

## LA LETTRE DU CONSEIL SCIENTIFIQUE

N° 12, 2016

### Recherche Fondamentale

---

**Coordination** : Eva Pebay-Peyroula et Stéphane Noselli (CS), avec Carine Giovannangeli (Institut Thématique Inserm)

**Participants** : (CS) Jean-Marie Blanchard, Margaret Buckingham, Nicolas Cenac, Mario Ollero, Florian Lesage, Jane-Lise Samuel, Philippe Vernier, (IT) Thierry Galli

#### 1) Importance de la recherche fondamentale

##### A) Cadre général

Dans le cadre du document écrit par le conseil stratégique de la recherche, Serge Haroche, coordinateur du groupe de recherche fondamentale au CSR, a proposé une définition de la recherche fondamentale écrite ci-dessous.

*« La recherche scientifique est, à la fois, une démarche créatrice de connaissances motivée par la curiosité pure et une activité génératrice d'innovations qui augmentent les moyens d'action et de diagnostic sur la nature, l'homme et la société. Ces deux aspects de la recherche, le fondamental et l'appliqué, loin de s'opposer, sont complémentaires l'un de l'autre. La recherche fondamentale crée le socle de connaissances à partir duquel naissent les applications et, inversement, les avancées technologiques procurent les outils d'investigation de plus en plus perfectionnés qui conduisent à approfondir nos connaissances fondamentales.*

*Cette complémentarité, généralement reconnue, ne doit pas masquer une dissymétrie essentielle entre recherche fondamentale et appliquée. La première, qui conduit à des résultats par essence même imprévisibles, n'est pas programmable et doit se développer sur de longues constantes de temps, en laissant au chercheur l'entière liberté de définir son objet de recherche. La seconde, qui cherche à répondre à des demandes spécifiques de la société, se planifie sur des périodes de temps limité pour conduire à des applications immédiates, génératrices de profit économique ou de bien être social. »*

Cette définition exprime bien la différence entre recherche fondamentale et appliquée, mais en même temps leur complémentarité. Elle montre aussi qu'il n'y a pas de frontières intrinsèques. La recherche fondamentale sert de creuset à la recherche appliquée. L'application sera inspirée des idées et découvertes venant de la recherche fondamentale. Néanmoins, toutes les idées et toutes les découvertes émanant d'une recherche fondamentale ne donneront pas lieu à une recherche appliquée. L'application peut aussi se développer plusieurs années après la découverte fondamentale. Il est important de considérer que les connexions entre une découverte fondamentale vers une application ne sont pas linéaires, et la notion de continuum entre les 2 types de recherche peut induire une confusion. La juxtaposition et les interactions entre recherche fondamentale et appliquée sont nécessaires, mais il n'est pas possible toujours de justifier directement une thématique de recherche fondamentale par une application même future.

##### B) La recherche fondamentale à l'INSERM

Si la déclinaison de la recherche fondamentale dans un organisme de recherche généraliste est relativement aisée, elle nécessite une déclinaison spécifique dans un organisme comme l'INSERM. Un institut national de la santé et de la recherche médicale se doit de faire de la recherche fondamentale car recherche en santé n'est pas synonyme de recherche appliquée. Ceci est tout à fait cohérent avec l'article 3 des statuts de l'INSERM qui précise les missions de l'organisme.

*« Il s'agit d'encourager, d'entreprendre, de développer, de coordonner et d'organiser à moyen et long terme, à son initiative ou à la demande des pouvoirs publics, tous travaux de recherche ayant pour objectifs :*

*- dans le champ des sciences de la vie et de la santé et dans les disciplines qui concourent au progrès sanitaire et médical, l'acquisition et le développement des connaissances qui portent sur la santé de l'homme et les facteurs qui la conditionnent, sous leurs aspects individuels et collectifs, et dans leurs composantes physiques, mentales et sociales ;*

*- la découverte et l'évaluation de tous moyens d'intervention tendant à prévenir, à diagnostiquer et à traiter les maladies ou leurs conséquences et à améliorer l'état de santé de la population »*

La définition écrite pour le CSR pourrait donc se décliner de façon identique mais dans un périmètre limité, adapté aux missions de l'INSERM. Il est évident que les recherches en astrophysique ne sont pas du ressort de l'INSERM, alors qu'une recherche visant à comprendre les voies de signalisation chez l'humain le sera. D'autres périmètres sont un peu moins évidents. Par exemple, la microbiologie est-elle dans le périmètre de l'INSERM ? On peut penser que l'étude des microorganismes marins ne l'est pas. En revanche, comprendre les mécanismes de fonctionnement de bactéries pathogènes entre dans le champ Santé. Les liens entre les intestins et le cerveau mettant en jeu les bactéries intestinales, montrent que même les bactéries non pathogènes ont aussi un intérêt.

