

Vers une nouvelle ère pour la recherche animale dans l'infrastructure Nationale PHENOMIN

Sommaire

1 PRESENTATION DE L'INFRASTRUCTURE DE RECHERCHE PHENOMIN **1**

2 LA GOUVERNANCE DE PHENOMIN **2**

3 LES ETATS D'AVANCEMENT EN 2020..... **3**

4 L'EVALUATION DE PHENOMIN **7**

5 LES NOUVELLES REALISATIONS EN 2021 **8**

6 LES RETOMBES POUR LA COMMUNAUTE SCIENTIFIQUE **9**

7 LES PARTENARIATS AVEC LE SECTEUR INDUSTRIEL..... **11**

8 DEVELOPPEMENTS DE PHENOMIN AU SEIN DE CELPHEDIA..... **11**

9 LA COLLABORATION FUTURE DE PHENOMIN AU C3R FRANCAIS..... **12**

1. Présentation de l'infrastructure de recherche PHENOMIN

Représentant 75% des modèles animaux utilisés en Europe, les rongeurs restent essentiels à la recherche fondamentale et préclinique, à la compréhension du génome, à la génération de modèles précliniques de maladies humaines et animales et à la validation des approches thérapeutiques. Les approches intégratives sont nécessaires pour comprendre les processus biologiques et physiopathologiques dans les organismes, à travers les échanges et la communication entre les cellules, les organes et l'environnement. PHENOMIN a été subventionné en 2011 par le programme "Investissements d'Avenir" dans l'objectif de construire une infrastructure distribuée française de phénogénomique de la souris. PHENOMIN comporte 3 nœuds spécialisés : le CIPHE à Marseille, l'ICS à Strasbourg-Illkirch et le TAAM à Orléans (Figure 1). En 2016, elle a intégré l'infrastructure CELPHEDIA inscrite sur la feuille de route française du Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation.

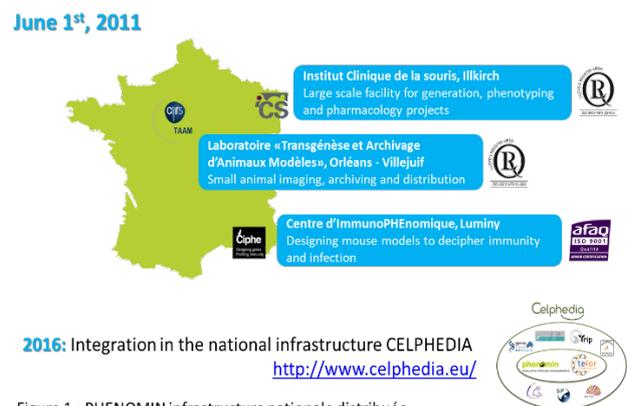


Figure 1 : PHENOMIN infrastructure nationale distribuée

L'infrastructure PHENOMIN a été très positivement évaluée en 2019 et renouvelée pour la période 2020-2024 avec 4 objectifs principaux :

- 1) servir l'ensemble de la communauté scientifique en donnant accès à des services de pointe en ingénierie génétique, en zootecnie et en hébergement, en analyse phénotypique, en archivage et en distribution de modèles murins avec des protocoles robustes et standardisés, tout en respectant la règle des 3R, l'éthique et le bien-être animal
- 2) accroître les connaissances du génome des mammifères
- 3) comprendre le rôle des variations génétiques à l'origine des maladies, en particulier des maladies rares

Rapport d'activité PHENOMIN 2020

4) ouvrir de nouvelles opportunités pour l'innovation et le développement de thérapies et de médicaments.

Pour atteindre ces objectifs, PHENOMIN a développé un programme de R&D et a mis en place une infrastructure solide et coordonnée, avec un portail web unique pour les utilisateurs. PHENOMIN est la seule infrastructure en Biologie certifiée ISO9001/2015. Elle est également un acteur majeur dans l'effort stratégique international en phénogénomique, par le biais d'INFRAFRONTIER, l'infrastructure paneuropéenne identifiée par l'ESFRI pour la génomique fonctionnelle de la souris et de l'IMPC (International Mouse Phenotyping Consortium), pour réaliser la 1^{ère} encyclopédie fonctionnelle du génome de la souris en réalisant des mutants d'inactivation de chacun des gènes et leur phénotypage complet pour l'ensemble des grandes fonctions physiologiques. La génétique murine a permis d'analyser les mécanismes de maladies humaines et a facilité l'accès aux modèles créés dans le cadre de l'IMPC et de la Fondation Maladies Rares, au profit de la recherche fondamentale et de la santé humaine, qui font partie du plan stratégique de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN).

Les trois centres de PHENOMIN

PHENOMIN-TAAM est spécialisé dans l'hébergement et l'élevage de lignées de souris sous différents statuts sanitaires : conventionnel, EOPS (exempt d'organisme pathogène spécifique), EOOPS (exempt d'organisme opportuniste et pathogène spécifique), axénique et gnotoxénique, mais aussi dans la cryoconservation, la redérivation et distribution. Le centre apporte un large soutien à de nombreuses animaleries en France pour la maîtrise et le suivi du statut sanitaire. PHENOMIN-TAAM a développé une imagerie fonctionnelle 2D (radiologie rayons X, scintigraphie, imagerie optique) et 3D (scanner, scintigraphie 3D, tomographie par émission de positons), permettant une exploration *in vivo* non invasive des modèles rongeurs.

PHENOMIN-ICS est une structure à grande échelle pour la génération de modèles souris et rats génétiquement modifiés "à la carte", la validation des modèles génétiques, l'élevage et l'hébergement, la cryoconservation et la distribution des modèles, l'analyse phénotypique des modèles de souris et de rats par une série d'analyses fonctionnelles standardisées, réalisées soit via un pipeline complet, soit à la demande, couvrant les principales fonctions et les systèmes physiologiques fondamentaux.

PHENOMIN-CIPHE est une structure dédiée à la création de modèles innovants et personnalisés de souris exempts d'organisme opportuniste et pathogène spécifique et à l'analyse complète et standardisée du système immunitaire murin et humain dans des conditions normales et pathologiques (inflammation, infection et cancer). Grâce à son expertise de pointe en génétique murine et en immunologie, PHENOMIN-CIPHE a été le pionnier de l'analyse multiparamétrique du système immunitaire des modèles de souris présentant une anomalie ou une pathologie existante chez l'homme.

