Livre blanc
sur la recherche pharmacologique en France

Groupe de travail « Pharmacologie »
de l'institut Thématique Multi-Organismes
Technologies pour la santé

21 Novembre 2022

SYNTHESE DES RECOMMANDATION AUX TUTELLES DU GROUPE DE TRAVAIL « PHARMACOLOGIE » DE L'ITMO TECHNOLOGIES POUR LA SANTE

Ce livre blanc sur la recherche en pharmacologie et sur le médicament en France est l'aboutissement des travaux du Groupe de Travail « Pharmacologie » (GTP) initié fin 2019 afin de construire une feuille de route pour **améliorer la performance prédictive des modèles dans la recherche et le développement du médicament**.
En plus d'une feuille de route pour les acteurs de la discipline, le groupe de travail a formulé les trois propositions suivantes, destinées aux tutelles :

Première proposition : **Mettre en place deux structures nationales en réseau** :

1. Une structure de recherche et développement préclinique capable de répondre aux besoins académiques et industriels d'expertise et d'outils innovants pour l'évaluation préclinique de la pharmacocinétique, de l'efficacité et de la toxicité de candidats-médicaments ou de médicaments ayant obtenu l'AMM et en projet de repositionnement.
   Cette structure s'appuiera sur un **« consortium national d'expertise et de technologies innovantes en pharmacologie, pharmaco-épidémiologie et autres sciences du médicament »**, à créer. La structuration pourrait être de type GIS regroupant les laboratoires partenaires, avec une gouvernance collégiale et élue, couplé à une US pour la gestion administrative et financière. Cette structure comprendra :
   - Un réseau multidisciplinaire d'experts en pharmacologie/sciences du médicament, toxicologie et pharmaco-épidémiologie capables d'échanger avec les institutions et les agences réglementaires et de conseiller les industriels et les équipes de recherche impliqués dans l'innovation thérapeutique
   - Un réseau de laboratoires de recherche développeurs (ou adopteurs précoces) de technologies innovantes en pharmacologie (in silico, in vivo, in vitro y compris organoïdes et organoïdes-sur-puces), respectueux des principes 3R et prêts à transférer leurs modèles et compétences.
   - Un réseau de plateformes techniques ou méthodologiques, existantes ou dont la création et la labellisation seront favorisées, qui sera sollicité en fonction des besoins de maturation des projets : déclinaison en pharmacologie de la génomique, protéomique, métabolomique, cohortes, biobanques, imagerie, intelligence artificielle, pharmaco-épidémiologie, etc.

2. Un Réseau d'Analyse de Données Observationnelles sur le Médicament (**RADOM**) regroupant des compétences en pharmaco-épidémiologie, pharmacovigilance et science des données de vie réelle (RWD), s'appuyant en particulier sur :
   - Un réseau de pharmaco-épidémiologie, à créer
   - Une biobanque nationale d'échantillons biologiques annotés de patients avec effets indésirables graves (EIG), en lien avec les centres de pharmacovigilance (CRPV) et les centres de ressources biologiques locaux ; cette biobanque, à créer, aura donc une structure fédérale mais des procédures communes de prélèvement, préparation et conservation des échantillons, ainsi qu'un catalogue commun qui permettra aux chercheurs de réunir des

échantillons y compris rares (collectés dans la France entière), par exemple pour la recherche des mécanismes d'action toxique pour un type d'EIG particulier
- Les bases de données de pharmacovigilance existantes
- La cohorte Constance
- Les entrepôts de données des établissements de santé

Ces structures nationales seront complémentaires de structures existantes (F-CRIN, réseau national des CIC, REACTING, Health Data Hub, etc.) et viendront compléter la chaîne de recherche, développement et transfert clinique des médicaments à l'échelle nationale, sans redondance.

Elles s'intègreront parfaitement dans l'écosystème d'innovation en santé, les plans France-Relance, Santé-Innovation 2030 et les Stratégies Nationales d'Accélération (avec en particulier les PEPR « Maladies Infectieuses Emergentes », « Biothérapies-Bioproduction » et « Santé Numérique »), ainsi qu'avec l'institut SC3R.

Deuxième proposition : **Permettre aux chercheurs d'accéder aux données pharmacologiques et toxicologiques** des dossiers soumis par les firmes pharmaceutiques aux agences règlementaires afin d'obtenir des autorisations de mise sur le marché (dossiers d'AMM), de même que toutes les données entrant dans l'espace DARWIN EU. Cette proposition s'inscrit plus globalement dans une politique d'accès facilité aux données de santé pour la recherche académique. Cet accès pourra se faire par l'intermédiaire d'experts pharmacologues mandatés par les agences du médicament (l'ANSM en France), sous condition d'instruction des projets par, et avec l'accord de, ces agences. Cette initiative sera relayée à l'échelle européenne par l'European Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT) et à travers elle par les sociétés nationales de pharmacologie des états membres. Cet accès aux données permettra l'amélioration de la prédictivité des modèles précliniques et leur validation rétrospective à partir des données des phases d'évaluation clinique pré-AMM, afin de réduire le taux d'attrition des candidats-médicaments en phases cliniques.
Appliquée aux nanomédicaments, cette même analyse rétrospective des données pré-cliniques et cliniques d'enregistrement permettra également d'améliorer la prédictivité des modèles pré-cliniques utilisés pour évaluer leur toxicité, et en particulier la distribution et l'élimination de leurs composants nanoparticulaires, indépendamment de tout modèle de pathologie, et par conséquent de perfectionner les méthodes de production de ces nanomédicaments.

Troisième proposition : **Établir un programme pluriannuel de soutien à la recherche en pharmacologie et science du médicament,** pour financer :
- l'innovation conceptuelle, technologique et organisationnelle (y compris la création de consortiums assurant la continuité du développement préclinique des médicaments) et les projets d'envergure.
- la formation de jeunes chercheurs à travers des bourses de mobilité sortante vers les pays à forte innovation thérapeutique pour des doctorants ou post-doctorants formés en France.

SOMMAIRE

1. Origine, Composition et Objectifs du Groupe de Travail 6
   1.1 Le constat de départ 6
   1.2 Mission et Actions menées 7
   1.3 Le périmètre traité et la composition du groupe de travail 7
   1.4 Objectifs 9

2. La Recherche Pharmacologique en France : Etat des Lieux, Freins et Propositions 9

   2.1 L'état des lieux de la recherche 9
      a. Cartographie et activités des équipes de recherche en pharmacologie et sciences du médicament en France 9
      b. Cartographie des plateformes 14
      c. Analyse bibliométrique 14

   2.2 Identification des verrous et des solutions envisageables – travaux des ateliers 17
      a. Méthodes et modèles in silico en pharmacologie (Annexe 4) 17
      b. Prédictivité des modèles in-vitro et in-vivo (Annexe 5) 18
      c. Nanomédecine et ciblage pharmacologique (Annexe 6) 19
      d. Innovations méthodologiques en recherche clinique et pharmaco-épidémiologie (Annexe 7) 21
      e. Accès aux données et utilisation en pharmacologie (Annexe 8) 23

   2.3 Autres voies d'amélioration de la recherche en pharmacologie/sciences du médicament . 25
      a. Les compétences et la formation 25
      b. L'organisation de la stratégie de recherche nationale par les chercheurs 26
      c. L'accompagnement par les tutelles, dans le cadre du « Plan d'investissement pour l'innovation en santé » 26

   2.4 Les recommandations du groupe de travail 27

      a. La feuille de route pour les acteurs de la discipline 27
         a.1 Créer un consortium national d'expertise et de transfert 27
         a.2 Créer les conditions favorables à la recherche pharmacologie et sciences du médicament 27
         a.3 Former aux sciences du médicament 27
         a.4 Promouvoir et faciliter la maturation et la valorisation 27
      b. Les recommandations aux tutelles 28
         b.1 Réseaux nationaux de recherche en pharmacologie et science du médicament . 28
         b.2 Accès aux données pharmacologiques et toxicologiques des dossiers d'AMM 29
         b.3 Soutien financier à la recherche en pharmacologie et science du médicament .. 29

1. ORIGINE, COMPOSITION ET OBJECTIFS DU GROUPE DE TRAVAIL

Le groupe de travail « Pharmacologie » (GTP) a été constitué par décision de l'ITMO Technologies pour la Santé (AVIESAN) fin 2019, avec pour mission principale de faire des recommandations visant à **améliorer la performance prédictive des modèles dans la recherche et le développement du médicament**.

1.1. Le constat de départ

La principale source d'innovation sur le médicament, en France comme dans le monde, est la recherche académique, relayée par des entreprises de petite et moyenne taille dans le domaine des biotechnologies et des technologies pour la santé (aussi appelées BioTech, HealthTech ou MedTech). A l'échelle mondiale, et peut-être encore plus en France qu'ailleurs, les grandes entreprises pharmaceutiques se sont largement désengagées de la recherche fondamentale sur le médicament. Leur modèle d'affaire principal est le rachat de ces petites ou moyennes sociétés innovantes de la BioTech/MedTech.

Une autre évolution majeure et très rapide des dernières années est le changement de nature des nouveaux médicaments, les molécules biologiques (biomédicaments tels que des protéines, des acides nucléiques), mais aussi les cellules-médicaments et tissus-médicaments ayant pris le pas sur les petites molécules chimiques. La recherche sur le médicament doit mettre au point ou à tout le moins adopter très vite les connaissances et les nouvelles technologies adaptées à ces nouveaux produits.

Si la valorisation de la recherche académique passe essentiellement par les biotechs ou medtechs, celles-ci pour rentabiliser leurs investissements doivent apporter une valeur ajoutée maximale aux cibles pharmacologiques ou aux candidats médicaments transférés en les faisant progresser sur l'échelle des TRL afin de les « dé-risquer » pour pouvoir les vendre, ou se vendre aux Big Pharmas au meilleur prix. Cette phase de maturation d'une découverte fondamentale vers une preuve de concept préclinique (généralement) nécessite des expertises pharmacologiques variées, que beaucoup de ces sociétés ne peuvent pas s'offrir. La recherche académique pourrait apporter une aide précieuse pour franchir cette étape, à condition d'améliorer et de compléter son organisation et de l'inciter à adopter, voire développer, les technologiques innovantes nécessaires.

En France, la recherche « en » ou « sur la » pharmacologie et les sciences du médicament (par opposition à la recherche utilisant les principes pharmacologiques) souffre apparemment d'un déficit :

- de notoriété, de reconnaissance et de structuration, faute d'avoir été clairement identifiée au sein d'un institut thématique multi-organisme (ITMO) ou des EPST, jusqu'à la création de ce groupe de travail par l'ITMO Technologies pour la santé
- de financements spécifiques comme en témoigne l'absence des mots-clés « pharmacologie » ou « sciences du médicament » dans la plupart des appels à projets de recherche ou des outils de financement de la recherche en France (contrairement à métabolisme, immunologie ou bioinformatique par exemple).

1.2. Mission et Actions menées

Le GTP s'est donné pour tâches de faire l'état des lieux des verrous méthodologiques et technologiques propres à la pharmacologie et aux sciences du médicament, de proposer des solutions pour les lever et une stratégie pour identifier et diffuser les méthodologies et technologies innovantes. Les membres du GTP se sont entourés de nombreux autres experts au sein de cinq ateliers de réflexion. Ce livre blanc sur la recherche en pharmacologie et sur le médicament en France est l'aboutissement et la synthèse de ces travaux.

Pour répondre à sa mission, le GTP a mené les travaux suivants :

- Identification des équipes de recherche dans le champ, avec l'aide de l'ensemble des ITMO biologie-santé
- Préparation et envoi d'un questionnaire aux directeurs d'équipes concernées pour connaître leurs thématiques de recherche, domaines d'application, modèles, techniques et plateformes employés, collaborations scientifiques, actions de valorisation, visibilité académique et activités de conseil
- Cartographie des « établissement utilisateurs d'animaux à des fins scientifiques » affichant la pharmacologie dans leurs domaines d'activité
- Analyse bibliométrique de la recherche en pharmacologie / sciences du médicament à partir de l'ensemble des publications cosignées par le directeur des équipes de recherche dans le champ, et son évolution entre les périodes 2009-2014 et 2015-2020
- Identification des verrous méthodologiques et technologiques que rencontre la recherche en pharmacologie et science du médicament et de solutions possibles. Dans cet objectif, le GTP s'est entouré d'experts de domaines complémentaires, organisés en 5 ateliers thématiques (« Méthodes et modèles in silico en pharmacologie », « Prédictivité des modèles in vitro et in vivo », « Nanomédecine et ciblage pharmacologique », « Innovations méthodologiques en recherche clinique et pharmaco-épidémiologie » et « Accès aux données et utilisation en pharmacologie »
- Proposition d'une stratégie et recommandations aux chercheurs académiques de la filière et aux tutelles, pour identifier et diffuser les méthodologies et technologies innovantes, lever les verrous au transfert clinique et industriel de l'innovation pharmacologique et bâtir une filière française de recherche et développement du médicament impliquant les laboratoires de recherche académique et les industriels.

1.3. Le périmètre traité et la composition du groupe de travail

Le GTP est constitué de 12 femmes et hommes représentant l'ensemble du champ disciplinaire « pharmacologie et sciences du médicament », incluant le développement d'une pharmacologie adaptée à la nature nouvelle des médicaments et décloisonnée entre le public et le privé, dans un large périmètre de recherche fondamentale, translationnelle, clinique et épidémiologique sur le médicament.

Il s'agit d'un périmètre très transversal, incluant (liste non exhaustive) :

- La recherche de cibles « drogables »
- La recherche de modulateurs pharmacologiques (screening, optimisation ….)
- Le génie pharmacotechnique
- La modélisation numérique, cellulaire, organoïde, animale au service de la pharmacologie ou des sciences du médicaments
- Les innovations méthodologiques en pharmacocinétique ou pharmacodynamie

- La pharmacologie médicale (médecine de précision ou personnalisée)
- La pharmacoépidémiologie

En revanche, l'utilisation d'agents pharmacologiques pour l'étude de cibles ou de fonctions cellulaires ou physiologiques a été considéré comme hors champ d'étude du GTP.

La composition du GTP répond à cette diversité thématique et représente les principaux acteurs de la recherche sur le médicament en France (EPST, universités, CHU, écoles vétérinaires).

Prénom NOM	**Fonction / tutelle**
Alain BOUSQUET-MELOU	Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT), Directeur de l'UMR1436 « Innovations thérapeutiques et résistances », INRAE/ENVT
Bruno CLEMENT	Directeur de Recherche Inserm. Directeur du réseau Inserm « PREVITOX », Ex-Directeur de l'UMR 1241 « Nutrition, métabolisme et cancer (NuMeCan) » Inserm / INRAE / Université de Rennes 1
William COUET	PUPH de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Poitiers, ex-directeur de l'UMR 1070 « Pharmacologie des antiinfectieux et résistances » Inserm / Université de Poitiers, ex-conseiller à l'ITMO TS
Dominique DOUGUET	Chargée de Recherche à l'Inserm, « Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire (IPMC) », CNRS Sophia-Antipolis,
Jean-Luc GALZI	Directeur de Recherche au CNRS, Directeur de l'UMR 7242 « Biotechnologies et signalisation cellulaire » INC CNRS / Université de Strasbourg, Directeur Infrastructure ChemBioFrance, conseiller à l'ITMO TS
Jacques HAIECH	Professeur honoraire de Biotechnologie à l'université de Strasbourg, PDG de Ingénierie- Formation- Europe
Marc LAVIELLE	Directeur de Recherche à Inria Saclay Île-de-France. Responsable de l'équipe commune « Xpop » Inria / CMAP (École Polytechnique)
Marie-Josèphe LEROY-ZAMIA	Directeur de Recherche à l'Inserm, ITMO Technologies pour la Santé
Giovanna LOLLO	Maître de conférence à l'université Lyon1, membre de l'UMR 5007 « Laboratoire d'automatique, de génie des procédés et de génie pharmaceutique (LAGEPP) », CNRS / Lyon 1.
Pierre MARQUET	PUPH de Pharmacologie, faculté de médecine de Limoges, directeur de l'U1248 « Pharmacologie & Transplantation » Inserm / Université de Limoges, conseiller à l'ITMO TS, coordinateur du GT Pharmacologie
Florence NOBLE	Directrice de Recherche au CNRS, ERL3649 CNRS, U1124 Inserm « Toxicité environnementale, cibles therapeutiques, signalisation cellulaire et biomarqueurs », DAS à l'INSB pour la pharmacologie, conseillère à l'ITMO TS
Antoine PARIENTE	PUPH de Pharmacologie, faculté de médecine de Bordeaux, Directeur du Département Santé Publique, Directeur de l'équipe AHeaD, Centre de Recherche U1219 BPH Inserm / Université de Bordeaux.

1.4. Objectifs

L'objectif principal du GTP est de proposer aux tutelles des pistes d'amélioration de la performance prédictive des modèles utilisés en recherche et développement (R&D) du médicament. Dans ce but, le GTP a identifié le besoin :

- De faire l'état des lieux des verrous méthodologiques et technologiques et de proposer des solutions pour les lever
- De mettre en place une stratégie pour identifier et diffuser les méthodologies et technologies innovantes

Pour ce faire les membres du GT se sont entourés d'experts dans l'ensemble des champs de recherche du périmètre choisi, au sein de 5 ateliers thématiques travaillant en parallèle pour :

- explorer l'innovation,
- inciter les équipes de recherche académiques en pharmacologie ou sciences du médicament à adopter précocement les nouvelles technologies adaptées à la nature nouvelle des candidats médicaments,
- positionner l'innovation pharmacologique dans les « Programmes et équipements prioritaires de recherche exploratoire » (PEPR) du quatrième Programme d'investissements d'avenir et du plan France Relance,
- dynamiser la filière française de l'innovation en pharmacologie,
- et favoriser les collaborations avec les entreprises françaises de la BioTech/MedTech.

Un objectif supplémentaire, apparu au cours des travaux, est de pérenniser à l'aide d'une structure adaptée et de financements spécifiques le travail de recensement, d'analyse des forces et faiblesses, d'incitation, de réseautage entre équipes de recherche en pharmacologie et sciences du médicament et de décloisonnement public-privé entrepris par le GTP.

2. LA RECHERCHE PHARMACOLOGIQUE EN FRANCE : ETAT DES LIEUX, FREINS ET PROPOSITIONS

2.1. L'état des lieux de la recherche

Dans un premier temps, le GTP s'est attaché à réaliser un état des lieux de la recherche pharmacologique et des sciences du médicament en France, en recensant les équipes de recherche labellisées par les EPST dans le champ, leurs thématiques, leurs modèles d'étude et leurs collaborations, les établissements utilisateurs d'animaux à des fins scientifiques affichant leurs capacités à réaliser des études pharmacologiques ou sur les candidats médicaments, et enfin en réalisant une étude bibliométrique de la recherche Française dans le domaine.

a. Cartographie et activités des équipes de recherche en pharmacologie et sciences du médicament en France

Le GTP a sollicité des ITMO suivantes, pour qu'elles lui fassent remonter les équipes de recherche qui affichent des mots-clés ou des thématiques en rapport avec la pharmacologie ou les sciences du médicament :

- Physiopathologie, métabolisme, nutrition
- Bases moléculaires et structurales du vivant

- Biologie cellulaire, développement et évolution
- Cancer
- Génétique, génomique et bioinformatique
- Immunologie, inflammation, infectiologie et microbiologie
- Neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychiatrie
- Santé publique
- Technologies pour la santé.

Toutes les propositions des ITMO, sous la forme de l'intitulé et du directeur des unités et des équipes, des thématiques et éventuellement de mots-clés ont été examinées par les membres du GTP, qui ont également proposé l'ajout d'autres unités ou d'équipes dont ils avaient connaissance.

Au final, 164 structures de recherche (unités ou équipes labellisées par les EPST) ont été retenues et sont listées en annexe 1. Elles représentent l'ensemble des ITMO, avec une plus grande représentation pour « Technologies pour la santé » (n=41) et « Neurosciences » (n=24). Surtout, elle couvre l'ensemble du périmètre d'intérêt du GTP, de la recherche très fondamentale à la pharmacologie sociale. Bien que cette liste ne soit probablement pas exhaustive, elle présente la grande majorité des forces de recherche française en pharmacologie et sciences du médicament.

Les directeurs de ces 164 structures (ainsi que les directeurs d'unité lorsque les structures sélectionnées étaient des équipes) ont ensuite été sollicités pour répondre à un questionnaire en ligne, élaboré par le GTP et comportant 40 questions dans 5 domaines principaux (annexe 2) :

- Domaines de recherche en pharmacologie / sciences du médicament
- Modèles et techniques utilisées, innovations techniques issues de l'équipe
- Collaborations scientifiques
- Valorisation industrielle, propriété intellectuelle et activités de conseil
- Reconnaissance et visibilité académique de l'équipe

Plus de 100 questionnaires ont été remplis, mais certains par des structures non sollicitées et hors périmètre, telles que des plateformes technologiques. Au final, 95 questionnaires ont été analysés, représentant 58% des équipes identifiées. Ces 95 équipes hébergent de 1 à 15 chercheurs en pharmacologie/sciences du médicament (médiane = 8).

Les mots-clés principaux de la recherche en pharmacologie menée par ces équipes étaient (figure 1) : la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques ; la recherche de nouvelles molécules à visée thérapeutique ; la chimie médicinale ; la modélisation ; la personnalisation des traitements ; la galénique innovante ; etc. Cette liste montre bien la diversité des champs couverts et la pertinence des équipes sélectionnées.

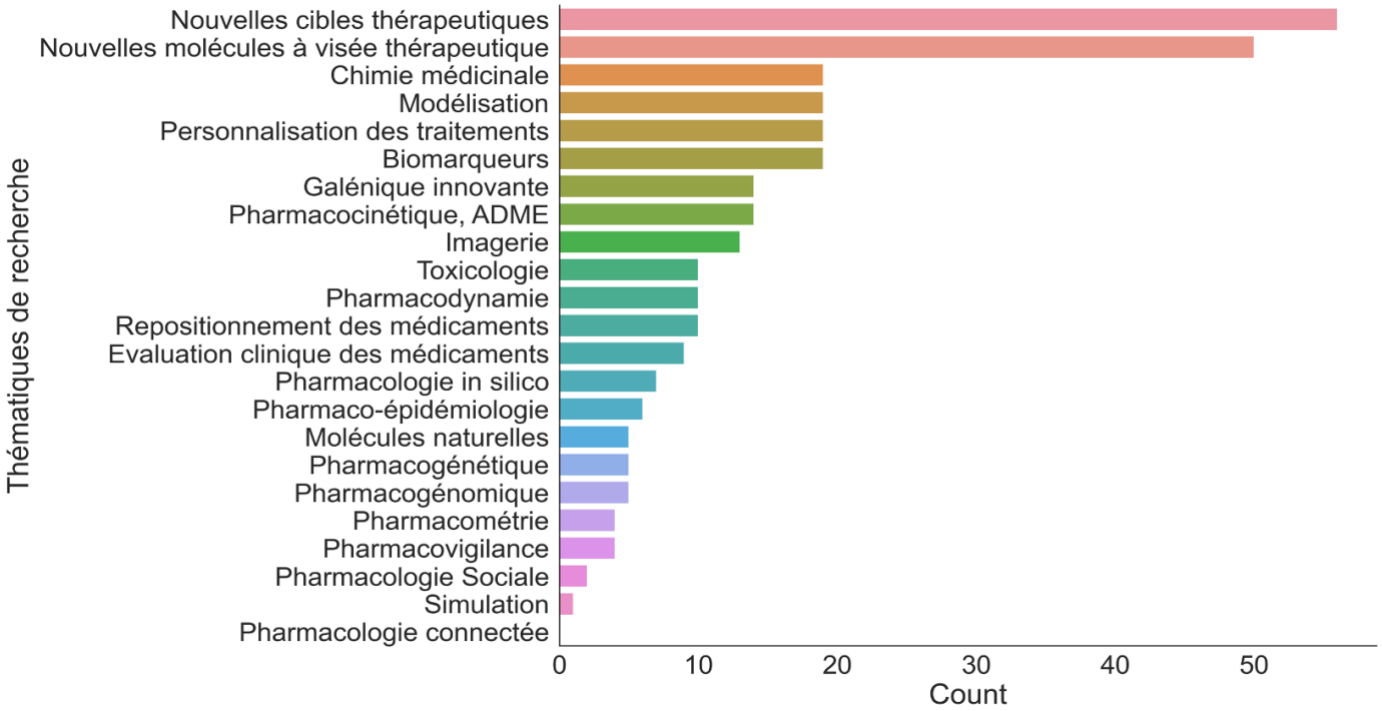


Figure 1 : Mots-clés principaux (3 par équipe) de la recherche pharmacologique ou en sciences du médicament effectuée par les 95 équipes ayant répondu au questionnaire en ligne du GTP

Les mots-clés secondaires les plus fréquents étaient (figure 2) : Biomarqueurs, Nouvelles molécules à visée thérapeutique ; nouvelles cibles thérapeutiques ; repositionnement des médicaments ; pharmacocinétique et ADME.

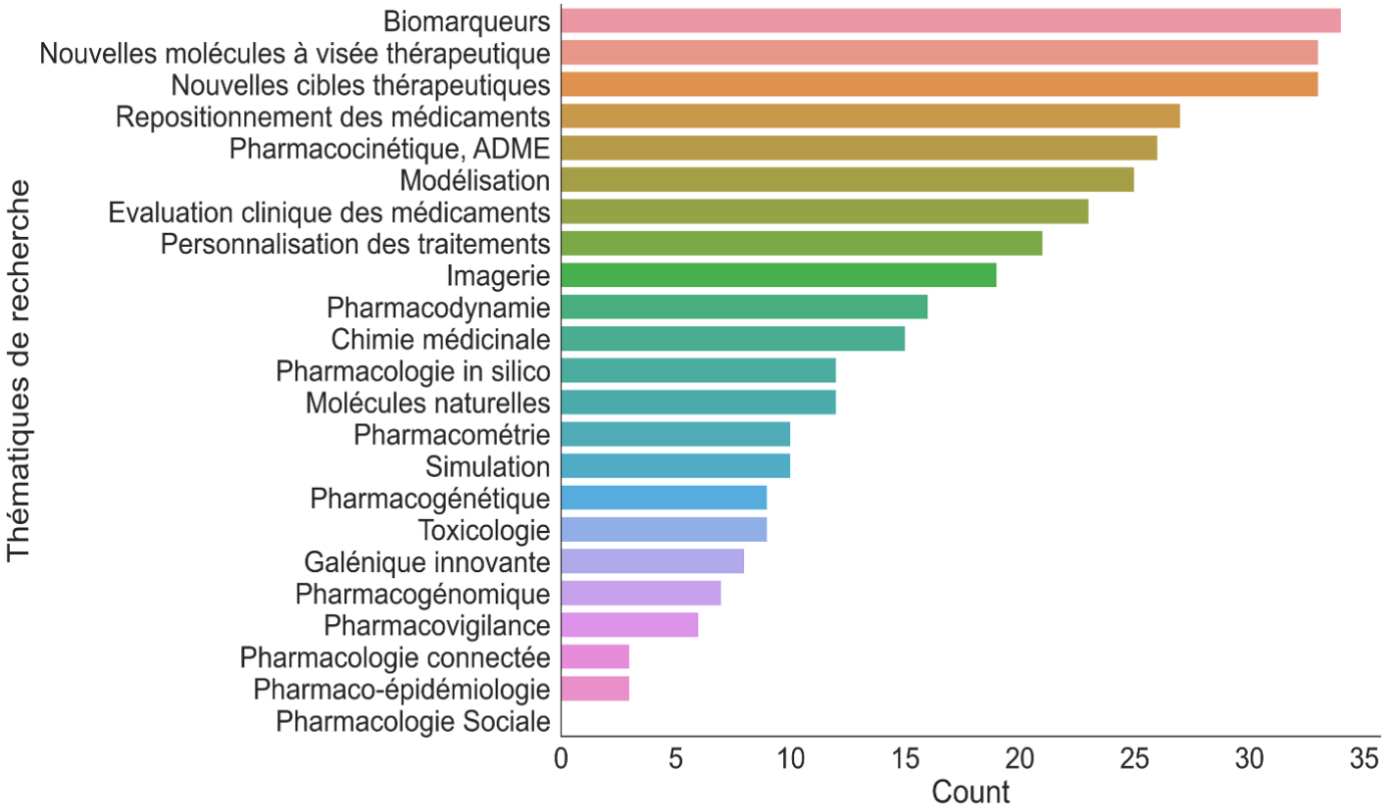


Figure 2 : Mots-clés secondaires (3 par équipe) de la recherche pharmacologique ou en sciences du médicament effectuée par les 95 équipes ayant répondu au questionnaire en ligne du GTP

Les domaines d'application thérapeutique de ces recherches selon le code ATC étaient principalement les maladies du système nerveux, le cancer, les maladies cardiovasculaires, les maladies digestives ou métaboliques, les maladies respiratoires, les maladies infectieuses, les maladies immunologiques ou inflammatoires (cf. annexe 2). La toxicologie, la douleur et le vieillissement étaient étonnamment peu cités, mais ils émargent à la catégorie « autres » du code ATC, ce qui a pu conduire à sous-estimer leur représentation réelle.

Ces équipes utilisent principalement des modèles in-vitro et in-vivo (32% chacun), suivis de modèles cliniques (16%), in-silico (13%) et populationnels (6%). Les modèles innovants cités étaient des modèles animaux de pathologies ou de traitements, des organoïdes, des collections biologiques, ainsi que des outils logiciels et mathématiques de modélisation, de screening, de relations structures-effets.

Les nouvelles approches technologiques développées par les équipes sont principalement des sphéroïdes, co-cultures et organoïdes, l'intelligence artificielle (IA) et la modélisation pharmacologique, la microfluidique et les organes sur puces, la pharmaco-imagerie, l'applications de techniques de biologie moléculaire innovantes à la pharmacologie, les nano-objets, et les techniques de screening et d'optimisation des hits.

De façon tout à fait concordante, dans l'opinion des répondeurs, les nouvelles approches technologiques qui pourraient changer leurs recherches dans les 5 ans sont : les nouveaux modèles cellulaires in vitro ; l'analyse de données, la modélisation et l'IA ; les nouvelles technologies ou nouvelles approches d'analyses moléculaires ; les nouvelles techniques d'imagerie ; la microfluidique ; et les nouveaux procédés de synthèse chimique ou de formulation.

L'étude des microbiotes, les objets portables connectés ou même la « mise en place de plateformes technologiques de base permettant de tester rapidement (sans appel d'offre) l'efficacité d'un candidat médicament », étaient d'autres approches prometteuses, citées en texte libre par les équipes.

Parmi les équipes ayant répondu, 52% utilisent des plateformes technologiques (de 1 à 6, médiane =2) et 15% maintiennent une base de données. Deux de ces bases de données sont ouvertes à des collaborations.

Les travaux de près de 70% de ces équipes dépendent de collaborations scientifiques, établies très majoritairement en France (n=44), suivie des USA (n=8), et de nombreux pays européens (Allemagne, Belgique, Espagne, etc.). De façon surprenante, seules 2 équipes mentionnaient ce type de collaboration avec le Royaume-Uni, 2 avec la Chine et 1 seule avec le Japon.

Plus de 40% des équipes ayant répondu déclarent valoriser leurs travaux avec le secteur privé, principalement par l'intermédiaire des structures de valorisation (SATT ou filiales de transfert des EPST) (n=41), de façon directe avec l'industriel (n=24), ou par la création de start-ups (n=12). Plus d'un quart des équipes n'a pas obtenu de brevet au cours des 5 dernières années, et une équipe en a obtenu 27 ! Le nombre médian est de 2. Des contrats de licence de brevets (de 1 à 10, médiane 1) ont été signés par 23 équipes.

Plus d'un tiers (36%) des équipes déclarent pratiquer des activités de conseil en lien avec la pharmacologie, dans 2 cas seulement pour des structures de valorisation (parmi lesquelles les SAT ne sont même pas citées),

dans 3 cas pour les utilisateurs de plateformes ou pour d'autres équipes de recherche, dans 9 cas pour des instituts ou agences nationaux et dans 19 cas pour des industriels.

Au titre de la reconnaissance nationale et internationale enfin : 10 équipes ont des représentants exerçant des fonctions de conseillers ou des fonctions exécutives dans les sociétés savantes du domaine (IUPHAR, IATDMCT, EACPT, ISoP, ECNP, RNGPx, SFPT, APGI), ou dans les sections de pharmacologie (ou apparentées) de sociétés de spécialités médicales (ESMID, EORTC), nationales ou internationales ; 5 équipes ont dans leurs rangs des éditeurs en chef de revues scientifiques internationales, 24 des éditeurs associés et plus d'une dizaine des éditeurs invités. Plus de la moitié des équipes ayant répondu ont donné des conférences invitées hors de France, à parts pratiquement égales dans des congrès de recherche fondamentale, de spécialités médicales, ou de pharmacologie.

Parmi le tout petit nombre de suggestions adressées au GTP par les équipes, trois d'entre elles ont été formulées par plusieurs équipes :

1. Favoriser l'accès des chercheurs aux bases de données ainsi qu'aux plateformes et si possible gratuitement. Pour cela des dossiers scientifiques pourraient être évalués par un consortium trans-EPST afin d'être financés. Ceci répondrait aux chimistes qui rencontrent des difficultés pour valoriser leur nouvelles molécules/cibles via les SATT.

2. Favoriser des échanges pluridisciplinaires, en particulier à l'interface pharmaco-toxico, en organisant des colloques et même en créant un réseau de collaborations avec partage et financement d'étudiants.

3. Renforcer les liens entre recherche préclinique et recherche clinique.

En synthèse : Le GTP, avec l'aide des ITMO, a identifié 164 équipes de recherche associées aux EPST dans le champ disciplinaire pharmacologie / sciences du médicament, dont 95 ont répondu à un questionnaire sur leurs activités. Elles hébergent de 1 à 15 chercheurs en pharmacologie/sciences du médicament, recherchent avant tout de nouvelles cibles thérapeutiques et/ou de nouveaux médicaments, ou une utilisation meilleure (médecine personnalisée) ou différente (repositionnement) des médicaments existants, avec des applications principales en neuropsychiatrie, cancer, maladies cardiovasculaires. Elles utilisent tous les types de modèles d'étude, in-vitro, in-vivo, in-silico, cliniques, populationnels avec une adoption précoce, et parfois le développement, de modèles ou d'outils innovants (ex. organoïdes, organes sur puces, intelligence artificielle, modélisation moléculaire, pharmaco-imagerie, nano-objets, etc.). Les travaux de plus de 2/3 de ces équipes dépendent de collaborations scientifiques, établies très majoritairement en France. Près de la moitié des équipes valorisent leurs travaux avec le secteur privé, principalement par l'intermédiaire des structures de valorisation, mais aussi directement avec l'industriel ou par la création de start-ups. Plus d'un tiers des équipes déclarent pratiquer des activités de conseil en lien avec la pharmacologie, mais rarement pour des structures de valorisation, des instituts ou agences nationaux. Enfin, la visibilité internationale (autre que par les publications scientifiques) de ces équipes et très hétérogène, et apparaît parfois insuffisante.

b. Cartographie des plateformes

Le "Bureau Éthique et modèles Animaux (BEA)" du Pôle infrastructures de l'Inserm a réalisé une enquête à l'occasion du recensement des « établissement utilisateurs d'animaux à des fins scientifiques ». 180 établissements ont été contactés, 139 réponses ont été obtenues de toutes les régions françaises. Le GTP a obtenu de l'Inserm d'insérer deux questions dans le questionnaire concernant la thématique pharmacologie / sciences du médicament.

Trente établissements utilisateurs d'animaux à des fins scientifiques ont déclaré la pharmacologie dans leurs domaines d'activité, 25 ont déclaré proposer des techniques spécifiques pour l'évaluation pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique de molécules innovantes et 14 ont répondu positivement aux deux questions. Au total, ce sont 41 animaleries de recherche académique sur 139 (29%) qui affichent une activité dans le champ de la pharmacologie / sciences du médicament.

c. Analyse bibliométrique

Une analyse bibliométrique de la recherche en pharmacologie / sciences du médicament a été réalisée avec l'aide précieuse de Elisabeth Adjadj, ex-membre du Pôle Mesures, Indicateurs, Bibliométrie de l'Inserm.

Cette étude a consisté à extraire l'ensemble des publications cosignées par le responsable d'une des 164 équipes recensées par le GTP, sans possibilité de filtrer sur la thématique. Les données ont été extraites à partir des publications originales référencées dans la base du Web of Science – core collection (WoS-CC) pour 2 périodes d'études, 2009-2014 et 2015-2020. Pour la 1ère période, 4755 publications ont été extraites, et 5369 pour la seconde (13% d'augmentation).

La carte relationnelle des mots les plus fréquemment co-cités (annexe 3) montre que, pour la période 2009-2014, les travaux de recherche s'articulaient autour de 5 clusters thématiques, avec un axe clinique et un axe fondamental.

- Un premier cluster de mots-clés regroupait recherche clinique, traitements, suivi thérapeutique pharmacologique, pharmacovigilance, pharmacoépidémiologie, prévention primaire, soins et professionnels de santé
- Le 2ème cluster, proche du 1er, concernait la pharmacocinétique, principalement orientée vers les traitements antirétroviraux, l'impact des polymorphismes génétiques, la transplantation d'organes et les traitements immunosuppresseurs, les mécanismes de transport des médicaments et de multirésistance aux traitements.
- Le 3ème cluster, plus fondamental mais avec des liens avec le 1er, regroupait des termes relatifs à la biologie cellulaire et moléculaire, aux modèles animaux, aux mécanismes physiopathologiques ou de réponse aux médicaments.
- Le 4ème cluster, également fondamental, concernait la biologie structurale, les relations structure-fonction, la modélisation de nouvelles molécules, la formulation galénique, la pharmaco-imagerie, la vectorisation, les nanoparticules et la galénique innovante, les biomatériaux, la virulence, les antibiotiques et l'antibiorésistance.

- Le 5ème cluster, le moins abondant, se situe entre l'axe clinique et l'axe fondamental et regroupe les termes autour des neurosciences et de la neurologie (douleur, anxiété, dépression, maladies neuro-dégénératives, troubles bipolaires ou autistiques), avec les traitements correspondants mais aussi les substances addictives.

Pour la période 2015-2020, cette carte relationnelle présente encore 5 clusters et deux axes principaux (figure 3), mais elle se distingue de la période précédente par :

- Un axe clinique (rouge) plus orienté vers les essais cliniques, les études épidémiologiques et la pharmacovigilance, moins focalisé autour du mot « patient », mais incluant les termes relatifs à la neuropharmacologie ou à la psychopharmacologie, appartenant au 5ème cluster lors de la période précédente, et plus fréquemment cités dans cette seconde période.
- Un 2ème cluster « pharmacocinétique » (parme) plus étroit et rapproché de l'axe fondamental et de la formulation de nouvelles molécules. La pharmacogénétique est moins citée, tandis que la barrière hémato-encéphalique prend de l'importance.
- L'inclusion des neurosciences dans le cluster fondamental (vert), la citation plus fréquente du terme hypertension et sa dérive vers le cluster clinique.
- Une place plus importante des infections bactériennes (dont la tuberculose), aux antibiotiques et à l'antibiorésistance, mais aussi aux nanoparticules et aux biomatériaux dans le 4ème cluster (bleu).
- Le remplacement de l'ancien cluster neurosciences/neurologie par un cluster immunologie/inflammation/cancer/immunothérapies/thérapies ciblées (jaune). On note également l'apparition du microbiote.

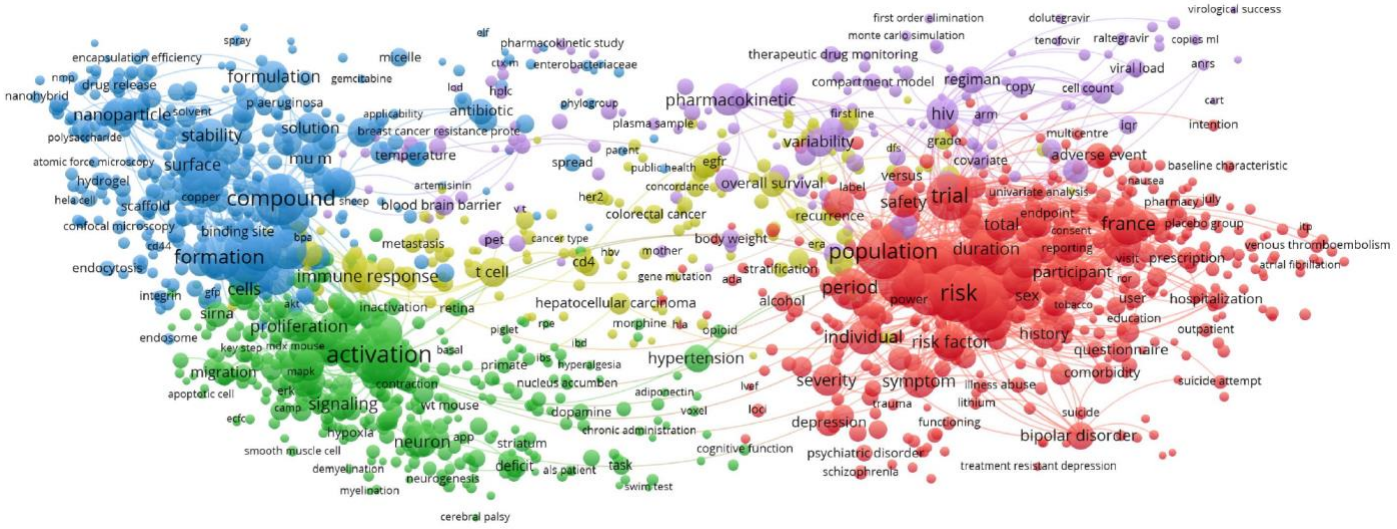


Figure 3 : Carte relationnelle des mots les plus fréquemment co-cités dans les publications des équipes françaises de recherche en pharmacologie/sciences du médicament pour la période 2015-2020.

La carte relationnelle des auteurs de publications, basée sur les cosignatures, montrait en 2009-2014 que beaucoup d'équipes avaient moins de 20 publications communes avec d'autres équipes françaises de recherche en pharmacologie/sciences du médicament. Cette constatation est à rapprocher des collaborations scientifiques essentiellement françaises déclarées par les équipes en réponse au questionnaire, ce qui suggère que ces collaborations étaient soit essentiellement trans-disciplinaires, soit

dispersées (avec plusieurs autres équipes du domain). Pour la période 2015-2020, moins d'équipes publiaient « seules » et la densité des réseaux, bien qu'encore modeste, s'est accentuée. La figure illustrant ces résultats mentionnant les noms des directeurs d'équipe concernés, elle n'est pas publiée ici.

La carte relationnelle des journaux dans lesquels sont parues les publications montre pour les deux périodes une faible représentation des journaux de pharmacologie (*British journal of Pharmacology; CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology; European Journal of Clinical Pharmacology; Pharmacogenomics; Pharmacogenetics and Genomics; Pharmacogenomics Journal; Therapeutic drug Monitoring; Drug Metabolism and Disposition ; British Journal of Clinical Pharmacology; Pharmacological Research; Clinical Pharmacokinetics; Clinical Pharmacology & Therapeutics*), et une forte représentation des journaux « généralistes » comme *Plos One* en 2009-2014, *Plos One*, *Scientific Reports* et *Nature Communications* en 2015-2020, et surtout des journaux des domaines d'application dans 3 domaines principaux, la neurologie et psychiatrie, le cancer et les maladies infectieuses. Il est intéressant de noter toutefois une bonne densité de publication dans des journaux de chimie (en baisse entre les deux périodes) et de biomatériaux (en hausse) (Annexe 3).

Les indicateurs bibliométriques :

- Pour la période 2009-2014, la visibilité moyenne des publications était caractérisée par un indice de citation normé de 1,67 (c'est à dire 67% au-dessus de la moyenne des publications dans les journaux concernés). Presque 3% des publications se situaient dans le 1er centile des publications mondiales associées aux mêmes domaines (c'est à dire 3 fois plus que la moyenne) et 20% dans le 1er décile (x2). Presque 70% des publications sont parues dans des journaux classés dans le 1er quartile d'impact factor des journaux répartis par domaine (x2,5). On observe cependant des variations selon les catégories thématiques (avec un score particulièrement élevé pour les 176 articles (sur 4726) dans le champ « Genetics & Heredity »). 42% des publications affichaient au moins 1 collaboration internationale (USA > UK > Allemagne > Italie > Belgique > Canada > Suisse > Espagne > Pays-Bas ...) faisant ressortir une certaine préférence pour les pays francophones eu égard à leur taille. 4,5% des publications affichaient une collaboration avec au moins un partenaire industriel.
- Pour la période 2015-2020, la visibilité moyenne des publications est caractérisée par un indice de citation normé de 1,73 très légèrement supérieur à celui de la période précédente. Les pourcentages de publications au Top 1% et 10% ont très peu varié par rapport à 2009-2014 (2,7% versus 3% pour les Top 1%, 18% versus 20% pour les Top 10%). Il en est de même pour le pourcentage de publications parues dans des journaux classés dans le 1er quartile des facteurs d'impact des journaux répartis par domaine (68% versus 69%). Le pourcentage de publications affichant au moins 1 collaboration internationale a légèrement augmenté (50% versus 42%), avec peu de changements géographiques (USA > Allemagne > UK > Italie > Suisse > Suède > Espagne > Belgique > Canada ...). Le partenariat avec un industriel est constant. En accord avec l'analyse de la cartographie de la recherche, la répartition des catégories thématiques comparée à celle de 2009-2014 confirme une remontée relative de la psychiatrie, de la cardiologie, de l'hématologie, de la gastro-entérologie / hépatologie. En revanche, la virologie, la chimie organique et surtout la génétique perdent du terrain en termes de nombre de publications.

En synthèse, l'analyse bibliométrique des publications des 164 responsables d'équipes de recherche en pharmacologie / sciences du médicament recensées montre :

– Une progression en volume de 13% entre les deux périodes étudiées (2009-2014 et 2015-2020)

– Des thématiques fortes de pharmacologie clinique, de pharmacocinétique pharmacogénétique, de recherche fondamentale et des domaines d'application forts en neurologie/neurosciences, maladies infectieuses, immunologie et cancer

– Relativement peu de publications communes entre équipes françaises de la discipline, mais en progression

– Une forte représentation de journaux scientifiques généralistes ou de spécialités médicales, avec une part plus modeste des journaux scientifiques de pharmacologie, de chimie et de biomatériaux

– Une très bonne visibilité moyenne des articles, une très bonne performance de publication dans les meilleurs journaux

– De très nombreuses collaborations internationales (près de 50% des articles sont cosignés avec des équipes étrangères, au premier rang desquelles les USA, suivis des pays francophones)

– Assez peu de collaborations industrielles (moins de 5% des articles)

2.2. Identification des verrous et des solutions envisageables - travaux des ateliers

a. Méthodes et modèles in silico en pharmacologie (Annexe 4)

Les approches *in silico* ne sont pas nouvelles et le terme, qui fait allusion au fait que ces méthodes reposent sur des outils informatiques, est apparu dans la littérature il y a une vingtaine d'années. Toutefois l'avènement récent des « big data » constitue une formidable opportunité, mais aussi un véritable défi pour la pharmacologie. En effet les applications potentielles pouvant profiter de l'accès à une telle masse d'information sont nombreuses, allant de l'identification de cibles aux essais cliniques *in silico*, du traitement des maladies à leur prévention (en particulier via la vaccination), et concernent aussi bien la recherche académique ou industrielle que les agences réglementaires, sans oublier les patients.

En contrepartie, la modélisation *in silico* pose de nouveaux défis méthodologiques.

Les principaux verrous :

Les méthodes in silico reposent sur des modèles supposés représenter correctement le phénomène étudié, mais qu'il est souvent difficile de choisir et valider. Les modèles mécanistes reposent sur des connaissances préalables et peuvent poser des problèmes d'identifiabilité lorsqu'ils font intervenir un grand nombre de paramètres. Il est donc souvent difficile de choisir entre plusieurs modèles, ou même plusieurs jeux de paramètres au sein d'un même modèle, lorsque ceux-ci reproduisent correctement les données observées lors de l'étape de validation. Comment alors réduire la complexité d'un modèle structurel de manière raisonnée ou à partir de quels critères ? Est-il éventuellement possible de fixer certains paramètres ?

Les méthodes d'apprentissage qui n'utilisent pas de connaissances préalables, imposent quant à elles de grands volumes de données afin d'identifier et caractériser des liens complexes entre plusieurs variables. Mais celles-ci ne sont pas toujours disponibles et de plus il faut s'assurer de leur fiabilité et de leur représentativité, ce qui peut ne pas être le cas s'il existe des biais de recueil liés par exemple à des données manquantes de manière non aléatoire. Par ailleurs dans le cas de données longitudinales, la composante dynamique du modèle est souvent mal appréhendée.

Pour contourner ces difficultés, les méthodes habituellement utilisées pour construire un modèle pharmacologique combinent ces deux approches. Elles intègrent une composante *structurelle* qui permet de prédire les cinétiques d'intérêt et une composante *statistique* qui prend en compte les différents types de variabilité. Enfin les différents niveaux d'incertitude associés au développement de ces modèles, doivent être correctement appréhendés lorsqu'on souhaite les utiliser à des fins prédictives.

