



Inserm



La science pour la santé
From science to health

Les programmes transversaux



Human Development Cell Atlas **HuDeCA 2018**

Projets de recherche
dans le domaine de l'atlas cellulaire
du développement humain

Date limite : 18 octobre 2018
Soumission en ligne : eva3-accueil.inserm.fr
Contact : hudeca@inserm.fr

SOMMAIRE

1 - PRÉSENTATION GÉNÉRALE	4
2 - OBJECTIFS	5
OBJECTIFS GÉNÉRAUX DU PROGRAMME TRANSVERSAL	5
OBJECTIFS SPÉCIFIQUES DU PROGRAMME TRANSVERSAL	5
AXE DE TRAVAIL 1 : Constitution d'une banque d'organes, tissus et cellules humains, embryonnaires et fœtaux.....	6
AXE DE TRAVAIL 2 : Diversité et devenir des types cellulaires dans l'embryon et le fœtus humain, comment les définir ?.....	7
AXE DE TRAVAIL 3 : Base de données, traitement et partage des données et construction de l'atlas.....	9
3 - PERSPECTIVES DU PROGRAMME	11
4 - FONCTIONNEMENT DU PROGRAMME	11
GOUVERNANCE ET ORGANISATION	11
MISE EN PLACE DU PROGRAMME	11
5 - CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ ET D'ÉVALUATION DES LETTRES D'INTENTION	13
CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ.....	13
CRITÈRES D'ÉVALUATION	13
6 - CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ DU PROJET FINALISÉ	14
7 - CALENDRIER DU PROGRAMME	14
8 - MODALITÉS DE FONCTIONNEMENT DU CONSORTIUM	15
COORDINATION DU CONSORTIUM	15
DURÉE DU PROJET.....	15
RAPPORTS SCIENTIFIQUES	15
ENGAGEMENTS DU COORDINATEUR SCIENTIFIQUE	15
PUBLICATIONS – COMMUNICATION	15
PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE	16
9 - MODALITÉS DE SOUMISSION	16
SOUMISSION DE LA LETTRE D'INTENTION	16
SOUMISSION DU PROJET FINALISÉ	16
10 - PUBLICATION DES RÉSULTATS	16
11 - CONTACTS	16

PRÉAMBULE

Les défis et enjeux en biologie et santé ne cessent d'évoluer et ouvrent des perspectives d'innovation. Dans ce contexte et en adéquation avec ses missions, qui consistent à accélérer le progrès des connaissances, à soutenir une recherche intégrée et pluridisciplinaire et à assurer un continuum entre la recherche fondamentale et clinique, l'Inserm met en place des programmes scientifiques transversaux dont les objectifs sont de :

- structurer des communautés scientifiques dans des domaines spécifiques et prioritaires en faisant émerger des consortia nationaux interdisciplinaires qui s'appuieront sur les compétences et expertises des équipes Inserm ;
- faire de la recherche biomédicale française un acteur de premier plan dans ces domaines en accélérant l'acquisition des connaissances, leur transfert et leur valorisation.

Ces programmes fédérateurs ont pour but de créer une nouvelle dynamique dans des champs innovants en développant une complémentarité de savoir-faire pour explorer des niches de recherche encore peu étudiées. Seront financés uniquement des projets collaboratifs qui se déclinent en un ensemble d'actions : plusieurs axes de travail dont la mise en œuvre reposera sur un consortium d'équipes. Ces programmes sont ouverts à des partenariats académiques et industriels à géométrie variable : soit un partenariat sur l'ensemble du programme, soit un partenariat sur un ou plusieurs axes de travail du programme uniquement.

Un questionnement scientifique à la frontière des connaissances biologiques, de nouvelles opportunités technologiques, la mise en commun des forces des équipes Inserm dans le champ du programme transversal, des retombées potentielles en termes de valorisation sociétale constituent des éléments déterminants pour la mise en place de ces programmes. ▶

1 - PRÉSENTATION GÉNÉRALE

La diversité des cellules qui constituent le corps humain et leur origine embryonnaire sont des questions essentielles en science et médecine. Comprendre comment se différencient et s'organisent les centaines de types de cellules en tissus et organes est d'une importance cruciale pour connaître le fonctionnement normal du corps humain et comment il est perturbé chez les patients souffrants de maladies congénitales.