2. La gouvernance de PHENOMIN

Le coordinateur Yann Héroult assure la gestion quotidienne de PHENOMIN en accord avec les décisions prises par le Comité de Pilotage (COFIL) composé par les directeurs des 3 centres. Plusieurs comités ont été définis pour soutenir la gestion de PHENOMIN définie et approuvée par les tutelles ; le schéma de gouvernance est présenté dans la figure 2.

- Le coordinateur de PHENOMIN est élu par le COFIL tous les 5 ans, avec une voix par centre, puis validé par le COMINS.

Rapport d'activité PHENOMIN 2020

- Le COPIL (Comité de Pilotage) est composé des directeurs des 3 centres partenaires : Dr Cécile Frémond (PHENOMIN-TAAM), Dr Yann Hérault (PHENOMIN-ICS), Dr Bernard Malissen (PHENOMIN-CIPHE). Il constitue l'organe de gestion et de décision ultime et se réunit mensuellement par visio-conférence.
- Le COMINS (Comité des Institutions ou des Tutelles) comprend un représentant de chaque corps institutionnel (CNRS, INSERM, Universités de Strasbourg et d'Aix Marseille) plus le coordinateur. Son rôle est de répondre aux besoins stratégiques et d'anticiper les développements futurs.
- Le SAB (Scientific and Strategic Advisory Board) est composé de scientifiques externes et fournit des recommandations scientifiques stratégiques pour l'évolution de l'infrastructure.
- Le Comité des Utilisateurs est composé de représentants des communautés scientifiques utilisatrices des services proposés par les 3 centres de PHENOMIN. Il est important de noter que chaque centre est fortement lié aux unités de recherche situées dans leur proximité.
- Le comité de sélection agira en tant qu'organe d'évaluation des projets pris en charge par l'infrastructure. Sur la base du comité de sélection opérationnel déjà mis en place pour l'ICS et le TAAM, il est élargi à des spécialistes en immunologie et en infectiologie pour évaluer les demandes propres au CIPHE.
- Le bureau de gestion de l'infrastructure fonctionne comme un bureau de coordination entre les 3 centres, impliquant des personnes expertes pour la base de données, l'analyse statistique, le développement commercial et la communication, le calcul des coûts complets, la formation, l'éthique et le bien-être animal, la gestion de la qualité.

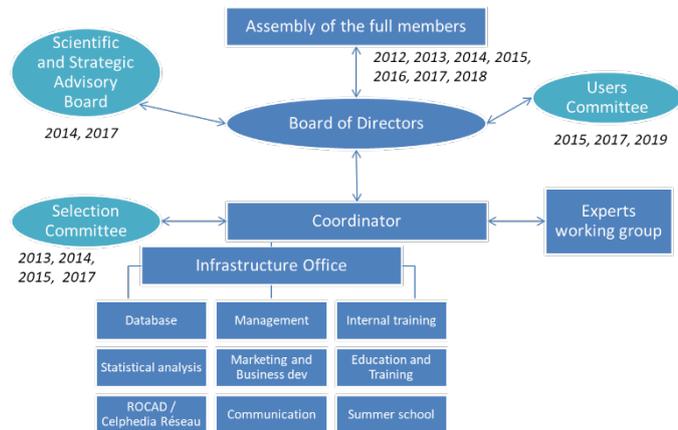


Figure 2: Gouvernance de PHENOMIN

3. Les états d'avancement en 2020

Lancé en 2011, le projet PHENOMIN est en progression continue dont la coordination a été marquée par des actions majeures (Figure 3).

Grâce au financement initial de PHENOMIN (2011-2019), et en tenant compte des besoins de la communauté scientifique, PHENOMIN a réalisé 99% de ce programme de recherche ce qui a conduit à la réalisation d'un catalogue unique proposant une offre de services globale et complète couvrant tous les aspects de la phéno génomique de la souris, au bénéfice des utilisateurs. PHENOMIN a développé 110

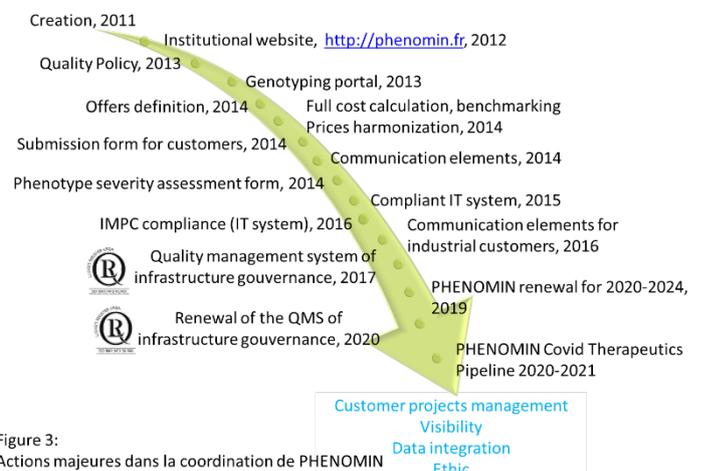


Figure 3: Actions majeures dans la coordination de PHENOMIN

Rapport d'activité PHENOMIN 2020

nouvelles offres de service (Figure 4) répertoriées sur notre site web (www.phenomin.fr/en-us/tools-technologies).

Par exemple, le développement de la création de modèles rat, de leur production et de leur analyse comportementale. PHENOMIN a réuni des compétences dans des domaines d'intérêt particulier comme l'oncologie et des nouvelles technologies, découvertes au cours de l'évolution du projet, tels que CrispR/Cas9 et l'édition du génome.

En rassemblant les expertises et les offres complémentaires de services (Figure 5), PHENOMIN constitue une ressource distribuée et un accès unique pour la création, l'élevage et les soins, le phénotypage, la distribution et l'archivage de modèles animaux, au service des utilisateurs académiques et des entreprises privées. PHENOMIN a renforcé cette complémentarité, par des décisions approuvées par les tutelles, en concentrant les activités du TAAM sur l'élevage, l'archivage et la distribution des modèles et les activités du CIPHE sur les modèles d'étude préclinique du système immunitaire, l'immunophénotypage et sur leurs nouvelles installations de niveau de sécurité biologique (BSL3), pour l'étude d'agents pathogènes bactériens ou viraux, tel que le SARS-CoV2.

