

DOCUMENT PROSPECTIF 2024

Réflexions prospectives et propositions pour la communauté protéomique française v. 2024

Avis de la communauté des plateformes protéomiques françaises

Contributeurs : ProFI-PA, ProFI-CORE (voir liste des participants en annexe).

Réflexion coordonnée par l'infrastructure nationale ProFI

Ce document est une révision et une mise à jour du document précédent édité en 2018. Les réflexions prospectives présentées ci-dessous tiennent compte des évolutions de la discipline « protéomique » et du paysage de la protéomique française (<https://www.profi-proteomics.fr/profi-organization/>). Le texte présenté ci-dessous est le fruit des réflexions de groupes de travail (GT) impliquant des acteurs de la communauté protéomique françaises (voir en annexe la constitution des groupes de travail).

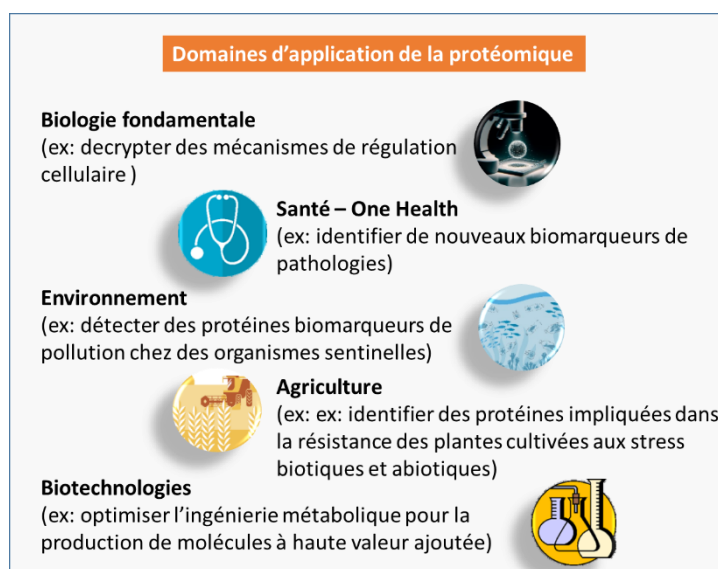
Dernière mise à jour : 06/06/2025

1 INTRODUCTION

La protéomique en quelques mots.

Grâce au recours à un ensemble de méthodes analytiques et outils informatiques spécifiques et dédiés, la protéomique permet d'étudier l'identité, l'abondance et les modifications des protéines et des complexes multiprotéiques qui sont présents dans une cellule, un tissu ou un organisme. La comparaison des protéomes, lorsqu'elle est réalisée sur d'importantes séries d'échantillons (études cinétiques, étude de cohortes etc.), permet de ré-

pondre à des questions de biologie fondamentale ou appliquée, en particulier dans les domaines de la santé, de l'agriculture, de l'environnement et des biotechnologies.



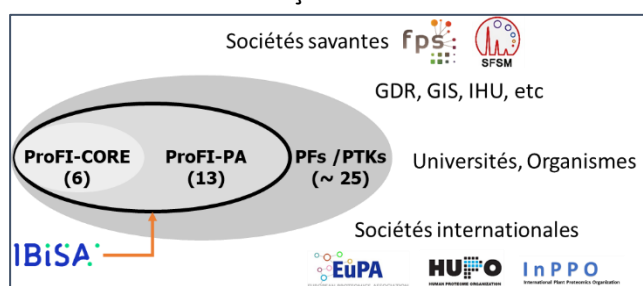
Objectif pour la communauté protéomique :

Mettre en œuvre, implémenter et développer des technologies de pointe pour offrir le meilleur service à la communauté des biologistes et cliniciens

2 STRUCTURATION DE LA COMMUNAUTE PROTEOMIQUE FRANÇAISE (GT2)

2.1 ETAT DES LIEUX DES PLATEFORMES PROTEOMIQUES FRANÇAISES : UNE ORGANISATION EN EVOLUTION

Un total de plus de 40 plateformes en protéomique a été recensé à ce jour en France. Les plateformes protéomiques labellisées par le groupement d'intérêt scientifique (GIS) IBISA sont au nombre de 23, et un nombre presque équivalent de plateformes ou plateaux techniques non-labellisés sont répertoriés sur le territoire français.



L'Infrastructure Nationale en Biologie et Santé (INBS) dans le domaine de la protéomique, ProFI (Proteomics French Infrastructure) regroupait en 2023 trois plateformes IBISA et s'est élargie de trois à six nœuds depuis le 01/01/2024. En accord avec le comité des tutelles de ProFI, un calendrier d'élargissement de ProFI en tant qu'INBS (dénommé ci-après ProFI-CORE) a été acté, avec l'entrée de nouveaux membres qui présenteront une complémentarité vis-à-vis des membres actuels. Cette complémentarité concerne les domaines d'expertise technologique et d'applications en biologie, santé et environnement.

Ainsi, Au 1^{er} janvier 2026, ProFI-Core sera composé de 8 membres, labellisés IBISA. (plateformes IBISA).

Associé à ProFI, un réseau des plateformes protéomiques labellisées IBISA (ProFI-PA) a été mis en place à l'automne 2022. Les plateformes de ce réseau sont volontaires pour participer, avec ProFI, à l'animation de la communauté, notamment en ce qui concerne la formation et les réflexions de prospective dans le domaine de la protéomique. A l'heure actuelle, 19 plateformes IBISA font partie de ce réseau ProFI-PA (PA= plateformes associées).

2.2 LA PROTEOMIQUE EN FRANCE : UN ECOSYSTEME RICHE ET DYNAMIQUE

La communauté protéomique a l'occasion de se réunir régulièrement et d'échanger grâce à des sociétés savantes françaises dynamiques (French Proteomics Society - FPS, Société Française de Spectrométrie de Masse – SFSM), des réseaux thématiques (e.g. réseau Protéome Vert), des GDRs (e.g. GDR 2038 Modifications Post-Traductionnelles Bactériennes, GDR 2025 Mass Spectrometry Imaging), et des réseaux régionaux (e.g. réseau des Plateformes Protéomiques d'Ile de France, réseau Spectrométrie de Masse en Occitanie, réseau ProteoPaca, réseau Biogenouest). A l'international, la communauté française est représentée et particulièrement active dans les associations EuPA (European Proteomics Association) et les initiatives EuPA, dans des réseaux européens tels que EPIC-XS (European Proteomics Infrastructure Consortium), dans l'organisation internationale en protéomique végétale (INPPO) et dans HUPO (Human Proteome Organization) et son projet phare HPP (Human Proteome Project).