De très importants progrès ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires du développement des vertébrés par l'étude de plusieurs modèles expérimentaux animaux. L'utilisation de méthodes génétiques (mutagenèse, transgénèse, recombinaison homologue, CRISPR-Cas9...) combinées entre autres à l'imagerie 4D, la culture cellulaire et la biologie moléculaire, a permis de déterminer comment sont spécifiés les différents types cellulaires dans de nombreux organes, comment ils migrent et interagissent pendant la morphogenèse, et de réévaluer la contribution des facteurs génétiques et environnementaux sur leur développement. Toutefois, notre connaissance du développement de l'embryon et du fœtus humain est encore très limitée et repose pour l'essentiel sur des données anatomiques obtenues au siècle dernier, alors qu'il y a bien des spécificités à notre espèce qui restent peu étudiées.

Ces dernières années ont aussi vu l'essor très rapide de nouvelles méthodes qui permettent d'envisager de mieux comprendre le développement humain tout en restant dans un cadre éthique déterminé par nos valeurs sociétales. La culture de cellules souches embryonnaires (ES pour *Embryonic Stem Cells*) ou pluripotentes induites (iPSC pour *Induced Pluripotent Stem Cells*), permet de récapituler certaines étapes précoces du développement et d'étudier les processus qui contrôlent la différenciation cellulaire humaine *in vitro*. Par ailleurs, l'analyse transcriptomique en cellule unique donne accès à la carte d'identité génétique de chaque cellule à un moment donné et permet de retracer son lignage *in vivo*. Enfin, de nouvelles méthodes d'imagerie tridimensionnelle rendent possible la cartographie des cellules dans les tissus et organes en développement.

Le but de ce programme transversal est de construire le premier atlas des cellules de l'embryon et du fœtus humain.

Ce projet s'inscrit dans le cadre d'une initiative internationale, qui vise à cartographier les cellules du corps humain (Human Cell Atlas ou HCA), normal et pathologique, adulte mais aussi en développement.

Le programme transversal Human Development Cell Atlas - HuDeCA vise à structurer la recherche en embryologie humaine au niveau français, à développer des plateformes et des bases de données uniques, afin de contribuer significativement à l'effort international incluant le projet HCA. Ceci permettra également de préparer les équipes Inserm à répondre à de futurs appels d'offres (européens notamment) dans le domaine du développement humain. Sur une échelle de temps plus lointaine, ce programme servira de base à la compréhension de l'origine des maladies ou malformations congénitales qui touchent plus de 3 % des naissances, soient 28 000 enfants ou fœtus par an pour la France, et sont à l'origine de certaines maladies chroniques chez l'adulte.

2 - OBJECTIFS

OBJECTIFS GÉNÉRAUX DU PROGRAMME TRANSVERSAL

Grâce aux techniques émergentes permettant la caractérisation approfondie de cellules uniques, le programme transversal HuDeCA ambitionne d'établir un atlas au fil du temps des différents types cellulaires de l'embryon et du fœtus humain non pathologiques. Afin de réaliser cette ressource, les équipes engagées mettront en place les plateformes nécessaires à la collecte des échantillons, à leurs analyses par des technologies de pointe et au stockage et diffusion des résultats en faisant une ressource pérenne, aujourd'hui sans pareil dans le monde.

OBJECTIFS SPÉCIFIQUES DU PROGRAMME TRANSVERSAL

Malgré son importance capitale dans la compréhension de nos origines, le développement normal de l'embryon et du fœtus humain demeure mal caractérisé. L'avènement des techniques « -omiques » sur cellules uniques ou encore d'imagerie in toto à résolution cellulaire ouvre la voie à l'identification précise des différents types cellulaires de l'embryon et du fœtus humain au fil du développement. Ainsi, les cellules sont caractérisées par leur localisation dans l'embryon et le fœtus, leur chronologie d'apparition, leurs propriétés chimiques (composition en acides nucléiques, protéines, lipides ou métabolites) et physiques (taille, forme ou propriétés mécaniques). Un enjeu majeur est d'obtenir une représentation spatiale en haute définition afin de générer une image 3D complète des cellules du corps humain. Grâce à l'interface des données expérimentales provenant des modèles animaux, et du partage des données d'imagerie (cartographie) nous pouvons enfin imaginer établir les relations de lignage entre les différents types cellulaires et ainsi mieux comprendre comment la cinétique de la différenciation est régulée au cours du temps. Ces informations seront essentielles à la compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires qui contrôlent le développement normal et pathologique de l'embryon humain. Cette caractérisation mènera à la définition de leurs compétences fonctionnelles telles que leur potentiel de différenciation. Bien que certaines des techniques permettant la caractérisation des cellules soient encore émergentes, leur utilisation devient de plus en plus répandue. Toutefois, leur application à l'étude de l'embryon et du fœtus humain est actuellement très limitée en raison de la rareté des échantillons disponibles pour la recherche.