Alors que la science évolue et avec elle, les aspects éthiques, il est devenu fondamental de renforcer la reproductibilité et la robustesse des données. Certains facteurs peuvent être maîtrisés comme l'utilisation de ressources biologiques certifiées de qualité, le contrôle de l'environnement, le suivi des variations, la conception et le suivi des études, l'utilisation de protocoles contre-validés, l'analyse des données et leur restitution. PHENOMIN a entrepris plusieurs stratégies qui ont vocation à être poursuivies dans les années à venir dans le respect de la règle des 3R, en réduisant le nombre d'animaux au strict nécessaire dans les études, en raffinant les tests pour limiter la douleur dans toutes les étapes des activités (de la création, en passant par l'élevage et jusqu'à la fin des expérimentations) et en développant/promouvant des études alternatives utilisant des cellules ou des organes isolés.

PHENOMIN permettra aux équipes de recherche de réaliser des analyses fonctionnelles comparatives intégrées et d'assurer une meilleure traduction des résultats au modèle humain. Ainsi, les objectifs de PHENOMIN pour la nouvelle période 2020-2024 sont (Détails Table 1) :

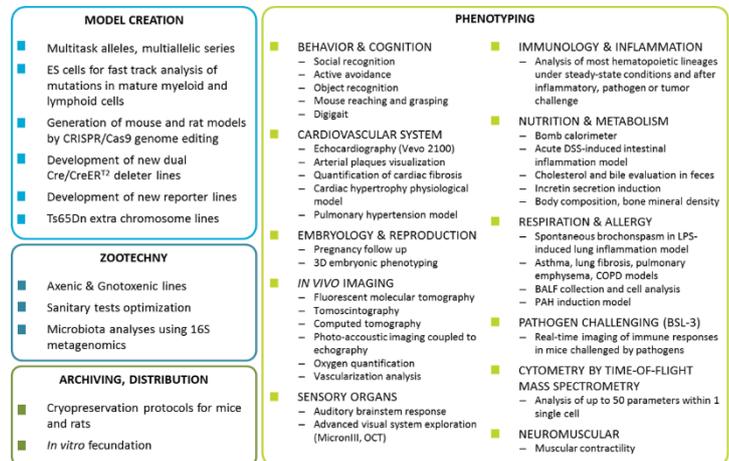


Figure 4: Nouveaux services développés par PHENOMIN

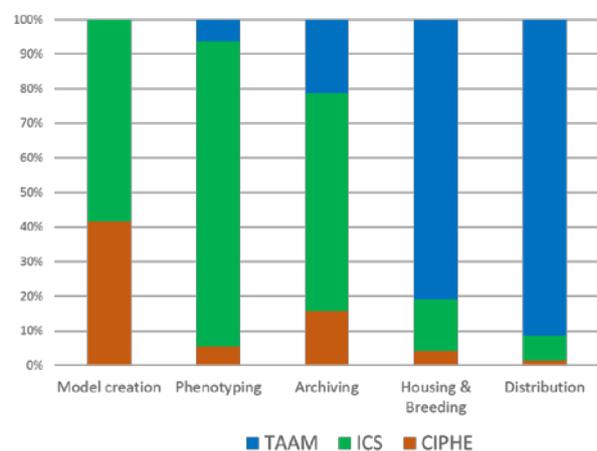


Figure 5: Offres de service complémentaires de PHENOMIN

Rapport d'activité PHENOMIN 2020

- 1) Développer ou améliorer les outils pour faire avancer la recherche fondamentale chez les mammifères et mieux répondre aux exigences éthiques de la société sur l'utilisation des animaux dans la recherche (éthique et bien-être animal).
- 2) Améliorer l'impact des études précliniques sur le développement de thérapies chez l'homme grâce à de nouveaux modèles de souris
- 3) Déchiffrer les fonctions du génome des mammifères

Depuis 2011, la sélection des gènes s'est effectuée via 9 appels à nomination de gènes, dont 4 appels conjoints avec la Fondation Maladies Rares, l'appel 2019 incluant des modèles de rats et un nouvel appel en 2020 orienté COVID-19 pour répondre aux besoins de la recherche. Ces appels à nomination de gènes ont été adressés à la communauté académique française : 592 gènes nominés par 331 équipes de recherche pour la création de modèles et leur analyse phénotypique. Parmi les 380 gènes sélectionnés, 70% ont été traités par PHENOMIN.

Ainsi, PHENOMIN génère des données scientifiques résultant de la création de modèles de souris et de rats, des données d'analyse fonctionnelle et physiologique et des métadonnées. PHENOMIN collabore avec l'IFB (Institut Français de Bioinformatique), qui offre un soutien informatique pour le traitement interne des données : calculs, archivage et diffusion vers les infrastructures de recherche.

Depuis sa création, PHENOMIN a contribué à 449 publications (nombre sous-évalué en raison de la difficulté d'identifier les publications des utilisateurs de l'infrastructure) dont 25% ont un facteur d'impact supérieur à 10 et 4% supérieur à 30.

PHENOMIN se distingue également par ses collaborations avec des partenaires privés (5 entreprises) et des fondations françaises (Fondation Maladies Rares, Fondation pour la Recherche Médicale, Fondation Lejeune, Fondation Bettencourt, ARC, Vaincre la Mucoviscidose, Labex DCBio), mais aussi dans le cadre d'autres appels d'offres de diverses institutions (CPER région Centre) et de financements européens (FEDER, FP7 et H2020 : CanPathPro - EarlyCause - EJP RD-MECPe-3D - EOSC-life - EUPRIM-Net II - INFRAFRONTIER 2020 - PathBio).