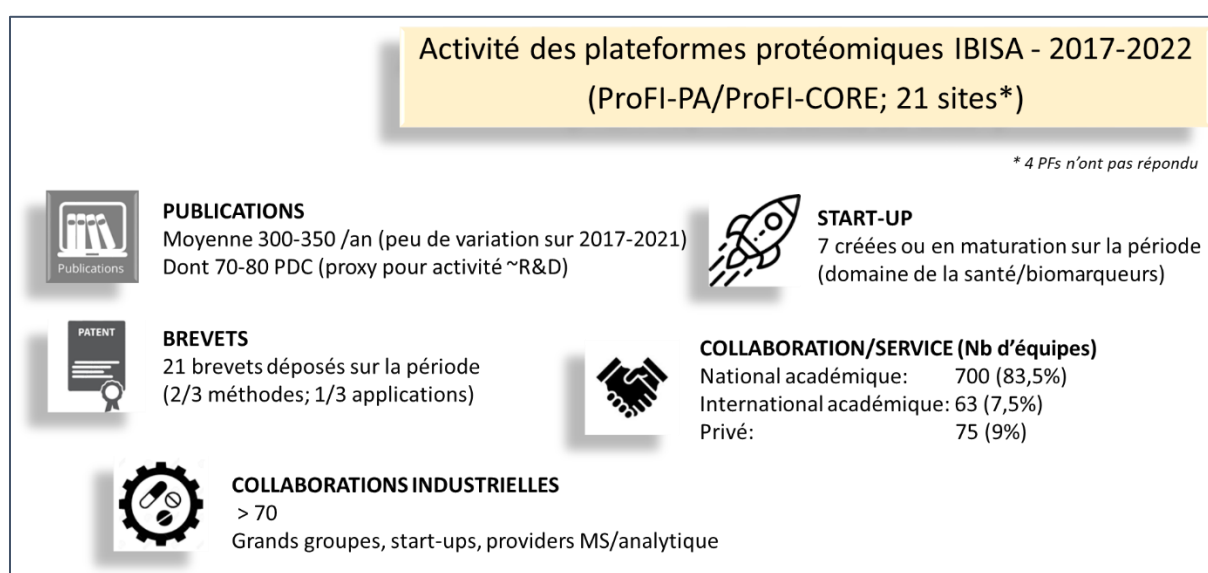
2.3 LA PROTEOMIQUE INTEGREE DANS LA TRANSDISCIPLINARITE

L'adossement à des structures multidisciplinaires est concrétisé par l'intégration des plateformes de protéomique dans des instituts, des fédérations de recherche (e.g. IMM & IM2B à Marseille), d'Instituts Hospitalo-Universitaires (IHU) (e.g. IHU Prometheus), de GIS e.g. BiogenOuest, GenoToul) ou

d'autres structures (ex SIRIC =Integrated Research Cancer Centers, ITI IMS Unistra). Des actions multidisciplinaires portées par des INBS et des plateformes IBISA permettent d'explorer des synergies avec d'autres disciplines (e.g. call IBISA FBI/Frisbi/ProFi). ProFI-CORE faisant partie de l'écosystème des INBS, de nombreuses interactions existent entre ProFI-CORE et d'autres infrastructures. Par exemple des événements alliant différentes disciplines sont régulièrement organisées comme la journée commune sur l'intégration de données métabolomiques et protéomiques (26/03/2024, organisée par MetaboHub et ProFI-CORE).

La très grande majorité des plateformes de protéomique est en lien direct avec les universités de leur secteur. Dans ce contexte elles ont, en particulier, une implication dans l'enseignement et la formation des futurs chercheurs, ingénieurs et hospitalo-universitaires.

3 INDICATEURS DE L'ACTIVITE DE LA COMMUNAUTE FRANÇAISE DE PROTEOMIQUE 2017-2022 (GT1)



Sur la période 2017-2022 la communauté ProFi (ProFI-CORE et ProFI-PA) démontre une activité importante pour l'ensemble de la communauté scientifique avec plus de 300 publications par an. Il est à noter que les collaborateurs ou les clients qui utilisent les plateformes de protéomique françaises ne manipulent pas les instruments eux-mêmes. La contribution apportée par les plateformes protéomiques comprend la préparation des échantillons (pré-analyse MS), l'analyse MS et le traitement des données.



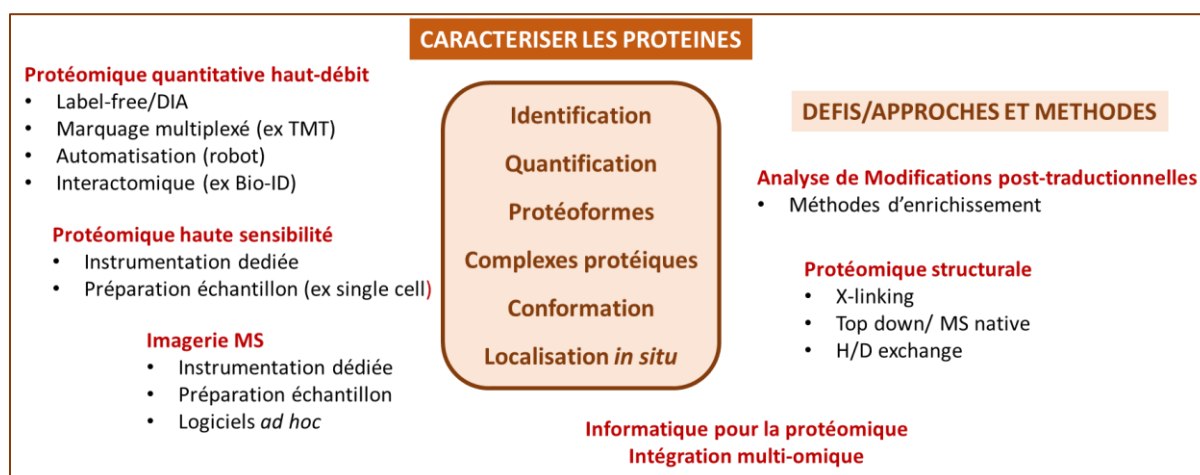
Parmi les publications émanant des plateformes protéomiques, plus de 20% représentent une activité R&D, notamment en développement méthodologique (cf. articles en premier, dernier auteur ou auteur correspondant). Cette activité R&D est importante et essentielle pour maintenir un niveau d'expertise à la pointe de l'état de l'art.

Il est à noter que plus de 800 équipes de biologistes et de cliniciens, dont plus de 80 % sont françaises, font appel aux plateformes protéomiques françaises et intègrent ainsi une dimension protéomique dans leurs projets de recherche.

Les plateformes protéomiques françaises sont également très actives dans le cadre de collaborations avec l'industrie, par le biais d'interactions avec plus de 70 sociétés de différentes tailles. De par leur activité dans certains domaines (ex : santé), plusieurs de ces plateformes sont parties prenantes de brevets (21 déposés sur la période 2017-2022).

4 LES DEFIS DE LA PROTEOMIQUE (R&D)

Les demandes d'analyse qui sont faites aux plateformes protéomiques évoluent sans cesse. On constate ces dernières années une modification du type de demande au profit d'études plus larges et plus complexes, et un besoin de caractérisation plus approfondie des protéines. Face à ces évolutions importantes et rapides, il est nécessaire d'identifier les défis scientifiques et technologiques à venir et d'agir afin que la communauté protéomique française soit capable d'y répondre.



Les champs d'application de l'analyse protéomique s'élargissent aujourd'hui bien au-delà de la santé ou de la biologie végétale. De **nouvelles communautés**, comme celle de l'écologie par exemple, s'approprient la protéomique, ce qui génère de nouveaux besoins tels que l'analyse protéomique d'espèces dont le génome n'est pas séquencé ou les analyses métabolomiques.

