à régénérer (ex. ascidies coloniales, corde spinale de lamproie), la zonation d'organes (ex. testicules de roussette), l'adaptation à des milieux particuliers associées à des phénotypes d'intérêt (ex. longévité, espèces cavernicoles), ou de leur potentiel économique (ex. algues et production de biofioul, bio-décontamination, pharmacologie verte et bleue, nouvelle ressources aquacoles). Par ailleurs, la possibilité de re-séquencer le génome d'individus dans la même espèce permet d'aborder la base génétique de variations phénotypiques au sein de populations naturelles, notamment soumises à la pression anthropique. En retour, l'analyse à l'échelle de la cellule, de tissus et d'organismes-modèles permet de comprendre les adaptations physiologiques entraînées par les modifications génétiques évolutives et pathologiques.

Enjeux économiques, médicaux et de santé publique

Au-delà de leur apport dans notre compréhension du vivant, les études aux échelles cellulaire, tissulaire et dans les organismes modèles sont à la base de la découverte de bio-marqueurs et de la mise au point de nombreux tests biologiques. En effet, la mise au point de tests utilisant des cellules, des tissus et des organismes modèles et leur caractérisation ont un impact translationnel majeur pour la découverte de nouveaux principes actifs et leur valorisation en thérapeutique et cosmétologie, ainsi que pour la détection de composés toxiques dans l'environnement (ex : http://www.watchfrog.fr/). En développant les nouvelles méthodes d'investigation quantitatives, les études moléculaires à l'échelle de la cellule, des tissus et des organismes-modèles produisent des programmes d'acquisition de données numériques (notamment d'images de microscopie), de leur traitement par des algorithmes dédiés, de modélisation mathématique et de simulation permettant d'envisager un modèle de cellule virtuelle à très fort potentiel de valorisation.

La compréhension des mécanismes qui sous-tendent la morphogenèse et la fonction des tissus et des organismes doit permettre de prédire la forme et la taille de l'organisme et de ses organes, leur maintien ou leur transformation pathologique, mais aussi leur fonctionnement physiologique normal pour l'élaboration de produits alimentaires (glucides et protéines végétales et animales). Cette connaissance associée à l'analyse génétique représente le fondement d'une médecine personnalisée qui serait capable de prédire les différences individuelles en termes de développements pathologiques et de réponses thérapeutiques. Ce postulat concerne aussi les besoins d'une agriculture et d'un élevage qui répondent aux besoins de la société en maitrisant

les processus biologiques garantissant quantité et qualité des productions végétale et animale.

Un enjeu majeur est de valoriser les acquis de la recherche dans le domaine BCDE pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques. En effet, la plupart des pathologies humaines résultent d'un dysfonctionnement cellulaire dont le cancer est l'exemple le plus frappant (problèmes de prolifération, de différenciation et de morphogénèse). Le développement de nouvelles thérapies s'appuie depuis la fin du XXème siècle sur les données permettant d'identifier des cibles moléculaires d'intervention thérapeutiques notamment via des anticorps monoclonaux. Néanmoins, des analyses plus fines seront essentielles au développement de la pharmacologie prédictive et de nouvelles classes de médicaments présentant moins d'effets indésirables. Les outils générés pour manipuler expérimentalement des cellules, notamment les si- et mi-ARNs, et les vecteurs qui les portent tels que les lentivirus, adénovirus, et AAVs, pourraient se révéler aussi à la base de la pharmacologie et des agents thérapeutiques du futur. L'élucidation des mécanismes du fonctionnement de base de la cellule sera indispensable pour développer une nouvelle ingénierie cellulaire dans le secteur végétal, animal ou microbiologique. Cela sera crucial en particulier pour garantir l'utilisation des cellules souches pour la reconstruction tissulaire (dynamique d'élaboration, de fonctionnement et de réparation des tissus) en interaction avec des biomatériaux, mais également le développement de systèmes biotechnologiques artificiels (systèmes de détecteurs), les biotechnologies *in vivo,* la mise au point d'organismes réacteurs (bactéries, levures, plantes, etc…) à phénotype d'intérêt industriel, ou toxicologique, la zootechnie.

Dans le domaine de la reproduction humaine ou animale, un enjeu fort est en train d'émerger. Il ne s'agit plus désormais non seulement d'améliorer la fertilité des couples et/ou des troupeaux, mais bel et bien d'éviter sa dégradation sous l'effet de l'environnement (perturbateurs endocriniens), ou du changement des modes de vie, notamment alimentaire (conséquences du surpoids et de l'obésité), ou des modes de conduite des animaux (sélection sur la production laitière et transformation des modes de conduite). Ces questions relèvent à la fois d'une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires et physiologiques responsables des dégradations observées, mais également de la mise au point d'outils biotechnologiques d'amélioration (PMA chez l'Homme et l'animal).

II. Etat des lieux et forces en France

Inventaire des forces et faiblesses

Les Forces

La recherche française possède de nombreux atouts dans les domaines de l'ITMO BCDE. Certains sont historiques et issus de l'existence d'écoles de pensée anciennes ou de programmes incitatifs plus récents (ATIP, Avenir), tandis que d'autres sont les résultats du **PIA** qui a eu un impact très significatif, notamment en termes de structuration des communautés, d'offres technologiques et d'émergence d'infrastructures nationales. Les forces essentielles sont listées ci-dessous:

- Une forte communauté et une longue tradition au plus haut niveau **en biologie cellulaire et du développement** (cf bibliométrie en Annexes), organisée en centres publics et privés peu nombreux mais de grande qualité (cf. répartition sur le territoire en Annexes).

- Une école et des centres reconnus en **biologie de l'évolution** et une des plus grandes collections de spécimens biologiques au monde, au MNHN.
- Des équipes engagées dans la **biologie de la reproduction humaine et animale**, qui s'appuient sur des centres de PMA et sur des réseaux professionnels de biotechnologie de la reproduction.
- L'émergence de **nouveaux modèles animaux et végétaux** pour l'étude du développement et de l'évolution.
- La constitution d'un des meilleurs réseaux de **stations de biologie marine** (modèles marins animaux et végétaux) en Europe grâce au programme EMBRC.
- Une structuration performante des **plateformes technologiques** (microscopie, génomique, protéique) et des animaleries de nombreuses espèces, au niveau régional et national, notamment sous l'impulsion du programme IBiSA et du PIA. Plusieurs infrastructures nationales sont ou seront intégrés dans des initiatives équivalentes à l'échelle européenne (EFOR, EMBRC, Infrafrontiers, Euro-BioImaging)
- Un **potentiel interdisciplinaire** reconnu dans les approches biophysiques.
- Une capacité nationale de séquençage avec le **Génoscope** et des équipes impliquées dans la plupart des programmes internationaux de séquençage et d'annotation dans les principales branches du vivant.
- Des **réseaux thématiques** organisés au niveau national en Groupements De Recherche tendent à se multiplier, car ils favorisent l'échange de connaissance, la formation des plus jeunes et l'essor d'approches interdisciplinaires.

Les Faiblesses

Des points faibles ont été identifiés et imposent une réflexion stratégique importante à court terme

- Un **manque récurrent de moyens financiers et humains** pour établir, maintenir et développer des plateformes de service dotées d'un potentiel en recherche et développement (animaleries et serres, imagerie, séquençage…).
- Un **manque de formation à l'interdisciplinarité** des biologistes et des problèmes dans le recrutement et l'évaluation des chercheurs aux interfaces.
- Le **faible nombre de structures de recherches interdisciplinaires** allant jusqu'au développement de nouveaux dispositifs expérimentaux ou d'analyse pour l'étude du vivant ou de produits pour les thérapies.
- Un **besoin accru de bio-informaticiens et de mathématiques appliquées au cœur des équipes de recherche pour l'analyse, la quantification et la modélisation des données expérimentales**, avec un déficit de candidats disponibles pour la recherche publique.
- La difficulté institutionnelle à accompagner les projets multidisciplinaires pour le développement de **nouvelles stratégies de recherches ambitieuses** ('à risques'), se traduisant par un faible nombre de structures de recherches interdisciplinaires.

