

Étude Brain Health

FICHE THÉMATIQUE 20-21

LES MODÈLES PRÉ-CLINIQUES

Modèles Animaux et In vitro

L'objectif des fiches thématiques est de fournir pour chaque pathologie étudiée des chiffres-clés en termes de publications scientifiques et d'essais cliniques réalisés. Elles fournissent également des données de positionnement par rapport aux autres pays, notamment les pays européens.

En synthèse

Parmi les étapes clés du développement d'un médicament, la phase préclinique permet d'évaluer une molécule sur des cellules en culture (in vitro) et chez l'animal (in vivo). La phase clinique permet ensuite de passer chez l'homme, pour tester la molécule chez des personnes saines puis évaluer sa sécurité et son intérêt chez des malades.

Les essais pré-cliniques permettent d'obtenir les éléments d'information dont la connaissance est jugée nécessaire préalablement à la mise en œuvre d'une première administration chez l'homme. Outre des données analytiques et galéniques qui seront regroupées dans le dossier pharmaceutique du dossier d'AMM (autorisation de mise sur le marché), ce sont les pré-requis toxicologiques et pharmacologiques qui sont recherchés.

Lors de son évaluation préclinique, la molécule d'intérêt est testée sur trois espèces différentes, dont un rongeur. Les données étudiées sont d'ordre pharmacologique, pharmacocinétique et toxicologique : mécanisme d'action, vitesse de diffusion dans l'organisme, distribution de la molécule dans les tissus, dose active, mode de transformation et d'élimination par l'organisme, devenir du composé et impact environnemental, toxicité... Toutes ces données sont obligatoires pour constituer le dossier de demande de commercialisation. En outre, cette étape permet d'estimer la dose à administrer chez l'homme, à partir de la dose sans effet toxique chez l'animal convertie en équivalent-homme. De gros efforts ont été entrepris depuis les années 80 pour limiter le recours aux animaux et améliorer leurs conditions de traitement. Entre 1984 et 1999, le nombre d'animaux utilisés pour le développement de médicaments a diminué de moitié et reste stable depuis. De nouveaux modèles de cellules en culture, ou encore des programmes informatiques de simulations d'effets thérapeutiques sur des cibles données, permettront de réduire encore le recours aux animaux dans les années à venir ou de renoncer à certaines pratiques invasives. Néanmoins, l'expérimentation animale sur des organismes vivants et entiers reste incontournable avant de passer chez l'homme.



Experts ayant contribué à la fiche

Erwan BEZARD - Université de Bordeaux, CNRS

Xavier DECLEVES - Université Paris Cité, INSERM, CNRS

Philippe HANTRAYE - Université de Paris-Saclay, CEA, CNRS, INSERM

Yann HÉRAULT - Université de Strasbourg, CNRS



Directrice - Marie LANG

Cellule bibliométrie - Patrick DEVOS, Vincent AKIKI

Cellule communication - Christophe CHAZELLE



Retrouvez l'ensemble de l'étude Brain Health sur le **site du CNCR**



I Publications scientifiques

Cette partie fournit les indicateurs de production scientifique, sur la période 2002-2021, par année et par période de 5 ans.

A Nombre de publications

Au niveau mondial, sur la période 2002-2021, on identifie dans le Web of Science, 703 204 publications relatives à cette thématique, 26 864 en 2002 versus 40 141 en 2021, soit une multiplication par 1.5 en 20 ans.

Le **Tableau 1** fournit l'évolution des 20 pays les plus contributifs à cette thématique sur la période analysée.