Au delà de l'intérêt pour un organisme vivant, humain ou bactéries, d'autres organismes peuvent également être intéressants comme organisme modèle. Plusieurs découvertes en biologie du développement proviennent des études sur la drosophile. Ce modèle a été très utile pour comprendre l'évolution des structures et processus biologiques. Également, les vertébrés inférieurs ont été utilisés pour leur capacité de régénération marquée. D'autres modèles d'invertébrés, tel la cône, permettent, maintenant des approches fonctionnelles pour étudier les mécanismes très conservés sous une forme "simplifiée". Les organismes modèles sont donc nécessaires pour l'INSERM, mais à nouveau se pose la question des frontières. La découverte des ARN interférents a initialement été faite chez les plantes. Néanmoins, l'INSERM n'a probablement pas la vocation de soutenir la recherche fondamentale en biologie

végétale mais des recherches visant à comprendre les nouvelles fonctions associées aux ARN.

Certaines approches peuvent aussi sembler très fondamentales. Par exemple, la biologie structurale permet de déchiffrer les mécanismes au niveau moléculaire avec une précision atomique. Il s'agit d'un apport unique pour comprendre les interactions moléculaires qui permettent de comprendre les effets de mutants pathologiques, ou encore de concevoir des médicaments plus sélectifs. Dans certains cas, il sera important d'intégrer la biologie structurale dans des unités INSERM, même si dans d'autres, elle pourrait être apportée par une collaboration. A titre d'exemple, on peut citer le NIH qui affiche des programmes spécifiques dans ces domaines. Les approches de recherche ou de conception de nouvelles molécules thérapeutiques pourront utiliser les connaissances de la diversité du monde végétal, à nouveau par des collaborations.

Sans définir une frontière, il est possible d'imaginer un noyau dur entouré d'une zone fluctuante dans laquelle les interactions et partenariats avec les universités ou autres organismes auront aussi une importance stratégique. Cette frange de recouvrement est essentielle et pourra faire l'objet d'unité mixte.

À terme, « comprendre pour comprendre » ou « comprendre pour générer de la nouveauté » sont nécessaires et créeront un ensemble de connaissance dont une partie se déclinera aussi par « comprendre pour mieux soigner » ou « comprendre pour développer de nouvelles technologies » ou « comprendre pour anticiper ». L'impact économique est difficile à estimer. Au niveau de la planète, il est énorme puisque sans découvertes fondamentales il n'y a pas de recherche appliquée. À l'échelle d'un pays, l'impact économique ou plutôt le bénéfice entre l'investissement en recherche fondamentale et le retour de la recherche appliquée dépend des liens qui existent entre les deux. Si les liens sont trop distendus, les inventions et applications pourraient se faire la base de découvertes fondamentales faites ailleurs. Néanmoins, la création d'applications vraiment innovatrices serait alors difficile. Louis Pasteur voulait que son institut s'investisse pour 50% en recherche en biologie fondamentale, et 50% sur les maladies infectieuses. Cet équilibre permet une proximité des 2 aspects qui s'inspirent entre eux. L'INSERM doit pouvoir soutenir la recherche fondamentale à condition que celle-ci aide à répondre aux questions liées à la santé humaine. Ainsi, ces recherches peuvent se

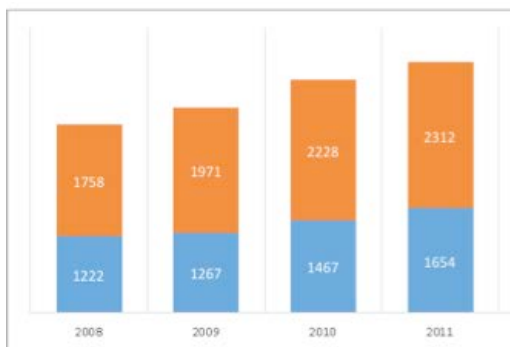
baser sur plusieurs types de modèles, souris, drosophile, ou autres, et pas seulement sur l'humain, à condition de pouvoir les justifier.