Sujets au front de science

La biologie cellulaire et intégrative quantitative

Différentes approches – en génétique, biochimie, biologie cellulaire et moléculaire – ont permis l'analyse des fonctions biologiques à l'oeuvre dans les êtres vivants. Les développements récents en imageries multimodales aux différentes échelles d'organisation du vivant et en analyse moléculaire à haut-débit ouvrent de nouvelles

perspectives. L'extraordinaire développement des techniques d'imagerie (microscopie multiphotonique, FRET, FRAP, FLIM, détection de particule unique, super résolution etc…), combiné à l'utilisation de protéines chimères (GFP, DsRed, Dendra, etc…) et/ou de nanoparticules (nanocristaux ou quantum dots), mais aussi le couplage avec la microscopie électronique ou de champ proche, donnent maintenant accès aux études quantitatives de la dynamique cellulaire. De plus, cet arsenal est renforcé par la mise au point toute récente des nouvelles techniques de photomanipulation moléculaire à l'échelle cellulaire ou d'organismes entiers (optogénétique, photoinduction, etc…). Par ailleurs, les données –omiques issues de cribles à haut débit ont produit des quantités considérables de données, catalogues de composants et corrélations fonctionnelles qui devront être intégrées aux échelles de la nanomachine, de l'organelle, de la cellule, du tissu entier, de l'organisme et de sa physiologie. L'accession aux échelles supérieures d'organisation des cellules dans les tissus et dans l'organisme entier (ex : 'observer les interactions entre protéines dans les cellules d'un organisme vivant dans des conditions physiologiques'), nécessaire pour comprendre la physiologie des êtres vivants, représente un énorme défi technique et conceptuel. De nombreuses contraintes méthodologiques conditionnent le choix des modèles expérimentaux, les niveaux d'organisation à étudier (molécule individuelle et assemblage moléculaire ; gène, génome et réseau génétique ; cellule, tissu, organe et organisme), les stratégies d'observation et d'acquisition des données, les stratégies d'analyse des données et l'intégration des données obtenues à ces différents niveaux en mettant en œuvre les formalismes et les stratégies théoriques pertinentes. Depuis une dizaine d'années, la Biologie a suscité un intérêt croissant chez les physiciens et mathématiciens qui lui ont apporté un éclairage nouveau, permettant de formuler des modèles rendant compte de la stabilité et de la dynamique des compartiments cellulaires ainsi que des comportements cellulaires pendant la morphogenèse des organismes. Les approches en Biologie progressent du stade des observations qualitatives aux approches quantitatives et aux modèles génériques pouvant s'appliquer à plusieurs phénomènes cellulaires ou plusieurs organismes.

Exploration des branches méconnues du vivant

Une fraction réduite de l'arbre du vivant a été explorée, nous privant tout à la fois de données clés pour comprendre l'évolution de la vie et d'une source de richesses dont on ne sait même pas apprécier la dimension. La France doit se positionner fortement dans ce domaine, en particulier dans le domaine marin où elle détient des atouts incontestables patrimoniaux et culturels. En terme cognitif, l'enjeu majeur concerne l'étude des relations génotype-phénotype. Il s'agit d'une part de recenser les innovations principales, génomiques et mécanistiques (réseaux, modes de régulations, interactions moléculaires et cellulaires), acquises au niveau des grands nœuds de l'arbre des métazoaires et des plantes, et pointer les corrélations avec l'évolution morphologique ou physiologique. Il s'agit d'autre part de décrypter les mécanismes moléculaires de la diversification, morphologique ou physiologique. Dans les deux cas, les questions très fondamentales sous-jacentes sont : i. l'identification des contraintes génétiques intrinsèques aux systèmes biologiques dans leur milieu naturel. Il s'agit là de décrypter la logique des réseaux de régulation, qui fonde leur conservation. ii. la caractérisation de leur mode d'évolution, en interaction avec l'environnement. Il s'agit là d'évaluer plutôt la plasticité des mécanismes. L'impact potentiel de ces questions dépasse le domaine de l'évolution, y-compris dans le domaine biomédical (dérégulations liées aux processus pathologiques, prédispositions à des pathologies, vieillissement) ou environnemental (mécanismes d'adaptation aux changements environnementaux notamment climatiques

et chimiques, adaptation aux stress), ou lié à la production agricole (phénotypage à haut débit pour l'exploration du lien génotype-phénotype chez le végétal et l'animal).

La biologie des cellules souches

Préalablement à toute utilisation thérapeutique, les propriétés fondamentales des cellules souches doivent être comprises en profondeur, tant qu'elles sont en culture et après introduction dans l'organisme. Des progrès spectaculaires sont réalisés sur la reconstruction d'organes en culture (ex: formation de rétine à partir de cellules souches embryonnaires murines). Ces prouesses sont rendues possibles par la connaissance des mécanismes développementaux à l'oeuvre dans les organismes modèles et sont maintenant envisageables avec des cellules souches humaines. Toutefois, on manque encore de données fondamentales sur les propriétés réelles des cellules souches alors même que des tentatives d'utilisation thérapeutique sont largement entreprises. Par exemple, une cellule souche différenciée *in vitro* en 'neurone' en a-t-elle toutes les caractéristiques ? Correspond-elle à un sous-type ? Son état de différentiation est-il stable au cours du temps après introduction dans un tissu ? La mobilisation des pools de cellules souches résidant dans les tissus adultes représente une autre voie à explorer pour la reconstruction tissulaire. Pour cela, il sera indispensable de comprendre quels signaux produits dans les niches des cellules souches contrôlent la balance entre maintien de la pluripotence et différenciation. Les équipes de BCDE sont armées pour poser toutes ces questions *in vivo* et *ex vivo*, et un soutien fort des agences de financement sera crucial pour maintenir la compétitivité de la France dans ce domaine de fort impact sociétal.

Ruptures technologiques ou méthodologiques et levée des verrous technologiques, conceptuels, sociologiques

+ faire un point de l'état des lieux et forces en Europe

Dans le paysage européen, les champs couverts par BCDE disposent d'atouts majeurs :

- des équipes très performantes plaçant la France entre la **3ème et la 5ème place à l'échelle mondiale**, et derrière le Royaume-Uni et l'Allemagne en Europe, avec une reconnaissance attestée notamment par le taux d'équipes labélisées par l'ERC.
- des **réseaux de plateformes technologiques** notamment en imagerie cellulaire avec France-BioImaging qui joue un rôle central dans l'émergence d'Euro-BioImaging, et les plateformes de reproduction et phénotypage d'animaux autour notamment des IA Phenomin et TEFOR.
- des formations en Biologie Cellulaire et Développement dans la plupart des Universités, générant un **vivier conséquent d'étudiants**.

Avec ces atouts, la communauté française de BCDE est idéalement positionnée pour contribuer aux ruptures conceptuelles et technologiques nécessaires pour répondre à plusieurs enjeux sociétaux majeurs :

- identifier les **possibilités et limites de la médecine personnalisée** en se basant sur les études des animaux-modèles sélectionnés ou génétiquement modifiés pour comprendre les relations génotype-phénotype,

- mettre au point les **modèles cellulaires alternatifs** aux études animales pour la recherche pharmaceutique et cosmétologique,
- identifier les noeuds où sont intégrés les signaux à l'échelle de la cellule et de l'organisme par des **études multi-modales et multi-disciplinaires**,
- faire progresser les recherches intégrant les mathématiques, la physique et la chimie pour aller vers des **modèles mathématiques des processus moléculaires et cellulaires** rendant compte de la complexité, la plasticité et l'évolution du vivant.
- faire émerger de nouvelles approches permettant de disposer de plantes et d'animaux productifs et adaptés aux variations du milieu.