Pays	Total	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
World	703 204	26864	28047	28540	29233	30117	31016	32497	32967	34063	35948	38181	38899	38312	39029	38503	39117	39173	41011	41546	40141
EU28	232 357	9680	9965	10028	10151	10674	10695	11063	11223	11515	11978	12575	12895	12340	12586	12518	12597	12319	12612	12739	12204
USA	295 444	12289	12837	13264	13558	13650	14156	14599	14654	14839	16014	16547	16110	15726	15655	15545	15319	15306	15594	15397	14385
China	79 977	433	552	713	904	1116	1455	1860	2212	2593	3027	3922	4604	5220	5794	6160	6623	7172	8233	8696	8688
Japan	60 746	3186	3320	3303	3118	3072	3100	3212	3083	3121	3092	3159	3130	2895	2952	2738	2942	2875	2820	2867	2761
Germany	57 278	2161	2251	2372	2356	2551	2525	2642	2675	2786	2923	3190	3244	3129	3182	3230	3244	3101	3232	3285	3199
UK	53 487	2215	2321	2251	2302	2342	2450	2466	2609	2634	2699	2871	2867	2731	2895	2960	3001	2995	3006	3008	2864
Canada	39 520	1470	1544	1590	1692	1795	1864	1959	1973	2053	2072	2148	2226	2122	2155	2089	2168	2172	2179	2196	2053
France	35 183	1567	1627	1614	1592	1622	1683	1677	1702	1672	1794	1893	1963	1752	1889	1887	1926	1799	1830	1909	1785
Italy	30 993	1138	1171	1231	1201	1357	1385	1466	1458	1488	1618	1675	1738	1689	1678	1689	1764	1734	1815	1923	1775
Spain	23 416	813	810	789	840	922	952	1007	1030	1172	1286	1372	1365	1276	1347	1320	1456	1368	1406	1446	1439
Australia	22 227	653	730	752	735	764	859	921	980	1007	1091	1164	1327	1351	1308	1416	1485	1400	1523	1442	1319
Brazil	21 252	486	520	580	655	691	756	855	886	1001	1053	1230	1282	1259	1322	1302	1454	1427	1513	1577	1403
South Korea	18 860	389	490	527	591	621	681	747	771	955	954	1130	1156	1147	1204	1235	1236	1221	1246	1311	1248
Netherlands	16 667	598	613	637	661	717	656	716	729	816	841	980	944	977	995	953	956	939	1011	928	1000
Switzerland	15 716	604	545	607	608	675	717	687	746	711	801	819	863	921	877	905	922	923	937	928	920
Sweden	14 880	679	665	696	732	672	739	683	683	734	725	762	834	757	799	784	782	768	775	803	808
India	11 433	208	232	190	263	313	353	419	483	539	566	685	667	708	692	780	829	850	842	883	931
Taiwan	9 162	241	270	305	330	315	360	413	415	479	505	507	522	527	578	567	536	515	594	605	578
Belgium	9 042	284	334	319	365	375	361	373	373	401	479	484	567	485	584	573	535	518	587	540	505
Israel	8 912	354	362	377	357	417	405	424	421	438	423	493	474	462	508	535	491	423	534	527	487
Poland	8 642	335	336	304	330	395	325	353	361	347	383	390	447	459	505	554	525	521	539	596	637