Par rapport aux besoins des biologistes, cliniciens et partenaires industriels, la communauté protéomique française a identifié **5 défis méthodologiques et technologiques majeurs** pour les prochaines années :

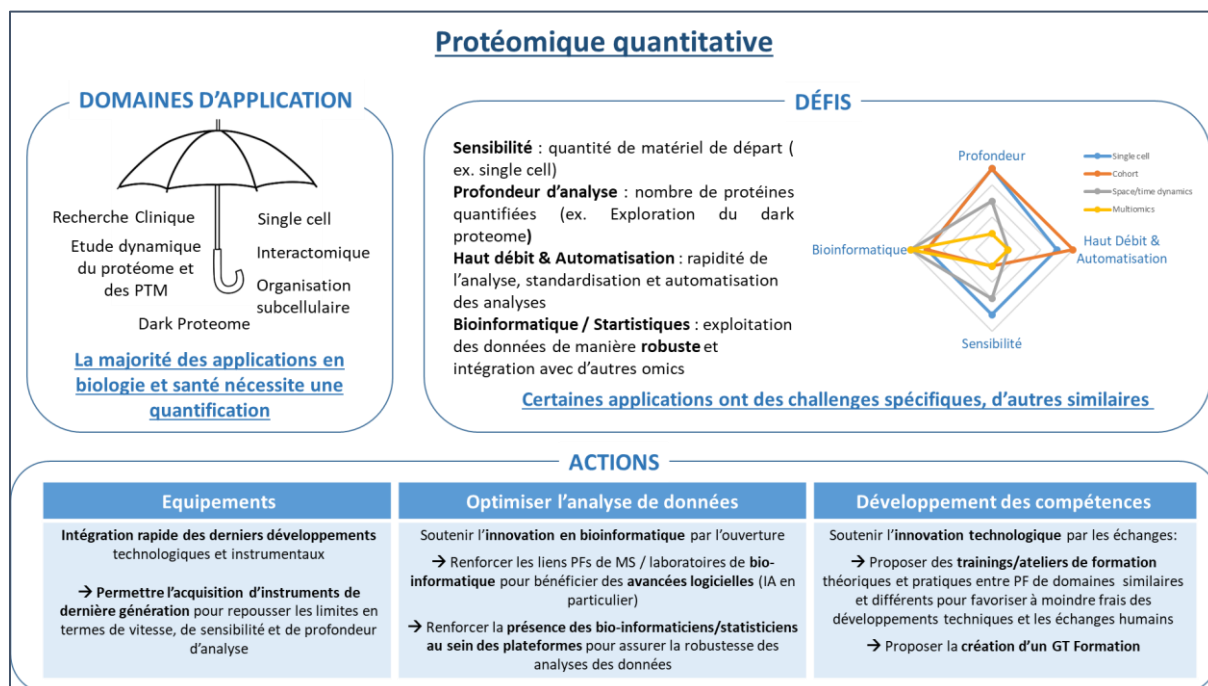
4.1 LA PROTEOMIQUE QUANTITATIVE (GT3)

Les bases de la protéomique quantitative sont aujourd'hui maîtrisées. Mais les prochaines années apporteront avec elles des projets de plus en plus complexes devant traiter d'aspects dynamiques et/ou spatio-temporels sur de grands nombres d'échantillons (plusieurs centaines à plusieurs milliers), par exemple issus de cohortes cliniques en vue de rechercher des biomarqueurs de pathologies ou de caractériser des trajectoires individuelles de santé. L'exploitation de ces masses de données nécessitera de progresser dans la manière de les visualiser et de les traiter à l'aide d'outils statistiques appropriés. Les progrès à venir dans de nombreux domaines, comme la cancérologie ou la compréhension de la biologie du développement, passeront par notre capacité à mener des **analyses sur cellules uniques**.

A cette échelle, des approches existent pour analyser l'expression des gènes ; l'analyse protéomique à ce niveau devient possible mais reste encore un défi.

Un autre défi de la protéomique quantitative concerne le **haut débit**, tout en conservant une **profondeur d'analyse** conséquente. Ce défi est lié non seulement à la performance des appareils de spectrométrie de masse mais également à la maîtrise de toute la chaîne d'expérimentation analytique, incluant une automatisation des étapes biochimiques pour la préparation des échantillons.

Enfin, toute analyse protéomique quantitative nécessite la maîtrise d'un workflow de traitement de données **robuste**. Cet aspect sera traité dans la section *ad hoc*.

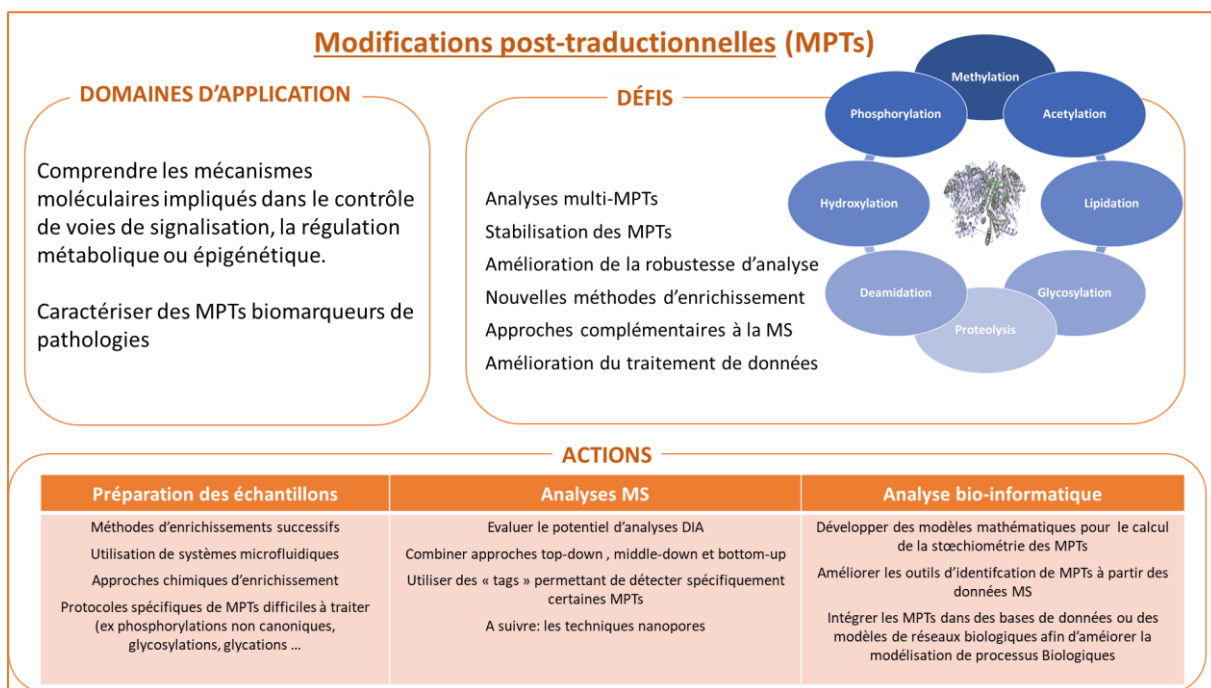


4.2 L'ANALYSE DES MODIFICATIONS POST-TRADUCTIONNELLES (GT4)

Seule la protéomique est capable de donner accès à la connaissance des modifications post-traductionnelles (MPTs) portées par les protéines. Ces modifications jouent un rôle majeur dans nombre de mécanismes cellulaires, que l'on parle de voies de signalisation, de régulation métabolique ou épigénétique. Des MPTs de certaines protéines peuvent constituer des biomarqueurs en soi. L'analyse des MPTs en routine est actuellement restreinte à quelques types de modifications, notamment les phosphorylations. Des efforts doivent être faits pour aller vers la caractérisation de l'ensemble des états post-traductionnels, et la quantification des formes natives et modifiées des protéines. Dans ce domaine, il existe des défis importants aux niveaux de la préparation des échantillons protéiques, de l'acquisition en spectrométrie de masse et du traitement bio-informatique des données afin de caractériser plus en profondeur les MPTs d'échantillons complexes. Les défis les plus importants sont les suivants :

- Stabiliser les MPTs lors de la préparation des échantillons, afin d'analyser l'état des MPTs telles qu'elles se présentent physiologiquement.
- Analyser plusieurs types de MPTs simultanément.
- Mettre en œuvre de nouvelles méthodes d'enrichissement chimiques pour plus de robustesse et avoir accès à des MPTs encore très difficiles à caractériser (ex : phosphorylations non canoniques, glycosylations, glycations, etc.).
- Mettre en œuvre des approches complémentaires à la MS (ex : Nanopore).