III. Propositions

Priorités organisationnelles

- Faire émerger des centres regroupant sur un même site des **unités de recherche fondamentale et les services cliniques** afin de favoriser les échanges intellectuels, technologiques et de matériel biologique (sur le modèle IMAGINE à Necker).
- Favoriser **l'émergence d'équipes et de campus interdisciplinaires** en soutenant les initiatives locales d'auto-organisation qui ont fait leurs preuves. Pour cela, les freins à la mobilité des personnels relevant de différents opérateurs de recherche devraient être levés. Dans ces centres, favoriser l'accueil et la création d'entreprises innovantes valorisant les travaux issus des laboratoires (ex : www.repropharm.com). Des évaluations interdisciplinaires devraient être réalisées.
- Mettre en place des programmes de **financement multidisciplinaire inter équipe** pour des projets de recherche de 5 à 10 ans a l'instar de programme en science de l'univers, avec un suivi d'évaluation par projet et une priorité de la gestion projet sur la gestion par unité pour ces programmes.
- Ouvrir un appel d'offres de l'ANR dédié à la Biologie Cellulaire, Développement et Evolution pour des projets **'frontières de la science'** sur des questions fondamentales essentielles avec une évaluation sur l'excellence scientifique pour maintenir voire augmenter la haute compétitivité de la France dans le domaine.
- Ouvrir un appel d'offres de l'ANR dédié aux approches multidisciplinaires de la **biologie des cellules souches** pour stimuler la combinaison d'approches génétiques, cellulaires et intégratives permettant de caractériser les propriétés fondamentales des cellules souches.
- Renforcer le financement des **réseaux nationaux de plateformes technologiques d'exploration fonctionnelle, d'imagerie et de traitement du signal et des données** avec une structuration nationale déclinée en grands centres nationaux de recherche et développement et en nœuds régionaux de services et diffusion, dans le prolongement des IA FBI, TEFOR, Phenomin et IFB.
- Renforcer le développement et la capacité des **animaleries centralisées dédiées à la souris** avec la mise en place d'une stratégie nationale de rationalisation des coûts par un financement du réseau CDTA-SEAT-Clinique de la Souris permettant d'abaisser le coût pour les équipes utilisatrices. Favoriser l'articulation de ces animaleries avec les installations identiques dans d'autres espèces.
- Concevoir un plan de **recrutement d'ingénieurs de haut niveau** dans les équipes et sur les plateformes, en particulier de dimension nationale, sans amputer les campagnes de recrutements de chercheurs.

- Mieux concevoir, appréhender et promouvoir les métiers de l'ingénierie biologique afin de répondre aux besoins d'innovation issus des programmes de recherche (screening, R et D) et aux démarches qualité qui y sont associées

Priorités scientifiques, technologiques, médicales

- Promouvoir à travers des programmes de soutien pluriannuel les **approches multi-échelles et multi-modales** pour l'étude du vivant.
- Soutenir l'émergence de **nouveaux modèles animaux et végétaux** pour explorer les branches méconnues de l'arbre du vivant et augmenter notre **potentiel d'innovation à long terme.**
- Promouvoir la recherche amont sur les **cellules souches** induites *in vitro* et celles résidant dans les tissus pour un jour permettre leur utilisation en clinique. La mise en réseau des laboratoires du domaine sera une première étape.

Axes transversaux/interdisciplinarité

- Soutenir rapidement des **programmes de formation interdisciplinaires** pré-doctoraux (par les universités) et doctoraux (bourses d'organismes) pour faciliter les interactions de chercheurs formés dans des domaines traditionnellement cloisonnés (biologie, physique, chimie, informatique, mathématiques). L'exemple peut-être celui du *Master* AIV de Paris Descartes-Paris Diderot (A. Lindner et P. Hersen) ou celui de l'Ecole doctorale 474 Interdisciplinaire Européenne « Frontières du Vivant » du PRES Paris Sorbonne- Paris Descartes (F. Taddéi). Cet objectif nécessite une réflexion nationale et probablement de réserver les postes de professeurs/chaires d'excellence à cet objet. Les objectifs sont multiples : susciter des vocations par le renouveau des approches scientifiques, créer un vivier de jeunes chercheurs aux interfaces pour faire face à la compétition mondiale, améliorer l'employabilité des doctorants à travers un cursus de formation multidisciplinaire.
- Promouvoir des **Ecoles de l'Innovation Biologique et Biomédicale en partenariat avec ARIIS** pour sensibiliser les jeunes thésards aux enjeux et métiers du secteur des biotechnologies et de la santé.
- Faciliter les **partenariats public/privé** dans le domaine de la santé humaine et des productions végétale et animale et promouvoir les échanges de personnel entre ces deux secteurs.

Annexe

Liste des experts de l'ITMO BCDE 11
Equipes de recherche 12
Analyse bibliométrique 15
Investissements d'Avenir 17
Etat des lieux et forces en Europe : ERC 18

Liste des experts de l'ITMO BCDE

Directeur	**KODJABACHIAN**	**Laurent**	CNRS	laurent.kodjabachian@cnrs-dir.fr
Directeur adjoint	**GALLI**	**Thierry**	Inserm	thierry.galli@inserm.fr
	AMSELEM	Serge	UMRS933 Inserm / UPMC Hôpital Armand-Trousseau	serge.amselem@trs.aphp.fr
	BELLAICHE	Yohanns	CNRS	yohanns.bellaiche@curie.fr
Expert/ représentant officiel INRA	CHEMINEAU	Philippe	INRA	Philippe.Chemineau@tours.inra.fr
Expert / représentant INRIA	CLEMENT	Frédérique	INRIA Rocquencourt	frederique.clement@inria.fr
	COMBETTES	Laurent	Inserm	laurent.combettes@u-psud.fr
	DARGEMONT	Catherine	CNRS	dargemont.catherine@ijm.univ-paris-diderot.fr
	HELIOT	Laurent	CNRS	laurent.heliot@iri.univ-lille1.fr
	HERAULT	Yann	IGBMC	herault@igbmc.fr
Expert / représentant ARIIS	KIRILOVSKY	Jorge	ARIIS	jorge.e.kirilovsky@gsk.com
	LAUDET	Vincent	ENS	Vincent.Laudet@ens-lyon.fr
	LE BIVIC	André	CNRS	andre.le-bivic@cnrs-dir.fr
Expert/ représentant officiel CEA	MANN	Carl	CEA	carl.mann@cea.fr
	MEGE	René-Marc	Inserm	rene-marc.mege@inserm.fr
Expert/ représentant officiel Institut Pasteur	MUCHARDT	Christian	Institut Pasteur	christian.muchardt@pasteur.fr
	PEYRIERAS	Nadine	CNRS	nadine.peyrieras@inaf.cnrs-gif.fr
	SAULE	Simon	Université Paris-Sud 11	simon.saule@curie.fr
	SCHNEIDER-MAUNOURY	Sylvie	Inserm	sylvie.schneider-maunoury@snv.jussieu.fr

Expert / représentant CPU	VERVOORT	Michel	Institut Jacques Monod, UMR7592, CNRS & Univ. Denis Diderot/ Paris 7	vervoort.michel@ijm.univ-paris-diderot.fr
Expert/représentant officiel Institut Pasteur	ZURZOLO	Chiara	Institut Pasteur	zurzolo@pasteur.fr

Equipes de recherche

Nous avons recensé les équipes des trois domaines thématiques principaux de l'ITMO : biologie cellulaire, biologie du développement, et évolution. Nous avons également recensé les équipes en biologie de la reproduction, qui sont aussi associées à l'ITMO BCDE. A noter qu'une même équipe peut émarger dans plusieurs des disciplines de BCDE.