Optimiser l'analyse des embryons et fœtus humains requière un effort coordonné des laboratoires d'embryologie. Ainsi, la communauté scientifique devra mettre en place un réseau et une biobanque visant à maximiser l'utilisation de tous les tissus des échantillons disponibles. Cela permettra l'établissement d'un atlas dont les informations seront partagées dans une base de données qui devra être mise en place.

Cet atlas des cellules de l'embryon et du fœtus non pathologiques servira de point de départ, de référence, et permettra d'avoir une meilleure compréhension des anomalies développementales qui peuvent être à l'origine d'interruptions spontanées de grossesses, d'accouchements prématurés ou de pathologies qui affecteront la vie du bébé à naître.

Les axes de travail visant à l'élaboration d'un atlas des cellules de l'embryon et du fœtus humain sont les suivants :

- **axe de travail 1** : plateforme de gestion et biobanque de tissus et cellules humains embryonnaires et fœtaux ;
- **axe de travail 2** : diversité des cellules et des tissus embryonnaires et fœtaux humains ;
- **axe de travail 3** : construction de l'atlas numérique et mise à disposition.

AXE DE TRAVAIL 1 : Constitution d'une banque d'organes, tissus et cellules humains, embryonnaires et fœtaux

Contexte et objectifs

Les contraintes éthiques associées au recueil de tissus embryonnaires et fœtaux humains pour la recherche limitent cette ressource biologique aux seuls pays ayant proposé un cadre légal (*cf.* décret n° 2007-1220). Dans la vague actuelle de recherches sur la biologie du développement, la France s'est depuis longtemps dotée d'un cadre légal pour la collecte de tissus issus d'interruptions volontaires et médicales de grossesse. Des équipes de recherches académiques ont à l'heure actuelle mis en place des collaborations avec des équipes hospitalières sous contrôle de l'Agence de la biomédecine, ainsi que la logistique inhérente à ce travail. Toutefois, ces recherches sont focalisées sur les organes d'intérêt de chaque équipe, et le recueil de cette ressource biologique rare et précieuse n'est pas optimisé pour favoriser les recherches de l'ensemble de la communauté scientifique.

Questions scientifiques et verrous

L'enjeu de cet axe de travail est de recueillir et de conserver dans des conditions appropriées, des échantillons biologiques embryonnaires et fœtaux humains associés à des annotations standardisées. Ces organes, tissus et cellules humains embryonnaires et fœtaux auront vocation, dans un premier temps, à être mis à disposition de la communauté scientifique du consortium, notamment pour la réalisation de l'axe 2. L'enjeu est de structurer les biobanques pour la recherche sur l'embryon et le fœtus humain afin de permettre des avancées notables dans la compréhension des mécanismes de développement du plus grand nombre d'organes possibles.

Pour cela, plusieurs verrous logistiques et organisationnels doivent être levés

1. La collecte des échantillons ayant lieu dans plusieurs centres, des concertations puis des formations des personnels impliqués seront nécessaires pour **harmoniser** les pratiques :
 - a. **d'anonymisation et consentements** pour des dons tissulaires ;
 - b. de **recueil** et de **stockage** des échantillons biologiques après un **contrôle qualité** basé à la fois sur la morphologie, la viabilité des tissus, et la biologie moléculaire (pour déceler au moins des aneuploïdies) ;
 - c. des méthodes de répertoriage des données associées pour les soumettre à une **base de données centralisée**.
2. La préparation des échantillons en vue des technologies fondées sur cellule unique nécessitera le développement de protocoles standardisés selon les critères du HCA.
3. La nature des échantillons devra être adaptée aux différents objectifs selon les besoins des projets scientifiques en cours (p. ex. tissus ou cellules congelés avant ou après dissociation ou fixation, extraits d'acides nucléiques ou de protéines...).
4. La gestion des échantillons, avec une traçabilité à la fois des projets dans le temps et des échantillons-ressources leur étant attribués, de la distribution jusqu'à leur utilisation finale.

Livrables

1. Création d'une biobanque d'organes, de tissus et de cellules humains embryonnaires et fœtaux. Les échantillons devront être associés à une carte d'identité minimale des échantillons stockés (sexe, stade de développement, état...).
2. Formations méthodologiques
3. Interface web pour des chercheurs/utilisateurs reliée à une base de données centralisée, sécurisée et à multiples niveaux de permissions, qui comprend deux modules interdépendants :
 - a. un répertoire en temps réel des organes, tissus et cellules disponibles ou attribués à des projets et leurs données connexes ;
 - b. une interface de gestion des besoins des chercheurs/utilisateurs, comprenant une mise en correspondance avec les échantillons recherchés ou choisis et leurs devenir le cas échéant, et le suivi des résultats.

AXE DE TRAVAIL 2 : Diversité et devenir des types cellulaires dans l'embryon et le fœtus humain, comment les définir ?