Les solutions envisageables :

Apporter des réponses méthodologiques à ces questions demande une palette de compétences particulièrement vaste, en pharmacologie bien sûr, mais également dans différents champs mathématiques (modélisation numérique, statistique, probabilité). Le développement de telles interactions passe par des collaborations étroites entre ces disciplines, voire par la création d'équipes pluridisciplinaires. Soutenir la recherche académique par des appels d'offres dédiés à la pharmacométrie et en particulier à la « pharmacologie de système quantitative » (ou QSP) permettrait de susciter de telles collaborations. Des efforts devront aussi être consentis vis-à-vis de l'enseignement. Enfin, pour faire progresser la QSP, de nouveaux outils logiciels doivent être développés, de « qualité industrielle » et suffisamment simples et flexibles pour être largement utilisés.

b. <u>Prédictivité des modèles in-vitro et in-vivo (Annexe 5)</u>

Face au taux d'attrition toujours excessivement élevé dans le développement du médicament et à la Résolution du Parlement européen (2021/2784-RSP) qui invite la Commission à établir un plan d'action dans le but de supprimer des procédures impliquant des animaux vivants dans la recherche scientifique, la mise au point et l'évaluation objective de nouveaux modèles précliniques, plus prédictifs et plus respectueux du bien-être animal, deviennent cruciales et urgentes.

Le principal verrou :

Il existe des modèles in-vitro et in-vivo classiques qui sont mis en œuvre pour l'évaluation préclinique (réglementaire ou non) de l'efficacité de nouveaux candidats médicaments, de leur sélectivité d'action, de leur innocuité et au final de leur rapport bénéfice-risque. Toutefois, lors du passage à l'évaluation clinique chez l'homme, plus de 90% des molécules candidates sont abandonnées (Hay et al. *Nature Biotechnology*, 2014). Malheureusement, les informations sur les causes de ces échecs sont la propriété des promoteurs de l'étude clinique, généralement industriels, et sont rarement connues des chercheurs académiques impliqués en recherche préclinique. L'analyse, et donc l'accès, conjoint aux données précliniques et cliniques devient un point bloquant dans la recherche de meilleurs modèles précliniques pour l'évaluation des candidats-médicaments.

Il existe donc un enjeu important, et une source d'innovation potentielle, à interroger de manière objective les modèles précliniques sur leur capacité à prédire les effets désirables et indésirables des médicaments en cours d'évaluation clinique ou déjà mis sur le marché et de construire ainsi une approche rationnelle de perfectionnement de ces modèles.

Les solutions envisageables :

Il est indispensable de mettre en place un véritable plan stratégique de validation des modèles précliniques. Il s'appuiera sur l'évaluation compétitive des modèles biophysiques, cellulaires (2D, 3D, organoïdes, organes-sur-puces) et animaux quant à leurs capacités à prédire les effets cliniques chez l'homme (efficacité, effets indésirables, toxicité), leur reproductibilité pour différentes familles de molécules et indications thérapeutiques. Dans ce but, il sera nécessaire de comparer les résultats obtenus avec ces modèles aux résultats cliniques chez l'homme (données des essais cliniques d'enregistrement, d'essais cliniques post-AMM, de « vie réelle » et de pharmacovigilance). Il faut donc autoriser et simplifier l'accès par les chercheurs en pharmacologie aux données détaillées des essais cliniques d'enregistrement, aux données du SNDS et aux bases de données nationales ou internationales de pharmacovigilance.

Les compétences, modèles et cas d'usage pourront être mis en œuvre au sein de « centres d'évaluation préclinique », à l'image des « testing centers » financés par le NIH dans ce même objectif. Un objectif important sera de promouvoir et soutenir les collaborations entre les nouvelles technologies dites « organes-sur-puces » et « bioprinting » couplées avec des systèmes fluidiques pour les mesures analytiques, ainsi que l'imagerie dédiée, afin d'établir de nouveaux modèles de caractérisation et d'évaluation des candidats médicaments, en particulier dans le domaine des nanomédecines.

L'ANSM et l'Inserm soutiennent et financent le projet PREVITOX, réseau de 35 laboratoires experts, centres de pharmacovigilance (CRPV) et plateformes technologiques (iPSC, imagerie, génomique, protéomique, métabolomique...) dont l'objectif est de valider des modèles in-vitro et in-silico d'évaluation de la toxicité des médicaments, y compris du fait de susceptibilités individuelles. PREVITOX est donc une préfiguration, limitée à la toxicologie et avec de petits moyens, de la stratégie à mettre en œuvre de façon plus ambitieuse pour la pharmacologie et les sciences du médicament en général. Les BioTech, MedTech et industries du médicament seront sollicitées pour participer à des projets pré-compétitifs d'études précliniques innovantes de l'efficacité et de la toxicité de molécules candidates. L'intégration des données multi-modèles et multi-échelle par techniques d'intelligence artificielle doit également être encouragée.

c. Nanomédecine et ciblage pharmacologique (Annexe 6)

La nanomédecine et le ciblage pharmacologique visent à adresser l'agent thérapeutique (petite molécule, protéine, acides nucléiques, ARN…) préférentiellement au tissu cible et à limiter son interaction avec d'autres organes/tissus/cellules/protéines tout au long de son parcours dans l'organisme. En effet, ces interactions inopportunes peuvent être à l'origine de « zones de perte » ou d'élimination prématurée du principe actif, et surtout d'effets indésirables. La protection apportée par la vectorisation d'un principe actif (liposome, enveloppe de polymère, micelles) est donc l'art pour un principe actif de passer inaperçu au sein de l'organisme humain, particulièrement doué pour détecter et éliminer le non-soi.

La mise sur le marché de médicaments associés à une nanotechnologie, identifiés en tant que nanomédicaments, requiert de multiples évaluations de leur efficacité, de leur sélectivité d'action, de leur innocuité et de la balance bénéfice-risque qui en résulte.

En tant qu'objets complexes, les nanomédicaments ont la possibilité d'agir à différents niveaux dans l'organisme (niveau cellulaire, tissulaire…) et peuvent être sources de solutions thérapeutiques optimisées.

Les principaux verrous :

1. La répétabilité, la robustesse et la transposabilité des méthodes de préparation des nanomédicaments, notamment dans un contexte de recherche fondamentale ou d'évaluation préclinique
2. La disponibilité des matières premières de qualité GMP, et leur production selon les mêmes normes
3. L'harmonisation des méthodes qualifiées d'évaluation afin de caractériser les propriétés physico-chimiques, ainsi que les propriétés pharmacologiques *in vitro* et *in vivo*, des nanomédicaments développés. Ces méthodes visent à :
   - Caractériser les nanomédicaments de façon reproductible
   - Satisfaire aux contraintes réglementaires qui imposent d'évaluer les propriétés pharmacocinétiques du couple vecteur + principe actif. En raison de leur nature, l'évaluation de la qualité des formulations de nanomédicaments pose des défis analytiques importants par rapport aux PA seuls, en particulier liés à la séparation et à l'identification des molécules libres par rapport à la fraction encapsulée ou libérée dans le plasma. Ainsi, la sensibilité de la méthode analytique utilisée doit permettre la détection et la quantification des différentes fractions.

     Il n'existe pas de législation propre aux nanomédicaments. La FDA et l'EMA exigent que les nanomédicaments répondent aux mêmes critères de sécurité, d'efficacité et de qualité pharmaceutique que tous les autres produits pharmaceutiques.

Les solutions envisageables :

1. Développer des méthodes de production faisant appel par exemple aux techniques de microfluidique ou du cross-flow pour le contrôle de flots à petite échelle, et de permettre leur transposition.
2. Développer des méthodes de caractérisation permettant de réaliser des tests sur cellules, sphéroïdes ou organoïdes à haut-débit, de faire des mesures analytiques utilisables in situ (sondes fluorescentes, imagerie) ou externes (spectrométrie de masse, séquençage…), de faire des mesures dynamiques ...
3. Développer des concepts de validation pré-clinique pertinents comme par exemple un système modèle pour l'évaluation de la toxicité, de la distribution et de l'élimination des nanoparticules indépendamment de tout modèle de pathologie.

Le GTP propose d'utiliser la stratégie de validation rétrospective des modèles précliniques, à partir des données des phases d'évaluation clinique pré-AMM (lorsqu'elles sont accessibles) évoquées plus haut, pour améliorer la prédictivité des modèles et perfectionner les méthodes de production et de caractérisation des nanomédecines.

d. Innovations méthodologiques en recherche clinique et pharmaco-épidémiologie (Annexe 7)

La recherche traditionnelle sur le médicament ignore le plus souvent les avantages de l'utilisation secondaire des données pour la production de connaissances. L'utilisation secondaire des données, quand elle est guidée par l'expertise clinique et pharmacologique, présente pourtant des avantages considérables en termes de temps de réalisation des recherches, de production des connaissances, et de possibilités de mise en place de collaborations internationales. Le cloisonnement existant entre recherche clinique traditionnelle et recherche pharmaco-épidémiologique tient pour partie à la rareté des appels à projets translationnels combinant ces approches. Il tient aussi à des difficultés structurelles liées à la complexité de l'accès aux données en France, voire à l'impossibilité actuelle d'accès à certaines données ou connaissances pourtant peu sensibles, et à un déficit d'investissement dans les développements méthodologiques garantissant une recherche innovante, valide, et efficiente à partir des sources de données existantes.

Les principaux verrous :

1. la difficulté de localiser des sources de données de santé et les délais persistants ou croissants pour l'accès aux données,
2. l'absence de structuration et de standardisation de ces données engendrant de grandes difficultés dans leur utilisation,
3. le faible soutien au développement de solutions conceptuelles, méthodologiques et techniques aux nouvelles problématiques induites par la recherche clinique et pharmacologique elle-même, dans le cadre de la massification des informations, des connaissances et des données
4. la faiblesse de la structuration de la recherche en pharmaco-épidémiologie et pharmacovigilance en France au regard de la cartographie établie pour l'ensemble de la recherche sur le médicament.

Les solutions envisageables :

1. Élaborer et mettre à disposition une cartographie des bases de données de santé déjà existantes (et leurs modalités d'accès) (1a) et rendre obligatoire le dépôt des données obtenues dans le cadre de projets à financement public (complet ou partiel) (1b)

La mise en relation avec MonEspaceSanté est primordiale dans cette perspective afin de rejoindre en informativité le contenu des bases de données exploitées à des fins de recherches en pharmacologie dans les autres pays d'Europe, tout comme la poursuite des réflexions sur l'intégration des données d'indication dans les données de remboursement. Cette intégration a toujours été rejetée au motif d'une compromission du secret professionnel (pas de mention sur les ordonnances des indications justifiant une prescription). Cette position néfaste à l'évaluation en santé publique et néfaste à la meilleure organisation des soins (le destinataire de l'ordonnance est lui-même soumis au secret professionnel) introduit en outre une iniquité de traitement entre les patients. Pour les patients ayant des médicaments ne reconnaissant qu'une indication, l'information bien que non directement renseignée est en fait directement déductible et connue.

2. Simplifier et homogénéiser les procédures d'accès à ces données.

Cette deuxième solution, comme la première, est en ligne avec les objectifs poursuivis par le Health Data Hub. Outre le fait que la progression de ce projet est très lente, il est déjà évident que les délais d'accès aux données auxquels il devrait permettre d'aboutir seront certes plus courts mais demeureront non-compétitif sur le plan international. La réflexion sur la facilitation des démarches d'obtention d'accès et sur la réduction des temps d'accès doit donc être poursuivie. Cette poursuite est indispensable dans la perspective d'une intégration de la France avec un positionnement de leadership parmi les contributeurs au projet DARWIN-EU coordonné par l'*European Medicines Agency* et à la constitution de l'*European Health Dataspace*.

3. Recommander la mise à disposition des données sous des standards de format plus facilement exploitables, bien établis, et largement utilisés sur le plan international

Le financement insuffisant des infrastructures au cours des dernières années a conduit à un financement de la recherche par projet et opportunité au sein des équipes qui aboutit à l'élaboration de collection de données par des outils variés, sous des formats très hétérogènes et peu interopérables. L'accélération de l'utilisation secondaire de ces données pour les recherches ultérieures passe obligatoirement par une facilitation de leur exploitation. Celle-ci requiert un plan d'investissement conséquent pour des données dont la collecte a dans la très grande majorité des cas déjà fait l'objet de financements publics. Cet objectif rejoint lui aussi ceux déjà ciblés par le HDH. Pour assurer une persistance de l'effet d'investissement initial, le plan devra également conditionner à l'utilisation de ces standards de formats de données le financement public de projets ultérieurs impliquant la collecte de données de santé ou sur le médicament (et intégrer le budget nécessaire à l'équipement permettant le respect de ces formats dans les enveloppes des appels à projets).

4. Développer dans les appels à projets récurrents des axes spécifiquement dédiés à la recherche sur le développement méthodologique pour l'évaluation du médicament et à la recherche translationnelle en pharmacologie réalisant une utilisation secondaire de données ou de connaissances rassemblées dans des bases existantes

La collecte à grande échelle de données de santé utilisables secondairement implique des efforts conséquents qui nécessite des financements très importants. Cette nécessité et l'importance de cette collecte est largement reconnue, qui a conduit à développer par exemple les Programmes d'Investissements d'Avenir à cette fin. La disponibilité maintenant importante de données massives sans plan parallèle d'investissement massif dans la recherche sur le développement méthodologique et dans la formation aux méthodes innovantes aboutit à une sous-utilisation de ces données, tant quantitatives que qualitatives. Afin de tirer bénéfice des dispositifs existants, il est en particulier fondamental de favoriser dans le cadre du PIA 4 les projets qui intégreront dans le cadre de la dimension Santé Digitale, ceux proposant une mise en œuvre et une évaluation des nouvelles technologies dans le cadre du développement de l'évaluation du médicament et du développement de la recherche translationnelle en pharmacologie optimisant le recours aux sources de données et de connaissances existantes. Les investissements de cette ampleur permettraient de contribuer largement au rattrapage de compétitivité de la recherche française sur le médicament à l'international et contribueraient ainsi à favoriser l'obtention ultérieure de financements ultérieurs et de leaderships internationaux comme l'obtention d'investissements industriels sur le territoire.

5. Développer une infrastructure d'envergure nationale en recherche sur le médicament identifiant des centres, têtes de réseaux régionaux, susceptibles de développer des plateformes pharmaco-épidémiologiques, cliniques et génomiques pour le recueil de données de santé structurées, interopérables et réutilisables.

La faiblesse relative de la structuration de la recherche en pharmaco-épidémiologie et pharmacovigilance en France est un frein au développement de la recherche translationnelle sur le médicament et à l'utilisation de cette recherche translationnelle pour le développement de médicaments innovants comme pour le repositionnement précoce de médicaments commercialisés.

Le développement d'une infrastructure nationale en recherche sur le médicament permettrait de palier à cette faiblesse actuelle. Le modèle de ce développement existe à travers le réseau national F-CRIN d'infrastructure en recherche clinique labellisé par l'ANR dans le cadre également du Programme d'Investissements d'Avenir. La possibilité d'un tel mode de financement pour une action de structuration de ce type doit être envisagée.

e. Accès aux données et utilisation en pharmacologie (Annexe 8)

Les innovations thérapeutiques sont développées principalement par l'industrie pharmaceutique, et sont souvent coûteuses même lorsque le bénéfice pour le malade est marginal. Il existe une forte pression sociétale, via les associations de malades, pour accélérer la recherche et développement et l'accès précoce aux candidats médicaments innovants lorsqu'il existe des besoins non-couverts. Beaucoup d'AMM conditionnelles sont attribuées dans ce cadre, alors même que les essais de phase III n'ont pas été réalisés. En miroir, le taux d'attrition des candidats médicaments lors des phases de recherche clinique reste très élevé, y compris en phase III, alors même que certains d'entre eux pourraient être d'un rapport bénéfice-risque favorable pour certains sous-groupes de patients.

Ces deux types de situations, accès précoces avec démonstration clinique tronquée et abandon de candidats médicaments en phase clinique tardive, sont des sources potentielles d'informations pharmacologiques majeures, pouvant favoriser l'innovation thérapeutique.

Pour favoriser la recherche et l'innovation pharmacologique en France, académique ou industrielle, il est donc nécessaire de :

- Favoriser la découverte de **modulateurs de nouvelles cibles pharmacologiques** en élargissant les chimiothèques, en particulier par des chimiothèques annotées décrivant les effets constatés lors des essais précliniques ou cliniques
- Ré-évaluer les **candidats-médicaments abandonnés** en cours de développement :
    - pour cause de profil pharmacocinétique défavorable, pour un nouveau développement éventuel à l'aide d'outils de vectorisation ou de formulations galéniques modernes.
    - pour cause d'effets indésirables ou de toxicité, dans des populations ciblées peu ou pas à risque pour ces effets délétères
- **Dé-risquer la R&D française** avant transfert du public vers le privé, ou de la biotech française vers la big pharma (rarement française), entre autres en favorisant les partenariats public-privé pour le partage des bases de données.
- **Faciliter l'accès** de pharmacologues experts dûment autorisés **aux entrepôts de données** pour la recherche sur le médicament
- Augmenter la **qualité prédictive des études précliniques** au moyen des nouvelles technologies : analyse par IA des données massives des dossiers précliniques et cliniques d'un grand nombre de candidats médicaments pour identifier les conditions de fiabilité des résultats précliniques ; comparaison des résultats précliniques et cliniques avec les résultats obtenus sur des modèles humains in vitro (organoïdes, organes-sur-puces, etc.)
- Anticiper la tendance vers les **essais cliniques de type « n=1 »** en intégrant le suivi des patients en vie réelle (c'est-à-dire l'analyse conjointe de données d'essais cliniques et de données observationnelles), pour construire le savoir sur l'efficacité et les effets indésirables dans la population « rejointe », avec une révision possible des autorisations et/ou des indications

Les verrous :

Les données d'intérêt pharmacologique sont souvent difficiles d'accès, pour des causes variées :

- Fragmentation entre de multiples acteurs publics et privés
- Sentiment de propriété des données de la part des acteurs publics (frein psychologique)
- Mauvaise qualité des données, absence d'interopérabilité
- Absence de financement pour la collecte, la curation et la mise à disposition des données de santé dans la plupart des organismes publics (Agences, hôpitaux) ou financés par l'assurance maladie (médecine de ville, hospitalisation privée)
- Difficultés réglementaires, techniques et sémantiques pour la mise en commun de données

- Faible nombre de professionnels formés à la science de la donnée pour la mise en qualité et l'exploitation des données massives

Les voies d'amélioration :

(i) Pour répondre aux problématiques induites par la recherche clinique et pharmacologique :

- soutenir le développement d'innovations conceptuelles, méthodologiques et techniques : living systematic reviews et méta-analyses, living guidelines, « registered reports », open science, etc.
- accélérer la production, la synthèse et la dissémination des preuves sur l'efficacité, la sécurité et les facteurs modifiant l'effet des traitements, afin de favoriser le transfert clinique rapide des résultats probants de la recherche clinique et pharmacologique.

(ii) Sources de données de santé :

- Établir une cartographie des données de santé utilisables à des fins de recherche, y compris pour des analyses secondaires, incluant le descriptif des conditions et procédures d'accès ; en plus du Health Data Hub (y compris le SNDS) et des entrepôts de données hospitaliers, dont c'est la vocation, la recherche en pharmacologie et sciences du médicament gagnerait un avantage compétitif (ou réduirait un handicap compétitif, selon les pays) à obtenir des autorisations d'accès, sécurisé et respectueux de la réglementation, aux bases de données de cohortes nationales de patients gérées par des Agences indépendantes (ANSM, ABM, etc.), ainsi qu'à terme à « Mon Espace Santé », ce qui nécessitera des moyens, voire des incitations financières.
- Inciter au partage des données déposées auprès des structures publiques par les industriels, notamment celles des dossiers précliniques et cliniques d'enregistrement ; la période est opportune avec l'initiative DARWIN EU de l'EMA visant à partager ce type de données avec les agences réglementaires des états membres ; ouvrir l'accès, sécurisé et respectueux de la réglementation, de DARWIN EU aux chercheurs européens, sur projets dont l'instruction pourrait revenir aux agences nationales par exemple, leur donnerait également un avantage compétitif ; à défaut, si un accord des états membres sur ce point est difficile à obtenir, il serait important que les chercheurs français puissent accéder aux dossiers d'enregistrement des anciens et nouveaux médicaments, déposés à l'ANSM
- Créer un portail recensant les expertises méthodologiques, notamment en méta-analyse, modèles prédictifs, designs spécifiques de pharmaco-épidémiologie, statistiques, etc.
- Identifier des centres, têtes de réseaux régionaux, susceptibles de développer des plateformes pharmaco-épidémiologiques, cliniques et génomiques pour le recueil et/ou la mise en forme de données de santé structurées, interopérables et réutilisables.
- Favoriser l'utilisation d'applications de type smartphone pour le recueil de données par et pour les patients, et le recours aux jumeaux numériques en pré-et post AMM

(iii) Structuration des données sources :

- Inciter les producteurs de données de santé à recueillir des données de santé structurées, interopérables et réutilisables (FAIR data). Le gouvernement a récemment lancé un plan numérique ambitieux pour une meilleure prise en charge des patients, à travers la création de « Mon Espace Santé » et le lancement du programme « Ségur Usage Numérique en Établissements de Santé » (SUN-ES) pour « amener l'ensemble des établissements sanitaires – quels que soient leur statut, leur taille et leur activité – vers un plus grand niveau de maturité de leur système d'information, nécessaire pour assurer une meilleure prise en charge des patients grâce au partage sécurisé de leurs

données » ; ce plan numérique en santé représente une opportunité unique pour la recherche française en santé en général, et en pharmacologie / sciences du médicament en particulier, à condition que le partage des données de santé, après pseudonymisation ou anonymisation et dans le respect de la réglementation, puisse également bénéficier aux chercheurs.

- Créer une plateforme de dépôt des résultats d'essais précliniques ou cliniques et d'études pharmaco-épidémiologiques, menés par des équipes académiques sur des financements publics, afin de recueillir aussi bien les résultats négatifs que positifs, et les données non publiées, dans le respect des contraintes réglementaires.
- Etablir un modèle économique pour accéder de façon fluide aux données, moyennant une contribution financière.

(iv) Prise en compte de la recherche en Pharmacologie / Sciences du Médicament dans la stratégie numérique en Santé

- Favoriser le développement de bases de données non-cliniques, en parallèle des bases de données cliniques ; le GTP recommande entre autre la création d'un centre (et d'une base de données) de pharmacovigilance / réactovigilance animale, collectant et exploitant les effets indésirables (en particulier graves) constatés lors de procédures expérimentales sur des modèles animaux, mais aussi les effets indésirables des médicaments vétérinaires en utilisation courante ; il s'agit de fournir d'une part des outils d'amélioration continue des conditions d'expérimentation animale dans le respect des principes 3R et d'autre part de rechercher des EIG spécifiques à certaines espèces animales pour favoriser la compréhension de leurs mécanismes d'action et améliorer leurs conditions d'utilisation ; c'est enfin une opportunité de repositionnement de certains médicaments vétérinaires dans des pathologies homologues ou différentes chez l'homme.
- Créer une structure publique aidant les chercheurs à identifier les sources de données réutilisables pour la recherche, leur nature, qualités et inconvénients et les procédures d'accès

2.3. Autres voies d'amélioration de la recherche en pharmacologie / sciences du médicament

a. Les compétences et la formation

- Mettre en place des ateliers de formation continue dans les domaines de la pharmacologie fondamentale, translationnelle et clinique, pour favoriser une culture pharmacologique commune (niveau basique) ainsi que la diffusion des connaissances et compétences les plus récentes (niveau expert), entre autres à travers l'école d'été de l'innovation de l'INSERM
- Favoriser une formation commune de base pour favoriser la collaboration entre pharmacologues, spécialistes de modélisation numérique, de statistiques ou de probabilités, et développeurs de logiciels. En particulier, proposer des formations spécifiques à la science des données de santé pour les chercheurs en santé et des formations à la santé et la pharmacologie pour des « data scientists » spécialisés
- Favoriser l'émergence de masters transdisciplinaires
- Adapter les formations à l'essor des approches exploratoires intensives : data mining, données massives, etc.
- Renforcer/mettre en place des modules de formation universitaire sur :
    - Les entreprises et les partenariats public/privé
    - La méthodologie pour intégrer les groupes internationaux collaborations/guidelines/normes)

- Proposer des bourses de mobilité, en particulier de mobilité sortante vers les pays à forte innovation thérapeutique pour des doctorants ou post-doctorants formés en France

b. L'organisation de la stratégie de recherche nationale par les chercheurs

- Établir une cartographie nationale des expertises méthodologiques et techniques en pharmacologie et sciences du médicament
- Établir une liste d'experts de chacune des sciences du médicament et des méthodologies et techniques associées susceptibles d'aider les chercheurs académiques ou le secteur privé de l'innovation thérapeutique
- Favoriser la collaboration entre disciplines (pharmacologues, spécialistes de modélisation numérique, de statistiques ou de probabilités, développeurs de logiciels)
- Transformer des plateformes technologiques innovantes (modèles de culture 2D, 3 D, organs-on-chips, modèles animaux, formulation galénique, etc.), internes ou locales, en testing centers de pharmacologie préclinique à vocation nationale, ouvertes aux chercheurs académiques comme aux entreprises
- Dans le domaine des nanomédicaments, établir des standards de caractérisation et d'évaluation et inciter au partage des connaissances et des méthodes (avec l'aide et selon le modèle de l'European Technology Platform Nanomedicine (ETPN) et de la Société Française de Nanomédecine)
- Développer la recherche sur les problématiques méthodologiques induites par la recherche clinique (recherche sur la recherche clinique)
- Inciter au développement de nouveaux logiciels de pharmacométrie libres, fiables et facilement utilisables (Package sous langage R ou python)

c. L'accompagnement par les tutelles, dans le cadre du ''Plan d'investissement pour l'innovation en santé''

- Soutenir la création :
    - de consortiums de recherche multidisciplinaires, académiques mais aussi public-privé pour soutenir la recherche et l'innovation nationale en pharmacologie.
    - d'un réseau de plateformes pour la recherche et le développement pharmacologique préclinique
    - d'une infrastructure nationale en pharmaco-épidémiologie avec des plateformes de proximité
    - d'une biobanque nationale d'échantillons annotés de patients présentant des effets indésirables graves, en lien avec le réseau des centres de pharmacovigilance (CRPV)
- Financer la recherche en pharmacologie / sciences du médicament, en particulier celle visant à améliorer les concepts, outils et modèles de la recherche préclinique et le transfert incrémental des résultats de la recherche fondamentale vers la recherche clinique. Cette recherche méthodologique, indispensable pour faire évoluer les paradigmes, est en effet très peu éligible au PIA dans sa configuration actuelle ou aux appels à projets européens, de l'ANR ou de la DGOS (PRT, etc.), qui sont tous très finalisés.
- Faire évoluer le GT Pharmacologie vers une structure plus opérationnelle au sein de l'Agence de l'innovation en santé pour accompagner la mise en œuvre des actions proposées

2.4. Les recommandations du groupe de travail

a. La feuille de route pour les acteurs de la discipline

a.1 Créer un consortium national d'expertise et de transfert

Identifier les laboratoires et infrastructures pouvant rejoindre un **« consortium national d'expertise et de technologies innovantes en pharmacologie, pharmaco-épidémiologie et autres sciences du médicament »**, fonctionnant en réseau. Un cahier des charges sera établi avec pour objectif de :

- développer et rendre compétitive la recherche interdisciplinaire en pharmacologie, pharmaco-toxicologie, pharmaco-épidémiologie et autres sciences du médicament
- travailler en lien direct avec les agences chargées de la sécurité des médicaments (ANSM, EMA)
- développer des partenariats innovants avec les HealthTech et les grands groupes industriels du médicament et du diagnostic, en particulier français.

a.2 Créer les conditions favorables à la recherche en pharmacologie et sciences du médicament

Développer des **solutions conceptuelles, méthodologiques et techniques** pour pallier les limites méthodologiques actuelles et favoriser le développement de médicaments innovants, diminuer le taux d'attrition entre recherche préclinique et clinique et favoriser le décloisonnement entre secteur public et secteur privé. Ces solutions innovantes permettront d'évaluer les capacités prédictives des modèles précliniques, dans le respect des principes 3R, en faisant le lien entre les données précliniques (médicaments humains) ou précliniques et cliniques (médicaments vétérinaires) et les données de pharmacovigilance (y compris plans de gestion de risque).

a.3 Former aux sciences du médicament

Favoriser la **formation continue** sur la recherche et l'innovation en pharmacologie/sciences du médicament : école d'été de l'INSERM, ateliers de formation conjoints entre EPST (ex. CNRS/INSERM) et avec les universités.

Proposer une formation de base à la pharmacologie dans les enseignements technologiques, notamment dans les sciences des données.

a.4 Promouvoir et faciliter la maturation et la valorisation

Faire converger les projets innovants en pharmacologie identifiés par les OTT (SATT et filiales de valorisation des ONR) et nécessitant une maturation vers une **structure spécialisée à créer** (cf. ci-dessous) réunissant les expertises nécessaires, interlocutrice privilégiée des chercheurs, industriels du médicament, du diagnostic et des sociétés de biotechnologies.

b. Les recommandations aux tutelles

b.1 Réseaux nationaux de recherche en pharmacologie et science du médicament

Le groupe de travail estime nécessaire, pour la compétitivité de la recherche et développement française sur le médicament, de mettre en place deux structures nationales en réseau :

1. Une structure de recherche et développement préclinique capable de répondre aux besoins académiques et industriels d'expertise et d'outils innovants pour l'évaluation préclinique de la pharmacocinétique, de l'efficacité et de la toxicité de candidats-médicaments ou de médicaments ayant obtenu l'AMM et en projet de repositionnement.
   Cette structure s'appuiera sur le **« consortium national d'expertise et de technologies innovantes en pharmacologie, pharmaco-épidémiologie et autres sciences du médicament »** décrit plus haut. La structuration pourrait être de type GIS regroupant les laboratoires partenaires, avec une gouvernance collégiale et élue, couplé à une US pour la gestion administrative et financière. Cette structure comprendra :
   - Un réseau multidisciplinaire d'experts en pharmacologie/sciences du médicament, toxicologie et pharmaco-épidémiologie capables d'échanger avec les institutions et les agences réglementaires et de conseiller les industriels et les équipes de recherche impliqués dans l'innovation thérapeutique
   - Un réseau de laboratoires de recherche développeurs (ou adopteurs précoces) de technologies innovantes en pharmacologie (in silico, in vivo, in vitro y compris organoïdes et organoïdes-sur-puces), respectueux des principes 3R et prêts à transférer leurs modèles et compétences.
   - Un réseau de plateformes techniques ou méthodologiques, existantes ou dont la création et la labellisation seront favorisées, qui sera sollicité en fonction des besoins de maturation des projets : déclinaison en pharmacologie de la génomique, protéomique, métabolomique, cohortes, biobanques, imagerie, intelligence artificielle, pharmaco-épidémiologie, etc.

2. Un Réseau d'Analyse de Données Observationnelles sur le Médicament (**RADOM**) regroupant des compétences en pharmaco-épidémiologie, pharmacovigilance et science des données de vie réelle (RWD), s'appuyant en particulier sur :
   - Un réseau de pharmaco-épidémiologie, à créer
   - Une biobanque nationale d'échantillons biologiques annotés de patients avec effets indésirables graves (EIG), en lien avec les centres de pharmacovigilance (CRPV) et les centres de ressources biologiques locaux ; cette biobanque, à créer, aura donc une structure fédérale mais des procédures communes de prélèvement, préparation et conservation des échantillons, ainsi qu'un catalogue commun qui permettra aux chercheurs de réunir des échantillons y compris rares (collectés dans la France entière), par exemple pour la recherche des mécanismes d'action toxique pour un type d'EIG particulier
   - Les bases de données de pharmacovigilance existantes
   - La cohorte Constance
   - Les entrepôts de données des établissements de santé

Ces structures nationales seront complémentaires de structures existantes (F-CRIN, réseau national des CIC, REACTING, Health Data Hub, etc.) et viendront compléter la chaîne de recherche, développement et transfert clinique des médicaments à l'échelle nationale, sans redondance.

Elles s'intègreront parfaitement dans l'écosystème d'innovation en santé, les plans France-Relance, Santé-Innovation 2030 et les Stratégies Nationales d'Accélération (avec en particulier les PEPR « Maladies Infectieuses Emergentes », « Biothérapies-Bioproduction » et « Santé Numérique »), ainsi qu'avec l'institut C3R. En particulier, elles participeront à la stratégie d'accélération de la bioproduction, pour atteindre l'objectif du Plan France Relance de 20 biomédicaments produits en France.

b.2 Accès aux données pharmacologiques et toxicologiques des dossiers d'AMM

Un enjeu important pour alimenter la recherche et développement sur le médicament est de permettre aux chercheurs d'accéder aux données pharmacologiques et toxicologiques des dossiers soumis par les firmes pharmaceutiques aux agences règlementaires afin d'obtenir des autorisations de mise sur le marché (dossiers d'AMM), de même que toutes les données entrant dans l'espace DARWIN EU. Cette proposition s'inscrit plus globalement dans une politique d'accès facilité aux données de santé pour la recherche académique. Cet accès pourra se faire par l'intermédiaire d'experts pharmacologues mandatés par les agences du médicament (l'ANSM en France), sous condition d'instruction des projets par, et avec l'accord de, ces agences. Cette initiative sera relayée à l'échelle européenne par l'European Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT) et à travers elle par les sociétés nationales de pharmacologie des états membres. Cet accès aux données permettra l'amélioration de la prédictivité des modèles précliniques et leur validation rétrospective à partir des données des phases d'évaluation clinique pré-AMM, afin de réduire le taux d'attrition des candidats-médicaments en phases cliniques.

Appliquée aux nanomédicaments, cette même analyse rétrospective des données pré-cliniques et cliniques d'enregistrement permettra également d'améliorer la prédictivité des modèles pré-cliniques utilisés pour évaluer leur toxicité, et en particulier la distribution et l'élimination de leurs composants nanoparticulaires, indépendamment de tout modèle de pathologie, et par conséquent de perfectionner les méthodes de production de ces nanomédicaments.

b.3 Soutien financier à la recherche en pharmacologie et science du médicament

Pour assurer la transformation et le ressourcement de la recherche en pharmacologie et science du médicament, le groupe de travail recommande d'établir un programme pluri-annuel de soutien à la recherche en pharmacologie et science du médicament, permettant de financer :

- l'innovation conceptuelle, technologique et organisationnelle (y compris la création de consortiums assurant la continuité du développement préclinique des médicaments) et les projets d'envergure
- la formation de jeunes chercheurs à travers des bourses de mobilité sortante vers les pays à forte innovation thérapeutique pour des doctorants ou post-doctorants formés en France.

Annexe 1

Liste des 164 équipes de recherche identifiées par les ITMO et le GT comme étant dans le champ de la pharmacologie et des sciences du médicament.

type_labo	numero_labo	nom_directeur	prenom_directeur	libelle_labo_fr	nom_responsable_equipe/groupe	prenom_responsable_equipe	email_resp_equipe	libelle_equipe_fr	ITMO Equipe
U	UMR 955 Inserm	**BOCZKOWSKI**	**JORGE BERNARDO**	INSTITUT MONDOR DE RECHERCHE BIOMEDICALE - IMRB	**GHALEH** **TISSIER**	**BIJAN** **RENAUD**	bijan.ghaleh@inserm.fr renaud.tissier@vet-alfort.fr	PHYSIOPATHOLOGIE ET PHARMACOLOGIE DES INSUFFISANCES CORONAIRE ET CARDIAQUE	Technologie pour la santé
U	UMR 987 Inserm	**BOUHASSIRA**	**DIDIER**	Physiopathologie et pharmacologie clinique de la douleur	**BOUHASSIRA**	**DIDIER**	didier.bouhassira@inserm.fr	Laboratoire Physiopathologie et Pharmacologie clinique de la Douleur - LPPD	Neurosciences
U	UMR/ERL1268 Inserm UMR8038 CNRS	**MITEVA LEULLIOT**	**MARIA NICOLAS**	Unité Cibles thérapeutiques et Conception de Médicaments - CiTCom	**MITEVA VIDAL**	**MARIA MICHEL**	maria.miteva@univ-paris-diderot.fr / michel.vidal@parisdescartes.fr	CHIMIE MÉDICINALE ET RECHERCHE TRANSLATIONNELLE	Technologie pour la santé
U	UMR 1286 Inserm	**DUBUQUOY**	**LAURENT**	INSTITUT DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE SUR L'INFLAMMATION - INFINITE	**CHAVATTE BETBEDER CARPENTIER**	**PHILIPPE DIDIER RODOLPHE**	philippe.chavatte@univ-lille2.fr betbederdidier985@gmail.com rodolphe.carpentier@univ-lille.fr	INNOVATION THERAPEUTIQUE CIBLANT L'INFLAMMATION	PMN
U	UMR 996 Inserm	**BACHELERIE**	**FRANCOISE**	INFLAMMATION, CHIMIOKINES ET IMMUNOPATHOLOGIE	**PALLARDY**	**MARC**	marc.pallardy@u-psud.fr	ALLERGIE, IMMUNOTOXICOLOGIE ET IMMUNOPATHOLOGIE	Technologie pour la santé
					BACHELERIE	**FRANCOISE**	francoise.bachelerie@u-psud.fr	IMMUNOREGULATION, CHIMIOKINES ET PERSISTANCE VIRALE	I3M
					PERLEMUTER	**GABRIEL**	gabriel.perlemuter@aphp.fr.	Le Microbiome dans la physiopathologie hépatique : de la susceptibilité au traitement	PMN
U	UMR 1241 Inserm	**CLEMENT**	**BRUNO**	Nutrition, métabolismes et cancer - NuMeCan	**LOYER**	**PASCAL**	pascal.loyer@univ-rennes1.fr	TGTC: Signalisation TGFβ , Homéostasie du Glutathion & Thérapies Innovantes dans le Cancer	PMN
					FROMENTY	**BERNARD**	bernard.fromenty@inserm.fr	EXPRES: STRESS EXOGENE/ENDOGENE ET REPONSES PATHOLOGIQUES DANS LES MALADIES HEPATO-GASTRO-INTESTINALES	PMN
U	UMR 1008 Inserm	**SIEPMANN**	**JUERGEN**	MEDICAMENTS ET BIOMATERIAUX A LIBERATION CONTROLEE	**SIEPMANN**	**JUERGEN**	juergen.siepmann@univ-lille2.fr	Advanced Drug Delivery Systems	Technologie pour la santé
U	UMR 1267 Inserm UMR 8258 CNRS	**MIGNET**	**NATHALIE**	UNITE DE TECHNOLOGIES CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES POUR LA SANTE UTCBS	**MIGNET**	**NATHALIE**	nathalie.mignet@parisdescartes.fr	VECTEURS POUR L'IMAGERIE MOLECULAIRE ET LA THERAPIE CIBLEE	Technologie pour la santé
					BEDIOUI	**FETHI**	fethi.bedioui@chimie-paristech.fr	SYNTHESE,ELECTROCHIMIE,IMAGERIE ET SYSTEMES ANALYTIQUES POUR LE DIAGNOSTIC	Technologie pour la santé
					ESCRIOU	**VIRGINIE**	virginie.escriou@parisdescartes.fr	Biothérapies par vectorisation d'acides nucléiques	Technologie pour la santé

U	UMR 1138 Inserm	**ZUCMAN-ROSSI**	**JESSICA**	CENTRE DE RECHERCHE DES CORDELIERS	**BEHAR-COHEN**	**FRANCINE**	francine.behar@gmail.com	Physiopathology of ocular diseases: Therapeutic innovations	Cancer
					KROEMER	**GUIDO**	kroemer@igr.fr	Metabolisme, cancer, immunité	Cancer
					LAURENT-PUIG	**Pierre**	Pierre.Laurent-Puig@univ-paris5.fr	MEDECINE PERSONNALISEE, PHARMACOGENOMIQUE ET OPTIMISATION THERAPEUTIQUE (MEPOT)	Cancer
					ZUCMAN-ROSSI	**JESSICA**	jessica.zucman-rossi@inserm.fr	GENOMIQUE FONCTIONNELLE DES TUMEURS SOLIDES	Cancer
					SUSIN	**SATOS**	santos.susin@crc.jussieu.fr	MORT CELLULAIRE PROGRAMMEE ET RESISTANCE AUX MEDICAMENTS DANS LES HEMOPATHIES MALIGNES	Cancer
					LACROIX-DESMAZES	**Sebastien**	sebastien.lacroix-desmazes@crc.jussieu.fr	IMMUNOPATHOLOGIE ET IMMUNOINTERVENTION THERAPEUTIQUE	I3M
U	UMR 1037 Inserm	**FAVRE**	**GILLES**	CENTRE DE RECHERCHE EN CANCEROLOGIE DE TOULOUSE (CRCT)	**CHATELUT**	**ETIENNE**	etienne.chatelut@inserm.fr	Individualisation des doses des médicaments anticancéreux	Cancer
					POIROT	**MARC**	poirot.marc@claudiusregaud.fr	METABOLISME DU CHOLESTEROL ET INNOVATION THERAPEUTIQUE	Technologie pour la santé
U	UMR 1297	**LANGIN**	**DOMINIQUE**	Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires - I2MC	**SENARD** **GALES**	**JEAN MICHEL** **CELINE**	jean-michel.senard@univ-tlse3.fr celine.gales@inserm.fr	Déterminants moléculaires et cliniques de l'architecture cardiaque (ARCHI-CARD)	PMN
U	UMR 1048 Inserm UMR 5070 CNRS	**VALET**	**PHILIPPE**	RESTORE	**VALET** **DRAY**	**Philippe** **Cedric**	philippe.valet@inserm.fr	Metabolic interplay and age-related loss of function	PMN
U	UMR 1220 Inserm	**VERGNOLLE**	**NATHALIE**	Institut de Recherche en Santé Digestive - IRSD	**VERGNOLLE**	**NATHALIE**	nathalie.vergnolle@inserm.fr	Signaux proteolytiques dans l'intestin	PMN
					DIETRICH	**GILLES**	gilles.dietrich@inserm.fr	Physiopathologie de l'axe instestin-cerveau	PMN
U	UMR 1059 Inserm	**VICO-POUGET**	**LAURENCE**	SANTE INGENIERIE BIOLOGIE ST-ETIENNE (SAINBIOSE)	**MISMETTI**	**PATRICK**	mismetti@univ-st-etienne.fr	DYSFONCTIONNEMENT VASCULAIRE ET DE L'HEMOSTASE	Technologie pour la santé
U	UMR 1066 Inserm UMR 6021 CNRS	**SAULNIER**	**PATRICK**	MINT - MICRO ET NANOMEDECINES TRANSLATIONNELLES	**SAULNIER** **ROGER** **CLERE**	**PATRICK** **Emilie** **NICOLAS**	patrick.saulnier@univ-angers.fr emilie.roger@univ-angers.fr nicolas.clere@univ-angers.fr	MINT - MICRO ET NANOMEDECINES TRANSLATIONNELLES	Technologie pour la santé
U	UMR 1070 Inserm	**MARCHAND**	**SANDRINE**	PHARMACOLOGIE DES ANTI-INFECTIEUX	**MARCHAND**	**SANDRINE**	Sandrine.Marchand@univ-poitiers.fr william.couet@univ-poitiers.fr	PHARMACOLOGIE DES ANTI-INFECTIEUX ET ANTIBIORESISTANCE	Technologie pour la santé
U	UMR 1179 Inserm	**GARCIA**	**LUIS** **luis.garcia@uvsq.fr**	Handicap Neuromusculaire : Physiopathologie, Biothérapie et Pharmacologie appliquées	**GOYENVALLE**	**AURELIE**	aurelie.goyenvalle@inserm.fr	Biothérapie des maladies neuromusculaires	Technologie pour la santé
U	UMR 1100 Inserm	**SI TAHAR**	**MUSTAPHA** **si-tahar@univ-tours.fr**	PATHOLOGIES RESPIRATOIRES : PROTEOLYSE ET AEROSOLTHERAPIE	**HEUZE VOURC'H**	**NATHALIE**	nathalie.vourch@univ-tours.fr	Innovations technologiques et thérapeutiques pour le traitement inhalé des pathologies respiratoires	Technologie pour la santé & PMN

	UMR 1124 Inserm	**BAROUKI**	**ROBERT**	ToxIcité environnementale, cibles thérapeutiques, signalisation cellulaire et biomarqueurs	**SCHNEIDER**	**BENOIT**	benoit.schneider@parisdescartes.fr	Cellules souches, signalisation et prions	BMSV
					CHARBONNIER LEFEBVRE	**FREDERIC SUZIE**	frederic.charbonnier@parisdescartes.fr	DEGENERESCENCE ET PLASTICITE DU SYSTEME LOCOMOTEUR	BCDE
					FORGEZ SEGAL	**PATRICIA EVELYNE**	patricia.forgez@inserm.fr evelyne.segal-bendirdjian@inserm.fr	HOMEOSTASIE CELLULAIRE ET CANCER	Cancer
					ESTAQUIER MAMMAMO	**JEROME FABRIZIO**	estaquier@yahoo.fr fabrizio.mammano@inserm.fr	PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MORT CELLULAIRE DANS LES RELATIONS HOTES-PATHOGENES	I3M
					NOBLE	**FLORENCE**	florence.noble@parisdescartes.fr	PHARMACOLOGIE ET THERAPIES DES ADDICTIONS	Technologie pour la santé
U	UMR 1085 Inserm	**SAMSON**	**MICHEL**	IRSET - institut de recherhce en santé, environnement et travail	**FARDEL**	**OLIVIER**	olivier.fardel@univ-rennes1.fr	CONTAMINANTS ENVIRONNEMENTAUX ET BARRIERE PULMONAIRE (ECPB)	Sante Publique
					SMAGULOVA	**FATIMA**	fatima.smagulova@univ-rennes1.fr	ATIP-AVENIR : MEIOSE, EPIGENETIQUE ET REPRODUCTION (MER)	GGB
					LAGADIC-GOSSMAN	**DOMINIQUE**	dominique.lagadic@univ-rennes1.fr	STRESS, MEMBRANE ET SIGNALISATION (SMS)	Sante Publique
U	UMR 1127 Inserm UMR 7225 CNRS	**BRICE**	**ALEXIS**	INSTITUT DU CERVEAU ET DE LA MOELLE EPINIERE - ICM	**CARTIER**	**NATHALIE**	nathalie.cartier@inserm.fr	Thérapie Génique	Technologie pour la santé
U	UMR 1016 Inserm UMR 8104 CNRS	**NIEDERGANG**	**FLORENCE**	Institut Cochin	**JOCKERS**	**RALF**	ralf.jockers@inserm.fr	Functional Pharmacology and Pathophysiology of Membrane Receptors	Technologie pour la santé
					BERLIOZ-TORRENT **EMILIANI**	**CLARISSE** **STEPHANE**	clarisse.berlioz@inserm.fr stephane.emiliani@inserm.fr	Interaction hôte-virus	I3M
					LAVAZEC	**CATHERINE**	catherine.lavazec@inserm.fr	Biologie de la transmission de Plasmodium	I3M
U	UMR 1144 Inserm	**LAPLANCHE**	**JEAN-LOUIS**	Optimisation Thérapeutique en Neuropsychopharmacologie-OteN	**BELLIVIER**	**FRANK**	frank.bellivier@inserm.fr	BIOMARQUEURS DE LA RECHUTE ET De LA REPONSE AUX TRAITEMENTS DANS LeS ADDICTIONS eT LES TROUBLES DE L'HUMEUR	Neurosciences
					DECLEVES	**XAVIER**	xavier.decleves@univ-paris5.fr	PHYSIOPATHOLOGIE ET CIBLES THERAPEUTIQUES DE LA BARRIERE HEMATO-ENCEPHALIQUE	Technologie pour la santé
					MEGARBANE	**Bruno**	bruno.megarbane@lrb.ap-hop-paris.fr	MECANISMES DE TOXICITE ET OPTIMISATION THERAPEUTIQUE DES PSYCHOTROPES	Technologie pour la santé

