

Feuille de Route du CNRS Recherches interdisciplinaires en Santé

Le CNRS a organisé, en 2023, un travail interne pour structurer une feuille de route sur les recherches interdisciplinaires en santé ayant comme fil conducteur la santé humaine dans le contexte de One Health prenant en compte l'évolution des sociétés et des écosystèmes.

Cette feuille de route contribuera au prochain Contrat Objectifs Moyens Performances du CNRS. Elle permet de souligner le rôle scientifique transversal et fédérateur que l'organisme joue dans ce domaine ainsi que les grandes thématiques qu'il souhaite porter dans les années à venir. Cette feuille de route réaffirme la position centrale que doit occuper la recherche dans l'appui à la prise de décisions publiques, la place de l'information autour du risque, et plus largement la place de l'expertise scientifique.

I- Recherche en santé au CNRS aujourd'hui

Le domaine de la santé mobilise, au CNRS, un large spectre de compétences dans toutes les disciplines permettant d'aborder le déploiement de la recherche fondamentale autour de deux ambitions scientifiques fédérant les principales forces de recherche et d'innovation :

- La compréhension des causes plurifactorielles et leurs connexions éventuelles pour lesquelles une personne en bonne santé bascule vers une pathologie.
 - o Les mécanismes globaux de fonctionnement du vivant (niveau moléculaire, intégratif et intégré dans son environnement) jusqu'au dysfonctionnement pathologique et la définition de voies thérapeutiques ;
 - o Les mécanismes environnementaux de circulation des pathogènes et contaminants ;
 - o L'impact sanitaire des formes d'organisation économique, sociale et politique sur la santé humaine
- Le développement d'approches à visées diagnostiques, de prise en charge thérapeutique ou palliative de ces pathologies.
 - o La santé numérique au travers de la gestion de données, traitement automatique des langues et modélisation dynamique, apprentissage statistique et profond, intelligence artificielle)
 - o Les outils de prévention des risques sanitaires, des méthodes de diagnostic précoce, ou de recherche de principes actifs et de l'e-santé.
 - o L'analyse du système de soins et des parcours de santé.

De plus, de par sa stratégie de recherche interdisciplinaire, le CNRS peut aborder la problématique de la santé à différentes échelles (individus, familles, groupes), dans différents contextes sociaux et environnementaux, et avec différents regards (inégalités sociales, chaîne de décisions associant des acteurs multiples, ...).

Historiquement, le CNRS a toujours œuvré dans le domaine de la santé *lato sensu* au travers de ses unités propres ou partagées sans que cette thématique soit systématiquement affichée en tant que telle. Le socle des forces au CNRS en santé est très important et partagé entre tous ses Instituts. Quelques chiffres pour l'illustrer :

- Environ 380 unités de recherche très majoritairement co-pilotées avec l'Université.
- Près de 6000 agents CNRS (C et IT)
- Une centaine de réseaux thématiques qui affichent une ou des applications en santé
- Sur 5 ans (2018-2022), 350 contrats avec des industriels, 200 brevets, 150 starts up et 40 laboratoires communs avec des partenaires industriels.

Dans le domaine plus spécifique de l'innovation, sa capacité à mobiliser des multi- et interdisciplinarités positionne le CNRS comme acteur central pour relever tous les défis d'une approche globale de la santé, de la recherche fondamentale à l'innovation. Qu'il s'agisse de médicaments, de dispositifs médicaux, d'outils de diagnostic *in vitro* et de santé numérique qui doivent permettre une meilleure prise en charge et accessibilité aux soins grâce à la transition numérique, le CNRS innove dans tous ces grands domaines avec :

- 580 entreprises créées depuis 1999, dont 418 toujours en activité (256 en thérapeutique, 162 en medtech & diagnostic)
- Plus de 2000 familles de brevets en lien avec la santé
- Plus de 40 laboratoires communs avec les industriels de la santé

Le CNRS a pour ambition d'apporter des connaissances et des outils afin de contribuer à répondre aux défis auxquels notre système de santé actuel est confronté et de mettre en lumière, et de prévenir de manière efficace les risques sanitaires. Ses forces de recherche et d'innovation permettent de développer des stratégies préventives pour la santé, sortant du tout curatif. La prise en compte d'une approche de santé globale, voire planétaire, permet de construire des scénarios de politique de santé réellement intégratifs. Cette ambition peut s'appuyer sur de nombreuses réussites dont certaines sont illustrées dans les focus ci-dessous.