Contexte et objectifs

Pendant le développement, les différents types cellulaires qui constituent l'embryon et le fœtus humain apparaissent, prolifèrent et se différencient selon une chronologie précise et génétiquement contrôlée. Cependant la diversité de ces types cellulaires ainsi que la séquence et la localisation de leur apparition sont toujours mal caractérisées. Ce flou empêche de construire des scénarios et modèles réalistes des événements cellulaires et tissulaires qui aboutissent à la formation du corps humain.

Afin de déterminer la nature et le lien des types cellulaires, une liste de leurs caractéristiques spécifiques doit être établie. Ces caractéristiques comprennent la composition moléculaire des types cellulaires (acides nucléiques, protéines, lipides, métabolites...), leur stade d'apparition, leur position dans l'embryon et le fœtus, leur relation clonale, leur propriétés physiques (forme, taille, propriétés mécaniques...), ainsi que leurs capacités développementales. Connaître cette carte d'identité cellulaire permettra de construire un atlas des cellules de l'embryon humain.

Questions scientifiques et verrous

L'enjeu de l'axe de travail 2 est de développer et d'utiliser de multiples techniques permettant de caractériser, de cartographier et de retracer l'histoire des différents types cellulaires dans l'embryon et le fœtus humain. Les techniques « -omiques », notamment sur cellules uniques, permettront d'établir la carte d'identité moléculaire des différents types cellulaires de l'embryon et du fœtus et de suivre son évolution au cours du développement. Les techniques d'imagerie établiront la position et confirmeront le stade d'apparition des différents types cellulaires. La culture primaire *ex vivo* d'embryons précoces ou de cellules issues de tissus embryonnaires et fœtaux permettra de déterminer les propriétés physiques et d'évaluer le potentiel développemental des différents types cellulaires. Ces trois différents aspects complémentaires permettront de mieux cerner ces types cellulaires. Par exemple, la caractérisation moléculaire pourra dévoiler un nouveau marqueur qui permettra de localiser un nouveau type cellulaire par microscopie. **La reproductibilité des données générées sera essentielle.**

> Identification des types cellulaires

Le développement récent des nouvelles techniques « -omiques » sur cellule ou noyau unique (scRNA-Seq, snRNA-Seq, scATAC-Seq, scBS-Seq) offre la capacité de mieux comprendre la diversité cellulaire de l'embryon humain. L'application de ces techniques à l'embryon humain reste encore

un défi et nécessitera une normalisation et une optimisation de l'analyse des données. Cela ne sera possible qu'en développant de nouvelles interactions entre biologistes, bioinformaticiens et biostatisticiens. Enfin, les données transcriptionnelles et protéomiques spatiales devront être générées afin de soutenir et valider les données sur cellule unique obtenues à partir d'échantillons homogénéisés.

> Cartographie des types cellulaires

L'étude anatomique du développement embryonnaire et fœtal humain a, jusqu'à présent, reposé sur l'utilisation de méthodes histologiques classiques (telle la coloration hématoxyline éosine) requérant de sectionner les échantillons en coupes de quelques micromètres d'épaisseur. L'organisation 3D de l'embryon ou du fœtus peut être reconstituée ultérieurement mais à la suite d'un processus long, fastidieux et très imparfait. Ceci rend difficile, voire impossible, l'interprétation des données d'imagerie (DTI, IRM...) obtenues in utero. De nouvelles méthodes d'imagerie 3D faisant appel à la « transparisation » de tissus et l'imagerie à feuille de lumière ont été développées et adaptées avec succès à l'imagerie de l'embryon et du fœtus humain. En outre, ces méthodes sont compatibles avec l'immunomarquage, ce qui permet de faciliter l'identification et la localisation des cellules.

Toutefois, ces techniques innovantes d'imagerie 3D doivent encore être optimisées pour pouvoir réaliser une cartographie cellulaire exhaustive du développement embryonnaire humain et un atlas de référence. Tout d'abord, la rareté des échantillons nécessite l'optimisation des marquages et notamment la possibilité de « multiplexer » les marqueurs. La pénétration des anticorps devra aussi être améliorée pour visualiser les cellules dans toute l'épaisseur des tissus fœtaux. De même, la visualisation en 3D des ARN (par exemple par l'approche RNAscope), pour bénéficier des données de transcriptomique, nécessite des développements technologiques pour être applicable à l'embryon humain. Enfin, les microscopes 3D existants, ne permettent pas d'imager des fœtus entiers, et de nouveaux modèles devront être développés pour résoudre ce problème.