Au fil des années, le nombre de projets réalisés varie au sein de chacune des 5 domaines d'activités principales de PHENOMIN (Figure 6). Ces fluctuations sont

| AIMS of PHENOMIN | |
|--|--|
| Aim 1 - Develop or improve tools to advance basic research in mammals and better respond to the ethical demands of society on the use of animals in research (Welfare and Ethic) | |
| 1.1 - Increase the reproducibility of the data by the control of the environment, the experimental protocols and by the analysis of metadata generated (Bioinformatic integrated analysis) | |
| 1.2 - Understanding the impact of the exposome (microbiota, viral infection, chemical compound) on phenotypes | |
| 1.3 - Develop robust and validated tools for phenotyping, data analysis, animal science and genome engineering to accelerate or facilitate research | |
| 1.4 - Developing the multi-scale transition: organism-organ-tissue-cell and one-cell phenotyping | |
| 1.5 - Increase multiplexed, unsupervised and high immune system analyzes of humanized and non-human mouse models | |
| Aim 2 - Improve the impact of preclinical studies on the development of therapies in humans with new mouse models 3.0 | |
| 2.1 - Develop animal models that better mimic human pathologies (genetic and cellular humanization, humanization of the microbiome, rat vs mouse model, adapted genetic background, loss of naivety ...) | |
| 2.2 - Develop relevant animal models for therapy, particularly models of rare genetic diseases | |
| 2.3 - Develop animal models relevant for oncology and immunology | |
| 2.4 - Develop humanized or non-humanized models of infectious diseases and vaccinology studies and their phenotyping under BSL3 and BSL2 conditions. | |
| 2.5 - Contribute to the understanding of variants derived from genomic medicine | |
| Aim 3 - Decipher the function of the mammalian genome | |
| 3.1 - Determine and then dissect the functions of genes encoding proteins | |
| 3.2 - Understand the function of genes that do not encode proteins | |
| 3.3 - Understand the role of genes coding for normal and pathological proteins | |
| 3.4 - Understand the role of genes coding in pre and post-natal development | |
| 3.5 - Develop strategy in order to understand the etiology of multigenic diseases models allowing to understand epistasis relationships, genes modifying certain pathologies and effects of gene dosage. | |

Table 1: Objectifs de PHENOMIN en 2020-2024

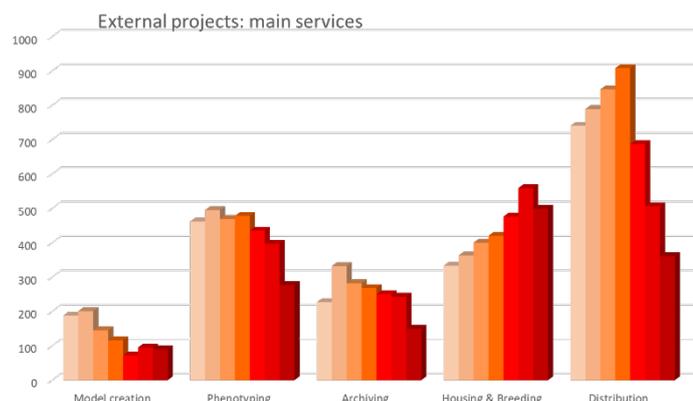


Figure 6: Evolution des activités de PHENOMIN

Rapport d'activité PHENOMIN 2020

dues à la variation des besoins des utilisateurs, à l'évolution des méthodes et du contexte scientifique international, ainsi qu'à la situation sanitaire de pandémie de COVID 19 en 2020. Les projets de création de modèles ont peut-être diminué en raison du développement de l'IMPC et de la ressource INFRAFRONTIER, mais l'impact majeur provient certainement de la diminution du financement national pour la création de modèles et de la nouvelle technologie CRISPR/Cas9. Cela a eu un impact direct sur l'activité d'archivage. A l'inverse, le TAAM a connu une augmentation progressive des projets de reproduction, principalement due à une forte demande. Les projets de distribution ont légèrement augmenté jusqu'en 2017 où les stocks de paillettes de congélation ont été transférés de l'ICS au TAAM. Le CIPHE étant devenu opérationnel en 2014, les données débutent à partir de 2014 pour montrer une évolution parallèle des 3 centres.

De 2014 à 2020, PHENOMIN a délivré 15 546 projets : dont 1 095 créations de modèles de souris, 2 929 projets de phénotypage, 3 187 utilisateurs ont élevé leurs modèles à PHENOMIN, 1 856 modèles ont été archivés, 1 079 modèles redérivés et 4 883 modèles distribués. En 2020 : 88% des projets ont été réalisés pour des partenaires français et 12% à l'international ; 91% pour des laboratoires académiques et 9% pour des utilisateurs industriels. En 2020, malgré la crise sanitaire liée à la COVID19, PHENOMIN a poursuivi ses nombreuses activités dont l'hébergement et les soins aux animaux, afin de soutenir les équipes de recherche pendant la pandémie (voir paragraphe 5). PHENOMIN a aussi proposé des capacités de sauvegarde exceptionnelle et de nouveaux services.

En juillet 2020, PHENOMIN a lancé son 14ème appel à projet concernant la génération et/ou le phénotypage de modèles innovants de souris et de rats, autour de diverses thématiques : les pathologies humaines et les maladies rares, l'oncologie, les nouveaux variants dans le génome codant et non codant, l'immunologie, l'infectiologie, le vieillissement, le microbiote et le développement embryonnaire. A la clôture de l'appel, 50 projets avaient été soumis par 30 chercheurs français issus de laboratoires répartis sur tout le territoire. 27 projets ont été sélectionnés et ont débuté. Ils permettront de contribuer au rayonnement de la recherche française dans les différentes thématiques ciblées.

PHENOMIN est un acteur clé dans l'effort de formation auprès des communautés scientifiques françaises et internationales dans l'utilisation de l'animal en recherche. Depuis 2014, PHENOMIN a contribué à former 13 745 participants, avec une augmentation drastique dès 2017 due à une forte demande en formations réglementaires et en formations continues au regard de la nouvelle réglementation européenne sur l'expérimentation animale. Une forte demande a été observée et subsiste pour être formé aux nouvelles technologies telles que CRISPR/Cas9 ou en cytométrie, à laquelle PHENOMIN a répondu avec la création de formations adaptées et par un ensemble de Webinars à succès (2017 & 2018). En 2015, 2017 et 2019, PHENOMIN a organisé avec succès son école thématique ("European advanced school for mouse phenogenomics") réunissant au total 46 experts européens et 89 stagiaires de 22 nationalités différentes. PHENOMIN s'est impliqué dans la diffusion des connaissances auprès de la communauté scientifique, ainsi qu'auprès de la société civile à travers divers événements tel que la Fête de la Science. Les experts de PHENOMIN, impliqués dans plusieurs réseaux ou consortiums, dirigent des ateliers et des groupes de travail régionaux, nationaux ou internationaux dans leur domaine de prédilection. Ainsi, certains tests développés par PHENOMIN ont été mis en œuvre dans le cadre du consortium IMPC et intégrés dans le protocole IMPRESS de caractérisation phénotypique à haut débit.