Santé et recherche interdisciplinaire

Le laboratoire NABI (Nanomédecine, Biologie extracellulaire, Intégratome et Innovations en santé, (CNRS/Université Paris Cité) ouvre la voie à une nouvelle famille de biothérapies à partir de vésicules extracellulaires permettant la délivrance locale et contrôlée d'agents thérapeutiques ciblés, dans un proche avenir. Ces travaux ont été couronnés par l'obtention d'une bourse ERC, la création de 2 start-ups et par le prix de l'Innovation du CNRS.

L'équipe pluridisciplinaire DEPiC (Dynamique de la plasticité épigénétique dans le cancer, CNRS/Institut Curie/SU) ouvrent des perspectives inédites sur les capacités d'adaptation et de résistance aux traitements des cellules cancéreuses du cancer du sein agressif. Ses travaux pionniers en épigénomique computationnelle en cellule unique ont donné lieu à plusieurs brevets et logiciels, une start-up et de nombreux prix (médailles CNRS bronze et innovation, Prix Paoletti ...).

Le Laboratoire d'Optique et Biosciences ([LOB](#), CNRS/E. Polytechnique/Inserm) développe de nouvelles approches d'imagerie pour sonder, sans marquage, l'activité cellulaire au sein de tissus intacts en trois dimensions à l'échelle du micromètre, de la cornée humaine à l'excitation des neurones. Des prix (médailles d'argent), l'obtention de prestigieux financements européens (ERC Synergy grant), et le développement de « spin-offs » illustrent ces travaux pionniers. Autre illustration, l'un des célèbres prix Nobel 1965, Jacques Monod, a joué un rôle essentiel dans la création de l'Institut homonyme (Paris Cité/CNRS) qui perpétue l'esprit de découverte qui l'animait. Des recherches interdisciplinaires à l'interface biologie, physique, mathématiques, chimie et médecine, explorent, quantifient et modélisent les mécanismes cellulaires et moléculaires de la reproduction et de l'embryogenèse, de la dynamique des génomes et de l'évolution des espèces, ainsi que ceux à l'origine de pathologies variées.

Santé et innovation

Depuis sa création il y a 30 ans le laboratoire TIMC (CNRS/UGA) est un creuset interdisciplinaire dans le domaine des Bio-Technologies pour la santé, qui rassemble des cliniciennes et cliniciens et des chercheurs et chercheuses à la croisée de multiples domaines : sciences de l'ingénieur, sciences informatiques, mathématiques appliquées et sciences du vivant.

Cette pluridisciplinarité fait du laboratoire TIMC un acteur majeur du continuum recherche innovation en santé. Sur la seule année 2023, pas moins de trois startups issues des activités du laboratoire ont été primées au concours i-Lab et i-Phd 2023, et deux chercheuses du laboratoire ont été distinguées, l'une par la médaille de bronze du CNRS et l'autre par son élection à l'Académie des Sciences. La recherche fondamentale en biomécanique et traitement d'image médicale a ainsi mené à la start-up Twinsight qui vise à faciliter le traitement de l'arthrose à l'aide d'un jumeau numérique orthopédique dynamique. Les recherches en sciences du vivant ont de leur côté permis d'améliorer la vie des patients vivant avec un diabète de type 1 grâce à un nouveau dispositif implantable de bioréacteur pancréatique capable de réguler leur glycémie.

Santé et Sciences Humaines et Sociales

L'épidémie de COVID a conduit le CNRS à développer une action scientifique consacrée à la santé humaine : la **Plateforme SHS Santé** (<https://santeshs.hypotheses.org>).

Les recherches déployées au sein de la plateforme couvrent trois principaux axes : Analyse de la décision publique et de ses acteurs, à différentes échelles du territoire national et à l'échelle internationale, en particulier au regard des inégalités de santé ; Engagement des patients et du public dans l'organisation des services, l'élaboration des politiques publiques et la recherche ; Effets des mutations structurelles, notamment environnementales, climatiques, démographiques, sur la santé humaine (pathologies chroniques et infectieuses pandémies récurrentes) et les modes de vies (production, consommation, mobilités, loisirs, etc.). Ces trois axes ont été développés sous plusieurs formes (financement de projets et de séminaires de recherche, organisation de colloques prospectifs). Dans le sillage de cette action, le CNRS a créé une série d'observatoires dans le domaine santé environnement travail et déploie au sein de cette Plateforme une enquête multidimensionnelle sur les ajustements, les dynamiques et les réorganisations provoquées par la pandémie de Covid19, intitulée **Du Monde d'Avant au Monde d'Après – MAMA**.