> Caractérisation dynamique des embryons et tissus fœtaux humains *ex vivo*

Le développement embryonnaire est intrinsèquement dynamique. Ainsi, un atlas du développement humain ne peut exister qu'inscrit dans le temps. Déterminer avec précision la séquence d'apparition des types cellulaires est, dans un premier temps, grandement limité par les informations disponibles sur le moment de conception de l'embryon et les limitations intrinsèques de la comparaison avec d'autres espèces mieux caractérisées telles que la souris. Afin de lever ce verrou, les approches dynamiques avec des embryons, tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux vivants doivent être développées. Elles permettront de **déterminer la chronologie des événements cellulaires** menant à la formation de l'embryon humain, et ouvriront la voie à la caractérisation d'autres propriétés telles que le potentiel développemental, la dynamique moléculaire (synthèse, dégradation ou mobilité des protéines et ARN) ou encore la dynamique des changements de forme contrôlés par les propriétés mécaniques des cellules et des tissus.

La **microscopie sur des échantillons vivants (pré- et péri-implantatoires)** permet de suivre la différenciation des cellules et d'en retracer la chronologie. Par exemple, marquer par fluorescence une protéine ou un ARN permet de suivre le destin cellulaire. Cela peut se faire par l'introduction des protéines ou ARNm dans les cellules de manière transitoire (électroporation ou microinjection) ou après la modification du génome. Le développement implique de nombreux changements de forme de l'embryon et de ses organes. La microscopie sur des échantillons vivants permet de suivre ces changements de forme et de déterminer leur chronologie. Ces déformations sont causées par des changements dans les forces et propriétés mécaniques des cellules. Des techniques biophysiques permettent de suivre ces changements mécaniques sur des tissus vivants et de déterminer leur chronologie.

La capacité à **cultiver les embryons et les tissus *ex vivo*** est un prérequis à l'application de ces techniques. Durant le développement préimplantatoire, l'embryon peut être cultivé *ex vivo* jusqu'au stade blastocyste de manière relativement simple. De récentes avancées technologiques permettent la culture d'embryon durant les stades péri-implantatoires et ouvrent la voie à l'étude dynamique de ces stades embryonnaires. Afin de repousser les limites de la culture des embryons *ex vivo*,

des efforts technologiques sont nécessaires. Au-delà de la culture d'embryons entiers, la culture de tissus explantés ou reconstitués à partir de cellules primaires permet l'étude dynamique du développement humain.

Livrables

1. Carte de l'expression génique, épigénétique, protéomique et métabolomique, au niveau de la cellule unique
2. Définition des différents types cellulaires composant un tissu, un organe
3. Nouvelles techniques de multiplexage d'ARN ou de protéines marqueurs
4. Nouvelle méthode de microscopie 3D sur gros échantillons biologiques
5. Techniques permettant de déterminer la chronologie du développement embryonnaire et foetal humain (microscopie dynamique de marqueurs fluorescents, des comportements cellulaires, des propriétés mécaniques...)
6. Culture de cellules et tissus embryonnaires et fœtaux humains primaires (les ES et les iPSC sont exclues)
7. Culture d'embryons humains au-delà des stades préimplantatoires

AXE DE TRAVAIL 3 : Base de données, traitement et partage des données et construction de l'atlas

Contexte et objectifs

L'objectif de cet axe est la mise en correspondance entre trois types de données : les résultats en soi issus de l'axe de travail 2 (protéome, transcriptome, métabolome, images) ; leurs analyses et rendus en forme d'atlas dynamique ; et l'annotation par les données et métadonnées des échantillons spécifiques utilisés pour les obtenir. Un atlas évolutif de l'humain avant la naissance à une échelle cellulaire générera beaucoup de données numériques. En fonction de leur nature sensible et/ou de leur quantité, elles exigent le développement de solutions spécifiques.

Questions scientifiques et verrous

L'un des principaux défis consiste à traiter et intégrer de multiples paramètres à une échelle de cellules individuelles puis de les reporter sur l'embryon ou le fœtus entier. Cela nécessitera de nouvelles avancées technologiques ainsi que des approches informatiques intégratives. Un autre défi est de disposer d'un système modulaire, flexible, permettant d'intégrer les évolutions technologiques futures (format et taille des données, types de données...).

Afin de répondre à ces défis, **plusieurs verrous** devront être levés.

1. L'atlas devra être interopérable ou permettre l'intégration des résultats y figurant au projet Human Cell Atlas.
2. Des ontologies (mots clés, arborisation...) devront être définies à partir des normes en vigueur et périodiquement mises à jour selon le retour des utilisateurs, ainsi permettant d'organiser/trier les données et de les rechercher.

