

# Conseil d'Administration de l'Inserm

Séance du 3 octobre 2019

*La séance du conseil d'administration s'ouvre à 14 heures,  
sous la présidence de Monsieur Gilles BLOCH*

**Monsieur Bloch** souhaite la bienvenue à Mme Margaux Lelong qui représente la direction du budget, et à M. Arnaud de Guerra, invité par le ministère des solidarités et de la santé.

Il propose d'ouvrir la séance par la présentation scientifique.

## **1. PRÉSENTATION SCIENTIFIQUE PAR MADAME NATHALIE VERGNOLLE**

**Monsieur Bloch** accueille Madame Nathalie Vergnolle qui possède une grande expérience au sein de l'Inserm. Elle a aussi longtemps travaillé à l'université de Calgary (Canada). Depuis 2016, elle dirige à Toulouse l'institut de recherche en santé digestive (IRSD). Elle exerce toujours des responsabilités au sein du conseil scientifique de l'Inserm et s'investit dans le dialogue avec la société. Elle a été lauréate du prix Inserm de la recherche en 2018.

**Madame Vergnolle** souhaite traiter des travaux qu'elle dirige à l'IRSD. Dans le domaine de la santé digestive, ils concernent les maladies chroniques de l'intestin, en particulier celles à composante inflammatoire (MICI).

Ces affections, comme la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique, touchent aujourd'hui de 200 000 à 220 000 personnes en France. Le syndrome du côlon irritable (SII) atteindrait lui jusqu'à 10 % de la population.

Certaines pathologies sont sévères. D'autres, dont le SII, plus légères, entraînent des douleurs chroniques. Leur point commun tient à la composante inflammatoire.

Dès le 1<sup>er</sup> siècle avant notre ère, Celse a défini l'inflammation par quatre signes cardinaux, ou manifestations : la sensation de chaleur, la rougeur, le gonflement des tissus et la douleur. Les méthodes de traitement des maladies inflammatoires s'y sont principalement intéressées.

Moins étudiée, la perte de fonction des tissus constitue un autre signe de l'inflammation. Elle est généralement associée à une infiltration massive de cellules immunitaires qui endommagent les tissus. Il est communément admis que leur réduction permet de récupérer les fonctions de l'organe. Les travaux de l'IRSD sur les pathologies chroniques conduisent à formuler une nouvelle hypothèse.

Dans ce type de pathologies, les tissus ne reviendraient jamais totalement à leur état normal. Malgré le traitement thérapeutique, ils seraient sujets à de nouvelles inflammations. Il s'agit de comprendre les mécanismes qui en régissent l'équilibre, ou homéostasie.

Dans le cas de l'intestin, l'épithélium assure ou est impliqué dans la majorité des nombreuses fonctions de cet organe. Complexe, il est formé d'une couche superficielle de différents types de cellules souches, progénitrices, organisées en cryptes et en contact direct avec le contenu luminal. Chez l'homme, le renouvellement de l'épithélium intestinal par apoptose est permanent. Sa régénération complète prend en moyenne 48 heures.

Après avoir isolé ces cellules souches, l'équipe de Hans Clevers, aux Pays-Bas, est parvenue, il y a quelques années, à reproduire l'organe épithélial dans des milieux de culture, puis un modèle de mini-

intestin. Ce modèle s'avère des plus précieux pour les questions scientifiques qui occupent l'IRSD, à savoir les conditions dans lesquelles les tissus reviennent à un fonctionnement normal.

L'IRSD s'est donc attaché à développer et caractériser le modèle en laboratoire. Des cryptes ont été isolées à partir de tissus humains. Lorsqu'ils évoluent, les mini-intestins reproduisent eux-mêmes des néo-cryptes et la structure d'un mini-organe épithélial intestinal. La composition cellulaire des organoïdes ainsi obtenus peut désormais être précisément décrite. À l'aide d'un équipement d'imagerie en trois dimensions, l'observation et l'analyse des fonctions de l'épithélium s'en trouvent facilitées.

Après l'intestin grêle et le côlon, les travaux de l'IRSD s'étendent à la vessie.

Outre leur intérêt scientifique, la question s'est posée de l'utilisation des modèles à une échelle beaucoup plus vaste. Ils pourraient servir au criblage de molécules, à des essais de médicaments, voire permettraient d'envisager des actions de médecine personnalisée. C'est pourquoi l'IRSD a souhaité partager ses résultats avec la communauté scientifique.

Avec l'appui de la région Occitanie, du fonds européen de développement régional (FEDER) et de la fondation Bettencourt Schueller, une plate-forme dédiée aux organoïdes a vu le jour. Elle propose un accès à des tissus humains ou animaux, pour en proposer les cultures. Au niveau national, Nathalie VERGNOLLE participe au développement d'un réseau de plates-formes équivalentes pour d'autres organes. Avec les autres membres du Groupe de Travail « Organoides » piloté par l'Institut des Technologies pour la Santé (ITS) de l'Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé), elle tente de fédérer les forces et de favoriser les échanges de découvertes scientifiques, au service de l'avancée des modèles.

Pour ses propres recherches, l'IRSD a utilisé plusieurs types de biopsies pour générer des cultures d'organoides : celles d'individus sains cultivées dans des milieux simples, les mêmes cultivées dans un milieu inflammatoire, celles enfin de patients atteints de pathologies chroniques de l'intestin. L'observation a porté sur des organoïdes en culture, c'est-à-dire isolés du système immunitaire et du système nerveux. Elle cherchait à vérifier si l'épithélium conservait un phénotype inflammatoire.

La comparaison entre les organoïdes sains et ceux provenant de patients malades a révélé des différences de taille, de maturité, de structure de la lumière (ou lumen) et de vitesse du phénomène d'apoptose. Le modèle montre le maintien du phénotype inflammatoire sur l'épithélium des personnes souffrant de MICI. Les fonctions de leur épithélium restent altérées.

Le modèle d'étude permet ainsi de définir les cibles potentielles. Il peut également servir de point de départ à des approches médicamenteuses. Il est maintenant permis de concevoir la croissance d'organoides de patients dans les cultures pour y essayer des molécules, des médicaments, avant même leur prescription à l'intéressé.

Ces résultats s'en tiennent pour l'heure à un stade préliminaire. Ils ouvrent cependant l'horizon à de larges perspectives. Le modèle offre un réel potentiel.

Trois molécules couramment utilisées en clinique ont déjà fait l'objet d'essais : 5-ASA, anti-TNF et des glucocorticoïdes. Selon les traitements et leurs doses, des patients répondent à certaines molécules mieux que d'autres. Aucun traitement ne montre de résultats identiques pour l'ensemble des paramètres. Au cours des essais, les cultures d'organoides d'un patient ne répondaient à aucune forme de traitement et il s'est avéré que ce patient était également résistant à toute forme de traitement. Ceci suggère que les cultures d'organoides pourraient prédire les réponses thérapeutiques individuelles.

Partant de l'hypothèse que les tissus ne fonctionnent pas correctement, la recherche se concentre désormais sur la définition de nouvelles cibles thérapeutiques. Elle vise la réparation des tissus et la réversion du phénotype inflammatoire, donc l'infléchissement de la chronicité des pathologies.

Le choix se porte sur l'étude des protéases. Ces protéines sont en mesure d'envoyer des signaux spécifiques à d'autres protéines. En situation normale, l'épithélium exprime de nombreuses protéases différentes et des inhibiteurs de protéases favorisant le maintien d'un équilibre protéolytique. Le rôle de cet équilibre dans le phénotype inflammatoire se pose.

Les protéases les plus importantes ont pu être identifiées pour trois pathologies.

Le syndrome du côlon irritable fait prioritairement intervenir la trypsin-3. Elle intervient dans la perte de fonction de barrière de l'épithélium. L'IRSD a déposé un brevet et continue de définir, en partenariat avec la filiale japonaise d'EA Pharma, des inhibiteurs spécifiques de cette molécule.

Dans la rectocolite hémorragique, l'élastase-2 apparaît comme une cible intéressante. La recherche a également abouti à un brevet, ainsi qu'à une licence pour développer des inhibiteurs en partenariat avec une entreprise française (Biose).

La maladie de Crohn a révélé l'importance de la thrombine comme facteur épithélial du phénotype inflammatoire. Elle joue un rôle dans l'homéostasie du tissu épithélial. Chez les patients atteints de MICI, en particulier la maladie de Crohn, son activité est excessive, augmentant la mort cellulaire et diminuant la régénération. En 2019, la recherche a de plus montré que la thrombine épithéliale exerce une pression sur le microbiote humain. Ici encore, un brevet et une collaboration industrielle sont établis.

En conclusion, l'IRSD s'intéresse aux conditions de retour à un état d'équilibre des tissus dans les cas d'inflammation. Il est parvenu à identifier plusieurs cibles. Ses travaux se poursuivent, en étroite collaboration avec Inserm Transfert. Avec l'appui de financeurs, une équipe motivée et des collaborateurs présents dans le monde entier les portent.

**Monsieur Bloch** remercie l'intervenante. Il invite l'assistance à exprimer ses commentaires ou poser ses questions.

**Monsieur Bonneville** souhaiterait des précisions sur les différentes cibles décrites. Revêtent-elles un rôle étiologique ? Entretiennent-elles le processus inflammatoire ? Il se demande si des éléments génétiques interviennent.

**Madame Vergnolle** explique qu'il s'agit avant tout de réactions normales. Elles s'organisent face à une invasion de contenu luminal. Une dérégulation se produirait ensuite dans l'épithélium. L'origine de cette dérégulation, génétique ou épigénétique, reste incertaine. En l'état de la recherche, la première paraît moins plausible que la seconde. Toutes les réponses n'ont pas encore été apportées, mais selon toute vraisemblance ces cibles provoquent des signes inflammatoires. Certaines protéases dégradent par exemple les immunoglobulines. Ces dernières deviennent moins performantes dans la reconnaissance antigénique.

**Monsieur Couraud** demande si le modèle permet l'étude des interactions de pathogènes bactériens avec le mucus ou avec les agents du microbiote.

**Madame Vergnolle** qualifie la question de cruciale. En l'état actuel des modèles, cette étude nécessiterait des micro-injections dans les structures. L'IRSD s'y est essayé et d'autres établissements s'y emploient. Les micro-injections peuvent suffire en matière infectieuse. Toutefois, elles ne sont guère envisageables pour l'analyse des relations entre hôte et microbiote commensal. Des fuites contaminent en effet les cultures.

L'IRSD travaille actuellement à la transformation de son modèle technique. Il réalise ses cultures en trois dimensions, de façon à bénéficier de la diversité de l'épithélium humain. Il casse ensuite les structures, pour les remettre sur des monocouches. À défaut de véritables couches de mucus organisées, il parvient déjà à sécréter des mucines.

**Monsieur Stasse** s'intéresse à la nationalité des équipes qui collaborent aux travaux de l'IRSD. Deux sont canadiennes, une irlandaise. Il aimerait savoir s'il n'y a ici pas d'autre effet que celui du hasard et des rencontres, en particulier si les pays en questions ont développé des compétences spécifiques dans ce champ de la recherche.

**Madame Vergnolle** voit une combinaison des deux facteurs. D'un côté, elle évoque un réseau personnel. De l'autre, elle reconnaît la présence de pays en pointe dans les domaines de recherche qui l'intéressent. Elle cite les noms des universités canadiennes de Calgary et de McMaster à Hamilton, établissements pilotes dans les études hôte-microbiote. Elle évoque par ailleurs un laboratoire irlandais, spécialiste des protéases, qui a conçu des outils en propre.

**Monsieur de Guerra** s'interroge sur l'avenir des organoïdes en matière de soins de santé, sur leur intégration dans des parcours de médecine personnalisée.

À court terme, **Madame Vergnolle** estime que les techniques qui se développent ont leur place dans les essais de médicaments. L'industrie pharmaceutique les réclame. En revanche, elle doute de leur utilisation au bénéfice d'une médecine personnalisée à brève échéance. Ce type de médecine requiert des techniques reproductibles à un degré beaucoup plus élevé.

## **2. PROCÈS-VERBAL DU CONSEIL D'ADMINISTRATION DU 6 JUIN 2019**

---

Avant de procéder à la consultation, **Monsieur Bloch** rappelle la liste des délégations de pouvoir des administrateurs absents. Il constate que le quorum est atteint.

**En l'absence de remarques, le procès-verbal du conseil d'administration du 6 juin 2019 est adopté à l'unanimité.**

## **3. INFORMATION DU PRÉSIDENT-DIRECTEUR GÉNÉRAL DE L'INSERM**

---

### 1. Actualité internationale

**Monsieur Bloch** a participé pour la première fois à la réunion informelle de responsables de grandes institutions de la recherche biomédicale. Elle s'est tenue à Washington. Il y a été notamment question de la crise des opioïdes aux États-Unis. Elle lui a semblé un avertissement pour l'Europe. Les grands programmes de santé et d'environnement, la génomique, avec les orientations des différents pays, ont aussi été au cœur des échanges.

Après avoir fait valoir ses droits à la retraite et quitté ses fonctions à la tête de l'institut thématique multi-organismes (ITMO) cancer et de l'institut national du cancer (INCa), Mme Christine Chomienne a accepté d'apporter son expertise au sein du *mission board* que la Commission européenne met en place sur le cancer. Elle devrait y prendre la responsabilité de vice-présidente. C'est une bonne nouvelle pour la position française dans ce domaine.

### 2. Partenariats

**Monsieur Bloch** salue l'avènement d'un nouveau grand établissement : l'Université de Paris. Sa présidente, Mme Christine Clerici, a été élue le 21 juin 2019. L'Inserm travaillera en étroite collaboration avec cet établissement.

Monsieur Bloch poursuit ses déplacements. Depuis le dernier conseil d'administration, il en compte 17. Il s'est notamment rendu à Nice, Clermont-Ferrand, Strasbourg, les Antilles (Martinique et Guadeloupe), la Corse, Limoges, Tours. Il a rencontré tous les présidents des universités franciliennes, ainsi que les responsables de grands laboratoires d'Île-de-France. Avant la fin de l'année 2019, ou au tout début de 2020, il espère avoir pris personnellement contact avec tous les présidents de sites universitaires partenaires de l'Inserm. Sa démarche s'inscrit dans une logique d'information, à l'occasion de la phase d'élaboration du plan stratégique de l'institut.

Après le débat de début d'année sur le rôle de l'Inserm, les travaux de l'alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) ont repris. Monsieur Bloch en a été élu président pour deux ans le 12 juin 2019. Des procédures de travail ont été revues afin de mieux équilibrer les responsabilités entre l'Inserm et les autres membres d'Aviesan.

### 3. Politique scientifique

Deux sujets principaux la caractérisent.

#### a. Cohortes

L'hypothèse de la fin des financements par le programme d'investissements d'avenir (PIA) conduit à s'interroger sur une restructuration collective des cohortes. Le contexte est celui d'un double enjeu : enjeu du système d'information et enjeu des compétences, les cohortes demandant des postes supplémentaires.

Pour y répondre, deux projets sont en cours d'élaboration. D'une part, il s'agit de concevoir un système d'information dédié qui réponde à l'ensemble des contraintes réglementaires relatives au traitement des

données personnelles. D'autre part, avec les autres établissements également en charge des cohortes, il s'agit de créer une entité qui réunisse le personnel, en vue d'en mutualiser les compétences.

Après plusieurs mois de relative tension, deux réunions récentes témoignent de l'adhésion naissante en faveur de ce second projet.

b. Programme prioritaire de recherche antibiorésistance

Il s'agit d'un programme du PIA. Sa préparation progresse de manière satisfaisante. Elle s'effectue en dialogue étroit avec le ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation (MESRI), le secrétariat général pour l'investissement (SGPI) et le ministère des solidarités et de la santé. Le mode d'emploi en est stabilisé. Son lancement officiel ne reste plus qu'une affaire de temps.

4. Vie interne de l'Inserm

a. Mouvements de personnes

M. Alain Eychène remplace Mme Christine Chomienne à la direction de l'ITMO cancer. Il devient aussi directeur scientifique de l'INCa.

Sur un plan administratif, M. François Chambelin devient délégué régional de la circonscription Paris 7, en remplacement de Mme Laurence Lomme. Il reçoit la mission particulière de rapprocher les délégations régionales Paris 7 et 5, à la suite de la création de l'Université de Paris.

b. Immobilier

Le MESRI demande à l'Inserm de reprendre la réflexion sur la question du Val-de-Grâce. De l'avis de Monsieur Bloch, cet ensemble immobilier offrirait au siège de l'Inserm des locaux prestigieux à la hauteur de son statut. Ils seraient à même de recevoir dans des conditions satisfaisantes des délégations internationales de haut niveau.

c. Plan stratégique

Depuis le mois de juin 2019, des avancées sont évidentes. Les neuf groupes mis en place ont achevé leurs travaux en juillet. Près de 150 personnes s'y sont retrouvées et y ont organisé un nombre équivalent d'auditions d'experts. Les groupes ont remis leurs rapports au début du mois d'août. Ces rapports ont ensuite fait l'objet de travaux en ateliers.

Une réunion des directeurs d'unités, des centres d'investigation clinique (CIC) et des autres structures de l'Inserm, s'est tenue le 12/09/2019. Elle a compté 140 participants dans une excellente ambiance de travail et un esprit d'adhésion.

Un séminaire a regroupé les jeunes recrutés, soit environ 40 chercheurs, lauréats du conseil européen de la recherche (ERC) et bénéficiaires du programme Atip-Avenir. À l'évidence, l'intérêt pour l'exercice y était moindre. Aucun participant ne s'est par exemple inscrit aux ateliers relatifs aux deux sujets de la politique de sites et de l'évaluation des structures.

Enfin, les délégués régionaux ont réunis les ingénieurs, techniciens et administratifs (ITA) de chaque site.

Le président du conseil d'administration donne des exemples des propositions que les neuf groupes de travail (GT) ont formulées dans leurs rapports.

- GT1 « Favoriser les ruptures conceptuelles et technologiques pour la recherche médicale »

Le rapport du GT1 propose notamment des structures plus souples que les actuelles unités de l'Inserm, sur le modèle des équipes-projets qui existent à l'Inria (institut national de recherche en informatique et en automatique). Il suggère d'envisager une typologie spécifique d'appels d'offres pour des projets de rupture, à haut risque.