Santé et environnement

Des ifs de Gif aux pervenches de Madagascar, en passant par les massifs coralliens mésophotiques ; du Taxotère® à la Navelbine® ; de l'identification à la caractérisation et la néo-synthèse de nouvelles générations de molécules à potentiel thérapeutique ; du criblage à l'identification de nouvelles cibles biologiques ; la Nature comme source d'inspiration et ressource à protéger et préserver : l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, interdisciplinaire, étudie le Vivant avec le souci de la santé globale.

Le rôle de l'environnement dans la dissémination de l'antibiorésistance a été abordé pour la première fois en 2000 sur le territoire Seine avec l'émergence des premières études multidisciplinaires associant médecins prescripteurs (GIPSA/UMR M2C/UMR EPOC/INSERM IAME), écologues microbiens des sols (UMR LEM), et écologues de la faune Sauvage (Tour du Valat).

Entre 2014 et 2016 plusieurs actions sont lancées au niveau international, européen et français sur la résistance antimicrobienne. Le rapport Carlet recommande, sur le territoire national, l'observation des marqueurs de l'antibiorésistance dans l'environnement. Il sera suivi par une feuille de route interministérielle mentionnant la nécessité de renforcer et connecter les réseaux de recherche et de surveillance, et les observatoires. Dans cette dynamique, en 2019 est créé en France le réseau PROMISE, piloté par l'INSERM, et dans lequel le CNRS est fortement engagé sur le volet environnement. En 2022, la MITI du CNRS lance une initiative santé environnement en soutenant 4 infrastructures (articulant Zones ateliers et Systèmes nationaux d'observation).

II- CNRS et les nouveaux enjeux scientifiques de la santé

Des analyses récentes du système français de santé et de soin (rapport du Haut conseil de la santé publique – stratégie nationale) soulignent ses faiblesses : une offre fragile économiquement et partiellement inadaptée à l'état de santé de la population métropolitaine, prenant insuffisamment en considération les spécificités régionales (population de l'hexagone versus populations ultramarines, par ex.) et les menaces présentes ou futures qui pèsent sur les populations (ex : santé mentale ; risques environnementaux, ...).

Dans ce contexte, la création de l'Agence de programmation autour de la Santé impose à l'ensemble des acteurs de la santé de s'organiser autour d'une stratégie de recherche permettant à chacun d'apporter des forces et des compétences sur les enjeux de la santé, les évolutions structurelles et ainsi participer à cette construction nationale.

Le CNRS doit définir une stratégie de long terme ayant comme objectif de le renforcer comme un acteur incontournable dans le domaine de la santé qu'il s'agisse de recherche, diagnostic et ingénierie.

Pour y arriver, le CNRS doit :

- devenir un organisme pionnier dans la maîtrise des données et méta données touchant à la santé, partagées et partageables, ainsi que les algorithmes et les logiciels. Mettre en synergie les données de santé et d'environnement afin d'établir et d'expliciter les relations entre les patients, leur écosystème social, et leur écosystème environnemental.
- renforcer les partenariats public-privé au sein de la filière industrielle « Industries et technologies de santé (ITS) » et diversifier les modalités des collaborations du CNRS avec les entreprises (grands groupes, ETI, PME, startups).
- éclairer les pouvoirs publics dans leur politique de santé : évolutions, prévention, parcours de soin, prise en charge et approche, scénarios potentiels de transformation de la société.
- jouer un rôle important dans la formation des professionnels de la santé et du grand public. En diffusant, sous différents angles, ses résultats, la recherche peut aussi contribuer à une meilleure compréhension des enjeux de santé.

Dans un contexte de forte évolution du domaine de la santé, les deux ambitions scientifiques qui animent aujourd'hui la communauté du CNRS permettent de faire émerger quatre questions de recherche :

- La définition d'un nouveau paradigme applicable tout au long de la vie permettant d'identifier les mécanismes intrinsèques et extrinsèques orchestrant l'évolution cellulaire et les transitions pathologiques chez les patients.
- L'importance des déterminants environnementaux sur l'exposition de la population et sur l'évolution de sa santé.
- L'évolution du système de soins et des parcours de santé, le rôle des professionnels de santé, des familles, des aidants et des patients eux-mêmes.
- Le développement d'approches disruptives et de recherches innovantes en ingénierie de la santé et en santé numérique qui permettront d'aller vers un parcours de soin plus efficace, moins invasif et accessible à tous.