3. L'interrogation d'une base de données intégrera la mise à disposition des informations issues de tous les autres axes en temps réel :
 - a. le dépôt et l'accès aux données et aux métadonnées devront être simples mais sécurisés, via un portail permettant des accès restreints pour la saisie, la sauvegarde des versions et leur gestion ;
 - b. la traçabilité obligatoire des échantillons permettra la correspondance avec les résultats générés, dont le retour sera obligatoire pour tout utilisateur ;
 - c. le dépôt des alignements issus de séquençage à haut débit en format *.bam devra obligatoirement être effectué dans une archive de recherche publique tel *European Genome-phenome Archive* ou *Sequence Read Archive* pour clore un projet ;
 - d. **la protection des données personnelles devra être assurée concernant les échantillons traités en séquençage à haut débit.**
4. La pérennité des données et des résultats, leur stockage et/ou l'archivage des données secondaires devra être assurée par des solutions européennes.

Certains verrous technologiques sont particulièrement limitants dans le cadre du traitement et de la visualisation des données d'imagerie.

5. Le développement des algorithmes/logiciels permettra de faciliter et d'automatiser la segmentation des cellules et leur comptage à partir d'images 3D.
6. Le partage des données imagerie, leur lecture et leur interprétation sera facilité en développant des interfaces web en 3D.
7. De même, le transfert/compatibilité des données d'imagerie vers des applications de réalité virtuelle ou de réalité augmentée permettra une analyse plus rapide et précise des données et simplifiera leur compréhension.

Livrables

1. Bases de données interopérables, pérennes, en ligne mais sécurisées, modulables et à accès contrôlé, avec des liaisons non-modifiables vers les données et métadonnées des échantillons ayant servi à générer les résultats
2. Centralisation des données « -omiques » et de microscopie avec des pipelines distincts de collecte, stockage et distribution des résultats
3. Interface graphique et site Internet (portail d'accès) permettant de retrouver les données
4. Atlas 3D dynamique et topologique du développement embryonnaire et fœtal humain
5. Formations méthodologiques

3 - PERSPECTIVES DU PROGRAMME

Bien que le but du programme soit initialement de constituer un atlas du développement humain normal, une extension future à l'étude d'embryons et de fœtus pathologiques est envisagée, ce qui pourra permettre de mieux connaître l'étiologie des maladies congénitales.

Public visé : biologistes cellulaires, généticiens, statisticiens

4 - FONCTIONNEMENT DU PROGRAMME

GOVERNANCE ET ORGANISATION

Le programme transversal : il repose sur la mise en place d'un consortium scientifique, organisé autour d'axes de travail scientifiques, composés chacun d'un nombre d'équipes scientifiques pouvant varier selon les objectifs abordés. Ce consortium sera dirigé par un coordinateur scientifique et assisté par les responsables de chaque axe de travail.

Le comité d'experts scientifiques : il a pour mission de sélectionner les lettres d'intention, d'émettre des recommandations sur les orientations du programme transversal, de conseiller des rapprochements entre les équipes pour la constitution des axes de travail et d'approuver le projet scientifique finalisé. Il est composé d'experts étrangers internationaux et des directeurs des instituts thématiques de l'Inserm concernés.

Le comité de suivi scientifique : il a pour mission d'assurer le suivi du projet scientifique. Il est composé du coordinateur scientifique du consortium et des responsables scientifiques des axes de travail.

Le comité de direction du programme : il a pour mission de suivre l'exécution du programme, y compris l'exécution du budget, de valider, sur proposition du comité de suivi scientifique, les actions relatives à la mise en œuvre de la stratégie générale du programme. Il est composé du représentant légal de l'établissement coordonnateur et du directeur de l'institut thématique concerné par la thématique du programme, à savoir l'institut thématique Biologie cellulaire, développement et évolution.

MISE EN PLACE DU PROGRAMME

Préparation du programme

Un groupe de travail composé d'experts¹ du domaine a dressé une liste des enjeux scientifiques à relever pour fédérer des compétences complémentaires. Ce travail de réflexion a abouti à la définition du programme proposé.

Mise en place du consortium

Le consortium est organisé autour d'axes de travail. La participation aux différents axes se fera en deux étapes : une étape de sélection des candidats par le comité d'experts scientifiques sur la base de lettres d'intention (voir critères d'évaluation p. 13), suivie d'une étape de co-construction des axes de travail (voir p. 12).

1. Composition du groupe de travail : Alain Chedotal (Paris), Anne Dubart-Kupferschmitt (Villejuif), Heather Etchevers (Marseille), Pierre Gressens (Paris), Bernard Jegou (Rennes), Robert Kelly (Marseille), Jean-Léon Maitre (Paris), Michel Samson (Rennes), Sabine Sarnacki-Feray (Paris), Shahragim Tajbakhsh (Paris), Manuela Tavian (Strasbourg), Stéphane Zaffran (Marseille)

Soumission de la lettre d'intention

Un chercheur seul ou en équipe peut soumettre une lettre d'intention. Celle-ci précisera l'axe de travail du programme dans lequel la candidature s'inscrit et décrira la façon dont les compétences et le savoir-faire du chercheur ou de l'équipe peuvent permettre de lever un ou plusieurs verrous conceptuels et/ou technologiques identifiés comme axes scientifiques prioritaires dans le programme transversal.