Rapport d'activité PHENOMIN 2020

Enfin, le management de PHENOMIN est certifié ISO9001:2015 depuis mars 2017 et la certification a été renouvelée en 2020 pour la gestion et le pilotage stratégique de l'Infrastructure selon un schéma inédit au niveau national (Figure 7), afin de garantir et contrôler la mise en œuvre de l'innovation, de la communication externe, de la coordination et du reporting à ses différents comités d'évaluation. Cette certification est dédiée à satisfaire les parties intéressées de PHENOMIN : les tutelles soutenant PHENOMIN, les services de gestion des finances, les comités décisionnaires de la gouvernance, le comité des utilisateurs et le bureau d'évaluation scientifique. Cette certification complète les certifications de qualité obtenues par chacun des 3 centres de PHENOMIN.

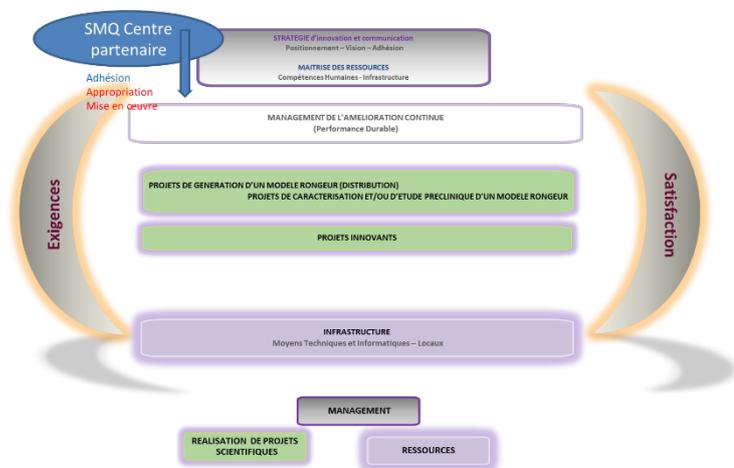


Figure 7: Politique qualité de la coordination de PHENOMIN

4. L'évaluation de PHENOMIN

En 2019, l'infrastructure PHENOMIN a défendu ses activités pour la période 2011-2018 et ses nouvelles propositions pour 2020-2024. L'évaluation de PHENOMIN a été marquée par les commentaires suivants :

" Après la rencontre avec les représentants de PHENOMIN qui ont soutenu un excellent rapport, le panel d'experts peut affirmer que PHENOMIN est une excellente infrastructure de recherche, mature, et d'une grande importance pour la communauté scientifique française et internationale. PHENOMIN a déjà établi un plan réaliste et viable dans l'avenir, principalement basé sur la qualité des services fournis. Les représentants de l'infrastructure ont également expliqué le développement futur de PHENOMIN au sein de CELPHEDIA, où PHENOMIN devrait jouer le rôle d'élément central, augmentant son impact sur la communauté scientifique travaillant avec des modèles animaux, y compris autres que des rongeurs, disséminant ainsi leurs connaissances et leur expertise sur la vaste communauté scientifique française et internationale."

Principaux atouts

PHENOMIN a établi un excellent portefeuille de services qui fait partie des meilleurs au monde en termes de qualité et de nombre de services, utilisés par un grand nombre d'utilisateurs. Sur la base de la qualité, PHENOMIN fournit un pipeline rentable de création de modèles associé à une politique de libre accès, fournissant ainsi des services essentiels à la communauté nationale et internationale et qui est également attrayant pour les entreprises à but lucratif. PHENOMIN est capable, grâce à ses grandes capacités et à sa recherche hautement qualifiée, d'avoir un impact non seulement sur la communauté scientifique française mais aussi dans le monde entier.

Principales faiblesses

Il n'y a pas de faiblesses principales, seulement des problèmes mineurs, comme par exemple le traitement et la sélection des projets difficiles à réaliser et qui doivent être abrogés ou arrêtés. Néanmoins, cela n'est pas entièrement gérable par PHENOMIN.

Rapport d'activité PHENOMIN 2020

Commentaires généraux et recommandations

Les opérations et les activités de PHENOMIN démontrent qu'il s'agit d'une infrastructure de recherche véritablement mature qui fournit aux utilisateurs et à la société française (et même mondiale), une plateforme de recherche d'excellence, générant un rendement de haute qualité basé sur un portefeuille de services de haute qualité et une immense expertise scientifique. PHENOMIN a également investi beaucoup d'efforts dans la formation des utilisateurs. Pour conclure, PHENOMIN est une excellente infrastructure de recherche concernant toutes les obligations qu'une infrastructure doit remplir, y compris son fort impact sur la communauté internationale, et en plus, elle dispose d'un plan efficace sur la durée.

5. Les nouvelles réalisations en 2021

Au printemps 2020, pour répondre aux contraintes strictes imposées par le gouvernement pour contrer l'évolution de la COVID 19, PHENOMIN avait mis en place un plan d'activité continu avec pour objectif de préserver un maximum d'activités et d'assurer les soins aux animaux. Grâce à l'implication totale du personnel, qu'il soit présent sur site ou en télétravail, l'activité avait été préservée puis progressivement ramenée à un niveau normal dès la fin du 1^{er} confinement strict du printemps 2020, dans le but de répondre au plus vite aux besoins des utilisateurs. Ainsi, les usagers et le personnel des infrastructures ont pu bénéficier pleinement de l'ensemble des services dès la fin du 1^{er} confinement.

Les 3 centres de PHENOMIN disposaient des ressources nécessaires pour fonctionner dans un état « à minima » pendant 3 mois, afin de maintenir les lignées de souris et de rats, les soins et le bien-être des animaux, mais aussi pour achever les services et les expériences en cours. Dès lors, aucun nouveau service ou expérience, aucun nouvel accouplement, aucune distribution, n'avaient été initiés pendant le verrouillage strict, mais les préparatifs pour la reprise des activités avaient été anticipés avec des phases progressives jusqu'à fin juin 2020. Le personnel en télétravail avait également été impacté en raison d'équipements souvent inadaptés et d'outils de communication mis en place dans l'urgence. Grâce à un esprit d'équipe et une cohésion renforcée dans chaque centre, ainsi qu'au maintien d'un lien entre les personnes en télétravail, ce défi a été relevé.