- GT2 « Mieux articuler le continuum de la recherche en santé »

Parmi le grand nombre des pistes explorées, le besoin d'un renforcement de l'offre du pôle recherche clinique de l'Inserm ressort en particulier. Le rôle des centres d'investigation clinique et son évolution sont au centre des débats. Enfin, la réflexion porte aussi sur la disponibilité des soignants pour s'impliquer dans les projets de recherche.

- GT3 « Promouvoir la science ouverte et mettre en œuvre une politique des données »

Le MESRI encourage ce projet. Le groupe de travail insiste sur la nécessité pour l'Inserm de s'engager dans le sens d'un service public de la publication en *open access* (ou libre accès), ouvert à la communauté des chercheurs. Il souligne celle d'une politique d'infrastructure de gestion des données. Cette dernière soulève une question de moyens.

- GT4 « Optimiser l'évaluation des structures »

Les enjeux sont ici ceux de l'allègement, de l'absence de redondance des processus, notamment avec ceux du HCERES (Haut Conseil de l'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur). Ils tiennent aussi aux modalités d'expression des résultats des évaluations, à leur plus grande efficacité au service du pilotage des moyens à engager dans les unités.

- GT5 « Simplifier le travail administratif pour les laboratoires »

La question est ancienne. L'idée principale porte sur un portail de partage des bonnes pratiques, en vue d'une amélioration continue.

- GT6 « Revisiter la politique de ressources humaines pour activer la stratégie de l'Inserm »

De nombreuses propositions tendent à encourager la mobilité, en particulier celle des ITA. Le processus de recrutement et d'affectation ne semble pas pour l'heure optimal. Des propositions concernent par ailleurs le mode de recrutement des chercheurs de l'Inserm.

- GT7 « Coconstruire la politique de site »

Des travaux approfondis soulignent la nécessité d'une concertation avec les partenaires de sites en vue d'une programmation pluriannuelle effective des moyens des unités mixtes de recherche (UMR). Certaines propositions reprennent des recommandations de la loi de programmation sur la recherche, pour une meilleure articulation entre les structures nationales et les structures locales de valorisation de la recherche.

- GT8 « Valoriser l'expertise scientifique de l'institut et favoriser le dialogue avec la société »

Ce groupe a fait preuve d'un réel dynamisme. Il a exprimé la volonté de renforcer la visibilité de l'Inserm auprès du grand public. L'idée est d'associer ce public aux travaux de l'Inserm, de l'y impliquer sous la forme d'une recherche participative. Celle-ci doit prendre appui sur des messages comme celui de la science au service de la santé et les moyens techniques de la communication moderne.

- GT9 « Renforcer la politique internationale de l'Inserm »

Le groupe souligne la nécessité d'affirmer une ligne stratégique explicite, avec des priorités d'ordre thématique. L'outil unique des laboratoires internationaux associés gagnerait à être diversifié.

Le président de l'Inserm explique qu'il s'agit à présent de condenser le fruit de ce travail collectif dans un texte efficace et de haut niveau. La première version du plan stratégique est en cours de rédaction. Il est prévu qu'elle soit prête à la mi-octobre 2019, pour être soumise à la consultation la plus large possible, tant en interne qu'auprès de partenaires comme les grands établissements nationaux et les universités.

Une rencontre avec les administrateurs sera organisée le 23/10/2019. Ceux qui seraient indisponibles à cette date pourront adresser leurs commentaires. Le dialogue avec le comité technique s'engagera de même.

La rédaction d'une deuxième version commencera vraisemblablement dès le début du mois de novembre. Après le comité technique, le conseil d'administration sera amené à se prononcer sur cette deuxième version le 05/12/2019.<sup>1</sup>

Monsieur Bloch remarque que les délais sont resserrés. À l'échéance de la fin de l'année, c'est donc sur un texte déjà bien défini que les débats devraient porter.

Il propose aux administrateurs d'intervenir.

**Monsieur Salomon** met en avant certains des principaux enjeux actuels de la recherche en santé publique. Exosome et effets du changement climatique sur la santé, ressenti et comportement des populations, nécessité d'un nombre toujours croissant de données probantes, en font partie. Il souligne l'intérêt du développement de la recherche participative, spécialement dans le champ des maladies vectorielles. Chaque citoyen peut désormais devenir un acteur de la santé en recueillant des données ou ses propres données.

**Monsieur Stasse** se demande si les neuf thèmes retenus constituent une liste fermée.

**Monsieur Bloch** explique que la volonté qui a présidé à leur choix est celle de l'ouverture la plus large possible du champ de la réflexion. Il admet néanmoins identifier des points laissés à l'écart du travail en cours de réalisation. Il s'agit d'une part de la valorisation et du transfert technologiques. Ils font l'objet d'une étude spécifique conduite par un comité *ad hoc*. Ses conclusions, à venir au mois de novembre 2019, pourraient être intégrées dans le plan stratégique. Il s'agit d'autre part de la liste des priorités scientifiques à traiter. En raison de nombreuses incertitudes et fautes, à de rares exceptions près, de consensus, il paraît difficile d'affirmer que l'Inserm concentrera ses efforts dans tel ou tel domaine de la recherche.

Au sujet de l'activité des groupes de travail et des déplacements du président de l'Inserm dans les sites des partenaires de l'Institut, **Madame Gallina-Muller** soumet au conseil d'administration le commentaire suivant :

*« Le système de recherche et d'enseignement supérieur est en cours de restructuration autour de grands ensembles territoriaux regroupant universités, grandes écoles, et laboratoires des organismes nationaux de recherche.*

*« Ces regroupements demanderont certainement le statut de grands établissements qui dérogeront au code de l'éducation et de la recherche et qui constitueront autant d'îlots de déréglementation au sein desquels la précarisation du travail et la mutualisation des fonctions seront la norme.*

*« La constitution de ces grands établissements pose la question du rôle et de l'avenir des organismes nationaux de recherche.*

*« Les propositions des groupes de travail du plan stratégique semblent réduire l'Inserm à une agence de moyens au service de ces regroupements territoriaux et invitent la Direction à changer la nature de l'établissement en le transformant en un institut de recherche technologique au service de la clinique et des industriels. Les enjeux scientifiques sont totalement absents du texte.*

*« Les conventions de sites et les délégations de gestion que vous signez lors de vos visites semblent préfigurer ce changement de rôle de l'Inserm et la mutualisation des emplois.*

*« Le SNTRS-CGT souhaite que les textes de conventions de sites soient communiqués au conseil d'administration afin qu'il puisse prendre connaissance des éléments de ce changement d'orientation majeur de l'Inserm. Le SNTRS-CGT vous demande également de communiquer au conseil d'administration les textes des accords de consortium que vous serez amenés à signer dans le cadre des Idex et Isite car ils définissent la contribution de chaque partenaire, ainsi que les règles de partage de la propriété intellectuelle.*

*« Pour plus de transparence, les conventions de sites devraient systématiquement être transmises au comité technique d'établissement car elles ne sont pas sans conséquences pour les agents des*

---

<sup>1</sup> Le conseil d'administration a été avancé au 3 décembre 2019

*laboratoires de l'Inserm, et des services des sites concernés. L'opacité ne favorise pas la confiance. »*

**Monsieur Bloch** rappelle que ces conventions de sites organisent et structurent le partenariat entre l'Inserm et ses partenaires. Elles ne révèlent aucune inflexion majeure de la politique de l'Institut ni aucun désengagement de sa part. Une présentation globale des conventions de site signées à l'occasion de chaque vague de labellisation pourrait être faite en CT.

#### **4. BUDGET RECTIFICATIF N°2/2019 DE L'INSERM**

---

Le président du conseil d'administration rappelle que ce point de l'ordre du jour est soumis à délibération.

**Madame Cruzol** en assure la présentation.

Le budget rectificatif n°2 (BR2) vise à ajuster les prévisions de dépenses et de recettes pour la fin de l'exercice 2019. Il tient compte d'informations nouvelles et des rythmes d'exécution de l'année en cours.

Au titre des recettes, il inclut une inscription complémentaire à hauteur de 500 000 euros pour l'intervention de la cellule *REACTing* dans la lutte contre l'épidémie de fièvre Ebola en République démocratique du Congo (RDC). Deux mesures de moindre ampleur s'y ajoutent. De 20 000 euros chacune, elles concernent respectivement le financement du point de contact national « santé changement démographie et bien-être » et la rémunération d'une expertise collective sur les pesticides.

S'agissant des recettes, le seul ajustement, de 5,46 millions d'euros, se rapporte à la hausse du revenu tiré des brevets et licences en 2018.

Trois mesures d'ajustement intéressent les dépenses. La première est relative à une augmentation des dépenses sur contrats, de 7 millions en autorisation d'engagement (AE), de 6,7 millions en crédit de paiement (CP). La deuxième finance la nouvelle réglementation sur le compte épargne-temps, pour 2,35 millions sur la subvention de l'État en masse salariale ; en parallèle, la masse salariale sur ressources contractuelles connaît une diminution d'un million d'euros en raison d'une moindre exécution sur les revenus des inventeurs. Enfin, la troisième mesure suit le report de plusieurs opérations immobilières. Elle se traduit par la minoration des crédits inscrits en ressources propres, pour -4,08 millions d'euros en AE et de -1,25 million d'euros en CP.

Dans son ensemble, le BR2 présente un solde négatif de -17 396 970 euros. Stable, le niveau prévisionnel de trésorerie pour la fin de l'année 2019 avoisine toujours 224 millions d'euros.

**Monsieur Stasse** s'intéresse à la contribution de l'Inserm à la lutte contre la fièvre Ebola. Il demande des précisions sur la clef de sa répartition.

**Monsieur Bloch** évoque le déclenchement de plusieurs actions de l'Inserm destinées à répondre à la crise en RDC. Elles contribuent à l'effort international.

**Monsieur Salomon** constate que le dispositif *REACTing* apporte à cette occasion la preuve qu'il fonctionne. L'effectif de la cohorte française présente sur place est probablement le deuxième en importance.

**Monsieur Stasse** croit comprendre qu'une partie de la diminution des dépenses immobilières se justifie par l'ajustement en sens contraire des dépenses de personnel. Il considère que ce type de ripage d'une catégorie sur une autre ne saurait valablement devenir une habitude, au risque de remettre en cause le capital structurel de l'institution.

**Monsieur Bloch** acquiesce. Il assure de la vigilance des équipes au maintien des grands équilibres de l'Inserm, notamment à celui de sa masse salariale.

**Madame Lelong** relève que la direction du budget prend bonne note de la mise en place d'une mesure catégorielle et comprend les besoins de réaligement nécessaire pour les agents. Elle est satisfaite qu'elle soit financée par du redéploiement interne. Elle note également qu'il serait efficient de nouer un dialogue plus en amont à l'avenir, tout en respectant les formes de la prise de décision.



Concernant les CET, cette mesure était issue du rendez-vous salarial de 2018. Pour l'ensemble des opérateurs de l'État, et pas seulement ceux de la recherche, le financement des CET a été budgétisé en amont dans les budgets initiaux et est assuré en interne par les opérateurs. Aucun crédit complémentaire n'est financé par les ministères. »

**Madame Berger** donne lecture de la déclaration suivante :

*« Au nom du SGEN-CFDT Recherche, nous tenons à remercier la direction générale de l'Inserm pour avoir mis en place en juillet 2019 l'alignement des indemnités de fonction suggestion et expertise (IFSE) socles de ses IT sur celles des ITRF des universités.*

*« Le fait de ne pas avoir attendu la notification du budget 2020 pour accéder à cette demande récurrente de notre syndicat et d'avoir pris en compte la circulaire demandant cet alignement, adressée en novembre 2017 par le ministère aux EPST, est un plus appréciable pour les agents IT.*

*« Ils voient ainsi leur rémunération progresser et cela instaure un peu plus de justice entre personnels travaillant dans une même unité ou service, effectuant le même travail mais avec, à fonction égale, des régimes indemnitaires souvent différents car n'ayant pas la même tutelle.*

*« Il faut maintenant que cette avancée soit actée dans le budget 2020 par le ministère de manière à ce que cela n'ait pas d'effet sur l'emploi et sur la dotation des unités.*

*« Certaines universités ou EPST continuent toutefois d'être mieux disantes en matière indemnitaire et nous espérons qu'une harmonisation complète par le haut sera décidée à l'occasion de la loi de programmation pour la recherche.*

*« Par ailleurs nous rappelons notre attachement à une revalorisation régulière des socles, a minima à hauteur de 5 % tous les 4 ans.*

*« Enfin nous demandons toujours la revalorisation des primes (actuellement ridiculement basses) de tous les chercheurs, avec une première prise en compte dans le budget 2020. »*

S'agissant de la revalorisation des régimes indemnitaires des chercheurs, **Monsieur Bloch** estime que le débat prend un caractère national. Il échappe à la seule compétence de l'Inserm.

**Le conseil d'administration approuve à l'unanimité le budget rectificatif n°2/2019 de l'Inserm.**

## **5. SITUATION DES FINANCEMENTS CONTRACTUELS, LEUR PERSPECTIVE PLURIANNUELLE ET LA SOUTENABILITÉ DES PROJETS DE RECHERCHE AINSI ENGAGÉS**

Dans le budget 2019, **Madame Cruzol** rappelle que la part de la subvention de l'État représente 65 % des financements contractuels, les ressources contractuelles 31 % et les ressources propres 4 %.

Au 15/09/2019, le volume financier du stock de contrats s'élève à 1 284 000 000 euros. Il inclut 1 103 nouveaux contrats signés en 2019, soit une centaine de plus qu'en 2018 à la même période, pour un montant total de 115 millions d'euros.

L'une des spécificités et des forces de l'Inserm tient à la multiplicité de ses sources de financement. Entre la fin de l'année 2018 et le 19/09/2019, les taux de cette répartition entre les divers financeurs et leurs montants restent stables. Les financements proviennent pour plus d'un tiers de l'agence nationale de la recherche (ANR) et du programme d'investissement d'avenir, pour un peu moins d'un tiers de l'Union européenne et des organismes internationaux, enfin pour un tiers des industriels et des associations.

Pour l'heure, rien n'indique qu'il faille redouter la survenue d'une rupture massive dans les financements contractuels de l'Inserm. Parmi d'autres indicateurs, la remarque s'appuie d'abord sur le double constat d'un fort renouvellement de son portefeuille de contrats et sur son implication notable au niveau européen.

La durée moyenne des contrats atteint trois ans et demi. Leur montant moyen, en constante progression, s'élève à 220 000 euros.

## **6. PARTICIPATION DE L'INSERM AUX PROGRAMMES EUROPÉENS : ÉVOLUTION, ACTIONS D'ACCOMPAGNEMENT**

---

**Monsieur Fusai** présente un état des lieux au 12/09/2019 de la participation de l'Inserm aux programmes européens.

Forte de nombreux projets, l'année 2019 apparaît d'ores et déjà satisfaisante. La part la plus significative de ces projets intéresse le défi santé, l'un des défis sociétal du troisième pilier d'Horizon 2020, le programme-cadre de l'Union européenne en faveur de la recherche et de l'innovation. Ce seul défi implique actuellement l'Inserm dans 90 projets, dont 23 en coordination. Le programme ERC (*european research council*, conseil européen de la recherche qui finance la recherche en amont) et les actions Marie Skłodowska-Curie méritent aussi d'être signalés. Ces dernières se consacrent à la mise en valeur des carrières des chercheurs.

Pour le pilier santé, l'Inserm est le premier organisme européen dans le domaine de la recherche médicale au regard du nombre de projets innovants auxquels il participe et des subventions qu'il perçoit. Suivent l'université d'Oxford (Grande-Bretagne), l'institut Karolinska (Suède), l'université Erasmus de Rotterdam (Pays-Bas), le *University College* de Londres (Grande-Bretagne) et l'université catholique de Louvain (Belgique). En quinzième position, l'AP-HP (assistance publique-hôpitaux de Paris) représente le deuxième organisme français dans ce domaine. Pour les seuls intervenants français, Inserm Transfert apparaît en cinquième position.

Une comparaison des 5 premiers acteurs du défi sociétal santé (concurrents directs de l'Inserm) montre la prédominance des universités anglaises, suivies par l'université catholique de Louvain pour l'ERC et les actions Marie Curie et une plus grande diversité thématique. L'Inserm a un profil similaire au Karolinska Institute.

Conformément aux prescriptions de son plan stratégique de 2020, l'Inserm s'implique fortement dans des actions d'influence et d'accompagnement. Elles tendent à favoriser la participation de ses équipes aux programmes européens, notamment à ceux d'Horizon 2020.

**Monsieur Bonneville** se demande s'il ne serait pas plus pertinent de comparer les performances de l'Inserm à celles du *medical research council* (MRC) britannique plutôt qu'à celles des universités anglaises.

**Monsieur Bloch** relève que le MRC possède des règles de financements tout à fait particulières.

**Monsieur Salomon** salue la prééminence de l'Inserm à l'échelle européenne. Il constate néanmoins la trop faible présence de chercheurs français en tant qu'experts auprès de la commission européenne, en particulier comme experts évaluateurs. Il l'analyse par le fait que la France, contrairement à d'autres pays, n'assume pas suffisamment la nécessité des actions d'influence (ou *lobbying*).

En matière de recherche médicale, **Monsieur Stasse** remarque l'importance de deux grands pays, le Royaume-Uni et la France, et à leurs côtés de deux plus petits par la population, la Belgique et la Suède. Il s'étonne de discrétion d'autres grandes nations européennes, dont l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne ou la Pologne.

**Monsieur Fusai** évoque une spécialisation évidente des universités britanniques. L'Espagne et l'Italie montent aujourd'hui en puissance. En dépit d'une réelle qualité, les équipes allemandes disposent de moyens relativement limités dans le domaine de la santé, contrairement à ce qui prévaut dans ce pays pour d'autres secteurs de la recherche, comme celui de la chimie.

**Madame Clerici** note la limite d'un exercice comparatif. Il ne revêt en définitive guère de sens car il s'applique à des structures fondamentalement différentes les unes des autres.

**Monsieur Bloch** partage cet avis. Il reconnaît par exemple la singularité de l'Inserm dans le paysage européen. Les indicateurs actuels, trop globalisants, n'offrent pas une mesure de comparaison incontestable. Il convient d'en relativiser l'analyse, fût-elle flatteuse. De plus, l'indéniable présence française

à l'échelle de l'Europe en matière de santé ne doit pas masquer la forte disparité qui existe avec d'autres champs de la recherche nationale.