Co-construction des axes de travail

À l'issue de la sélection des lettres d'intention, l'établissement coordinateur (Inserm), sur les propositions et recommandations du comité d'experts scientifiques, invitera les candidats sélectionnés à se regrouper par axe de travail et à contribuer à la rédaction d'un projet scientifique. Ce projet sera présenté devant le comité de pilotage et le comité d'experts scientifiques, au cours d'un séminaire de réflexion.

À l'issue de ce séminaire, et en tenant compte des recommandations des comités, le coordinateur scientifique du consortium, déposera à l'établissement coordinateur (Inserm), un projet scientifique finalisé précisant l'apport de chaque équipe, les objectifs, et les retombées attendues. À l'issue de la construction du programme, un plan de financement sera précisé sur 3 ans et des sources de financements extérieurs identifiées.

Suivi du consortium

Le comité de pilotage organisera chaque année une assemblée générale regroupant, en plus de son comité, le comité d'experts scientifiques et les scientifiques impliqués dans le consortium. Au cours de cette assemblée, seront présentées et discutées les avancées du programme transversal, les prochaines étapes à franchir et, le cas échéant, les propositions de nouvelles orientations à apporter.

5 - CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ ET D'ÉVALUATION DES LETTRES D'INTENTION

CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ

Pour être considérée éligible, la lettre d'intention doit satisfaire aux conditions suivantes :

- la lettre d'intention de participation au consortium doit répondre aux objectifs du présent appel à projets et s'inscrire dans au moins un des axes de travail décrits ci-avant ;
- le chercheur doit être un chercheur ou un enseignant-chercheur titulaire travaillant au sein d'une **équipe labellisée par l'Inserm**. Il peut, pour les besoins du projet, proposer l'association **au maximum d'un chercheur/ d'une autre équipe** relevant de l'Inserm ou d'un autre établissement, avec l'accord de ce dernier ;
- le chercheur devra préciser :
 - son implication en temps dans le projet ;
 - les ressources, notamment en personnel ou en équipement, qu'il entend mobiliser pour la réalisation du programme transversal, en accord avec le responsable de l'établissement partenaire.

CRITÈRES D'ÉVALUATION

Après vérification des critères d'éligibilité, les lettres d'intention sont soumises à une évaluation par le comité d'experts scientifiques. Les lettres d'intention ne satisfaisant pas aux critères d'éligibilité ne sont pas évaluées.

Les critères d'évaluation sont les suivants :

- qualité et originalité des recherches proposées
 - clarté des objectifs et des hypothèses de recherche
 - caractère innovant et progrès par rapport à l'état de l'art
- savoir-faire/compétences
 - pertinence des compétences par rapport aux objectifs du programme
 - possibilité d'associer les compétences dans un large réseau
- excellence de l'équipe ou des équipes
 - reconnaissance internationale
 - compétences des responsables d'équipe dans leur discipline
- qualité de l'environnement de recherche
 - ressources humaines mobilisées dans le programme
 - infrastructure à disposition pour réaliser le programme
- innovation/compétition : caractère innovant du projet par rapport aux enjeux scientifiques internationaux ou par rapport à la compétition internationale
- retombées attendues
 - impact des retombées en termes de connaissances et de levée de verrous technologiques
 - articulation du projet dans la construction de consortium en réponse aux appels internationaux.

6 - CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ DU PROJET FINALISÉ

Pour être considéré éligible, le projet finalisé doit satisfaire aux conditions suivantes :

- le projet doit répondre aux objectifs du programme transversal ;
- chaque axe doit associer au minimum deux équipes aux compétences complémentaires, dont au moins l'une d'entre elles doit provenir d'une unité de recherche de l'Inserm ;
- le coordinateur du consortium doit s'impliquer significativement dans le projet.