Dès juin 2020, plusieurs projets ont débuté (4 projets ont déjà abouti à de nouvelles offres de service) pour répondre aux 3 nouveaux objectifs prévus pour 2020-2024 (Table 1 pour les détails) :

- 1) Développer ou améliorer les outils pour faire avancer la recherche fondamentale chez les mammifères et mieux répondre aux exigences éthiques de la société sur l'utilisation des animaux dans la recherche (éthique et bien-être animal).
- 2) Améliorer l'impact des études précliniques sur le développement de thérapies chez l'homme grâce à de nouveaux modèles de souris
- 3) Déciffrer les fonctions du génome des mammifères

PHENOMIN a également défini d'autres objectifs d'innovation pour l'infrastructure :

- Comprendre l'impact de l'environnement et de l'exposome (microbiote, infection virale, composés chimiques) sur les phénotypes
- Développer la transition multi-échelle (organisme, organe, tissu, cellule)
- Développer le « single cell analysis ». Cette approche est essentielle pour le phénotypage au CIPHE et à l'ICS afin de répondre aux besoins des communautés scientifiques académiques et industrielles.

Rapport d'activité PHENOMIN 2020

Ces objectifs sont réalisés avec des partenaires externes de l'infrastructure CELPHEDIA dans laquelle est intégré PHENOMIN, ainsi que d'autres infrastructures nationales (par exemple France Génomique pour le séquençage de l'ARN en cellule unique). PHENOMIN a mis en place des plans d'actions suite aux évaluations de ses comités afin de répondre aux évolutions de la communauté scientifique en développant de nouveaux services de pointe.

Pour soutenir la recherche internationale autour de la pandémie de COVID-19, PHENOMIN a permis aux chercheurs d'accéder à des tests de thérapies potentielles, par la création de plusieurs modèles de souris et par la caractérisation de modèles précliniques grâce à un protocole d'infections standardisé. Au travers de CIPHE, PHENOMIN a contribué aux recherches pré-cliniques sur le COVID-19 et aux tests de composés prophylactiques ou thérapeutiques prévenant l'infection par SARS-CoV2 et ses conséquences pathologiques. Ces services s'effectuent dans le cadre d'une collaboration avec le laboratoire Jackson, ce dernier ayant mis à disposition dès juillet 2020 le modèle K18-hACE2. Dans ce contexte, CIPHE a bénéficié de son laboratoire confiné A3-L3 souris pour développer des offres de service basées sur l'immuno-monitoring à haute dimension des souris infectées par SARS-CoV2. Ces capacités ont également permis PHENOMIN d'être une pièce maîtresse de l'appel d'offres transnational 'COVID-19' lancé par INFRAFRONTIER.

PHENOMIN a toujours été et demeure un acteur majeur dans les actions de formation à l'utilisation des animaux en recherche et dans la diffusion de connaissances auprès des communautés scientifiques françaises et internationales. En 2020, la crise sanitaire a impacté et impacte encore les activités de formation car aucun cours en présentiel n'a été et n'est possible. Quelques formations très spécifiques ont dû être annulées, et les formations réglementaires ont été reportées, voire reprogrammées en visioconférence. Le but était de ne pas pénaliser les chercheurs qui, sans cette formation, n'auraient pas eu l'autorisation d'utiliser les animaux à des fins scientifiques. Les travaux pratiques qui nécessitaient un encadrement en présentiel ont été repensés dans des groupes restreints. Malgré la situation de la COVID 19, PHENOMIN a contribué à la formation de 3114 participants en 2020.

6. Les retombées pour la communauté scientifique

PHENOMIN propose avant tout des services à destination des laboratoires académiques français, mais est un acteur majeur de l'effort stratégique international. Il permet aux utilisateurs d'accéder à des créations de modèles génétiquement modifiés, à des approches zotechniques et phénotypiques de pointe, à l'archivage et à la distribution de modèles de souris, mais aussi de rats depuis 2017 afin de répondre à la demande des utilisateurs. L'accent a été mis sur la technologie CRISPR/Cas9 pour la création de modèles, l'utilisation de cellules ES ayant été largement remplacée par l'injection directe de composants CRISPR dans les ovocytes. PHENOMIN a défini une politique de libre accès aux données scientifiques et aux modèles générés (embargo de 3 ans au bénéfice du promoteur de l'étude). L'accès de PHENOMIN aux utilisateurs se fait via un site web unique couvrant l'ensemble des activités et des services proposés. La gestion des projets clients s'appuie sur ce site web, avec la mise en place d'un portail unique afin de permettre la soumission des projets par les utilisateurs (comptes extranet)

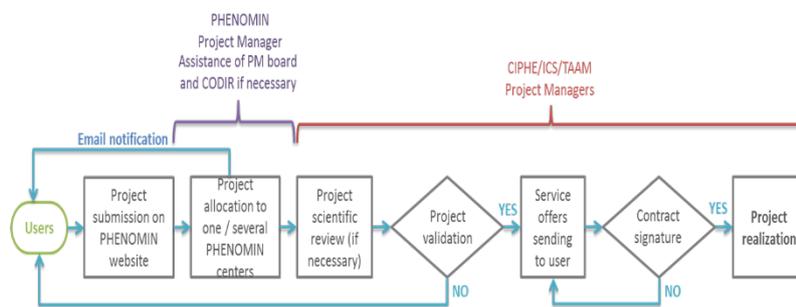


Figure 8: Organigramme de soumission et de gestion des projets.

et la coordination des projets par l'équipe PHENOMIN (site intranet) (Figure 8). La centralisation de la gestion des projets est complétée par un calcul unique des coûts et une tarification unique des services communs, en utilisant la méthodologie approuvée par le Ministère de la Recherche et soutenue par l'alliance AVIESAN pour les sciences de la vie et de la santé. Tous les modèles générés sont mis à la disposition de la communauté scientifique et les données de phénotypage normalisées sont rendues publiques par l'intermédiaire de l'IMPC, contribuant ainsi à l'initiative "Open science". Un programme dédié, EOSC-life, a été récemment financé par la Communauté Européenne pour s'assurer que les données soient "Findable, Accessible, Interoperable, and Reusable" (FAIR) conformément aux règles de l'accès libre.