Tableau 1 – Évolution des 20 pays les plus contributifs, EU28 en vert

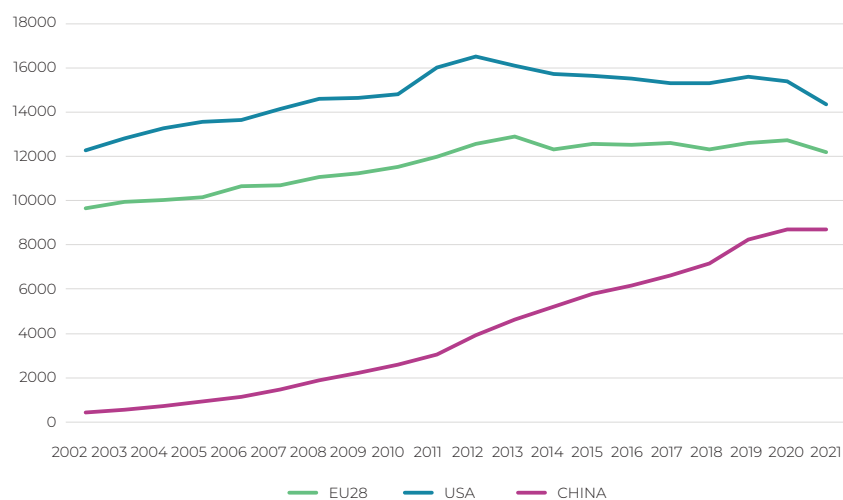


Figure 1 – Évolution des USA, de l'Europe (EU28) et de la Chine

La **Figure 1** montre l'évolution de la production scientifique des USA, de l'Europe (EU28) et de la Chine. Les productions respectives de l'Europe et des USA sont relativement stables au cours du temps avec un écart constant. La production de la Chine croît de manière très rapide mais reste encore en deçà de celles de l'Europe et des USA. Avec 8 688 publications en 2021, la Chine se classe au deuxième rang mondial, derrière les USA.

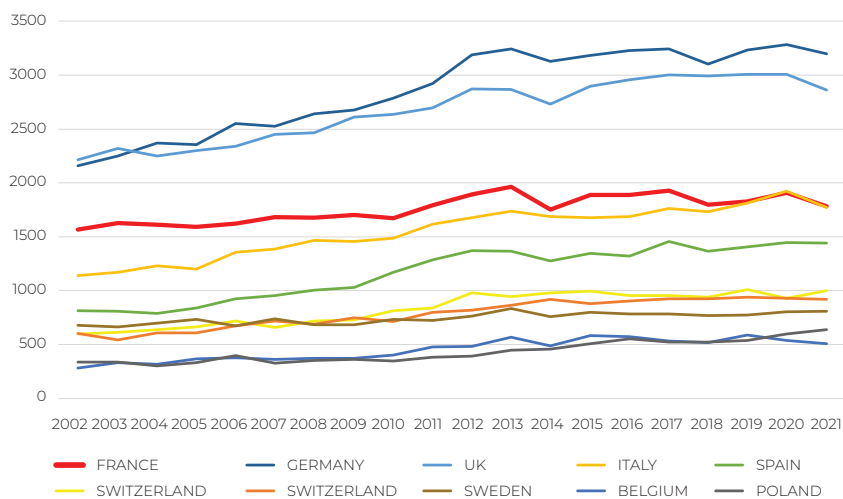


Figure 2 – Contributions des pays européens

Pays	Total 2002-2021	P1 : 2002-2006			P2 : 2007-2011			P3 : 2012-2016			P4 : 2017-2021			Ratio : P4 / P1
		Nb Pubs	Part	Rang	Nb Pubs	Part	Rang	Nb Pubs	Part	Rang	Nb Pubs	Part	Rang	
World	703 204	142 801			166 491			192 924			200 988			1.4
EU28	232 357	50 498	35.4		56 474	33.9		62 914	32.6		62 471	31.1		1.2
USA	295 444	65598	45.9	1	74262	44.6	1	79583	41.3	1	76001	37.8	1	1.2
China	79 977	3718	2.6	9	11147	6.7	5	25700	13.3	2	39412	19.6	2	10.6
Japan	60 746	15999	11.2	2	15608	9.4	2	14874	7.7	4	14265	7.1	5	0.9
Germany	57 278	11691	8.2	3	13551	8.1	3	15975	8.3	3	16061	8.0	3	1.4
UK	53 487	11431	8.0	4	12858	7.7	4	14324	7.4	5	14874	7.4	4	1.3
Canada	39 520	8091	5.7	5	9921	6.0	6	10740	5.6	6	10768	5.4	6	1.3
France	35 183	8022	5.6	6	8528	5.1	7	9384	4.9	7	9249	4.6	7	1.2
Italy	30 993	6098	4.3	7	7415	4.5	8	8469	4.4	8	9011	4.5	8	1.5
Spain	23 416	4174	2.9	8	5447	3.3	9	6680	3.5	9	7115	3.5	11	1.7
Australia	22 227	3634	2.5	10	4858	2.9	10	6566	3.4	10	7169	3.6	10	2.0
Brazil	21 252	2932	2.1	14	4551	2.7	11	6395	3.3	11	7374	3.7	9	2.5
South Korea	18 860	2618	1.8	15	4108	2.5	12	5872	3.0	12	6262	3.1	12	2.4
Netherlands	16 667	3226	2.3	12	3758	2.3	13	4849	2.5	13	4834	2.4	13	1.5
Switzerland	15 716	3039	2.1	13	3662	2.2	14	4385	2.3	14	4630	2.3	14	1.5
Sweden	14 880	3444	2.4	11	3564	2.1	15	3936	2.0	15	3936	2.0	16	1.1
India	11 433	1206	0.8	23	2360	1.4	16	3532	1.8	16	4335	2.2	15	3.6
Taiwan	9 162	1461	1.0	19	2172	1.3	17	2701	1.4	17	2828	1.4	18	1.9
Belgium	9 042	1677	1.2	18	1987	1.2	19	2693	1.4	18	2685	1.3	20	1.6
Israel	8 912	1867	1.3	16	2111	1.3	18	2472	1.3	19	2462	1.2	23	1.3
Poland	8 642	1700	1.2	17	1769	1.1	20	2355	1.2	20	2818	1.4	19	1.7