**Monsieur Larrouturou** retient que, toutes disciplines confondues, la France représente 16 % de la recherche européenne et 11 % des crédits qui lui sont alloués. Il regrette un faible taux de retour. Il le juge lié à un nombre insuffisant de candidatures. Le taux de succès, lui, reste le plus élevé d'Europe.

## **7. INSERM TRANSFERT SA – BILAN D'ACTIVITÉ 2018**

La filiale de l'Inserm a reçu une délégation de service public sur les activités de valorisation et de transferts de technologies. La présidente de son directoire, **Madame Augé**, en expose le bilan pour l'année 2018.

### 1. Innovation, propriété intellectuelle et position de l'Inserm en santé humaine

En 2018, l'Inserm confirme sa position de numéro un. Il reste le premier déposant académique européen de brevets dans la catégorie pharmaceutique, devant ses concurrents industriels Novartis, Merck et Hoffmann-La Roche. Il occupe la quatrième position dans la catégorie biotechnologie, derrière Hoffmann-La Roche, DSM et Novozymes. Il est le premier organisme académique et déposant européen en matière de recherche biomédicale.

Tous secteurs confondus, il se positionne comme le neuvième déposant français auprès de l'office européen des brevets (OEB), en France au vingt-neuvième rang auprès de l'institut national de la propriété intellectuelle (INPI) et au quatre-vingtième rang mondial.

### 2. Partenariats industriels stratégiques de long terme

Trois partenariats d'envergure dominant : l'alliance avec Medimmune, filiale d'AstraZeneca, l'accord-cadre avec MSD Avenir, enfin le programme iAward de Sanofi.

### 3. Entreprenariat et soutien à la création d'entreprise

Le parcours pré-entrepreneurial (PPE) entrepris au début de 2017 a permis l'émergence de 19 nouveaux projets en 2018. L'activité de détection (ou *sourcing*) s'intéresse aussi bien aux potentielles innovations issues des résultats de recherches qu'à la motivation des chercheurs à créer une entreprise. Le PPE a pour but de les encourager à devenir des fondateurs scientifiques éclairés.

Dans une logique de mutualisation des forces, Inserm Transfert est parvenu à fédérer un consortium appelé *human health startup factory* (HHSF). Il permet aux *startups* (jeunes entreprises innovantes) et *spin-off* de l'Inserm et de ses partenaires de mixité de bénéficier, dans leur développement, du fonds *french tech seed*. En 2018, les *startups* et PME liées à l'Inserm ont ainsi levé des fonds pour plus de 100 millions d'euros.

Inserm Transfert contribue également aux initiatives de partenaires d'une façon significative et régulière. Il est possible de citer ici celles de l'association France Biotech ou d'i-LAB du MESRI. La filiale de l'Inserm participe enfin à divers comités de sélection de jeunes entreprises.

### 4. Certification

Tous les métiers d'Inserm Transfert sont désormais certifiés. La filiale de l'Inserm a en effet obtenu la certification ISO 9001 v2015 pour l'ensemble de ses activités de conseil et de suivi de l'innovation en octobre 2018.

### 5. Retombées financières des activités d'Inserm Transfert en 2018 pour l'Inserm et ses partenaires

En 2018, le total des revenus générés par les activités d'Inserm Transfert pour l'Inserm s'élève à 57,3 millions d'euros.

La part des revenus issus des partenariats industriels atteint 32,5 millions d'euros : 23,8 millions pour les contrats de recherche et développement, 8,7 millions pour les licences. Après 2015, l'année 2018 se révèle

comme la meilleure pour l'Inserm en termes de partenariats industriels contractés dans l'année et de revenus de licences.

Les contrats ont été signés avec des acteurs de l'industrie pharmaceutique ou, comme L'Oréal, issus de l'industrie cosmétique. Huit sont d'un montant supérieur à 500 000 euros. À l'imitation des années précédentes, environ 20 à 30 % des contrats ont une valeur comprise entre 100 000 et 500 000 euros.

Deux licences pèsent d'un poids majeur. Il s'agit des licences ICOS/GSK (pour près de 2 millions d'euros) et CD39/Orega Biotech (pour 1,5 million d'euros).

La part relative au montage et à la gestion de projets européens qui revient à l'Inserm représente 24,8 millions d'euros pour l'Inserm. Elle est à mettre en regard des 115 millions qui revient à l'ensemble des partenaires des projets collaboratifs que l'institut coordonne.

## 6. Chiffres clefs

Le plan de *sourcing* mis en place a permis de rencontrer 545 chercheurs, scientifiques et cliniciens en 2018. Parmi eux, 185 étaient de nouveaux investigateurs, c'est-à-dire qu'Inserm Transfert ne les connaissaient pas au préalable ou ne les avait plus rencontrés depuis au moins deux ans. Ces rencontres sont intervenues dans 145 des 173 unités mixtes de recherche (UMR) auxquelles Inserm Transfert a accès à l'échelle nationale.

Le chiffre de 296 déclarations d'invention s'inscrit dans une fourchette, de l'ordre de 280 à 300 déclarations, stable depuis plusieurs années. Pour 150 d'entre elles, soit environ la moitié, elles se sont converties en nouveaux dépôts de brevets.

S'agissant des déclarations d'invention, Inserm Transfert entend donner leur chance au plus grand nombre possible de projets. En termes de nouvelles familles de brevets, l'objectif est de conserver la compétitivité internationale de la France. La sélection principale s'opère lors du passage en phases nationales, qui est un fort poste de coûts, avec un taux de passage de 55 %.

Inserm Transfert internalise fortement le dépôt des brevets. La filiale a ainsi réalisé en interne environ 81 % des dépôts de brevets en 2018. Ce travail permet d'optimiser la qualité des brevets et d'en maîtriser le coût.

En matière de maturation, 46 projets, répartis sur l'ensemble du territoire, ont bénéficié d'un financement. L'enveloppe totale se montait à 1,6 million d'euros.

Au titre des partenariats institutionnels, Inserm Transfert a conclu deux conventions de partenariats de valorisation avec des sociétés d'accélération du transfert de technologies (SATT). L'une concerne la SATT Ouest Valorisation, l'autre Sayens (anciennement la SATT Grand Est).

Deux autres conventions demeuraient en cours de signature en 2018, avec les SATT Pulsalys et Normandie Valorisation, sans accord préalable de mixité pour la première. Elles sont aujourd'hui signées.

À l'occasion des partenariats industriels, 2018 a vu la création de neuf entreprises avec lesquelles un accord de licence a été conclu. Des acteurs se placent désormais à mi-chemin entre la santé et l'intelligence artificielle.

S'agissant du financement de la recherche collaborative, 37 projets ont été soutenus en montage, dont 32 en coordination avec l'Inserm ; 13 sont lauréats.

## 7. Équilibre financier

Les comptes montrent un résultat à l'équilibre pour la huitième année consécutive. Un contrôle fiscal, opéré en 2018, a validé l'intégralité de la comptabilité de la filiale.

Inserm Transfert maintient la maîtrise de sa masse salariale avec, à la fin de 2018, un effectif resserré de 85 personnes, très majoritairement en CDI. Tous les départs ne donnent ainsi pas lieu à remplacement.

À la suite de cette présentation, **Monsieur Stasse** revient sur le chiffre de près de 300 déclarations d'invention. Il lui semble que les grands industriels du secteur pharmaceutique ne montrent pourtant guère d'optimisme dans ce domaine. Ils éprouvent des difficultés à remplacer d'anciennes molécules qui ont assuré la fortune du secteur.

**Madame Augé** souligne d'abord que toutes les innovations ne revêtent pas un caractère thérapeutique. Elle accorde ensuite que le niveau d'exigence tend à se relever en matière d'innovation. La compétition s'exprime désormais à l'échelle mondiale. Un nombre beaucoup plus important d'acteurs interviennent. Si le potentiel des découvertes ne diminue probablement pas, les données de leur transformation en essais thérapeutiques convaincants se complexifient, avec un taux considérable d'attrition. L'Inserm centre essentiellement ses travaux sur des aspects académiques de biologie humaine, d'identification de cible thérapeutique et de développement de biomolécules thérapeutiques, non sur des molécules chimiques standardisées. L'accès aux marchés de ces thérapies passent par les startup et les grands groupes, l'Inserm n'étant jamais l'exploitant direct.

En matière d'innovation, **Monsieur Bonneville** décrit une situation qui n'est pas homogène en France. Des domaines d'excellence et des secteurs plus en difficulté, comme celui de la recherche cardio-vasculaire, y coexistent.

**Monsieur Bloch** conclut les échanges par des observations qui invitent à demeurer confiant. En premier lieu, et malgré l'absence de chiffres consolidés, la part des revenus de la recherche biomédicale publique en France a probablement doublé. En second lieu, la cession d'une *startup* issue du partenariat entre l'Inserm et l'université de Nice, l'entreprise Therachon, se solde par une vraie réussite. Cumulée avec d'autres, cette opération rapporte plus de 800 millions d'euros dont une partie à la recherche publique. Enfin, le prix européen de l'innovation a distingué M. Jérôme Galon, directeur de recherche à l'Inserm, pour ses travaux sur l'immunoscore. Ils définissent un nouveau standard clinique pour le suivi de certains cancers.

## **8. QUESTIONS DIVERSES**

---

Aucun membre du conseil d'administration ne souhaite plus intervenir.

*Le président lève la séance à 16 heures 30.*

## PARTICIPAIENT A LA SEANCE

(avec voix délibérative)

### Président:

Gilles BLOCH

### Représentants de l'Etat :

Monsieur Jérôme SALOMON  
Directeur Général de la Santé

Monsieur Bernard LARROUTUROU  
Directeur Général de la recherche et de l'innovation

Madame Marie-Anne JACQUET  
Ministère de la santé

Madame Margaux LELONG  
Direction du Budget

### Personnalités qualifiées

Monsieur Marc BONNEVILLE  
ARIIS

M François STASSE  
Conseil d'Etat

Mme BARRE-SINOUSI  
Institut Pasteur

Madame Laurence TIENNOT-HERMENT  
AFM

### Représentants d'établissements publics :

Madame Christine CLERICI  
Présidente de l'Université Paris Diderot

### Représentants des personnels de l'Institut :

Madame Marie Agnès BERGER  
SGEN-CFDT

Monsieur Klaus PETRY  
SGEN-CFDT

Monsieur Hubert DABIRE  
SNTRS-CGT

Madame Claudia GALLINA-MULLER  
SNTRS-CGT

## EXCUSES AYANT DONNE POUVOIR

Madame Laurence MEGARD - Ministère de l'économie, de l'Industrie et du numérique – a donné pouvoir à Madame Marie-Anne JACQUET

Monsieur Marc PENAUD (CHU Toulouse) a donné pouvoir à Madame Marie-Anne JACQUET

Monsieur André LE BIVIC CNRS – a donné pouvoir à Monsieur BLOCH

Monsieur GOLDMAN - Université de Bruxelles – a donné pouvoir à Madame BARRE SINOUSI

Madame Maude LE GALL (membre élue SNCS-FSU) – a donné pouvoir à Madame GALLINA-MULLER

EXCUSEE

Mme Bénédicte BATRANCOURT  
CFTC Recherche

ASSISTAIENT EGALEMENT A LA SEANCE  
(Sans voix délibérative)

Madame Claire GIRY  
Directrice Générale Déléguée

Madame Pascale AUGÉ  
Présidente du Directoire – IT SA

Monsieur Arnaud de GUERRA  
Chargé de mission - DGS

Madame Nathalie VERGNOLLE  
Directrice de l'Institut de recherche en santé digestive – U 1220 Toulouse.

Madame Laurianne CRUZOL  
Directrice du Département des Affaires Financières

Monsieur Frédéric LEFEBVRE  
Agent Comptable Principal – Adjoint chargé de mission contrôle interne et qualité comptable

M Hafid BRAHMI  
Directeur des Ressources Humaines

Monsieur Eric PREISS  
Contrôleur Financier

Monsieur Jean-Christophe HEBERT  
Directeur du Département des Affaires Juridiques

M Guillaume FUSAI  
Département des partenariats et des relations extérieures  
« Pôle Europe »

Monsieur Pierre-Olivier COURAUD  
Président du conseil scientifique

# Conseil d'Administration de l'Inserm

Séance du 3 octobre 2019

*La séance du conseil d'administration s'ouvre à 14 heures,  
sous la présidence de Monsieur Gilles BLOCH*

**Monsieur Bloch** souhaite la bienvenue à Mme Margaux Lelong qui représente la direction du budget, et à M. Arnaud de Guerra, invité par le ministère des solidarités et de la santé.

Il propose d'ouvrir la séance par la présentation scientifique.

## **1. PRÉSENTATION SCIENTIFIQUE PAR MADAME NATHALIE VERGNOLLE**

**Monsieur Bloch** accueille Madame Nathalie Vergnolle qui possède une grande expérience au sein de l'Inserm. Elle a aussi longtemps travaillé à l'université de Calgary (Canada). Depuis 2016, elle dirige à Toulouse l'institut de recherche en santé digestive (IRSD). Elle exerce toujours des responsabilités au sein du conseil scientifique de l'Inserm et s'investit dans le dialogue avec la société. Elle a été lauréate du prix Inserm de la recherche en 2018.

**Madame Vergnolle** souhaite traiter des travaux qu'elle dirige à l'IRSD. Dans le domaine de la santé digestive, ils concernent les maladies chroniques de l'intestin, en particulier celles à composante inflammatoire (MICI).

Ces affections, comme la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique, touchent aujourd'hui de 200 000 à 220 000 personnes en France. Le syndrome du côlon irritable (SII) atteindrait lui jusqu'à 10 % de la population.

Certaines pathologies sont sévères. D'autres, dont le SII, plus légères, entraînent des douleurs chroniques. Leur point commun tient à la composante inflammatoire.

Dès le 1<sup>er</sup> siècle avant notre ère, Celse a défini l'inflammation par quatre signes cardinaux, ou manifestations : la sensation de chaleur, la rougeur, le gonflement des tissus et la douleur. Les méthodes de traitement des maladies inflammatoires s'y sont principalement intéressées.

Moins étudiée, la perte de fonction des tissus constitue un autre signe de l'inflammation. Elle est généralement associée à une infiltration massive de cellules immunitaires qui endommagent les tissus. Il est communément admis que leur réduction permet de récupérer les fonctions de l'organe. Les travaux de l'IRSD sur les pathologies chroniques conduisent à formuler une nouvelle hypothèse.

Dans ce type de pathologies, les tissus ne reviendraient jamais totalement à leur état normal. Malgré le traitement thérapeutique, ils seraient sujets à de nouvelles inflammations. Il s'agit de comprendre les mécanismes qui en régissent l'équilibre, ou homéostasie.

Dans le cas de l'intestin, l'épithélium assure ou est impliqué dans la majorité des nombreuses fonctions de cet organe. Complexe, il est formé d'une couche superficielle de différents types de cellules souches, progénitrices, organisées en cryptes et en contact direct avec le contenu luminal. Chez l'homme, le renouvellement de l'épithélium intestinal par apoptose est permanent. Sa régénération complète prend en moyenne 48 heures.

Après avoir isolé ces cellules souches, l'équipe de Hans Clevers, aux Pays-Bas, est parvenue, il y a quelques années, à reproduire l'organe épithélial dans des milieux de culture, puis un modèle de mini-



intestin. Ce modèle s'avère des plus précieux pour les questions scientifiques qui occupent l'IRSD, à savoir les conditions dans lesquelles les tissus reviennent à un fonctionnement normal.

L'IRSD s'est donc attaché à développer et caractériser le modèle en laboratoire. Des cryptes ont été isolées à partir de tissus humains. Lorsqu'ils évoluent, les mini-intestins reproduisent eux-mêmes des néo-cryptes et la structure d'un mini-organe épithélial intestinal. La composition cellulaire des organoïdes ainsi obtenus peut désormais être précisément décrite. À l'aide d'un équipement d'imagerie en trois dimensions, l'observation et l'analyse des fonctions de l'épithélium s'en trouvent facilitées.

Après l'intestin grêle et le côlon, les travaux de l'IRSD s'étendent à la vessie.

Outre leur intérêt scientifique, la question s'est posée de l'utilisation des modèles à une échelle beaucoup plus vaste. Ils pourraient servir au criblage de molécules, à des essais de médicaments, voire permettraient d'envisager des actions de médecine personnalisée. C'est pourquoi l'IRSD a souhaité partager ses résultats avec la communauté scientifique.

Avec l'appui de la région Occitanie, du fonds européen de développement régional (FEDER) et de la fondation Bettencourt Schueller, une plate-forme dédiée aux organoïdes a vu le jour. Elle propose un accès à des tissus humains ou animaux, pour en proposer les cultures. Au niveau national, Nathalie VERGNOLLE participe au développement d'un réseau de plates-formes équivalentes pour d'autres organes. Avec les autres membres du Groupe de Travail « Organoides » piloté par l'Institut des Technologies pour la Santé (ITS) de l'Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé), elle tente de fédérer les forces et de favoriser les échanges de découvertes scientifiques, au service de l'avancée des modèles.

Pour ses propres recherches, l'IRSD a utilisé plusieurs types de biopsies pour générer des cultures d'organoides : celles d'individus sains cultivées dans des milieux simples, les mêmes cultivées dans un milieu inflammatoire, celles enfin de patients atteints de pathologies chroniques de l'intestin. L'observation a porté sur des organoïdes en culture, c'est-à-dire isolés du système immunitaire et du système nerveux. Elle cherchait à vérifier si l'épithélium conservait un phénotype inflammatoire.

La comparaison entre les organoïdes sains et ceux provenant de patients malades a révélé des différences de taille, de maturité, de structure de la lumière (ou lumen) et de vitesse du phénomène d'apoptose. Le modèle montre le maintien du phénotype inflammatoire sur l'épithélium des personnes souffrant de MICI. Les fonctions de leur épithélium restent altérées.

Le modèle d'étude permet ainsi de définir les cibles potentielles. Il peut également servir de point de départ à des approches médicamenteuses. Il est maintenant permis de concevoir la croissance d'organoides de patients dans les cultures pour y essayer des molécules, des médicaments, avant même leur prescription à l'intéressé.