Il n'est donc pas facile de cerner des frontières thématiques au delà desquelles les recherches n'ont plus d'intérêt pour l'INSERM. Il est néanmoins possible d'aborder cette question par un état des lieux (publications, équipes ; voir ci-dessous) qui reflètera la situation actuelle et sur cette base, permettra de proposer les évolutions souhaitables.

### Analyse bibliométrique

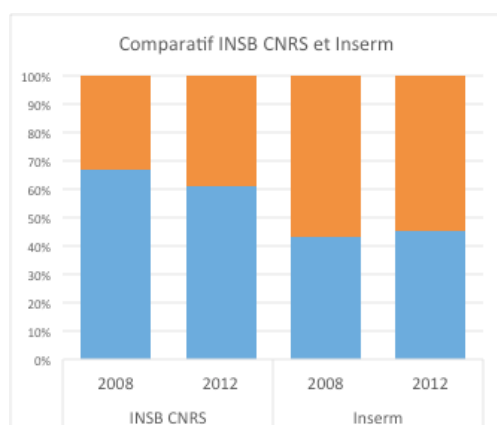
#### Evolution des publications Inserm par catégorie entre 2008 et 2013

L'analyse des catégories de publications (F Fondamental, M Médical) reflète l'activité de recherche de l'Inserm avec un équilibre entre les publications des catégories F et M, représentant environ 40 et 60%, respectivement, des publications.



L'évolution entre 2008 et 2013 montre une augmentation significative des publications au cours des années, avec une augmentation légèrement plus marquée pour la catégorie Fondamental en comparaison de la catégorie Médical (41 % en 2008 et 46% en 2013).

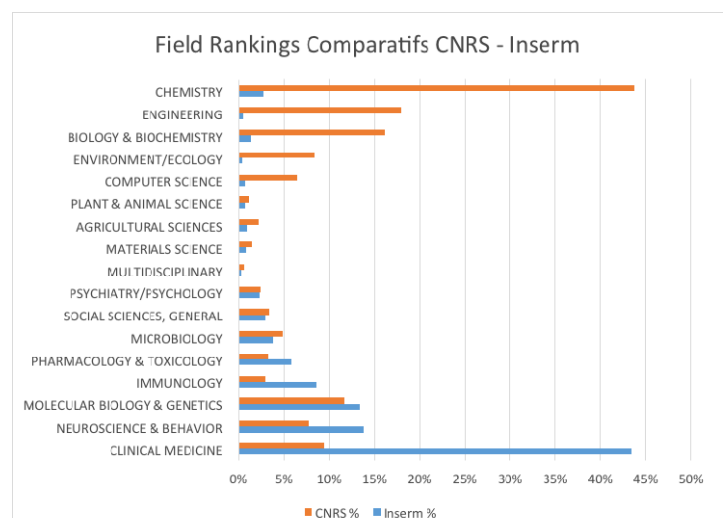
#### Evolution des publications CNRS par catégorie entre 2008 et 2012



Le même type d'analyse sur les unités du périmètre CNRS-INSB montre une prépondérance marquée pour la catégorie Fondamentale au CNRS qui représente entre 67 et 61 % des publications (entre 2008 et 2012, resp). On peut remarquer une augmentation récente des publications dans la catégorie Médicale (33 % en 2008 et 39% en 2012).

Ces analyses par grandes catégories Fondamental/Médical permettent de faire des comparaisons (Inserm/CNRS) mais dans l'absolu sont plus délicates à interpréter. En effet, il existe des journaux difficiles à classer dans une seule des catégories.