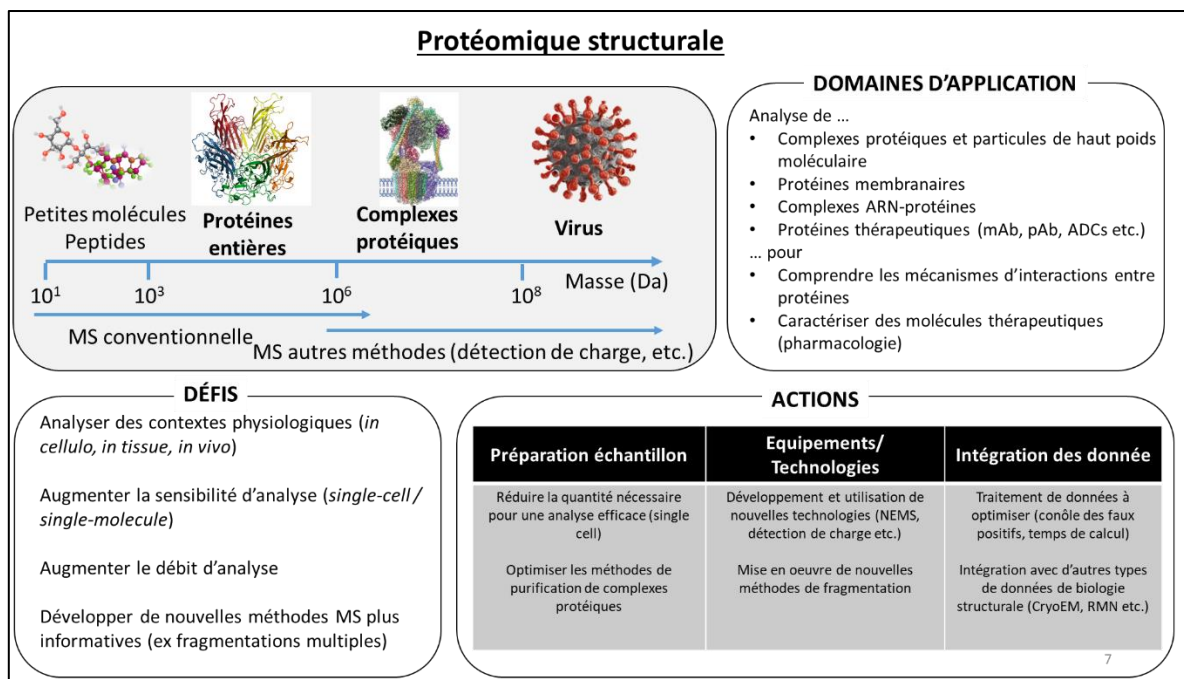
- Améliorer le traitement des données, par exemple pour pouvoir identifier les MPTs sans connaissance a priori.



4.3 PROTEOMIQUE STRUCTURALE (GT5)

La protéomique structurale permet de caractériser des protéines ou des complexes protéiques dans leur état natif et d'avoir des informations sur leur structure 3D. La protéomique structurale est complémentaire de la biologie structurale "classique" (cristallographie, RMN, microscopie électronique etc.), en particulier lorsqu'il s'agit d'analyser des complexes protéiques de très haute masse moléculaire ou des complexes membranaires qui représentent un fort potentiel en tant que cibles pour des approches thérapeutiques. Pour ces complexes protéiques, les développements en spectrométrie de masse permettront d'apporter des informations complémentaires ou alternatives : stoechiométrie, conformation, zones d'interactions. En termes d'applications, la protéomique structurale permet d'analyser des protéines membranaires, des interactions ARN-protéines, des anticorps monoclonaux et polyclonaux, mais aussi des produits bio thérapeutiques de nouvelle génération.

Les innovations futures dans le domaine de la protéomique structurale viseront à mieux caractériser les complexes protéiques 1) dans des contextes plus physiologiques (*in cellulo*, dans les tissus, *in vivo*); 2) avec une plus grande sensibilité (vers l'analyse d'une seule cellule ou d'une seule molécule) et 3) avec un débit plus élevé. Les très grands complexes protéiques, y compris les particules virales, les liposomes et les vésicules, sont également étudiés grâce à de nouvelles approches (NEMS, détection de charge, technologie de masse directe). Des techniques de fragmentation nouvelles ou combinées (Omnitrap, fragmentation par électron ou par laser, mobilité ionique, micro fluidique) apparaissent pour une meilleure caractérisation structurale. Enfin, des interactions avec les plateformes impliquées dans le domaine de la biologie structurale et l'infrastructure FRISBI (technologies Cryo-EM et MS native et réticulation) sont essentielles.



4.4 L'IMAGERIE PAR SPECTROMETRIE DE MASSE (GT6)

L'imagerie par spectrométrie de masse (IMS) offre accès à la distribution spatiale des composés endogènes (métabolites, lipides, glycanes, peptides et protéines) et exogènes (médicaments, xénobiotiques) dans les tissus biologiques. Elle apporte donc une information fondamentale pour la compréhension des mécanismes physiologiques ou physiopathologiques. L'IMS a considérablement progressé au cours de ces 20 dernières années grâce à l'amélioration des instruments en termes de vitesse d'acquisition (jusqu'à plus de 20 pixels/s) et de résolution spatiale (jusqu'à quelques micromètres) et spectrale (jusqu'à plus de 1 million). De plus, une dimension de séparation additionnelle (mobilité ionique) a largement contribué à rendre le domaine de l'IMS attractif car plus performant. Par ailleurs, les outils et méthodologies de préparation des échantillons sont devenus robustes et reproductibles, et les outils de traitement des données associés (analyses statistiques multivariées, segmentation des images) permettent une interprétation des données dans leur contexte biologique. Tous ces développements contribuent à la démocratisation progressive de l'IMS dans les laboratoires de recherche et sur les plateformes.

L'IMS couvre de nombreux domaines d'application que ce soit en biologie, en santé humaine ou encore dans le domaine végétal. Elle rassemble une communauté française de 200 chercheurs (40 laboratoires) regroupés au sein du GDR CNRS MSI (GDR 2125, <https://gdr-msi.cnrs.fr/en/>) et fortement connectés avec les industriels. Par son positionnement très interdisciplinaire à la frontière de plusieurs domaines, l'IMS trouve donc des interactions évidentes avec d'autres INSB telles que FBI, IFB et Meta-boHub.

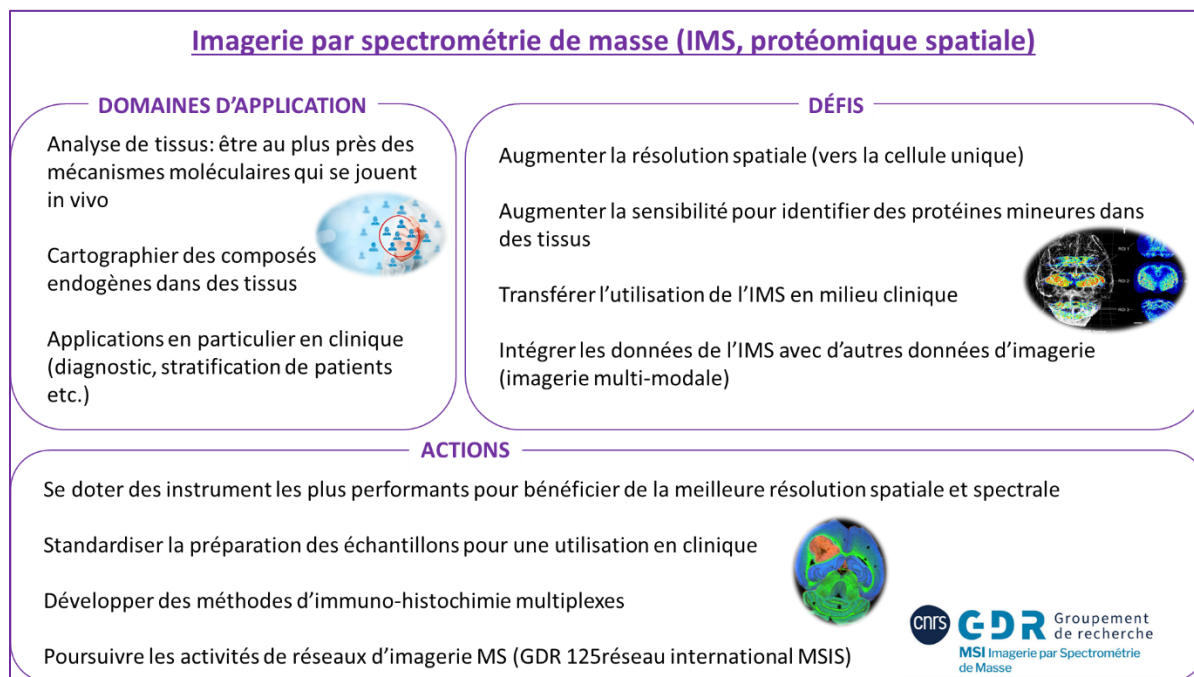
Dans le contexte de la protéomique, l'IMS peut être réalisée par des approches bottom-up (avec digestion enzymatique sur tissu) ou top-down (sans digestion enzymatique), l'approche bottom-up présentant l'avantage d'être adaptée à tous les tissus indépendamment de leur conservation (frais congelés, sous paraffine etc.).