Ces résultats s'en tiennent pour l'heure à un stade préliminaire. Ils ouvrent cependant l'horizon à de larges perspectives. Le modèle offre un réel potentiel.

Trois molécules couramment utilisées en clinique ont déjà fait l'objet d'essais : 5-ASA, anti-TNF et des glucocorticoïdes. Selon les traitements et leurs doses, des patients répondent à certaines molécules mieux que d'autres. Aucun traitement ne montre de résultats identiques pour l'ensemble des paramètres. Au cours des essais, les cultures d'organoides d'un patient ne répondaient à aucune forme de traitement et il s'est avéré que ce patient était également résistant à toute forme de traitement. Ceci suggère que les cultures d'organoides pourraient prédire les réponses thérapeutiques individuelles.

Partant de l'hypothèse que les tissus ne fonctionnent pas correctement, la recherche se concentre désormais sur la définition de nouvelles cibles thérapeutiques. Elle vise la réparation des tissus et la réversion du phénotype inflammatoire, donc l'infléchissement de la chronicité des pathologies.

Le choix se porte sur l'étude des protéases. Ces protéines sont en mesure d'envoyer des signaux spécifiques à d'autres protéines. En situation normale, l'épithélium exprime de nombreuses protéases différentes et des inhibiteurs de protéases favorisant le maintien d'un équilibre protéolytique. Le rôle de cet équilibre dans le phénotype inflammatoire se pose.

Les protéases les plus importantes ont pu être identifiées pour trois pathologies.

Le syndrome du côlon irritable fait prioritairement intervenir la trypsin-3. Elle intervient dans la perte de fonction de barrière de l'épithélium. L'IRSD a déposé un brevet et continue de définir, en partenariat avec la filiale japonaise d'EA Pharma, des inhibiteurs spécifiques de cette molécule.

Dans la rectocolite hémorragique, l'élastase-2 apparaît comme une cible intéressante. La recherche a également abouti à un brevet, ainsi qu'à une licence pour développer des inhibiteurs en partenariat avec une entreprise française (Biose).

La maladie de Crohn a révélé l'importance de la thrombine comme facteur épithélial du phénotype inflammatoire. Elle joue un rôle dans l'homéostasie du tissu épithélial. Chez les patients atteints de MICI, en particulier la maladie de Crohn, son activité est excessive, augmentant la mort cellulaire et diminuant la régénération. En 2019, la recherche a de plus montré que la thrombine épithéliale exerce une pression sur le microbiote humain. Ici encore, un brevet et une collaboration industrielle sont établis.

En conclusion, l'IRSD s'intéresse aux conditions de retour à un état d'équilibre des tissus dans les cas d'inflammation. Il est parvenu à identifier plusieurs cibles. Ses travaux se poursuivent, en étroite collaboration avec Inserm Transfert. Avec l'appui de financeurs, une équipe motivée et des collaborateurs présents dans le monde entier les portent.

**Monsieur Bloch** remercie l'intervenante. Il invite l'assistance à exprimer ses commentaires ou poser ses questions.

**Monsieur Bonneville** souhaiterait des précisions sur les différentes cibles décrites. Revêtent-elles un rôle étiologique ? Entretiennent-elles le processus inflammatoire ? Il se demande si des éléments génétiques interviennent.

**Madame Vergnolle** explique qu'il s'agit avant tout de réactions normales. Elles s'organisent face à une invasion de contenu luminal. Une dérégulation se produirait ensuite dans l'épithélium. L'origine de cette dérégulation, génétique ou épigénétique, reste incertaine. En l'état de la recherche, la première paraît moins plausible que la seconde. Toutes les réponses n'ont pas encore été apportées, mais selon toute vraisemblance ces cibles provoquent des signes inflammatoires. Certaines protéases dégradent par exemple les immunoglobulines. Ces dernières deviennent moins performantes dans la reconnaissance antigénique.

**Monsieur Couraud** demande si le modèle permet l'étude des interactions de pathogènes bactériens avec le mucus ou avec les agents du microbiote.

**Madame Vergnolle** qualifie la question de cruciale. En l'état actuel des modèles, cette étude nécessiterait des micro-injections dans les structures. L'IRSD s'y est essayé et d'autres établissements s'y emploient. Les micro-injections peuvent suffire en matière infectieuse. Toutefois, elles ne sont guère envisageables pour l'analyse des relations entre hôte et microbiote commensal. Des fuites contaminent en effet les cultures.

L'IRSD travaille actuellement à la transformation de son modèle technique. Il réalise ses cultures en trois dimensions, de façon à bénéficier de la diversité de l'épithélium humain. Il casse ensuite les structures, pour les remettre sur des monocouches. À défaut de véritables couches de mucus organisées, il parvient déjà à sécréter des mucines.

**Monsieur Stasse** s'intéresse à la nationalité des équipes qui collaborent aux travaux de l'IRSD. Deux sont canadiennes, une irlandaise. Il aimerait savoir s'il n'y a ici pas d'autre effet que celui du hasard et des rencontres, en particulier si les pays en questions ont développé des compétences spécifiques dans ce champ de la recherche.

**Madame Vergnolle** voit une combinaison des deux facteurs. D'un côté, elle évoque un réseau personnel. De l'autre, elle reconnaît la présence de pays en pointe dans les domaines de recherche qui l'intéressent. Elle cite les noms des universités canadiennes de Calgary et de McMaster à Hamilton, établissements pilotes dans les études hôte-microbiote. Elle évoque par ailleurs un laboratoire irlandais, spécialiste des protéases, qui a conçu des outils en propre.

**Monsieur de Guerra** s'interroge sur l'avenir des organoïdes en matière de soins de santé, sur leur intégration dans des parcours de médecine personnalisée.

À court terme, **Madame Vergnolle** estime que les techniques qui se développent ont leur place dans les essais de médicaments. L'industrie pharmaceutique les réclame. En revanche, elle doute de leur utilisation au bénéfice d'une médecine personnalisée à brève échéance. Ce type de médecine requiert des techniques reproductibles à un degré beaucoup plus élevé.

## **2. PROCÈS-VERBAL DU CONSEIL D'ADMINISTRATION DU 6 JUIN 2019**

---

Avant de procéder à la consultation, **Monsieur Bloch** rappelle la liste des délégations de pouvoir des administrateurs absents. Il constate que le quorum est atteint.

**En l'absence de remarques, le procès-verbal du conseil d'administration du 6 juin 2019 est adopté à l'unanimité.**

## **3. INFORMATION DU PRÉSIDENT-DIRECTEUR GÉNÉRAL DE L'INSERM**

---

### 1. Actualité internationale

**Monsieur Bloch** a participé pour la première fois à la réunion informelle de responsables de grandes institutions de la recherche biomédicale. Elle s'est tenue à Washington. Il y a été notamment question de la crise des opioïdes aux États-Unis. Elle lui a semblé un avertissement pour l'Europe. Les grands programmes de santé et d'environnement, la génomique, avec les orientations des différents pays, ont aussi été au cœur des échanges.

Après avoir fait valoir ses droits à la retraite et quitté ses fonctions à la tête de l'institut thématique multi-organismes (ITMO) cancer et de l'institut national du cancer (INCa), Mme Christine Chomienne a accepté d'apporter son expertise au sein du *mission board* que la Commission européenne met en place sur le cancer. Elle devrait y prendre la responsabilité de vice-présidente. C'est une bonne nouvelle pour la position française dans ce domaine.

### 2. Partenariats

**Monsieur Bloch** salue l'avènement d'un nouveau grand établissement : l'Université de Paris. Sa présidente, Mme Christine Clerici, a été élue le 21 juin 2019. L'Inserm travaillera en étroite collaboration avec cet établissement.

Monsieur Bloch poursuit ses déplacements. Depuis le dernier conseil d'administration, il en compte 17. Il s'est notamment rendu à Nice, Clermont-Ferrand, Strasbourg, les Antilles (Martinique et Guadeloupe), la Corse, Limoges, Tours. Il a rencontré tous les présidents des universités franciliennes, ainsi que les responsables de grands laboratoires d'Île-de-France. Avant la fin de l'année 2019, ou au tout début de 2020, il espère avoir pris personnellement contact avec tous les présidents de sites universitaires partenaires de l'Inserm. Sa démarche s'inscrit dans une logique d'information, à l'occasion de la phase d'élaboration du plan stratégique de l'institut.

Après le débat de début d'année sur le rôle de l'Inserm, les travaux de l'alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) ont repris. Monsieur Bloch en a été élu président pour deux ans le 12 juin 2019. Des procédures de travail ont été revues afin de mieux équilibrer les responsabilités entre l'Inserm et les autres membres d'Aviesan.

### 3. Politique scientifique

Deux sujets principaux la caractérisent.

#### a. Cohortes

L'hypothèse de la fin des financements par le programme d'investissements d'avenir (PIA) conduit à s'interroger sur une restructuration collective des cohortes. Le contexte est celui d'un double enjeu : enjeu du système d'information et enjeu des compétences, les cohortes demandant des postes supplémentaires.

Pour y répondre, deux projets sont en cours d'élaboration. D'une part, il s'agit de concevoir un système d'information dédié qui réponde à l'ensemble des contraintes réglementaires relatives au traitement des

données personnelles. D'autre part, avec les autres établissements également en charge des cohortes, il s'agit de créer une entité qui réunisse le personnel, en vue d'en mutualiser les compétences.

Après plusieurs mois de relative tension, deux réunions récentes témoignent de l'adhésion naissante en faveur de ce second projet.

b. Programme prioritaire de recherche antibiorésistance

Il s'agit d'un programme du PIA. Sa préparation progresse de manière satisfaisante. Elle s'effectue en dialogue étroit avec le ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation (MESRI), le secrétariat général pour l'investissement (SGPI) et le ministère des solidarités et de la santé. Le mode d'emploi en est stabilisé. Son lancement officiel ne reste plus qu'une affaire de temps.

4. Vie interne de l'Inserm

a. Mouvements de personnes

M. Alain Eychène remplace Mme Christine Chomienne à la direction de l'ITMO cancer. Il devient aussi directeur scientifique de l'INCa.

Sur un plan administratif, M. François Chambelin devient délégué régional de la circonscription Paris 7, en remplacement de Mme Laurence Lomme. Il reçoit la mission particulière de rapprocher les délégations régionales Paris 7 et 5, à la suite de la création de l'Université de Paris.

b. Immobilier

Le MESRI demande à l'Inserm de reprendre la réflexion sur la question du Val-de-Grâce. De l'avis de Monsieur Bloch, cet ensemble immobilier offrirait au siège de l'Inserm des locaux prestigieux à la hauteur de son statut. Ils seraient à même de recevoir dans des conditions satisfaisantes des délégations internationales de haut niveau.

c. Plan stratégique

Depuis le mois de juin 2019, des avancées sont évidentes. Les neuf groupes mis en place ont achevé leurs travaux en juillet. Près de 150 personnes s'y sont retrouvées et y ont organisé un nombre équivalent d'auditions d'experts. Les groupes ont remis leurs rapports au début du mois d'août. Ces rapports ont ensuite fait l'objet de travaux en ateliers.

Une réunion des directeurs d'unités, des centres d'investigation clinique (CIC) et des autres structures de l'Inserm, s'est tenue le 12/09/2019. Elle a compté 140 participants dans une excellente ambiance de travail et un esprit d'adhésion.

Un séminaire a regroupé les jeunes recrutés, soit environ 40 chercheurs, lauréats du conseil européen de la recherche (ERC) et bénéficiaires du programme Atip-Avenir. À l'évidence, l'intérêt pour l'exercice y était moindre. Aucun participant ne s'est par exemple inscrit aux ateliers relatifs aux deux sujets de la politique de sites et de l'évaluation des structures.

Enfin, les délégués régionaux ont réunis les ingénieurs, techniciens et administratifs (ITA) de chaque site.

Le président du conseil d'administration donne des exemples des propositions que les neuf groupes de travail (GT) ont formulées dans leurs rapports.

- GT1 « Favoriser les ruptures conceptuelles et technologiques pour la recherche médicale »

Le rapport du GT1 propose notamment des structures plus souples que les actuelles unités de l'Inserm, sur le modèle des équipes-projets qui existent à l'Inria (institut national de recherche en informatique et en automatique). Il suggère d'envisager une typologie spécifique d'appels d'offres pour des projets de rupture, à haut risque.

- GT2 « Mieux articuler le continuum de la recherche en santé »

Parmi le grand nombre des pistes explorées, le besoin d'un renforcement de l'offre du pôle recherche clinique de l'Inserm ressort en particulier. Le rôle des centres d'investigation clinique et son évolution sont au centre des débats. Enfin, la réflexion porte aussi sur la disponibilité des soignants pour s'impliquer dans les projets de recherche.

- GT3 « Promouvoir la science ouverte et mettre en œuvre une politique des données »

Le MESRI encourage ce projet. Le groupe de travail insiste sur la nécessité pour l'Inserm de s'engager dans le sens d'un service public de la publication en *open access* (ou libre accès), ouvert à la communauté des chercheurs. Il souligne celle d'une politique d'infrastructure de gestion des données. Cette dernière soulève une question de moyens.

- GT4 « Optimiser l'évaluation des structures »

Les enjeux sont ici ceux de l'allègement, de l'absence de redondance des processus, notamment avec ceux du HCERES (Haut Conseil de l'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur). Ils tiennent aussi aux modalités d'expression des résultats des évaluations, à leur plus grande efficacité au service du pilotage des moyens à engager dans les unités.

- GT5 « Simplifier le travail administratif pour les laboratoires »

La question est ancienne. L'idée principale porte sur un portail de partage des bonnes pratiques, en vue d'une amélioration continue.

- GT6 « Revisiter la politique de ressources humaines pour activer la stratégie de l'Inserm »

De nombreuses propositions tendent à encourager la mobilité, en particulier celle des ITA. Le processus de recrutement et d'affectation ne semble pas pour l'heure optimal. Des propositions concernent par ailleurs le mode de recrutement des chercheurs de l'Inserm.

- GT7 « Coconstruire la politique de site »

Des travaux approfondis soulignent la nécessité d'une concertation avec les partenaires de sites en vue d'une programmation pluriannuelle effective des moyens des unités mixtes de recherche (UMR). Certaines propositions reprennent des recommandations de la loi de programmation sur la recherche, pour une meilleure articulation entre les structures nationales et les structures locales de valorisation de la recherche.

- GT8 « Valoriser l'expertise scientifique de l'institut et favoriser le dialogue avec la société »

Ce groupe a fait preuve d'un réel dynamisme. Il a exprimé la volonté de renforcer la visibilité de l'Inserm auprès du grand public. L'idée est d'associer ce public aux travaux de l'Inserm, de l'y impliquer sous la forme d'une recherche participative. Celle-ci doit prendre appui sur des messages comme celui de la science au service de la santé et les moyens techniques de la communication moderne.

- GT9 « Renforcer la politique internationale de l'Inserm »

Le groupe souligne la nécessité d'affirmer une ligne stratégique explicite, avec des priorités d'ordre thématique. L'outil unique des laboratoires internationaux associés gagnerait à être diversifié.

Le président de l'Inserm explique qu'il s'agit à présent de condenser le fruit de ce travail collectif dans un texte efficace et de haut niveau. La première version du plan stratégique est en cours de rédaction. Il est prévu qu'elle soit prête à la mi-octobre 2019, pour être soumise à la consultation la plus large possible, tant en interne qu'auprès de partenaires comme les grands établissements nationaux et les universités.

Une rencontre avec les administrateurs sera organisée le 23/10/2019. Ceux qui seraient indisponibles à cette date pourront adresser leurs commentaires. Le dialogue avec le comité technique s'engagera de même.

La rédaction d'une deuxième version commencera vraisemblablement dès le début du mois de novembre. Après le comité technique, le conseil d'administration sera amené à se prononcer sur cette deuxième version le 05/12/2019.<sup>1</sup>

Monsieur Bloch remarque que les délais sont resserrés. À l'échéance de la fin de l'année, c'est donc sur un texte déjà bien défini que les débats devraient porter.

Il propose aux administrateurs d'intervenir.

**Monsieur Salomon** met en avant certains des principaux enjeux actuels de la recherche en santé publique. Exosome et effets du changement climatique sur la santé, ressenti et comportement des populations, nécessité d'un nombre toujours croissant de données probantes, en font partie. Il souligne l'intérêt du développement de la recherche participative, spécialement dans le champ des maladies vectorielles. Chaque citoyen peut désormais devenir un acteur de la santé en recueillant des données ou ses propres données.

**Monsieur Stasse** se demande si les neuf thèmes retenus constituent une liste fermée.

**Monsieur Bloch** explique que la volonté qui a présidé à leur choix est celle de l'ouverture la plus large possible du champ de la réflexion. Il admet néanmoins identifier des points laissés à l'écart du travail en cours de réalisation. Il s'agit d'une part de la valorisation et du transfert technologiques. Ils font l'objet d'une étude spécifique conduite par un comité *ad hoc*. Ses conclusions, à venir au mois de novembre 2019, pourraient être intégrées dans le plan stratégique. Il s'agit d'autre part de la liste des priorités scientifiques à traiter. En raison de nombreuses incertitudes et fautes, à de rares exceptions près, de consensus, il paraît difficile d'affirmer que l'Inserm concentrera ses efforts dans tel ou tel domaine de la recherche.