Ces quatre questions sont dans la continuité et la dynamique de ce qui est fait actuellement dans l'organisme. Pour créer de la valeur ajoutée en recherche et innovation, le CNRS se doit de changer d'approche et, de provoquer et d'animer une politique volontariste transversale.

L'objectif, à court terme, est de créer une dynamique interdisciplinaire mêlant ses compétences et savoir-faire actuels pour en faire naître de nouvelles et ainsi mieux répondre aux nouveaux défis scientifiques. Cela revêt une importance majeure, dans le contexte d'un impact grandissant des approches numériques et technologiques en interaction directe avec l'ensemble des acteurs de la santé, tant dans les démarches de recherche amont que dans l'accompagnement du parcours de soin des patients.

Pour affirmer cette nouvelle stratégie et ce changement d'approche, le CNRS identifie deux défis de recherches interdisciplinaires qui appellent une synergie transversale renforcée à destination des quatre questions de recherche.

Défi 1 : Déployer une vision intégrative des déterminants de santé au fil de la vie, dans leurs contextes social et environnemental.

Les déterminants de santé (« bonne » ou « mauvaise ») prennent leur source dans trois compartiments complémentaires : les spécificités individuelles internes ; l'environnement social spécifique et l'environnement externe général. Ainsi, la recherche de corrélations et, dans la mesure du possible, l'analyse de causalité entre ces différents compartiments sur les déterminants de santé est cruciale et requiert un très large panorama de disciplines scientifiques, croisant données observationnelles avec données expérimentales et différentes échelles d'études. Pour construire une vision intégrative, la

recherche doit exploiter plus systématiquement les données de biologie et de santé à l'aune des données tant environnementales que sociales à l'échelle de l'individu et des populations. De même, il reste primordial de décrypter toujours plus finement cette complexité pour comprendre les mécanismes à l'origine des pathologies et saisir la transition sain-pathologique par des travaux de recherche fondamentale et le développement de nouvelles approches. Un des challenges de cette recherche est de tendre vers une vision en conditions native et intégrative, c'est à dire avec le moins de perturbations induites possibles (vie réelle à chaque fois qu'accessible) en tenant compte du nombre maximum de paramètres mesurables.

Défi 2 : Proposer des transformations des parcours de santé par des changements de paradigmes dans les approches préventives, thérapeutiques et d'accompagnement

L'allongement de la durée de vie, la prévalence croissante des maladies chroniques, des cancers et l'émergence d'épisodes épidémiques infectieux, conjuguées à une résistance croissante aux traitements entraînent une fragilisation des individus et du système de santé. Il en résulte une attente forte quant aux moyens de proposer et garantir un parcours de santé de qualité, facilité, accessible à tous ainsi qu'à une série de transformations structurelles. Dans ce contexte, le CNRS se positionne sur trois objectifs majeurs. 1/ La diminution de la prévalence des maladies chroniques et infectieuses ainsi que des cancers (mieux prévenir et prédire ces affections et de mieux anticiper la mise en œuvre des solutions thérapeutiques) passe de manière incontournable par le développement de dispositifs de diagnostic rapide, minimalement invasifs, de techniques d'exploration à haute résolution, et de méthodes numériques s'appuyant sur des données. 2/ la diminution de la prévalence des récurrences pose prioritairement la question de l'efficacité thérapeutique et présuppose en premier lieu un changement de paradigme pour les essais pré-cliniques et cliniques (jumeaux numériques et jumeaux cliniques) ainsi que sur les thérapies médicamenteuses (approches biosourcées ou bio-orthogonales et cellulaires (biothérapies et médecine régénérative) ou les thérapies physiques. 3/ la diminution de la prévalence des incapacités passe par la promotion d'approches en termes de rétablissement ou de capacités (suppléance sensorielle, motrice ou cognitive) s'appuyant sur la co-construction avec les personnes et en fonction de leurs aspirations et besoins des services.

Prendre en compte l'impact environnemental et sociétal des solutions de santé est également une préoccupation essentielle pour garantir des soins de santé durables et responsables. Cela implique d'évaluer les répercussions positives et négatives des décisions et des pratiques dans le domaine de la santé sur l'environnement et la société.