Les stratégies permettant l'IMS à partir de tissus FFPE sont maintenant raisonnablement bien maîtrisées par des plateformes expertes, ce qui ouvre la voie à des applications fortes en clinique pour la

recherche de marqueurs diagnostics et pronostiques, la stratification des patients ou le repositionnement de médicaments. **L'intégration de l'IMS chez le pathologiste représente d'ailleurs un des enjeux de la prochaine décennie. L'IMS offre également des perspectives intéressantes dans le domaine de la toxicologie mécanistique et réglementaire.**

Cependant, il reste encore plusieurs défis à relever et à inscrire dans la feuille de route :

- **La protéomique spatiale par IMS à la résolution de la cellule unique.** L'imagerie des protéines (notamment les approches bottom-up) reste actuellement limitée à une résolution spatiale d'environ 30 µm. Des développements méthodologiques sont à réaliser pour limiter la délocalisation des peptides issus de la digestion et permettre d'atteindre une résolution à l'échelle de la cellule.
- **L'identification des protéines directement à partir des tissus.** L'IMS directement réalisée sur tissus permettait jusqu'à présent d'obtenir que les protéines majoritaires. Les **nouveaux équipements** mieux adaptés à l'analyse de mélanges complexes représentent une voie pour permettre une identification directe sans nécessité d'échantillonnage des tissus, comme le proposent les approches actuellement utilisées (micro-extraction, LCM...).
- **Le développement des approches d'Immuno-Histo-Chimie (IHC) multiplexes MS** (ex Tag-Mass, MALDI HiPlex IHC). Ces approches d'IMS ciblées présentent un intérêt majeur pour l'imagerie à multiplexe (>100 plex) de cibles (protéines, ARN, miRNA...) à des coûts raisonnables. Ces développements rivaliseront avec les développements réalisés par la société Fluidigm (technologie CyTOF) pour **permettre une imagerie ciblée accessible à tous les laboratoires.**
- **L'Imagerie multimodale.** L'intégration de l'IMS avec d'autres modalités d'imagerie telles que les imageries spectroscopiques (Raman, imagerie hyperspectrale), immunologiques (IHC), médicales (IRM) et autres. **L'intégration des données** multimodales ouvre vers des images augmentées mais soulève des questions d'analyses bioinformatiques pour la coregistration d'images de résolution et nature très différentes qui nécessitent des développements dédiés.



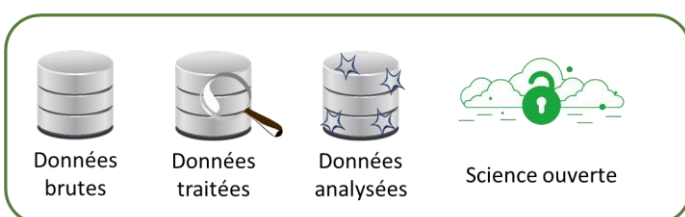
4.5 INFORMATIQUE POUR LA PROTEOMIQUE (GT7).

L'informatique pour la protéomique doit répondre à deux enjeux majeurs. Le premier concerne le traitement et l'analyse des données. Un processus bioinformatique complexe doit en effet être mis en œuvre pour convertir des signaux mesurés par les instruments en données biologiques fiables et informatives (identité et quantité des protéines) puis pour analyser ces données afin de nouvelles connaissances en biologie et santé (biostatistiques, intégration avec d'autres données omiques). Le deuxième enjeu concerne l'explosion de la quantité de données de protéomique générées. Ce phénomène s'explique par deux éléments :

- Les demandes d'analyses protéomiques sont croissantes, avec des échantillons et des plans d'expérience de plus en plus complexes (e.g. métaprotéomique, protéogénomique, pan-protéomique, analyse des peptides natifs non tryptiques, des MPTs non connues a priori, analyse de grandes cohortes d'échantillons, etc.)
- Du fait de l'avancée des technologies, les spectromètres de masse produisent des données de plus en plus massives. Ainsi, le volume de données générées par un spectromètre de masse a été multiplié par 10 en dix ans (jusqu'à 300 Go de données par un jour actuellement contre 30 Go en 2015-2016).

Afin de répondre à ces enjeux, il est indispensable de développer et d'améliorer en continu des logiciels

Informatique pour la protéomique



Défis et actions

- Développer des outils et des méthodes pour améliorer le traitement des données en termes :
 - de rapidité
 - de fiabilité
 - de robustesse
 - de manipulation de gros volumes
 - d'adaptation à de nouvelles modalités d'analyse MS
- Bénéficier de personnel hautement qualifié en informatique, biostatistiques, IA
- Bénéficier d'infrastructures de calculs et de stockage
- Développer l'open science

performants et adaptés à la fois aux évolutions instrumentales et méthodologiques. C'est un point essentiel pour que les plateformes de protéomique françaises restent compétitives et autonomes sur ces aspects dans le contexte international.

Être compétitif implique également d'explorer de nouveaux axes de recherche pour un gain en productivité des chercheurs et ingénieurs et la maximisation de l'expertise sur le fonctionnement des outils. Pour traiter et analyser au mieux les données de spectrométrie de masse, il est également indispensable de développer des collaborations avec des statisticiens, mathématiciens et algorithmiciens, mais aussi avec les constructeurs de spectromètres de masse qui acceptent d'ouvrir le format de leurs données pour en améliorer

le traitement de données. L'arrivée du mode d'acquisition des données de spectrométrie de masse dit « data-independent » couplé à l'intelligence artificielle offre de formidables pistes de développement bioinformatiques qui bénéficieront sans aucun doute de collaborations interdisciplinaires.

Ces développements ne pourront être réalisés sans la présence indispensable sur les plateformes de personnels qualifiés en bioinformatique et bio statistiques (voir section « Moyens humains »).

En termes d'animation de la communauté protéomique française, il est important de favoriser les échanges entre plateformes notamment pour évaluer/comparer les outils bioinformatiques disponibles et partager l'information (cf. initiative EuBIC ProteoBench). L'interaction entre les plateformes protéomiques et d'autres plateformes omiques est également bénéfique afin de développer l'interdisciplinarité indispensable à la mise en œuvre d'approches de biologie intégrative. Par exemple, des actions ont été menées entre les communautés en protéomique et métabolomique via les sociétés fran-

çaises FPS et RFMF et les infrastructures ProFI et MetaboHub (ex : Journées intégratives de Protéomique et Métabolomique, 2018, 2019, 2020). Des actions similaires pourraient être menées avec d'autres communautés, par exemple en transcriptomique.