Au sujet de l'activité des groupes de travail et des déplacements du président de l'Inserm dans les sites des partenaires de l'Institut, **Madame Gallina-Muller** soumet au conseil d'administration le commentaire suivant :

*« Le système de recherche et d'enseignement supérieur est en cours de restructuration autour de grands ensembles territoriaux regroupant universités, grandes écoles, et laboratoires des organismes nationaux de recherche.*

*« Ces regroupements demanderont certainement le statut de grands établissements qui dérogeront au code de l'éducation et de la recherche et qui constitueront autant d'îlots de déréglementation au sein desquels la précarisation du travail et la mutualisation des fonctions seront la norme.*

*« La constitution de ces grands établissements pose la question du rôle et de l'avenir des organismes nationaux de recherche.*

*« Les propositions des groupes de travail du plan stratégique semblent réduire l'Inserm à une agence de moyens au service de ces regroupements territoriaux et invitent la Direction à changer la nature de l'établissement en le transformant en un institut de recherche technologique au service de la clinique et des industriels. Les enjeux scientifiques sont totalement absents du texte.*

*« Les conventions de sites et les délégations de gestion que vous signez lors de vos visites semblent préfigurer ce changement de rôle de l'Inserm et la mutualisation des emplois.*

*« Le SNTRS-CGT souhaite que les textes de conventions de sites soient communiqués au conseil d'administration afin qu'il puisse prendre connaissance des éléments de ce changement d'orientation majeur de l'Inserm. Le SNTRS-CGT vous demande également de communiquer au conseil d'administration les textes des accords de consortium que vous serez amenés à signer dans le cadre des Idex et Isite car ils définissent la contribution de chaque partenaire, ainsi que les règles de partage de la propriété intellectuelle.*

*« Pour plus de transparence, les conventions de sites devraient systématiquement être transmises au comité technique d'établissement car elles ne sont pas sans conséquences pour les agents des*

---

<sup>1</sup> Le conseil d'administration a été avancé au 3 décembre 2019

*laboratoires de l'Inserm, et des services des sites concernés. L'opacité ne favorise pas la confiance. »*

**Monsieur Bloch** rappelle que ces conventions de sites organisent et structurent le partenariat entre l'Inserm et ses partenaires. Elles ne révèlent aucune inflexion majeure de la politique de l'Institut ni aucun désengagement de sa part. Une présentation globale des conventions de site signées à l'occasion de chaque vague de labellisation pourrait être faite en CT.

#### **4. BUDGET RECTIFICATIF N°2/2019 DE L'INSERM**

---

Le président du conseil d'administration rappelle que ce point de l'ordre du jour est soumis à délibération.

**Madame Cruzol** en assure la présentation.

Le budget rectificatif n°2 (BR2) vise à ajuster les prévisions de dépenses et de recettes pour la fin de l'exercice 2019. Il tient compte d'informations nouvelles et des rythmes d'exécution de l'année en cours.

Au titre des recettes, il inclut une inscription complémentaire à hauteur de 500 000 euros pour l'intervention de la cellule *REACTing* dans la lutte contre l'épidémie de fièvre Ebola en République démocratique du Congo (RDC). Deux mesures de moindre ampleur s'y ajoutent. De 20 000 euros chacune, elles concernent respectivement le financement du point de contact national « santé changement démographie et bien-être » et la rémunération d'une expertise collective sur les pesticides.

S'agissant des recettes, le seul ajustement, de 5,46 millions d'euros, se rapporte à la hausse du revenu tiré des brevets et licences en 2018.

Trois mesures d'ajustement intéressent les dépenses. La première est relative à une augmentation des dépenses sur contrats, de 7 millions en autorisation d'engagement (AE), de 6,7 millions en crédit de paiement (CP). La deuxième finance la nouvelle réglementation sur le compte épargne-temps, pour 2,35 millions sur la subvention de l'État en masse salariale ; en parallèle, la masse salariale sur ressources contractuelles connaît une diminution d'un million d'euros en raison d'une moindre exécution sur les revenus des inventeurs. Enfin, la troisième mesure suit le report de plusieurs opérations immobilières. Elle se traduit par la minoration des crédits inscrits en ressources propres, pour -4,08 millions d'euros en AE et de -1,25 million d'euros en CP.

Dans son ensemble, le BR2 présente un solde négatif de -17 396 970 euros. Stable, le niveau prévisionnel de trésorerie pour la fin de l'année 2019 avoisine toujours 224 millions d'euros.

**Monsieur Stasse** s'intéresse à la contribution de l'Inserm à la lutte contre la fièvre Ebola. Il demande des précisions sur la clef de sa répartition.

**Monsieur Bloch** évoque le déclenchement de plusieurs actions de l'Inserm destinées à répondre à la crise en RDC. Elles contribuent à l'effort international.

**Monsieur Salomon** constate que le dispositif *REACTing* apporte à cette occasion la preuve qu'il fonctionne. L'effectif de la cohorte française présente sur place est probablement le deuxième en importance.

**Monsieur Stasse** croit comprendre qu'une partie de la diminution des dépenses immobilières se justifie par l'ajustement en sens contraire des dépenses de personnel. Il considère que ce type de ripage d'une catégorie sur une autre ne saurait valablement devenir une habitude, au risque de remettre en cause le capital structurel de l'institution.

**Monsieur Bloch** acquiesce. Il assure de la vigilance des équipes au maintien des grands équilibres de l'Inserm, notamment à celui de sa masse salariale.

**Madame Lelong** relève que la direction du budget prend bonne note de la mise en place d'une mesure catégorielle et comprend les besoins de réaligement nécessaire pour les agents. Elle est satisfaite qu'elle soit financée par du redéploiement interne. Elle note également qu'il serait efficient de nouer un dialogue plus en amont à l'avenir, tout en respectant les formes de la prise de décision.

Concernant les CET, cette mesure était issue du rendez-vous salarial de 2018. Pour l'ensemble des opérateurs de l'État, et pas seulement ceux de la recherche, le financement des CET a été budgétisé en amont dans les budgets initiaux et est assuré en interne par les opérateurs. Aucun crédit complémentaire n'est financé par les ministères. »

**Madame Berger** donne lecture de la déclaration suivante :

*« Au nom du SGEN-CFDT Recherche, nous tenons à remercier la direction générale de l'Inserm pour avoir mis en place en juillet 2019 l'alignement des indemnités de fonction suggestion et expertise (IFSE) socles de ses IT sur celles des ITRF des universités.*

*« Le fait de ne pas avoir attendu la notification du budget 2020 pour accéder à cette demande récurrente de notre syndicat et d'avoir pris en compte la circulaire demandant cet alignement, adressée en novembre 2017 par le ministère aux EPST, est un plus appréciable pour les agents IT.*

*« Ils voient ainsi leur rémunération progresser et cela instaure un peu plus de justice entre personnels travaillant dans une même unité ou service, effectuant le même travail mais avec, à fonction égale, des régimes indemnitaires souvent différents car n'ayant pas la même tutelle.*

*« Il faut maintenant que cette avancée soit actée dans le budget 2020 par le ministère de manière à ce que cela n'ait pas d'effet sur l'emploi et sur la dotation des unités.*

*« Certaines universités ou EPST continuent toutefois d'être mieux disantes en matière indemnitaire et nous espérons qu'une harmonisation complète par le haut sera décidée à l'occasion de la loi de programmation pour la recherche.*

*« Par ailleurs nous rappelons notre attachement à une revalorisation régulière des socles, a minima à hauteur de 5 % tous les 4 ans.*

*« Enfin nous demandons toujours la revalorisation des primes (actuellement ridiculement basses) de tous les chercheurs, avec une première prise en compte dans le budget 2020. »*

S'agissant de la revalorisation des régimes indemnitaires des chercheurs, **Monsieur Bloch** estime que le débat prend un caractère national. Il échappe à la seule compétence de l'Inserm.

**Le conseil d'administration approuve à l'unanimité le budget rectificatif n°2/2019 de l'Inserm.**

## **5. SITUATION DES FINANCEMENTS CONTRACTUELS, LEUR PERSPECTIVE PLURIANNUELLE ET LA SOUTENABILITÉ DES PROJETS DE RECHERCHE AINSI ENGAGÉS**

Dans le budget 2019, **Madame Cruzol** rappelle que la part de la subvention de l'État représente 65 % des financements contractuels, les ressources contractuelles 31 % et les ressources propres 4 %.

Au 15/09/2019, le volume financier du stock de contrats s'élève à 1 284 000 000 euros. Il inclut 1 103 nouveaux contrats signés en 2019, soit une centaine de plus qu'en 2018 à la même période, pour un montant total de 115 millions d'euros.

L'une des spécificités et des forces de l'Inserm tient à la multiplicité de ses sources de financement. Entre la fin de l'année 2018 et le 19/09/2019, les taux de cette répartition entre les divers financeurs et leurs montants restent stables. Les financements proviennent pour plus d'un tiers de l'agence nationale de la recherche (ANR) et du programme d'investissement d'avenir, pour un peu moins d'un tiers de l'Union européenne et des organismes internationaux, enfin pour un tiers des industriels et des associations.

Pour l'heure, rien n'indique qu'il faille redouter la survenue d'une rupture massive dans les financements contractuels de l'Inserm. Parmi d'autres indicateurs, la remarque s'appuie d'abord sur le double constat d'un fort renouvellement de son portefeuille de contrats et sur son implication notable au niveau européen.



La durée moyenne des contrats atteint trois ans et demi. Leur montant moyen, en constante progression, s'élève à 220 000 euros.

## **6. PARTICIPATION DE L'INSERM AUX PROGRAMMES EUROPÉENS : ÉVOLUTION, ACTIONS D'ACCOMPAGNEMENT**

---

**Monsieur Fusai** présente un état des lieux au 12/09/2019 de la participation de l'Inserm aux programmes européens.

Forte de nombreux projets, l'année 2019 apparaît d'ores et déjà satisfaisante. La part la plus significative de ces projets intéresse le défi santé, l'un des défis sociétal du troisième pilier d'Horizon 2020, le programme-cadre de l'Union européenne en faveur de la recherche et de l'innovation. Ce seul défi implique actuellement l'Inserm dans 90 projets, dont 23 en coordination. Le programme ERC (*european research council*, conseil européen de la recherche qui finance la recherche en amont) et les actions Marie Skłodowska-Curie méritent aussi d'être signalés. Ces dernières se consacrent à la mise en valeur des carrières des chercheurs.

Pour le pilier santé, l'Inserm est le premier organisme européen dans le domaine de la recherche médicale au regard du nombre de projets innovants auxquels il participe et des subventions qu'il perçoit. Suivent l'université d'Oxford (Grande-Bretagne), l'institut Karolinska (Suède), l'université Erasmus de Rotterdam (Pays-Bas), le *University College* de Londres (Grande-Bretagne) et l'université catholique de Louvain (Belgique). En quinzième position, l'AP-HP (assistance publique-hôpitaux de Paris) représente le deuxième organisme français dans ce domaine. Pour les seuls intervenants français, Inserm Transfert apparaît en cinquième position.

Une comparaison des 5 premiers acteurs du défi sociétal santé (concurrents directs de l'Inserm) montre la prédominance des universités anglaises, suivies par l'université catholique de Louvain pour l'ERC et les actions Marie Curie et une plus grande diversité thématique. L'Inserm a un profil similaire au Karolinska Institute.

Conformément aux prescriptions de son plan stratégique de 2020, l'Inserm s'implique fortement dans des actions d'influence et d'accompagnement. Elles tendent à favoriser la participation de ses équipes aux programmes européens, notamment à ceux d'Horizon 2020.

**Monsieur Bonneville** se demande s'il ne serait pas plus pertinent de comparer les performances de l'Inserm à celles du *medical research council* (MRC) britannique plutôt qu'à celles des universités anglaises.

**Monsieur Bloch** relève que le MRC possède des règles de financements tout à fait particulières.

**Monsieur Salomon** salue la prééminence de l'Inserm à l'échelle européenne. Il constate néanmoins la trop faible présence de chercheurs français en tant qu'experts auprès de la commission européenne, en particulier comme experts évaluateurs. Il l'analyse par le fait que la France, contrairement à d'autres pays, n'assume pas suffisamment la nécessité des actions d'influence (ou *lobbying*).

En matière de recherche médicale, **Monsieur Stasse** remarque l'importance de deux grands pays, le Royaume-Uni et la France, et à leurs côtés de deux plus petits par la population, la Belgique et la Suède. Il s'étonne de discrétion d'autres grandes nations européennes, dont l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne ou la Pologne.

**Monsieur Fusai** évoque une spécialisation évidente des universités britanniques. L'Espagne et l'Italie montent aujourd'hui en puissance. En dépit d'une réelle qualité, les équipes allemandes disposent de moyens relativement limités dans le domaine de la santé, contrairement à ce qui prévaut dans ce pays pour d'autres secteurs de la recherche, comme celui de la chimie.

**Madame Clerici** note la limite d'un exercice comparatif. Il ne revêt en définitive guère de sens car il s'applique à des structures fondamentalement différentes les unes des autres.

**Monsieur Bloch** partage cet avis. Il reconnaît par exemple la singularité de l'Inserm dans le paysage européen. Les indicateurs actuels, trop globalisants, n'offrent pas une mesure de comparaison incontestable. Il convient d'en relativiser l'analyse, fût-elle flatteuse. De plus, l'indéniable présence française

à l'échelle de l'Europe en matière de santé ne doit pas masquer la forte disparité qui existe avec d'autres champs de la recherche nationale.

**Monsieur Larrouturou** retient que, toutes disciplines confondues, la France représente 16 % de la recherche européenne et 11 % des crédits qui lui sont alloués. Il regrette un faible taux de retour. Il le juge lié à un nombre insuffisant de candidatures. Le taux de succès, lui, reste le plus élevé d'Europe.

## **7. INSERM TRANSFERT SA – BILAN D'ACTIVITÉ 2018**

La filiale de l'Inserm a reçu une délégation de service public sur les activités de valorisation et de transferts de technologies. La présidente de son directoire, **Madame Augé**, en expose le bilan pour l'année 2018.

### 1. Innovation, propriété intellectuelle et position de l'Inserm en santé humaine

En 2018, l'Inserm confirme sa position de numéro un. Il reste le premier déposant académique européen de brevets dans la catégorie pharmaceutique, devant ses concurrents industriels Novartis, Merck et Hoffmann-La Roche. Il occupe la quatrième position dans la catégorie biotechnologie, derrière Hoffmann-La Roche, DSM et Novozymes. Il est le premier organisme académique et déposant européen en matière de recherche biomédicale.

Tous secteurs confondus, il se positionne comme le neuvième déposant français auprès de l'office européen des brevets (OEB), en France au vingt-neuvième rang auprès de l'institut national de la propriété intellectuelle (INPI) et au quatre-vingtième rang mondial.

### 2. Partenariats industriels stratégiques de long terme

Trois partenariats d'envergure dominant : l'alliance avec Medimmune, filiale d'AstraZeneca, l'accord-cadre avec MSD Avenir, enfin le programme iAward de Sanofi.

### 3. Entreprenariat et soutien à la création d'entreprise

Le parcours pré-entrepreneurial (PPE) entrepris au début de 2017 a permis l'émergence de 19 nouveaux projets en 2018. L'activité de détection (ou *sourcing*) s'intéresse aussi bien aux potentielles innovations issues des résultats de recherches qu'à la motivation des chercheurs à créer une entreprise. Le PPE a pour but de les encourager à devenir des fondateurs scientifiques éclairés.

Dans une logique de mutualisation des forces, Inserm Transfert est parvenu à fédérer un consortium appelé *human health startup factory* (HHSF). Il permet aux *startups* (jeunes entreprises innovantes) et *spin-off* de l'Inserm et de ses partenaires de mixité de bénéficier, dans leur développement, du fonds *french tech seed*. En 2018, les *startups* et PME liées à l'Inserm ont ainsi levé des fonds pour plus de 100 millions d'euros.

Inserm Transfert contribue également aux initiatives de partenaires d'une façon significative et régulière. Il est possible de citer ici celles de l'association France Biotech ou d'i-LAB du MESRI. La filiale de l'Inserm participe enfin à divers comités de sélection de jeunes entreprises.

### 4. Certification

Tous les métiers d'Inserm Transfert sont désormais certifiés. La filiale de l'Inserm a en effet obtenu la certification ISO 9001 v2015 pour l'ensemble de ses activités de conseil et de suivi de l'innovation en octobre 2018.

### 5. Retombées financières des activités d'Inserm Transfert en 2018 pour l'Inserm et ses partenaires

En 2018, le total des revenus générés par les activités d'Inserm Transfert pour l'Inserm s'élève à 57,3 millions d'euros.

La part des revenus issus des partenariats industriels atteint 32,5 millions d'euros : 23,8 millions pour les contrats de recherche et développement, 8,7 millions pour les licences. Après 2015, l'année 2018 se révèle

comme la meilleure pour l'Inserm en termes de partenariats industriels contractés dans l'année et de revenus de licences.

Les contrats ont été signés avec des acteurs de l'industrie pharmaceutique ou, comme L'Oréal, issus de l'industrie cosmétique. Huit sont d'un montant supérieur à 500 000 euros. À l'imitation des années précédentes, environ 20 à 30 % des contrats ont une valeur comprise entre 100 000 et 500 000 euros.

Deux licences pèsent d'un poids majeur. Il s'agit des licences ICOS/GSK (pour près de 2 millions d'euros) et CD39/Orega Biotech (pour 1,5 million d'euros).

La part relative au montage et à la gestion de projets européens qui revient à l'Inserm représente 24,8 millions d'euros pour l'Inserm. Elle est à mettre en regard des 115 millions qui revient à l'ensemble des partenaires des projets collaboratifs que l'institut coordonne.

## 6. Chiffres clefs

Le plan de *sourcing* mis en place a permis de rencontrer 545 chercheurs, scientifiques et cliniciens en 2018. Parmi eux, 185 étaient de nouveaux investigateurs, c'est-à-dire qu'Inserm Transfert ne les connaissaient pas au préalable ou ne les avait plus rencontrés depuis au moins deux ans. Ces rencontres sont intervenues dans 145 des 173 unités mixtes de recherche (UMR) auxquelles Inserm Transfert a accès à l'échelle nationale.

Le chiffre de 296 déclarations d'invention s'inscrit dans une fourchette, de l'ordre de 280 à 300 déclarations, stable depuis plusieurs années. Pour 150 d'entre elles, soit environ la moitié, elles se sont converties en nouveaux dépôts de brevets.

S'agissant des déclarations d'invention, Inserm Transfert entend donner leur chance au plus grand nombre possible de projets. En termes de nouvelles familles de brevets, l'objectif est de conserver la compétitivité internationale de la France. La sélection principale s'opère lors du passage en phases nationales, qui est un fort poste de coûts, avec un taux de passage de 55 %.

Inserm Transfert internalise fortement le dépôt des brevets. La filiale a ainsi réalisé en interne environ 81 % des dépôts de brevets en 2018. Ce travail permet d'optimiser la qualité des brevets et d'en maîtriser le coût.

En matière de maturation, 46 projets, répartis sur l'ensemble du territoire, ont bénéficié d'un financement. L'enveloppe totale se montait à 1,6 million d'euros.

Au titre des partenariats institutionnels, Inserm Transfert a conclu deux conventions de partenariats de valorisation avec des sociétés d'accélération du transfert de technologies (SATT). L'une concerne la SATT Ouest Valorisation, l'autre Sayens (anciennement la SATT Grand Est).