U	UMR 1164 Inserm UMR 8256 CNRS	**FRIGUET**	**BERTRAND**	IPBS / Adaptation biologique et vieillissement	**AGBULUT**	**Onnik**	onnik.agbulut@upmc.fr	Cellules Souches, Physiopathologie Cardiovasculaire et Biothérapies	Technologie pour la santé
					EL AMRI	**Chahrazade**	chahrazade.el_amri@sorbonne-universite.fr	Vieillissement cellulaire et inflammation	BCDE
					VINCENT LIMON	**Pierre ISABELLE**	pierre.vincent@sorbonne-universite.fr	Dynamique de la signalisation intracellulaire et cibles thérapeutiques	BCDE
U	UMR 1177 Inserm	**DEPREZ**	**BENOIT**	M2SV : MEDICAMENTS ET MOLECULES POUR AGIR SUR LES SYSTEMES VIVANTS	**DEPREZ**	**BENOIT**	benoit.deprez@univ-lille2.fr	M2SV : MEDICAMENTS ET MOLECULES POUR AGIR SUR LES SYSTEMES VIVANTS	BMSV
	UMR 1194 Inserm	**SARDET**	**CLAUDE**	INSTITUT DE RECHERCHE EN CANCEROLOGIE DE MONTPELLIER	**MARTINEAU**	**PIERRE**	Pierre.Martineau@valdorel.fnclcc.fr	CIBLAGE ET CRIBLAGE FONCTIONNEL DU CANCER	Technologie pour la santé / Cancer
					BONNEFOY	**NATHALIE**	nathalie.bonnefoy@inserm.fr	Immunité et Cancer	Cancer
					COLINGE	**JACQQUES**	jacques.colinge@inserm.fr	Cancer, bioinformatics and systems biology	Cancer
					MARAVER	**ANTONIO**	antonio.maraver@inserm.fr	Oncogneic pathways in lung cancer	Cancer
					GONGORA	**CELINE**	celine.gongora@inserm.fr	Resistance aux medicaments et nouveaux traitements anticancéreux	Cancer
					JULIEN	**ERIC**	eric.julien@inserm.fr	CHROMATIN SIGNALING AND CANCER	Cancer
					CAVAILLES BALAGUER	**VINCENT Patrick**	vincent.cavailles@inserm.fr patrick.balaguer@inserm.fr	Hormone signaling and cancer	Cancer
U	UMR 1212 Inserm UMR 5320 CNRS	**BARTHELEMY**	**PHILIPPE**	ARNA : régulations naturelle et artificielle	**BARTHELEMY**	**PHILIPPE**	philippe.barthelemy@inserm.fr	CHEMBIOPHARM: Molecular and supramolecular chemistry of nucleic acid for health	Technologie pour la santé
					GABELICA	**VALERIE**	valerie.gabelica@inserm.fr	BALI : Biophysics, analytics and ligands	Technologie pour la santé
U	UMR 1229 Inserm	**GUICHEUX**	**JEROME**	REGENERATIVE MEDICINE AND SKELETON - RMES	**GUICHEUX**	**JEROME**	jerome.guicheux@univ-nantes.fr	SKELETAL PHYSIOPATHOLOGY AND JOINT REGENERATIVE MEDICINE (REJOINT)	Technologie pour la santé
					WEISS	**PIERRE**	pierre.weiss@univ-nantes.fr	REGENERATIVE MEDICINE OF BONE TISSUES (REGOS)	Technologie pour la santé
U	UMR 1248 Inserm	**MARQUET**	**PIERRE**	PHARMACOLOGIE ET TRANSPLANTATION	**MARQUET**	**PIERRE**	pierre.marquet@unilim.fr	PHARMACOLOGIE et TRANSPLANTATION	Technologie pour la santé
U	UMR 1261 Inserm	**BOLLA**	**JEAN-MICHEL**	MEMBRANES ET CIBLES THERAPEUTIQUES	**BOLLA**	**JEAN-MICHEL**	jean-michel.bolla@univ-amu.fr	MEMBRANES ET CIBLES THERAPEUTIQUES	Technologie pour la santé

U	UMR 1096 Inserm	**RICHARD**	**VINCENT**	ENDOTHELIUM, VALVULOPATHIES ET INSUFFISANCE CARDIAQUE - ENVI	**RICHARD**	**VINCENT**	vincent.richard@inserm.fr	Nouvelles cibles pharmacologiques de la protection endothéliale et de l'insuffisance cardiaque	PMN
U	UMR 1063 Inserm	**ANDRIANTSITOHAINA**	**RAMAROSON**	Stress oxydant et pathologies métaboliques	**ANDRIANTSITOHAINA**	**RAMAROSON**	ramaroson.andriantsitohaina@univ-angers.fr	Stress oxydant et pathologies métaboliques	PMN
U	UMR 999 Inserm	**HUMBERT**	**MARC**	Hypertension Pulmonaire : Physiopathologie et nouvellesThérapies	**GUIGNABERT**	**CHRISTOPHE**	christophe.guignabert@inserm.fr	Dysfonction endothéliale & Innovation thérapeutique	PMN
U	UMR 1140 Inserm	**GAUSSEM**	**PASCALE**	Innovations Thérapeutiques en Hémostase - ITHEM	**GAUSSEM**	**PASCALE**	pascale.gaussem@parisdescartes.fr	Innovations Thérapeutiques en Hémostase	PMN
U	UMR 970 Inserm	**BOULANGER**	**CHANTAL**	Paris - Centre De Recherche Cardiovasculaire	**HULOT**	**JEAN-SEBASTIEN**	jean-sebastien.hulot@aphp.fr.	Biologie et pharmacologie de l'insuffisance cardiaque	PMN
U	UMR 1125 Inserm	**BOISSIER**	**MARIE-CHRISTOPHE**	Physiopathologie, cibles et thérapies de la Polyarthrite rhumatoïde	**BOISSIER**	**MARIE-CHRISTOPHE**	marie-christophe.boissier@avc.aphp.fr	Physiopathologie, cibles et thérapies de la Polyarthrite rhumatoïde	PMN
U	UMR 1172 Inserm	**BUEE**	**Luc**	Lille Neurosciences & Cognition	**BORDET**	**REGIS**	regis.bordet@inserm.fr	Troubles cognitifs degeneratifs et vasculaires	Neuro
U	UMR 1141 Inserm	**GRESSENS**	**PIERRE**	NEURODIDEROT : Maladies neurodéveloppementales et neurovasculaires	**GRESSENS**	**Pierre**	pierre.gressens@inserm.fr	Homéostasie gliale, neuroinflammation et neuroprotection	Neuro
					Boespflug-Tanguy	**Odile**	odile.boespflug-tanguy@aphp.fr	Dysfonctionnements cellulaires des anomalies du neurodéveloppement	Neuro
					DELCLAUX MATROT (IR)	**Christophe Boris**	christophe.delclaux@aphp.fr boris.matrot@inserm.fr	Nouveaux outils pour le traitement des données physiologiques dans les troubles précoces du développement neurologique Plateform Nemo Clinics	Neuro
					TOURNIER-LASSERVE	**ELISABETH**	elisabeth.tournier-lasserve@inserm.fr	Maladies cérébro-vasculaires, génomique, imagerie et médecine personnalisée	Neuro
U	UMR 1084 Inserm	**JABER**	**MOHAMED**	Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques	**SOLINAS**	**MARCELLO**	marcello.solinas@univ-poitiers.fr	Neurobiologie et Neuropharmacologie de l'Addiction	Neuro
U	UMR 1118 Inserm	**DUPUIS**	**LUC**	Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence-MCPN	**DUPUIS**	**LUC**	luc.dupuis@inserm.fr	Characterization of the neural pathways involved in ALS symptoms	Neuro
					LOEFFLER	**Jean Philippe**	loeffler@unistra.fr	Characterization of the peripheral alterations in ALS and DFT withe a focus on the neuromuscular juncions	Neuro
U	UMR 1119 Inserm	**MENSAH-NYAGAN**	**AYIKOE-GUY**	Biopathologie de la myeline, neuroprotection et stratégies thérapeutiques	**MENSAH-NYAGAN**	**AYIKOE-GUY**	gmensah@unistra.fr	Biopathologie de la myeline, neuroprotection et stratégies thérapeutiques	Neuro
U	UMR 1107 Inserm	**DALLEL**	**RADHOUANE**	NEURO-DOL	**ARDID**	**DENIS**	Denis.ARDID@uca.fr denis.ardid@udamail.fr	Pharmacologie fondamentale et clinique de la douleur	Neuro

U	UMR 1068 Inserm UMR 7258 CNRS	**BORG**	**JEAN PAUL**	CRCM	**CHAMES**	**PATRICK**	patrick.chames@univ-amu.fr	Anticorps Thérapeutiques et Immunociblage	Cancer
					GINESTIER **GUASCH**	**CHRISTOPHE** **GERALDINE**	christophe.ginestier@inserm.fr geraldine.guasch-grangeon@inserm.fr	Cellules souches épithéliales et cancer	Cancer
					COLLETTE **MORELLI**	**YVES** **XAVIER**	yves.collette@inserm.fr xavier.morelli@inserm.fr	Biologie Structurale et Chimie-biologie Intégrée (structure-based drug design)	Cancer
U	UMR 1209 Inserm UMR 5309 CNRS	**HAINAUT**	**PIERRE**	INSTITUT POUR L'AVANCEE DES BIOSCIENCES	**GUILLUY** **LAFANACHERE**	**CHRISTOPHE** **LAURENCE**	christophe.guilluy@inserm.fr laurence.lafanechere@univ-grenoble-alpes.fr	REGULATION ET PHARMACOLOGIE DU CYTOSQUELETTE	BCDE
					BOTTE	**CYRILLE**	cyrille.botte@univ-grenoble-alpes.fr	Apicolipid: Biogenèse membranaire de la Malaria et la Toxoplasmose	I3M
					COLL	**JEAN-LUC**	Jean-Luc.Coll@univ-grenoble-alpes.fr	CIBLES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES DES CANCERS	Technologie pour la santé
U	UMR 1219 Inserm	**DEBETTE**	**STEPHANIE**	Bordeaux population health research center	**PARIENTE**	**ANTOINE**	Antoine.pariente@u-bordeaux.fr	Medicament et santé des populations	Santé publique
U	UMR 1018 Inserm	**FALISSARD**	**BRUNO**	Centre de Recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP)	**GARDIER**	**ALAIN**	alain.gardier@u-psud.fr	MOODS, dépression plasticité et résistance aux antidépresseurs	Santé publique
					TUBERT BITTER	**PASCALE**	pascale.tubert@inserm.fr	Biostatistique en grande dimension pour la sécurité des médicaments et la génomique (HiDiBiostat)	Santé publique
					GUILLEMOT	**FABIEN**	didier.guillemot@inserm.fr	Echappement aux anti-infectieux et pharmacoepidemiologie	Santé publique
U	UMR 1027 Inserm	**DELPIERRE**	**CYRILLE**	Centre d'Epidemiologie et de Recherche en Santé des Populations de Toulouse - CERPOP	**LAPEYRE-MESTRE**	**MARYSE**	maryse.lapeyre-mestre@univ-tlse3.fr	Pharmaco-épidémiologie, évaluation de l'utilisation et du risque médicamenteux	Santé publique
U	UMR 1136 Inserm	**CARRAT**	**FABRICE**	Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique - IPLESP	**KATLAMA**	**CHRISTINE**	christine.katlama@psl.aphp.fr	Stratégies thérapeutiques contre l'infection VIH et les maladies virales associées	I3M-Sante Publique
					TUBACH	**FLORENCE**	florence.tubach@aphp.fr	Pharmacoépidémiologie et évaluation des soins	Santé publique
U	UMR 1137 Inserm	**DENAMUR**	**ERICK**	Infection, antimicrobiens, modélisation, évolution - IAME	**MENTRE** **GUEDJ**	**FRANCE** **JEREMIE**	france.mentre@inserm.fr jeremie.guedj@inserm.fr	Modélisation biostatistique, pharmacométrie et investigation clinique dans les maladies infectieuses	I3M-Sante Publique
U	UMR 1139 Inserm	**FOURNIER**	**THIERRY**	PHYSIOPATHOLOGIE ET PHARMACOTOXICOLOGIE PLACENTAIRE HUMAINE - MICROBIOTE PRE ET POSTNATAL	**FOURNIER**	**THIERRY**	thierry.fournier@parisdescartes.fr	PHYSIOPATHOLOGIE ET PHARMACOTOXICOLOGIE PLACENTAIRE HUMAINE - MICROBIOTE PRE ET POSTNATAL	BCDE
U	UMR 1038 Inserm	**FAUVARQUE-MARRAS**	**MARIE-ODILE**	Biologie et Biotechnologies pour la Santé	**GIDROL**	**XAVIER**	xavier.gidrol@cea.fr	Biomicrotechnology and functional genomics - BIOMICS	Technologie pour la santé
	UMR 1289 Inserm UPR 8241 CNRS	**BOUSSEKSOU**	**AZZEDINE**	LCC: laboratoire de Chimie de Coordination	**BENOIT-VICAL**	**FRANCOISE**	Francoise.Vical@inserm.fr	Nouvelles molécules antipaludiques et approches pharmacologiques ERL/UMR 1289 Inserm au 1er janvier 2021	Technologie pour la santé
	UMR CNRS 5558 /INRIA	**GOUY**	**MANOLO**	LBBE-Dept de Biostatistiques et modélisation pour la santé et l'environnement	**GUEYFFIER**	**FRANCOIS**	francois.gueyffier@univ-lyon1.fr	EMET: evaluation et modélisation des effets thérapeutiques	Santé publique

EA	EA 7323 Paris 5	**TRELUYER**	**JEAN MARC**	Pharmacologie et évaluation des thérapeutiques chez l'enfant et la femme enceinte	**TRELUYER**	**JEAN MARC**	jmarc.treluyer@gmail.com	Pharmacologie et évaluation des thérapeutiques chez l'enfant et la femme enceinte	Santé publique
EA	UMR 1085 Inserm-EHESP	**SAMSON**	**MICHEL**	Institut de recherche en santé, environnement et travail - Irset	**OGER** **LAVIOLLE**	**EMMANUEL** **BRUNO**	emmanuel.oger@chu-rennes.fr bruno.laviolle@chu-rennes.fr	Recherche en pharmacoépidémiologie et recours aux soins (REPERES) Equipe "Variabilité et risques de l'exposition aux médicaments "	Santé publique
	UMR CNRS 5247	**DUMY**	**PASCAL**	Institut des Biomolécules Max Mousseron - IBMM			ibmm-direction@univ-montp1.fr		
U	UMR 1146 Inserm UMR 7371 CNRS	**BRIDAL**	**LAURIE**	Laboratoire d'Imagerie Biomédicale -LIB	**TAULIER**	**NICOLAS**	nicolas.taulier@upmc.fr	Biophysique des nanosystèmes	Technologies pour la santé
U	UMR 1052 Inserm UMR 5286 CNRS	**MEHLEN**	**PATRICK**	CRCL - LYON	**DUMONTET**	**CHARLES**	charles.dumontet@inserm.fr	Onco-pharmacologie, Anticorps Anticancer	Cancer
U	UMR 1087 Inserm UMR 6291 CNRS	**REDON**	**RICHARD**	Institut du thorax - Nantes	**DE WAARD**	**MICHEL**	michel.dewaard@univ-nantes.fr	Heart failure and pharmacological approaches Ion channels and cardiopathies	PMN
U	UMR 1091 Inserm UMR 7277 CNRS	**NOSELLI**	**STEPHANE**	Institut de Biologie Valrose (iBV)	**GOUZE**	**ELVIRE**	gouze@unice.fr	Development of biotherapies for skeletal dysplasia start-up TherAchon	
U	UMR 1019 Inserm UMR 9017 CNRS	**DUBUISSON**	**JEAN**	Centre d'infection et d'immunité de Lille (CIIL)	**BRODIN**	**PRISCILLE**	priscille.brodin@inserm.fr	Chemical genomics of intrecallular mycobacteria	I3M
					HARTKOORN	**RUBEN**	ruben.hartkoorn@inserm.fr	Chemical biology of antibiotics	I3M
U	UMR 1130 Inserm UMR 8246 CNRS	**CHNEIWEISS**	**HERVE**	Neuroscience Paris Seine - IBPS	**BETANCUR** **GAUTRON**	**CATALINA** **SOPHIE**	catalina.betancur@upmc.fr sophie.gautron@sorbonne-universite.fr	Neurobiologie des maladies psychiatriques	Neurosciences
U	UMR 1191 Inserm UMR 5203 CNRS	**PIN**	**Jean Philippe**	Institut Genomique Fonctionnelle - IGF	**GRANIER**	**SEBASTIEN**	sebastien.granier@igf.cnrs.fr	PHARMACOLOGIE ET BIOLOGIE STRUCTURALE DES PROTÉINES MEMBRANAIRES	BMSV
					BOURINET	**EMMANUEL**	emmanuel.bourinet@igf.cnrs.fr	Dynamique cellulaire des canaux calciques et nociception.	Neurosciences
	UMR CNRS 5280	**MORELL**	**CHRISTOPH**	Institut des sciences analytiques ENS - Lyon	**KRIMM**	**ISABELLE**	isabelle.krimm@univ-lyon1.fr	drug design, architecture fonctionnelle des proteines	
	UMR CNRS 8002	**WASZAK**	**FLORIAN**	Integrative Neuroscience & Cognition Center	**TZAVARA** **&** **GIROS**	**Eleni** **&** **Bruno**	eleni.tzavara@inserm.fr	Pathophysiology of Psychiatric Disorders	Neursosciences

	UMR CNRS 8601 Paris	**MICCOIN**	**LAURENT**	Laboratoire de chimie et biochimie pharmacologiques et toxicologiques - Paris	**ACHER**	**FRANCINE**	francine.acher@parisdescartes.fr	Biological Chemistry	
					HERBEUVAL	**JEAN PHILIPPE**	jean-philippe.Herbeuval@parisdescartes.fr	Chemistry and Biology	
					MICCOIN	**LAURENT**	laurent.micouin@parisdescartes.fr	Chemistry towards life sciences	
	UMR CNRS 7199 Illkirch	**REMY**	**JEAN SERGE**	Laboratoire de Conception et Application de Molécules Bioactives (CAMB)	**WAGNER**	**ALAIN**	alwag@unistra.fr	Equipe BFC: Systèmes Chimiques fonctionnels	
					VANDAMME **ANTON**	**THIERRY** **NICOLAS**	vandamme@unistra.fr nanton@unistra.fr	Equipe Biogalénique	
	UMR CNRS 7369 Reims	**MARTINY**	**LAURENT**	MEDyC Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire	**DEDIEU** **BREZILLON**	**STEPHANE** **STEPHANE**	stephane.dedieu@univ-reims.fr stephane.brezillon@univ-reims.fr	Matrice extracellulaire, Cancer et Cibles thérapeutiques	Cancer
	UMR CNRS 7257 Marseille	**BOURNE**	**YVES**	**Architecture et fonction des macromolécules biologiques (AFMB)**	**CANARD**	**BRUNO**	Bruno.Canard@afmb.univ-mrs.fr	Réplicases Virales : Structure Mécanisme et Drug-Design	
	UMR CNRS 7275 Sophia Antipolis	**NAHON**	**JEAN LOUIS**	Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire - IPMC	**HEURTEAUX**	**CATHERINE**	heurteaux@ipmc.cnrs.fr	Neuropeptides, Pathologies Cérébrales et Thérapeutiques	Neurosciences
					DOUGUET	**DOMINIQUE**	douguet@ipmc.cnrs.fr	Chemo-informatics & structural bioinformatics	
					MUS-VETEAU **LALLI**	**ISABELLE** **ENZO**	mus-veteau@ipmc.cnrs.fr lalli@ipmc.cnrs.fr	Mécanismes de régulation de l'expression génique en physiopathologie	Neurosciences
					DEMOLOMBE	**SOPHIE**	demolombe@ipmc.cnrs.fr		
					LINGUEGLIA	**ERIC**	lingueglia@ipmc.cnrs.fr	Canaux ioniques et douleur	Neurosciences
	UMR CNRS 5235 MONTPELLIER	**LUFTALLA**	**GEORGES**	Laboratory of pathogen host interaction (LPHI)	**UZE**	**GILLES**	gilles.uze@umontpellier.fr	Récepteurs de ytokinines et signalisation	

	UMR CNRS9004 MONTPELLIER	**MESNARD**	**JEAN-MICHEL**	Institut de Recherche en Infectiologie de Montpellier (IRIM)	**BRODOLIN**	**KONSTANTIN**	konstantin.brodolin@irim.cnrs.fr	Enzymes bactériennes et résistance aux antibiotiques	
					KREMER	**LAURENT**	laurent.kremer@irim.cnrs.fr	Pathogénie mycobactérienne et nouvelles cibles thérapeutiques	
	UMR CNRS 5237 MONTPELLIER	**DEBANT**	**ANNE**	Centre de Recherche en Biologie cellulaire de Montpellier (CRBM)	**BOISGUERIN**	**PRISCA**	prisca.boisguerin@@crbm.cnrs.fr	Vecteurs peptidiques pour la délivrance thérapeutique	
	UMR CNRS 5007 LYON	**BRIANCON**	**STEPHANIE**	LAGEPP-Génie Pharmaceutique	**LOLLO**	**GIOVANNA**	Giovanna.lollo@univ-lyon1.fr	Génie Pharmaceutique	
	UMR CNRS 5287 BORDEAUX	**CAZALETS**	**JEAN-RENE**	Institut de Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine	**CADOR**	**MARTINE**	martine.cador@u-bordeaux.fr	Neuropsychopharmacology of Addiction	Neurosciences
	UMR CNRS 9197 GIF SUR YVETTE	**ROUYER**	**FRANCOIS**	Institut des Neurosciences Paris-Saclay	**HERVE**	**DANIEL**	herve.daniel@u-psud.fr	Pharmacologie & biochimie de la synapse	Neurosciences
					RUAT	**MARTIAL**	ruat@inaf.cnrs-gif.fr	Transduction du Signal et Neuropharmacologie développementale	Neurosciences
	UMR CNRS 9199 FONTENAY AUX ROSES	**BROUILLET**	**EMMANUEL**	Laboratoire des Maladies Neurodégénératives: mécanismes, thérapies, imagerie	**DHENAIN**	**MARC**	marc.dhenain@cea.fr	Maladie d'Alzheimer et vieillissement cérébral : modélisation, imagerie, biomarqueurs, évaluations thérapeutiques	Neurosciences
					DUCONGE	**FREDERIC**	frederic.duconge@cea.fr	Development of aptamers for research, imaging and therapy of neurodegenerative diseases	Neurosciences
					BEMELMANS	**ALEXIS**	alexis.bemelmans@cea.fr	Biothérapies et modélisation par transfert de gène des maladies neurodégénératives	Neurosciences
					HANTRAYE	**PHILIPPE**	philippe.hantraye@cea.fr	Nouvelles stratégies thérapeutiques dans les maladies neurodégénératives	Neurosciences
	UMR CNRS 8612 PARIS-SUD	**TAVERNA**	**MYRIAM**	Institut Galien Paris-Sud	**PONCHEL**	**GILLES**	gilles.ponchel@universite-paris-saclay.fr	Amélioration du passage des barrières par les molécules biologiquement actives	
					NICOLAS	**JULIEN**	julien.nicolas@universite-paris-saclay.fr	Nanomédicaments pour le traitement de maladies graves	
					FATTAL	**ELIAS**	elias.fattal@universite-paris-saclay.fr	Ingénierie particulaire et cellulaire à visée thérapeutique	

	UPR4301 CNRS Orléans	**JAKAB TOTH**	**EVA**	Centre de biophysique moléculaire (CBM)	**PICHON** **BARIL**	**CHANTAL** **PATRICK**	Chantal.pichon@cnrs-orleans.fr patrick.baril@cnrs-orleans.fr	Thérapies innovantes et nanomédecine	
	UMR7200 CNRS Strasbourg	**ROGNAN**	**DIDIER**	Laboratoire d'Innovation therapeutique	**FROSSARD**	**NELLY**	nelly.frossard@unistra.fr	Pharmacologie de l'inflammation	
	UMR7242 CNRS Strasbourg	**GALZI**	**JEAN LUC**	BSC/BIOTECHNOLOGIE ET SIGNALISATION CELLULAIRE	**MULLER**	**SYLVIANE**	sylviane.muller@unistra.fr		
					SCHALK	**ISABELLE**	schalk@unistra.fr	Metaux et microorganismes: biologie, chimie et applications	
					SIMONIN	**FREEDERIC**	frederic.simonin@unistra.fr	RCPGs: DOULEUR ET INFLAMMATION	
					ZUBER	**GUY**	zuber@unistra.fr	Intervention chemobiologique	
	UMR5089 CNRS Toulouse	**GIRARD** **NEYROLLES**	**JEAN PHILIPPE** **OLIVIER**	INSTITUT de PHARMACOLOGIE et de BIOLOGIE STRUCTURALE (IPBS) caractérisation de nouvelles cibles thérapeutiques dans les domaines du cancer, de l'infection et de l'inflammation olivier.neyrolles@ipbs.fr	**MOUREY**	**LIONEL**	lionel.mourey@ipbs.fr	Biophysique structurale	
					MARIDONNEAU-PARINI	**ISABELLE**	Isabelle.Maridonneau-Parini@ipbs.fr	Migration et différenciation des phagocytes	
	UMR 7338	**LEGALLAIS**	**Cecile**	BMBI - Biomechanics and Bioengineering,	**LECLERC**	**Eric**	eric.leclerc@utc.fr		
	UMR CNRS 8601 PARIS	**MICOUIN**	**LAURENT**	Laboratoire de Chimie et Biochimie pharmacologiques et toxicologiques	**ACHER**	**FRANCINE**	francine.acher@parisdescartes.fr	Pharmacochimie des récepteurs et des transporteurs des α-aminoacides	Neurosciences
	UMR CNRS 7051 MARSEILLE	**KHRESTCHATISKY**	**MICHEL**	Institut de neurophysiopathologie (INP)	**OUAFIK**	**L'HOUCINE**	lhoucine.OUAFIK@univ-amu.fr	Angiogenèse, invasivité et micro-environnement	
					KHRESTCHATISKY	**MICHEL**	Michel.KHRESTCHATISKY@univ-amu.fr	BHE et Neuroinflammation	
					KOVACIC **PEYROT**	**HERVE** **VINCENT**	herve.kovacic@univ-amu.fr vincent.peyrot@univ-amu.fr	Cytosquelette et neurophysiopathologie	

	Institut des Sciences du Vivant -- CEA Saclay	**TARAN**	**FREDERIC**	Département Medicaments & Technologies pour la sante Service de Chimie Bio-organique et de Marquage : SCBM	**CINTRAT**	**JEAN CHRISTOPHE**	jean-christophe.cintrat@cea.fr	chimie bioorganique et marquage, criblage de chimiothèques	
		SERVENT	**DENIS**	Service d'Ingenierie moléculaire pour la Santé: SIMoS	**GILLET**	**Daniel**	daniel.gillet@cea.fr	Laboratoire de toxinologie moléculaire et biotechnologies	
U	1281 / CEA	**LEBON**	**VINCENT**	BioMaps – Laboratoire d'Imagerie Biomédicale Multimodale Paris Saclay	**TOURNIER** IR CEA	**NICOLAS**	nicolas.tournier@cea.fr Vincent.LEBON@cea.fr	Neuroimagerie pharmacologique	
					TRUILLET	**CHARLES**	Charles.TRUILLET@cea.fr	Imagerie en cancerologie	
U	1207 /IRD U190	**De LAMBALLERIE**	**XAVIER**	UVE - Unite des virus émergents	**COUTARD**	**BRUNO**	bruno.coutard@univ-amu.f	Emergence des Pathologies Virales »	
	INRIA SACLAY/ CMAP Polytechnique	**LAVIELLE**	**MARC**	CMAP - Equipe Xpop	**LAVIELLE**	**MARC**	Marc.Lavielle@inria.fr	Modèles de population en sciences de la vie	
	ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE	**BOUSQUET-MELOU**	**ALAIN**	INTHERES - Innovations Thérapeutiques et Résistances	**BOUSQUET-MELOU**	**ALAIN**	a.bousquet-melou@envt.fr	Pharmacologie des antibiotiques vétérinaires et humains	
					GANDIA	**PEGGY**	gandia.p@chu-toulouse.fr	Thérapeutiques individualisées	
	EA7501 - ERL CNRS 7001	**PAINTAUD**	**GILLES**	Groupe Innovation et Ciblage Cellulaire -GICC	**PAINTAUD**	**GILLES**	gilles.paintaud@univ-tours.fr	Pharmacologie des Anticorps Thérapeutiques Chez l'Homme	
	EA7280	**DURIF**	**FRANCK**	Neuro-Psycho-pharmacologie des systèmes dopaminergiques sous-corticaux	**DURIF**	**FRANCK**	fdurif@chu-clermontferrand.fr.	Neuro-Psycho-pharmacologie des systèmes dopaminergiques sous-corticaux	Neurosciences

Livre blanc sur la recherche pharmacologique en France

Groupe de travail de l'ITMO Technologies pour la santé

Annexe 2

Analyse du questionnaire « innovation en pharmacologie » aux directeurs d'unité, ou responsables d'équipe ou de thématique ayant une activité de recherche en pharmacologie/ sciences du médicament

A. IDENTIFICATION DU LABORATOIRE OU DE L'EQUIPE

1) Quel est le nom de votre laboratoire ou équipe ?

2) Quel est le nom et le n° de l'unité de recherche à laquelle appartient votre laboratoire ou équipe ?

3) Quelles sont les tutelles de votre laboratoire ou équipe (université, EPST, autres) ?

UNIVERSITE : 95 équipes

EPST :
INSERM : 67 équipes
CNRS : 48 équipes
CEA : 4 équipes
INRAE : 3 équipes
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE : 4 équipes (dont 1 à Alfort, 2 à Toulouse et 1 à Nantes)

AUTRES :
CHU : 6 équipes + APHP 1 équipe
INSTITUT PAOLI CALMETTE (Centre de Lutte Contre le Cancer à Marseille) : 4 équipes
ICM (Institut du Cancer de Montpellier) : 2 équipes
CENTRE LEON BERARD (Centre de Lutte contre le Cancer à Lyon): 1 équipe
INSTITUT JOLIOT CURIE (Centre de Lutte contre le Cancer à Paris) : 1 équipe
SERVICE SANTE DES ARMEES : 1 équipe
INSTITUT PASTEUR LILLE : 1 équipe
IDEX ? : 1 équipe

VILLES
Angers : 1
Compiègne : 1
Grenoble : 2

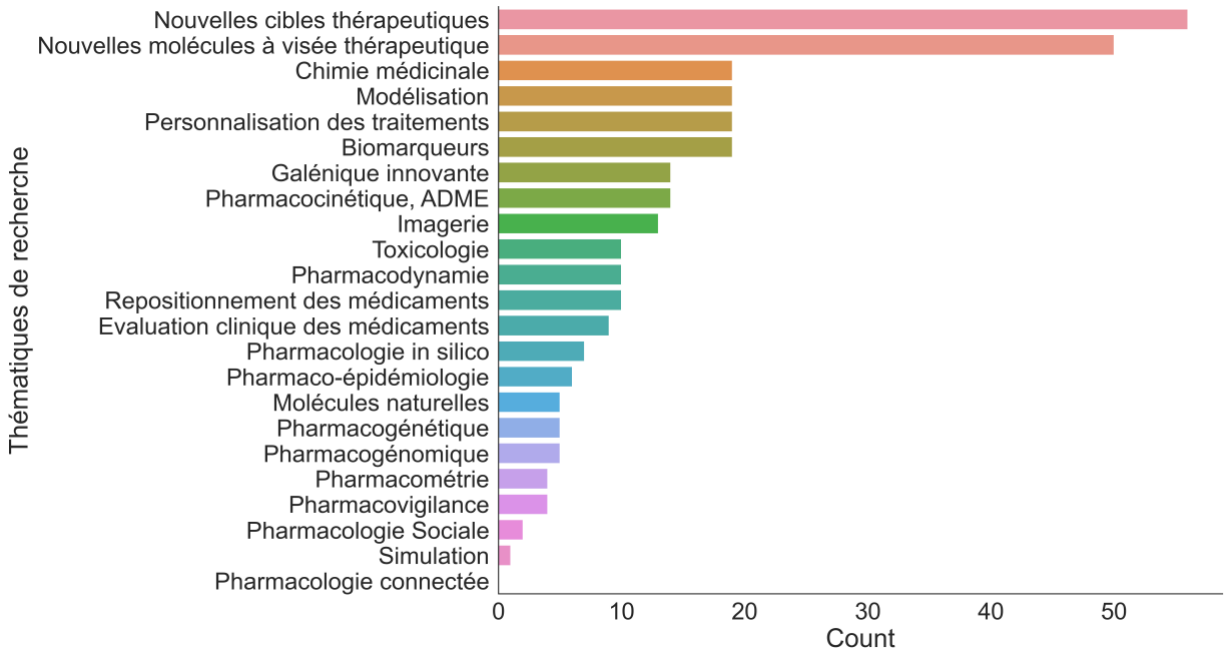
Lille : 4
Limoges : 1
Lyon : 2
Marseille : 6
Montpellier : 4
Nantes : 2
Nice : 4
Paris : 37
(dont 18 Université de Paris, 12 Paris-Saclay, 6 Université de la Sorbonne, 1 Paris-Est Créteil)
Poitiers : 1
Reims : 1
Rennes : 4
Strasbourg : 6
Toulouse : 11
Tours : 3
Versailles : 2

B. DOMAINES DE RECHERCHE EN PHARMACOLOGIE

4) Indiquez votre thématique de recherche pharmacologique en sélectionnant 3 mots-clés principaux dans la liste ci-après.

Cochez la ou les réponses :

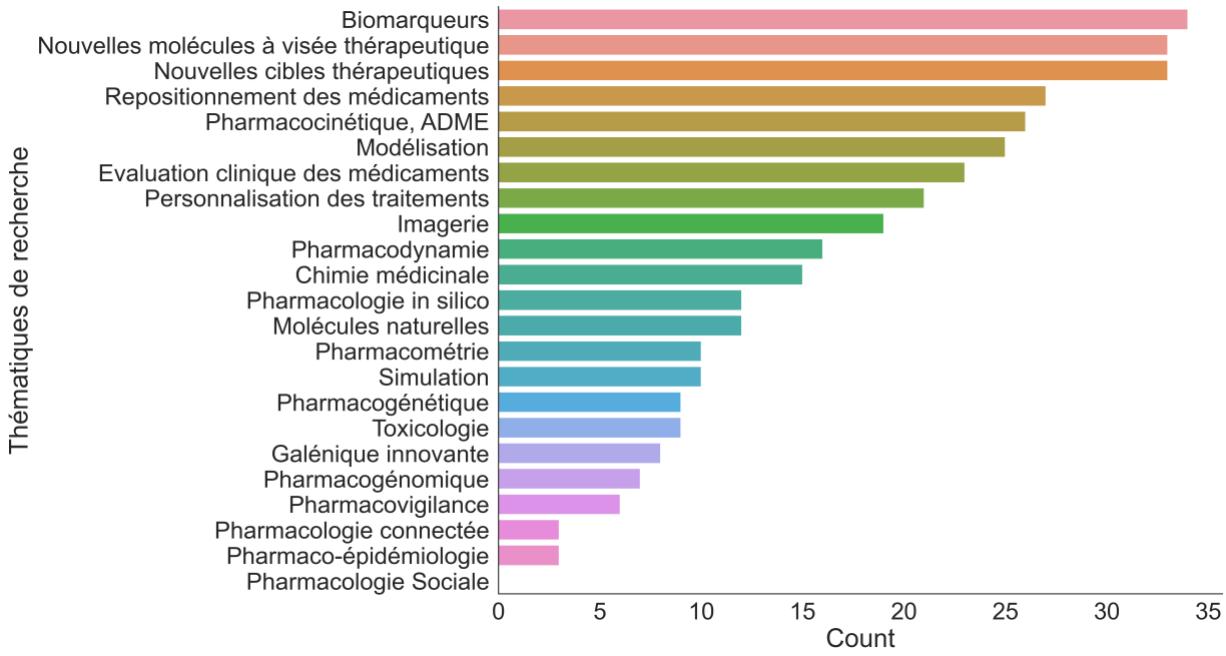
- ☐ Pharmacocinétique, ADME
- ☐ Pharmacogénétique
- ☐ Pharmacodynamie
- ☐ Pharmacogénomique
- ☐ Pharmacométrie
- ☐ Modélisation
- ☐ Simulation
- ☐ Toxicologie
- ☐ Galénique innovante
- ☐ Chimie médicinale
- ☐ Molécules naturelles
- ☐ Pharmacologie in silico (chimie théorique, essais in silico, intelligence artificielle, etc.)
- ☐ Imagerie
- ☐ Biomarqueurs
- ☐ Personnalisation des traitements
- ☐ Pharmacologie connectée
- ☐ Pharmacovigilance
- ☐ Pharmaco-épidémiologie
- ☐ Pharmacologie Sociale
- ☐ Repositionnement des médicaments
- ☐ Nouvelles cibles thérapeutiques
- ☐ Nouvelles molécules à visée thérapeutique
- ☐ Evaluation clinique des médicaments



5) <u>Précisez votre thématique de recherche pharmacologique en sélectionnant des mots-clés secondaires (nombre illimité) dans la liste ci-après.</u>

Cochez la ou les réponses :

- ☐ Pharmacocinétique, ADME
- ☐ Pharmacogénétique
- ☐ Pharmacodynamie
- ☐ Pharmacogénomique
- ☐ Pharmacométrie
- ☐ Modélisation
- ☐ Simulation
- ☐ Toxicologie
- ☐ Galénique innovante
- ☐ Chimie médicinale
- ☐ Molécules naturelles
- ☐ Pharmacologie in silico (chimie théorique, essais in silico, intelligence artificielle, etc.)
- ☐ Imagerie
- ☐ Biomarqueurs
- ☐ Personnalisation des traitements
- ☐ Pharmacologie connectée
- ☐ Pharmacovigilance
- ☐ Pharmaco-épidémiologie
- ☐ Pharmacologie Sociale
- ☐ Drug repurposing
- ☐ Nouvelles cibles thérapeutiques
- ☐ Nouvelles molécules à visée thérapeutique
- ☐ Evaluation clinique des médicaments



*Note - Pharmacologie in silico = Pharmacologie in silico (chimie théorique, essais in silico, intelligence artificielle, etc.)

6) Précisez votre thématique de recherche pharmacologique en indiquant des mots-clés qui ne seraient pas présents dans la liste précédente.

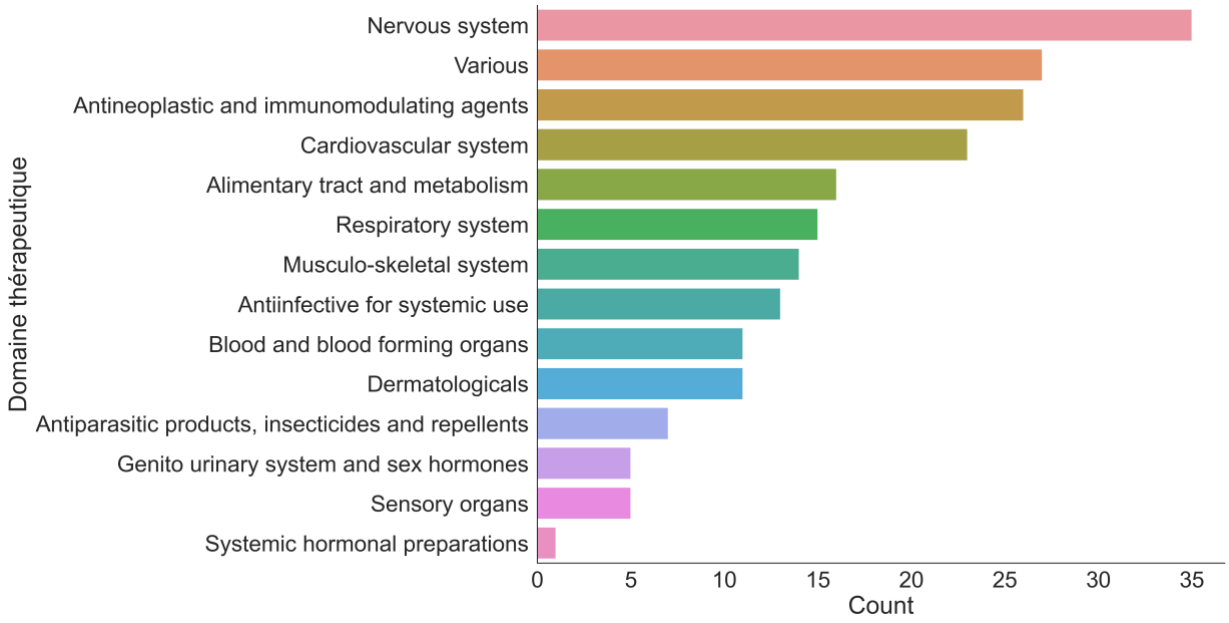
Analyse littérale → plus de 100 termes différents, parfois incluables dans les rubriques proposées (ex. « drug delivery » ou « vectorisation » dans galénique innovante), parfois liés au domaine d'application (ex. « anti-infectieux », « cibles bactériennes », « neuropsychopharmacologie ») ou aux modèles utilisés (ex. « modèles précliniques », « organoïdes ») abordés dans les questions suivantes. En dehors de l'identification plus précise du champ de recherche de chaque équipe, aucune analyse agrégée n'a pu être faite de ces réponses.

7) Veuillez indiquer le ou les domaines d'application thérapeutique de vos recherches en fonction du code ATC ci-après (choix unique ou multiple). Si vous ne savez pas quoi cocher, cochez « various » et détaillez plus bas.

Cochez la ou les réponses :

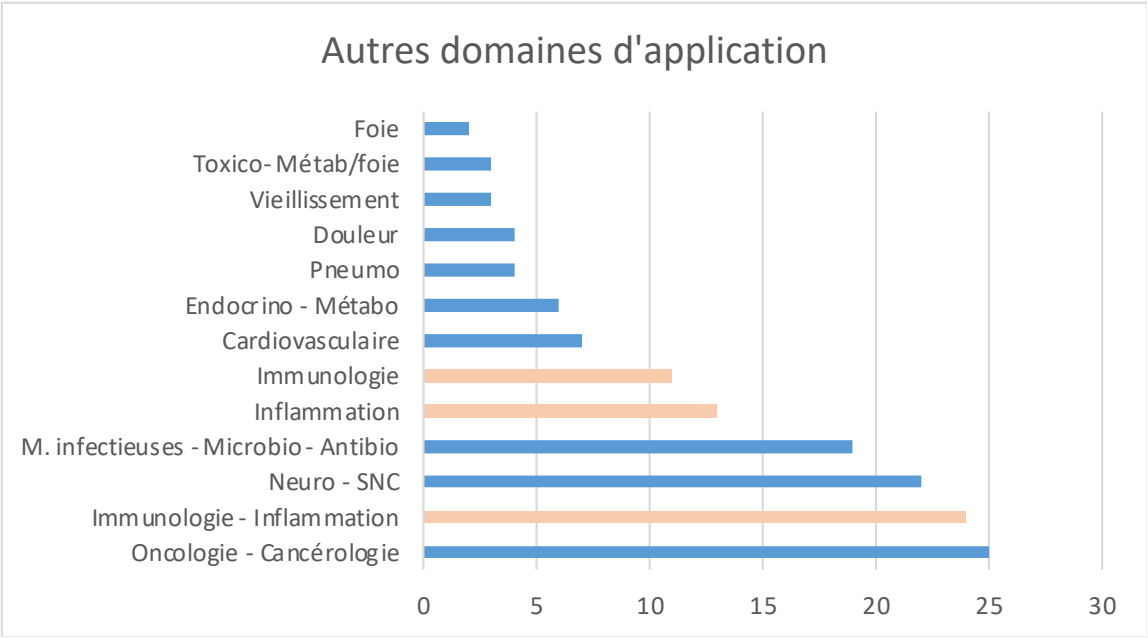
☐ A: Alimentary tract and metabolism
☐ B: Blood and blood forming organs
☐ C. Cardiovascular system
☐ D. Dermatologicals
☐ G. Genito urinary system and sex hormones
☐ H. Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins
☐ J. Antiinfective for systemic use
☐ L. Antineoplastic and immunomodulating agents

☐ M. Musculo-skeletal system
☐ N. Nervous system
☐ P. Antiparasitic products, insecticides and repellents
☐ R. Respiratory system
☐ S. Sensory organs
☐ V. Various



*Note - Systemic hormonal preparations = Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins

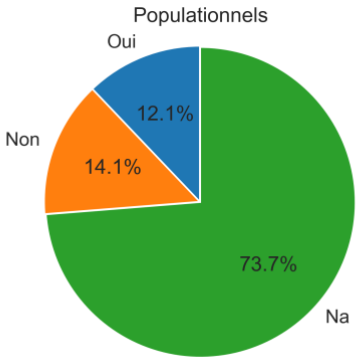
8) <u>Précisez les domaines d'application thérapeutique de vos recherches en clair (texte libre).</u>

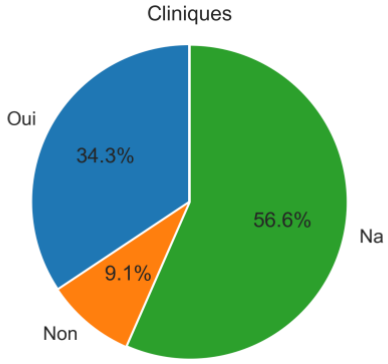


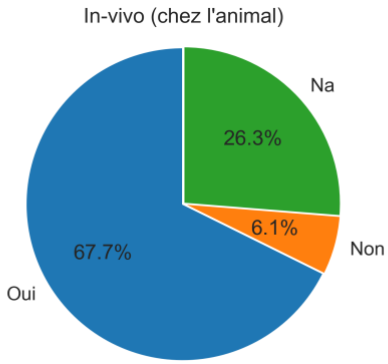
Commentaire : les domaines de recherche proposés en texte libre sont pour la plupart redondants avec ceux proposés par la classification ATC (ex. « Neurologie – système nerveux central » avec « Nervous system »), ou bien plus précis (ex. « oncologie – cancérologie », « immunologie – inflammation », « immunologie » ou « inflammation » avec « antineoplastic and immunomodulating agents »). A noter toutefois les domaines « douleur » (pas parfaitement congruent avec « sensory organs ») et vieillissement, revendiqués respectivement par 4 et 3 équipes.

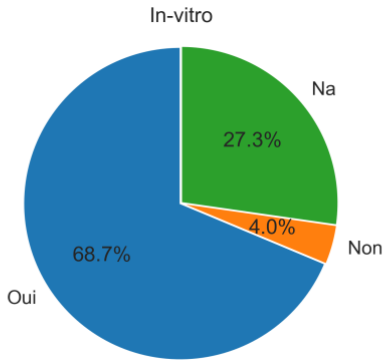
C. MODELES, TECHNIQUES ET INNOVATIONS

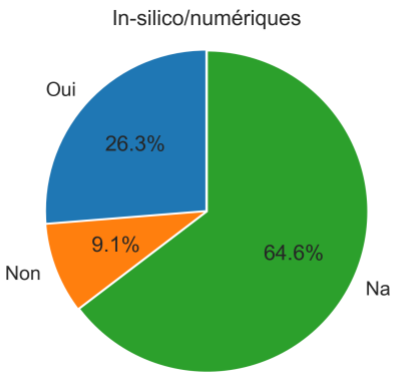
9) Si vous utilisez des types de modèles dans la liste ci-dessous, merci de les préciser en quelques mots *(Si vous répondez non à cette question, vous serez automatiquement dirigé(e) vers la question n° 11).*

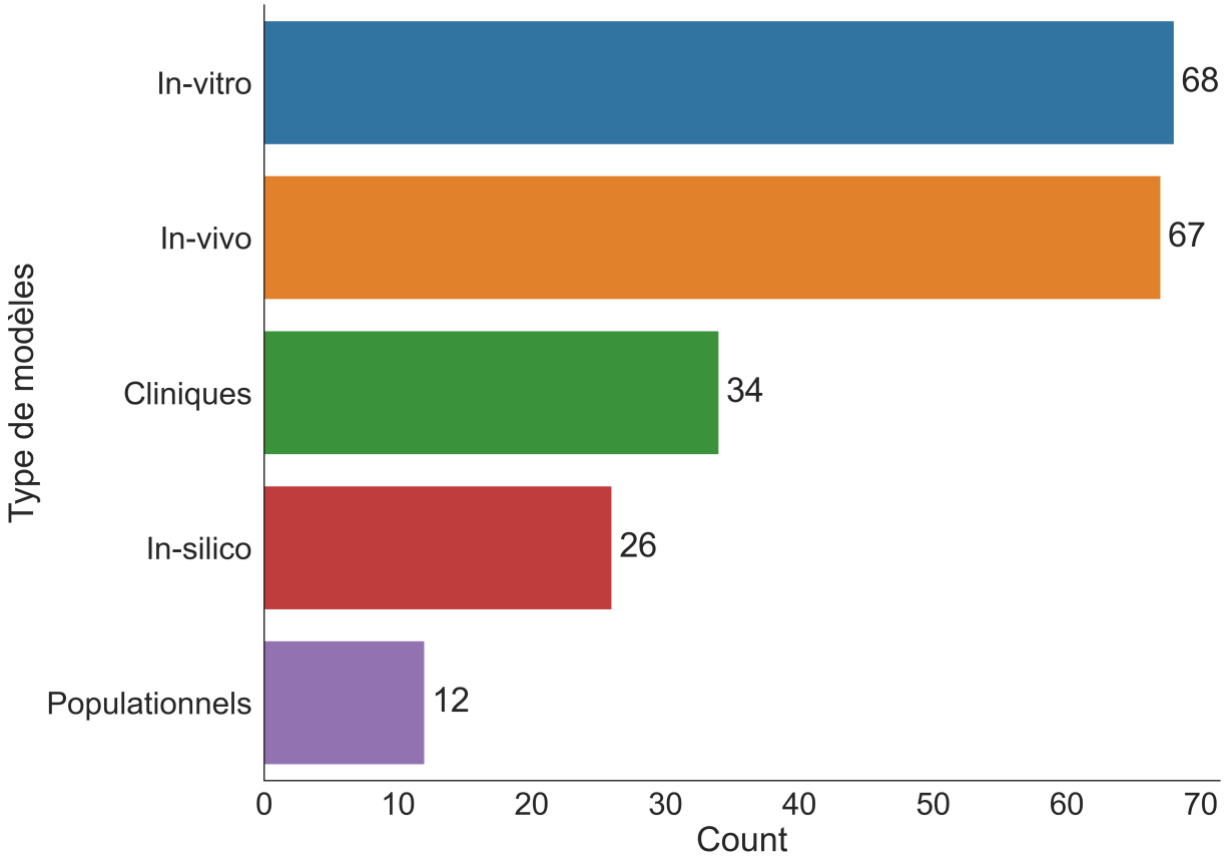












10) Si vous estimez utiliser des modèles innovants, merci de les décrire brièvement.