La science ouverte nécessite la mise à disposition des données protéomiques, notamment pour leur réutilisation. La communauté des protéomiciens bénéficie d'un entrepôt de données reconnu au niveau international, proteomeXchange (<https://www.proteomexchange.org/>), qui permet de déposer des données de spectrométrie de masse brutes et/ou traitées. La mise en œuvre de pratiques de science ouverte requière également l'utilisation de logiciels open-source, de formats standards et le développement d'outils pour enrichir les métadonnées associées aux données brutes et faciliter leur réutilisation (ex : format SDRF <https://www.researchsquare.com/article/rs-2937726/v1>).

Enfin, compte-tenu du nombre croissant de données, il est nécessaire de mettre en place des capacités de stockage et de calcul adaptées. La disponibilité d'un système de cloud pour le traitement et l'analyse des données des plateformes protéomiques françaises serait utile dans le futur pour faire face à l'augmentation des besoins en calcul mais aussi à la mise à disposition d'outils adaptés à notre domaine. Cependant les plateformes protéomiques n'ont pas les ressources pour héberger et assurer la maintenance de tels systèmes. Ces besoins sont donc à rapprocher de l'initiative du MESR pour la consolidation des infrastructures informatiques présentes dans 12 centres de données régionaux. Ces centres seront en capacité de répondre aux besoins très significatifs de la communauté protéomique. Par ailleurs un rapprochement avec une infrastructure telle que l'IFB, en parallèle de la mise à disposition d'informaticiens de proximité (voir section « Moyens humains »), pourrait aider à la mise en place de solutions techniques adaptées en régions (notamment pour le transfert des données).

Relever les défis de l'informatique pour la protéomique permettra de traiter des enjeux sociétaux dans plusieurs domaines tels que la santé (ex : découverte de biomarqueurs et de cibles thérapeutiques, intégration des données pour la médecine personnalisée), l'alimentation (ex : études de l'interaction de l'alimentation avec le microbiote intestinal), ou l'agriculture et l'environnement (ex : développement de nouvelles variétés plus résilientes aux variations environnementales ou nécessitant moins d'intrants). Pour ce faire des moyens humains et instrumentaux seront indispensables.

5 LA FORMATION ET L'ANIMATION

Un meilleur partage des expertises et des connaissances des différentes équipes est souhaitable. Pour répondre à cette attente, les actions suivantes sont proposées :

Coordonner et instiguer des formations. Un ensemble d'actions de formation de grande qualité existent d'ores et déjà (Ecole thématique de Protéomique CNRS, Formations CNRS entreprise, Ateliers Inserm ...). Pour le futur, les objectifs seront à la fois d'aller vers une meilleure coordination des actions de formation entre les différents acteurs et de proposer un contenu adapté aux besoins des opérateurs des plateformes, notamment dans le domaine du traitement des données. Afin de pouvoir s'inscrire dans la durée, ces efforts nécessiteront un soutien financier pluriannuel des tutelles.

Favoriser la constitution et le développement de réseaux thématiques (e.g. Protéomique clinique, Protéome Vert, Protéomique structurale). Certains de ces réseaux existent ; ils jouent un rôle important pour le développement de l'expertise des personnels en permettant à chacun de bénéficier d'échanges sur les aspects techniques et scientifiques propres à son domaine. Pour que de tels réseaux continuent à se développer, des moyens, modestes mais pérennes, sont indispensables.

Communiquer auprès des utilisateurs potentiels des plateformes protéomiques et les former. Le succès des projets scientifiques passe aussi par la connaissance fine des possibilités des stratégies protéomiques par les experts mais aussi par les porteurs de projets qui sollicitent les plateformes. Pour que les données générées répondent aux questions scientifiques posées, une action de communication continue sur les développements de pointe en protéomique doit être proposée, via par exemple l'organisation de journées d'information par et pour les utilisateurs.

6 MOYENS HUMAINS

L'expertise des équipes protéomiques françaises doit être maintenue, voire renforcée. Cela passe, *a minima*, par le recrutement d'un nombre de personnels permettant de garder des effectifs stables dans le domaine de la protéomique au niveau national, qu'il s'agisse de chargés de recherche, d'ingénieurs ou de techniciens. En ce qui concerne les recrutements et affectations des ingénieurs et techniciens, ceux-ci devraient être le fruit d'une concertation entre les tutelles et décidés après évaluation des structures, selon des critères objectifs de service rendu à la communauté et de participation à une R&D visible.

Les défis mentionnés ci-dessus nécessitent une forte expertise qui peut être longue à acquérir et qui est indispensable lorsqu'il s'agit de développer de nouvelles méthodes. Ainsi le savoir-faire et les compétences des personnels formés sur des approches protéomiques innovantes revêtent un aspect stratégique primordial et requièrent la pérennisation de certains postes.

Il est à noter le cas particulier du financement du personnel ayant des compétences en informatique, bioinformatique et analyse statistique pour lequel il existe des difficultés notables de recrutement liées au moindre niveau d'attractivité par rapport au secteur privé ou d'autres laboratoires situés à l'international. Pour ce type d'emploi, plusieurs pistes d'amélioration existent :

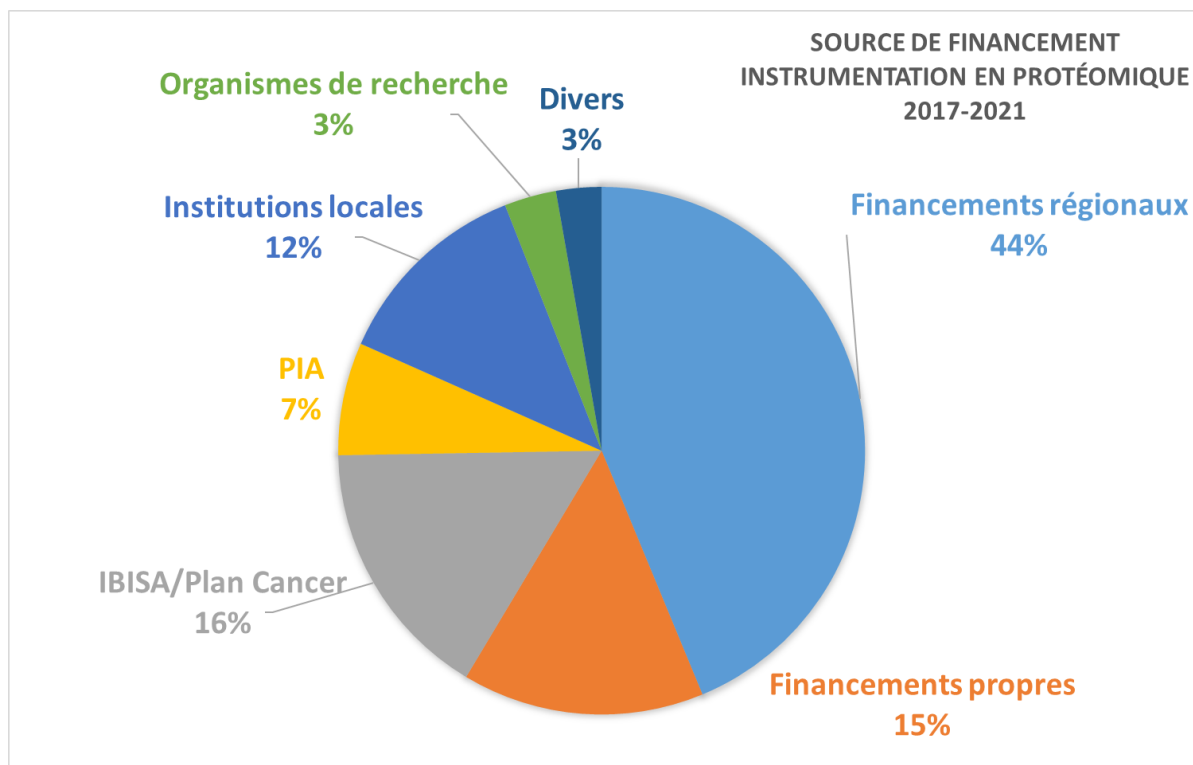
- Renforcer le niveau de formation universitaire en IA appliquée à la biologie et améliorer l'attractivité de la protéomique
- Former les bio informaticiens impliqués dans le développement d'outils pour la protéomique à l'utilisation de l'IA.
- Organiser des formations *ad hoc* pour le personnel des plateformes (écoles thématiques, ateliers, etc.). Echanger également sur les bonnes pratiques liées à l'analyse de données