La mise en place de stratégies et de méthodes innovantes, les avancées en R&D, l'implication et la contribution de PHENOMIN dans des infrastructures nationales (CELPEDIA), européennes (INFRAFRONTIER) et internationales (IMPC), ainsi que les nombreuses actions de formation et de diffusion scientifique, témoignent de la place de PHENOMIN au cœur de la communauté scientifique, dans les domaines de la phéno génomique murine et de la recherche translationnelle (compréhension des maladies, validation de cibles thérapeutiques et de médicaments en phase préclinique) ou encore de l'assurance qualité.

PHENOMIN a développé une approche combinée de protéomique et de métabolomique des organes et tissus fondamentaux. Dans une étude pilote financée par l'Institut Français de Bioinformatique (IFB), PHENOMIN travaille avec 3 infrastructures nationales : Profit, MetaboHub et IFB pour fournir un nouveau niveau de services. Une validation supplémentaire est encore nécessaire pour offrir ce service à la communauté, mais les résultats sont prometteurs.

Par son implication dans plusieurs groupes de travail de portée nationale, européenne ou internationale, certains tests développés par PHENOMIN ont été mis en œuvre dans le pipeline de caractérisation phénotypique à haut débit IMPRESS du consortium IMPC. Grâce aux 9 appels à la nomination de gènes, 380 gènes ont été sélectionnés en coordination avec tous les partenaires de l'IMPC, afin d'éviter la duplication des modèles pour des raisons éthiques et de minimiser les ressources nécessaires.

PHENOMIN a mis en œuvre les directives "Animal Research : Reporting of *In Vivo* Experiments" (ARRIVE) afin de remédier au manque de reproductibilité et de transparence des études biomédicales sur les animaux et d'améliorer la communication des résultats. En tant que membre de l'IMPC, PHENOMIN a participé à l'établissement de solutions pour appliquer les lignes directrices ARRIVE aux bases de données *in vivo* pour d'autres initiatives. L'analyse de la puissance statistique et la conception de l'étude sont toujours prises en compte avant et après le projet de phénotypage. PHENOMIN a mis à la disposition de la communauté scientifique les données de base par le biais de son portail web et de l'IMPC.

Les utilisateurs privés bénéficient également du portail unique de PHENOMIN, ayant ainsi un contact unique et négociant un accord unique. Les utilisateurs privés, par le biais de collaborations ou de contrats avec PHENOMIN, bénéficient du soutien de l'expertise des consultants scientifiques de PHENOMIN.

Bien que déjà décrit, il faut rappeler que l'action de formation est un objectif majeur parmi les missions de PHENOMIN. Actuellement dédiés à la communauté académique, les centres organisent ou participent à une gamme complète de cours et d'ateliers de formation, y compris des formations réglementaires obligatoires en français et en anglais. Les formations s'appuient sur l'expertise des centres PHENOMIN et sont totalement adaptées aux besoins de la communauté scientifique.

Rapport d'activité PHENOMIN 2020

PHENOMIN a travaillé à la mise en œuvre de la nouvelle réglementation sur l'utilisation des animaux en recherche avec la directive européenne 2010/063 EU. PHENOMIN a été impliqué dans le débat public sur l'utilisation des animaux pour la recherche, la transparence de la recherche sur les animaux, les organismes génétiquement modifiés (OGM) et la nouvelle technologie d'édition du génome CRISPR/Cas9, avec une communication aux agences de financement et au public par différents moyens.

7. Les partenariats avec le secteur industriel

PHENOMIN a noué de nombreux partenariats avec des entreprises privées. Sans ces contrats privés, PHENOMIN n'aurait pas la capacité de développer des technologies de pointe avec des équipements de haut niveau et d'être scientifiquement compétitif. PHENOMIN a établi des relations contractuelles avec plus de 12 entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques, certaines depuis plus de 14 ans (Merck Research Laboratories, Anagenesis, Bamboo Therapeutics / Pfizer, Adverum, BMS, Charles River Laboratories, Transgene, Servier, Dynacure, Odimma, Nestlé Institute of Health Science, PolyPlus Transfection, Sumitomo Dainippon, etc.) Grâce à ces partenariats, PHENOMIN a renforcé l'offre et intégré de nouveaux services dans les domaines de l'immunologie, de l'inflammation, de l'infectiologie et de l'imagerie. La présentation de cette offre intégrée a permis à PHENOMIN-CIPHE de mener à bien plusieurs projets d'immunologie pour Merck.

8. Développements de PHENOMIN au sein de CELPHEDIA

PHENOMIN a été un excellent laboratoire expérimental pour l'infrastructure nationale de recherche CELPHEDIA qui couvre 3 grandes familles d'organismes modèles : les non mammifères, les rongeurs et les primates non-humains et réunit 13 centres (www.celphedia.eu). PHENOMIN a continué à organiser la recherche animale en France depuis 2011, en étant depuis 2016, le nœud central de CELPHEDIA, avec l'approbation des tutelles.

En 2018, le Haut Conseil des Très Grandes Infrastructures de Recherche (TGIR) a positionné CELPHEDIA comme une Infrastructure de Recherche stratégique et indispensable dans le domaine de la Biologie et de la Santé, en reconnaissant et en encourageant l'intégration de PHENOMIN dans CELPHEDIA. Le Haut Conseil a également souligné que certaines composantes de CELPHEDIA, en l'occurrence PHENOMIN, sont largement reconnues au niveau international, via INFRAFRONTIER et IMPC, et que CELPHEDIA joue un rôle crucial dans les avancées en biologie fondamentale, ainsi qu'en pathologie humaine et thérapeutique.

PHENOMIN permet à CELPHEDIA de développer des approches technologiques innovantes, standardisées et massivement parallèles, afin d'accélérer la compréhension du génome et la génération de modèles de maladies humaines ou animales. A l'image de PHENOMIN qui lui a servi de modèle, CELPHEDIA est basé sur 5 objectifs stratégiques : 1) Améliorer la qualité des ressources biologiques par la création contrôlée de modèles animaux génétiquement modifiés certifiés ; 2) Contrôler l'environnement, l'exposome pour la compréhension du phénotype à travers le microbiote, les interactions infectieuses et leur impact sur l'apparition de maladies ; 3) Mettre en place des méthodes expérimentales qualifiées, robustes et validées entre les centres, correspondant à une recherche biomédicale de pointe (ex : ARRIVE guidelines) et à l'intégrité scientifique ; 4) Gérer les transitions multi-échelles (organismes modèles - organes - tissus - cellules) par le développement de méthodes non-invasives lors de l'étude des mécanismes biologiques ; 5) Mettre à disposition de la communauté scientifique (OPEN SCIENCE) l'ensemble des modèles et des données de phénotypage.