Tableau 2 – Évolution, par pays et par période, des parts de marché et rangs mondiaux

En 20 ans, la France est passée du 6^e rang mondial au 7^e rang, notamment à cause de la progression de la Chine. La part mondiale de la France a continuellement baissé, passant de 5.6 % à 4.8 %. Son nombre de publications dans cette thématique a peu augmenté (facteur 1.2), alors qu'on observe une augmentation mondiale de 1.4 et européenne de 1.2. Au niveau mondial, forte augmentation de la Chine (10.6), de l'Inde (3.6), du Brésil (2.5) ou de la Corée du Sud (2.4). En Europe, progression de l'Espagne (1.7) et de l'Italie (1.5), qui augmentent leurs parts de marché mondial entre la première et la dernière période.

La Figure 2 fournit l'évolution de la production scientifique des 10 pays européens les plus contributeurs. En tête de liste, l'Allemagne et le Royaume-Uni qui se démarquent nettement, puis l'Italie et la France, l'Italie ayant rejoint la France à partir de 2020. À noter le positionnement de l'Espagne qui se rapproche de la France et de l'Italie. Ensuite, les Pays-Bas, la Suède, la Suisse, puis la Pologne et la Belgique.

Avec 1 745 publications en 2021, la France se place au 3^e rang européen, à égalité avec l'Italie, et au 7^e rang mondial.

Le Tableau 2 fournit, par période de 5 ans et pour les principaux pays, le nombre de publications, la part mondiale ainsi que le rang.

B Indices de citations

En complément des indicateurs de volumétrie, il est important de regarder l'impact, en termes de citations, des publications réalisées. Le **Tableau 3** fournit trois indicateurs classiques : l'ICN, le Top1% et le Top10% (voir fiche Méthodologie).