Deux autres conventions demeuraient en cours de signature en 2018, avec les SATT Pulsalys et Normandie Valorisation, sans accord préalable de mixité pour la première. Elles sont aujourd'hui signées.

À l'occasion des partenariats industriels, 2018 a vu la création de neuf entreprises avec lesquelles un accord de licence a été conclu. Des acteurs se placent désormais à mi-chemin entre la santé et l'intelligence artificielle.

S'agissant du financement de la recherche collaborative, 37 projets ont été soutenus en montage, dont 32 en coordination avec l'Inserm ; 13 sont lauréats.

## 7. Équilibre financier

Les comptes montrent un résultat à l'équilibre pour la huitième année consécutive. Un contrôle fiscal, opéré en 2018, a validé l'intégralité de la comptabilité de la filiale.

Inserm Transfert maintient la maîtrise de sa masse salariale avec, à la fin de 2018, un effectif resserré de 85 personnes, très majoritairement en CDI. Tous les départs ne donnent ainsi pas lieu à remplacement.

À la suite de cette présentation, **Monsieur Stasse** revient sur le chiffre de près de 300 déclarations d'invention. Il lui semble que les grands industriels du secteur pharmaceutique ne montrent pourtant guère d'optimisme dans ce domaine. Ils éprouvent des difficultés à remplacer d'anciennes molécules qui ont assuré la fortune du secteur.

**Madame Augé** souligne d'abord que toutes les innovations ne revêtent pas un caractère thérapeutique. Elle accorde ensuite que le niveau d'exigence tend à se relever en matière d'innovation. La compétition s'exprime désormais à l'échelle mondiale. Un nombre beaucoup plus important d'acteurs interviennent. Si le potentiel des découvertes ne diminue probablement pas, les données de leur transformation en essais thérapeutiques convaincants se complexifient, avec un taux considérable d'attrition. L'Inserm centre essentiellement ses travaux sur des aspects académiques de biologie humaine, d'identification de cible thérapeutique et de développement de biomolécules thérapeutiques, non sur des molécules chimiques standardisées. L'accès aux marchés de ces thérapies passent par les startup et les grands groupes, l'Inserm n'étant jamais l'exploitant direct.

En matière d'innovation, **Monsieur Bonneville** décrit une situation qui n'est pas homogène en France. Des domaines d'excellence et des secteurs plus en difficulté, comme celui de la recherche cardio-vasculaire, y coexistent.

**Monsieur Bloch** conclut les échanges par des observations qui invitent à demeurer confiant. En premier lieu, et malgré l'absence de chiffres consolidés, la part des revenus de la recherche biomédicale publique en France a probablement doublé. En second lieu, la cession d'une *startup* issue du partenariat entre l'Inserm et l'université de Nice, l'entreprise Therachon, se solde par une vraie réussite. Cumulée avec d'autres, cette opération rapporte plus de 800 millions d'euros dont une partie à la recherche publique. Enfin, le prix européen de l'innovation a distingué M. Jérôme Galon, directeur de recherche à l'Inserm, pour ses travaux sur l'immunoscore. Ils définissent un nouveau standard clinique pour le suivi de certains cancers.

## **8. QUESTIONS DIVERSES**

---

Aucun membre du conseil d'administration ne souhaite plus intervenir.

*Le président lève la séance à 16 heures 30.*

## PARTICIPAIENT A LA SEANCE

(avec voix délibérative)

### Président:

Gilles BLOCH

### Représentants de l'Etat :

Monsieur Jérôme SALOMON  
Directeur Général de la Santé

Monsieur Bernard LARROUTUROU  
Directeur Général de la recherche et de l'innovation

Madame Marie-Anne JACQUET  
Ministère de la santé

Madame Margaux LELONG  
Direction du Budget

### Personnalités qualifiées

Monsieur Marc BONNEVILLE  
ARIIS

M François STASSE  
Conseil d'Etat

Mme BARRE-SINOUSI  
Institut Pasteur

Madame Laurence TIENNOT-HERMENT  
AFM

### Représentants d'établissements publics :

Madame Christine CLERICI  
Présidente de l'Université Paris Diderot

### Représentants des personnels de l'Institut :

Madame Marie Agnès BERGER  
SGEN-CFDT

Monsieur Klaus PETRY  
SGEN-CFDT

Monsieur Hubert DABIRE  
SNTRS-CGT

Madame Claudia GALLINA-MULLER  
SNTRS-CGT

## EXCUSES AYANT DONNE POUVOIR

Madame Laurence MEGARD - Ministère de l'économie, de l'Industrie et du numérique – a donné pouvoir à Madame Marie-Anne JACQUET

Monsieur Marc PENAUD (CHU Toulouse) a donné pouvoir à Madame Marie-Anne JACQUET

Monsieur André LE BIVIC CNRS – a donné pouvoir à Monsieur BLOCH

Monsieur GOLDMAN - Université de Bruxelles – a donné pouvoir à Madame BARRE SINOUSI

Madame Maude LE GALL (membre élue SNCS-FSU) – a donné pouvoir à Madame GALLINA-MULLER

EXCUSEE

Mme Bénédicte BATRANCOURT  
CFTC Recherche

ASSISTAIENT EGALEMENT A LA SEANCE  
(Sans voix délibérative)

Madame Claire GIRY  
Directrice Générale Déléguée

Madame Pascale AUGÉ  
Présidente du Directoire – IT SA

Monsieur Arnaud de GUERRA  
Chargé de mission - DGS

Madame Nathalie VERGNOLLE  
Directrice de l'Institut de recherche en santé digestive – U 1220 Toulouse.

Madame Laurianne CRUZOL  
Directrice du Département des Affaires Financières

Monsieur Frédéric LEFEBVRE  
Agent Comptable Principal – Adjoint chargé de mission contrôle interne et qualité comptable

M Hafid BRAHMI  
Directeur des Ressources Humaines

Monsieur Eric PREISS  
Contrôleur Financier

Monsieur Jean-Christophe HEBERT  
Directeur du Département des Affaires Juridiques

M Guillaume FUSAI  
Département des partenariats et des relations extérieures  
« Pôle Europe »

Monsieur Pierre-Olivier COURAUD  
Président du conseil scientifique

# Conseil d'Administration de l'Inserm

Séance du 3 octobre 2019

*La séance du conseil d'administration s'ouvre à 14 heures,  
sous la présidence de Monsieur Gilles BLOCH*

**Monsieur Bloch** souhaite la bienvenue à Mme Margaux Lelong qui représente la direction du budget, et à M. Arnaud de Guerra, invité par le ministère des solidarités et de la santé.

Il propose d'ouvrir la séance par la présentation scientifique.

## **1. PRÉSENTATION SCIENTIFIQUE PAR MADAME NATHALIE VERGNOLLE**

**Monsieur Bloch** accueille Madame Nathalie Vergnolle qui possède une grande expérience au sein de l'Inserm. Elle a aussi longtemps travaillé à l'université de Calgary (Canada). Depuis 2016, elle dirige à Toulouse l'institut de recherche en santé digestive (IRSD). Elle exerce toujours des responsabilités au sein du conseil scientifique de l'Inserm et s'investit dans le dialogue avec la société. Elle a été lauréate du prix Inserm de la recherche en 2018.

**Madame Vergnolle** souhaite traiter des travaux qu'elle dirige à l'IRSD. Dans le domaine de la santé digestive, ils concernent les maladies chroniques de l'intestin, en particulier celles à composante inflammatoire (MICI).

Ces affections, comme la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique, touchent aujourd'hui de 200 000 à 220 000 personnes en France. Le syndrome du côlon irritable (SII) atteindrait lui jusqu'à 10 % de la population.

Certaines pathologies sont sévères. D'autres, dont le SII, plus légères, entraînent des douleurs chroniques. Leur point commun tient à la composante inflammatoire.

Dès le 1<sup>er</sup> siècle avant notre ère, Celse a défini l'inflammation par quatre signes cardinaux, ou manifestations : la sensation de chaleur, la rougeur, le gonflement des tissus et la douleur. Les méthodes de traitement des maladies inflammatoires s'y sont principalement intéressées.

Moins étudiée, la perte de fonction des tissus constitue un autre signe de l'inflammation. Elle est généralement associée à une infiltration massive de cellules immunitaires qui endommagent les tissus. Il est communément admis que leur réduction permet de récupérer les fonctions de l'organe. Les travaux de l'IRSD sur les pathologies chroniques conduisent à formuler une nouvelle hypothèse.

Dans ce type de pathologies, les tissus ne reviendraient jamais totalement à leur état normal. Malgré le traitement thérapeutique, ils seraient sujets à de nouvelles inflammations. Il s'agit de comprendre les mécanismes qui en régissent l'équilibre, ou homéostasie.

Dans le cas de l'intestin, l'épithélium assure ou est impliqué dans la majorité des nombreuses fonctions de cet organe. Complexe, il est formé d'une couche superficielle de différents types de cellules souches, progénitrices, organisées en cryptes et en contact direct avec le contenu luminal. Chez l'homme, le renouvellement de l'épithélium intestinal par apoptose est permanent. Sa régénération complète prend en moyenne 48 heures.

Après avoir isolé ces cellules souches, l'équipe de Hans Clevers, aux Pays-Bas, est parvenue, il y a quelques années, à reproduire l'organe épithélial dans des milieux de culture, puis un modèle de mini-

intestin. Ce modèle s'avère des plus précieux pour les questions scientifiques qui occupent l'IRSD, à savoir les conditions dans lesquelles les tissus reviennent à un fonctionnement normal.

L'IRSD s'est donc attaché à développer et caractériser le modèle en laboratoire. Des cryptes ont été isolées à partir de tissus humains. Lorsqu'ils évoluent, les mini-intestins reproduisent eux-mêmes des néo-cryptes et la structure d'un mini-organe épithélial intestinal. La composition cellulaire des organoïdes ainsi obtenus peut désormais être précisément décrite. À l'aide d'un équipement d'imagerie en trois dimensions, l'observation et l'analyse des fonctions de l'épithélium s'en trouvent facilitées.

Après l'intestin grêle et le côlon, les travaux de l'IRSD s'étendent à la vessie.

Outre leur intérêt scientifique, la question s'est posée de l'utilisation des modèles à une échelle beaucoup plus vaste. Ils pourraient servir au criblage de molécules, à des essais de médicaments, voire permettraient d'envisager des actions de médecine personnalisée. C'est pourquoi l'IRSD a souhaité partager ses résultats avec la communauté scientifique.

Avec l'appui de la région Occitanie, du fonds européen de développement régional (FEDER) et de la fondation Bettencourt Schueller, une plate-forme dédiée aux organoïdes a vu le jour. Elle propose un accès à des tissus humains ou animaux, pour en proposer les cultures. Au niveau national, Nathalie VERGNOLLE participe au développement d'un réseau de plates-formes équivalentes pour d'autres organes. Avec les autres membres du Groupe de Travail « Organoides » piloté par l'Institut des Technologies pour la Santé (ITS) de l'Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé), elle tente de fédérer les forces et de favoriser les échanges de découvertes scientifiques, au service de l'avancée des modèles.

Pour ses propres recherches, l'IRSD a utilisé plusieurs types de biopsies pour générer des cultures d'organoides : celles d'individus sains cultivées dans des milieux simples, les mêmes cultivées dans un milieu inflammatoire, celles enfin de patients atteints de pathologies chroniques de l'intestin. L'observation a porté sur des organoïdes en culture, c'est-à-dire isolés du système immunitaire et du système nerveux. Elle cherchait à vérifier si l'épithélium conservait un phénotype inflammatoire.

La comparaison entre les organoïdes sains et ceux provenant de patients malades a révélé des différences de taille, de maturité, de structure de la lumière (ou lumen) et de vitesse du phénomène d'apoptose. Le modèle montre le maintien du phénotype inflammatoire sur l'épithélium des personnes souffrant de MICI. Les fonctions de leur épithélium restent altérées.

Le modèle d'étude permet ainsi de définir les cibles potentielles. Il peut également servir de point de départ à des approches médicamenteuses. Il est maintenant permis de concevoir la croissance d'organoides de patients dans les cultures pour y essayer des molécules, des médicaments, avant même leur prescription à l'intéressé.

Ces résultats s'en tiennent pour l'heure à un stade préliminaire. Ils ouvrent cependant l'horizon à de larges perspectives. Le modèle offre un réel potentiel.

Trois molécules couramment utilisées en clinique ont déjà fait l'objet d'essais : 5-ASA, anti-TNF et des glucocorticoïdes. Selon les traitements et leurs doses, des patients répondent à certaines molécules mieux que d'autres. Aucun traitement ne montre de résultats identiques pour l'ensemble des paramètres. Au cours des essais, les cultures d'organoides d'un patient ne répondaient à aucune forme de traitement et il s'est avéré que ce patient était également résistant à toute forme de traitement. Ceci suggère que les cultures d'organoides pourraient prédire les réponses thérapeutiques individuelles.

Partant de l'hypothèse que les tissus ne fonctionnent pas correctement, la recherche se concentre désormais sur la définition de nouvelles cibles thérapeutiques. Elle vise la réparation des tissus et la réversion du phénotype inflammatoire, donc l'infléchissement de la chronicité des pathologies.

Le choix se porte sur l'étude des protéases. Ces protéines sont en mesure d'envoyer des signaux spécifiques à d'autres protéines. En situation normale, l'épithélium exprime de nombreuses protéases différentes et des inhibiteurs de protéases favorisant le maintien d'un équilibre protéolytique. Le rôle de cet équilibre dans le phénotype inflammatoire se pose.

Les protéases les plus importantes ont pu être identifiées pour trois pathologies.



Le syndrome du côlon irritable fait prioritairement intervenir la trypsin-3. Elle intervient dans la perte de fonction de barrière de l'épithélium. L'IRSD a déposé un brevet et continue de définir, en partenariat avec la filiale japonaise d'EA Pharma, des inhibiteurs spécifiques de cette molécule.

Dans la rectocolite hémorragique, l'élastase-2 apparaît comme une cible intéressante. La recherche a également abouti à un brevet, ainsi qu'à une licence pour développer des inhibiteurs en partenariat avec une entreprise française (Biose).

La maladie de Crohn a révélé l'importance de la thrombine comme facteur épithélial du phénotype inflammatoire. Elle joue un rôle dans l'homéostasie du tissu épithélial. Chez les patients atteints de MICI, en particulier la maladie de Crohn, son activité est excessive, augmentant la mort cellulaire et diminuant la régénération. En 2019, la recherche a de plus montré que la thrombine épithéliale exerce une pression sur le microbiote humain. Ici encore, un brevet et une collaboration industrielle sont établis.

En conclusion, l'IRSD s'intéresse aux conditions de retour à un état d'équilibre des tissus dans les cas d'inflammation. Il est parvenu à identifier plusieurs cibles. Ses travaux se poursuivent, en étroite collaboration avec Inserm Transfert. Avec l'appui de financeurs, une équipe motivée et des collaborateurs présents dans le monde entier les portent.

**Monsieur Bloch** remercie l'intervenante. Il invite l'assistance à exprimer ses commentaires ou poser ses questions.

**Monsieur Bonneville** souhaiterait des précisions sur les différentes cibles décrites. Revêtent-elles un rôle étiologique ? Entretiennent-elles le processus inflammatoire ? Il se demande si des éléments génétiques interviennent.

**Madame Vergnolle** explique qu'il s'agit avant tout de réactions normales. Elles s'organisent face à une invasion de contenu luminal. Une dérégulation se produirait ensuite dans l'épithélium. L'origine de cette dérégulation, génétique ou épigénétique, reste incertaine. En l'état de la recherche, la première paraît moins plausible que la seconde. Toutes les réponses n'ont pas encore été apportées, mais selon toute vraisemblance ces cibles provoquent des signes inflammatoires. Certaines protéases dégradent par exemple les immunoglobulines. Ces dernières deviennent moins performantes dans la reconnaissance antigénique.

**Monsieur Couraud** demande si le modèle permet l'étude des interactions de pathogènes bactériens avec le mucus ou avec les agents du microbiote.

**Madame Vergnolle** qualifie la question de cruciale. En l'état actuel des modèles, cette étude nécessiterait des micro-injections dans les structures. L'IRSD s'y est essayé et d'autres établissements s'y emploient. Les micro-injections peuvent suffire en matière infectieuse. Toutefois, elles ne sont guère envisageables pour l'analyse des relations entre hôte et microbiote commensal. Des fuites contaminent en effet les cultures.

L'IRSD travaille actuellement à la transformation de son modèle technique. Il réalise ses cultures en trois dimensions, de façon à bénéficier de la diversité de l'épithélium humain. Il casse ensuite les structures, pour les remettre sur des monocouches. À défaut de véritables couches de mucus organisées, il parvient déjà à sécréter des mucines.

**Monsieur Stasse** s'intéresse à la nationalité des équipes qui collaborent aux travaux de l'IRSD. Deux sont canadiennes, une irlandaise. Il aimerait savoir s'il n'y a ici pas d'autre effet que celui du hasard et des rencontres, en particulier si les pays en questions ont développé des compétences spécifiques dans ce champ de la recherche.

**Madame Vergnolle** voit une combinaison des deux facteurs. D'un côté, elle évoque un réseau personnel. De l'autre, elle reconnaît la présence de pays en pointe dans les domaines de recherche qui l'intéressent. Elle cite les noms des universités canadiennes de Calgary et de McMaster à Hamilton, établissements pilotes dans les études hôte-microbiote. Elle évoque par ailleurs un laboratoire irlandais, spécialiste des protéases, qui a conçu des outils en propre.

**Monsieur de Guerra** s'interroge sur l'avenir des organoïdes en matière de soins de santé, sur leur intégration dans des parcours de médecine personnalisée.

À court terme, **Madame Vergnolle** estime que les techniques qui se développent ont leur place dans les essais de médicaments. L'industrie pharmaceutique les réclame. En revanche, elle doute de leur utilisation au bénéfice d'une médecine personnalisée à brève échéance. Ce type de médecine requiert des techniques reproductibles à un degré beaucoup plus élevé.

## **2. PROCÈS-VERBAL DU CONSEIL D'ADMINISTRATION DU 6 JUIN 2019**

---

Avant de procéder à la consultation, **Monsieur Bloch** rappelle la liste des délégations de pouvoir des administrateurs absents. Il constate que le quorum est atteint.