La charte de la science ouverte consiste à rendre « accessible autant que possible et fermé autant que nécessaire » les résultats de la recherche, issus en majorité des fonds publics, en répondant aux principes

Rapport d'activité PHENOMIN 2020

FAIR pour une science responsable, démocratique, éthique et collaborative, afin de permettre la reproductibilité des résultats. En cohérence avec la politique de science ouverte des tutelles, cette charte acte l'ambition de PHENOMIN et donc de CELPHEDIA à se saisir des enjeux de la science ouverte. Le partage de données viendra appuyer les objectifs de la future plateforme FC3R (paragraphe 9) et sa vision à renforcer les 3R passant notamment par l'incitation des chercheurs à renseigner les résultats négatifs. Plusieurs actions ont déjà été réalisées par PHENOMIN, comme par exemple, les modèles génétiquement modifiés issues de projets bénéficiant de financements publics, qui sont préservés et mis à disposition de la communauté scientifique via le nœud français de l'infrastructure européenne INFRAFRONTIER selon les modalités en vigueur.

PHENOMIN est moteur dans l'organisation et le pilotage de CELPHEDIA Réseau qui réunit à ce jour 53 centres et animaleries en France, en initiant et en pilotant des actions, des projets collaboratifs et la mise en place d'outils (poster Structure du Bien-Etre Animal (SBEA), lettre de cadrage SBEA, guide rédaction des Demandes d'Autorisation de Projets (DAP)) pour améliorer les 3R dans le cadre de la recherche animale. Le personnel de PHENOMIN est fortement impliqué dans la coordination et la mise en œuvre scientifique des groupes de travail de CELPHEDIA, diffusant ainsi ses connaissances et son expertise sur le territoire français. PHENOMIN mène plusieurs projets collaboratifs inter-centres au sein de CELPHEDIA, selon des critères spécifiques, tels que le renforcement de la qualité des ressources matérielles, l'impact de l'environnement sur le phénotype, la conception et l'utilisation de méthodes expérimentales qualifiées et robustes, cross-validées, et la gestion des transitions multi-échelles. 44 projets collaboratifs ont été lancés depuis 2016. PHENOMIN en dirige 18 et est fortement impliqué dans 13 autres. Les projets déjà réalisés ont abouti à des procédures harmonisées mises en place dans les différents centres pour une meilleure reproductibilité des résultats ou ont conduit à de nouvelles offres de service fournies dans les centres partenaires.

PHENOMIN est également à la base de la mise en place de la méthodologie du calcul des coûts complets et à l'harmonisation tarifaire des offres de service.

Au fil des années, CELPHEDIA, avec son nœud principal PHENOMIN, a construit une vision partagée d'une infrastructure opérationnelle axée sur la qualité, la robustesse et la calibration. Des investissements et des actions sont nécessaires pour maintenir une base instrumentale efficace en orientant les utilisateurs vers un portail unique basé sur PHENOMIN avec une extension à tous les centres CELPHEDIA, en structurant une offre cohérente, homogène et diversifiée, et en opérant avec des critères de qualité communs au sein de l'infrastructure.

9. La collaboration future de PHENOMIN au C3R français

Le FC3R (Centre 3R français) est un centre de référence en cours de constitution axé sur le respect de la règle des 3Rs (Réduire, Raffiner, Remplacer). Le FC3R a sollicité PHENOMIN et CELPHEDIA pour s'appuyer sur leurs compétences en termes d'expérimentation, d'éthique, de bien-être animal et de formations réglementaires, par le biais d'une communication très complémentaire. PHENOMIN, tout comme CELPHEDIA, ont toujours mis l'accent sur des projets respectant les 3Rs. Le FC3R a donc décidé de placer PHENOMIN et CELPHEDIA dans le contour de leur organigramme.

Les objectifs immédiats du FC3R sont de :

- Promouvoir les formations existantes et l'émergence de formations dans des domaines inexplorés, en s'appuyant sur l'expertise de PHENOMIN et CELPHEDIA dans ce domaine
- Mettre en place une assistance au design des projets avec l'appui de PHENOMIN et de CELPHEDIA
- Inciter à renseigner sur la base du volontariat sur les résultats négatifs en lien à une procédure particulière et les animaux génétiquement modifiés non publiés

Rapport d'activité PHENOMIN 2020

- Lancer et financer des projets 3Rs, sur fonds propres ou financés par le secteur privé en quête de réalisation d'un projet industriel dans le respect des 3R. PHENOMIN est régulièrement impliqué dans des projets collaboratifs axés 3Rs financés par CELPHEDIA.

Les objectifs à plus long terme sont :

- Une communication enrichie et exhaustive
- Une action de formation aux 3Rs
- Le financement de projets faisant émerger des procédures conformes aux 3Rs
- Une réduction notable du nombre d'animaux utilisés en expérimentation animale
- La formation à une pratique rigoureuse et responsable de tout nouvel entrant
- Un positionnement incontournable au niveau national et européen du FC3R sur les questions relatives aux 3Rs

Trois exemples de collaboration de PHENOMIN avec le FC3R seraient :

- d'établir et de renforcer un registre national de toutes les lignées existantes (allèles, espèces, fonds génétique, respirant/congelé...), et de déclarer au C3R : l'allèle, l'espèce et le mode de conservation. Ce registre national pourrait se construire autour de l'existant à PHENOMIN qui est en accord avec les standards internationaux (INFRAFRONTIER/EMMA).
- d'établir des recommandations sur la traçabilité des expérimentations (incluant aussi le type d'alimentation, litière etc.), pratiques déjà mises en place à PHENOMIN, où les données et les métadonnées définies permettent de tracer les expériences
- de jouer un rôle de conseil sur les dispositifs dédiés à l'utilisation des animaux à des fins scientifiques, sur le choix des modèles animaux appropriés grâce à son rôle pivot dans CELPHEDIA, sur les méthodes alternatives disponibles, sur le design des études, PHENOMIN étant un lieu d'experts dans ces domaines.