7 MAINTIEN D'UN PARC INSTRUMENTAL PERFORMANT

Le maintien du parc instrumental à un haut niveau de performance (spectromètres de masse, robots etc.) est nécessaire afin d'assurer la qualité des données générées ainsi que la profondeur des résultats délivrés. Plus généralement, la compétitivité de la France au sein de la communauté protéomique internationale est liée à notre capacité à lever des fonds pour acheter des spectromètres de masse de dernière génération. Deux problématiques entrent en jeu : l'achat des instruments et leur maintenance.

7.1 ETAT DES LIEUX : INVESTISSEMENTS 2017-2021

Sur les 5 dernières années, environ 25 M€ ont été investis dans l'achat de spectromètres de masse, d'appareils de chromatographie liquide et de robots, soit un investissement d'environ 5 M€/an pour toute la communauté protéomique française.

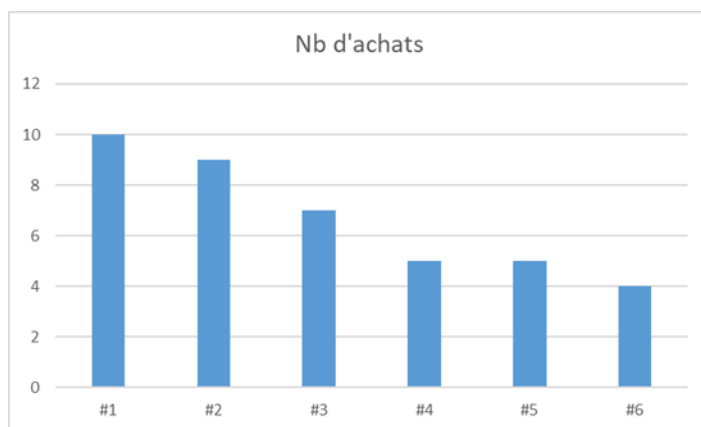


Comme lors du précédent sondage (réalisé en 2018 sur la période 2000-2017), une grande majorité des fonds provient de financements gérés par les régions (CPER, FEDER, autres financements régionaux ; 40-45 %), avec des différences marquées de financement sur le territoire national.

7.2 ACHAT DES EQUIPEMENTS.

Les analyses en spectrométrie de masse reposent sur des appareils de plus en plus performants mais de plus en plus onéreux (0.5 à 1 M€ pour un couplage LC-MS). Compte tenu des évolutions du marché des instruments de spectrométrie de masse, une augmentation du prix des instruments a été constatée ces dernières années et d'autres augmentations sont encore prévisibles dans le futur, notamment avec la mise sur le marché, en 2023, d'instruments présentant des performances augmentées et inégalées (ex Astral de ThermoFisher Scientific ou TimsTOF Ultra de Bruker). La France a pris du retard sur d'autres pays européens (ex UK, Allemagne, Pays-Bas, Suède) en termes d'équipements de pointe. Par exemple, début 2024, le programme britannique de recherche et innovation (UKRI) a financé l'infrastructure nationale Critical Mass UK (C-MASS) à hauteur de 49.3 M£ (~ 58M€). C-MASS intègre les capacités du Royaume-Uni en matière de spectrométrie de masse pour permettre un criblage à grande échelle d'échantillons ainsi qu'un accès et un partage accélérés des données (<https://www.ukri.org/news/major-research-and-innovation-infrastructure-investment-announced/>; <https://www.chromatographyonline.com/view/mass-spectrometry-infrastructure-boosted-49m-ukri-investment> ; https://www.bmss.org.uk/media/resources/Presentation_BMSS42.pdf). L'investissement au Royaume Uni est en ligne avec un précédent rapport de l'EPSRC en 2016 qui indiquait l'augmentation de + 40% de financement pour maintenir un parc instrumental académique au plus haut niveau (<https://www.epsrc.ac.uk/files/research/massspectrometryroadmap/>). Nous avons pu noter

une telle augmentation ces dernières années. De plus des informations provenant de constructeurs d'appareils de spectrométrie de masse montrent que la France investit environ 2 à 3 fois moins que l'Allemagne dans le domaine de la protéomique. Avec un investissement annuel d'environ 5 M€, la France a du retard par rapport aux pays européens leaders du domaine et un investissement conséquent sera nécessaire dans le futur, pour que la France puisse relever certains défis dans les domaines de la biologie, de la santé et de l'agriculture. **A l'heure actuelle, nous estimons que la France devrait investir au moins 12 M€/an** pour être compétitive au niveau international. Ceci devrait permettre à la fois l'acquisition d'équipements de pointe pour assurer l'innovation (unités instrumentales LC-MS à 1 – 1.3 M€) mais également la jouvence d'instruments obsolètes en favorisant l'acquisition d'instruments moins onéreux, mais néanmoins performants, dans le contexte d'analyses de « routine » (unités fonctionnelles LC-MS à 500 – 700 k€). Il est également à noter que les achats d'instruments nécessitent d'obtenir de nombreux co-financements, tâche fastidieuse et chronophage et requérant des acrobaties administratives (ex quand la gestion des fonds est effectuée par différentes tutelles). Ainsi, dans 75% des achats (40 achats répertoriés au total), ceux-ci ont nécessité de 2 à 6 sources de financements différents. Ces 75% d'achats correspondent à 73 % du volume financier total.



En abscisse : le nombre de co-financement nécessaire aux achats de spectromètres de masse

7.3 MAINTENANCE DES EQUIPEMENTS.

Le coût de la maintenance des équipements a également fortement augmenté ces dernières années et devient de plus en plus difficile à supporter. A titre d'exemple, le coût de la maintenance d'un instrument de même type a augmenté de 50% en 4 ans. La maintenance est pourtant indispensable pour garantir le bon fonctionnement des équipements et donc la qualité des données générées. Or, le recul des dernières années montre que la facturation des activités de service à la communauté ne peut pas couvrir tous les frais de maintenance et de fonctionnement d'une plateforme (hors frais de personnel), tout en gardant un reliquat pour cofinancer des instruments ou recruter du personnel en CDD.

Les extensions de garantie, payées lors de l'achat des instruments, sont moins onéreuses que des contrats de maintenance mis en place a posteriori. Il serait ainsi utile que des facilités soient accordées aux plateformes protéomiques (ex : co-financement par différentes tutelles, basculement des frais de fonctionnement de certains contrats, conventions de reversement simplifiées) pour que les plateformes protéomiques puissent financer ces extensions de garantie plus facilement.

Dans d'autres pays européens, des plateformes protéomiques peuvent louer des instruments au lieu de les acheter. Les avantages de cette solution sont de pouvoir bénéficier d'instrumentation de pointe continuellement et de payer une location dont le financement peut être assuré par des lignes budgétaires de type « fonctionnement ». Cette alternative à l'achat mériterait une mise en œuvre possible au niveau de nos institutions.