Commentaires : Il est difficile de définir l'innovation à priori, mais on peut s'intéresser à ce qui semble nouveau compte tenu de l'état de l'art.
Le fichier comporte 54 réponses. Certaines réponses constituent des avancées dans un sujet de recherche donné et ont été laissées de côté même si elles représentent des avancées certaines. D'autres réponses se rapportent à un domaine technologique, c'est-à-dire qu'elles ont une portée plus large.

Modèles animaux

- Modèle zebrafish d'infection bactérienne avec suivi in situ de la charge bactérienne et de l'efficacité de molécules (IRIM Montpellier)
- transfert de gènes intracérébraux (AAV, lentivirus), MirCen
- nombreux KO, KI

Organoïdes

- Nantes (Jérôme Gicheux) manque de détails
- organes sur puces et microfluidique, IPS humaines (foie, pancréas) UTC
- cerveau (neurodiderot)
- mutagénèse sur biopsies humaines pour études de susceptibilité (Numecan)
- modèles bio-imprimés pour niche tumorale (CRCL)
- tissu cardiaque (onnik agbulut, michel de waard institut du thorax)
- bronche (LIT strasbourg/ CHU Montpellier (J d Vos))
- organoïdes tube digestif (IRSD toulouse)

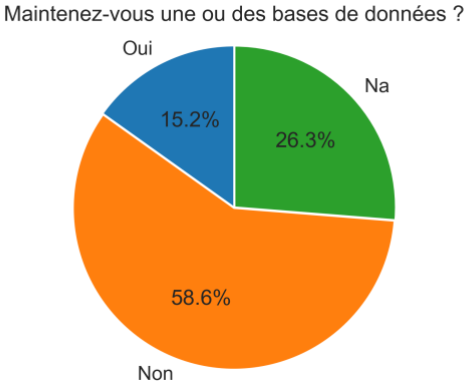
Collections :
- plasma, sérum et macrophages de patients hépatiques (IRSET)

Développement de molécules :
- suite logicielle de sélection de propositions de structures, de sélection de fragments et synthèse organique pour les études RSA (morelli Marseille)
- dosage LC MS/MS des anticorps thérapeutiques (CrC Marseille)
- suite logicielle pour modélisation PK/PD pharmacogénomique (CRC Marseille, Intheres toulouse)
- suites logicielles pour métabolisme et toxicité de médicaments (numecan, fac pharma descartes)
- modélisation galénique (U 1008 Lille)

Modèles de pathologies/ traitements :
- modélisation exposition fœtus (necker cochin)
- interaction hôte-pathogène (eric denamur lille)
- modèles de gradient (Marquet)

11) Maintenez-vous une ou des bases de données ? *(Si vous répondez non à cette question, vous serez automatiquement dirigé(e) vers la question n° 14)*

- ❍ Oui
- ❍ Non
- ❍ Sans réponse



12) Si oui, merci de préciser la nature ou le contenu de la/les base(s) de données.

13) Merci de renseigner ici les données de chaque base que vous maintenez.

	L'identifiant de la base	**En accès libre ?**	**Merci de partager si possible un lien internet, un DOI ou un lien vers une publication (optionnel)**
Base n° 1			
Base n° 2			
Base n° 3			
Base n° 4			
Base n° 5			

Commentaire : 10 bases de données ont été citées par les équipes, dont seulement 2 en accès libre :

- La base de données e-Drug3D (https://chemoinfo.ipmc.cnrs.fr/MOLDB/index.php) reflète le contenu de la pharmacopée utilisée en médecine humaine aux USA (FDA). Elle rassemble les informations sur la structure des princeps incluant les énantiomères et les métabolites actifs, les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques décrites dans le fichier label associé à l'autorisation (clairance, volume de distribution, temps de demi-vie, biodisponibilité, Cmax/Tmax, pourcentage de fixation aux protéines du sang (PPB), solubilité expérimentale, cible primaire), le code ATC et des données sur leur mise sur le marché qui permet de suivre l'évolution de la pharmacopée au cours du temps (antibiotiques, molécules naturelles, peptides…). Cette base permet la fouille des données, la comparaison des structures, l'élaboration de modèles statistiques de type relation structure-activité (SAR) ou le criblage virtuel comme point de départ aux criblages expérimentaux de type drug repurposing. Elle est, par exemple, utilisée en pharmaco-économie pour corréler l'effet des nouvelles autorisations de mise sur le marché sur le nombre d'hospitalisations ou encore sur le prix des précédentes molécules approuvées. Ces connaissances sont aussi exploitées pour guider l'exploration de l'espace chimique avec, par exemple, l'utilisation des structures privilégiées. Elle est maintenue à Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, CNRS et Université Côte d'Azur (Dominique Duguet).

- La base de chémoinformatique / biologie structurale **2P2Idb** « The Protein-Protein Interaction Inhibition database », maintenue par l'équipe Biologie Structurale et Chimie-Biologie Intégrée (Xavier Morelli et Philippe Roche), CRCM de Marseille. (http://2p2idb.inserm.fr/2p2idb-update.php)

14) Indiquez l'originalité, les savoir-faire particuliers et les domaines d'excellence de vos recherches en pharmacologie en format télégraphique et par ordre d'importance (texte libre limité à 1000 caractères)

Commentaire : Les avancées de sujets particuliers ne sont pas retenues, seulement les savoir-faire plus généraux.

Modèles animaux :
- modèle murin (rat souris) d'hypertension artérielle pulmonaire
- modèle de porc pour étudier la fonction cardiaque
- biothérapies chez le rongeur et le singe
- microdialyse ches le rongeur et chez l'homme

Organoïdes/assembloïdes :
- Couplage foie + autres organes (UTC)
- pathologies du cerveau en développement
- banque d'IPS de patients cardiomyopathes
- pharmacologie sur organoïdes de tube digestif

Physicochimie / dosages :
- Concentration intracellulaire de drogues
- PK/PD chez le fœtus et le femme enceinte

- Libération contrôlée de principes actifs

Galénique :
- aérosolthérapies
- nanovecteurs

Efficacité :
- susceptibilités génétiques
- effet de l'âge du patient
- imagerie des barrières et des transporteurs
- modèles de barrière (entéroïde + cellules endothéliales en culture)
- efficacité et toxicologie des formulations nanoparticulaires
- biomarqueurs de la réponse au médicament
- modèles de résistance vitro vivo en oncopharmacologie

Biothérapies :
- variabilité de la réponse aux anticorps monoclonaux
- étude bénéfice risque des biothérapies (cohorte)

Criblage :
- lignées cellulaires de cibles taguées
- antibiotiques P3

Validation de cible :
- Identification de la cible
- Engagement de la cible

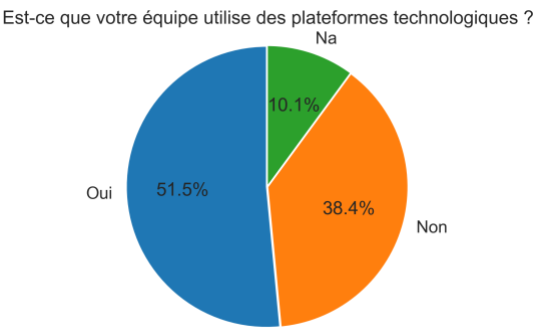
Organisation :
- lien génotype-phénotype : rencontres de concertation pluridisciplinaires

Toxicologie :
- analyse moléculaire des interactions médicamenteuses

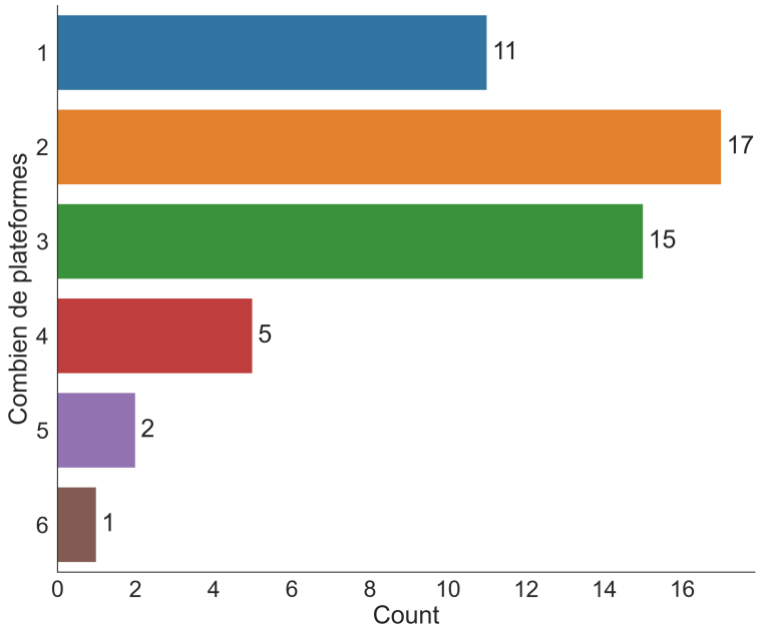
15) Est-ce que votre équipe utilise des plateformes technologiques pour ses études/projets en pharmacologie, ou plus généralement pour l'étude de l'effet de molécules à visée thérapeutique sur des systèmes biologiques, synthèse chimique, chimie analytique (criblage, ADME, efficacité, toxicité…) ? *(Si vous répondez non à cette question, vous serez automatiquement dirigé(e) vers la question n° 18).*

❍ Oui

❍ Non



16) Combien de plateformes utilisez-vous ?



17) Pourriez-vous remplir les renseignements demandés pour chaque plateforme utilisée par votre équipe ?

	Nom de la plateforme	**Institutions**	**Technologies d'intérêt**	**Plateforme ouverte aux demandes extérieures : O/N**	**Adresse Web**	**Labellisation éventuelle IBISA, US, UMS, autre**
Plateforme						
Plateforme						
Plateforme						
Plateforme						
Plateforme						

Commentaires : 126 plateformes ont été mentionnées par les équipes, mais seulement 9 ont été citées plus d'une fois (cf. ci-dessous). Par ailleurs, des plateformes d'imagerie au sens large ont été citées 7 fois. A noter que la très grande majorité de ces 126 sont des plateformes de proximité.

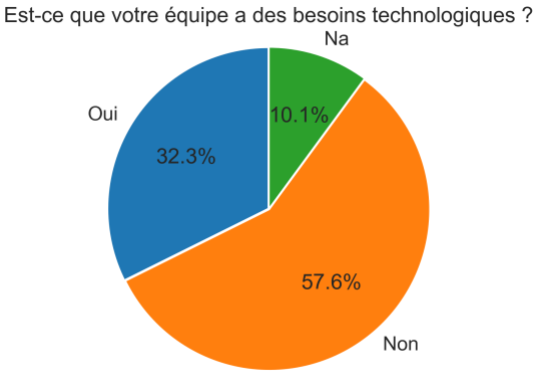
- PCBIS (CNRS-Université de Strasbourg), plateforme de Criblage à haut débit - Biochimie - Biologie cellulaire - Médicament - Chemical biology - Chimie moléculaire - Post-génome : n= 4
- TrGET (INSERM/CNRS/AMU: CRCM), expérimentation animale : n= 3
- ChembioFrance (CNRS), ADME : n= 2

- PICT (IPBS LSPCMIB TBI), Biologie structurale (RMN, cristallographie), biophysique (DSF, nano-DSF, CD, DLS, SEC-MALS, ITC), chimie médicinale, criblage d'enzymes (HTS, micro-fluidique) : n = 2
- SAMM (IPSIT Université-Paris-Saclay, US31 Inserm, UMS3679 CNRS), spectrométrie de masse : n = 2
- H2P2 (Histopathologie Haute Précision) (Université de Rennes 1- UMS Biosit), Immunohistochimie, Immunofluorescence, Tissue Micro Array (TMA), Microdissection laser, Microspectroscopie Raman : n = 2
- Laboratoire de toxicologie (CHU de Rennes), LC-HR-MS/MS : n = 2
- Analytique (CHU Toulouse), LC-MS/MS et GC-MS/MS : n = 2
- Arche (Animalerie Rennaise Centre d'Hébergement et d'Expérimentation A1, A2, A3) : n = 2

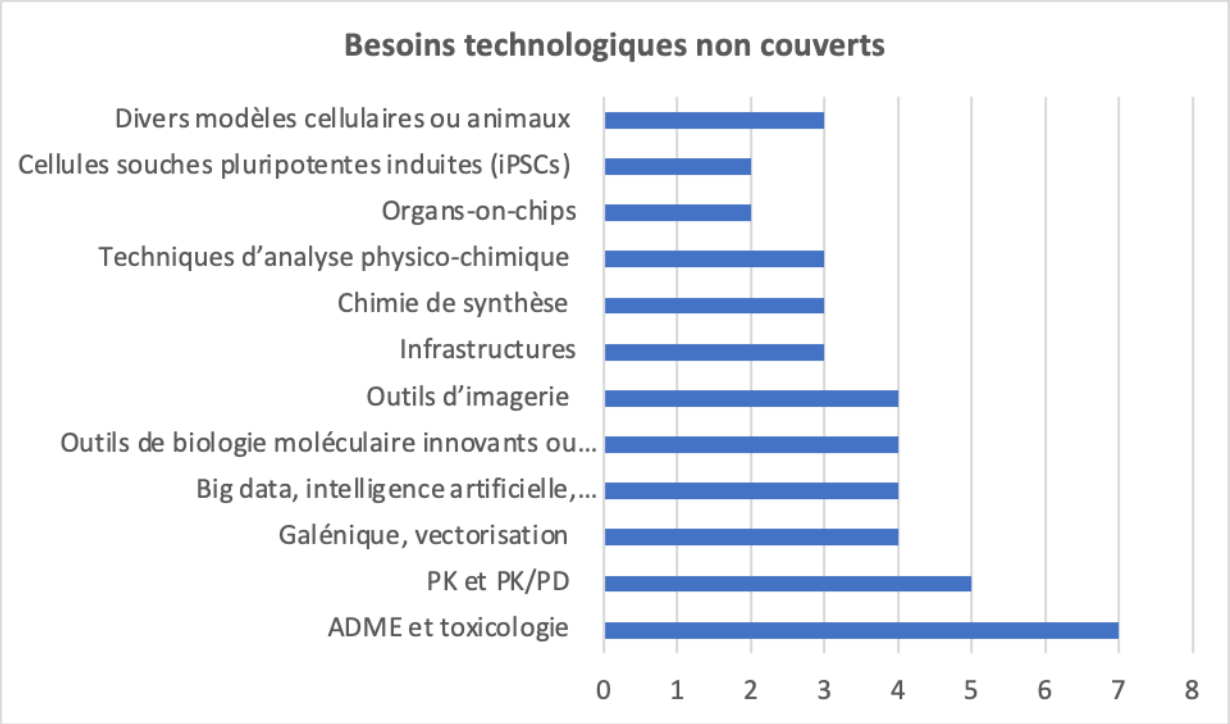
18) Est-ce que votre équipe a des besoins technologiques non couverts pour ses recherches en pharmacologie ? *(Si vous répondez non à cette question, vous serez automatiquement dirigé(e) vers la question n° 20).*

❍ Oui

❍ Non



19) Quels sont les besoins technologiques non couverts pour vos recherches en pharmacologie ?



Commentaires : Il est intéressant de noter que l'intitulé de certaines pateformes citées en réponse à la question 17 semble correspondre aux besoins ci-dessus, exprimés par d'autres équipes. Ci-dessous quelques verbatim représentatifs de l'ensemble des besoins exprimés.

- ADME et toxicologie (n=7)

- Plateforme d'évaluation des propriétés ADMET des composés développés.
- Générer des sets de données ADME, en particulier des biodistributions détaillées des systèmes étudiés.
- ADME sur dérivés libres et encapsulés
- Analyse de toxicité chronique : toxicité d'une administration répétée mimant un traitement chez l'homme

- Pharmacocinétique, pharmacodynamie et PK/PD (n=5)

- Expertise en pharmacocinétique et pharmacodynamique
- Étude de la sélectivité d'action des composés développés sur un large panel de cibles
- Études de PK/PD plus poussées chez la souris
- Hollow fibre PK-PD modelling, microfluidic PK-PD modeling

- Galénique, vectorisation (n=4)

- Plateforme permettant une "formulation galénique"

- Big data, intelligence artificielle, bioinformatique (n=4)

- Informatique pour le traitement de données de grandes dimensions
- Support mathématique pour modèles complexes, et en particulier développement d'approche deep learning

- Outils de biologie moléculaire innovants ou plateformes haut-débit (n=4)

- Plateformes moléculaires haut débit
- Technologies -omics
- BRET and TR-FRET in HTS mode

- Outils d'imagerie (n=4)

- Accès de proximité pour l'imagerie cérébrale (IRM, TEP, MEG, qEEG...)
- Microscope a haut contenu pour l'imagerie des organoïdes
- IRM du petit animal
- IRM 7T

- Infrastructures (n= 3)

- Accès à un P3
- Salles blanches pour la fabrication des systèmes microfluidiques
- Synthèse de molécules en conditions GMP pour avancer des modèles précliniques vers Phase I

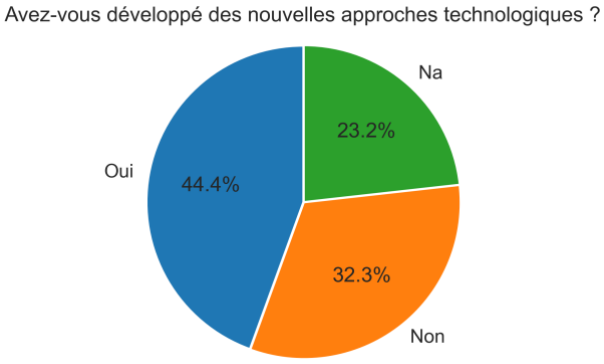
- Chimie de synthèse (n=3)

- Chimie innovante en azobenzene, design de petits composés, groupements protecteurs photosensibles, imagerie chez le petit animal, pharmacocinétique, peptidomimétique

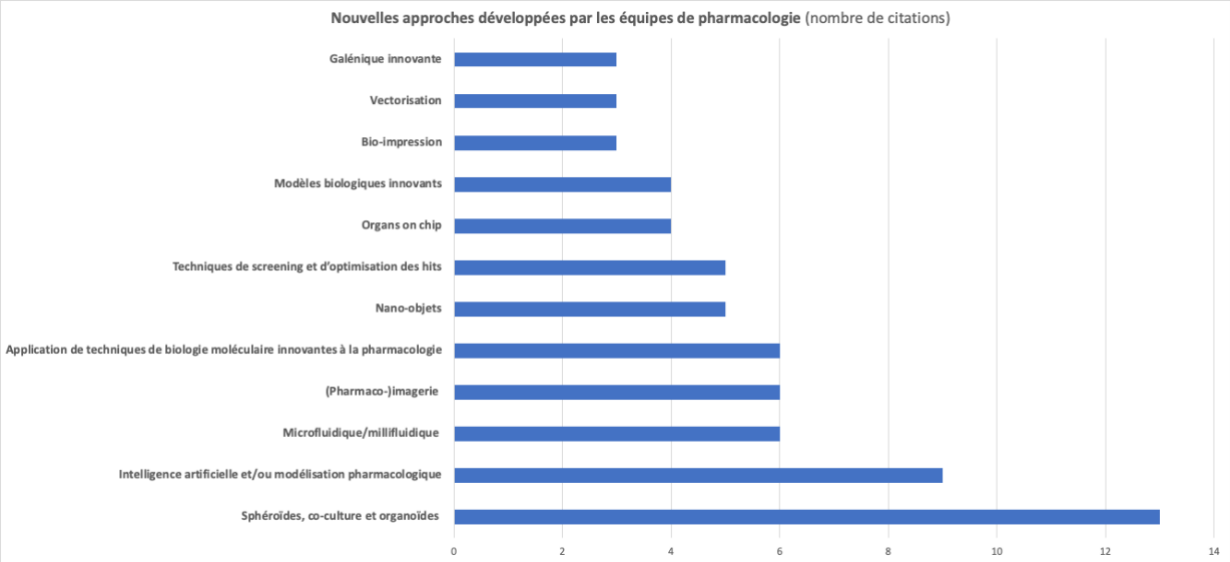
20) Avez-vous développé des nouvelles approches technologiques en pharmacologie (ex. micro-fluidique, nanotechnologies, organoïdes, organs-on-chip, intelligence artificielle) ? *(Si vous répondez non à cette question, vous serez automatiquement dirigé(e) vers la question n° 22).*

❍ Oui

❍ Non



21) Merci de décrire ces nouvelles approches que vous avez développées (texte libre).



Commentaire : Réponses extrêmement riches. Ci-dessous des exemples représentatifs :

- Sphéroïdes, co-cultures cellulaires et organoïdes :

- feuillet dermiques avec ensemencement de biofilms bactériens
- co-culture d'entéroïdes humains et de cellules endothéliales primaires humaines pour l'évaluation de la biodisponibilité orale de médicaments et de nanomédicaments.
- co-culture bicompartimentale en insert hépatocytes-cellules tumorales pour l'étude de pré-médicaments.
- organoïdes cérébraux humains
- organoïdes combinant les cellules cardiaques dérivées des iPS de patients avec des biomatériaux bio-inspirés dans le but d'étudier les cardiomyopathies
- organoïde à partir de cellules iPS pour construction d'un épithélium bronchique innervé vascularisé et immunocompétent
- organoides intestinaux II
- organoides de vessie
- organoïdes hépatiques
- organoïdes, sphéroïdes dans le colon et le sein
- organoïdes composées de cellules saines et cancéreuses

- Microfluidique/millifluidique :

- micro-fluidique pour la production de nouvelles formes galéniques
- développement d'immunoliposomes en technologie microfluidique

- Organs on chip :

- organ on chip et séquençage
- couplage organ on chip + méthodes in silico
- projet de développement d'un modèle de type "gut on chip"
- Système "tumor on chip"

- Bio-impression (bioprinting) :

- Bio-impression 3D de modèles tumoraux complexes

- Modèles biologiques innovants :

- modèles anatomiques prédictifs du dépôt des aérosols

- microdialyse pulmonaire de biomédicament chez le primate non-humain
- Test rapide, in vivo, de l'effet d'un traitement sur l'hyperprolifération cellulaire dans le sang périphérique
- analyse de l'action d'un candidat médicament sur des cibles neuronales "in situ" (préparations de tranches de cerveau de souris).
- Développement en cours d'une plateforme utilisant la technologie du kinome pour l'étude des voies de transduction (étude de l'effet d'une molécule en recherche fondamentale ou de recherche de biomarqueurs de réponse et/ou de toxicité en clinique)
- Hollow Fiber pour définir des indices PK/PD traduisant la dynamique des bactéries en présence de profils cinétiques d'antibiotiques, susceptibles d'être retrouvés en clinique.

- Application de techniques de biologie moléculaire innovantes à la pharmacologie : V I

- Biosenseurs BRET / FRET
- Biosenseurs pour l'AMPc, le GMPc, le calcium, le suivi de l'activité PKA, Erk, CREB...
- PCR digitale
- Transcriptomique single cell
- Protéomique structurale
- Constitution de réseaux moléculaires permettant d'exploiter les données acquises par LC-HR-MS/MS, permettant de mieux connaitre le métabolisme (notamment hépatique) de certains médicaments ou de toxines.

- Nano-objets : V

- Nanocristaux = vecteurs contenant peu d'excipients et principalement constitués du principe actif.
- Systèmes nanoparticulaires fonctionnalisés avec des ligands spécifiques capables de reconnaître des récepteurs spécifiques à la surface des cellules cancéreuses
- Formulation de nanoparticules par une technologie de microfluidique
- Fonctionnalisation de nanoparticules par des peptides et synthèse de conjugués peptides-chélates pour le ciblage de cellules hépatiques tumorales
- Evaluation de l'impact des nanoparticules polymères sur l'expression des enzymes de biotransformations des xénobiotiques
- nanoparticules pour la délivrance d'oligonucléotides in vitro et in vivo

- Vectorisation et galénique innovante :

- Vecteurs viraux pour l'expression de divers biosenseurs dans des neurones murins.
- Développement d'immunoliposomes en technologie microfluidique
- Engineering of extracellular vesicles in the context of nanomedicine approaches
- Lipoplexes hybrides lipides/polymères pour la délivrance de siRNA
- Lipogels = nouveaux liposomes à cœur dense pour réduire la libération de molécules hydrophiles
- Synthèse de polymères biocompatibles et biodégradables dérivés du poly(acide malique) PMLABe
- Nouveaux systèmes à libération contrôlée du principe actif.

- Intelligence artificielle et/ou modélisation pharmacologique :

- Mechanistic Learning (modelling)
- Prédiction de toxicité des médicaments/xénobiotiques liée aux enzymes de métabolisme (CYP, SULT).
- Outil d'analyse bayésienne sous R
- Modèle pharmacocinétique spécifiquement dédié aux nanomédicaments
- Intelligence artificielle appliquée à la pharmacologie (machine learning, deep learning)
- Modélisation moléculaire des mouvements des protéines de transport
- Pharmacologie in silico

- Méthode de minimisation automatisée des biais rencontrés dans la détection de signaux en pharmacovigilance.
- Création de bases relationnelles de connaissances concernant le médicament et utilisables pour la détection automatisée d'interactions, pour le codage automatisé des effets mentionnés dans les déclarations de pharmacovigilance, etc.
- Méthodes en pharmacométrie

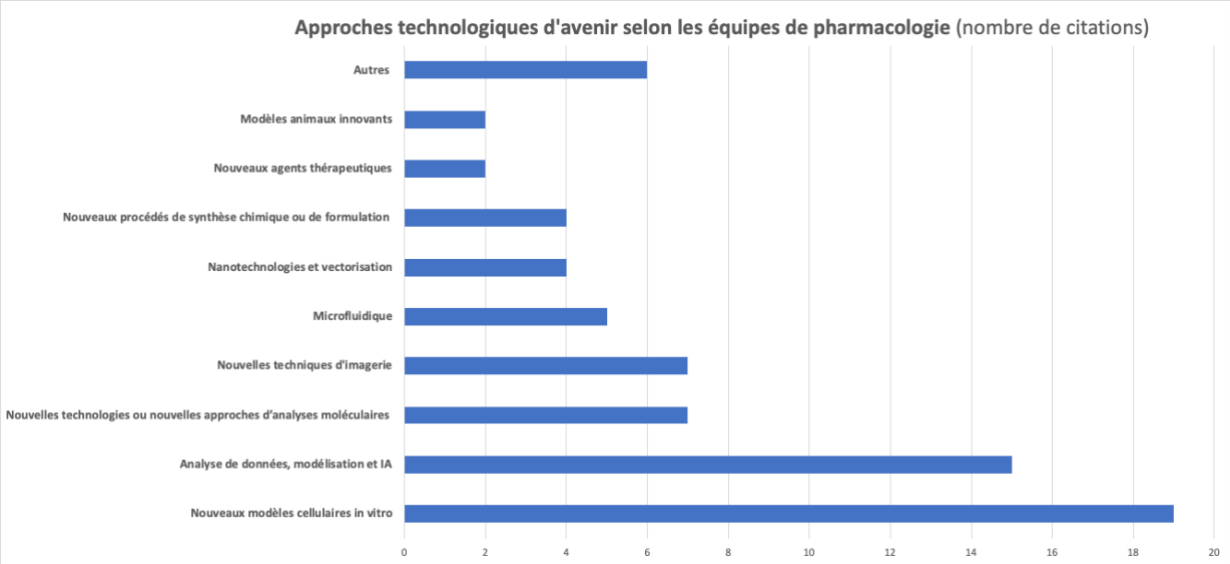
- (Pharmaco-)imagerie :

- Imagerie haute définition du tissu cardiaque et des cardiomyocytes
- Approches multimodales, typiquement TEP/IRM, permettant d'acquérir des données issues de la TEP et de l'IRM fonctionnelle ou IRM pharmacologique de manière simultanée. Cela permet d'estimer des paramètres de couplage neuro-vasculaire qui décrivent l'effet des médicaments sur le cerveau.
- Méthodes de quantification innovantes permettant d'apprécier la pharmacocinétique corps-entier (WBPK) par radiomarquage des petites molécules ou de biomédicaments
- Radiomarquage d'analogues chimiques de principes actifs pour des études de biodistribution chez l'animal (rongeurs, primates non-humains) puis chez l'Homme.
- Dispositifs expérimentaux et de traitement de données pour acquérir et analyser des données d'imagerie de biosenseurs
- Optogénétique in vivo chez la souris
- Développement de peptides bioactifs sensibles à l'illumination, soit pour l'activation des composés, soit pour leur inactivation
- Mise au point de nouvelles techniques de criblage à partir de mélanges complexes par l'imagerie
- Analyse de texture et de connectivité en imagerie pour l'évaluation des médicaments

- Techniques de screening et d'optimisation des hits :

- Développement d'une suite logiciel pour accélérer la phase 'Hit-To-Lead' en permettant de passer d'une touche/fragment à un composé bioactif (http://chemodots.marseille.inserm.fr/).
- Criblage virtuel basé sur des pharmacophores
- Crible cellulaire sur cellules immunitaires primaires activées et détection de cytokines grâce à la mise au point d'une lignée rapportrice pour quantifier les interférons et la survie cellulaire (TWInne)
- Criblage in situ moyen débit par cristallographie : chimiothèque (fragmentothèque) d'environ 1000 fragments (molécules de faible poids moléculaire <300Da) déposés dans des boîtes de cristallisation à raison de 1 molécule par cupule de cristallisation et séchés. Cristallisation de couples protéine cible/ligand et résolution de la structure des complexes par cristallographie aux rayons X.
- Criblage de fragments par spectrométrie de masse
- Development of a multi-parametric screening on cell models associated with vascular and metabolic dysfunction

22) Quelles nouvelles approches technologiques vous semblent pouvoir changer vos recherches dans les 5 années à venir ?



Commentaire : à nouveau des réponses très nombreuses. Ci-dessous quelques exemples représentatifs :

- Nouveaux modèles cellulaires in vitro :

- Cultures primaires humaines
- Développement d'organoïdes avec un microenvironnement immunitaire intégré
- Crisper cas9 pour les organoïdes cérébraux dans le cadre des maladies génétiques du neurodéveloppement
- Développement des organoïdes dérivés de cellules souches
- Organoïdes et tissus/épithelia reconstitué humain
- Nouveaux modèles organoïdes répondant mieux à la physio-pharmacologie respiratoire pour y créer de l'inflammation
- Criblage sur organoïdes
- Automatisation des cultures d'organoïdes.
- organs-on-chips à partir d'iPSC
- organs-on-chips pour pouvoir tester directement nos composés sur des modèles en évitant les modèles murins
- organs-on-chips pour prédire les paramètres pharmacocinétiques
- Organs-on-chip, en particulier systèmes multi-organes
- Bioprinting
- 3D printing, mais sans espérer un impact fondamental
- Technologie Hollow Fiber

- Analyse de données, modélisation et IA :

- Techniques d'apprentissage automatisé et détection de signaux, traitement automatisé des données à des fins de génération d'hypothèse, et de mise en relation de connaissances issues de sources/bases hétérogènes
- Exploitation des données OMICS
- Bioinformatique
- Analyse de big data x2

- Analyse des données à l'échelle individuelle
- Analyse des données, modélisation, IA
- Intelligence artificielle / deep learning
- Imagerie couplée à l'IA
  - Analyse globale de données
- Machine learning en modélisation moléculaire
- Intégration de nouvelles méthodologies issues des mathématiques et apprentissage statistique en modélisation
- Intelligence artificielle pour le structure-based design et l'optimisation des hits
- analyse bioinformatique des données d'analyses moléculaires complexes (ex. spectres RMN) et construction de modèles

<u>- Nouvelles technologies ou nouvelles approches d'analyses moléculaires :</u>

- iPSC et single cell sequencing
- omics au sens phénotypique, appréhender l'effet pharmacologique
- Métabonomique / lipidomique
- Puces analysant les variants génétiques impliqués dans la réponse aux médicaments
- Génomique haut-débit
- CRISPR-Cas9
- Pangene kinome assay
- Biosenseurs
- Electroporation à haut débit

<u>- Nouvelles techniques d'imagerie :</u>

- Imagerie par spectrométrie de masse
- Suivi dynamique single cell en 3D
- Cryo-microscopie électronique (cryo-EM)
- IRM 7T
- Fiber photometry, imagerie calcique in vivo
- Tomofluorescence pour étudier la biodistribution des nanoparticules polymères et bioconjugués peptidiques chez le petit animal.
- Analyse à haut contenu

<u>- Microfluidique :</u>

- Système microfluidique pour l'étude de l'effet des antithrombotiques sur l'hémostase
- Microfluidique pour étude sur cellule/bactérie unique

<u>- Nanotechnologies et vectorisation :</u>

- Développement de lipoplexes de mRNA grâce à l'évolution concomitante de l'imagerie, des nanotechnologies et de l'opto-acoustique
- Les nouvelles modalités d'administration des médicaments qui sont encore en phase d'évaluation clinique telles que la PIPAC, PITAC, HITHOC, nécessitent des systèmes de vectorisation optimisés pour améliorer l'efficacité des thérapies conventionnelles

<u>- Nouveaux procédés de synthèse chimique ou de formulation :</u>

- La chimie médicinale automatisée (par exemple, la synthèse en flux) ou semi-automatisée (par exemple, par l'utilisation de programmes d'intelligence artificielle dédiés à la rétrosynthèse ou par des méthodes d'apprentissage pour optimiser les conditions de synthèse) afin de faciliter

la synthèse de molécules en termes de temps et de coût (et peut être aussi pour réduire l'impact environnemental).
- Nouveaux procédés de formulation et de stabilisation des nanoparticules (microfluidique, click chemistry et green chemistry)
- Chimie sensible aux ultrasons

<u>- Nouveaux agents thérapeutiques :</u>

- Le développement des molécules d'origine biologique telles que les dérivés d'acide nucléiques, les anticorps et les thérapies cellulaires (types thérapies cellulaires adoptives) représentent une approche médicale innovante et vont impacter la recherche en galénique dans les années à venir. Ces nouveaux agents thérapeutiques impliquent l'optimisation des systèmes de délivrance et aussi l'adaptation des techniques pour leur évaluation in vitro et in vivo.
- PK et pharmacométrie des thérapies cellulaires

<u>- Modèles animaux innovants :</u>

- Souris humanisée pour leur système immunitaire
- Patient derived in vivo models

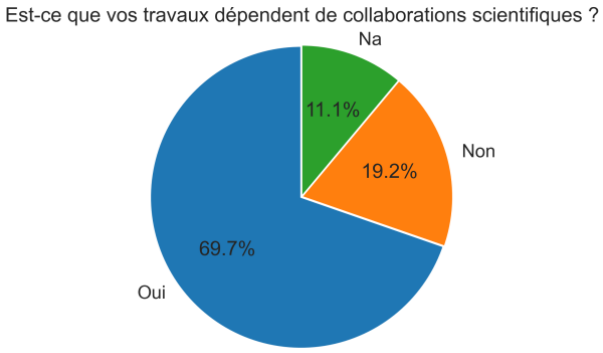
<u>- Autres :</u>

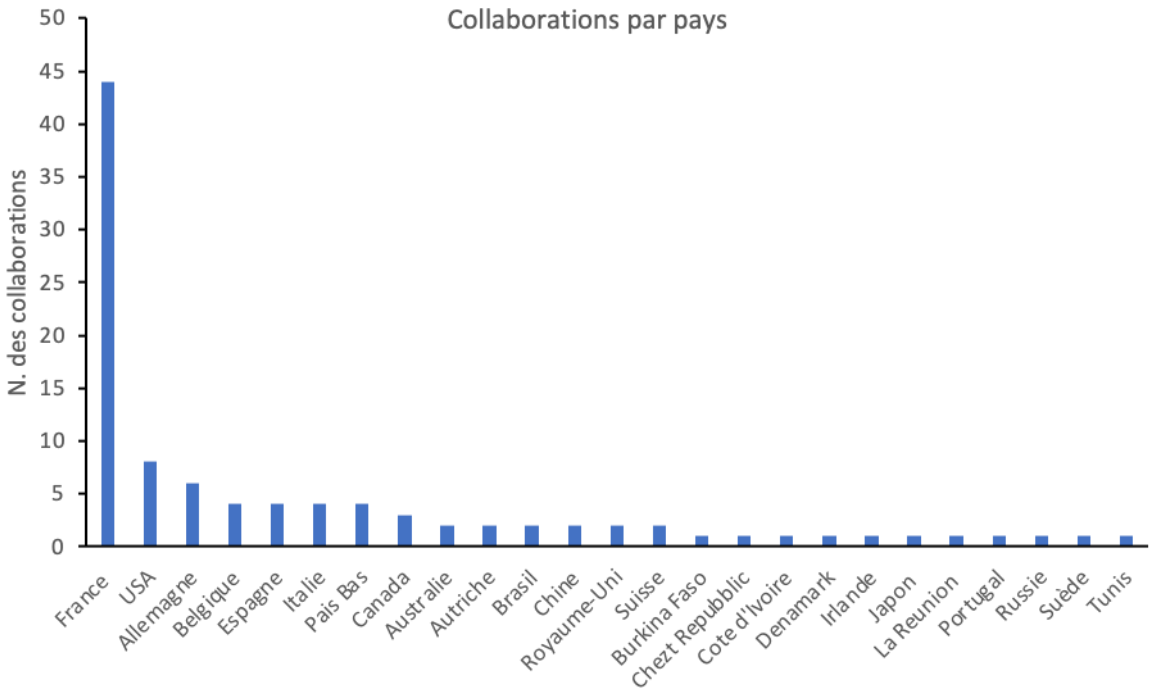
- use of extracellular vesicles as biomarkers, tools and targets for metabolic diseases
- étude de microbiotes
- proximité plus grande avec des chimistes et des physiciens.
- criblage sur organoïdes et/ou dans un environnement mécanique contrôlé
- mise en place de plateformes technologiques de base permettant de tester rapidement (sans appel d'offre) l'efficacité d'un candidat médicament
- Objets portables connectés

D. COLLABORATIONS SCIENTIFIQUES

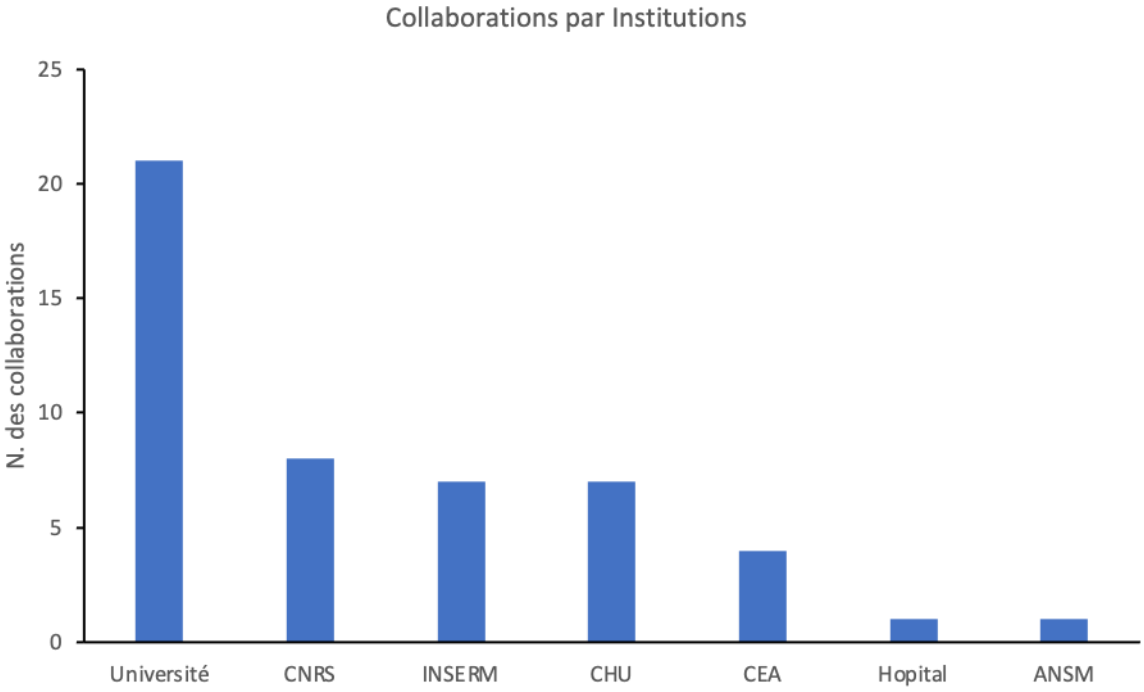
23) Est-ce que vos travaux dans cette thématique dépendent de collaborations scientifiques ? *(Si vous répondez non à cette question, vous serez automatiquement dirigé(e) vers la question n° 26).*

- ❍ Oui
- ❍ Non





24) Merci de lister les noms des institutions/sociétés nationales ou internationales avec lesquelles vous avez ces collaborations scientifiques en cours (texte libre limité à 200 caractères).



25) Décrivez le type d'apport scientifique ou technique en pharmacologie que vous procurent ces collaborations.

Support en biologie (évaluation in vitro 2D et 3D)
Modèles animaux
Imagerie optique et radioactive chez le petit animal
Analyses PK/PD
Modèles pharmacologiques
Virologie
Bactériologie

Fonctionnalisation des nanomédicaments
Formulations des nanomédicaments
Chimie organique, chimie des matériaux
Production de protéines
Synthèse de molécules bioactives
Études structure-fonction

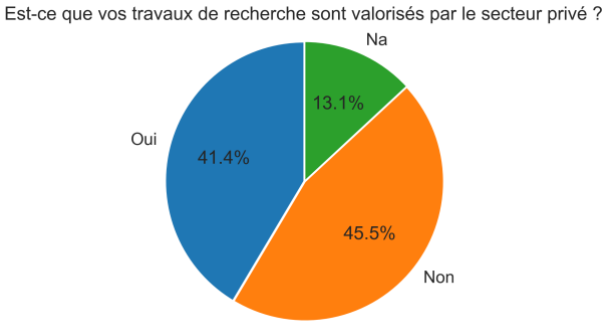
Approches Omiques : Transcriptomique et métabolomique
Simulation numérique
Analyses des données
Docking in silico

Réalisation d'essais cliniques

E. VALORISATION INDUSTRIELLE + PI + conseil

26) Est-ce que vos travaux de recherche sont valorisés par le secteur privé ? *(Si vous répondez non à cette question, vous serez automatiquement dirigé(e) vers la question n° 28).*

- ❍ Oui
- ❍ Non



27) Décrivez quels sont les moyens que vous utilisez pour transférer vos travaux de recherche à l'industrie : licences de brevet ; start-ups ; partenariat par l'intermédiaire des SATT, INSERM-Transfert ou autre ; partenariats directs (texte libre limité à 200 caractères).

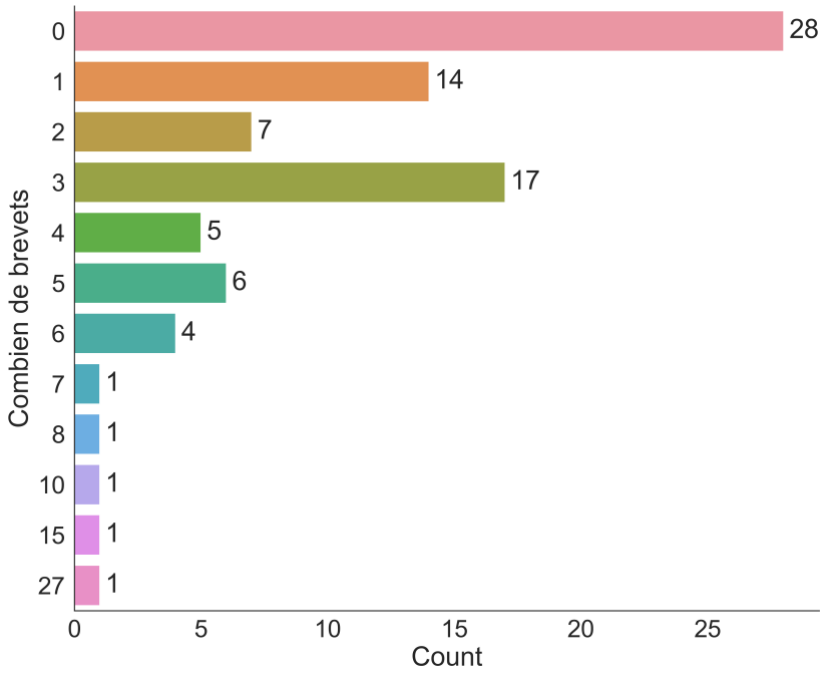
	Moyens de valorisation	N=
1	Industriel (partenariat direct)	24
2	SATT	21
3	Inserm Transfert	17
4	Start-up	11
5	Thèse CIFRE	3
6	CNRS Innovation	2
7	INRAe Transfert	1
8	Autre	6

Commentaires :

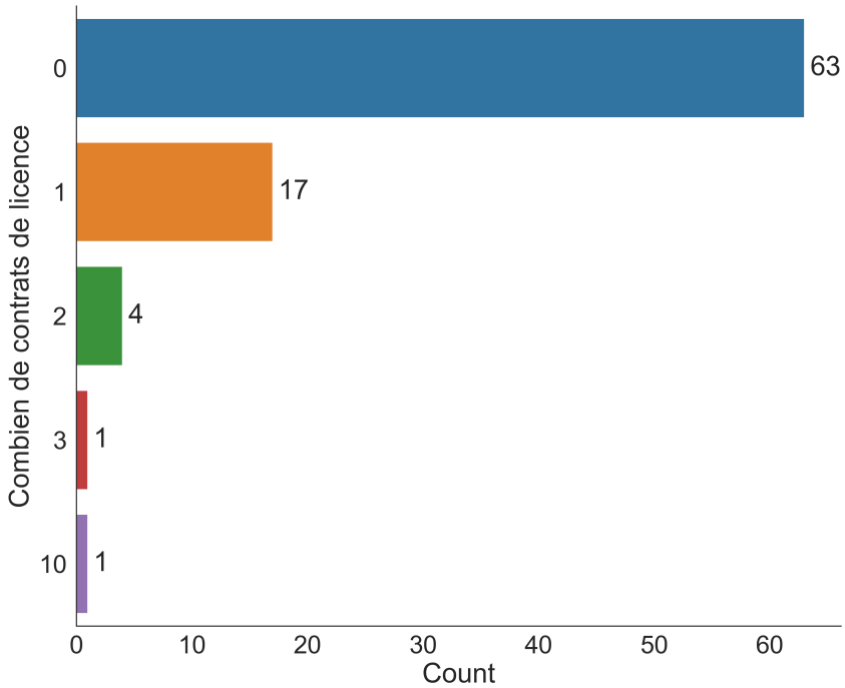
- En 2021, il existe 13 SATT = [SATT Sud-Est ; SATT Paris-Saclay ; SATT AXLR ; SATT Ouest Valorisation ; SATT Linksium (Grenoble) ; SATT Aquitaine Science Transfert ; SATT CONECTUS Alsace (Strasbourg) ; SATT Erganeo (Université de Paris) ; SATT Pulsalys (Lyon) ; SATT LUTECH (Paris) ; SATT Nord (Lille) ; SATT Sayens (Dijon) ; SATT Toulouse Tech Transfert]

- Les autres filiales de valorisation de la recherche (n=6) citées sont : Protisvalor (1) ; C-Valo (1) ; Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) hospitalière (1) ; Fonds Unique Interministériel (FUI) (1) ; cellule valorisation du CHU de Toulouse (1) ; Agence de Valorisation de l'Université Limoges (AVRUL) (1)

28) Combien de brevets ont été obtenus par votre équipe dans le domaine de la pharmacologie au cours des 5 dernières années ?



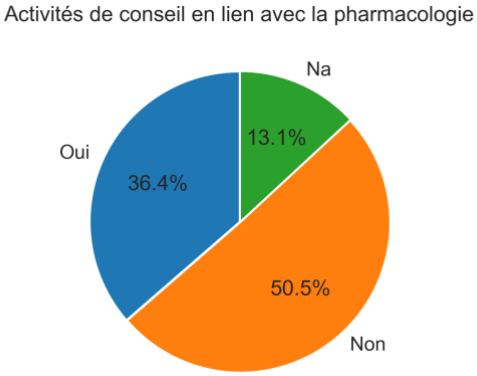
29) Combien de contrats de licence ont été obtenus par votre équipe dans le domaine de la pharmacologie au cours des 5 dernières années ?



30) Est-ce que des membres de votre équipe exercent actuellement des activités de conseil en lien avec la pharmacologie ? *(Si vous répondez non à cette question, vous serez automatiquement dirigé(e) vers la question n° 35).*

❍ Oui

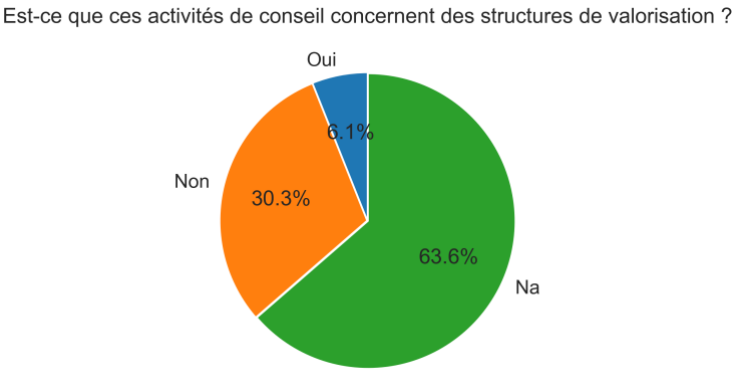
❍ Non



31) Est-ce que ces activités de conseil concernent des structures de valorisation ?