Ces équipes sont majoritairement issues du CNRS, ou sont mixtes : CNRS, Inserm, Université, Centres Hospitalo-universitaires, INRA, MNHN… Quelques équipes émargent au CEA, à l'INRIA ou à l'INERIS.

Pour les équipes de recherche, la démarche de s'associer à un ITMO de référence n'est pas systématique, en particulier au CNRS ; il n'est donc pas toujours aisé d'identifier les équipes, surtout dans le cas de thématiques très transversales et fondamentales comme c'est le cas pour l'ITMO BCDE. Nous avons donc évalué le nombre d'équipes travaillant en biologie cellulaire et leur répartition sur le territoire français en considérant les équipes affiliées à la Société de biologie cellulaire de France. De même, pour le domaine de la biologie du développement, nous avons recherché les équipes membres de la Société française de biologie du développement. Même si cette approche ne donne pas un comptage exhaustif, elle permet d'obtenir une bonne approximation des équipes et de leur répartition.

Les équipes de recherche en biologie de la reproduction ont été pour l'essentiel recensées à partir du projet de Groupement de recherche (GDR) «Approche intégrative et translationnelle de la reproduction animale et humaine» déposé auprès du CNRS en février 2013 : le projet rassemble environ 70 équipes ayant déclaré officiellement leur volonté de participer à ce GDR.

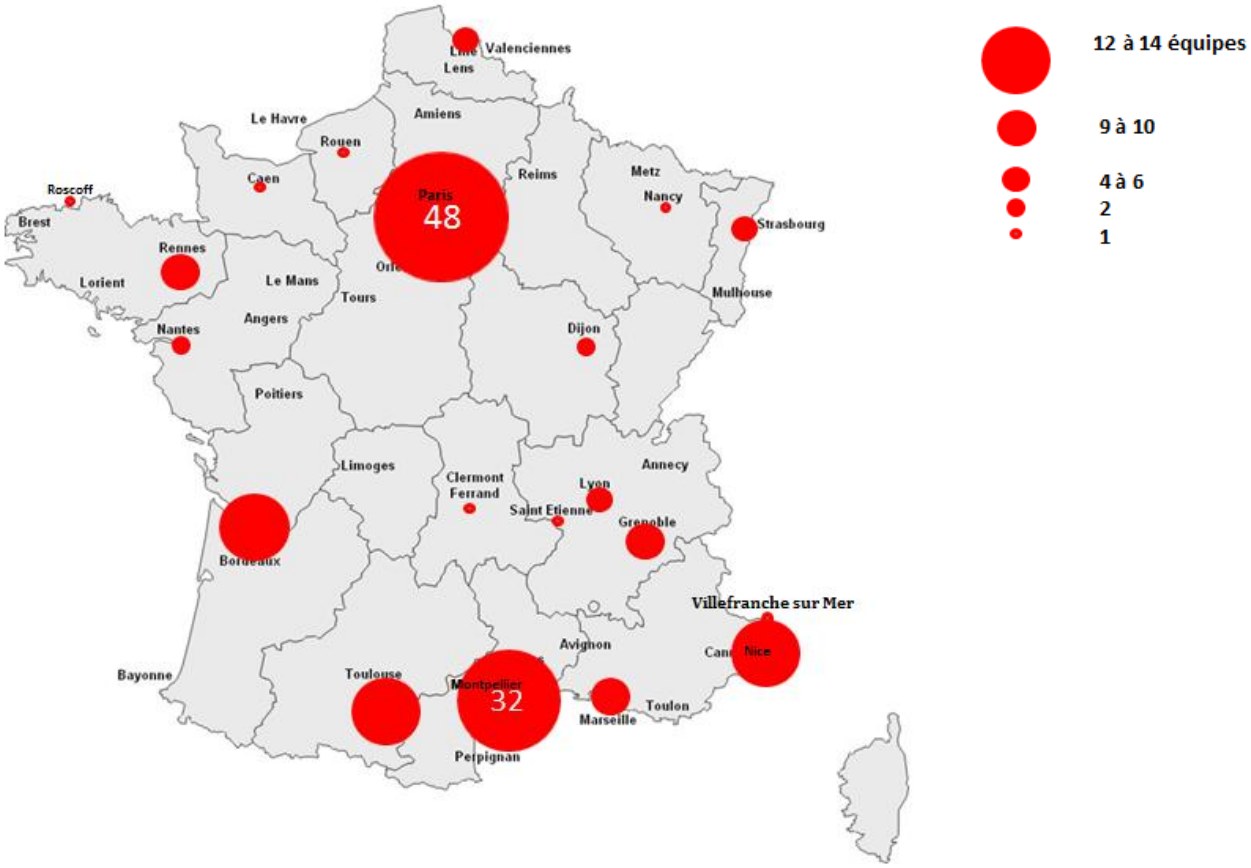
Concernant la thématique évolution, nous avons procédé par recherche du mot clef « évolution » dans les thèmes de recherche des équipes.

On identifie ainsi :

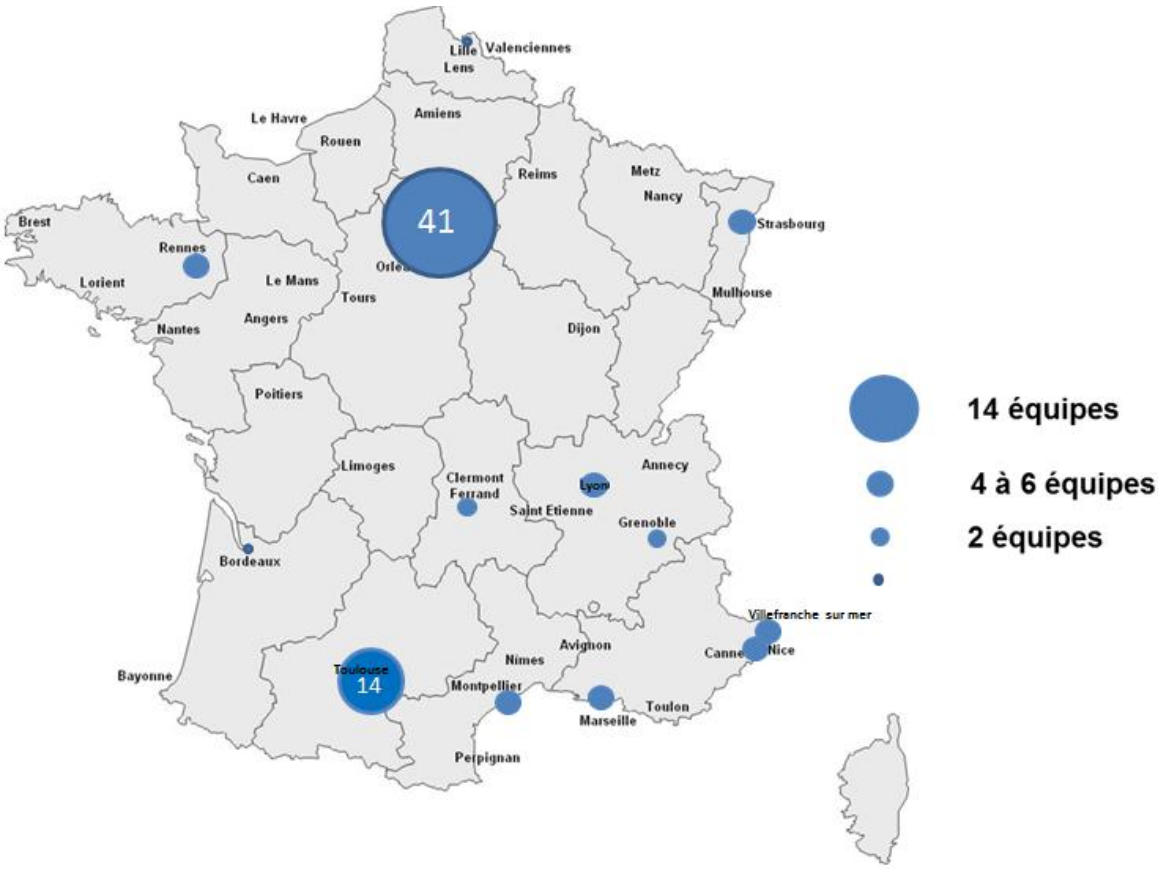
- 174 équipes en biologie cellulaire
- 94 équipes en biologie du développement
- 62 équipes dans le domaine « évolution »
- 74 équipes en biologie de la reproduction.