#### Domaines de publications de l'Inserm et du CNRS/INSB (disciplines ESI) – Répartition pour



2008-2013

L'analyse des domaines de publications reflète le périmètre de l'Inserm avec des disciplines ESI (Essential Science Indicators<sup>SM</sup>) couvrant la majeure partie des publications. Il s'agit de : 1) Clinical Medicine discipline ESI qui correspond aux journaux phare tels que Blood, Cancer Res, JCI (qui appartiennent à la catégorie Medical) ; 2) Molecular Biology and Genetics ; noter que ce domaine ESI concerne les journaux dans la catégorie plutôt fondamentale tels que Human Mol Genet, Nature Genet, PLoS Genet ou EMBO J ; 3) Neurosciences and Behaviour, avec comme journaux phare J Neurosci (F), Neurology (M) ou Neuroimage (Techno) qui couvrent l'ensemble des catégories, une spécificité des neurosciences ; 4) Immunology avec J Immunol (catégorie

Fondamental) largement en tête. En revanche des disciplines sont très peu présentes à l'Inserm comme la biochimie mais aussi la psychiatrie.

Il faut néanmoins prendre avec certaines précautions la répartition en disciplines ESI car les frontières ne sont pas si évidentes à définir. Par exemple, la biologie cellulaire peut être cachée dans Biologie ou Biologie moléculaire.

La comparaison avec l'analyse faite pour le CNRS montre des domaines de publications bien partagés, comme Microbiology ou Genetics, mais aussi des spécificités marquées de chacun des organismes, avec une prédominance de l'Inserm dans les spécialités médicales.

## **2) Quel financement pour la recherche fondamentale ?**

La deuxième partie du paragraphe de Serge Haroche montre que le financement de la recherche fondamentale doit être clairement distinct. En effet, les critères d'appréciation sont trop différents pour être compétitifs. Les constantes de temps entre la recherche fondamentale et un bénéfice pour la société peuvent être très longues et non prévisibles, un critère d'évaluation basé sur l'impact sociétal à court terme élimine tout projet fondamental. La distribution entre les deux types de recherche sera un acte stratégique. Le soutien apporté à la recherche peut se décliner en quatre grandes catégories, les salaires, les outils comme les plateformes, les financements des unités et les financements de projets sur appels d'offres.

### ***Salaires***

Le financement des salaires des chercheurs, ingénieurs, techniciens et administratifs constitue une contribution très importante des organismes de recherche, la répartition entre catégories et entre recherche fondamentale ou appliquée est un vrai défi stratégique. Le soutien d'une recherche fondamentale passera nécessairement par le maintien d'un équilibre. L'existant semble satisfaisant et la méthode de recrutement est essentielle et doit permettre des recrutements correspondants à des axes stratégiques. Une analyse du passé et une projection sur le moyen terme seraient intéressantes.

### ***Plateformes***

Un certain nombre de plateformes ont été mises en place ces dernières années. Les actions communes entre organismes, telle que la mise en place du GIS IBISA ont été extrêmement positives. Suivant la nature des plateformes, elles concernent

plutôt la recherche fondamentale ou plutôt la recherche appliquée, mais sans être exclusives. L'équilibre se fait donc naturellement. Grâce aux financements IBISA ou Investissements Avenir, la situation est bonne, mais il ne faudra pas attendre des plateformes à caractère plutôt fondamental d'assurer leur autofinancement.

Il faudra donc développer sur la durée une politique rationnelle d'équipements pour la biologie, en poursuivant et renforçant le programme IBISA et en maintenant, sur la base d'évaluations scientifiques, un soutien permettant de poursuivre les investissements en équipements sur les infrastructures nationales distribuées, et de pérenniser les postes de personnels techniques qui sont indispensables pour mener à bien leurs missions.

### ***Unités***

Les unités de recherche permettent de créer un très bon environnement pour une recherche en Santé. Le niveau de financements des unités est donc un paramètre important. Les équipes d'une unité profitent de cet environnement de plusieurs façons : les moyens communs mis en place, les interactions scientifiques plus importantes que pour les équipes isolées, et le cas échéant des collaborations transverses entre recherche fondamentale et translationnelle et aussi, de manière générale, entre disciplines. L'unité est la structure de référence et la qualité d'une équipe est souvent connectée à son environnement.