❍ Oui

❍ Non



32) Quelle(s) sont ces structures de valorisation (texte libre limité à 200 caractères) ?

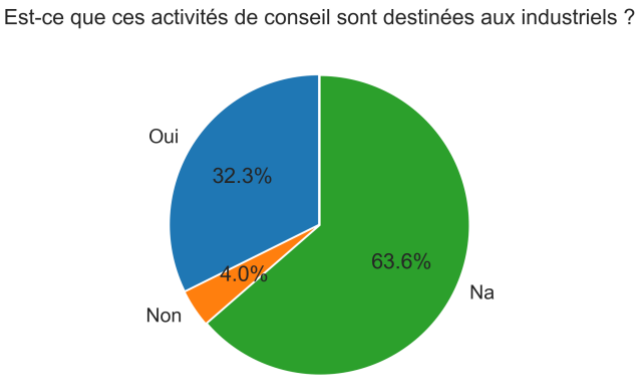
- Inserm-Transfert (n=3)
- Hôpital (n=1)
- BPI France (n=1)

Commentaire : 7 réponses oui à la question ci-dessus, dont 1 non commentée. Les SATT ne sont pas citées.

33) Est-ce que ces activités de conseil sont destinées aux industriels ?

❍ Oui

❍ Non



34) Décrivez les autres activités de conseil que vous pratiquez (texte libre).

	Activités de Conseil	N=
1	Sociétés privées, industriel, start-up…	19
2	Utilisateurs de plateformes / équipes de recherche	3
3	Enseignement/Formation	2
4	HAS	3
5	EMA	2
6	ANSM	2
7	EPI-PHARE	1
8	INCa	1

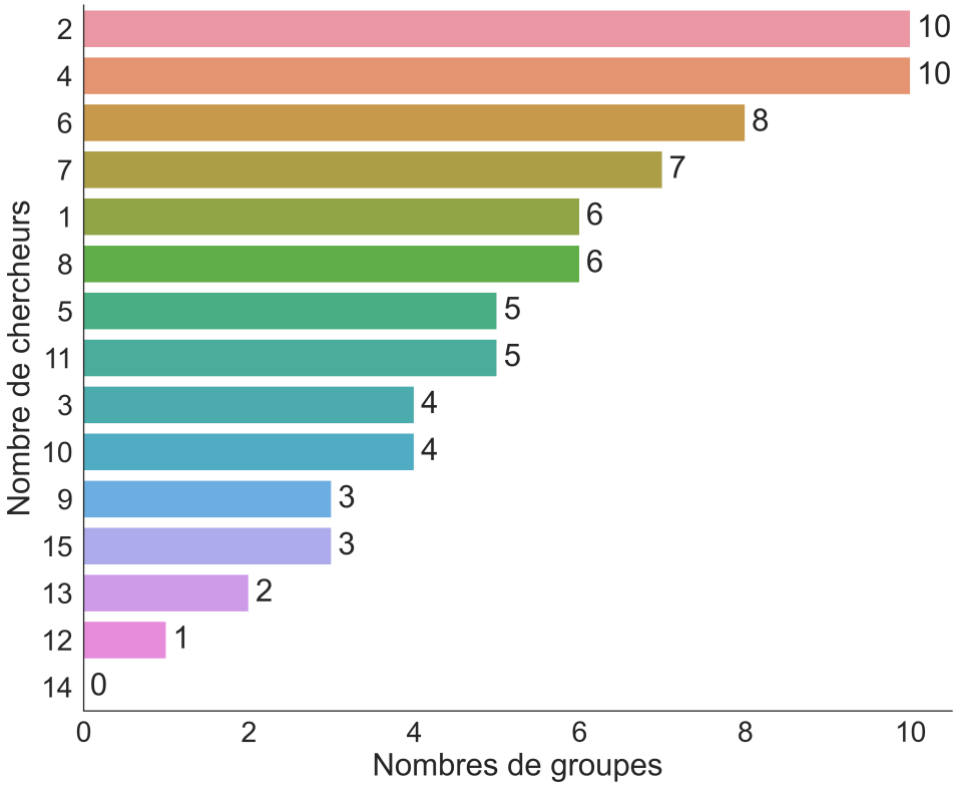
Commentaire : 32 réponses oui à la question précédente, dont 19 concernent des activités de conseil destinées aux sociétés privées.

F. CHERCHEURS

Merci de nous fournir des informations sur les chercheurs dans votre laboratoire (ou unité) qui sont impliqués en pharmacologie.

35) Précisez les noms, prénoms et si possible les identifiants ORCID et/ou Researcher ID de chaque chercheur.

	NOM DU CHERCHEUR	PRENOM DU CHERCHEUR	IDENTIFIANT ORCID (optionnel)	RESEARCHER ID (optionnel)
CHERCHEUR				
CHERCHEUR				
CHERCHEUR				
…				



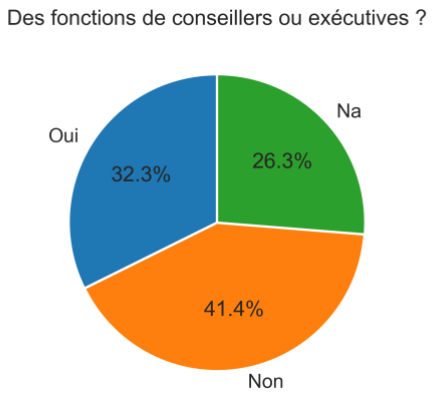
Commentaire : 35 équipes sont constituées de 2 à 5 chercheurs. Seules 15 équipes sont constituées de 10 chercheurs ou plus.

G. RECONNAISSANCE/VISIBILITE ACADEMIQUE

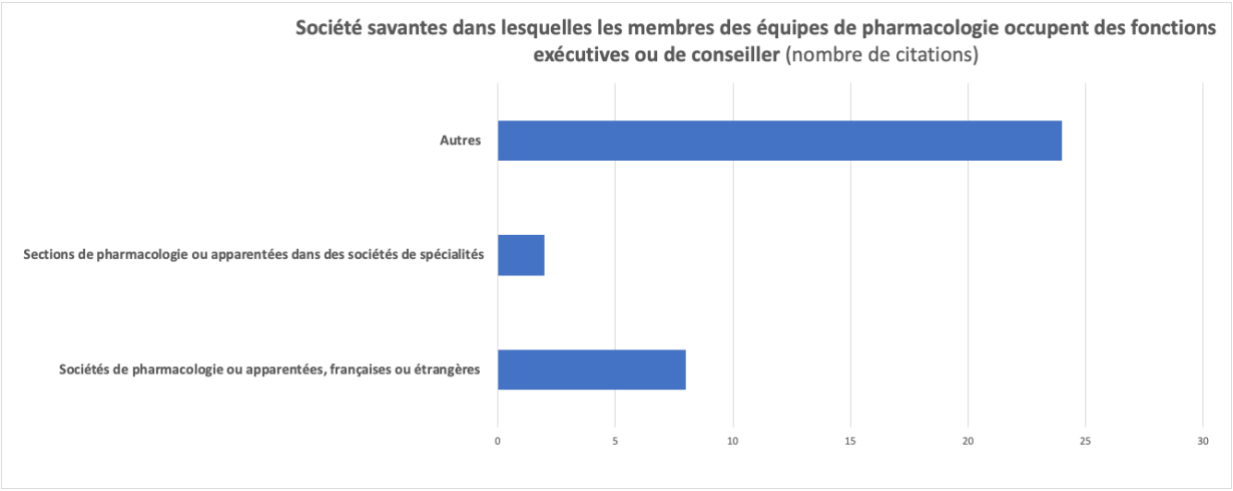
36) Est-ce que des membres de votre équipe occupent ou ont occupé dans les trois dernières années des fonctions de conseillers (Council members) ou des fonctions exécutives (Executive Committee) dans des sociétés savantes internationales ? *(Si vous répondez non à cette question, vous serez automatiquement dirigé(e) vers la question n° 38).*

❍ Oui

❍ Non



37) Si oui, lesquelles ?



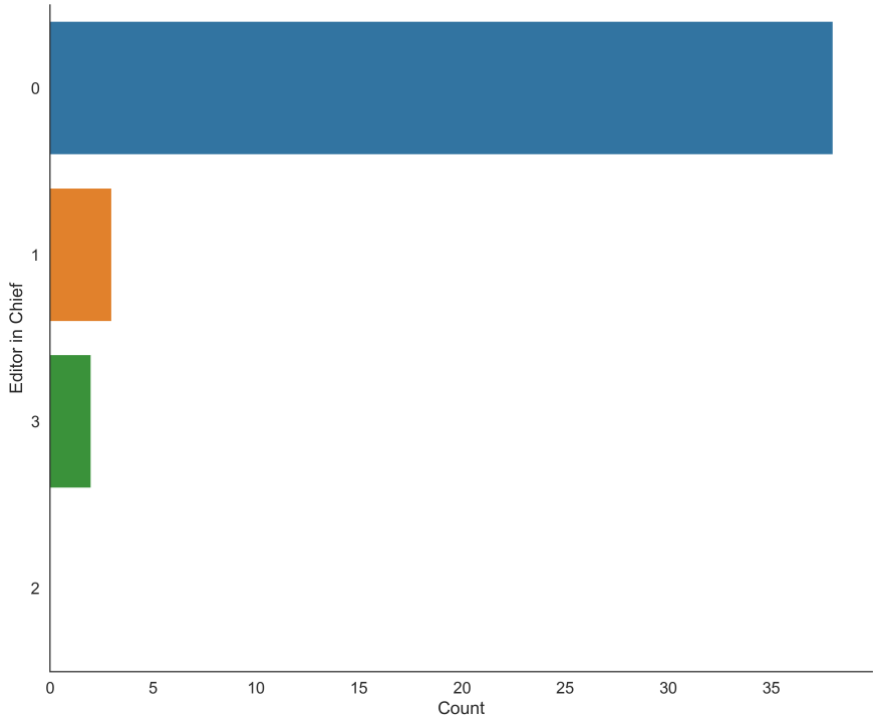
- Sociétés de pharmacologie ou apparentées, françaises ou étrangères :
  - International Union of Basic & Clinical Pharmacology (IUPHAR)
  - International Association of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology (IATDMCT)
  - International Society of Pharmacovigilance (ISoP)
  - European Association of Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT)
  - European College of NeuroPsychopharmacology (ECNP)
  - Pharmacogenetics network of French-speaking countries (RNGPx)
  - Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique (SFPT)
  - Association de Pharmacie Galénique Industrielle (APGI)

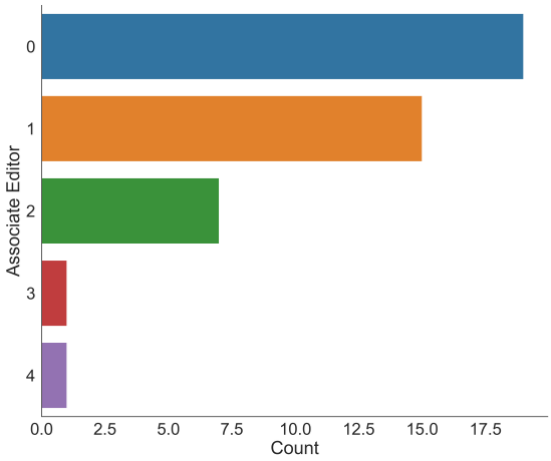
- Sections de pharmacologie dans des sociétés de spécialité :

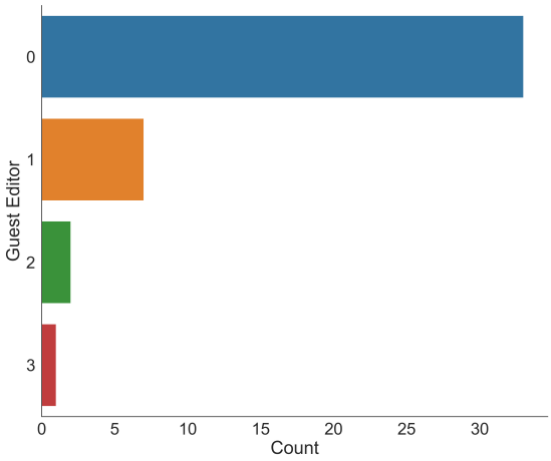
- European Society for Microbiology and Infectious Diseases (ESMID): PK/PD study group
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) : PAMM group (Pharmacology & Molecular Mechanisms)

38) Merci de nous indiquer si des membres de votre équipe sont éditeurs en chef, éditeurs associés ou éditeurs invités de journaux scientifiques internationaux.

	FONCTION	JOURNAL	PERIODE

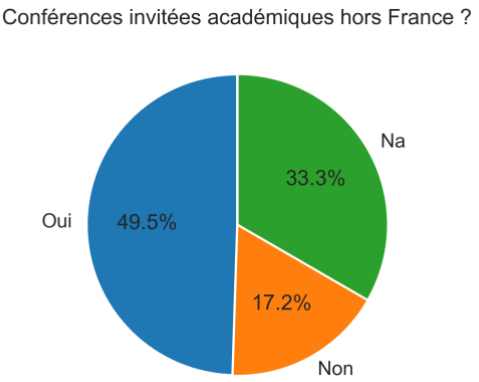






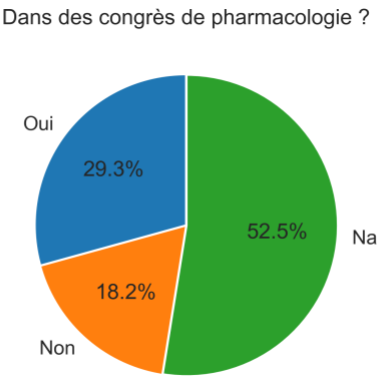
39) Est-ce que des membres de votre équipe ont donné des conférences invitées académiques sur vos innovations méthodologiques ou technologiques dans le domaine de la pharmacologie, hors du territoire français ? *(Si vous répondez non à cette question, vous serez automatiquement dirigé(e) vers la question n° 43).*

- ❍ Oui
- ❍ Non



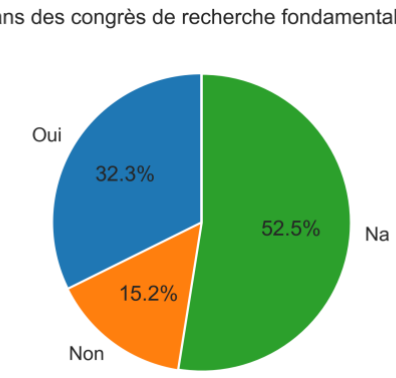
40) Dans des congrès de pharmacologie ?

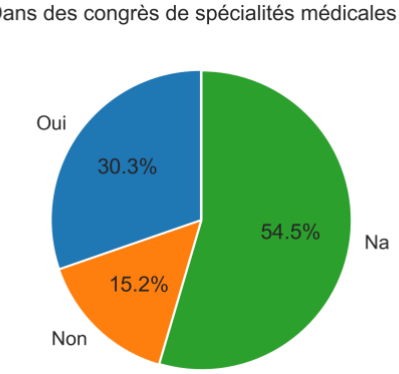
- ❍ Oui
- ❍ Non



41) Dans des congrès de recherche fondamentale ?

- ❍ Oui
- ❍ Non





42) Dans des congrès de spécialités médicales ?

- ❍ Oui
- ❍ Non

H. SUGGESTIONS

43) Si vous avez des suggestions à faire au groupe de travail pharmacologie, merci de nous en faire part ici.

Commentaire : Sur les 101 réponses au questionnaire, seulement 10 sont accompagnées de suggestions, reprenant pour la plupart des constats généraux à l'origine du projet, du type « La pharmacologie n'est pas bien représentée à l'Inserm. Elle manque de visibilité au sein des CSS… »

Ceci s'explique sans doute en partie par le caractère exhaustif du questionnaire.

Deux suggestions sont néanmoins reprises en plusieurs occasions.

1- Il faudrait favoriser l'accès des chercheurs aux bases de données ainsi qu'aux plateformes et si possible gratuitement. Pour cela des dossiers scientifiques pourraient être évalués par un consortium INSERM/CNRS afin d'être financés. Ceci répondrait aux chimistes qui rencontrent des difficultés pour valoriser leur nouvelles molécules/cibles via les SATT.

2- Il faudrait favoriser des échanges pluridisciplinaires, en particulier à l'interface pharmaco-toxico, en organisant des colloques et même en créant un réseau de collaborations avec partage et financement d'étudiants. Dans le même ordre d'idée, il faudrait aussi renforcer le lien entre recherche préclinique et recherche clinique.

Livre blanc sur la recherche pharmacologique en France

Groupe de travail de l'ITMO Technologies pour la santé

Annexe 3

Analyse bibliométrique de la recherche en pharmacologie / science du médicament en France, à partir de l'ensemble des publications scientifiques internationales des directeurs d'équipes de recherche dans le champ.

Effectuée par Madame Elisabeth Adjadj (dernière mise à jour le 10 janvier 2021).

Analyse bibliométrique des publications parues entre 2009 et 2020 associées aux porteurs de projets mentionnés dans la liste
Résultats au 10 janvier 2021

- **2 périodes d'étude : 2009-2014 et 2015-2020**
- **Publications originales, référencées dans la base du Web of Sciences-core collection (WoS-CC)**
- **Toutes les publications parues sur les périodes désignées et cosignées par les porteurs ont été prises en compte. Aucun critère de filtrage n'a été appliqué**
- **181 porteurs de projets sont indiqués dans la liste**
- **2009-2014 : 4755 publications originales associées à ces chercheurs sont référencées dans la base Wos-CC et la base InCites des indicateurs bibliométriques**
- **2015-2020 : 5369 publications originales associées à ces chercheurs sont référencées dans la base Wos-CC** (≈13% d'augmentation par rapport à la période précédente) **et 5264 dans la base InCites des indicateurs bibliométriques**. (*L'indexation des publications dans la base InCites s'effectue avec un certain délai par rapport à l'indexation dans la base bibliographique du WoS. En conséquence, les publications les plus récentes ne sont pas encore dans la base InCites)*

L'analyse bibliométrique s'appuie essentiellement

- **Sur une carte relationnelle des mots les plus fréquemment co-cités dans les publications. Dans ces cartes, la proximité des mots est associée à la fréquence de leurs cooccurrences dans les publications.** Les couleurs dans la carte sont reliées au nombre de fois où le terme est exprimé ainsi qu'au niveau de proximité entre les mots

  Cette carte permet de révéler des "familles de mots" qui définissent des clusters thématiques, fournissant une illustration de l'organisation des activités de recherche en pharmacologie, en France, au travers des travaux rapportés dans les "titres, abstracts, Kw" mentionnés dans les publications des auteurs

- **Sur une carte relationnelle des auteurs des publications, basée sur le nombre de références communes mentionnées dans leurs publications respectives**

  Les proximités ou liens entre les auteurs suggèrent des travaux communs (cosignatures) ou proches (proximité thématique)

- **Sur une carte relationnelle des journaux dans lesquels sont parues les publications, basée sur le nombre de références communes mentionnées dans les publications.**

  Les proximités ou liens entre les journaux suggèrent des proximités thématiques

Toutes ces cartographies ont été établies à l'aide du logiciel Vosviewer, N Van Eck, L Waltman, Scientometrics, 2009

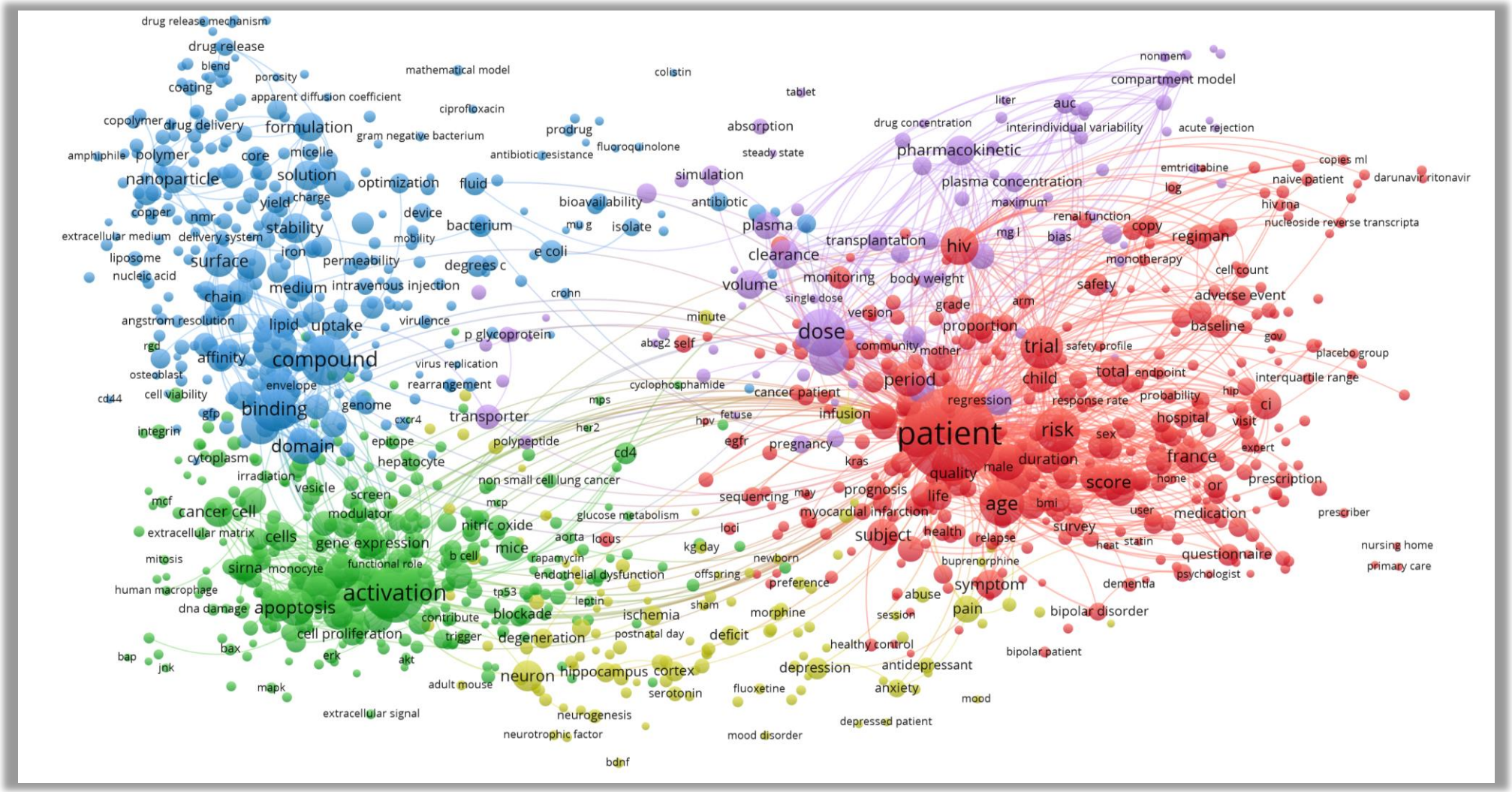
Période 2009 – 2014

Carte relationnelle des mots les plus fréquemment co-cités dans les publications. Dans ces cartes, la proximité des mots est associée à la fréquence de leurs cooccurrences dans les publications. Les couleurs dans la carte sont reliées au nombre de fois où le terme est exprimé ainsi qu'au niveau de proximité entre les mots**. Cette carte permet de révéler des "familles de mots" qui définissent des clusters thématiques, fournissant une illustration de l'organisation des activités de recherche en pharmacologie**, en France, au travers des travaux rapportés dans les "titres, abstracts, Kw" mentionnés dans les publications des auteurs

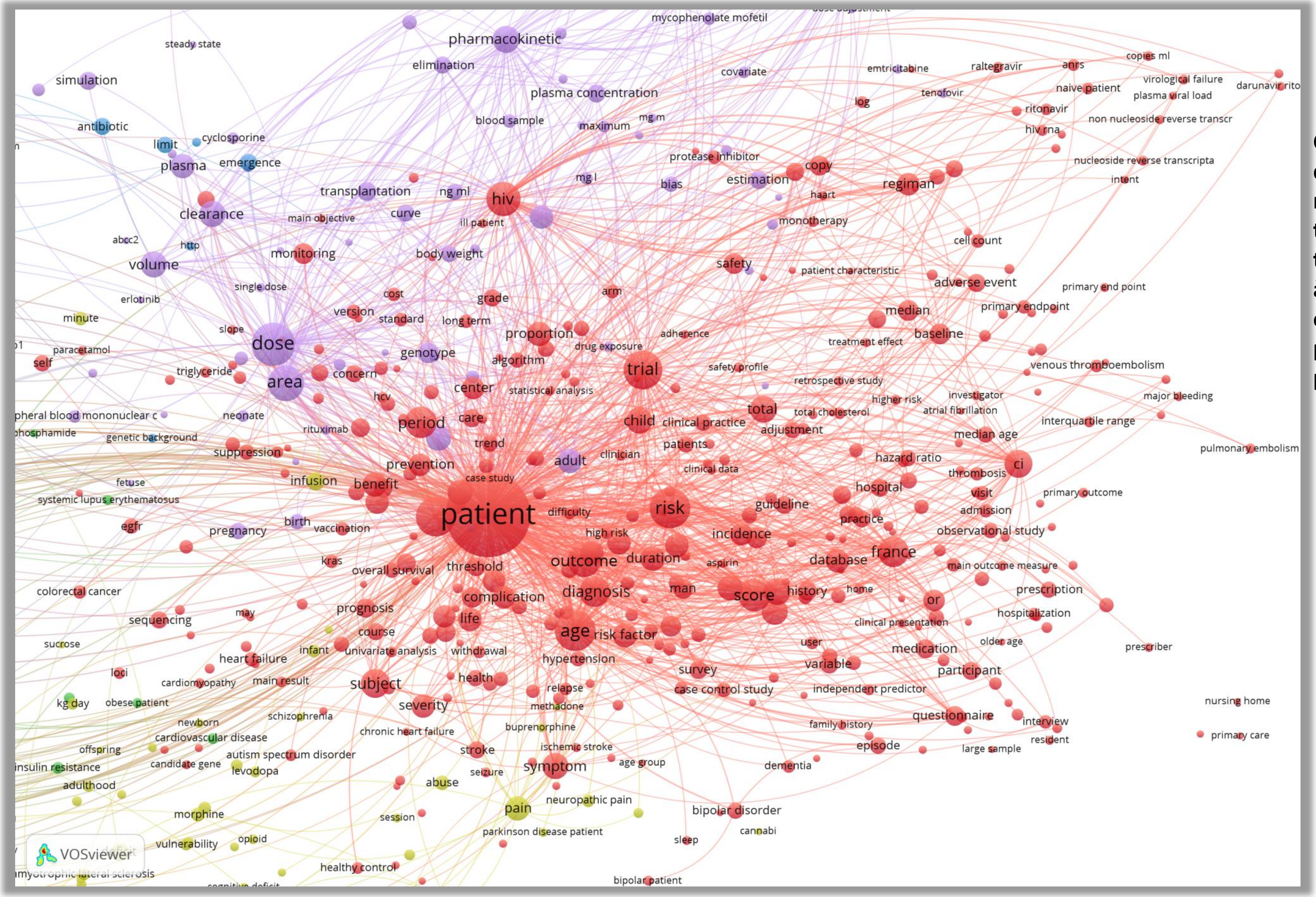
Les travaux de recherche s'articulent autour de 5 clusters thématiques détaillés dans les pages suivantes

On distingue 2 axes principaux, un axe "clinique" et un axe "fondamental"

(Minimum de 10 occurrences pour chacun des termes)

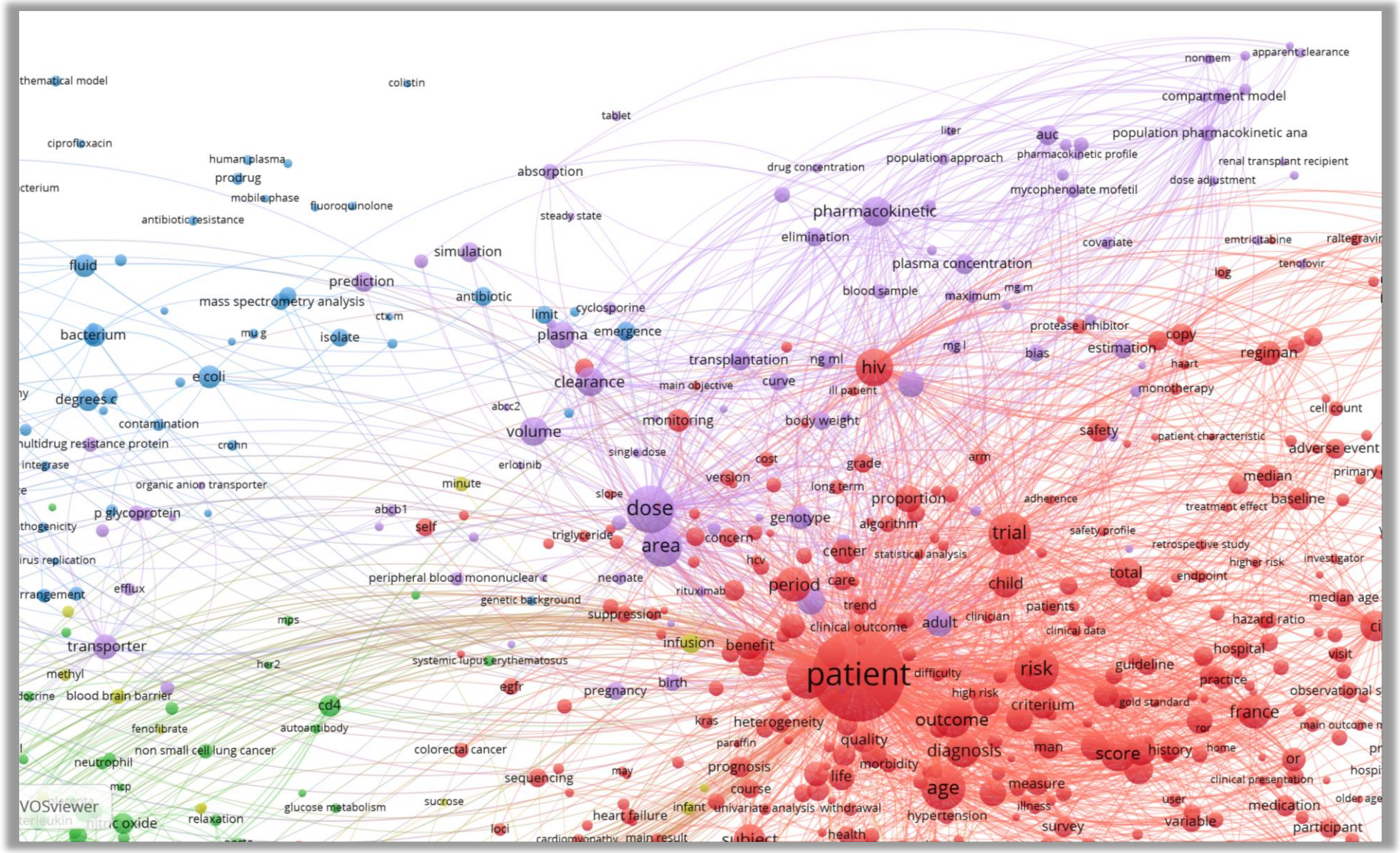


Période 2009 - 2014



Cluster rouge : Les termes cités dans ce cluster s'apparentent à la recherche clinique, aux traitements, au suivi thérapeutique pharmacologique, à la pharmacovigilance, aux études épidémiologiques, à la prévention primaire, aux soins et professionnels de santé

Période 2009 - 2014

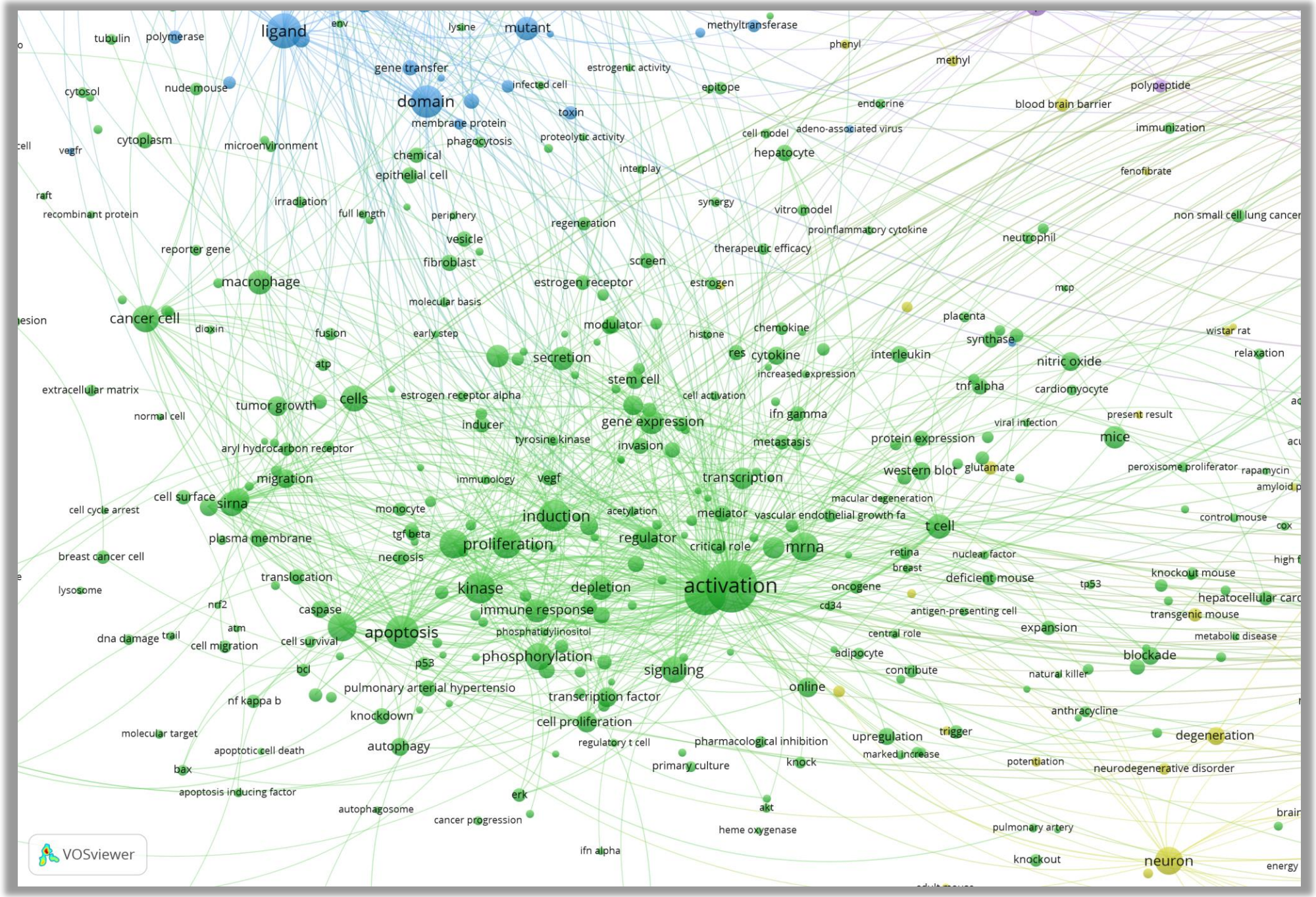


Cluster parme : Les termes cités dans ce cluster s'apparentent à la pharmacocinétique, principalement orientée vers les traitements antirétroviraux, à l'impact des polymorphismes, à la transplantation d'organes et aux traitements immunosuppresseurs

On trouve aussi dans ce cluster des termes associés aux mécanismes de transport des médicaments et de multirésistance aux traitements

Cette dernière "branche" de recherche est plus proche de l'axe "fondamental" alors que la pharmacocinétique est plus entremêlée avec l'axe "clinique"

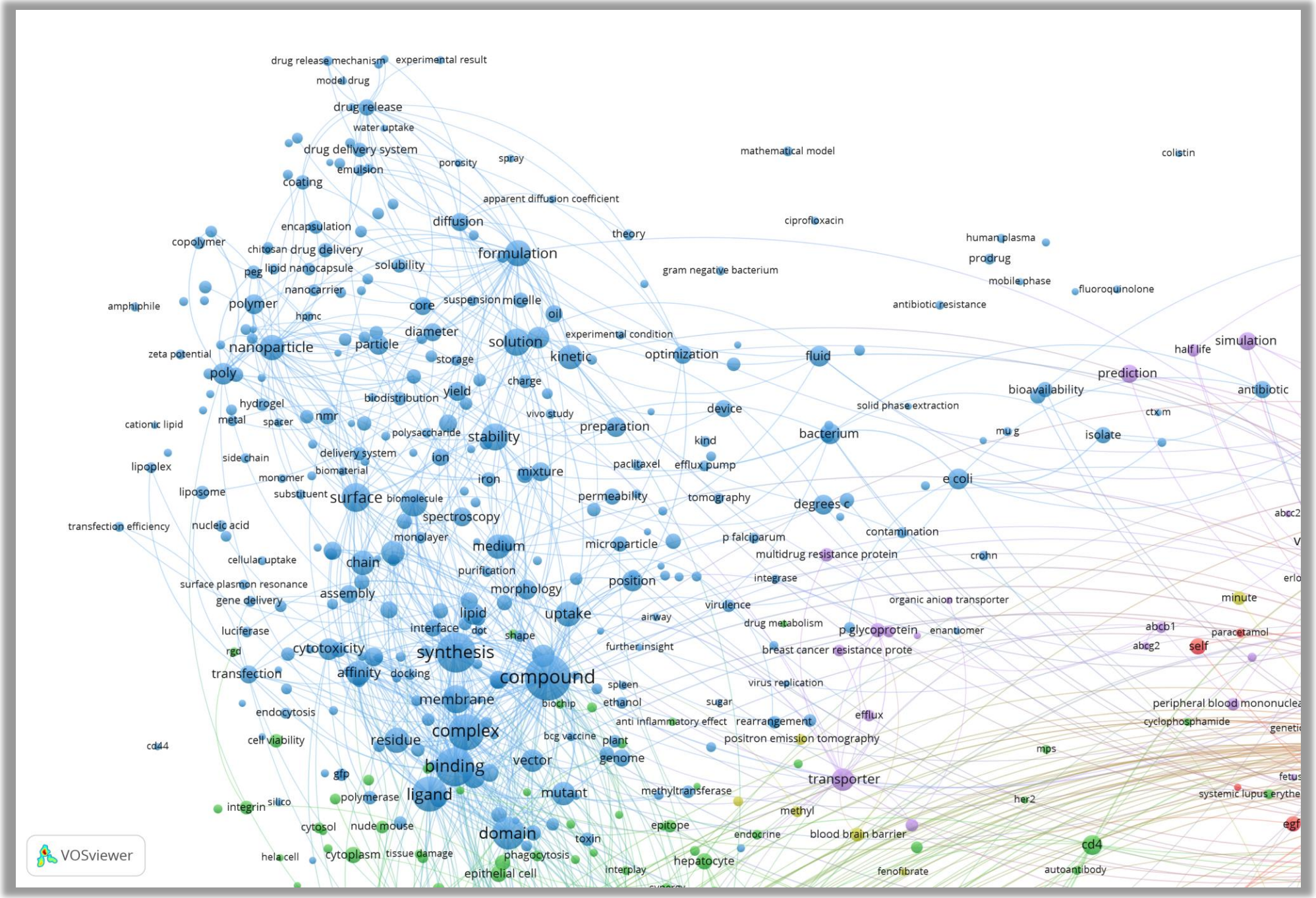
Période 2009 - 2014



Cluster vert : Les termes cités dans ce cluster sont relatifs à la biologie cellulaire et moléculaire, aux modèles animaux, aux mécanismes mis en jeu à la fois dans la genèse de la maladie mais aussi dans la réponse aux médicaments

A noter que de nombreux liens existent entre ce cluster vert "fondamental" et le cluster " rouge "clinique"

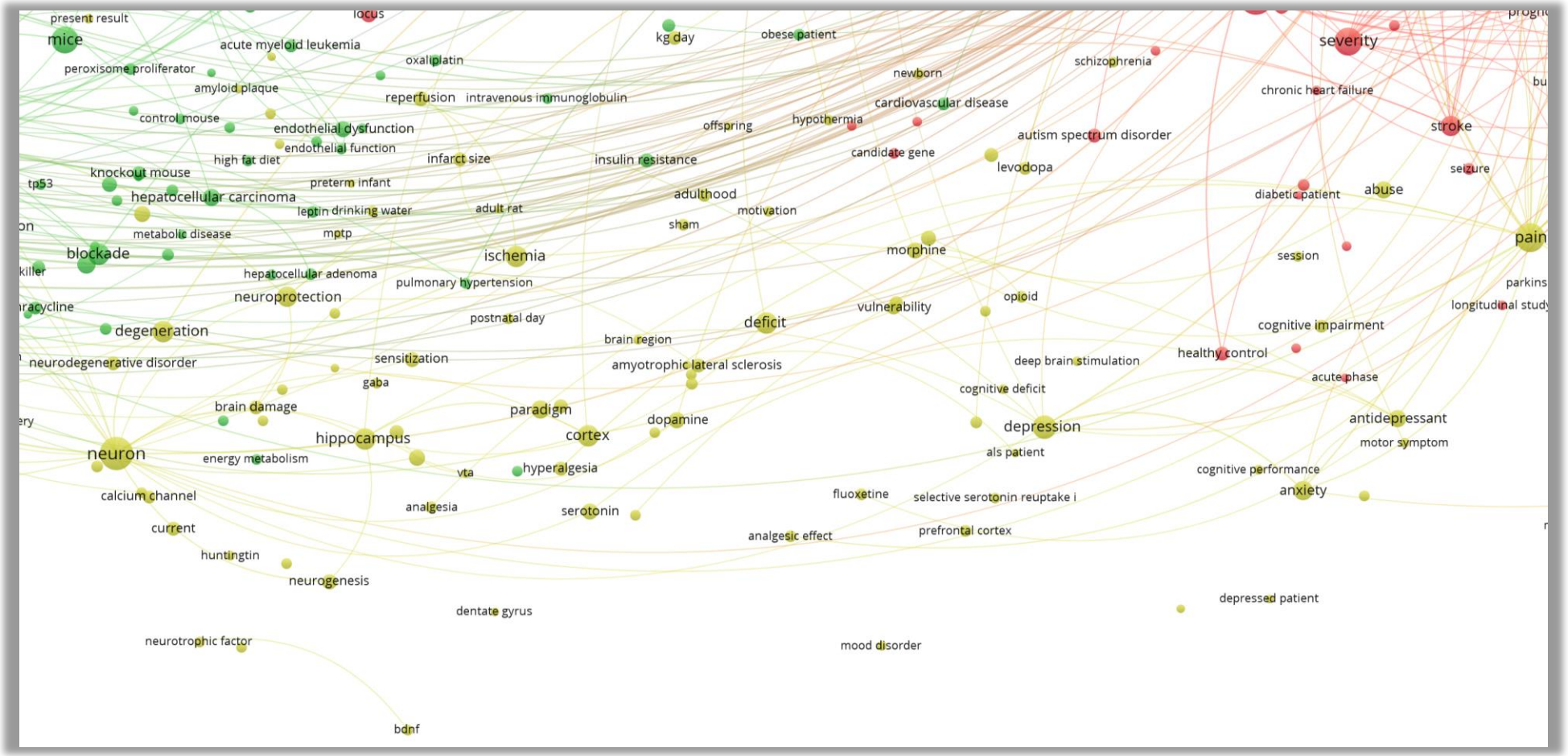
Période 2009 - 2014



Cluster bleu : Ce cluster intégré dans l'axe "fondamental" comprend à la fois des termes relatifs

- **à la biologie structurale, aux études structure-fonction-interaction, à l'approche par modélisation de nouvelles molécules,**
- **à la formulation galénique**
- **à l'imagerie pharmacologique**
- **à la vectorisation (drug delivery), micelles, nanoparticules**
- **aux biomatériaux**
- **à la virulence, aux antibiotiques et à l'antibiorésistance**

Période 2009 - 2014

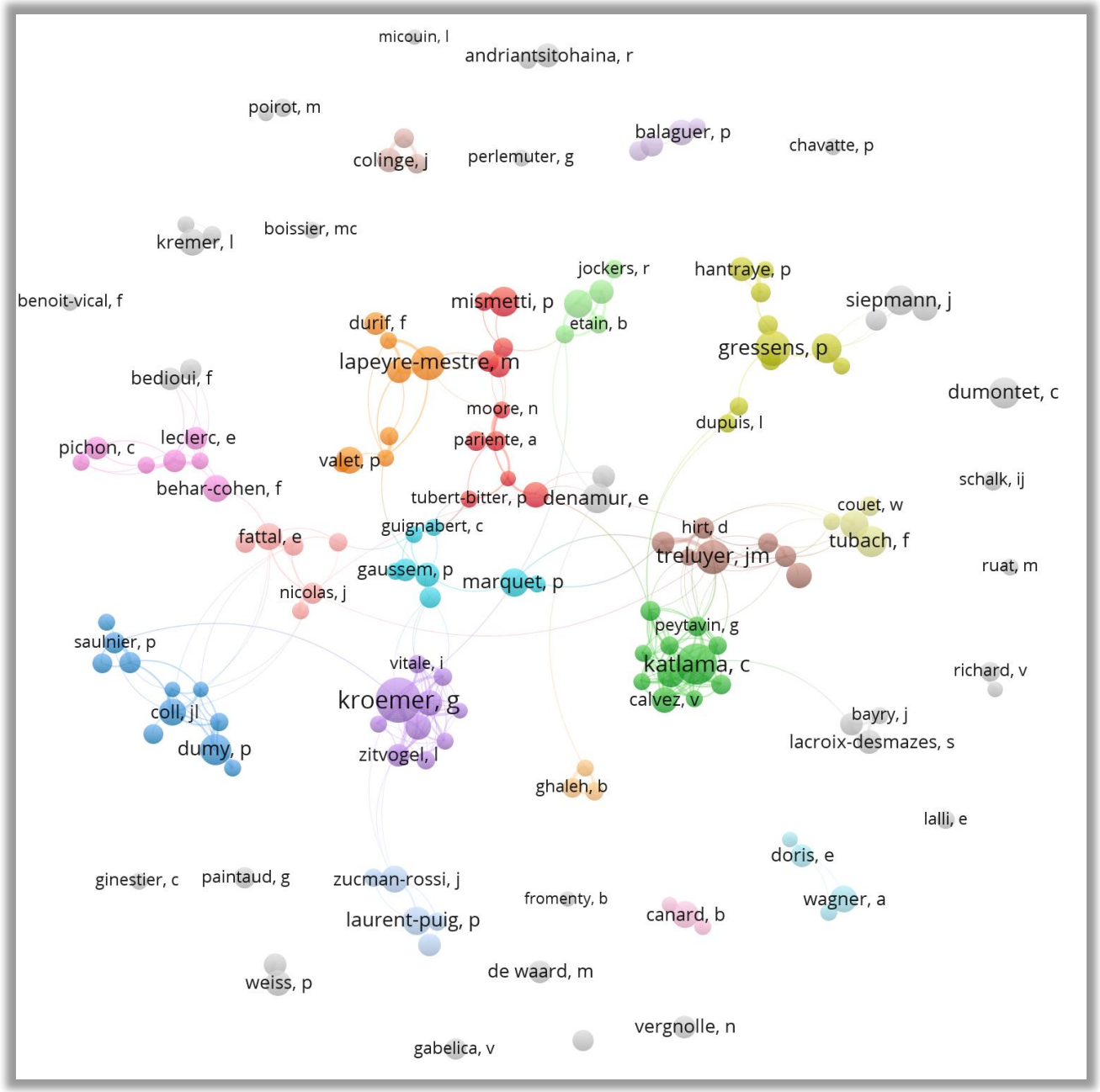


Cluster jaune : Ce cluster se situe entre l'axe "clinique" et l'axe "fondamental" et mêle neurologie et neurosciences

- **Du côté de la neurologie, les termes sont relatifs à la douleur, à l'anxiété, à la dépression, aux pathologies neurodégénératives, et s'entremêlent avec des termes du cluster "clinique", tels que désordres bipolaires, troubles autistiques..**
- **Au centre, apparaissent les traitements ou substances addictives, ou neurotransmetteurs**
- **Du côté de l'axe "fondamental", les termes sont relatifs aux neurosciences**