Leurs répartitions géographiques sont illustrées sur les 4 cartes suivantes.

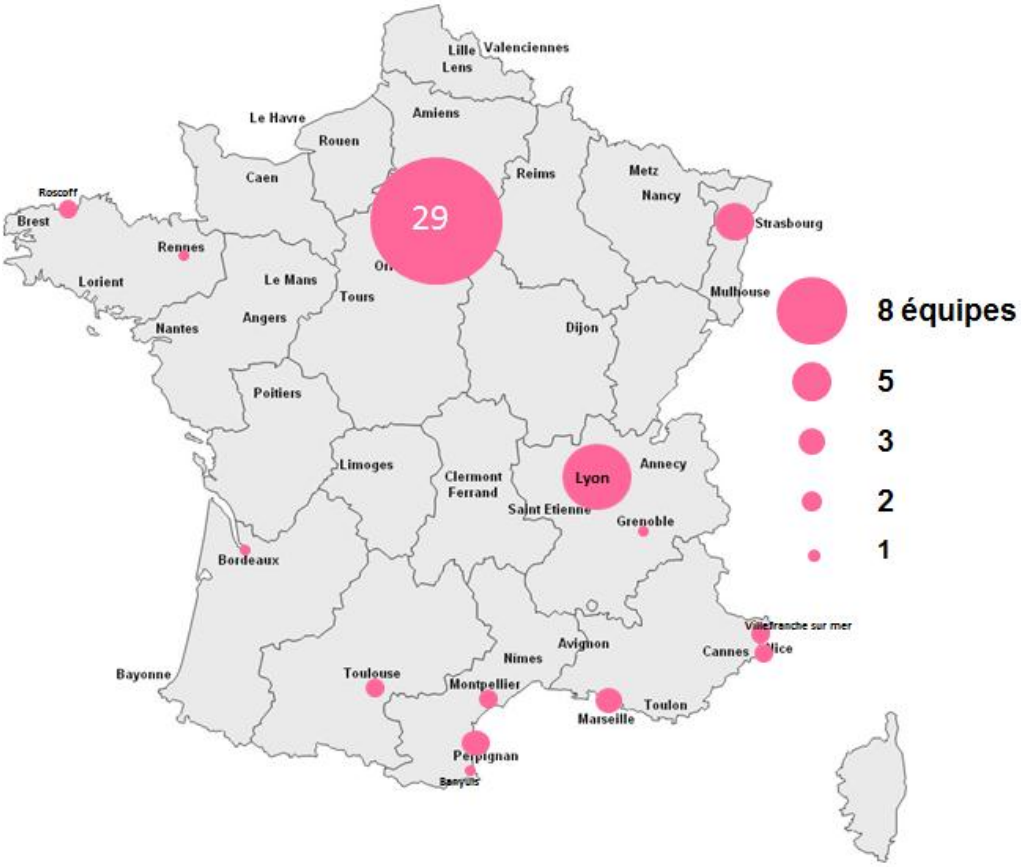
Répartition géographique des 174 équipes de recherche en biologie cellulaire



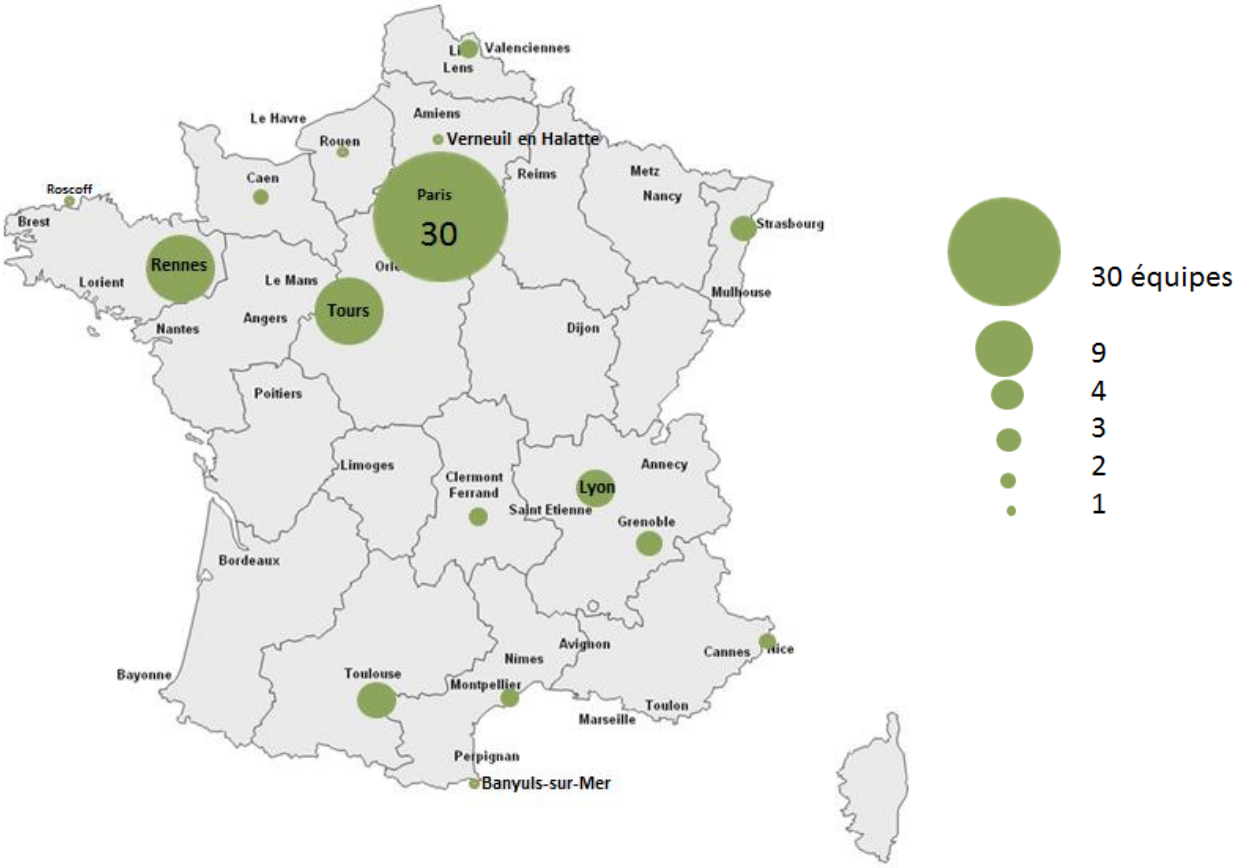
Répartition géographique des 94 équipes en biologie du développement



Répartition géographique des 62 équipes du domaine « évolution »