L'organisation et la structuration de la recherche en France, autour des équipes regroupées en centres/laboratoires, augmentent donc les possibilités d'interaction et de collaboration. En principe, un tel environnement est plus adapté que l'organisation anglo-saxonne pour favoriser des recherches transversales et/ou interdisciplinaires. Toutefois, le cloisonnement entre disciplines (incluant fondamental *versus* médical) qui existe chez les opérateurs de recherche, couplé au mode de décision et de recrutement, entravent le développement et l'essor de domaines d'interface. Ainsi est-il très difficile de mettre des ressources conséquentes (en personnels, en formation, en immobilier, en instrumentation) dans un domaine en émergence. Il faudrait donc mieux exploiter cette organisation en unités.

### ***Appels à projets***

Le financement sur appels à projets est probablement la part la plus visible par le chercheur même si elle ne constitue pas quantitativement la part la plus importante, mais

son action impacte fortement la dynamique des équipes de recherche et donc leur créativité et leur compétitivité. L'outil national qu'est l'ANR a un taux de financement tellement bas qu'il est difficile d'émettre un avis très objectif sur la situation actuelle. La situation idéale est probablement celle d'une agence dédiant la moitié de ses financements à des vrais appels blancs, et l'autre moitié à des thématiques ciblées, avec un taux de réussite entre 25 et 30%. Il y aurait alors un bon équilibre entre recherche fondamentale et appliquée. Comme écrit précédemment, il est important de faire une séparation au niveau de l'évaluation de projets de recherche fondamentale et de recherche appliquée afin de pouvoir sélectionner suivant les bons critères. Afin d'augmenter leurs chances de succès dans les demandes de financement, les chercheurs apprennent à exagérer les applications potentielles directes de leurs projets. Il est donc contre-productif d'évaluer un projet fondamental avec un critère sur son impact de la société. Inversement, un projet de recherche translationnel a aussi une marge d'incertitude qu'il faut prendre en compte dans l'évaluation du projet et de sa réalisation. Il est donc important d'avoir des appels à projets adaptés soit à une recherche plus fondamentale dont l'intérêt peut être justifié par la caractérisation d'un phénomène biologique important, soit à une recherche plutôt translationnelle qui visera à répondre à une question liée à la santé mais dont le résultat n'est pas non plus assuré et qui peut aussi nécessiter des modèles non-humains pour résoudre des étapes intermédiaires. Dans ce cas, l'utilisation de ces modèles doit pouvoir être expliquée.

Compte-tenu de la faiblesse actuelle des moyens de l'ANR, les financements sur appels à projets doivent plutôt être cherchés au niveau de l'Europe. Les appels dans le cadre de H2020 sont souvent très finalisés et la recherche fondamentale a beaucoup de difficulté à trouver une place. Ces appels devraient être l'occasion d'inciter des interactions entre équipes plutôt en amont et d'autres plus en aval mais une ouverture des appels H2020 vers des sujets plus fondamentaux serait néanmoins importante.

Par contre, les projets ERC peuvent être purement fondamentaux. Ces contrats permettent de financer des chercheurs exceptionnels et resteront limités à un très petit nombre. Il faudra donc veiller à ce que les chercheurs de très haute qualité ne se retrouvent pas sans financement. Néanmoins, les projets d'augmentation de l'enveloppe dédiée aux

ERC permettraient à un plus grand nombre d'en bénéficier.

Il est important de mentionner le programme ATIP-AVENIR soutenu par l'INSERM et le CNRS/INSB qui permet de soutenir l'installation de jeunes équipes également sur des thématiques très fondamentales. Ce programme est une grande réussite.

La réflexion en cours sur la programmation Santé devrait aussi être l'occasion de repositionner la recherche fondamentale aux côtés de la recherche translationnelle ou clinique et de permettre à certains guichets plus tournés vers les applications thérapeutiques et s'ouvrir et d'intégrer des problématiques en biologie plus amont.