8 INNOVATION & LIEN AVEC L'INDUSTRIE— GT8

L'innovation issue des plateformes est centrale pour l'écosystème des plateformes protéomiques françaises. C'est l'innovation qui permet d'assurer le développement, l'aura, le positionnement international ainsi que l'impact socio-économique des plateformes. L'innovation se traduit par nos réalisations en R&D (~20% des publications, applications via des prestations de service) mais également via la valorisation industrielle (brevets, création de start-up). Les éléments mentionnés dans la section « Indicateurs » montre le dynamisme des plateformes françaises en termes d'innovation. Cependant, la valorisation de certaines innovations se heurte à deux problématiques que sont le financement de l'amorçage et les besoins RH, problématiques renforcées lorsqu'il s'agit de la création d'une start-up. De l'idée générée à sa concrétisation factuelle permettant sa prématuration, il manque à l'heure actuelle, des fonds d'amorçage plus conséquents. Ceux-ci permettraient *via* l'intégration d'un personnel dédié, un passage plus aisé de la conceptualisation de l'idée à l'acquisition de premiers résultats (TRL 3-4, « la vallée de la mort »). Ces fonds dédiés permettraient de promouvoir plus facilement l'innovation directement liée aux plateformes et non uniquement aux laboratoires de recherche dont celles-ci sont issues. En effet, les plateformes ont également des missions de recherche et de formation et c'est au travers de ces missions de recherche que cette innovation se situe. Cette activité de R&D et sa valorisation sont un marqueur de positionnement à un niveau d'excellence. Il apparaît donc primordial de soutenir et d'encourager l'innovation au sein des plateformes par des fonds d'amorçage suffisamment dotés. Par exemple il pourrait être intéressant de proposer la mise en place de demandes de subventions, au fil de l'eau, pour une somme forfaitaire de 50 k€ incluant le financement de personnel. Les modalités de sélections seraient à préciser ultérieurement. Le nombre de demandes de dépôts de brevets, de créations de spin-off ainsi que les activités de transfert technologiques fourniraient les indicateurs permettant d'apprécier l'utilité de ce fond d'amorçage.

"Progress in science depends on new techniques, new discoveries and new ideas, probably in that order." -Sydney Brenner (Prix Nobel 2002 de Physiologie et Médecine)

9 ANNEXES

9.1 ABREVIATIONS ET LIENS INTERNET UTILES

9.1.1 Abréviations :

EuPA: European Proteomic Association <https://eupa.org>

FPS: French Proteomics Society <https://www.french-proteomics-society.fr/>

HPP: Human Proteome Project <https://www.hupo.org/human-proteome-project>

HUPO: Human Proteome Organization <https://www.hupo.org>

IBISA : : Infrastructures en Biologie, Santé et Agronomie <https://www.ibisa.net/>

IFB : Institut Français de Bioinformatique <https://www.france-bioinformatique.fr/>

IMS : imagerie par spectrométrie de masse

INBS : Infrastructures Nationales en Biologie et Santé

InPPO : International Plant Proteomic Organization <https://inppo2.univie.ac.at/>

MPT : modification post-traductionnelle

MS : Mass spectrometry

ProFI : Proteomics French Infrastructure <https://www.profi-proteomics.fr/>

SFSM : Société Française de Spectrométrie de masse <https://www.sfsm.fr/>

9.1.2 Autres liens utiles

<https://www.biogenouest.org>

<https://www.genotoul.fr/>

9.2 LISTE DES PLATEFORMES PROTEOMIQUES LABELISEES IBISA

<https://www.ibisa.net/plateformes/index.php?sor=0%7CD&srch=&dom%5B%5D=Prot%E9omique#resultats>



En bleu : ProFI-CORE, En orange : ProFI-PA

Nom de la plateforme IBISA	Acronyme	Ville	Mots clé IBISA
Bordeaux Protéome		BORDEAUX	Protéomique
Grenoble Proteomics		GRENOBLE	Protéomique
Marseille protéomique	MaP	MARSEILLE	Protéomique
Metabolome-IDF		GIF-SUR-YVETTE	Bioinformatique, bases de données, Métabolomique, exposome, Protéomique
Molecular organization to in vivo imaging	MO2VING	ORLÉANS	Biologie structurale, biophysique, biochimie, Imagerie cellulaire, Imagerie in vivo, radiobiologie, Métabolomique, exposome, Protéomique
OrganOmics		VILLENEUVE-D'ASCQ	Nouvelles thérapies, vectorisation, cellules souches, organoïdes, Protéomique, Autres
Pasteur Proteomics		PARIS	Protéomique
PISSARO		MONT-SAINT-AIGNAN	Protéomique
Plateforme d'analyse protéomique de Paris Sud-Ouest	PAPPSO	GIF-SUR-YVETTE	Protéomique
Plateforme d'exploration du métabolisme	PFEM	SAINT-GENÈS-CHAMPANELLE	Bioinformatique, bases de données, Métabolomique, exposome, Protéomique
Plateforme post-génomique de la Pitié-Salpêtrière	P3S	PARIS	Génomique, transcriptomique, Protéomique
Plateforme protéomique Necker	PPM	PARIS	Protéomique
Plateforme protéomique Strasbourg Grand Est	PSGE	STRASBOURG	Bioinformatique, bases de données, Biologie structurale, biophysique, biochimie, Protéomique
Pôle protéome de Montpellier	PPM	MONTPELLIER	Bioinformatique, bases de données, Protéomique
ProGénoMix		BAGNOLS-SUR-CÈZE	Bioinformatique, bases de données, Génomique, transcriptomique, Protéomique, Autres
Protein science facility	PSF	LYON	Biologie structurale, biophysique, biochimie, Protéomique

Proteom'IC		PARIS	Protéomique
Protéomes et images	Protim	RENNES	Métabolomique, exposome, Protéomique
Proteomics@PSL		PARIS	Protéomique
Protéomique Toulouse	ProteToul	TOULOUSE	Protéomique
Protéomique-Gif		GIF-SUR-YVETTE	Animalerie, exploration fonctionnelle, Protéomique
ProtéoSeine@IJM		PARIS	Protéomique
We-Met		TOULOUSE	Biologie structurale, biophysique, biochimie, Protéomique, Autres

9.3 PARTICIPANTS AUX GROUPES DE TRAVAIL

Coordination de l'écriture du document : C. Carapito, M. Ferro, C. Pineau, J. Vinh

Groupe de travail	Thématique	Participants
GT1	Indicateurs	M. Ferro, C. Guerrera, O. Schiltz, M. Seveno
GT2	Structuration de la communauté	J. Armengaud, E. Com, M. Ferro, EF Gautier, J. Lemoine
GT3	Protéomique quantitative	L. Camoin, C. Carapito, S. Chardonnet, S. Claverol, Y. Couté, E.F. Gautier, A. Gonzalez, C. Guerrera, C. Pionneau, M. Matondo, V. Redeker, M. Salzet, C. Tokarski,
GT4	Modifications post-traductionnelles	B. Alpha-Bazin, G. Chiapetta, EF Gautier, A. Page, D. Pflieger, J. Vialaret
GT5	Protéomique structurale	Y. Couté, C. Bechara, J. Chamot-Rooke, O. Hernandez, J. Marcoux, S. Cianférani, V. Redeker
GT6	Imagerie MS	N. Desbenoit, I. Fournier, C. Pineau

GT7	Informatique pour la protéomique	J. Armengaud, M. Blein-Nicolas, D. Bouyssié, C. Bruley, C. Carapito, C. Guerrera, C. Rolando
GT8	Valorisation	J. Chamot-Rooke, S. Cianferani, M. Ferro , J. Lemoine, M. Salzet