**En l'absence de remarques, le procès-verbal du conseil d'administration du 6 juin 2019 est adopté à l'unanimité.**

## **3. INFORMATION DU PRÉSIDENT-DIRECTEUR GÉNÉRAL DE L'INSERM**

---

### 1. Actualité internationale

**Monsieur Bloch** a participé pour la première fois à la réunion informelle de responsables de grandes institutions de la recherche biomédicale. Elle s'est tenue à Washington. Il y a été notamment question de la crise des opioïdes aux États-Unis. Elle lui a semblé un avertissement pour l'Europe. Les grands programmes de santé et d'environnement, la génomique, avec les orientations des différents pays, ont aussi été au cœur des échanges.

Après avoir fait valoir ses droits à la retraite et quitté ses fonctions à la tête de l'institut thématique multi-organismes (ITMO) cancer et de l'institut national du cancer (INCa), Mme Christine Chomienne a accepté d'apporter son expertise au sein du *mission board* que la Commission européenne met en place sur le cancer. Elle devrait y prendre la responsabilité de vice-présidente. C'est une bonne nouvelle pour la position française dans ce domaine.

### 2. Partenariats

**Monsieur Bloch** salue l'avènement d'un nouveau grand établissement : l'Université de Paris. Sa présidente, Mme Christine Clerici, a été élue le 21 juin 2019. L'Inserm travaillera en étroite collaboration avec cet établissement.

Monsieur Bloch poursuit ses déplacements. Depuis le dernier conseil d'administration, il en compte 17. Il s'est notamment rendu à Nice, Clermont-Ferrand, Strasbourg, les Antilles (Martinique et Guadeloupe), la Corse, Limoges, Tours. Il a rencontré tous les présidents des universités franciliennes, ainsi que les responsables de grands laboratoires d'Île-de-France. Avant la fin de l'année 2019, ou au tout début de 2020, il espère avoir pris personnellement contact avec tous les présidents de sites universitaires partenaires de l'Inserm. Sa démarche s'inscrit dans une logique d'information, à l'occasion de la phase d'élaboration du plan stratégique de l'institut.

Après le débat de début d'année sur le rôle de l'Inserm, les travaux de l'alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) ont repris. Monsieur Bloch en a été élu président pour deux ans le 12 juin 2019. Des procédures de travail ont été revues afin de mieux équilibrer les responsabilités entre l'Inserm et les autres membres d'Aviesan.

### 3. Politique scientifique

Deux sujets principaux la caractérisent.

#### a. Cohortes

L'hypothèse de la fin des financements par le programme d'investissements d'avenir (PIA) conduit à s'interroger sur une restructuration collective des cohortes. Le contexte est celui d'un double enjeu : enjeu du système d'information et enjeu des compétences, les cohortes demandant des postes supplémentaires.

Pour y répondre, deux projets sont en cours d'élaboration. D'une part, il s'agit de concevoir un système d'information dédié qui réponde à l'ensemble des contraintes réglementaires relatives au traitement des

données personnelles. D'autre part, avec les autres établissements également en charge des cohortes, il s'agit de créer une entité qui réunisse le personnel, en vue d'en mutualiser les compétences.

Après plusieurs mois de relative tension, deux réunions récentes témoignent de l'adhésion naissante en faveur de ce second projet.

b. Programme prioritaire de recherche antibiorésistance

Il s'agit d'un programme du PIA. Sa préparation progresse de manière satisfaisante. Elle s'effectue en dialogue étroit avec le ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation (MESRI), le secrétariat général pour l'investissement (SGPI) et le ministère des solidarités et de la santé. Le mode d'emploi en est stabilisé. Son lancement officiel ne reste plus qu'une affaire de temps.

4. Vie interne de l'Inserm

a. Mouvements de personnes

M. Alain Eychène remplace Mme Christine Chomienne à la direction de l'ITMO cancer. Il devient aussi directeur scientifique de l'INCa.

Sur un plan administratif, M. François Chambelin devient délégué régional de la circonscription Paris 7, en remplacement de Mme Laurence Lomme. Il reçoit la mission particulière de rapprocher les délégations régionales Paris 7 et 5, à la suite de la création de l'Université de Paris.

b. Immobilier

Le MESRI demande à l'Inserm de reprendre la réflexion sur la question du Val-de-Grâce. De l'avis de Monsieur Bloch, cet ensemble immobilier offrirait au siège de l'Inserm des locaux prestigieux à la hauteur de son statut. Ils seraient à même de recevoir dans des conditions satisfaisantes des délégations internationales de haut niveau.

c. Plan stratégique

Depuis le mois de juin 2019, des avancées sont évidentes. Les neuf groupes mis en place ont achevé leurs travaux en juillet. Près de 150 personnes s'y sont retrouvées et y ont organisé un nombre équivalent d'auditions d'experts. Les groupes ont remis leurs rapports au début du mois d'août. Ces rapports ont ensuite fait l'objet de travaux en ateliers.

Une réunion des directeurs d'unités, des centres d'investigation clinique (CIC) et des autres structures de l'Inserm, s'est tenue le 12/09/2019. Elle a compté 140 participants dans une excellente ambiance de travail et un esprit d'adhésion.

Un séminaire a regroupé les jeunes recrutés, soit environ 40 chercheurs, lauréats du conseil européen de la recherche (ERC) et bénéficiaires du programme Atip-Avenir. À l'évidence, l'intérêt pour l'exercice y était moindre. Aucun participant ne s'est par exemple inscrit aux ateliers relatifs aux deux sujets de la politique de sites et de l'évaluation des structures.

Enfin, les délégués régionaux ont réunis les ingénieurs, techniciens et administratifs (ITA) de chaque site.

Le président du conseil d'administration donne des exemples des propositions que les neuf groupes de travail (GT) ont formulées dans leurs rapports.

- GT1 « Favoriser les ruptures conceptuelles et technologiques pour la recherche médicale »

Le rapport du GT1 propose notamment des structures plus souples que les actuelles unités de l'Inserm, sur le modèle des équipes-projets qui existent à l'Inria (institut national de recherche en informatique et en automatique). Il suggère d'envisager une typologie spécifique d'appels d'offres pour des projets de rupture, à haut risque.

- GT2 « Mieux articuler le continuum de la recherche en santé »

Parmi le grand nombre des pistes explorées, le besoin d'un renforcement de l'offre du pôle recherche clinique de l'Inserm ressort en particulier. Le rôle des centres d'investigation clinique et son évolution sont au centre des débats. Enfin, la réflexion porte aussi sur la disponibilité des soignants pour s'impliquer dans les projets de recherche.

- GT3 « Promouvoir la science ouverte et mettre en œuvre une politique des données »

Le MESRI encourage ce projet. Le groupe de travail insiste sur la nécessité pour l'Inserm de s'engager dans le sens d'un service public de la publication en *open access* (ou libre accès), ouvert à la communauté des chercheurs. Il souligne celle d'une politique d'infrastructure de gestion des données. Cette dernière soulève une question de moyens.

- GT4 « Optimiser l'évaluation des structures »

Les enjeux sont ici ceux de l'allègement, de l'absence de redondance des processus, notamment avec ceux du HCERES (Haut Conseil de l'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur). Ils tiennent aussi aux modalités d'expression des résultats des évaluations, à leur plus grande efficacité au service du pilotage des moyens à engager dans les unités.

- GT5 « Simplifier le travail administratif pour les laboratoires »

La question est ancienne. L'idée principale porte sur un portail de partage des bonnes pratiques, en vue d'une amélioration continue.

- GT6 « Revisiter la politique de ressources humaines pour activer la stratégie de l'Inserm »

De nombreuses propositions tendent à encourager la mobilité, en particulier celle des ITA. Le processus de recrutement et d'affectation ne semble pas pour l'heure optimal. Des propositions concernent par ailleurs le mode de recrutement des chercheurs de l'Inserm.

- GT7 « Coconstruire la politique de site »

Des travaux approfondis soulignent la nécessité d'une concertation avec les partenaires de sites en vue d'une programmation pluriannuelle effective des moyens des unités mixtes de recherche (UMR). Certaines propositions reprennent des recommandations de la loi de programmation sur la recherche, pour une meilleure articulation entre les structures nationales et les structures locales de valorisation de la recherche.

- GT8 « Valoriser l'expertise scientifique de l'institut et favoriser le dialogue avec la société »

Ce groupe a fait preuve d'un réel dynamisme. Il a exprimé la volonté de renforcer la visibilité de l'Inserm auprès du grand public. L'idée est d'associer ce public aux travaux de l'Inserm, de l'y impliquer sous la forme d'une recherche participative. Celle-ci doit prendre appui sur des messages comme celui de la science au service de la santé et les moyens techniques de la communication moderne.

- GT9 « Renforcer la politique internationale de l'Inserm »

Le groupe souligne la nécessité d'affirmer une ligne stratégique explicite, avec des priorités d'ordre thématique. L'outil unique des laboratoires internationaux associés gagnerait à être diversifié.

Le président de l'Inserm explique qu'il s'agit à présent de condenser le fruit de ce travail collectif dans un texte efficace et de haut niveau. La première version du plan stratégique est en cours de rédaction. Il est prévu qu'elle soit prête à la mi-octobre 2019, pour être soumise à la consultation la plus large possible, tant en interne qu'auprès de partenaires comme les grands établissements nationaux et les universités.

Une rencontre avec les administrateurs sera organisée le 23/10/2019. Ceux qui seraient indisponibles à cette date pourront adresser leurs commentaires. Le dialogue avec le comité technique s'engagera de même.

La rédaction d'une deuxième version commencera vraisemblablement dès le début du mois de novembre. Après le comité technique, le conseil d'administration sera amené à se prononcer sur cette deuxième version le 05/12/2019.<sup>1</sup>

Monsieur Bloch remarque que les délais sont resserrés. À l'échéance de la fin de l'année, c'est donc sur un texte déjà bien défini que les débats devraient porter.

Il propose aux administrateurs d'intervenir.

**Monsieur Salomon** met en avant certains des principaux enjeux actuels de la recherche en santé publique. Exosome et effets du changement climatique sur la santé, ressenti et comportement des populations, nécessité d'un nombre toujours croissant de données probantes, en font partie. Il souligne l'intérêt du développement de la recherche participative, spécialement dans le champ des maladies vectorielles. Chaque citoyen peut désormais devenir un acteur de la santé en recueillant des données ou ses propres données.

**Monsieur Stasse** se demande si les neuf thèmes retenus constituent une liste fermée.

**Monsieur Bloch** explique que la volonté qui a présidé à leur choix est celle de l'ouverture la plus large possible du champ de la réflexion. Il admet néanmoins identifier des points laissés à l'écart du travail en cours de réalisation. Il s'agit d'une part de la valorisation et du transfert technologiques. Ils font l'objet d'une étude spécifique conduite par un comité *ad hoc*. Ses conclusions, à venir au mois de novembre 2019, pourraient être intégrées dans le plan stratégique. Il s'agit d'autre part de la liste des priorités scientifiques à traiter. En raison de nombreuses incertitudes et fautes, à de rares exceptions près, de consensus, il paraît difficile d'affirmer que l'Inserm concentrera ses efforts dans tel ou tel domaine de la recherche.

Au sujet de l'activité des groupes de travail et des déplacements du président de l'Inserm dans les sites des partenaires de l'Institut, **Madame Gallina-Muller** soumet au conseil d'administration le commentaire suivant :

*« Le système de recherche et d'enseignement supérieur est en cours de restructuration autour de grands ensembles territoriaux regroupant universités, grandes écoles, et laboratoires des organismes nationaux de recherche.*

*« Ces regroupements demanderont certainement le statut de grands établissements qui dérogeront au code de l'éducation et de la recherche et qui constitueront autant d'îlots de déréglementation au sein desquels la précarisation du travail et la mutualisation des fonctions seront la norme.*

*« La constitution de ces grands établissements pose la question du rôle et de l'avenir des organismes nationaux de recherche.*

*« Les propositions des groupes de travail du plan stratégique semblent réduire l'Inserm à une agence de moyens au service de ces regroupements territoriaux et invitent la Direction à changer la nature de l'établissement en le transformant en un institut de recherche technologique au service de la clinique et des industriels. Les enjeux scientifiques sont totalement absents du texte.*

*« Les conventions de sites et les délégations de gestion que vous signez lors de vos visites semblent préfigurer ce changement de rôle de l'Inserm et la mutualisation des emplois.*

*« Le SNTRS-CGT souhaite que les textes de conventions de sites soient communiqués au conseil d'administration afin qu'il puisse prendre connaissance des éléments de ce changement d'orientation majeur de l'Inserm. Le SNTRS-CGT vous demande également de communiquer au conseil d'administration les textes des accords de consortium que vous serez amenés à signer dans le cadre des Idex et Isite car ils définissent la contribution de chaque partenaire, ainsi que les règles de partage de la propriété intellectuelle.*

*« Pour plus de transparence, les conventions de sites devraient systématiquement être transmises au comité technique d'établissement car elles ne sont pas sans conséquences pour les agents des*

---

<sup>1</sup> Le conseil d'administration a été avancé au 3 décembre 2019

*laboratoires de l'Inserm, et des services des sites concernés. L'opacité ne favorise pas la confiance. »*

**Monsieur Bloch** rappelle que ces conventions de sites organisent et structurent le partenariat entre l'Inserm et ses partenaires. Elles ne révèlent aucune inflexion majeure de la politique de l'Institut ni aucun désengagement de sa part. Une présentation globale des conventions de site signées à l'occasion de chaque vague de labellisation pourrait être faite en CT.

#### **4. BUDGET RECTIFICATIF N°2/2019 DE L'INSERM**

---

Le président du conseil d'administration rappelle que ce point de l'ordre du jour est soumis à délibération.

**Madame Cruzol** en assure la présentation.

Le budget rectificatif n°2 (BR2) vise à ajuster les prévisions de dépenses et de recettes pour la fin de l'exercice 2019. Il tient compte d'informations nouvelles et des rythmes d'exécution de l'année en cours.

Au titre des recettes, il inclut une inscription complémentaire à hauteur de 500 000 euros pour l'intervention de la cellule *REACTing* dans la lutte contre l'épidémie de fièvre Ebola en République démocratique du Congo (RDC). Deux mesures de moindre ampleur s'y ajoutent. De 20 000 euros chacune, elles concernent respectivement le financement du point de contact national « santé changement démographie et bien-être » et la rémunération d'une expertise collective sur les pesticides.

S'agissant des recettes, le seul ajustement, de 5,46 millions d'euros, se rapporte à la hausse du revenu tiré des brevets et licences en 2018.

Trois mesures d'ajustement intéressent les dépenses. La première est relative à une augmentation des dépenses sur contrats, de 7 millions en autorisation d'engagement (AE), de 6,7 millions en crédit de paiement (CP). La deuxième finance la nouvelle réglementation sur le compte épargne-temps, pour 2,35 millions sur la subvention de l'État en masse salariale ; en parallèle, la masse salariale sur ressources contractuelles connaît une diminution d'un million d'euros en raison d'une moindre exécution sur les revenus des inventeurs. Enfin, la troisième mesure suit le report de plusieurs opérations immobilières. Elle se traduit par la minoration des crédits inscrits en ressources propres, pour -4,08 millions d'euros en AE et de -1,25 million d'euros en CP.

Dans son ensemble, le BR2 présente un solde négatif de -17 396 970 euros. Stable, le niveau prévisionnel de trésorerie pour la fin de l'année 2019 avoisine toujours 224 millions d'euros.

**Monsieur Stasse** s'intéresse à la contribution de l'Inserm à la lutte contre la fièvre Ebola. Il demande des précisions sur la clef de sa répartition.

**Monsieur Bloch** évoque le déclenchement de plusieurs actions de l'Inserm destinées à répondre à la crise en RDC. Elles contribuent à l'effort international.

**Monsieur Salomon** constate que le dispositif *REACTing* apporte à cette occasion la preuve qu'il fonctionne. L'effectif de la cohorte française présente sur place est probablement le deuxième en importance.

**Monsieur Stasse** croit comprendre qu'une partie de la diminution des dépenses immobilières se justifie par l'ajustement en sens contraire des dépenses de personnel. Il considère que ce type de ripage d'une catégorie sur une autre ne saurait valablement devenir une habitude, au risque de remettre en cause le capital structurel de l'institution.

**Monsieur Bloch** acquiesce. Il assure de la vigilance des équipes au maintien des grands équilibres de l'Inserm, notamment à celui de sa masse salariale.

**Madame Lelong** relève que la direction du budget prend bonne note de la mise en place d'une mesure catégorielle et comprend les besoins de réaligement nécessaire pour les agents. Elle est satisfaite qu'elle soit financée par du redéploiement interne. Elle note également qu'il serait efficient de nouer un dialogue plus en amont à l'avenir, tout en respectant les formes de la prise de décision.

Concernant les CET, cette mesure était issue du rendez-vous salarial de 2018. Pour l'ensemble des opérateurs de l'État, et pas seulement ceux de la recherche, le financement des CET a été budgétisé en amont dans les budgets initiaux et est assuré en interne par les opérateurs. Aucun crédit complémentaire n'est financé par les ministères. »

**Madame Berger** donne lecture de la déclaration suivante :

*« Au nom du SGEN-CFDT Recherche, nous tenons à remercier la direction générale de l'Inserm pour avoir mis en place en juillet 2019 l'alignement des indemnités de fonction suggestion et expertise (IFSE) socles de ses IT sur celles des ITRF des universités.*

*« Le fait de ne pas avoir attendu la notification du budget 2020 pour accéder à cette demande récurrente de notre syndicat et d'avoir pris en compte la circulaire demandant cet alignement, adressée en novembre 2017 par le ministère aux EPST, est un plus appréciable pour les agents IT.*

*« Ils voient ainsi leur rémunération progresser et cela instaure un peu plus de justice entre personnels travaillant dans une même unité ou service, effectuant le même travail mais avec, à fonction égale, des régimes indemnitaires souvent différents car n'ayant pas la même tutelle.*

*« Il faut maintenant que cette avancée soit actée dans le budget 2020 par le ministère de manière à ce que cela n'ait pas d'effet sur l'emploi et sur la dotation des unités.*

*« Certaines universités ou EPST continuent toutefois d'être mieux disantes en matière indemnitaire et nous espérons qu'une harmonisation complète par le haut sera décidée à l'occasion de la loi de programmation pour la recherche.*

*« Par ailleurs nous rappelons notre attachement à une revalorisation régulière des socles, a minima à hauteur de 5 % tous les 4 ans.*

*« Enfin nous demandons toujours la revalorisation des primes (actuellement ridiculement basses) de tous les chercheurs, avec une première prise en compte dans le budget 2020. »*

S'agissant de la revalorisation des régimes indemnitaires des chercheurs, **Monsieur Bloch** estime que le débat prend un caractère national. Il échappe à la seule compétence de l'Inserm.