Répartition géographique des 74 équipes en biologie de la reproduction



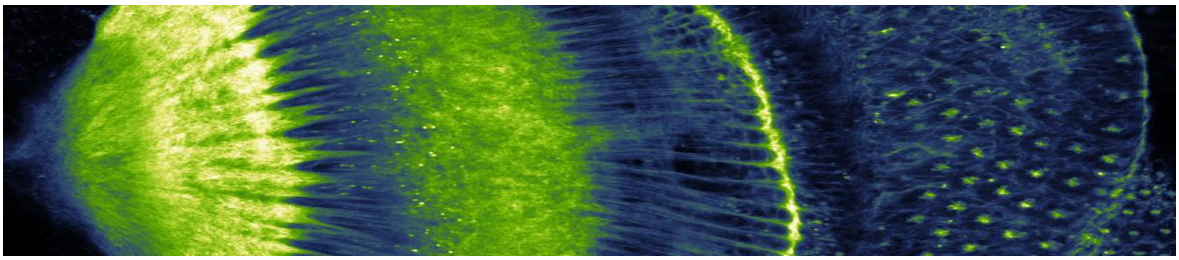
Analyse bibliométrique

Mesures, Indicateurs, Bibliométrie

Instituts thématiques Inserm

Institut national de la santé et de la recherche médicale

Biologie cellulaire, Biologie du développement et Biologie de l'évolution[1]



Les domaines de compétences de l'institut Biologie cellulaire, développement et évolution sont centrés autour de trois grand thèmes majeurs qui peuvent en partie être identifiés dans la base du Web of Science (WOS) de Thomson Reuters par les journaux[2] attribués à 3 catégories : "EVOLUTIONARY BIOLOGY " "CELL BIOLOGY" et "DEVELOPMENTAL BIOLOGY". Ces journaux ne couvrent pas l'ensemble des 3 grands thèmes puisque des travaux peuvent aussi être publiés dans les journaux généralistes tels que Science, Nature et PNAS mais ces catégories du WOS permettent une analyse comparative de la production française dans le contexte international.

Le domaine "**DEVELOPMENTAL BIOLOGY**" comprend 82 journaux sur la période 2003-2012 et un total mondial de 41303 publications (articles, lettres et revues). Les indicateurs bibliométriques (table 1) de production (nombre de publications) indiquent que la France occupe sur les deux périodes la 5ème place mondiale. En indicateur de visibilité (indice de citation moyen normé ; IC-m normé), la France est en 2003-2007 à la 5ème place à égalité avec l'Espagne et le Canada (la Suisse occupe la première place). Sur la période 2007-2012, la visibilité de la France la positionne au 4ème rang après la Suisse, les USA et le Royaume Uni.

Table 1 : Indicateurs bibliométriques des 10 premiers pays les plus producteurs dans le monde

		2003-2007						2008-2012				
Rang	"DEVELOPMENTAL BIOLOGY"	nb pub	part mondiale pub	nb citations**	part mondiale citations	IC-m normé*	Rang***	nb pub	part mondiale pub	nb citations	part mondiale citations	IC-m normé
	Monde	20278	100	702721	100	1		21026	100	214329	100	1
1	USA	9778	48,22	426091	60,63	1,26	1	9709	46,18	124874	58,26	1,26
2	JAPON	2350	11,59	69763	9,93	0,86	2	2167	10,31	21079	9,83	0,95
3	UK	2099	10,35	87467	12,45	1,20	3	2075	9,87	26605	12,41	1,26
4	ALLEMAGNE	1964	9,69	74294	10,57	1,09	4	1712	8,14	19169	8,94	1,10
5	FRANCE	1333	6,57	43246	6,15	0,94	5	1096	5,21	13013	6,07	1,17
6	CANADA	1159	5,72	37620	5,35	0,94	7	1203	5,72	11975	5,59	0,98
7	AUSTRALIE	742	3,66	19218	2,73	0,75	6	762	3,62	6953	3,24	0,90
8	ITALIE	597	2,94	15461	2,20	0,75	9	624	2,97	5831	2,72	0,92
9	ESPAGNE	559	2,76	18195	2,59	0,94	11	746	3,55	6795	3,17	0,89
10	SUISSE	410	2,02	18139	2,58	1,28	10	441	2,10	6219	2,90	1,38

** IC-m normé=IC-m du pays/IC-m Mondial du domaine*

*** citations au 25 mars 2013*

***Sur la période 2008-2012, la CHINE entre dans le top10 (1005 publication, citation 6132, IC-m normé 0,59)

Le domaine " **CELL BIOLOGY** " comprend 318 journaux sur la période 2003-2012 et un total mondial de 226 437 publications (articles, lettres et revues). Les indicateurs bibliométriques (table 2) de production (nombre de publications) indiquent que la France occupe pour la période 2003-2007 la 5ème place mondiale et pour la période 2008-2012, la 6ème place en raison de la très forte progression de la Chine. Concernant la visibilité du domaine, en 2003-2007, la France occupe la 4ème place derrière les USA, le Royaume Uni et l'Allemagne. Pour la période 2008-2012, la visibilité de la France s'est améliorée avec un IC-m normé de 1,23 et passe à la 3ème place derrière les USA et le Royaume Uni.

Table 2 : Indicateurs bibliométriques des 10 premiers pays les plus producteurs dans le monde

		2003-2007						2008-2012				
Rang***	"CELL BIOLOGY"	nb pub	part mondiale pub	citations**	part mondiale citations	IC-m normé*	Rang***	nb pub	part mondiale pub	citations	part mondiale citations	IC-m normé
	Monde	106507	100	4304451	100	1		120389	100	1536452	100	1
1	USA	45505	42,72	2421288	56,25	1,32	1	47961	39,84	844781	54,98	1,38
2	JAPON	11235	10,55	396342	9,21	0,87	5	10360	8,61	121878	7,93	0,92
3	ALLEMAGNE	10722	10,07	479061	11,13	1,11	3	11560	9,60	175717	11,44	1,19
4	UK	10060	9,45	486105	11,29	1,20	4	10624	8,82	175233	11,41	1,29
5	FRANCE	6563	6,16	285484	6,63	1,08	6	6416	5,33	100649	6,55	1,23
6	ITALIE	5581	5,24	191891	4,46	0,85	7	6085	5,05	76931	5,01	0,99
7	CANADA	5306	4,98	220869	5,13	1,03	8	6038	5,02	83039	5,40	1,08
8	CHINE	3797	3,57	93730	2,18	0,61	2	11793	9,80	76338	4,97	0,51
9	ESPAGNE	3005	2,82	92593	2,15	0,76	10	3985	3,31	49104	3,20	0,97
10	AUSTRALIE	2865	2,69	113850	2,64	0,98	11	3490	2,90	50858	3,31	1,14

** IC-m normé=IC-m du pays/IC-m Mondial du domaine.*
*** citations au 25 mars 2013*
***Sur la période 2008-2012, la Corée du Sud prend en nombre de publications la 9ème place (4125 publications, 32331 citation,,IC-m normé 0,61)

Le domaine " **EVOLUTIONARY BIOLOGY** " comprend 66 journaux sur la période 2003-2012 et un total mondial de 49 429 publications (articles, lettres et revues). Les indicateurs bibliométriques (table 3) de production (nombre de publications) indiquent que la France occupe, pour les deux périodes, la 4ème place. En ce qui concerne la visibilité, elle est à la 7ème place pour la période 2003-2007. En 2007-2012, la visibilité de la France s'est améliorée et passe à la 5ème place.