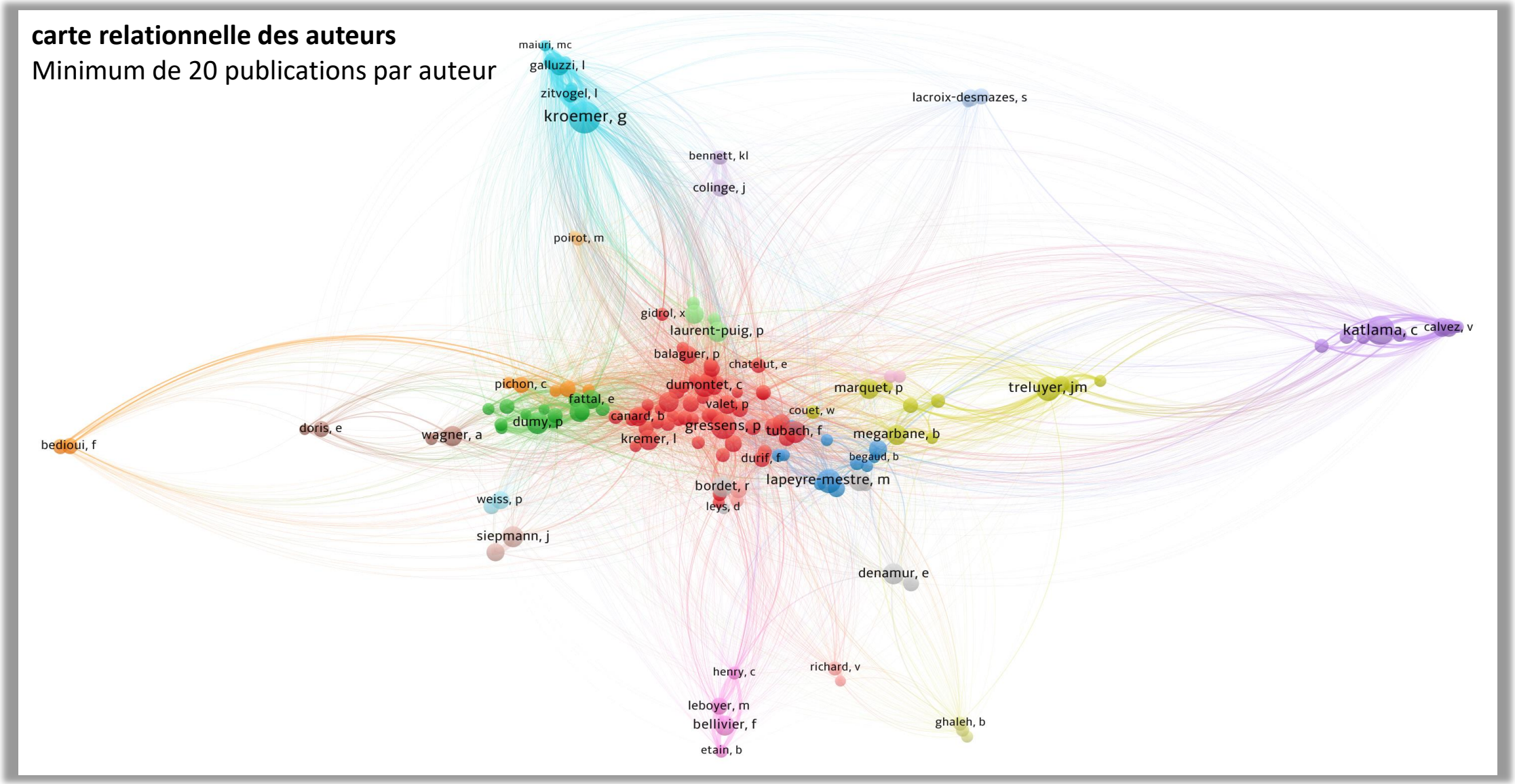
Période 2009 – 2014

Carte relationnelle des auteurs des publications, basée sur les cosignatures uniquement (min 20 publications par auteur)



Période 2009 – 2014

Carte relationnelle des auteurs des publications, basée sur le nombre de références communes mentionnées dans leurs publications respectives. Les proximités ou liens entre les auteurs suggèrent des travaux communs (cosignatures) ou proches (proximité thématique) – min 20 publications par auteur

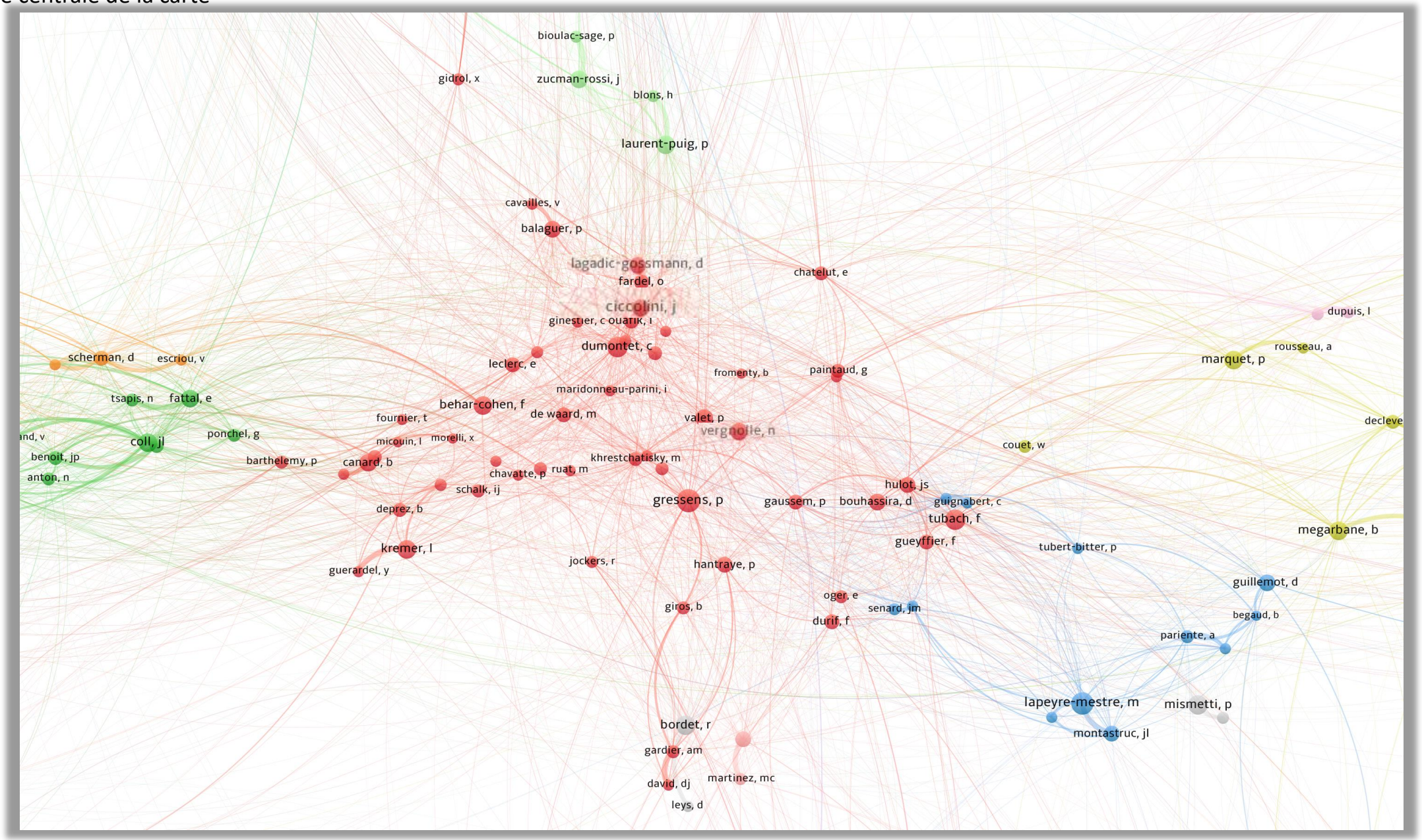


carte relationnelle des auteurs

Minimum de 20 publications par auteur

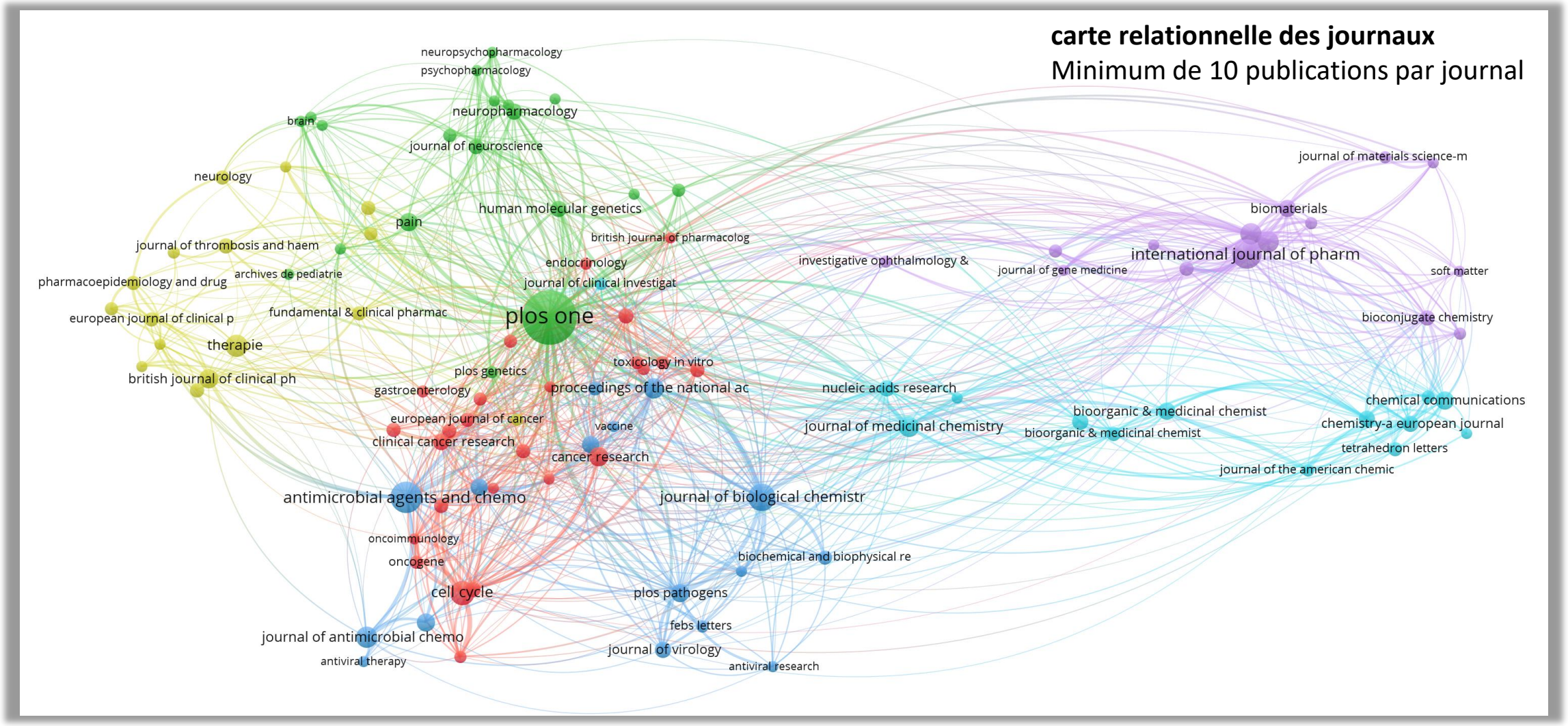
Zoom de la partie centrale de la carte précédente

Période 2009 - 2014



Période 2009 – 2014

Carte relationnelle des journaux dans lesquels sont parues les publications, basée sur le nombre de références communes mentionnées dans les publications. Les proximités ou liens entre les journaux suggèrent des proximités thématiques



Période 2009 – 2014

Indicateurs bibliométriques associées aux 4726 publications (Base InCites des indicateurs relevée le 10 janvier 2021)

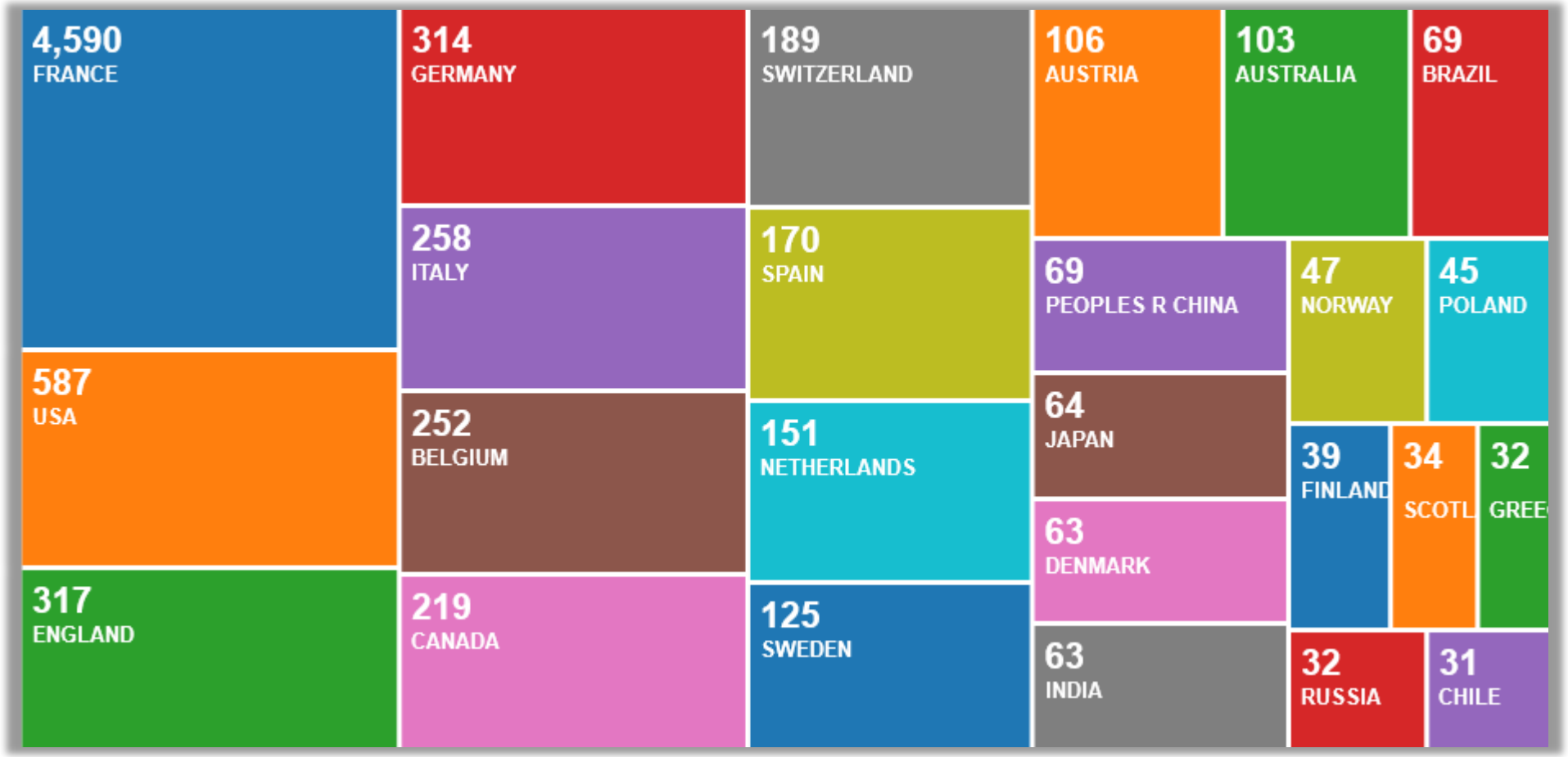
Ces publications se répartissent selon des catégories thématiques auxquelles sont rattachés les journaux dans lesquels elles sont parues
1 journal peut être rattaché à 1 jusqu'à 5 catégories thématiques
Dans le Tableau ci-dessous n'apparaissent que les catégories thématiques regroupant au moins 100 publications
La ligne "dataset baseline" fournit les indicateurs moyens pour l'ensemble des publications parues sur la période 2009-2014
La visibilité moyenne des publications est caractérisée par un indice de citation normé de 1,67. Presque 3% des publications se situent dans le 1er centile des publications mondiales associées aux mêmes domaines et 20% des publications se situent dans le 1er décile.
Presque 70% des publications sont parues dans des journaux classés dans le 1er quartile d'IF des journaux répartis par domaine
En moyenne, 42% des publications affichent au moins 1 collaboration internationale, et 4,5% une collaboration avec au moins un partenaire industriel
On observe cependant des variations selon les catégories thématiques (ex : chemistry versus Genetics & Heredity)

Name	Web of Science Documents	% Docs Cited	Category Normalized Citation Impact	% Documents in Top 1%	% Documents in Top 10%	% International Collaborations	% Industry Collaborations	% Documents in Q1 Journals	% Documents in Q2 Journals	% Documents in Q3 Journals	% Documents in Q4 Journals
Dataset Baseline	4726	98	1,67	2,9	19,6	42,2	4,5	69	19,4	6,0	5,5
PHARMACOLOGY & PHARMACY	838	98	1,45	1,8	15,9	37,7	7,0	63	22,2	7,0	7,7
BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY	610	100	1,42	2,5	15,9	52,0	3,8	60	24,8	12,0	3,0
NEUROSCIENCES	416	100	1,38	0,7	16,8	47,6	8,9	63	25,2	7,6	4,6
CELL BIOLOGY	369	100	1,55	2,2	16,8	57,7	4,3	57	32,5	6,1	4,4
ONCOLOGY	293	98	1,91	4,1	22,5	38,2	5,5	69	17,8	7,3	5,9
CLINICAL NEUROLOGY	267	98	1,72	1,5	20,2	42,7	8,2	70	17,0	6,8	6,0
MICROBIOLOGY	251	99	1,70	2,8	16,7	41,0	3,2	82	14,9	2,4	0,4
CHEMISTRY, MULTIDISCIPLINARY	236	99	0,93	0,0	5,9	36,4	4,2	81	15,4	1,7	1,7
IMMUNOLOGY	217	100	1,56	2,3	15,7	46,1	6,9	65	22,9	8,6	3,3
MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL	185	99	2,48	3,2	27,0	52,4	4,9	63	20,6	10,0	6,1
INFECTIOUS DISEASES	178	99	1,31	2,2	13,5	28,1	7,3	70	17,4	5,1	7,3
CHEMISTRY, MEDICINAL	177	99	1,11	1,7	11,3	46,9	4,0	44	39,5	11,9	4,5
GENETICS & HEREDITY	176	100	3,44	8,5	25,0	59,7	4,0	65	23,7	9,2	1,7
CHEMISTRY, ORGANIC	163	96	0,90	0,6	6,1	28,8	3,7	50	44,8	3,7	1,8
TOXICOLOGY	141	100	1,18	2,1	12,8	34,8	7,8	44	37,4	15,8	2,9
PSYCHIATRY	140	98	1,65	1,4	20,7	48,6	8,6	77	12,3	0,7	10,1
VIROLOGY	128	99	1,49	0,8	17,2	54,7	3,9	72	18,8	8,6	0,8
ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	126	98	1,53	2,4	19,0	45,2	3,2	67	23,8	4,9	4,1
HEMATOLOGY	126	100	1,61	3,2	13,5	51,6	2,4	78	11,1	10,3	0,8
BIOTECHNOLOGY & APPLIED MICROBIOLOGY	123	92	0,90	0,0	9,8	41,5	0,8	54	27,9	8,2	9,8
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE	111	96	1,54	2,7	17,1	46,8	4,5	77	15,3	3,6	4,5
BIOCHEMICAL RESEARCH METHODS	107	99	0,92	0,9	10,3	41,1	3,7	54	32,0	11,0	3,0
CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS	106	96	3,56	5,7	33,0	45,3	8,5	71	13,2	9,4	6,6

Période 2009 – 2014

Liste des principales collaborations internationales

(remarque sur les 4755 publications cosignées par les porteurs, 165 ne portent pas d'affiliation française)



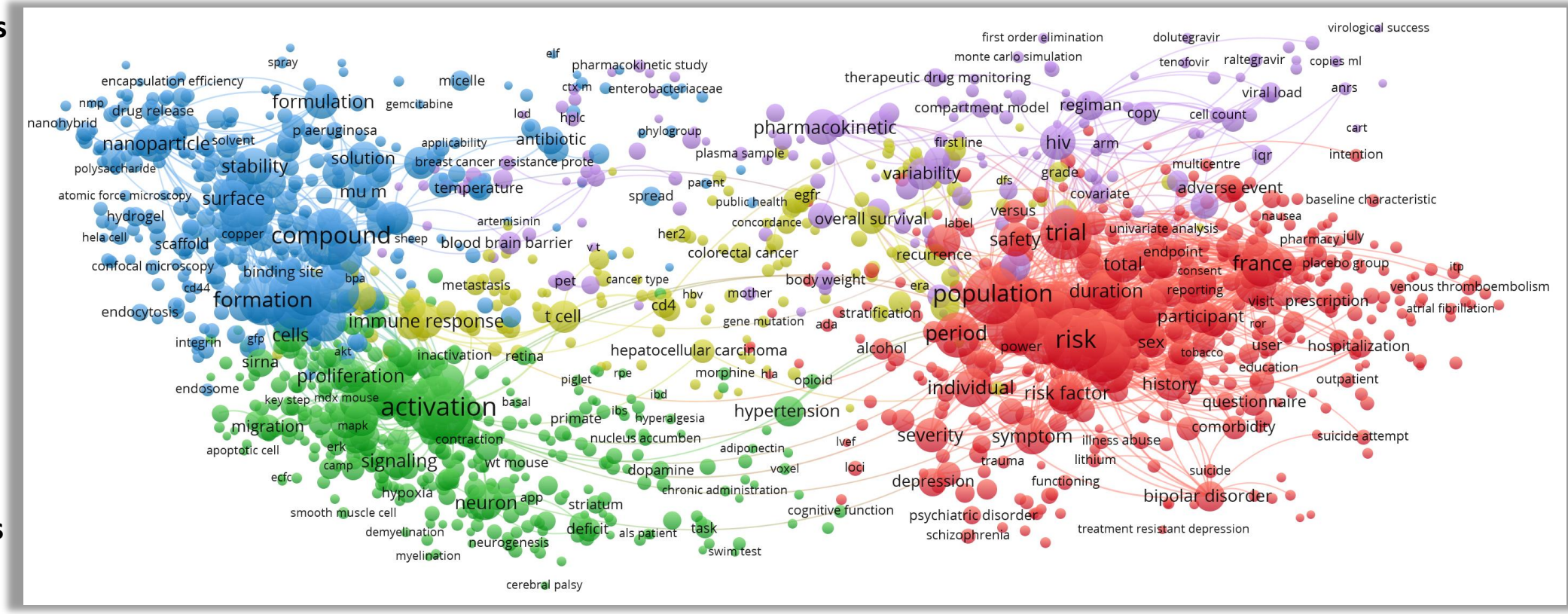
Période 2015 – 2020

Carte relationnelle des mots les plus fréquemment co-cités dans les publications. Dans ces cartes, la proximité des mots est associée à la fréquence de leurs cooccurrences dans les publications. Les couleurs dans la carte sont reliées au nombre de fois où le terme est exprimé ainsi qu'au niveau de proximité entre les mots**. Cette carte permet de révéler des "familles de mots" qui définissent des clusters thématiques, fournissant une illustration de l'organisation des activités de recherche en pharmacologie**, en France, au travers des travaux rapportés dans les "titres, abstracts, Kw" mentionnés dans les publications des auteurs

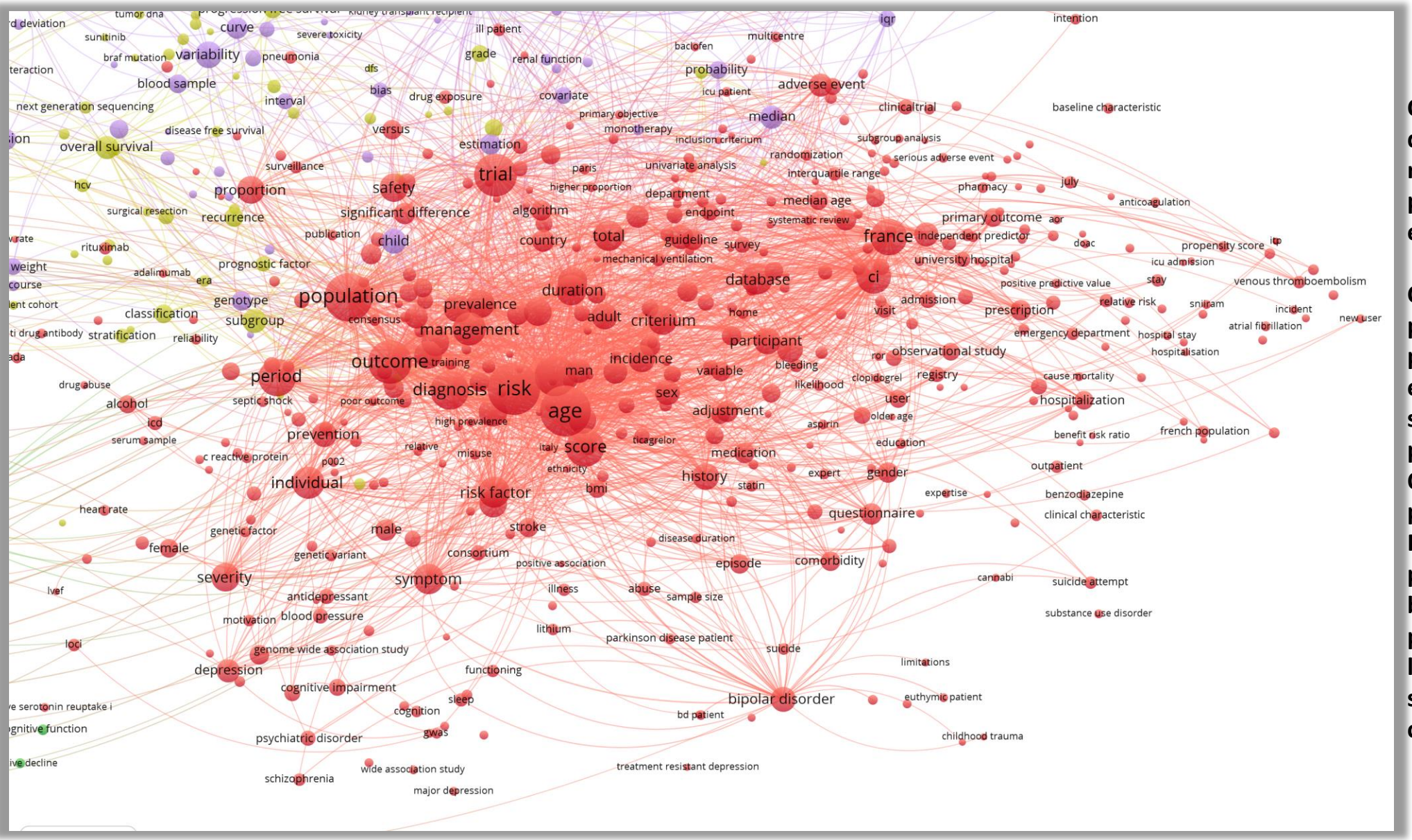
On retrouve les 5 clusters mais avec des différences dans l'organisation des thématiques

On distingue toujours 2 axes principaux, un axe "clinique" et un axe "fondamental"

L'axe clinique semble toutefois plus orienté autour des essais cliniques et/ou des études épidémiologiques et moins focalisé autour du "patient"



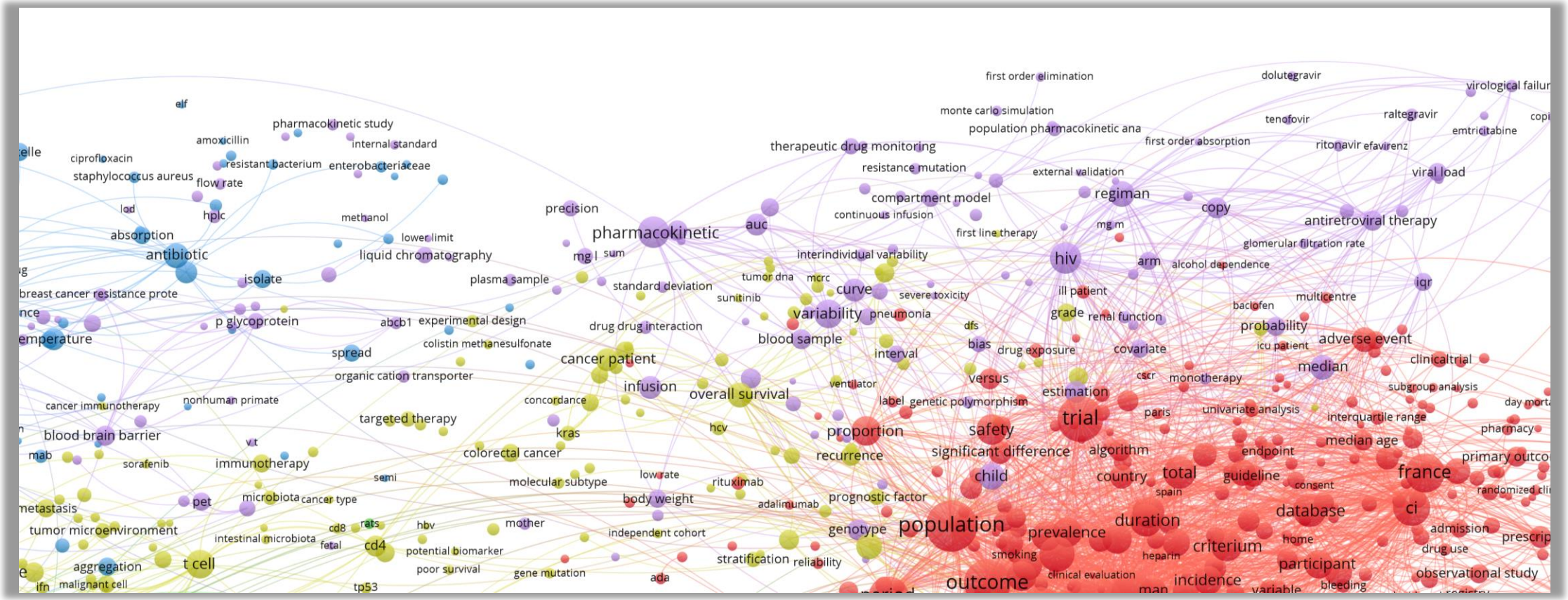
Période 2015 - 2020



Cluster rouge : Les termes cités dans ce cluster s'apparentent à la recherche clinique, à la pharmacovigilance, aux études épidémiologiques

Comparée à la période précédente, les études en population (essais cliniques ou études épidémiologiques) semblent renforcer. De même la pharmacovigilance.
On note aussi une plus grande place de la neuropharmacologie/ Psychopharmacologie. En particulier les troubles bipolaires, les désordres psychiatriques/psychologiques, les troubles neurologiques semblent plus représentés dans cette période

Période 2015 - 2020

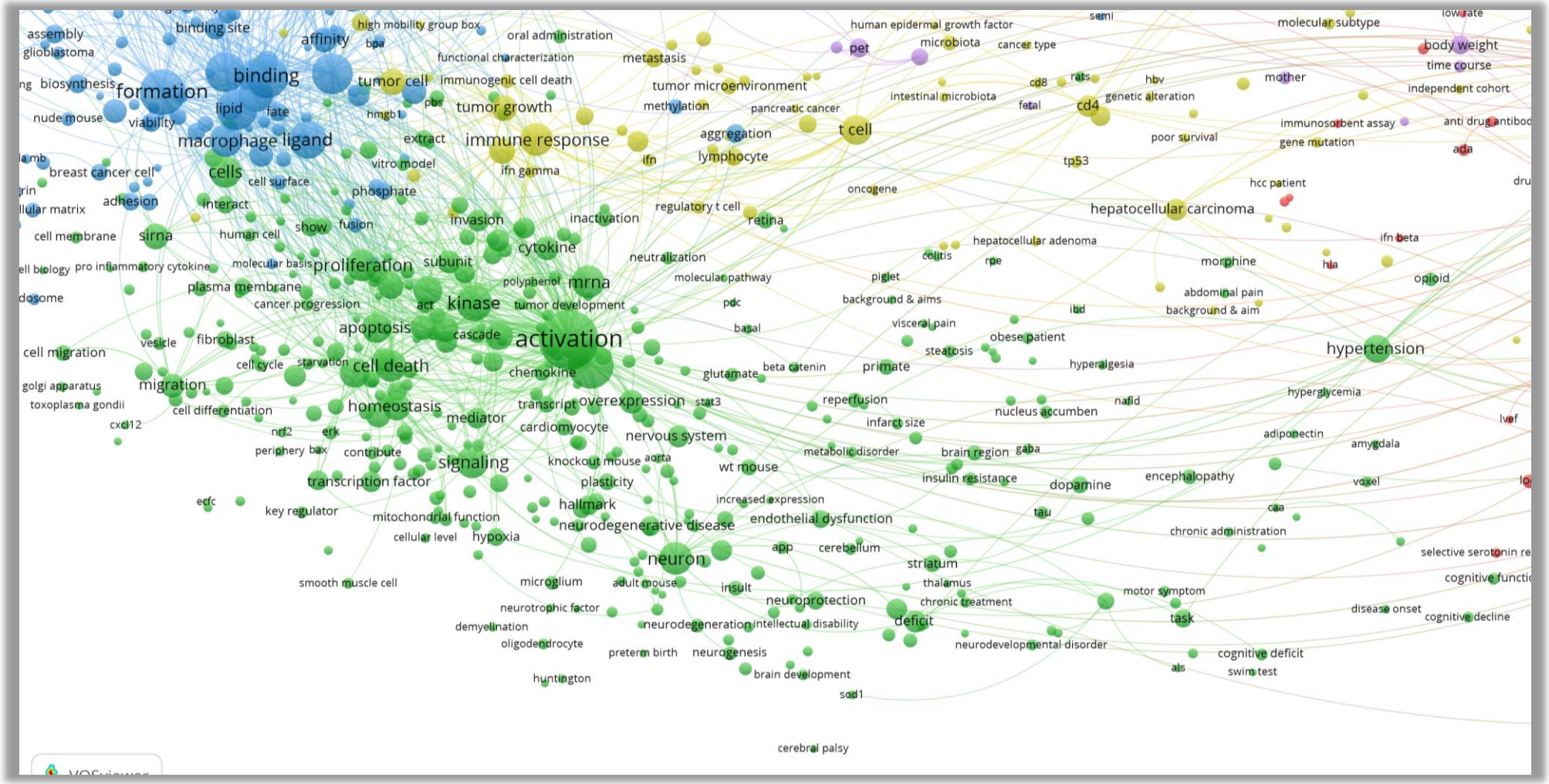


Cluster parme : Le cluster est plus "étalé" mais plus étroit par rapport à la période précédente. On retrouve des termes associés au champ lexical de la pharmacocinétique, avec aussi une composante orientée vers les traitements antirétroviraux mais elle semble relativement moins importante que précédemment. Le terme "Pharmacokinetic" auparavant très proche de l'axe "clinique", est d'ailleurs tiré vers l'axe plus "fondamental" dédié à la formulation de nouvelles molécules (cluster bleu)

On retrouve aussi des termes liés aux variabilités inter-individuelles mais la génétique (polymorphisme) semble jouer un rôle moins important.

Comme précédemment, le cluster contient également des termes relatifs aux mécanismes de transport des médicaments, positionnés à proximité de l'axe "fondamental" et cette fois ci plus ouvertement relié au terme "Blood brain barrier" qui prend plus d'importance dans cette carte.

Période 2015 - 2020

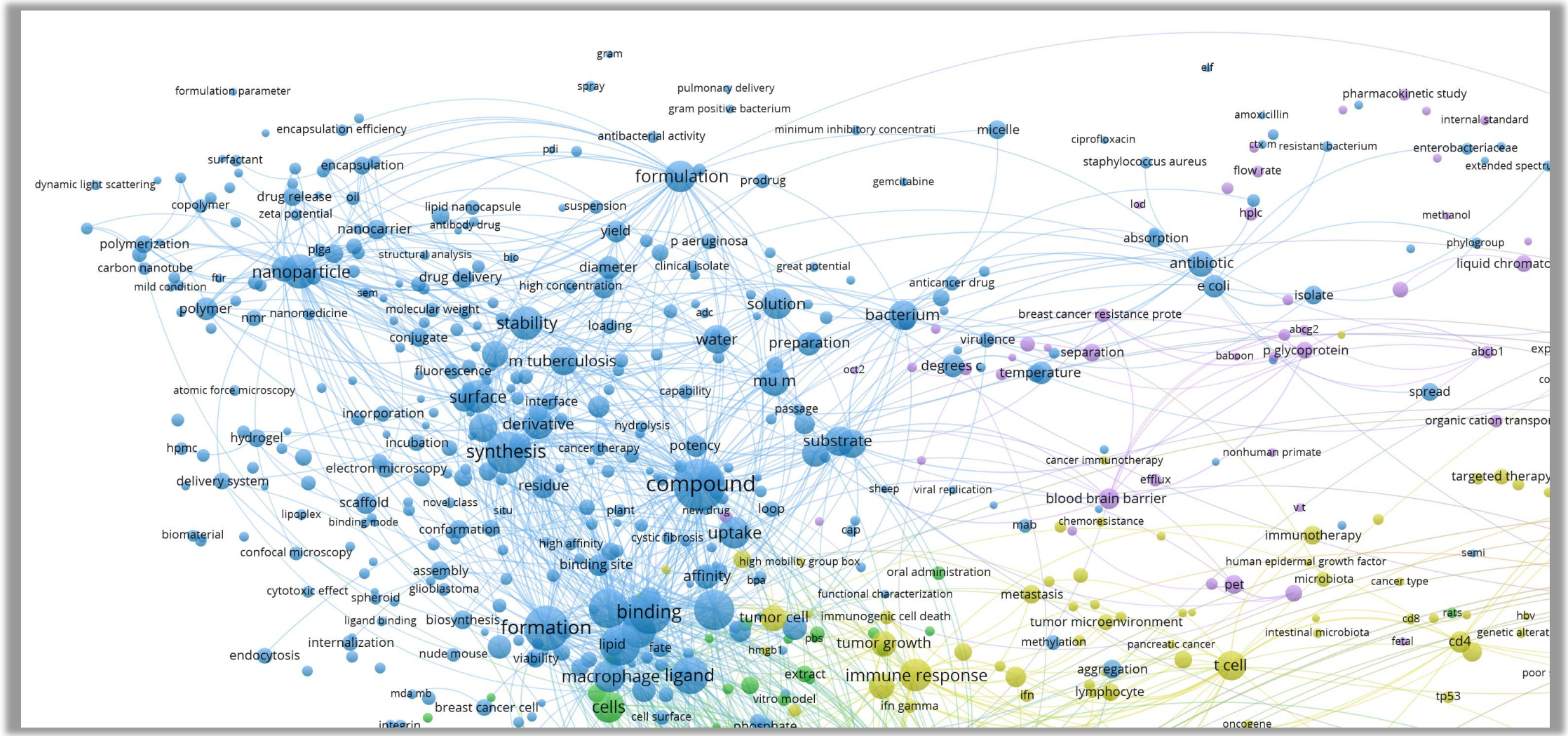


Cluster vert : Les termes cités dans ce cluster sont relatifs à la biologie cellulaire et moléculaire, aux modèles animaux, aux mécanismes mis en jeu à la fois dans la genèse de la maladie mais aussi dans la réponse aux médicaments, l'homéostasie

Par rapport à la carte de la période précédente, les termes relatifs aux neurosciences précédemment inclus dans le cluster "jaune", sont intégrés dans le cluster vert, ce qui peut suggérer une plus grande place des neurosciences dans la recherche fondamentale, notamment autour des maladies neurodégénératives, du polyhandicap, des déficits cognitifs en général qui apparaissent plus marqués dans ce cluster que précédemment

"hypertension" est aussi plus représenté, au centre de la carte, qui suggère à la fois des approches cliniques et fondamentales de la pathologie

Période 2015 - 2020

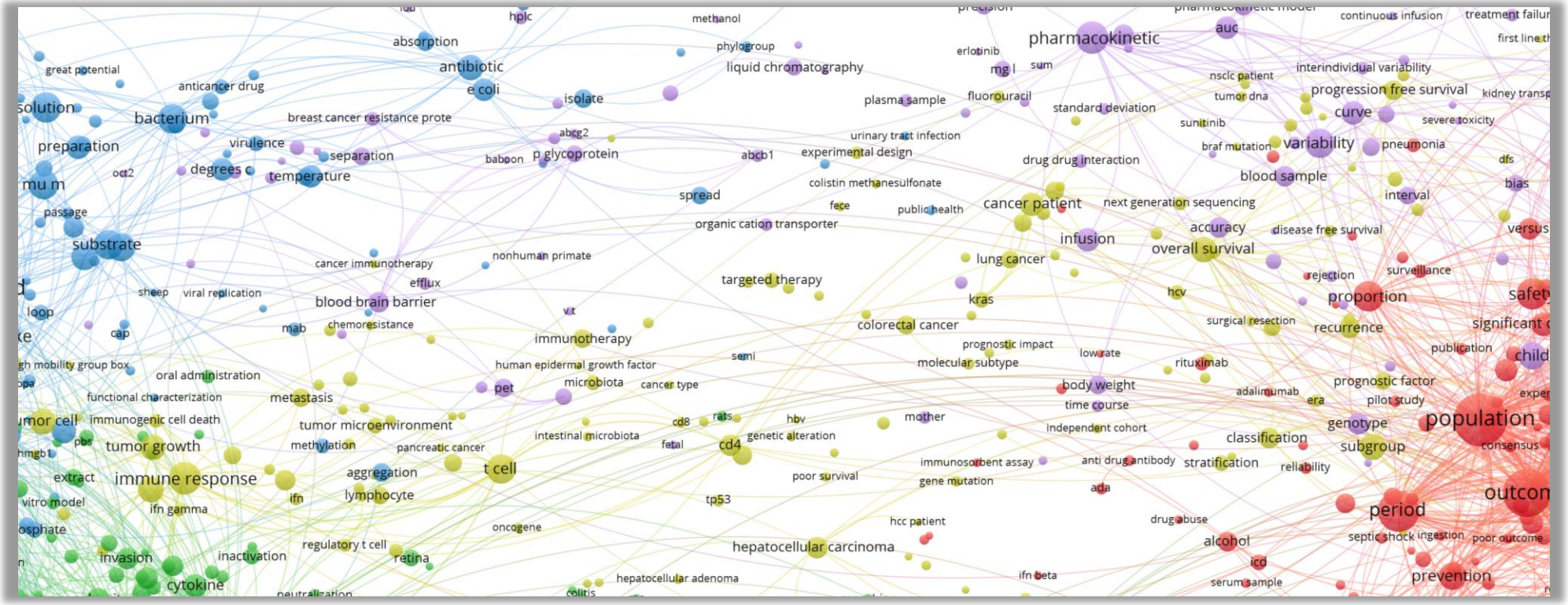


Cluster bleu : Ce cluster intégré dans l'axe "fondamental" comprend comme précédemment à la fois des termes relatifs à la biologie structurale, aux études structure-fonction-interaction, à l'approche par modélisation de nouvelles molécules, à la formulation galénique, à la vectorisation (drug delivery), aux biomatériaux et à la virulence, aux antibiotiques et à l'antibiorésistance.

La place donnée aux infections bactériennes (tuberculose..) , aux antibiotiques et à l'antibiorésistance semble plus importante

De même, les nanoparticules et les biomatériaux semblent aussi tenir une place plus marquée que dans la période précédente

Période 2015 - 2020



Cluster jaune : Bien que ce cluster soit également situé entre l'axe "clinique" et l'axe "fondamental", il n'a plus rien à voir avec le cluster jaune de la carte précédente qui était partagé entre neurosciences et neurologie

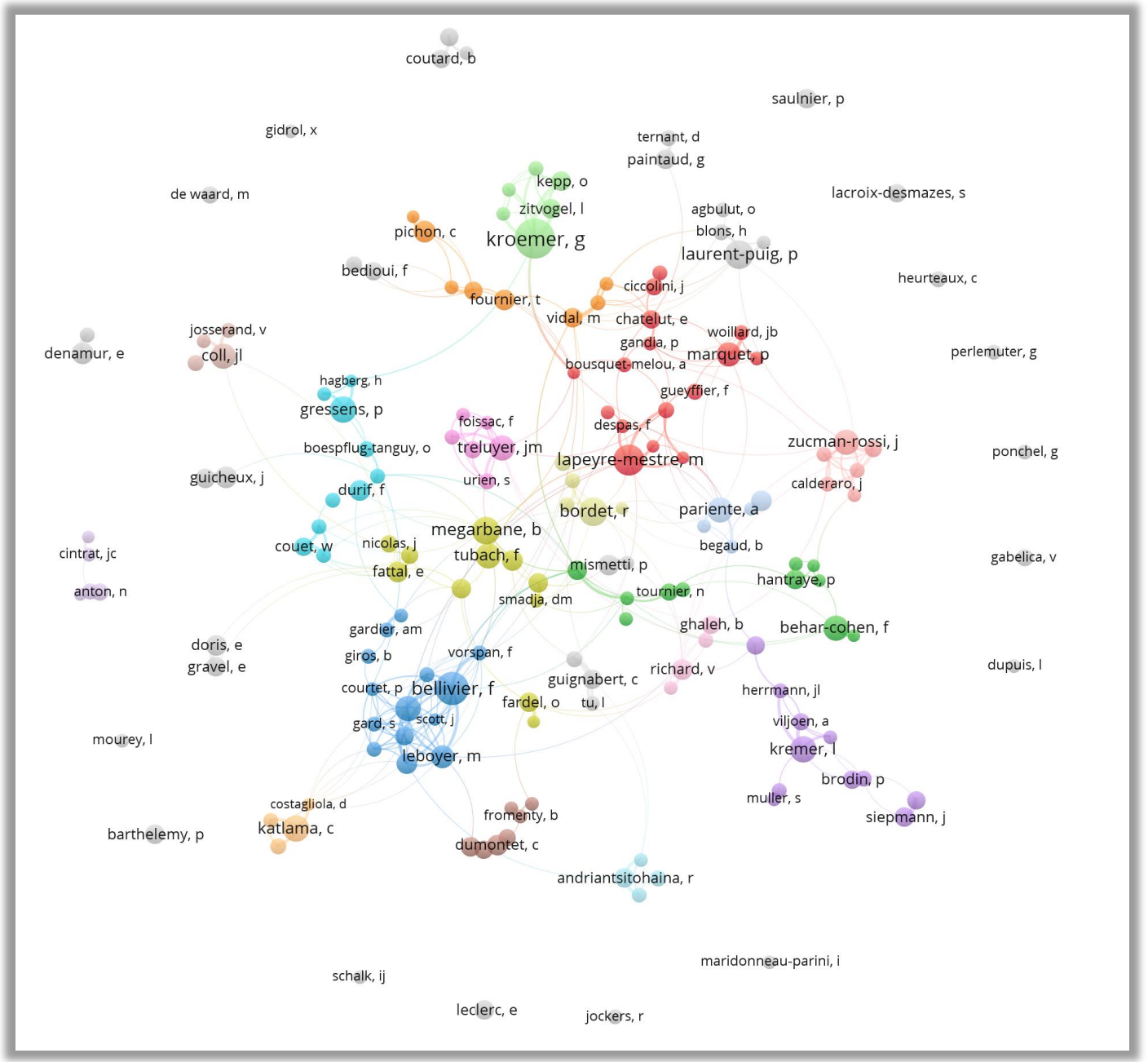
Sur la période 2015-2020, les termes de ce cluster mettent en avant l'immunologie, l'étude des processus inflammatoires, et de cancérisation ou de croissance tumorale, l'immunothérapie, et les thérapies ciblées.