**Le conseil d'administration approuve à l'unanimité le budget rectificatif n°2/2019 de l'Inserm.**

## **5. SITUATION DES FINANCEMENTS CONTRACTUELS, LEUR PERSPECTIVE PLURIANNUELLE ET LA SOUTENABILITÉ DES PROJETS DE RECHERCHE AINSI ENGAGÉS**

Dans le budget 2019, **Madame Cruzol** rappelle que la part de la subvention de l'État représente 65 % des financements contractuels, les ressources contractuelles 31 % et les ressources propres 4 %.

Au 15/09/2019, le volume financier du stock de contrats s'élève à 1 284 000 000 euros. Il inclut 1 103 nouveaux contrats signés en 2019, soit une centaine de plus qu'en 2018 à la même période, pour un montant total de 115 millions d'euros.

L'une des spécificités et des forces de l'Inserm tient à la multiplicité de ses sources de financement. Entre la fin de l'année 2018 et le 19/09/2019, les taux de cette répartition entre les divers financeurs et leurs montants restent stables. Les financements proviennent pour plus d'un tiers de l'agence nationale de la recherche (ANR) et du programme d'investissement d'avenir, pour un peu moins d'un tiers de l'Union européenne et des organismes internationaux, enfin pour un tiers des industriels et des associations.

Pour l'heure, rien n'indique qu'il faille redouter la survenue d'une rupture massive dans les financements contractuels de l'Inserm. Parmi d'autres indicateurs, la remarque s'appuie d'abord sur le double constat d'un fort renouvellement de son portefeuille de contrats et sur son implication notable au niveau européen.

La durée moyenne des contrats atteint trois ans et demi. Leur montant moyen, en constante progression, s'élève à 220 000 euros.

## **6. PARTICIPATION DE L'INSERM AUX PROGRAMMES EUROPÉENS : ÉVOLUTION, ACTIONS D'ACCOMPAGNEMENT**

---

**Monsieur Fusai** présente un état des lieux au 12/09/2019 de la participation de l'Inserm aux programmes européens.

Forte de nombreux projets, l'année 2019 apparaît d'ores et déjà satisfaisante. La part la plus significative de ces projets intéresse le défi santé, l'un des défis sociétal du troisième pilier d'Horizon 2020, le programme-cadre de l'Union européenne en faveur de la recherche et de l'innovation. Ce seul défi implique actuellement l'Inserm dans 90 projets, dont 23 en coordination. Le programme ERC (*european research council*, conseil européen de la recherche qui finance la recherche en amont) et les actions Marie Skłodowska-Curie méritent aussi d'être signalés. Ces dernières se consacrent à la mise en valeur des carrières des chercheurs.

Pour le pilier santé, l'Inserm est le premier organisme européen dans le domaine de la recherche médicale au regard du nombre de projets innovants auxquels il participe et des subventions qu'il perçoit. Suivent l'université d'Oxford (Grande-Bretagne), l'institut Karolinska (Suède), l'université Erasmus de Rotterdam (Pays-Bas), le *University College* de Londres (Grande-Bretagne) et l'université catholique de Louvain (Belgique). En quinzième position, l'AP-HP (assistance publique-hôpitaux de Paris) représente le deuxième organisme français dans ce domaine. Pour les seuls intervenants français, Inserm Transfert apparaît en cinquième position.

Une comparaison des 5 premiers acteurs du défi sociétal santé (concurrents directs de l'Inserm) montre la prédominance des universités anglaises, suivies par l'université catholique de Louvain pour l'ERC et les actions Marie Curie et une plus grande diversité thématique. L'Inserm a un profil similaire au Karolinska Institute.

Conformément aux prescriptions de son plan stratégique de 2020, l'Inserm s'implique fortement dans des actions d'influence et d'accompagnement. Elles tendent à favoriser la participation de ses équipes aux programmes européens, notamment à ceux d'Horizon 2020.

**Monsieur Bonneville** se demande s'il ne serait pas plus pertinent de comparer les performances de l'Inserm à celles du *medical research council* (MRC) britannique plutôt qu'à celles des universités anglaises.

**Monsieur Bloch** relève que le MRC possède des règles de financements tout à fait particulières.

**Monsieur Salomon** salue la prééminence de l'Inserm à l'échelle européenne. Il constate néanmoins la trop faible présence de chercheurs français en tant qu'experts auprès de la commission européenne, en particulier comme experts évaluateurs. Il l'analyse par le fait que la France, contrairement à d'autres pays, n'assume pas suffisamment la nécessité des actions d'influence (ou *lobbying*).

En matière de recherche médicale, **Monsieur Stasse** remarque l'importance de deux grands pays, le Royaume-Uni et la France, et à leurs côtés de deux plus petits par la population, la Belgique et la Suède. Il s'étonne de discrétion d'autres grandes nations européennes, dont l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne ou la Pologne.

**Monsieur Fusai** évoque une spécialisation évidente des universités britanniques. L'Espagne et l'Italie montent aujourd'hui en puissance. En dépit d'une réelle qualité, les équipes allemandes disposent de moyens relativement limités dans le domaine de la santé, contrairement à ce qui prévaut dans ce pays pour d'autres secteurs de la recherche, comme celui de la chimie.

**Madame Clerici** note la limite d'un exercice comparatif. Il ne revêt en définitive guère de sens car il s'applique à des structures fondamentalement différentes les unes des autres.

**Monsieur Bloch** partage cet avis. Il reconnaît par exemple la singularité de l'Inserm dans le paysage européen. Les indicateurs actuels, trop globalisants, n'offrent pas une mesure de comparaison incontestable. Il convient d'en relativiser l'analyse, fût-elle flatteuse. De plus, l'indéniable présence française



à l'échelle de l'Europe en matière de santé ne doit pas masquer la forte disparité qui existe avec d'autres champs de la recherche nationale.

**Monsieur Larrouturou** retient que, toutes disciplines confondues, la France représente 16 % de la recherche européenne et 11 % des crédits qui lui sont alloués. Il regrette un faible taux de retour. Il le juge lié à un nombre insuffisant de candidatures. Le taux de succès, lui, reste le plus élevé d'Europe.

## **7. INSERM TRANSFERT SA – BILAN D'ACTIVITÉ 2018**

La filiale de l'Inserm a reçu une délégation de service public sur les activités de valorisation et de transferts de technologies. La présidente de son directoire, **Madame Augé**, en expose le bilan pour l'année 2018.

### 1. Innovation, propriété intellectuelle et position de l'Inserm en santé humaine

En 2018, l'Inserm confirme sa position de numéro un. Il reste le premier déposant académique européen de brevets dans la catégorie pharmaceutique, devant ses concurrents industriels Novartis, Merck et Hoffmann-La Roche. Il occupe la quatrième position dans la catégorie biotechnologie, derrière Hoffmann-La Roche, DSM et Novozymes. Il est le premier organisme académique et déposant européen en matière de recherche biomédicale.

Tous secteurs confondus, il se positionne comme le neuvième déposant français auprès de l'office européen des brevets (OEB), en France au vingt-neuvième rang auprès de l'institut national de la propriété intellectuelle (INPI) et au quatre-vingtième rang mondial.

### 2. Partenariats industriels stratégiques de long terme

Trois partenariats d'envergure dominant : l'alliance avec Medimmune, filiale d'AstraZeneca, l'accord-cadre avec MSD Avenir, enfin le programme iAward de Sanofi.

### 3. Entreprenariat et soutien à la création d'entreprise

Le parcours pré-entrepreneurial (PPE) entrepris au début de 2017 a permis l'émergence de 19 nouveaux projets en 2018. L'activité de détection (ou *sourcing*) s'intéresse aussi bien aux potentielles innovations issues des résultats de recherches qu'à la motivation des chercheurs à créer une entreprise. Le PPE a pour but de les encourager à devenir des fondateurs scientifiques éclairés.

Dans une logique de mutualisation des forces, Inserm Transfert est parvenu à fédérer un consortium appelé *human health startup factory* (HHSF). Il permet aux *startups* (jeunes entreprises innovantes) et *spin-off* de l'Inserm et de ses partenaires de mixité de bénéficier, dans leur développement, du fonds *french tech seed*. En 2018, les *startups* et PME liées à l'Inserm ont ainsi levé des fonds pour plus de 100 millions d'euros.

Inserm Transfert contribue également aux initiatives de partenaires d'une façon significative et régulière. Il est possible de citer ici celles de l'association France Biotech ou d'i-LAB du MESRI. La filiale de l'Inserm participe enfin à divers comités de sélection de jeunes entreprises.

### 4. Certification

Tous les métiers d'Inserm Transfert sont désormais certifiés. La filiale de l'Inserm a en effet obtenu la certification ISO 9001 v2015 pour l'ensemble de ses activités de conseil et de suivi de l'innovation en octobre 2018.

### 5. Retombées financières des activités d'Inserm Transfert en 2018 pour l'Inserm et ses partenaires

En 2018, le total des revenus générés par les activités d'Inserm Transfert pour l'Inserm s'élève à 57,3 millions d'euros.

La part des revenus issus des partenariats industriels atteint 32,5 millions d'euros : 23,8 millions pour les contrats de recherche et développement, 8,7 millions pour les licences. Après 2015, l'année 2018 se révèle

comme la meilleure pour l'Inserm en termes de partenariats industriels contractés dans l'année et de revenus de licences.

Les contrats ont été signés avec des acteurs de l'industrie pharmaceutique ou, comme L'Oréal, issus de l'industrie cosmétique. Huit sont d'un montant supérieur à 500 000 euros. À l'imitation des années précédentes, environ 20 à 30 % des contrats ont une valeur comprise entre 100 000 et 500 000 euros.

Deux licences pèsent d'un poids majeur. Il s'agit des licences ICOS/GSK (pour près de 2 millions d'euros) et CD39/Orega Biotech (pour 1,5 million d'euros).

La part relative au montage et à la gestion de projets européens qui revient à l'Inserm représente 24,8 millions d'euros pour l'Inserm. Elle est à mettre en regard des 115 millions qui revient à l'ensemble des partenaires des projets collaboratifs que l'institut coordonne.

## 6. Chiffres clefs

Le plan de *sourcing* mis en place a permis de rencontrer 545 chercheurs, scientifiques et cliniciens en 2018. Parmi eux, 185 étaient de nouveaux investigateurs, c'est-à-dire qu'Inserm Transfert ne les connaissaient pas au préalable ou ne les avait plus rencontrés depuis au moins deux ans. Ces rencontres sont intervenues dans 145 des 173 unités mixtes de recherche (UMR) auxquelles Inserm Transfert a accès à l'échelle nationale.

Le chiffre de 296 déclarations d'invention s'inscrit dans une fourchette, de l'ordre de 280 à 300 déclarations, stable depuis plusieurs années. Pour 150 d'entre elles, soit environ la moitié, elles se sont converties en nouveaux dépôts de brevets.

S'agissant des déclarations d'invention, Inserm Transfert entend donner leur chance au plus grand nombre possible de projets. En termes de nouvelles familles de brevets, l'objectif est de conserver la compétitivité internationale de la France. La sélection principale s'opère lors du passage en phases nationales, qui est un fort poste de coûts, avec un taux de passage de 55 %.

Inserm Transfert internalise fortement le dépôt des brevets. La filiale a ainsi réalisé en interne environ 81 % des dépôts de brevets en 2018. Ce travail permet d'optimiser la qualité des brevets et d'en maîtriser le coût.

En matière de maturation, 46 projets, répartis sur l'ensemble du territoire, ont bénéficié d'un financement. L'enveloppe totale se montait à 1,6 million d'euros.

Au titre des partenariats institutionnels, Inserm Transfert a conclu deux conventions de partenariats de valorisation avec des sociétés d'accélération du transfert de technologies (SATT). L'une concerne la SATT Ouest Valorisation, l'autre Sayens (anciennement la SATT Grand Est).

Deux autres conventions demeuraient en cours de signature en 2018, avec les SATT Pulsalys et Normandie Valorisation, sans accord préalable de mixité pour la première. Elles sont aujourd'hui signées.

À l'occasion des partenariats industriels, 2018 a vu la création de neuf entreprises avec lesquelles un accord de licence a été conclu. Des acteurs se placent désormais à mi-chemin entre la santé et l'intelligence artificielle.

S'agissant du financement de la recherche collaborative, 37 projets ont été soutenus en montage, dont 32 en coordination avec l'Inserm ; 13 sont lauréats.

## 7. Équilibre financier

Les comptes montrent un résultat à l'équilibre pour la huitième année consécutive. Un contrôle fiscal, opéré en 2018, a validé l'intégralité de la comptabilité de la filiale.

Inserm Transfert maintient la maîtrise de sa masse salariale avec, à la fin de 2018, un effectif resserré de 85 personnes, très majoritairement en CDI. Tous les départs ne donnent ainsi pas lieu à remplacement.

À la suite de cette présentation, **Monsieur Stasse** revient sur le chiffre de près de 300 déclarations d'invention. Il lui semble que les grands industriels du secteur pharmaceutique ne montrent pourtant guère d'optimisme dans ce domaine. Ils éprouvent des difficultés à remplacer d'anciennes molécules qui ont assuré la fortune du secteur.

**Madame Augé** souligne d'abord que toutes les innovations ne revêtent pas un caractère thérapeutique. Elle accorde ensuite que le niveau d'exigence tend à se relever en matière d'innovation. La compétition s'exprime désormais à l'échelle mondiale. Un nombre beaucoup plus important d'acteurs interviennent. Si le potentiel des découvertes ne diminue probablement pas, les données de leur transformation en essais thérapeutiques convaincants se complexifient, avec un taux considérable d'attrition. L'Inserm centre essentiellement ses travaux sur des aspects académiques de biologie humaine, d'identification de cible thérapeutique et de développement de biomolécules thérapeutiques, non sur des molécules chimiques standardisées. L'accès aux marchés de ces thérapies passent par les startup et les grands groupes, l'Inserm n'étant jamais l'exploitant direct.

En matière d'innovation, **Monsieur Bonneville** décrit une situation qui n'est pas homogène en France. Des domaines d'excellence et des secteurs plus en difficulté, comme celui de la recherche cardio-vasculaire, y coexistent.

**Monsieur Bloch** conclut les échanges par des observations qui invitent à demeurer confiant. En premier lieu, et malgré l'absence de chiffres consolidés, la part des revenus de la recherche biomédicale publique en France a probablement doublé. En second lieu, la cession d'une *startup* issue du partenariat entre l'Inserm et l'université de Nice, l'entreprise Therachon, se solde par une vraie réussite. Cumulée avec d'autres, cette opération rapporte plus de 800 millions d'euros dont une partie à la recherche publique. Enfin, le prix européen de l'innovation a distingué M. Jérôme Galon, directeur de recherche à l'Inserm, pour ses travaux sur l'immunoscore. Ils définissent un nouveau standard clinique pour le suivi de certains cancers.

## **8. QUESTIONS DIVERSES**

---

Aucun membre du conseil d'administration ne souhaite plus intervenir.

*Le président lève la séance à 16 heures 30.*

## PARTICIPAIENT A LA SEANCE

(avec voix délibérative)

### Président:

Gilles BLOCH

### Représentants de l'Etat :

Monsieur Jérôme SALOMON  
Directeur Général de la Santé

Monsieur Bernard LARROUTUROU  
Directeur Général de la recherche et de l'innovation

Madame Marie-Anne JACQUET  
Ministère de la santé

Madame Margaux LELONG  
Direction du Budget

### Personnalités qualifiées

Monsieur Marc BONNEVILLE  
ARIIS

M François STASSE  
Conseil d'Etat

Mme BARRE-SINOUSI  
Institut Pasteur

Madame Laurence TIENNOT-HERMENT  
AFM

### Représentants d'établissements publics :

Madame Christine CLERICI  
Présidente de l'Université Paris Diderot

### Représentants des personnels de l'Institut :

Madame Marie Agnès BERGER  
SGEN-CFDT

Monsieur Klaus PETRY  
SGEN-CFDT

Monsieur Hubert DABIRE  
SNTRS-CGT

Madame Claudia GALLINA-MULLER  
SNTRS-CGT

## EXCUSES AYANT DONNE POUVOIR

Madame Laurence MEGARD - Ministère de l'économie, de l'Industrie et du numérique – a donné pouvoir à Madame Marie-Anne JACQUET

Monsieur Marc PENAUD (CHU Toulouse) a donné pouvoir à Madame Marie-Anne JACQUET

Monsieur André LE BIVIC CNRS – a donné pouvoir à Monsieur BLOCH

Monsieur GOLDMAN - Université de Bruxelles – a donné pouvoir à Madame BARRE SINOUSI

Madame Maude LE GALL (membre élue SNCS-FSU) – a donné pouvoir à Madame GALLINA-MULLER

EXCUSEE

Mme Bénédicte BATRANCOURT  
CFTC Recherche

ASSISTAIENT EGALEMENT A LA SEANCE  
(Sans voix délibérative)

Madame Claire GIRY  
Directrice Générale Déléguée

Madame Pascale AUGÉ  
Présidente du Directoire – IT SA

Monsieur Arnaud de GUERRA  
Chargé de mission - DGS

Madame Nathalie VERGNOLLE  
Directrice de l'Institut de recherche en santé digestive – U 1220 Toulouse.

Madame Laurianne CRUZOL  
Directrice du Département des Affaires Financières

Monsieur Frédéric LEFEBVRE  
Agent Comptable Principal – Adjoint chargé de mission contrôle interne et qualité comptable

M Hafid BRAHMI  
Directeur des Ressources Humaines

Monsieur Eric PREISS  
Contrôleur Financier

Monsieur Jean-Christophe HEBERT  
Directeur du Département des Affaires Juridiques

M Guillaume FUSAI  
Département des partenariats et des relations extérieures  
« Pôle Europe »

Monsieur Pierre-Olivier COURAUD  
Président du conseil scientifique