7 - CALENDRIER DU PROGRAMME

Date de publication de l'appel à projets		septembre 2018
Ouverture du site de soumission des projets		18 septembre 2018
Date limite de soumission de la lettre d'intention	Soumission électronique de la lettre d'intention	18 octobre 2018
Réunion du comité d'experts scientifiques pour la sélection des lettres d'intention		décembre 2018
Travail de co-construction des axes de travail		janvier 2019
Séminaire et présentation des axes de travail		février 2019
Date limite de soumission du projet finalisé	Soumission du projet à l'établissement coordinateur	mars 2019

8 - MODALITÉS DE FONCTIONNEMENT DU CONSORTIUM

COORDINATION DU CONSORTIUM

L'établissement coordinateur du consortium est l'Inserm. Il est responsable de la mise en place du projet retenu dans le cadre du programme et, le cas échéant, de la formalisation de la collaboration entre les établissements partenaires (publics ou privés), via notamment la mise en place d'un accord de consortium, de la production des livrables du projet – dont la production des rapports scientifiques –, de l'organisation des réunions d'avancement et de la communication des résultats. Les établissements partenaires désignent les personnes morales de droit public ou de droit privé dont les unités partenaires sont impliquées dans le programme transversal. Les unités partenaires désignent notamment les unités de recherche, les services ou les équipes impliqués dans la réalisation du projet et placés sous la responsabilité d'un ou de plusieurs établissements partenaires.

Dans le cas d'association au consortium d'unités partenaires non Inserm, celles-ci devront avoir l'accord préalable de leur tutelle.

DURÉE DU PROJET

La durée du projet est de 3 ans.

RAPPORTS SCIENTIFIQUES

Le coordinateur scientifique du consortium adresse des rapports scientifiques selon les modalités définies ci-dessous à l'établissement coordinateur.

Leur transmission suit le calendrier suivant :

- un rapport d'étape 6 mois après le début du projet ;
- un rapport à mi-parcours du projet ;
- un rapport final au plus tard 2 mois après la fin du projet.

L'évaluation scientifique des rapports scientifiques intermédiaires et finaux réalisée par le comité de pilotage peut conduire l'Inserm à solliciter des informations complémentaires, à suspendre le projet ou à mettre fin au soutien financier accordé en cas de non-respect du projet ou d'utilisation du financement pour un autre projet.

ENGAGEMENTS DU COORDINATEUR SCIENTIFIQUE

Le coordinateur scientifique du consortium est tenu d'informer l'Inserm et ses partenaires, le cas échéant, via le comité de pilotage, de toute modification substantielle du projet de recherche ou des difficultés entravant la réalisation du projet.

Il s'engage également à participer activement aux opérations de suivi du projet organisées par l'Inserm (séminaires de restitution, colloques...).

PUBLICATIONS – COMMUNICATION

Toutes les publications issues du projet de recherche font mention du soutien financier selon ces termes :

- **“Inserm cross-cutting program HuDeCA 2018”** : pour les publications dans les journaux de langue anglaise ;

- « **Programme transversal Inserm HuDeCA 2018** » : pour les publications dans les journaux de langue française, communiqués de presse, etc.

Ces publications sont transmises à l’Inserm pour information, dans les meilleurs délais et au plus tard dans les cinq (5) jours suivant la publication.

PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Les résultats issus du projet appartiennent à l’Inserm et aux établissements partenaires du projet.

Ainsi, les règles de propriété et d’exploitation des résultats issus du projet sont définies comme suit :

- entre partenaires de mixité dans le cadre d’une structure mixte de recherche : les règles applicables sont celles généralement en vigueur entre lesdits partenaires de mixité (convention de mixité notamment) ;
- entre partenaires associés à plusieurs structures de recherche, ces règles seront définies dans un accord de consortium séparé.

9 - MODALITÉS DE SOUMISSION

SOUMISSION DE LA LETTRE D’INTENTION

La soumission du dossier de candidature comporte une étape obligatoire : l’inscription sur le site Eva de l’Inserm et la soumission de la lettre d’intention en ligne. Cette procédure de soumission, à partir du site Eva de l’Inserm, comprend :

- l’identification du candidat (nom, prénom et email) permettant la réception d’un code utilisateur et d’un mot de passe donnant accès à un espace personnel sécurisé sur Eva ;
- le dépôt de la lettre d’intention sur le site Eva.

Date limite de soumission : 18 octobre 2018

Il est fortement conseillé de ne pas attendre la date limite de clôture de l’appel pour soumettre sa lettre d’intention.

SOUMISSION DU PROJET FINALISÉ

La soumission se fera auprès de l’établissement coordinateur, l’Inserm.

10 - PUBLICATION DES RÉSULTATS

La liste des candidats sélectionnés sur lettres d’intention sera publiée sur le site Eva de l’Inserm.

11 - CONTACTS

Pour toute information, vous pouvez contacter :

- pour les aspects scientifiques et techniques : l’institut thématique Biologie cellulaire, développement et évolution (hudeca@inserm.fr) ;
- pour les questions relatives à la soumission électronique (eva@inserm.fr).

101, rue de Tolbiac
75654 Paris cedex 13
inserm.fr