On note aussi l'apparition de "microbiota", "intestinal microbiota"

Également dans ce cluster, les études de survie et des récurrences qui rejoignent l'axe "clinique"

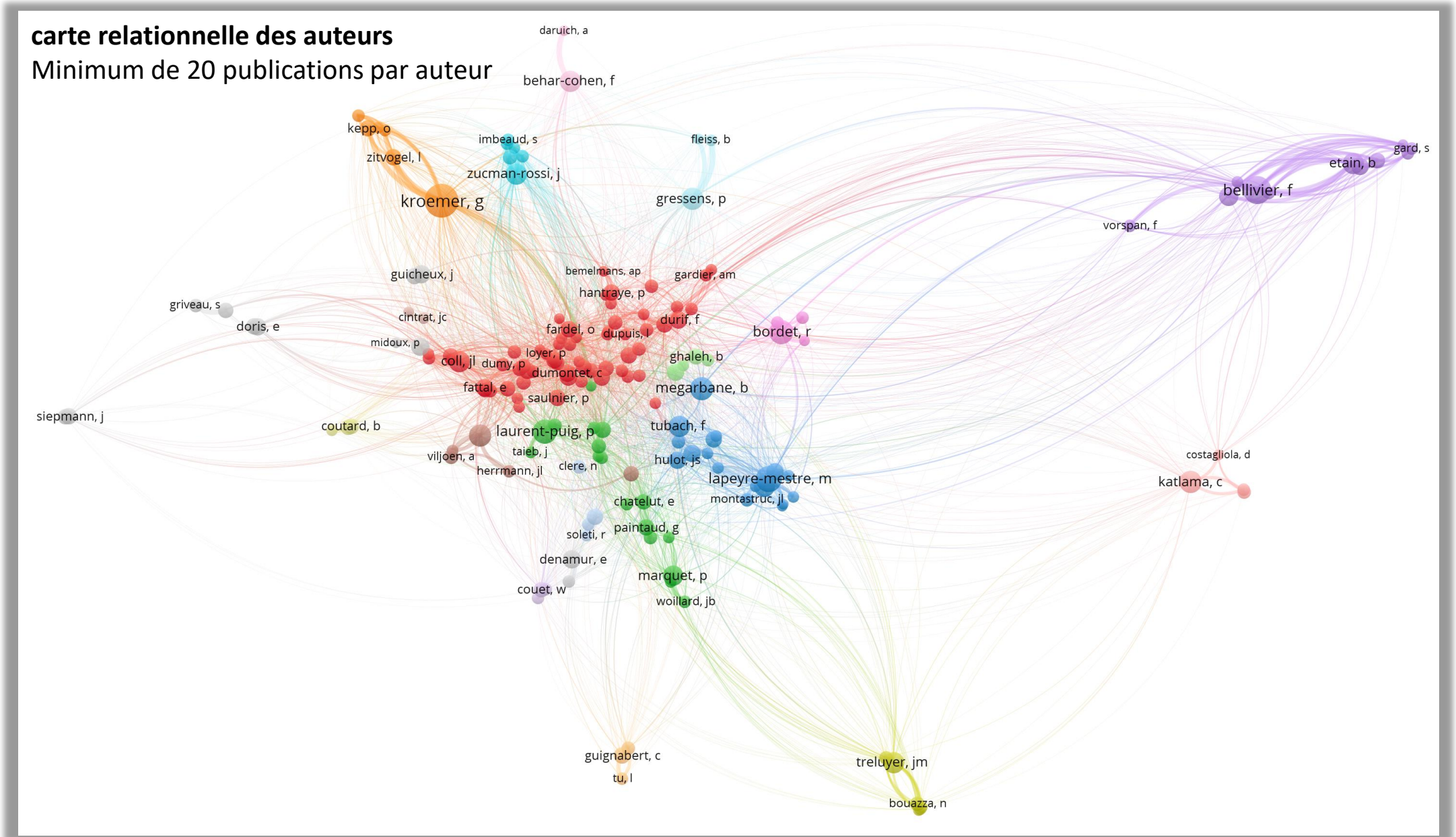
Période 2015 – 2020

Carte relationnelle des auteurs des publications, basée sur les cosignatures uniquement (min 20 publications par auteur)



Période 2015 – 2020

Carte relationnelle des auteurs des publications, basée sur le nombre de références communes mentionnées dans leurs publications respectives. Les proximités ou liens entre les auteurs suggèrent des travaux communs (cosignatures) ou proches (proximité thématique) – min 20 publications par auteur

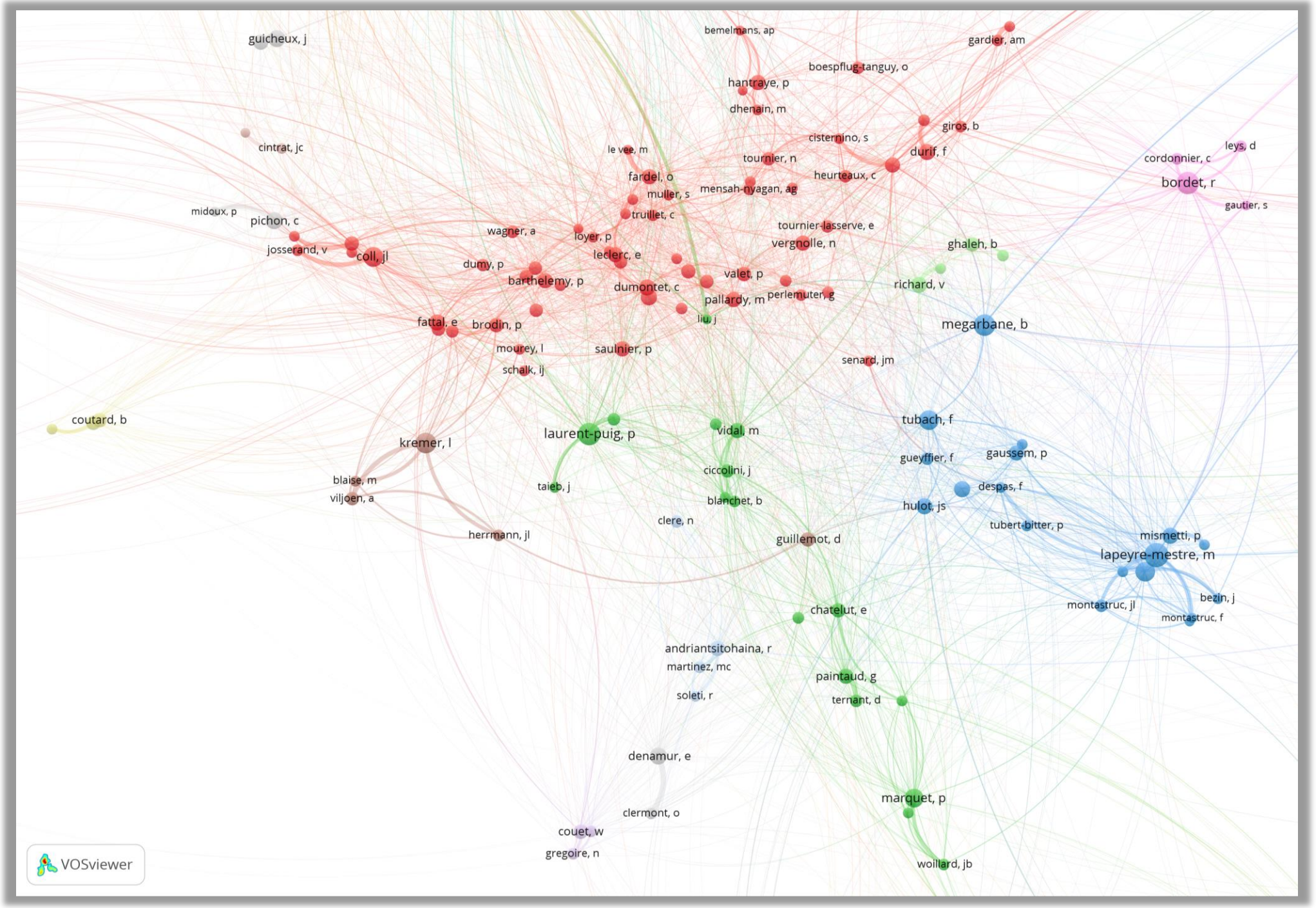


Période 2015 - 2020

carte relationnelle des auteurs

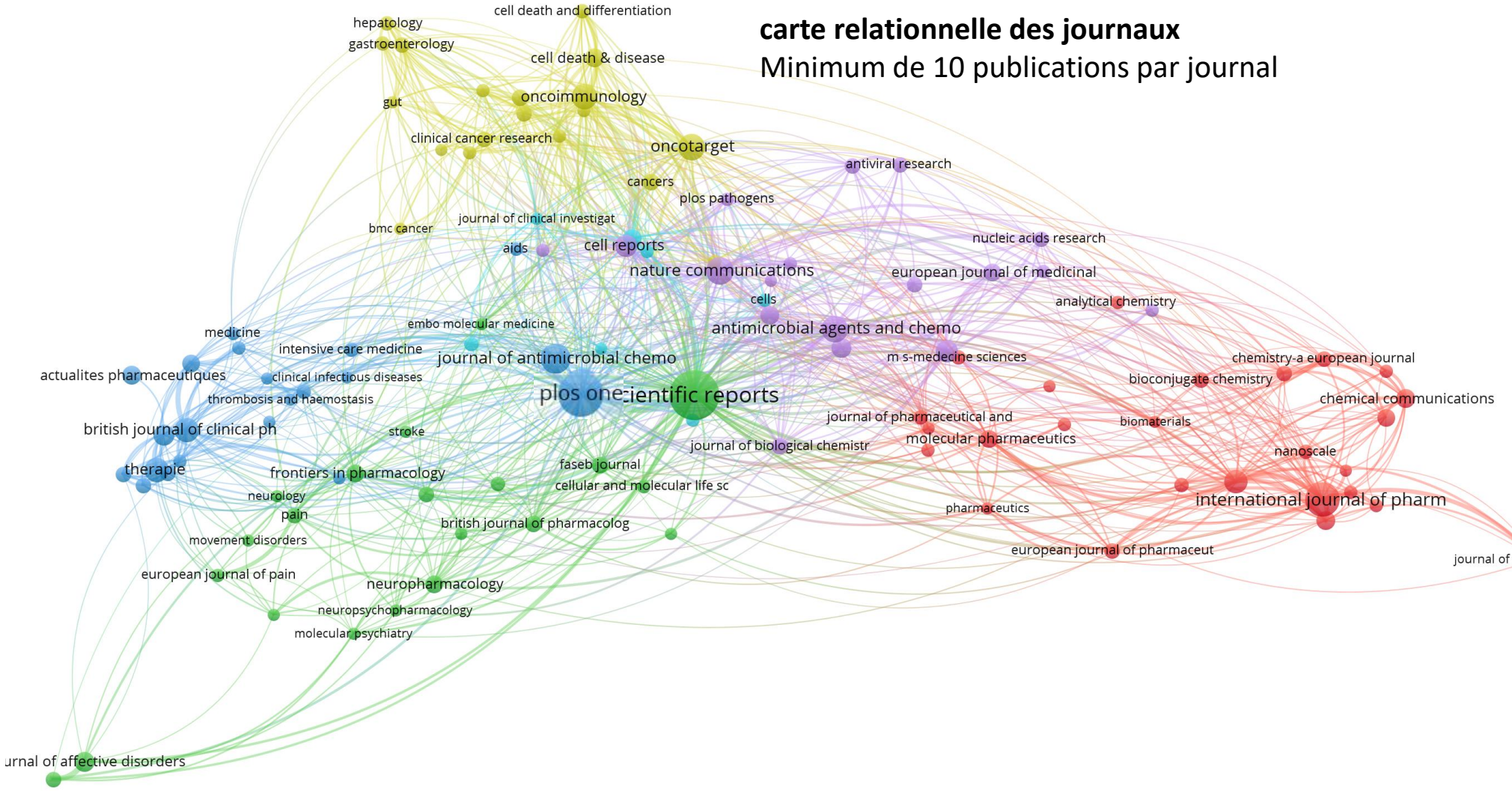
Minimum de 20 publications par auteur

Zoom de la partie centrale de la carte précédente



Période 2015 – 2020

Carte relationnelle des journaux dans lesquels sont parues les publications, basée sur le nombre de références communes mentionnées dans les publications. Les proximités ou liens entre les journaux suggèrent des proximités thématiques



Par rapport à la carte 20009-2014, on note la présence plus marquée de Scientific Reports, Nature communications au détriment de PloSOne.

Les journaux spécifiquement dédiés à la neuropsy, neuropharmacologie, à la douleur..semblent occuper une plus grande place, corroborant l'évolution des thématiques de recherche . En revanche, les journaux plus spécifiquement dédiés à la chimie fondamentale semblent avoir perdu du terrain

Période 2015 – 2020

Indicateurs bibliométriques associées aux 5264 publications (Base InCites des indicateurs relevée le 10 janvier 2021)

La visibilité moyenne des publications est caractérisée par un indice de citation normé de 1,73, très légèrement supérieur à celui observée sur la période précédente. Les pourcentages de publications au Top1% et 10% ont très peu varié par rapport à 2009-2014 (2,7% versus 3% pour les Top1%, 18% versus 20% pour les Top10%).
Idem pour le pourcentage de publications parues dans des journaux classés dans le 1er quartile d'IF des journaux répartis par domaine (68% versus 69%)
Le pourcentage de publications affichant au moins 1 collaboration internationale a légèrement augmenté (50% versus 42%), le partenariat avec un industriel est constant
En accord avec l'analyse de la cartographie de la recherche, la répartition des catégories thématiques comparée à celle de 2009-2014, confirme une remontée relative de la psychiatrie, de la cardiologie, de l'hématologie, de la gastro-hépatologie. En revanche, la virologie, la chimie organique et surtout la génétique perdent du terrain en termes de nombre de publications

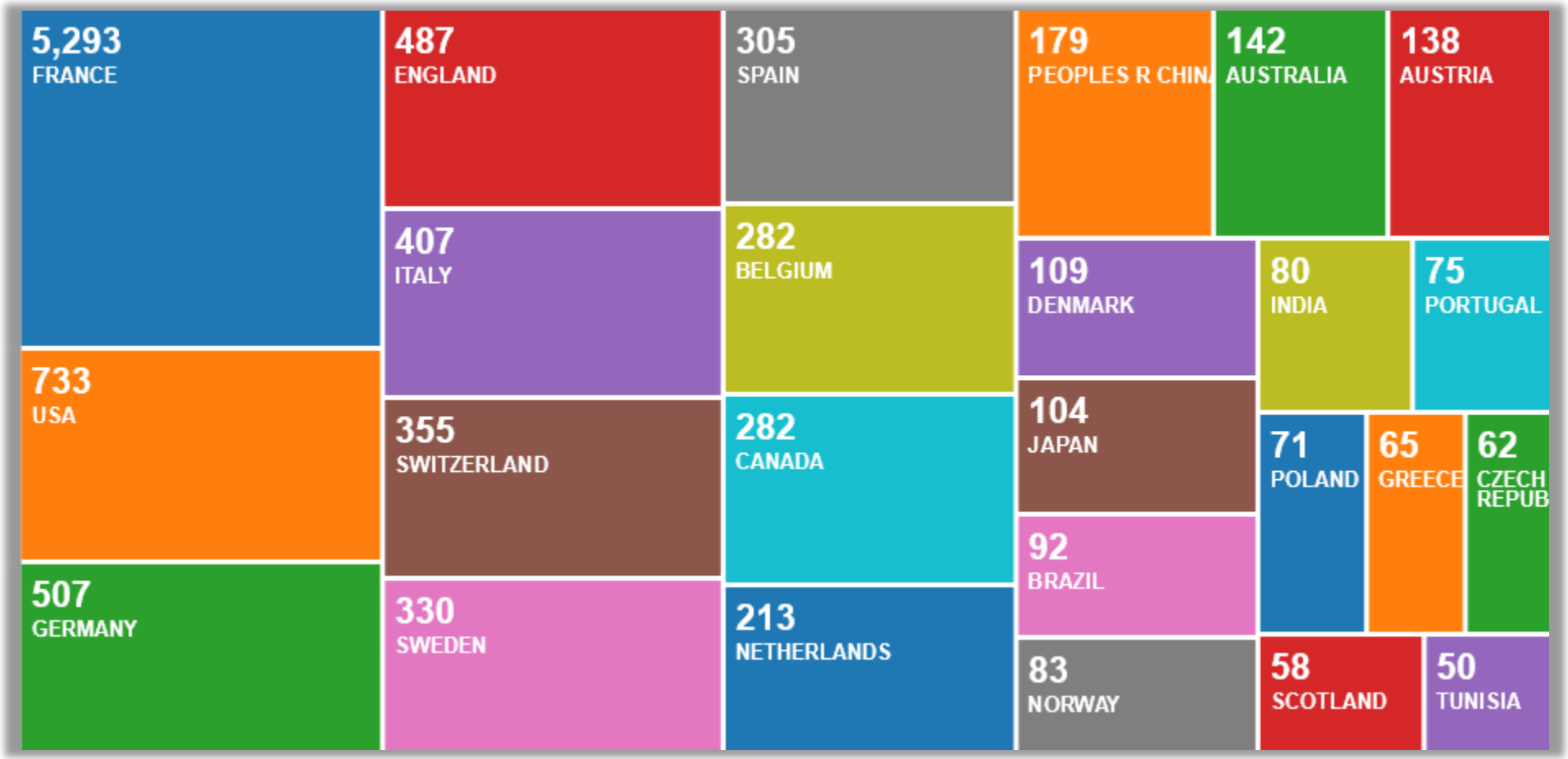
Name	Web of Science Documents	% Docs Cited	Category Normalized Citation Impact	% Documents in Top 1%	% Documents in Top 10%	% International Collaborations	% Industry Collaborations	% Documents in Q1 Journals	% Documents in Q2 Journals	% Documents in Q3 Journals	% Documents in Q4 Journals
Dataset Baseline	5264	87	1,73	2,7	18,0	49,8	4,9	68,1	22,1	6,0	3,9
PHARMACOLOGY & PHARMACY	959	84	1,67	1,0	12,3	37,0	6,0	59,4	21,8	10,6	8,1
BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY	571	92	1,75	3,3	17,7	60,6	5,1	62,4	27,0	9,2	1,4
NEUROSCIENCES	492	91	1,43	2,4	15,7	57,5	9,6	59,0	27,3	8,6	5,1
CELL BIOLOGY	453	90	1,96	3,5	21,6	66,7	4,0	65,5	26,3	7,9	0,3
ONCOLOGY	411	89	2,03	2,7	21,9	54,5	2,9	74,4	14,6	9,2	1,9
CLINICAL NEUROLOGY	312	88	1,87	2,9	22,8	59,3	8,0	66,2	19,4	9,1	5,3
CHEMISTRY, MULTIDISCIPLINARY	301	91	1,02	0,0	7,6	47,8	4,3	58,3	37,7	3,6	0,4
IMMUNOLOGY	281	89	1,73	3,6	18,1	59,1	9,6	63,7	26,2	8,0	2,1
MICROBIOLOGY	274	91	1,25	1,8	14,2	48,5	3,6	77,8	16,5	4,3	1,3
PSYCHIATRY	231	86	1,75	2,6	17,7	58,0	3,9	73,1	17,1	4,1	5,7
MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL	210	88	2,79	5,7	25,2	58,1	8,6	68,7	20,2	7,4	3,7
INFECTIOUS DISEASES	186	86	1,26	1,6	16,1	38,7	4,3	71,9	18,8	6,3	3,1
CHEMISTRY, MEDICINAL	148	87	1,22	1,4	12,8	55,4	5,4	56,1	28,5	14,6	0,8
TOXICOLOGY	145	84	1,08	1,4	6,9	44,8	3,4	50,0	28,0	20,3	1,7
CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS	135	87	2,09	3,0	23,0	51,9	7,4	62,8	25,7	7,1	4,4
HEMATOLOGY	132	89	1,22	0,0	17,4	53,8	4,5	71,3	18,5	8,3	1,9
ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	131	90	1,59	1,5	20,6	51,9	2,3	61,9	18,6	16,8	2,7
CHEMISTRY, ANALYTICAL	117	85	0,87	0,0	6,0	41,0	3,4	48,4	44,0	6,6	1,1
CHEMISTRY, ORGANIC	111	93	1,02	2,7	5,4	35,1	1,8	58,8	37,3	3,9	0,0
GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	110	94	3,49	9,1	38,2	41,8	0,9	80,9	14,9	0,0	4,3
BIOCHEMICAL RESEARCH METHODS	109	94	1,19	0,9	11,0	33,9	6,4	43,8	38,5	13,5	4,2
GENETICS & HEREDITY	106	93	2,78	5,7	24,5	66,0	4,7	71,9	18,0	9,0	1,1

Période 2015 – 2020

Liste des principales collaborations internationales

(remarque sur les 5369 publications cosignées par les porteurs, 76 ne portent pas d'affiliation française)

Comparée à la période précédente, l'Allemagne devance l'Angleterre, la Suisse et la Suède gagnent des places, alors que la Belgique et le Canada reculent



Livre blanc sur la recherche pharmacologique en France

Groupe de travail de l'ITMO Technologies pour la santé

Annexe 4

Synthèse des travaux de l'atelier 1 : **Méthodes et Modèles in silico**

Participants

Sébastien BENZEKRY - Inria

Jean-Pierre BOISSEL - Novadiscovery

William COUET – Université Poitiers & Inserm

Frédéric DAYAN - ExactCure

Marc LAVIELLE – Inria & Ecole Polytechnique

France MENTRE – Université Paris & Inserm

Nicolas SIMON - APHM & Inserm

Olivier SPERANDIO - Institut Pasteur

David TERNANT - Université Tours & CNRS

Rodolphe THIEBAUT - Inria

Michel TOD - Université Lyon & CNRS

Nicolas TOURNIER – Université Paris Saclay & CEA

Jean-Baptiste WOILLARD - Université Limoges & Inserm

Introduction

L'avènement des « big data » constitue une formidable opportunité, mais aussi un véritable défi pour la pharmacologie. En effet les applications potentielles pouvant profiter de l'accès à une telle masse d'information sont nombreuses, allant de l'identification de cibles aux essais cliniques *in silico*, du traitement des maladies à leur prévention (en particulier via la vaccination), et concernent aussi bien la recherche académique ou industrielle que les agences réglementaires, sans oublier les patients. Mais en contrepartie, la modélisation *in silico* pose de nouveaux défis méthodologiques.

Les approches *in silico* ne sont pas nouvelles et le terme, qui fait allusion au fait que ces méthodes reposent sur des outils informatiques, est apparu dans la littérature il y a une vingtaine d'années (Claude N., 2009). Depuis, l'industrie pharmaceutique utilise des systèmes experts permettant de prédire les relations structure-activité afin de sélectionner en amont de nouveaux candidats médicaments, avec en aval, la modélisation PK/PD pour définir les schémas posologiques.

Toutefois l'arrivée des technologies –*omics* bouleverse totalement cette manière de faire. Non seulement la modélisation et la prédiction de l'effet thérapeutique vont pouvoir être améliorées, par exemple grâce à l'identification d'un nouveau biomarqueur, mais il devient aussi possible de développer des modèles prédictifs de la maladie. Les nouvelles méthodologies développées pour cela sont le plus souvent dénommées QSP pour Quantitative Systems Pharmacology, et reflètent une évolution de questions essentiellement liées à la « drug discovery » à des aspects davantage mécanistiques voire même holistiques. Le premier grand workshop consacré aux QSP a été organisé par le NIH en 2011 et a donné lieu à un livre blanc auquel les lecteurs pourront se référer (Sorger PK. *et al.*, 2011). Les QSP ne doivent pas être opposées aux précédentes approches, dont elles se sont servies comme point de départ et les progrès de la modélisation PK/PD ont bénéficié aux approches QSP. Mais celles-ci permettent d'aller plus loin, en particulier grâce à la possibilité d'extrapoler au-delà des données collectées. L'évolution de la modélisation PK/PD empirique à la PK/PD mécanistique puis aux approches QSP, peut être vue comme une évolution à partir d'approches top-down (PK/PD) vers des approches bottom-up (QSP) (Bradshaw EL *et al.*, 2019).

La littérature consacrée aux approches *in silico* et QSP est déjà abondante, et d'excellentes mises au point ont récemment été publiés (Pinero J. *et al.*, 2018 ; Bradshaw EL *et al.*, 2019), mais les exemples concrets d'utilisation des approches QSP en R&D pharmaceutique sont encore peu nombreux. Nous en citerons trois, concernant des problèmes de santé publique majeurs auxquels nos sociétés vont encore devoir être confrontés dans les années à venir.

Les maladies neurodégénératives et en particulier la maladie d'Alzheimer constituent un de ces problèmes de santé publique majeur, et font évidemment partie des pathologies pouvant bénéficier des approches QSP. La recherche de molécules actives contre ces pathologies se heurte à la méconnaissance des mécanismes précis impliqués dans leur apparition et leur évolution, ce qui constitue des questions auxquelles la modélisation QSP pourrait permettre de répondre. Ainsi un récent travail a montré que le ciblage des récepteurs S1PR5 (sphingosine-1-phosphate 5), pourrait constituer une option intéressante pour le traitement de la maladie d'Alzheimer (Clausznitzer D. *et al.*, 2018).

L'immuno-oncologie constitue un autre domaine de recherche à très fort enjeu, pouvant énormément bénéficier des approches QSP, comme illustré par un travail récent portant sur des combinaisons médicamenteuses (Chelliah V. *et al.*, 2020). En effet après avoir obtenu de très bons résultats avec des anticorps ciblant les récepteurs PD1/PD-L1 et CTLA4, il est apparu judicieux d'associer différents traitements. Mais le nombre de combinaisons envisageables est tel qu'il devient impossible de toutes les tester, ne serait-ce que par manque de patients. L'article de Chelliah *et al.* montre que des modélisations QSP permettent de prédire les résultats d'essais cliniques des diverses combinaisons possibles chez des patients virtuels.

Enfin les approches QSP trouvent aussi des applications majeures dans la lutte contre la Covid-19 et en particulier dans l'élaboration des protocoles de vaccination, incluant le choix des doses à chaque injection, l'intervalle de temps entre deux injections consécutives et le nombre d'injections, dans un contexte d'urgence mais aussi comme nous avons tous pu le constater, avec des difficultés d'approvisionnement ayant pu inciter à davantage espacer les doses (Giorgi M. et al, 2021). En montrant comment des modèles QSP mécanistiques peuvent servir à la réalisation d'essais cliniques virtuels, permettant même de suivre des biomarqueurs non pris en compte dans les essais traditionnels, cet article apporte une preuve de concept et ouvre des perspectives intéressantes quant aux procédures de développement des futurs vaccins.

Ces trois exemples emblématiques montrent le poids que devraient rapidement prendre les modélisations QSP dans les dossiers déposés aux agences d'enregistrement, ce qui pose donc la question de leur validation par ces mêmes agences. Un récent article a exprimé le point de vue de la FDA sur cette question (Madabushi R., 2019), qui est aussi discutée au niveau d'EMA (Musuamba FT *et al.*, 2020). Mais il est intéressant de noter que l'acceptation de ces QSP par les agences devrait s'inspirer de l'exemple de la PB/PK (Giorgi M. *et al.*, 2021).

Challenges

Le cœur des approches in silico est sans aucun doute la simulation basée sur un modèle mathématique.

Contrairement à d'autres domaines, comme la météorologie, l'aéronautique ou la géophysique, où l'effort computationnel pour réaliser une unique simulation est extrêmement important, la simulation de données pharmacologiques, même massives, ne pose pas de réels problèmes méthodologiques ou numériques. En effet, dans l'immense majorité des cas, il s'agit essentiellement de résoudre un système d'équations différentielles ordinaires qui représente la composante dynamique du modèle et de générer des variables aléatoires pour prendre en compte la composante stochastique du modèle, liée aux variabilités inter et intra-individuelle, aux erreurs de mesure ou encore à la non-observance d'un traitement.

Les difficultés résident principalement dans le choix et la définition du modèle à utiliser. C'est donc principalement cette tâche de modélisation *in silico* qui représente encore aujourd'hui de nombreux défis méthodologiques.

Tout d'abord, il est bien évidemment demandé au modèle de représenter correctement, même si c'est de façon simplifiée, le phénomène étudié. Il est donc important pour cela de pouvoir valider le choix du modèle utilisé. Le meilleur outil de validation reste sans aucun doute l'utilisation de données « réelles », l'idée étant de confronter des données obtenues par simulation à des données réelles obtenues dans les mêmes conditions.

Les méthodes dites « directes » consistent à construire un modèle sur la base de connaissances préalables du phénomène puis à « calibrer » les paramètres du modèle afin de s'assurer que le modèle est capable de générer des données semblables à celles observées. Les modèles mécanistes utilisés dans ce type d'approches sont représentés par des modèles mathématiques complexes censés calquer le plus fidèlement possible « la réalité ». Cette

approche montre néanmoins des limites en termes de pouvoir prédictif pour être utilisée en pharmacologie. En effet, on peut généralement trouver de très nombreux modèles capables de reproduire les données observées. Choisir un modèle plutôt qu'un autre n'est possible que sur la base de connaissances préalables solides. Et même une fois le modèle choisi, plusieurs jeux de paramètres différents peuvent produire là encore les mêmes données simulées. Ce problème d'identifiabilité sera d'autant plus critique que le modèle sera complexe.

Une approche radicalement différente consiste à extraire le plus d'information possible des données sans utiliser de connaissances préalables. On parle ici des méthodes d'apprentissage (Machine Learning, Deep Learning…) qui permettent en particulier d'identifier et caractériser des liens complexes entre variables. On considère ici que ce sont les données (réelles) qui sont une représentation de la réalité. Mais cette approche montre aussi ses limites en pharmacologie. Tout d'abord, un grand volume de données est généralement requis pour caractériser correctement différents niveaux de variabilité (variabilité entre groupes, entre individus…). D'autre part, dans le cas de données longitudinales, les méthodes standard de ML ne semblent pas particulièrement bien adaptées pour capturer la composante dynamique du modèle. Il devient alors difficile de prédire (ou simuler) correctement ce qui se passerait avec un autre protocole expérimental que celui observé (avec un nouveau régime de doses par exemple ou à des temps d'observation différents).

Les méthodes habituellement utilisées pour construire un modèle (pharmacologique) combinent ces deux approches en intégrant une composante *structurelle* qui permet de prédire les cinétiques d'intérêts et une composante *statistique* qui prend en compte les différents types de variabilité présente. Il est donc important de ne pas opposer ces deux approches (on entend encore parfois de modèle/méthode déterministe versus modèle/méthode stochastique) alors qu'elles sont complémentaires. Un système dynamique, souvent représenté par un système d'EDO, est très bien adapté pour décrire l'évolution d'un phénomène pharmacologique et un cadre probabiliste pour modéliser tout type de variations aléatoires.

Une fois adopté ce cadre global où se combinent connaissances préalables et apprentissage, les différents problèmes évoqués ci-dessus (volontairement de façon imprécise) peuvent maintenant être formalisés rigoureusement. Il ne s'agit bien sûr pas ici d'énumérer de façon exhaustive toutes les difficultés que soulève la modélisation de données pharmacologiques, mais d'en présenter quelques-unes parmi les plus emblématiques, sous forme de questions ouvertes puisque beaucoup de ces problèmes ne sont pas encore résolus de façon satisfaisante.

1. Avant tout, le choix du modèle et de sa complexité doit être en partie dicté par l'utilisation que l'on souhaite en faire. Dans une perspective de Quantitative System Pharmacology (QSP), le modèle structurel peut être particulièrement complexe, étant donné son caractère multi-échelle, à la fois spatial (de la molécule au corps entier) et temporel (de la milliseconde pour les réactions moléculaires, à des jours ou des années pour un évènement clinique). Comment réduire la complexité d'un modèle structurel de manière raisonnée, comment identifier les parties du modèle qui sont peu contributives ? Ainsi, si l'on s'intéresse à la demi-vie d'un médicament, a-t-on besoin d'un modèle qui décrit de façon très détaillée toute la pharmacocinétique de ce médicament ?

2. Le choix du modèle doit également être dicté par la quantité d'informations disponibles pour sa construction. Confronté à un volume limité de données, comment s'assurer alors de l'identifiabilité (pratique) du modèle ? Une stratégie pour rendre le modèle identifiable consiste à mettre un a priori sur la valeur de certains paramètres (les fixer correspondant à une confiance totale dans ces valeurs). Comment définir alors ces a priori ? sur quels paramètres vaut-il mieux les introduire ? Comment valider la qualité d'une information a priori ?

3. Outre la quantité de données utilisées, une autre difficulté est liée à leur représentativité. On peut ainsi être confrontés à des problèmes de biais de recueil dans le cas d'études de cohortes ou d'études rétrospectives, ou à des problèmes de données manquantes (Missing Not at Random) et ce, même dans des études prospectives bien conduites. Comment utiliser alors toutes les données disponibles pour construire un modèle qui sera utilisé sur une population d'intérêt donnée ?

4. La prise en compte de données massives sur le plan qualitatif (données omiques) ou longitudinal (issues de mesures continues sur de longues périodes) peut également poser des problèmes de tout autre ordre. Comment alors sélectionner les données pertinentes, ou en réduire la masse sans altérer la qualité des estimations et des prédictions ?

5. Prédictions et simulations doivent être réalisées en prenant en compte plusieurs niveaux d'incertitudes. Le premier de ces niveaux concerne l'incertitude liée à l'estimation des paramètres. Comment évaluer cette incertitude lorsque les échantillons sont de petites tailles ou lorsque la variabilité est très importante ? Comment ensuite la prendre en compte dans la simulation de nouvelles données pour comparer des traitements et évaluer la puissance d'un essai clinique ? Comment réduire cette incertitude, i.e. quel serait le protocole expérimental optimal pour estimer les paramètres le plus précisément possible ?

Un autre type d'incertitude est lié à la phase de sélection de modèles, étape trop souvent négligée dans les prédictions et simulations alors que cette sélection « utilise » les données. Est-il d'ailleurs toujours pertinent de sélectionner « le » meilleur modèle ? Des méthodes de « model averaging » ou l'utilisation d'une distribution a posteriori sur les modèles ne seraient-elles pas plus adaptées ?

6. Les méthodes utilisées pour construire un modèle de covariables (liens entre paramètres individuels du modèle et covariables individuelles) sont généralement des méthodes d'inférence statistiques, basées sur le calcul de standard errors et de p-values. En présence de très nombreuses covariables (e.g. omique), pourrait-on introduire des approches de Machine Learning davantage focalisées sur des objectifs de prédiction que d'inférence, et capable de capturer des non linéarités ?

7. Les nouvelles technologies du quotidien que sont les applications des smartphones permettent le recueil par le patient de données personnelles longitudinales riches. L'adaptation thérapeutique individualisée peut se saisir de cette nouvelle source d'information en la combinant avec le modèle construit préalablement et qui sert alors d'information a priori. Les possibilités d'une telle approche sont très larges avec par exemple, le suivi de la glycémie chez un diabétique et l'ajustement d'insuline, le suivi des crises d'un asthmatique et les corticoïdes, les performances motrices d'un parkinsonien et la L-dopa. Comment peut-on alors définir quand un patient est « hors prédiction » ?

Ce type d'approche pourrait-il se généraliser à un suivi post-AMM des patients, en routine ? De même, en pré-AMM, une telle stratégie peut aussi se projeter sur des cohortes, augmentées d'un compagnon numérique. Cette approche permettrait de détecter les patients déviants, potentiellement non-répondeurs. Pourrait-on alors imaginer qu'un médicament reçoive son AMM de façon conjointe avec « son » modèle-compagnon ?

Pistes d'amélioration

Apporter des réponses méthodologiques à ces questions demande une palette de compétences particulièrement vaste, en pharmacologie bien sûr, mais également dans différents champs mathématiques (modélisation numérique, statistique, probabilité). Le développement de telles interactions passe par des collaborations étroites entre ces disciplines, voire par la création d'équipes pluridisciplinaires. Soutenir la recherche académique par des appels d'offres dédiés à la pharmacométrie et en particulier à la QSP permettrait de susciter de telles collaborations.

Au niveau de l'enseignement, il faudrait favoriser l'émergence de master ou de formation continue courte dédiées à la QSP, éventuellement sous forme de réseau national, pour mutualiser les compétences et les possibilités de stage, qui sont encore embryonnaires. Ces formations devront être articulées avec les besoins des agences d'enregistrement, avec éventuellement un programme de formation et de financement pluriannuel. Il faudrait également disposer de moyens (sous forme de bourses) d'aide à la mobilité afin d'envoyer des étudiants et des chercheurs français dans les laboratoires internationaux leaders dans ces domaines.

Pour que de nouvelles méthodes soient utilisées, leur développement doit donner lieu au développement de nouveaux outils logiciels. Les méthodes évoquées ci-dessus sont relativement complexes et leur implémentation dans un logiciel de « qualité industrielle » est difficile à imaginer dans un cadre purement académique, étant donné l'importance des moyens humains que cela représenterait. D'un autre côté, mettre en ligne les lignes d'un code (R, Python…) qui permet de reproduire les résultats d'une publication ne permet généralement pas de diffuser et populariser une méthode : l'implémentation est trop spécifique au problème traité. Ce qui est assez souvent fait, et doit être largement encouragé, consiste à développer un package (R, Python…) dans lequel la méthode implémentée peut servir à résoudre différents problèmes de différents utilisateurs. L'implémentation doit être fiable et l'utilisation du package suffisamment simple et flexible pour être adoptée par

d'autres. L'effort requis pour développer un tel package reste acceptable pour un chercheur (qui sait et aime coder…).

Les collaborations entre le monde académique et le milieu industriel doivent se multiplier sous des formes diverses, comme la création de chaires industrielles ou de consortium sur le modèle de CAPKR (« The Centre for Applied Pharmacokinetic research is a consortium of academic researchers at The University of Manchester and eight industrial pharmaceutical companies », https://www.capkr.manchester.ac.uk). Cette structure a permis le développement de SimCyp, un logiciel de PBPK très utilisé dans l'industrie. Le logiciel Monolix, également très utilisé en PKPD de population, a pu être initialement développé dans le cadre d'un consortium impliquant Inria, l'Inserm et cinq laboratoires pharmaceutiques.

Les données jouant un rôle central dans le développement de modèles pharmacologiques, il est indispensable de faciliter l'accès à des données anonymisées pour les équipes de recherche, à favoriser leur partage et leur standardisation.

Références

Bradshaw EL, Spilker ME, Zang R, Bansal L, He H, Jones RDO, Le K, Penney M, Schuck E, Topp B, Tsai A, Xu C, Nijsen MJMA, Chan JR., Applications of Quantitative Systems Pharmacology in Model-Informed Drug Discovery: Perspective on Impact and Opportunities. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2019 Nov;8(11):777-791

Chelliah V, Lazarou G, Bhatnagar S, Gibbs JP, Nijsen M, Ray A, Stoll B, Thompson RA, Gulati A, Soukharev S, Yamada A, Weddell J, Sayama H, Oishi M, Wittemer-Rump S, Patel C, Niederalt C, Burghaus R, Scheerans C, Lippert J, Kabilan S, Kareva I, Belousova N, Rolfe A, Zutshi A, Chenel M, Venezia F, Fouliard S, Oberwittler H, Scholer-Dahirel A, Lelievre H, Bottino D, Collins SC, Nguyen HQ, Wang H, Yoneyama T, Zhu AZX, van der Graaf PH, Kierzek AM. Quantitative Systems Pharmacology Approaches for Immuno-Oncology: Adding Virtual Patients to the Development Paradigm. Clin Pharmacol Ther. 2021 Mar;109(3):605-618

Claude N, Goldfain-Blanc F, Guillouzo A. [In silico, in vitro, in omic experimental models and drug safety evaluation]. Med Sci (Paris). 2009 Jan;25(1):105-10.

Clausznitzer D, Pichardo-Almarza C, Relo AL, van Bergeijk J, van der Kam E, Laplanche L, Benson N, Nijsen M. Quantitative Systems Pharmacology Model for Alzheimer Disease Indicates Targeting Sphingolipid Dysregulation as Potential Treatment Option. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2018 Nov;7(11):759-770

Giorgi M, Desikan R, van der Graaf PH, Kierzek AM. Application of quantitative systems pharmacology to guide the optimal dosing of COVID-19 vaccines. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2021 Jul 31

The US Food and Drug Administration's Model-Informed Drug Development Paired Meeting Pilot Program: Early Experience and Impact.

Madabushi R, Benjamin JM, Grewal R, Pacanowski MA, Strauss DG, Wang Y, Zhu H, Zineh I. Clin Pharmacol Ther. 2019 Jul;106(1):74-78

Musuamba FT, Bursi R, Manolis E, Karlsson K, Kulesza A, Courcelles E, Boissel JP, Lesage R, Crozatier C, Voisin EM, Rousseau CF, Marchal T, Alessandrello R, Geris L. Verifying and Validating Quantitative Systems Pharmacology and In Silico Models in Drug Development: Current Needs, Gaps, and Challenges.
CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2020 Apr;9(4):195-197

Piñero J, Furlong LI, Sanz F. In silico models in drug development: where we are.
Curr Opin Pharmacol. 2018 Oct;42:111-121.

Sorger P.K., Allerheiligen S.R.B., Altmann R.B., Shoichet B., Lauffenburger D.A., Iyengar R., Califano A Quantitative and Systems Pharmacology in the Post-Genomic Era: New Approaches to Discovering Drugs and Understanding Therapeutic Mechanisms. An NIH white paper by the QSP workshop group. NIH, Bethesda, 1–48, (2011)**Erreur ! Référence de lien hypertexte non valide.**

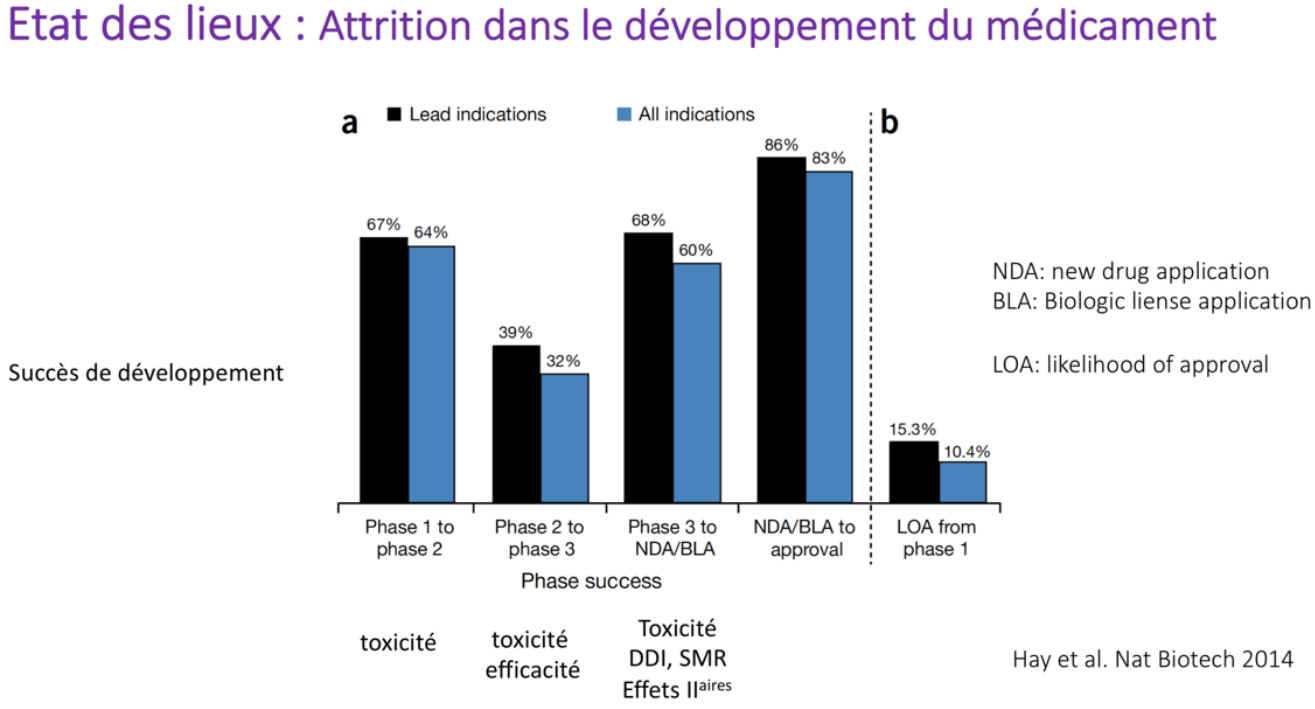
Livre blanc sur la recherche pharmacologique en France

Groupe de travail de l'ITMO Technologies pour la santé

Annexe 5

Rapport de l'atelier 2 : **Modèles précliniques vitro/vivo**

Introduction : Le développement d'un nouveau médicament fait appel à des technologies dites précliniques qui nécessitent des modèles biologiques s'étendant d'une cible thérapeutique isolée (purifiée) à des modèles animaux (jusqu'au primate non humain) en passant par des cellules ou assemblées de cellules (organes). Ces modèles permettent de valider une cible en évaluant le potentiel thérapeutique d'un candidat, sa toxicité, parfois sa sélectivité d'action ou encore ses potentielles interactions médicamenteuses. Si l'ensemble des essais précliniques est réalisé avec succès, le composé peut être retenu pour une évaluation clinique, chez l'homme, dans trois phases successives qui mesurent son innocuité chez le sujet sain (phase I), son effet pharmacologique et sa sécurité d'emploi (phase II) et son efficacité clinique et sa sécurité d'emploi chez un plus grand panel de patients représentatif de la population cible de l'indication visée (phase III).
Les succès de développement de médicaments restent, malgré toutes les précautions prises, très rares (figure 1 d'après (1)). Le taux de succès s'établit autour de 10% au terme des trois phases cliniques, ce qui est insuffisant au regard des investissement consentis (coût moyen d'un médicament : 650M€) (2).



Présentation des membres de l'atelier :

Modèles vivo	**Modèles vitro**
Florence Noble (CNRS, Paris)	Céline Cougoule (IPBS, CNRS, Toulouse)
Alain Bousquet-Melou (Ecole vétérinaire, INRAE, Toulouse)	Fabienne Archer (INRAE, Lyon)
Sylvie Garcia (Institut Pasteur, Paris)	Bruno Clément (INSERM, Rennes)
	Cécile Legallais (CNRS, UTC Compiègne)
	J Luc Galzi (CNRS, Université de Strasbourg)

Objectif de l'atelier 2 :
Faire l'état des lieux des verrous méthodologiques et technologiques et faire des propositions pour améliorer les performances des modèles biologiques.

Causes de faiblesse de la prédictibilité des modèles

1) *Premier constat* : Les éléments du dossier clinique d'enregistrement du candidat-médicament ne sont pas accessibles aux institutionnels qui ont conduit les recherches précliniques, ou y ont participé (surtout pour les molécules originaires de la recherche académique). Ce point est important car sans information sur les résultats cliniques qui ont conduit au succès ou à l'abandon du développement, il est presque impossible d'optimiser les essais précliniques. Cette absence de communication du niveau clinique vers le préclinique s'explique par le fait que les promoteurs des études cliniques sont le plus souvent privés et ne désirent pas communiquer leurs résultats, malgré une législation contraire (3,4).

2) *Deuxième constat :* deux grandes faiblesses des modèles précliniques sont identifiées :
i) la variabilité de la réponse individuelle (5) est généralement occultée. Ainsi, l'âge, le sexe, le patrimoine génétique (6,7) et épigénétique, les conditions d'hébergement des animaux (enceintes aseptisées, environnement pauvre et non naturel, température de confort) (8) ne sont que rarement inclus dans la modélisation.
ii) les modèles ne tiennent pas toujours compte de la physiopathologie (modèles obèses, métabolisme ….) et les études comportementales associées aux traitements sont rarement réalisées. Il en résulte que le choix des sujets animaux et plus tard celui des patients pour les phases I et II peuvent ne pas être pertinents. Par ailleurs, la qualité du suivi du traitement par l'usage de biomarqueurs de toxicité est souvent défaillante (9).

   Il résulte de ces observations que la notion de variabilité devrait être systématiquement incluse dans les plans d'expériences, au même titre que les questions relatives aux susceptibilités individuelles. Enfin, la validation de la cible thérapeutique chez l'homme reste un point absolument fondamental.

Focaliser sur quelques questions :

Au regard de la multiplicité des causes de non-prédictibilité des modèles et du nombre très restreint de sources d'information, les membres de l'atelier ont opté pour focaliser sur la question de l'accessibilité des données.

Deux sources d'informations semblent accessibles :

A) *Les données de pharmacovigilance* sont publiques. Elles rapportent les effets nouveaux, indésirables, et exceptionnellement bénéfiques, des médicaments. Ces données sont collectées par l'ANSM et sont publiques. Par ailleurs, il est théoriquement possible d'avoir accès aux dossiers de suivi des molécules ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (plans de gestion des risques). On doit donc pouvoir interroger les modèles précliniques pour savoir lequel d'entre eux serait susceptible de prédire l'effet observé chez l'homme, et de cette manière sélectionner le modèle le plus prédictif pour un effet donné. Notons aussi que des bases de données publiques telles que ToxBank ou Drugbank rapportent des informations sur la toxicité ou les effets de molécules de manière générale, y compris de médicaments.

B) L'infrastructure nationale « Cohorte Constance » (https://fr.wikipedia.org/wiki/Constances_(cohorte)) remplit une *mission de surveillance épidémiologique* et enregistre les *effets indésirables des médicaments* (10). Cette infrastructure enregistre les données de santé de 215000 volontaires, constitue une biobanque d'échantillons des volontaires (sang, urine), offre un réseau d'expertise, des services de pseudonymisation, d'exploration du système national des données de santé (SNDS) et un suivi de trajectoire de soin, tous services dédiés au partage. A titre d'exemple, des études sur « tramadol et douleur » ou « alcool-tabac-cannabis » ont déjà été menées à partir de cette cohorte.

Proposer des actions concrètes :

Les deux enjeux majeurs de l'interface préclinique-clinique évoqués ci-dessus peuvent conduire à des propositions d'actions concrètes visant d'une part à rendre des données plus facilement accessibles, et d'autre part à mettre en place une initiative d'interrogation de la prédictibilité des modèles précliniques pour des effets cliniques avérés.

1) *Rendre les données de pharmacologie et d'effets indésirables des dossiers de demande d'AMM accessibles*. Sans entrer dans le détail des opérations règlementaires nécessaires à l'accès aux données concernant des personnes humaines, auxquelles toute demande sera soumise, une piste à explorer est celle de la numérisation des Dossiers d'enregistrement des médicaments détenus par l'ANSM. Les dossiers d'enregistrement sont sous forme de fichiers papier classés par dossier d'enregistrement. Aucune forme numérisée de données de pharmacovigilance n'est disponible à ce jour. L'interrogation des données est de ce fait presque impossible. Le financement d'un PEPR (programmes et équipements prioritaires de recherche) intitulé « Santé Numérique » pourrait être une opportunité pour obtenir que les dossiers d'enregistrement de l'ANSM soient numérisés et interprétés par des logiciels de lecture automatique afin d'établir le jeu des métadonnées permettant leur exploration. L'interopérabilité de ces données avec celles qui sont disponibles dans les

bases de données publiques serait un atout majeur pour le projet d'amélioration des modèles précliniques.

2) *Interroger les modèles précliniques sur le pouvoir prédictif* en santé humaine. A l'image des « testing centers » créés au Etats Unis et du consortium Prévitox français, il est essentiel de mettre en place des consortia d'équipes de recherche intéressées par le développement de médicaments et de financer la recherche de modèles précliniques optimaux en se fondant sur les résultats des essais cliniques chez l'homme. Tous les modèles vitro-vivo existants pour un effet donné seront mis en œuvre dans les équipes qui les maîtrisent avec pour objectif d'identifier celui (ou ceux) qui est (sont) le(s) plus prédictif(s) des effets (thérapeutiques et indésirables) observés chez l'homme. Cette même approche sera ensuite exploitée pour établir la relevance des modèles pour chaque pathologie et pour prédire la balance bénéfice-risque de candidats-médicaments.