Les moyens dédiés à la recherche sont décidés à un niveau politique. Si la notion de recherche fondamentale peut être comprise par la communauté des chercheurs, elle l'est beaucoup moins par les politiques. C'est un vrai problème, car les principaux critères de justification de financement des travaux de recherche faciles à comprendre pour des non-scientifiques sont des critères d'impact économique direct dont les créations d'emplois, ou des impacts sur la société en terme de qualité de vie ou autre. Dans ce contexte, une recherche fondamentale ne peut plus être justifiée. Certains pays ont une politique en matière de recherche différente. Par exemple, l'Allemagne finance plus facilement des projets fondamentaux. Il est intéressant de noter que l'Allemagne implique beaucoup plus de PhD dans la vie politique ou économique (par exemple dans les conseils d'administration de grandes entreprises). Devant ce manque d'attention et de compréhension, la communauté scientifique de recherche fondamentale est donc assez seule et doit faire face à un important travail de communication, de vulgarisation des projets, des objectifs, des retombées à moyen et long terme, pour convaincre auprès de ces instances. Il nous semble important que le financement de la recherche soit maintenu à un niveau permettant une continuité dans les recrutements et non une baisse continue. Par ailleurs, les unités et les équipes nécessitent des financements annuels venant des organismes et aussi des financements sur projets. Les deux contributions sont essentielles pour permettre une recherche de qualité dans un environnement approprié. Pour cela, il faudrait que les financements de l'ANR reviennent à un niveau permettant une sélection acceptable.

### 3) Comment gérer la continuité entre recherche fondamentale et appliquée ?

La gestion des liens entre recherche fondamentale et recherche appliquée de façon générale, et particulièrement en recherche médicale, est un point très important. Comme déjà mentionné, la notion de continuum déclinée dans les appels ANR actuels peut prêter à confusion. Continuum signifie qu'il n'y a pas de frontières entre l'espace de la recherche fondamentale et celui de la recherche appliquée, mais ne signifie pas qu'il y a une linéarité entre les deux. Les critères de sélection pour l'évaluation de projets plutôt fondamentaux ou plutôt appliqués ne peuvent donc pas être homogénéisés. Dès qu'un des critères d'évaluation porte sur l'impact sociétal alors les projets fondamentaux sont défavorisés. Réaliser un continuum entre fondamental et appliqué est un véritable défi.

Plusieurs équipes de l'INSERM bénéficient de fonds venant d'associations ou de fondations liées à des maladies. Les grandes associations de malades *via* leur appel de fonds ont permis de financer certains axes de recherches y compris assez fondamentaux (type Généthon) mais ces financements ont aussi introduit un biais et surtout une impatience de résultats applicables et des promesses non tenues /tenables dans un délai court. L'impact des recherches appliquées sur la société peut aussi être à long terme. Ces recherches comportent aussi un risque et peuvent comporter des échecs. La notion de durée et d'échecs est très sensible en recherche médicale car les attentes de la société sont directes, contrairement à une recherche technologique dont les retombées sont aussi importantes mais pas ressenties de la même façon. Un organisme public tel que l'INSERM peut assumer ce risque.

La proximité ou cohabitation d'équipes plutôt fondamentales ou plutôt appliquées peut créer un contexte intellectuel propice aux échanges d'idées (voir modèle préconisé par Louis Pasteur). L'existence de liens entre équipes de recherche fondamentale et plus appliquée ou translationnelle, pourrait être un des points forts et une spécificité de l'Inserm.

L'INSERM a créé de nombreuses unités de recherches sur des sites hospitaliers, réparties sur l'ensemble du territoire national. Cela a permis une interaction forte entre chercheurs (Inserm ou CNRS) de ces unités avec les hospitalo-Universitaires, mais les ont éloignés des unités

« plus fondamentales ». Arriver à regrouper sur des sites, ou campus de taille modeste au cœur des cités Hôpital/unité et recherche fondamentale, serait un beau défi de l'INSERM pour les années futures. Quelques exemples : les unités INSERM en lien avec l'UFR médecine de Paris 7 sont au nord de Paris alors que les unités de physique, chimie, mathématiques ou biologie cellulaire sont dans le sud. La situation est similaire à Toulouse, les laboratoires Inserm créés en passerelle avec les industriels, sont éloignés des unités de recherche plus fondamentale. La proximité pourrait être renforcée, par exemple dans le cadre d'unités de recherche mixtes. Des appels à projets collaboratifs avec deux versants (chaque versant étant évalué avec les critères appropriés) pourraient favoriser de telles recherches collaboratives.