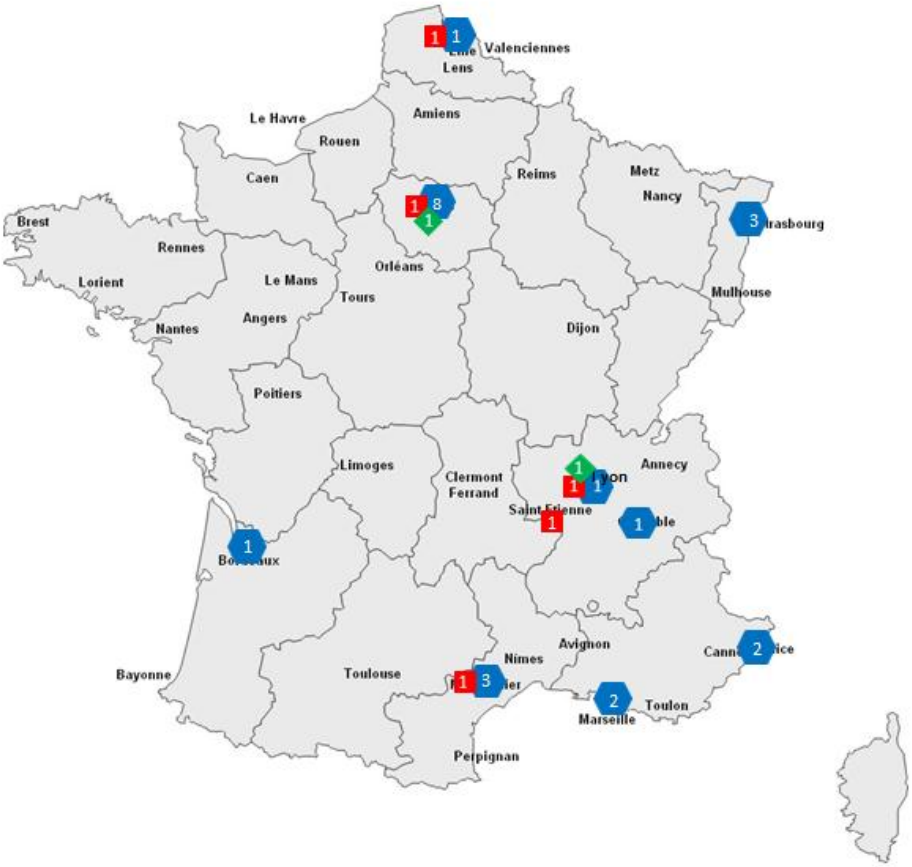
Table 3 : Indicateurs bibliométriques des 10 premiers pays les plus producteurs dans le monde

		2003-2007						2008-2012				
Rang***	"EVOLUTIONARY BIOLOGY "	nb pub	part mondiale pub	nb citations **	part mondiale citations	IC-m normé*	Rang***	nb pub	part mondiale pub	nb citations	part mondiale citations	IC-m normé
	Monde	22155	100	665069	100	1		27274	100	248609	100	1
1	USA	8881	40,09	316853	47,64	1,08	1	11026	40,43	115143	46,31	1,15
2	UK	3628	18,00	127028	19,10	1,06	2	4288	15,72	46720	18,79	1,20
3	ALLEMAGNE	1913	9,49	55853	8,40	0,89	3	2660	9,75	26554	10,68	1,10
4	FRANCE	1884	9,35	63404	9,53	1,02	4	2363	8,66	25001	10,06	1,16
5	CANADA	1751	8,69	65392	9,83	1,13	5	2336	8,56	27134	10,91	1,28
6	AUSTRALIE	1594	7,91	48193	7,25	0,92	6	2112	7,74	22154	8,91	1,15
7	JAPON	1109	5,50	37567	5,65	1,03	10	1205	4,42	10815	4,35	0,99
8	ESPAGNE	983	4,88	28669	4,31	0,88	8	1579	5,79	15241	6,13	1,06
9	SUEDE	973	4,83	35277	5,30	1,10		1124	4,12	12126	4,88	1,18
10	SUISSE	733	3,64	30615	4,60	1,27	9	1247	4,57	16525	6,65	1,45

** IC-m normé=IC-m du pays/IC-m Mondial du domaine.*
*** citations au 25 mars 2013*

***Sur la période 2008-2012, la CHINE prend en nombre de publications la 7ème place (1614 publications, 8287 citation,, IC-m normé 0,56)

Investissements d'Avenir : cartographie des IA en BCDE



Labex :
CelTisPhyBio (IDF) 7M€
DEEP (Paris) 7,2M€
DEVWECAN (Lyon) 12M€
DYNAMO (Paris) 10M€
EpiGenMed (Montpellier) 12M€
INFORM (Marseille) 11M€
INRT (Strasbourg) 20M€
MEMOLIFE (Paris) 10M€
MitoCcross (Strasbourg) 5,5M€
NetRNA (Strasbourg) 9M€
REVIVE (Paris) 28M€
SIGNALIFE (Nice) 11M€
WHO AM I (Paris) 11M€
DCBIOL (Paris, Marseille) 10M€
GR-Ex (Bordeaux, IDF, Montpellier) 8,5M€
ICST (Montpellier, Lille, Nice, Grenoble) 8M€

Projets nationaux : Infrastructures
ANAEES 14M€
CRB-ANIM 11M€
ECELLFRANCE 12,5M€
EMBRC-France 16M€
France BioImaging 26M€
INGESTEM 14M€
PHENOMIN 27M€
TEFOR 12,5M€

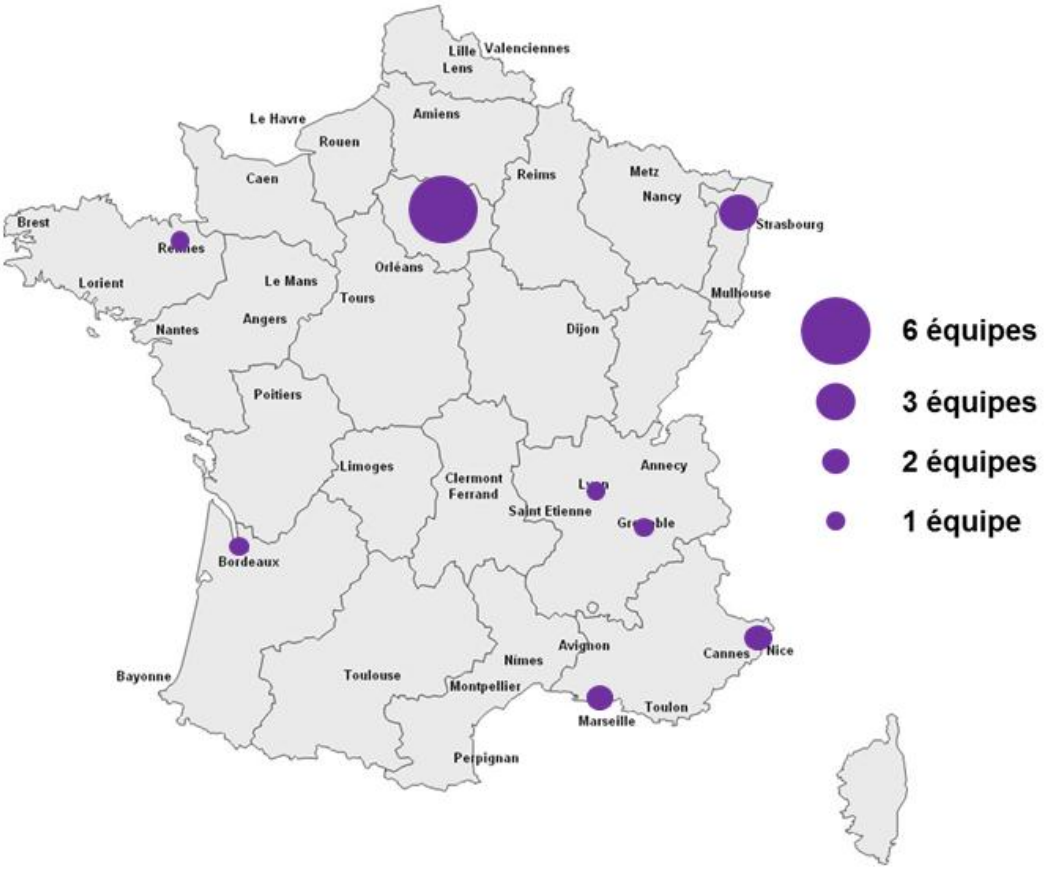
Bioinformatique :
ANCESTROME (Lyon) 2,2M€
ICEBERG (IDF) 1,2M€