Articles cités :

1. Michael Hay, David W Thomas, John L Craighead, Celia Economides & Jesse Rosenthal (2014) Clinical development success rates for investigational drugs, Nature Biotechnology volume 32 Number 1 january 2014, 42-51.
2. Vinay Prasad, Sham Mailankody. Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues After Approval. JAMA Intern Med 2017 Nov 1;177(11):1569-1575. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.3601
3. Rapports d'essais cliniques des firmes : un accès complet à garantir. La Revue Prescrire. 2022;42(461):222-223.
4. Agence européenne du médicament : une politique de transparence gâchée par trop de dysfonctionnements. La Revue Prescrire. 2022;42(260) :136-146.
5. A Ramamoorthy 1, M A Pacanowski, J Bull, L Zhang. Clin Pharmacol Ther 2015 Mar;97(3):263-73. doi: 10.1002/cpt.61
6. Zhao M, Ma J, Li M, Zhang Y, Jiang B, Zhao X, Huai C, Shen L, Zhang N, He L, Qin S. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. Int J Mol Sci. 2021 Nov 26;22(23):12808. doi: 10.3390/ijms222312808.
7. Barkur S Shastry SNPs: impact on gene function and phenotype. Methods Mol Biol. 2009;578:3-22. doi: 10.1007/978-1-60327-411-1_1
8. Keijer J, Li M, Speakman JR. What is the best housing temperature to translate mouse experiments to humans? Mol Metab. 2019 Jul;25:168-176. doi: 10.1016/j.molmet.2019.04.001. Epub 2019 Apr 6
9. Radi ZA. Kidney Pathophysiology, Toxicology, and Drug-Induced Injury in Drug Development. Int J Toxicol. 2019 May/Jun;38(3):215-227. doi: 10.1177/1091581819831701. Epub 2019 Mar 7
10. Marie Zins, Marc Cuggia et Marcel Goldberg. Les données de santé en France, Abondantes mais complexes. Med Sci (Paris). 2021;37(2):179-184. https://doi.org/10.1051/medsci/2021001

Annexe 6

Synthèse des travaux de l'atelier 3 : Nanomédecine et Ciblage Pharmacologique

Composition du groupe de travail dans cet atelier :

Prénom NOM	**Fonction / tutelle**
Jean-Christophe BARET	Pr, Bordeaux, Microfluidique
Guilhem CHAUBET	CR CNRS, Strasbourg, Chimie-Bioconjugaison
Dominique DOUGUET	CR Inserm, IPMC CNRS Sophia-Antipolis, Chimie informatique & Bioinformatique structurale
Raphaelle FANCIULLINO	Pr, Marseille, PK-Nanoparticules
Giovanna LOLLO	MCF Lyon1-CNRS, UMR 5007 Génie pharmacotechnique-formulation-vectorisation-bionano
Marie MORILLE	MCF, Montpellier, Formulation-Vectorisation
Angelo PACI	PU-PH, Institut Gustave Roussy, PK-Nanomédecine

La nanomédecine et le ciblage pharmacologique visent à adresser l'agent thérapeutique (petite molécule, protéine, acides nucléiques, ARN…) préférentiellement au tissu cible et à limiter son interaction avec d'autres organes/tissus/cellules/protéines tout au long de son parcours dans l'organisme.

La mise sur le marché de médicaments associés à une nanotechnologie, identifiés en tant que nanomédicaments, requiert de multiples évaluations de leur efficacité, de leur sélectivité d'action, de leur innocuité et de la balance bénéfice-risque qui en résulte, comme cela est exigé pour un médicament issu de la synthèse chimique ou d'une biomolécule. Les premiers nanomédicaments ont été obtenus en encapsulant des principes actifs dans des petites vésicules dont la membrane était composée d'une double couche de lipides, les liposomes. Depuis, d'autres nanoparticules basées sur des polymères ont été développées et autorisées. En dépit des succès, plusieurs difficultés freinent le développement de ces nouvelles solutions thérapeutiques. Cet atelier visait à identifier les principaux verrous auxquels sont confrontés les scientifiques et à proposer un ensemble de recommandations afin de pouvoir les lever.

Mots clés : nanomédecine, nanomédicament, nanotechnologie, encapsulation de biomolécules, conjugués anticorps-médicaments (ADC), modélisation pharmacocinétique, séparation et quantification, microfluidique, single cell, 3D printing.

1- Des applications variées

Les nanomédecines sont présentes dans les domaines de la thérapeutique (nanosystèmes de délivrance de principes actifs, vectorisation de vaccins) mais aussi dans les domaines du diagnostic *in vitro* (capteurs, outils nano-analytiques), *in vivo* (imagerie, théranostique) ainsi qu'en médecine régénérative (biomatériaux).

2- La raison d'être des nanomédicaments

L'encapsulation et la vectorisation médicamenteuses facilitent l'administration des substances actives, protègent des dégradations enzymatiques, facilitent le contrôle de leur libération dans l'organisme à travers le ciblage spécifique et, par conséquent, améliorent le rapport bénéfice-risque de la solution thérapeutique. En tant qu'objets complexes, les nanomédicaments ont la possibilité d'agir à différents niveaux dans l'organisme (cellulaire, tissulaire…) et peuvent être sources de solutions thérapeutiques optimisées.

Les intérêts principaux de la vectorisation par les nanoparticules sont :

1. **Augmentation de la concentration du principe actif (PA) dans le tissu cible**

   En effet, malgré l'efficacité des principes actifs, celle-ci peut être réduite à cause de leurs propriétés physico-chimiques intrinsèques et à de nombreux obstacles dès lors que le site d'administration est différent du site d'action (comme le passage des barrières biologiques, leur dégradation, leur faible solubilité dans les milieux biologiques, leur métabolisation, etc.). Afin d'augmenter la dose active dans un tissu ou une cellule cible, des nanomédicaments ont été développés pour protéger le principe actif de la dégradation précoce mais également pour en contrôler la libération. Le nanomédicament Caelyx® a été développé pour diminuer la toxicité du principe actif et augmenter son accumulation dans la tumeur. Il s'agit d'une forme liposomale de la doxorubicine qui permet de diminuer l'atteinte cardiaque liée à l'utilisation des anthracyclines. Un autre exemple est l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) qui permet d'améliorer le traitement de la leishmaniose viscérale par rapport au principe actif seul (réduction de néphrotoxicité). Un autre avantage des nanomédicaments est la possibilité d'associer des principes actifs à des anticorps. Cette vectorisation appelée ADC pour « *antibody-drug conjugate* » cible sélectivement des protéines surexprimées dans le microenvironnement, par exemple tumoral, et libère localement l'agent cytotoxique. Sept ADC ont ainsi été autorisés par la FDA depuis 2013 (par exemple, le Kadcyla® de Genentech).

2. **Permettre le saut technologique dans le développement des ARN thérapeutiques**

   L'utilisation récente des vaccins contre la Covid-19 à base d'ARN vectorisés par des nanoparticules lipidiques développées par Pfizer et Moderna représente une avancée majeure dans l'utilisation des acides nucléiques thérapeutiques. En parallèle, plusieurs médicaments utilisant et/ou ciblant des acides nucléiques étaient déjà disponibles (siRNA, miRNA, ASO). Ainsi, la place des acides nucléiques dans l'arsenal thérapeutique devrait être en pleine expansion : les recherches sur les thérapies à base d'ARN s'intensifient dans des domaines aussi variés que l'infectiologie, la cancérologie, les maladies inflammatoires ou encore les maladies rares. Parmi les exemples, on retrouve l'Onpattro®, qui est une suspension de nanoparticules lipidiques conçue pour cibler et rendre silencieux un ARN messager spécifique impliqué dans la production de la transthyrétine au niveau hépatique.

3. **Le repositionnement de principes actifs**

   Le repositionnement de médicaments par des voies d'administration nouvelles et ciblées est un objectif déjà atteint par plusieurs nanomédicaments à base d'amphotericine B, de paclitaxel ou de doxorubicine, par exemple. Les nanotechnologies permettent aussi de réévaluer des candidats-médicaments abandonnés en pré-clinique ou clinique à cause de profils pharmacocinétiques défavorables, pour un nouveau développement à l'aide d'outils de vectorisation (réduction de la toxicité, par exemple) ou de formulations galéniques adaptées (pédiatrie…). A titre d'exemple, le

Nab-paclitaxel (Nab-P) est le paclitaxel couplé à de l'albumine sous forme de nanoparticules en association avec la gemcitabine. Il est utilisé pour le traitement du cancer du pancréas comme une alternative au Folfirinox® chez les patients âgés, plus fragiles ou intolérants à ce dernier. D'autres repositionnements sont en cours d'évaluation dans des essais pré-cliniques ou cliniques afin de traiter des pathologies musculaires par exemple.

4. **Anticiper la tendance vers la médecine personnalisée et les essais cliniques de type n=1**.
Les cliniciens expriment la nécessité de pouvoir mettre en place des schémas d'essais cliniques plus agiles avec un suivi des patients en vie réelle afin de construire la connaissance sur l'efficacité et les effets indésirables, et avec une révision possible des autorisations/indications.

Références :

- C. Bourgain et al., Repenser l'innovation en santé : vers une approche éthique plurielle,, Note du groupe Éthique de l'Innovation en Santé, https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2020-11/inserm-cei-noteinnovationethique-12020.pdf
- D.D Von Hoff et al., Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med . 2013 Oct 31;369(18):1691-703. doi: 10.1056/NEJMoa1304369.
- Wicki A. et al., Nanomedicine in cancer therapy: challenges, opportunities, and clinical applications. J Control Release. 2015 Feb 28;200:138-57. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.12.030.
- Shi J. et al., Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. Nat Rev Cancer. 2017 Jan;17(1):20-37. doi: 10.1038/nrc.2016.108.
- Kulkarni J.A. et al., The current landscape of nucleic acid therapeutics. Nat Nanotechnol . 2021 Jun;16(6):630-643. doi: 10.1038/s41565-021-00898-0
- Baden LR. Et al., Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2021 Feb 4;384(5):403-416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
- Andreana I. et al., Nanomedicine for Gene Delivery and Drug Repurposing in the Treatment of Muscular Dystrophies. Pharmaceutics. 2021 Feb 19;13(2):278. doi: 10.3390/pharmaceutics13020278.
- Zhang X. et al., Patisiran Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exposure-Response Analyses in the Phase 3 APOLLO Trial in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis. J Clin Pharmacol. 2020 Jan; 60(1): 37–49. doi: 10.1002/jcph.1480
- Zong Y. et al., Nab-paclitaxel plus S-1 versus nab-paclitaxel plus gemcitabine as first-line chemotherapy in patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: a randomized study. J Cancer Res Clin Oncol. 2021 May;147(5):1529-1536. doi: 10.1007/s00432-020-03442-0.
- Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. J Antimicrob Chemother. 2002 Feb;49 Suppl 1:37-41. doi: 10.1093/jac/49.suppl_1.37. PMID: 11801579.

3- Marché global de la Santé et Nanotechnologie

Dans un marché mondial où la santé se chiffre à 998 milliards d'USD en 2018 (48,9% aux US et 23,2% en EU) et avec un investissement d'environ 15% en R&D, le marché mondial de la nanomédecine se chiffrait en 2017 à 156 milliards d'USD. C'est un marché en forte croissance avec une augmentation de 15,1 % en 2018 par rapport à 2017, par exemple.

L'Amérique du nord domine le marché mais l'Europe s'y est fortement investie au travers du programme européen Horizon 2020 pour la recherche et le développement. La première plateforme technologique européenne pour la nanomédecine (European Technology Platform Nanomedicine, ETPN) a ainsi été créée avec pour mission de développer un secteur nanomédical rentable en Europe.

On observe une hausse des autorisations de mise sur le marché des nanomédecines en oncologie en raison de l'incidence croissante des cancers mais aussi parce que les principes actifs en cancérologie ne sont pas

sélectifs pour la cible pathologique. Ces avancées se sont accompagnées d'une hausse des coûts des thérapies. Par exemple, le coût moyen par dose de doxorubicine seule est environ 62-162 USD par rapport à 5 594 USD pour le Doxil Liposomal (Baxter healthcare corp) qui contient des nanoparticules. Autre exemple, le coût moyen par dose d'Abraxane® (Abraxis Bioscience), une nanoformulation du Paclitaxel est de 5 054 USD. Cependant, les génériques et les biosimilaires apparaissent peu à peu car certains brevets tombent dans le domaine public. C'est, par exemple, le cas de l'AmBisome Liposome® d'Astellas qui a désormais son générique aux Etats-Unis (Sun Pharmaceutical Industries Limited (SPIL)).

Références :

- The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) (https://www.efpia.eu)
- The ETP Nanomedicine (ETPN) Initiative (https://etp-nanomedicine.eu)
- van der Meel, R., Sulheim, E., Shi, Y. *et al.* Smart cancer nanomedicine. *Nat. Nanotechnol.* **14,** 1007–1017 (2019). https://doi.org/10.1038/s41565-019-0567-y
- Leem (https://www.leem.org)
- Données iCrowd Newswire - Mar 26, 2018 – https://www.icrowdfr.com/2018/03/26/marche-global-healthcare-nanotechnologie-nanomedecine-2018-segmente-par-type-de-produit-application-type-de-marqueur-et-geographie-croissance-tendances-et-previsions-a-lhorizon

4- Quelles sont les principales formulations étudiées en clinique et autorisées ?

Le nombre de nanomédicaments étudiés en clinique et approuvés par la FDA est en croissance constante depuis les années 1970 avec aujourd'hui un nombre non négligeable de formulations associées à des médicaments génériques (nombre d'ANDA accordés). Il est à noter que la FDA dédie un budget spécifique à l'étude des nanotechnologies depuis 2009 pour conduire leur propre recherche et former leurs propres experts ; ces crédits étaient d'environ 10 millions USD en 2020.

Germain et al. montrent dans leur revue qu'il y a une augmentation continue du nombre de formulations autorisées à être mises sur le marché depuis les années 1990. Parmi les dernières à avoir été autorisées, il y a le Vyxeos®, la première formulation liposomale associant deux principes actifs ; l'Onpattro®, la première thérapie génique à base de siRNA vectorisé avec des particules lipidiques ; les vaccins Comirnaty et Moderna contre la COVID-19 formulant pour la première fois un mRNA dans des nanoparticules à base de polymères. Les liposomes sont les formulations principales entrées en études cliniques entre 2008 et 2020. Les autres nanoparticules à base de protéines, lipides, polymères ou micelles se partagent un peu moins de 50% des formulations. Le principal domaine thérapeutique visé par les nanomédecines est l'oncologie mais d'autres indications comme la douleur et les vaccins progressent.

Références :

- Nanotechnology—Over a Decade of Progress and Innovation A REPORT BY THE U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION Issued July 2020
- M. Germain, et al. Journal of Controlled Release 326 (2020) 164–171165

5- Définition des nanomatériaux

La nanomédecine est un domaine interdisciplinaire faisant appel aux nanotechnologies, à la biologie moléculaire, aux biomatériaux et aux biotechnologies pour un ciblage moléculaire, spécifique et efficace. Les nanomédicaments font partie des nanomatériaux du domaine de la santé et répondent aux définitions et normes de l'Union Européenne et des Etats-Unis.

L'EMA selon le journal officiel (L257/38, 20/10/2011) définit le terme de « nanomatériaux » comme des « matériaux ayant des dimensions de l'échelle nanométrique ou ayant des structures internes ou superficielles

de l'ordre du nanomètre ». Le terme « nanométrique » est défini comme une plage de tailles entre 1 et 100 nm.
La FDA n'a pas établi de définition exacte de « nanotechnologie », « nanomatériaux », « nanométrique » ou autres termes associés. Comme décrit dans les directives de la FDA de 2014 (FDA-2010-D-0530) sur les considérations relatives aux nanotechnologies, lorsqu'elle examine si un produit réglementé par la FDA implique l'application de la nanotechnologie, la FDA demandera si un matériau ou un produit final est conçu pour avoir au moins une dimension externe, ou une structure interne ou superficielle à l'échelle nanométrique (approximativement 1 à 100 nm).

Références :

- Commission Recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterial
http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:275:0038:0040:EN:PDF
- US Food and Drug Administration. FDA's approach to regulation of nanotechnology products. https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/Nanotechnology/ucm301114.htm. Updated March 23, 2018. Accessed October 1, 2018.
https://www.fda.gov/about-fda/nctr-research-focus-areas/nanotechnology

6- Quelles sont les problématiques spécifiques aux nanomédicaments ?

Il n'existe pas de législation propre aux nanomédicaments. La FDA et l'EMA exigent que les nanomédicaments répondent aux mêmes critères de sécurité, d'efficacité et de qualité pharmaceutique que tous les autres produits pharmaceutiques. Etant donné que le nanomédicament est composite, les évaluations concernent à la fois le principe actif et le vecteur car il est nécessaire d'évaluer le devenir de ce dernier dans l'organisme ainsi que les risques associés à son utilisation. Ces évaluations nécessitent des mesures spécifiques *in vitro* et *in vivo* pour quantifier la biodistribution, la toxicité et l'élimination du vecteur. La fabrication de nanomatériaux médicaux est un autre aspect tout particulier car la production de l'assemblage moléculaire doit être suffisamment bien contrôlé pour être reproductible et transposable à large échelle.

7- Les principaux verrous identifiés

a. Production des nanomédicaments, reproductibilité des méthodes de préparation et transposition d'échelle

1. La répétabilité, la robustesse et la transposabilité des méthodes de préparation des nanomédicaments, notamment dans un contexte de recherche fondamentale ou d'évaluation préclinique.

2. La disponibilité des matières premières de qualité GMP, et leur production selon les mêmes normes qualité et quantité des matières premières (GMP production qualité/quantité), pureté, stabilité des excipients et des médicaments (dossier de produit médical expérimental IMPD : substance médicamenteuse).

b. Caractérisation *in vitro* et *in vivo*

1. Caractériser les nanomédicaments de façon répétable et reproductible.

2. Satisfaire aux contraintes réglementaires qui imposent d'évaluer les propriétés pharmacocinétiques du couple vecteur + principe actif. En raison de leur nature, l'évaluation de la qualité des formulations des nanomédicaments pose des défis analytiques importants par rapport aux principes actifs seuls. En particulier, les problèmes sont liés à la séparation et à l'identification des substances actives libres

par rapport à la fraction encapsulée ou libérée dans le plasma. Ainsi, la sensibilité de la méthode analytique utilisée doit permettre la détection et la quantification des différentes fractions.

3. Exemple de l'Onpattro® :
La spécialité Onpattro® est une suspension à diluer pour perfusion dont le principe actif est à base d'ARNi. Elle est indiquée dans le traitement d'une maladie rare, l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR). Avec l'étude APOLLO, des données pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) ont été obtenues afin de décrire le devenir des excipients et de l'ARNi dans l'organisme. En effet, l'Onpattro® est un médicament à base de nanoparticules lipidiques composées du siARN (ALN18328-patistiran) et de quatre excipients lipidiques dont deux avaient déjà été utilisés dans des médicaments commercialisés (le DSPC [1,2 distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine] et le cholestérol) et deux étaient des lipides utilisés comme excipients pour la première fois (le DLin-MC3-DMA [(6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-heptatriaconta6, 9, 28, 31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate] et le PEG2000-C-DMG (α-(3 -{[1,2-di(myristyloxy)proponoxy]carbonylamino}propyl)-ω-méthoxy, polyoxyéthylène). Le PEG2000-C-DMG contribue à la stabilité des nanoparticules lipidiques dans la circulation générale après administration intraveineuse et permet d'atteindre un temps de circulation optimal, facilitant ainsi l'absorption des nanoparticules au niveau hépatique, qui est le principal site de synthèse de la transthyrétine. La présence du DLin-MC3-DMA dans la formulation est aussi importante puisqu'elle facilite l'interaction avec les membranes cellulaires et la libération endosomale de l'ARNsi dans le cytoplasme de la cellule. Quant à la DSPC et au cholestérol, ils assurent la stabilité physicochimique des nanoparticules lipidiques. La PK de chaque excipient a été étudiée en fonction du régime d'administration thérapeutique du médicament (0.3 mg/kg ou placebo en intraveineuse toutes les 3 semaines pendant 18 mois). L'étude a montré que le régime thérapeutique est approprié pour maintenir des taux plasmatiques de siRNA adéquats et que les nouveaux excipients utilisés sont éliminés, sans entraîner d'effet toxique. La présence des anticorps anti-patistiran était faible (3,4 %) et transitoire, sans impact sur la PK, la PD, l'efficacité ou l'innocuité du médicament.

Références :

- Zhang X. et al., Patisiran Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exposure-Response Analyses in the Phase 3 APOLLO Trial in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis. J Clin Pharmacol. 2020 Jan; 60(1): 37–49. doi: 10.1002/jcph.1480
- 26 July 2018 EMA/554262/2018 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Akinc, Akin, et al. "The Onpattro story and the clinical translation of nanomedicines containing nucleic acid-based drugs." Nature nanotechnology 14.12 (2019): 1084-1087.

c. Justification et pertinence du choix du modèle et de l'espèce animale (rongeur ou non)

Système modèle pour l'évaluation de la toxicité, la distribution et l'élimination des nanoparticules indépendamment de tout modèle de pathologie.

En particulier, dans le cadre non réglementaire de l'évaluation pré-clinique des nanomédicaments, il est souhaitable de favoriser la mise en place d'équipes pluridisciplinaires / l'identification d'experts dans les domaines de la pharmacocinétique/pharmacologie et biologie pour identifier/justifier l'espèce et le modèle animal le plus approprié pour tester la toxicité/efficacité des systèmes.

Ceci dans le respect des règles régissant l'expérimentation animale, résumées dans la directive européenne 2010/63/EU. Elle s'appuie sur la règle des 3 R : replace (remplacer l'utilisation d'animaux par d'autres méthodes expérimentales), Reduce (réduire le nombre d'animaux utilisés pour les expériences), Refine (« raffiner » ou améliorer les procédures expérimentales pour réduire la souffrance des animaux.

Référence :

- https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:fr:PDF

d. **Quasi-impossibilité d'accéder aux données pré-cliniques et cliniques** des nanomédecines qui ont été approuvées en France et en Europe. Ces données renseigneraient les scientifiques sur les modèles et méthodes d'analyses déjà utilisés et qui ont donc été qualifiés et devraient permettre de reproduire les résultats. Ce verrou est plus généralement traité dans l'atelier 5 « Accès et utilisation des données en pharmacologie ».

Références :

- https://euclinicaltrials.eu/home/
- EudraCT https://eudract.ema.europa.eu/index.html

e. **Exploitation et commercialisation des nanomédicaments**

Valorisation des brevets académiques par l'industrie.

f. **Identification des nouvelles méthodes d'analyse**

1. Production des nanomédicaments : développer des méthodes de production faisant appel par exemple aux techniques de la microfluidique ou du cross-flow pour le contrôle de flux à petite échelle, et de permettre leur transposition.

2. Caractérisation *in vitro* et *in vivo* : développer des méthodes de caractérisation permettant de réaliser des tests sur cellules, sphéroïdes ou organoïdes à haut-débit, de faire des mesures analytiques utilisables *in situ* (sondes fluorescentes, imagerie) ou externes (spectrométrie de masse, séquençage…), de faire des mesures dynamiques ...

3. Développer les modèles *in silico*. La modélisation est difficile mais elle pourrait gagner en fiabilité avec le développement des « organs on chips » et du « bioprinting » couplé avec des systèmes fluidiques pour les mesures analytiques.

4. Développer des concepts de validation pré-clinique pertinents.

8- Les recommandations de l'atelier

a) Etablir un cahier des charges pour la caractérisation et l'évaluation des nanomédicaments ; Harmonisation et qualification des méthodes ; Généralisation souhaitable de certaines formulations, notamment pour le ciblage de certains organes ou le passage des barrières.

Des initiatives de normalisation des méthodes émanant des acteurs de la recherche, des industriels et des agences réglementaires existent mais il semble qu'elles sont difficilement identifiées et partagées. Par exemple, l'ANSM propose un guichet « innovation et orientation » (GIO) pour accompagner les porteurs de projets dans le développement de produits de santé innovants (https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/guichet-innovation-et-orientation-gio) ; L'Institut LNE-Nanotech étudie les problématiques de métrologie et de normalisation des méthodes d'essais dans le domaine de la nanomédecine (https://www.lne.fr/fr/lne-nanotech) ; des plateformes proposant des prestations de service aux chercheurs se mettent en place progressivement…
Les réseaux de chercheurs comme celui de la Société Française de Nanomédecine sont des structures mobilisables qui pourraient inciter à ce partage des connaissances et à leur convergence.

b) Valorisation du savoir-faire en faisant appel aux experts du domaine pour des activités de conseil ou d'évaluation pour l'ANSM, les structures de valorisation (Inserm Transfert, SATT…), les BioTech ou pour des prestations aux chercheurs en sciences du médicament dans leur optimisation du couple principe actif/ingénierie pharmaceutique.

c) Faciliter l'accès à un réseau de plateformes/équipes offrant des services, des méthodologies ou du conseil dans le domaine des nanomédicaments. Ceci permettrait d'augmenter la visibilité et la disponibilité des services offerts aux scientifiques au niveau national. Synnanovect est un exemple de plateforme labellisée IBiSA qui propose la production de vecteurs (liposomes, lipoplexes) ainsi qu'une caractérisation in vitro et in vivo pour le transfert de constructions d'acides nucléiques et de molécules thérapeutiques (https://www.univ-brest.fr/synnanovect).

d) Aide à la maturation et au transfert des projets en nanomédecine par les structures de valorisation comme par exemple pour réaliser un transfert d'échelle (ex : les tests chez le gros animal avant un possible transfert technologique).

e) Accéder aux données existantes notamment celles des dossiers précliniques et cliniques de l'industrie pharmaceutique et des dossiers d'enregistrement (EMA, ANSM). L'objectif est d'inciter les stratégies de validation rétrospective des modèles précliniques, à partir des données des phases d'évaluation clinique pré-AMM lorsqu'elles sont accessibles pour améliorer la prédictivité des modèles et perfectionner les méthodes de production et de caractérisation des nanomédecines.

Livre blanc sur la recherche pharmacologique en France

Groupe de travail de l'ITMO Technologies pour la santé

Annexe 7

Synthèse des travaux de l'atelier 4 :
Innovations méthodologiques – pharmaco-épidémiologiques

Participants : Bruno Clément, Michel Cucherat, Jean-Luc Galzi, Jacques Haiech, Charles Khouri, Louis Letinier, Antoine Pariente, Joe-Elie Salem

I. Objectifs de l'atelier

Les innovations méthodologiques et en pharmaco-épidémiologie doivent permettre de répondre à deux objectifs généraux et liés :

- Un objectif d'accélération de développement / un objectif d'accélération de l'évaluation d'une part,
- Un objectif de facilitation de la translation dans la recherche d'autre part.

Les enjeux associés à ces objectifs sont, dans un contexte d'abondance de données et d'information :

- La validation des données existantes
- La production de connaissances ''evidence-based'' valides
- La facilitation de l'intégration des connaissances / hypothèses

Les nouvelles approches ou méthodes développées doivent permettre de répondre à ces besoins.

Dans ce contexte, les objectifs de l'atelier n°4 sont, à partir de cas d'études de :

1. Identifier des techniques de recherche innovantes utilisées pour la production de connaissance sur le médicament à partir de données existantes, et discuter les perspectives offertes par ces techniques : sécurité et efficacité des médicaments ; nouvelles cibles thérapeutiques
2. Déterminer les apports potentiels pour la R&D
3. Déterminer les verrous potentiels à l'utilisation de ces techniques et les moyens de leur diffusion
4. Discuter les avantages et les limites de ces approches et de ces techniques afin de déterminer les besoins auxquels devront répondre les futures innovations méthodologiques et pharmaco-épidémiologiques
5. Identifier les verrous réglementaires

II. Cas étudiés

1. Les méta-analyses dynamiques

Constat

Les méta-analyses permettent l'agrégation / l'intégration de connaissances dans un but de consolidation des évidences. Leur contexte habituel de réalisation est celui d'une controverse scientifique nécessitant une évaluation globale de la problématique à un temps donné.

Le contexte pandémique de la COVID-19 a mis en lumière la nécessité de pouvoir intensifier le rythme de production et de mise à jour de ce type d'évaluation, dans des situations d'incertitudes et de rythme accéléré de production scientifique.

Besoin
Nécessité de produire rapidement une évaluation agrégée sur une problématique d'efficacité ou de sécurité du médicament et de permettre la mise à jour permanente de cette évaluation dans un contexte d'incertitude. Cette évaluation mise à jour en continue est indispensable à la prise de décision institutionnelle et à la meilleure orientation des efforts de recherche afin d'éviter un gaspillage de moyens dans des situations de futilité.

Cas étudié
Le projet metaEvidence – COVID-19 (M. Cucherat, Lyon)
metaEvidence est une démarche de meta-analyse dynamique. Elle a pour but de rendre accessible l'ensemble des résultats d'efficacité et de sécurité produits par les essais cliniques des traitements potentiels de Covid-19. http://www.metaevidence.org/COVID19.aspx

2. L'utilisation des données de Pharmacovigilance dans une perspective de repositionnement

Constat
Les données et connaissances existantes utilisables pour générer des hypothèses de repositionnement thérapeutique pour des médicaments déjà commercialisés sont nombreuses. Les connaissances fondamentales concernant les cibles et mécanisme d'action des médicaments sont largement employées dans cette perspective. Les données observationnelles le sont peu. Pourtant, l'utilisation empirique des effets indésirables des médicaments comme indicateurs d'effets thérapeutiques potentiels a souvent été utilisée pour le développement et le repositionnement de médicaments (sulfamides, minoxidil, sildénafil). Pourtant, il n'y a pas actuellement d'approche couramment utilisée pour identifier les médicaments candidats à un repositionnement à partir des données de pharmacovigilance.

Besoin
Proposer de nouvelles approches pour l'identification de candidats à un repositionnement thérapeutique.
Identifier des approches permettant l'atteinte de cette objectif par l'utilisation de données de notification spontanée de pharmacovigilance.

Cas étudié
Signatures d'effet indésirable des médicament repositionnement thérapeutique (C Khouri, Grenoble).

Le repositionnement de drogues est une méthode efficace pour identifier de nouveaux traitements dans une pathologie. Une multitude de méthodes ont été utilisées par le passé, une des plus populaires consiste à définir une « signature » de l'efficacité de traitements dans une pathologie donnée à partir de leur caractéristiques pharmacologiques ou chimiques. L'utilisation des profils ou signatures d'effets indésirables peut constituer une autre approche, qui a été utilisée dans le cas étudié pour l'identification de médicaments candidats à un repositionnement dans le syndrome de Raynaud.

3. L'utilisation secondaire des données à l'usage du clinicien pour l'évaluation du médicament

Constat

La recherche sur le médicament passe dans une majorité des cas pour les cliniciens par la recherche clinique traditionnelle ou par la recherche fondamentale. Cette recherche est essentielle mais ignore les avantages de l'utilisation secondaire des données pour la production de connaissance. Cette utilisation secondaire des données, quand elle est guidée par l'expertise clinique et pharmacologique,
Présente pourtant des avantages considérables en termes de temps de réalisation des recherches, de production des connaissances, et de possibilité de mise ne place de collaboration internationale.

Besoin
Eduquer les cliniciens et les chercheurs engagés en recherche fondamentale sur le médicament aux possibilités offertes par l'utilisation secondaire des données

Cas étudié
Cardiotoxicité et immunotoxicité des inhibiteurs de point de contrôle (JE Salem, Paris)
L'étude porte ici sur celle d'une stratégie de développement de recherche ayant conduit à de nombreuses publications de premier plan au cours des trois dernières années et à la conclusion d'un partenariat de recherche extrêmement productif entre une unité de recherche française et un laboratoire de recherche nord-américain.

4. Utilisation de l'intelligence artificielle pour le traitement des données de soin : application à l'évaluation de la qualité d'utilisation des médicaments

Constat
L'optimisation du bénéfice-risque populationnel des médicaments passe par une amélioration de leurs conditions d'utilisation à l'échelon individuel. Le respect des bonnes conditions d'utilisation implique à cet échelon la connaissance et la prise en compte d'une quantité considérable d'information dans le contexte de l'accroissement du nombre de médicaments existants d'une part et d'accroissement de la polymédication d'autre part. Cet exercice est rendu encore plus complexe par l'augmentation de la quantité d'information liée individuellement à chaque médicament et par l'intensification du rythme de mise à jour de ces informations.

Besoin
Disposer d'outils d'évaluation du bon usage du médicament et d'outils d'aide à l'optimisation de l'utilisation des médicaments en temps réel.

Cas étudié
Le projet PROSIT (L Létinier, Bordeaux)
En France, le développement des entrepôts de données hospitaliers offre une possibilité de développer un système capable d'identifier efficacement les co-prescriptions à risque d'interactions et de fournir un feedback directement aux prescripteurs afin d'en réduire la fréquence. L'objectif du projet PROSIT est de développer et tester un outil capable de détecter ces situations en temps réel par l'analyse des ordonnances de sorties. L'analyse de ces ordonnances et l'identification des situations suppose l'analyse combinée de différentes sources de données textuelles pour lesquels le recours au traitement automatisé de la langue est nécessaire.

III. Recommandations de l'atelier 4

1. Concepts généraux

a. Lutter contre l'''infodémie'' qui génère des masses considérables d'informations, peu ou pas validées. Ceci passe notamment par une réforme culturelle et structurelle de l'évaluation de l'activité des chercheurs et de la production des connaissances, en se référant notamment à la déclaration de DORA ;
b. Développer les travaux sur les problématiques induites par la recherche clinique et pharmacologique elle-même (recherche sur la recherche, méta-épidémiologie et méta-recherche) afin d'expliciter les problématiques méthodologiques induites par la recherche clinique ;
c. Soutenir le développement de solutions conceptuelles, méthodologiques et techniques à ces nouvelles problématiques : living systematic review et méta-analyses, living guidelines, solution au biais de publication, open science etc. ;
d. Favoriser le changement d'écosystème de production, synthèse et dissémination des évidences sur l'efficacité, la sécurité et les facteurs modifiant l'effet des traitements afin d'optimiser la mise en pratique rapide des résultats probants de la recherche clinique et pharmacologique.

2. Cartographie

a. Cartographier les sources de données de santé utilisables à des fins d'analyses, y compris secondaires, incluant le descriptif des conditions et procédures d'accès ;
b. Créer un portail recensant les expertises méthodologiques, notamment en méta-analyse, modèles prédictifs, designs spécifiques de pharmaco-épidémiologie, statistiques etc. ;
c. Identifier des centres, têtes de réseaux régionaux, susceptibles de développer des plateformes pharmaco-épidémiologiques, cliniques et génomiques pour le recueil de données de santé structurées, interopérables et réutilisables.

3. Accès aux données

a. Structurer et standardiser les données sources ;
b. Créer une plateforme de déclaration de données qui comprendra également les résultats négatifs et les données non publiables ;
c. Rendre obligatoire le dépôt de toutes les données pharmaco-épidémiologiques si elles ont été obtenues grâce à un (co-)financement public, dans le respect des contraintes réglementaires ;
d. Établir un modèle économique pour accéder aux données, moyennant une contribution financière ;
e. Rendre accessible les données complexes à toute la communauté, via une interface clinique ''digeste''.

4. Financements

a. Revoir en profondeur le mode de financement de la recherche clinique via les SIGAPS-SIGREC ;
b. Dans le cadre du ''Plan d'investissement pour l'innovation en santé'' :
    i. Investir massivement (équipements, fonctionnement et RH) dans une infrastructure nationale en pharmaco-épidémiologie et dans des plateformes de proximité, en lien avec les CRPV ;

ii. Créer une biobanque nationale d'échantillons annotés (PBMC, sérum, plasma, iPSC, urines, selles…), collectés chez les patients EIG, en s'appuyant sur le réseau national des CRPV ;
iii. Proposer à CONSTANCES un élargissement de ses missions en pharmaco-épidémiologie ;
iv. Rendre plus lisibles et transparentes les possibilités de financement pour l'accès aux données du SNDS.

5. Formation

a. Préparer la communauté pharmacologique et médicale à l'essor des approches exploratoires intensives : data mining, gisements de données massives etc. ;
b. Introduire dans le cursus de formation en sciences biologiques, pharmaceutiques et médicales des modules sur l'entreprise et les partenariats public/privé ; mettre en place une formation nationale de niveau Master dédiée à l'IA en pharmacologie (pharmaco-informatique) ;
c. Introduire dans les études médicales des fondements épistémologiques de la science (''science basics'' des anglo-saxons) ;
d. Développer la formation méthodologique pour aider les futurs KOL à intégrer les groupes collaboratifs internationaux ou les groupes de recommandations, et les personnels chercheurs, ingénieurs et techniciens à utiliser les données, y compris leur utilisation secondaire ;
e. Organiser des ateliers Inserm de formation continue.

6. Partenariats public-privé

a. Favoriser les interfaces en soutenant les consortiums académiques-industriels ;
b. Rendre accessible les données publiques, moyennant une contribution financière ;
c. Réviser les missions des SATT et des agences nationales de valorisation des EPST ;
d. Etre force de proposition auprès des agences réglementaires

Références

1. Zaza P, Matthieu R, Jean-Luc C, Charles K. Drug repurposing in Raynaud's phenomenon through adverse event signature matching in the World Health Organization pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86:2217-22.
2. Nguyen, Lee S., Sofia Ortuno, Bénédicte Lebrun-Vignes, Douglas B. Johnson, Javid J. Moslehi, Alexandre Hertig, et Joe-Elie Salem. Transplant Rejections Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Pharmacovigilance Study and Systematic Literature Review. *Eur J Cancer*, 2021: 148: 36-47. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.01.038.
3. Allenbach, Yves, Céline Anquetil, Ali Manouchehri, Olivier Benveniste, Olivier Lambotte, Bénédicte Lebrun-Vignes, Jean-Philippe Spano, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myositis, the Earliest and Most Lethal Complication among Rheumatic and Musculoskeletal Toxicities. *Autoimmun Rev,* 2020: 19:102586. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102586.
4. Ederhy, Stephane, Charlotte Fenioux, Clement Cholet, Philippe Rouvier, Alban Redheuil, Ariel Cohen, et Joe-Elie Salem. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis With Normal Cardiac Magnetic Resonance Imaging: Importance of Cardiac Biopsy and Early Diagnosis. *Canad J Cardiol*, 2020; https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.12.022.

5. Moey, Melissa Y. Y., Paul Gougis, Vincent Goldschmidt, Douglas B. Johnson, Bénédicte Lebrun-Vignes, Javid Moslehi, Jacques Cadranel, et Joe-Elie Salem. Increased Reporting of Fatal Pneumonitis Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A WHO Pharmacovigilance Database Analysis. *Eur Resp J, 2020:* https://doi.org/10.1183/13993003.00038-2020.

6. Saberianfar, S., L. S. Nguyen, A. Manouchehri, B. Lebrun-Vignes, J. J. Moslehi, D. B. Johnson, A. Hertig, et J.-E. Salem. Solid Organ Transplant Rejection Associated with Immune-Checkpoint Inhibitors. *Ann Oncol, 2020:* 31: 543-44. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.01.012.

7. Guerrero, Elisa, Douglas B. Johnson, Anne Bachelot, Bénédicte Lebrun-Vignes, Javid J. Moslehi, et Joe-Elie Salem. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Hypophysitis-World Health Organisation VigiBase Report Analysis. *Eur J Cancer, 2019 :* 113 : 10-13. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.03.002.

8. Salem, Joe-Elie, Yves Allenbach, Aurore Vozy, Nicolas Brechot, Douglas B. Johnson, Javid J. Moslehi, et Mathieu Kerneis. Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *NEJM 2019;* 380: 2377-79. https://doi.org/10.1056/NEJMc1901677.

9. Salem, Joe-Elie, Ali Manouchehri, Melissa Moey, Bénédicte Lebrun-Vignes, Lisa Bastarache, Antoine Pariente, Aurélien Gobert, et al. « Cardiovascular Toxicities Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: An Observational, Retrospective, Pharmacovigilance Study. » *Lancet. Oncol* 19, 2018: 1579-89. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30608-9.

10. Dolladille, Charles, Stéphane Ederhy, Emilien Ezine, Sylvain Choquet, Lee S. Nguyen, Joachim Alexandre, Javid J. Moslehi, Agnès Dechartres, et Joe-Elie Salem. Chimeric Antigen Receptor T-Cells Safety: A Pharmacovigilance & Meta-Analysis Study. *Am J Hematol,* 2021. https://doi.org/10.1002/ajh.26259.

11. Nguyen, Lee S., Charles Dolladille, Milou-Daniel Drici, Charlotte Fenioux, Joachim Alexandre, Jean-Paul Mira, Javid J. Moslehi, Dan M. Roden, Christian Funck-Brentano, et Joe-Elie Salem. Cardiovascular Toxicities Associated With Hydroxychloroquine and Azithromycin: An Analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *Circulation, 2020:* 142: 303-5. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048238.

12. Salem, Joe-Elie, Stéphane Ederhy, Benedicte Lebrun-Vignes, et Javid J. Moslehi. Cardiac Events Associated With Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T): A VigiBase Perspective. *JACC, 2020:* 75: 2521-23. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.070.

13. Arnaud, Laurent, Philippe Mertz, Pierre-Edouard Gavand, Thierry Martin, François Chasset, Martine Tebacher-Alt, Aude Lambert, et al. Drug-Induced Systemic Lupus: Revisiting the Ever-Changing Spectrum of the Disease Using the WHO Pharmacovigilance Database. *Ann Rheumatic Dis, 2019:* 78: 504-8. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214598.

14. Salem, Joe-Elie, Tao Yang, Javid J. Moslehi, Xavier Waintraub, Estelle Gandjbakhch, Anne Bachelot, Francoise Hidden-Lucet, et al. Androgenic Effects on Ventricular Repolarization: A Translational Study From the International Pharmacovigilance Database to IPSC-Cardiomyocytes. *Circulation,2019:* 140: 1070-80. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040162.

Livre blanc sur la recherche pharmacologique en France

Groupe de travail de l'ITMO Technologies pour la santé

Annexe 8

Synthèse des travaux de l'atelier 5 :

Accès et utilisation des données en pharmacologie

Membres de l'atelier :

- Jacques Haiech & Pierre Marquet (membres du GT Pharmacologie, coordinateurs)
- Ségolène Aymé (ORPHANET, Conseil Scientifique du HDH)
- Hugues Berry (INRIA)
- Hervé Chneiweiss (Président du comité d'éthique de l'INSERM)
- Catherine Eng (Bioinformatique, AFM-Téléthon)
- Marcel Goldberg (Médecin épidémiologiste)
- Patrick Maison (Médecin, Directeur de la Délégation Scientifique de l'ANSM)
- Dominique Douguet (membre du GT Pharmacologie, Chimioinformatique, INSERM)

I. Les objectifs de l'ateliers :

1. Identifier les recherches pharmacologiques ou projets d'innovation thérapeutique nécessitant l'accès à des données d'origine ou de nature différentes, dispersées, éventuellement massives
2. Identifier les grandes catégories de détenteurs/fournisseurs de ces données
3. Identifier les difficultés d'accès liées aux données, aux producteurs, ou aux contraintes éthiques, règlementaires et techniques
4. Identifier des organismes-ressources et des initiatives récentes
5. Proposer des pistes d'amélioration concernant toutes ces contraintes pour favoriser l'innovation thérapeutique française

II. Recherches pharmacologiques ou projets d'innovation thérapeutique nécessitant l'accès à des données d'origine ou de nature différentes, dispersées, éventuellement massives

1. <u>Les innovations thérapeutiques :</u>
    a) Le constat :

Les innovations thérapeutiques sont développées principalement par l'industrie pharmaceutique, pour des maladies rares ou des cancers, souvent coûteuses même lorsque le bénéfice pour le malade est marginal. Il existe une forte pression sociétale, via les associations de malades, pour accélérer la

R&D quand les besoins sont non-couverts. Beaucoup d'AMM conditionnelles sont attribuées lorsque les effectifs ne sont pas suffisants pour réaliser des essais randomisés.

b) Les besoins :

- Favoriser la recherche de **modulateurs de nouvelles cibles pharmacologiques** en élargissant les chimiothèques, en particulier par des chimiothèques annotées décrivant les effets constatés lors des essais précliniques ou cliniques
- Ré-évaluer les **candidats-médicaments abandonnés** en cours de développement pour cause de profil pharmacocinétique défavorable, pour un nouveau développement éventuel à l'aide d'outils de vectorisation ou de formulations galéniques modernes.
- **Dé-risquer la R&D française** avant transfert du public vers le privé, ou de la biotech française vers la big pharma (rarement française) : partenariat public-privé pour le partage des bases de données. Besoin de mise à disposition d'entrepôts de données pour la recherche, pour l'IA mais pas seulement.
- Favoriser la **transférabilité à la clinique des études précliniques** au moyen des nouvelles technologies : analyse par IA des données massives des dossiers précliniques et cliniques d'un grand nombre de candidats médicaments pour identifier les conditions de fiabilité des résultats précliniques ; comparaison des résultats précliniques et cliniques avec les résultats obtenus sur des modèles humains in vitro (organoïdes, organs-on-chip, etc.)
- Anticiper la tendance vers les **essais cliniques de type « n=1 »**. Besoin de schémas d'essais plus agiles, puis de suivi des patients en vie réelle, pour construire le savoir sur l'efficacité et les effets indésirables, avec une révision possible des autorisations/indications
- **Repositionner certains candidats-médicaments abandonnés** en cours de développement pour cause d'effets indésirables ou de toxicité, dans des populations ciblées peu ou pas à risque pour ces effets délétères

2. <u>Les questions de recherche concernant les médicaments bénéficiant d'une AMM :</u>

- Favoriser la recherche de **nouvelles cibles thérapeutiques** par l'étude des relations entre la structure chimique et les effets indésirables de médicaments existants (étude des mécanismes d'effets indésirables).
- Favoriser le développement de **nouveaux médicaments** au sein de classes pharmacologiques établies, avec une balance bénéfice-risque améliorée grâce à l'étude des relations entre la structure chimique et les effets indésirables ou la toxicité cumulative des molécules existantes. Intérêt particulier pour le traitement à long terme des maladies chroniques.
- Favoriser le **repositionnement des médicaments existants** dans de nouvelles indications (ex. maladies rares) ou de nouvelles populations (ex. pédiatriques), par l'analyse des effets des médicaments dans la population rejointe (en particulier prescriptions hors AMM), ou des effets sur des comorbidités.
- Favoriser la **détection d'effets indésirables inattendus ou rares** dans la population par croisement des bases de données administratives et de soins.
- **Rationnaliser les coûts de santé** par une ré-évaluation du service médical rendu dans la population rejointe, par croisement des bases de données administratives et de soins.

III. Les sources et les producteurs de données d'intérêt

1. Le SNIIRAM (SNDS)
2. Le DMP (un jour …)
3. L'hospitalisation publique et privée

    a) Dossiers patients informatisés (DPI), éventuellement retraités sous forme d'entrepôts de données de santé hospitalières
    b) Cohortes et registres de données cliniques par maladie (ex. centres nationaux de référence)
4. Les bases de données publiques hors SNDS
    a) Données d'enregistrement des médicaments fournies par l'industrie pharmaceutique aux agences règlementaires
    b) Bases de données de pharmacovigilance (y compris plans de gestion des risques)
    c) Cohortes et registres de données cliniques gérés par les équipes de recherche
5. L'industrie pharmaceutique
    a) Chimiothèques de produits abandonnés
    b) Dossiers précliniques et cliniques partiels des candidats médicaments abandonnés
    c) Dossiers d'enregistrement détaillés
    d) Bases de données de pharmacovigilance

IV. Les difficultés d'accès aux données d'intérêt pharmacologique

1. Fragmentation entre de multiples acteurs publics et privés
2. Sentiment de propriété des données de la part des acteurs publics (frein psychologique)
3. Mauvaise qualité des données, absence d'interopérabilité
4. Absence de financement pour la collecte, la curation et la mise à disposition des données de santé dans la plupart des organismes publics (Agences, hôpitaux) ou financés par l'assurance maladie (médecine de ville, hospitalisation privée)
5. Difficultés réglementaires, techniques et sémantiques pour la mise en commun de données
6. Indigence du nombre de professionnels formés à la science de la donnée pour la mise en qualité et l'exploitation des données massives

V. Les organismes existants et quelques exemples d'initiatives récentes

1. Le Health Data Hub, le CASD, Data.gouv.fr, l'Agence du Numérique
2. La collaboration ANSM – INRIA - HDH pour l'extraction et la mise à disposition de données à partir des fichiers .pdf des dossiers d'enregistrement des médicaments
3. Différents programmes de « federate learning »

VI. Les recommandations de l'atelier 5

1. Incitations au recueil de données de santé structurées, interopérables et réutilisables (FAIR data)
2. Nouvelles incitations au partage public-public et public-privé des données existantes et à leur accès par les chercheurs (exemples +/- réussis du HDH et du consortium de BDD de l'AFM). Avoir une analyse forces-faiblesses de plusieurs exemples.
3. Constitution de plateformes de données non-cliniques, en parallèle des plateformes de données cliniques
4. Généralisation de l'apprentissage fédéré (Federate Learning)

5. Nécessité d'une structure publique qui aide les chercheurs à identifier les sources de données et à lever les barrières à leur exploitation (sur le modèle de l'AFM ?)
6. Formations spécifiques à la science des données de santé pour les chercheurs en santé et pour des « data scientists » spécialisés