Equipex:
IVTV (Lyon, St Etienne) 2,7M€
Morphoscope2 (IDF, Montpellier) 9M€
ImaginEx BioMed (Lille) 6,8M€

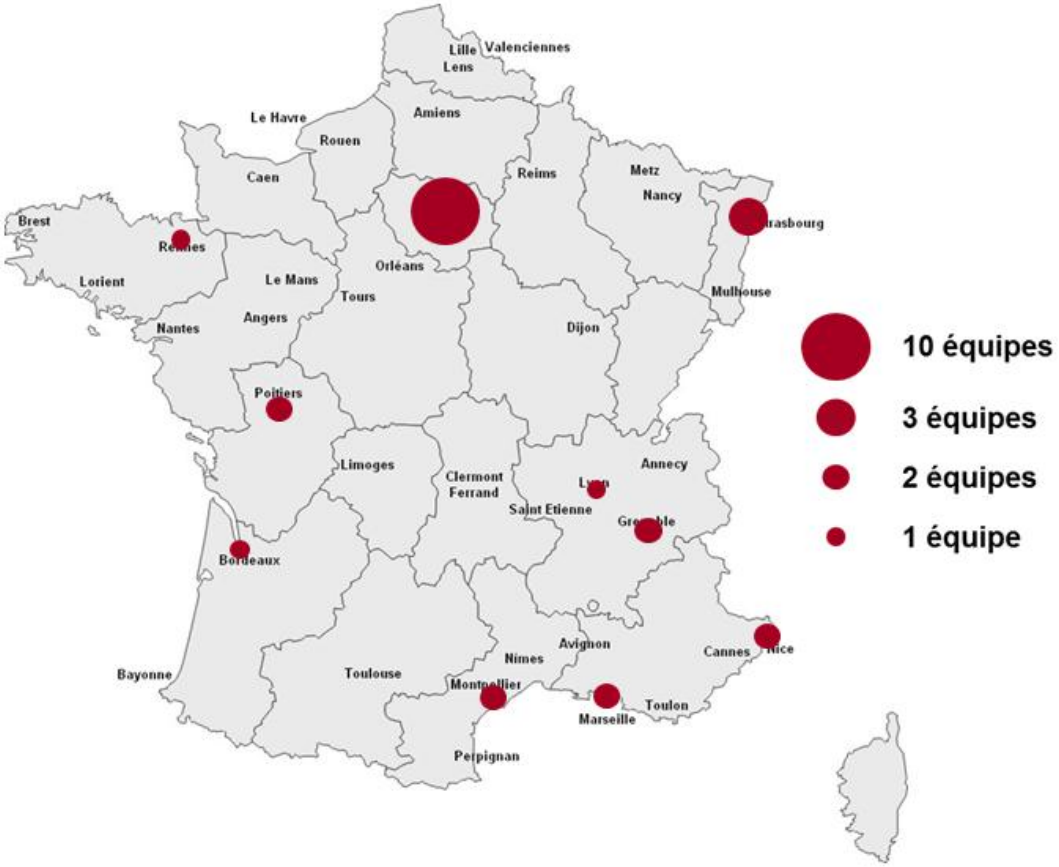
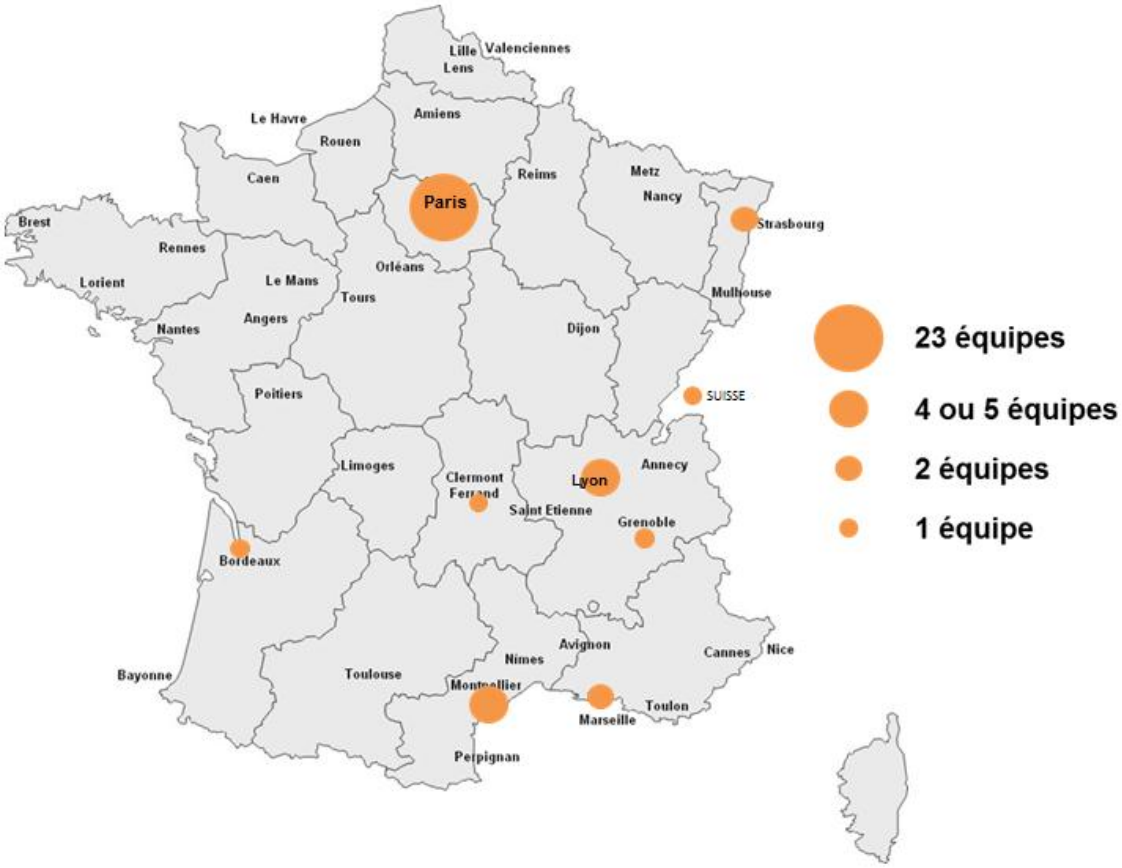
Etat des lieux et forces en Europe : ERC

Nous avons recensé l'ensemble des projets financés par l'ERC, European Research Council pour les « Starting grants » et « Advanced grants » dans les domaines de l'ITMO BCDE, de 2007 à 2013.
Les trois figures suivantes montrent la répartition géographique des projets lauréats :
- une première carte de France montre la répartition des 17 projets financés dans le panel Life Sciences 3 (LS3): « cellular and developmental biology »,
- la seconde carte permet de situer les 17 LS3 plus les 9 LS8 : « evolutionary, population and environmental biology »,
- les domaines de BCDE apparaissant largement dans d'autres LS, nous avons identifié l'ensemble des projets financés dans les panels autres que LS3 et LS8 qui émargent dans les thèmes de l'ITMO ; nous avons ainsi recensé 40 projets, ce qui montre la transversalité des domaines de BCDE.
Au final nous dénombrons 66 lauréats ERC dans les domaines BCDE sur la période 2007/2013.

<u>Répartition géographique des 17 ERC en LS3</u>



Répartition géographique des 26 ERC en LS3/LS8



Répartition géographique des 40 ERC dans les domaines BCDE hors LS3/LS8