Pays	Total	P1 : 2002-2006			P2 : 2007-2011			P3 : 2012-2016			P4 : 2017-2021		
		ICN	Top1%	Top10%	ICN	Top1%	Top10%	ICN	Top1%	Top10%	ICN	Top1%	Top10%
World	703 204	1.13	1.36	13.2	1.18	1.34	14.0	1.19	1.42	14.1	1.19	1.44	14.0
EU28	232 357	1.12	1.33	13.2	1.22	1.39	15.1	1.31	1.78	16.5	1.30	1.78	15.9
USA	295 444	1.40	2.09	17.8	1.45	2.05	18.8	1.47	2.30	18.9	1.46	2.42	18.6
China	79 977	0.80	0.78	7.4	0.92	0.57	9.6	1.06	0.94	11.9	1.26	1.58	16.1
Japan	60 746	0.90	0.78	9.2	0.97	0.86	9.8	1.00	1.10	10.6	1.01	1.00	10.5
Germany	57 278	1.25	1.68	15.7	1.36	1.73	17.8	1.46	2.20	18.5	1.46	2.33	18.3
UK	53 487	1.39	2.05	18.2	1.46	1.98	19.8	1.60	2.76	21.6	1.61	2.67	22.0
Canada	39 520	1.25	1.73	15.1	1.27	1.58	16.2	1.34	1.72	16.1	1.34	2.10	16.9
France	35 183	1.11	1.17	13.2	1.27	1.29	16.1	1.41	1.98	18.0	1.36	1.79	17.1
Italy	30 993	1.15	1.54	12.6	1.26	1.46	15.3	1.34	1.57	17.1	1.35	1.60	17.4
Spain	23 416	0.95	1.05	9.9	1.12	1.19	13.5	1.36	1.98	17.2	1.27	1.66	15.5
Australia	22 227	1.10	1.24	12.4	1.25	1.38	15.4	1.39	2.03	17.1	1.37	1.99	17.0
Brazil	21 252	0.74	0.51	5.8	0.84	0.59	7.4	0.94	0.67	8.9	0.94	0.84	8.6
South Korea	18 860	0.81	0.42	7.8	0.99	0.85	10.7	1.07	1.11	11.6	1.15	1.29	12.8
Netherlands	16 667	1.27	1.80	16.4	1.43	2.32	18.8	1.62	2.52	22.1	1.61	2.81	21.8
Switzerland	15 716	1.55	2.70	20.8	1.63	2.79	22.6	1.84	3.74	24.7	1.75	3.61	23.4
Sweden	14 880	1.14	1.31	13.7	1.30	1.60	16.1	1.63	2.77	19.1	1.60	3.20	19.2
India	11 433	0.85	0.41	8.8	0.94	0.51	10.0	1.02	0.74	11.6	1.06	0.74	12.1
Taiwan	9 162	0.83	0.48	7.0	0.94	0.64	9.3	1.03	0.52	10.8	0.97	0.53	10.2
Belgium	9 042	1.24	1.61	15.4	1.31	1.51	17.1	1.47	1.97	19.5	1.74	3.28	20.7
Israel	8 912	1.21	1.34	15.5	1.31	1.85	16.4	1.41	2.31	15.4	1.56	2.72	19.7
Poland	8 642	0.64	0.53	5.0	0.79	0.40	7.1	0.93	0.81	9.1	1.01	0.92	9.2

Tableau 3 – Évolution, par pays et par période, des indicateurs d'impact

Globalement, la France affiche des indicateurs d'impact ayant des valeurs proches des valeurs européennes et légèrement supérieures aux valeurs mondiales. A noter les bonnes performances de quelques pays européens, notamment le Royaume-Uni, les Pays-Bas, la Suède et la Belgique. A noter, contrairement à la Chine qui affiche maintenant des indicateurs d'impact proches de la moyenne, les faibles valeurs des indicateurs du Japon, du Brésil, de l'Inde ou de Taiwan, pays ayant fortement progressé en volume mais avec des indicateurs d'impacts faibles.

C Principales institutions contributrices

En Europe, parmi les institutions ayant les plus fortes contributions, on retrouve l'Université et l'University College de Londres. Ensuite l'Institut Karolinska en Suède, l'Université de Cambridge, l'Université Paris Cité, Sorbonne Université et Paris-Saclay en France, puis l'Université Libre de Berlin en Allemagne.

On note également un fort positionnement de l'Inserm et du CNRS en France (premier et second rangs européens), ainsi que d'autres structures nationales de recherche : Max Planck Institute et Helmholtz Association en Allemagne, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) en Espagne ou Consiglio Nazionale delle Ricerche en Italie.

En France, on retrouve les universités parisiennes et l'AP-HP, suivies des universités d'Aix-Marseille, de Bordeaux ou de Strasbourg.

D Réseaux de collaboration

Ces analyses ont pour objectif d'identifier les chercheurs les plus actifs dans un domaine de recherche et de cartographier les collaborations entre ces chercheurs. Plus un point est gros, plus le nombre de publications du chercheur est élevé et plus 2 points sont proches, plus ces chercheurs publient ensemble. 2 cartographies ont été réalisées.

1. Une cartographie réalisée au niveau européen, sur la base des publications 2017-2021 et classées parmi les 10 % les plus citées au niveau mondial.

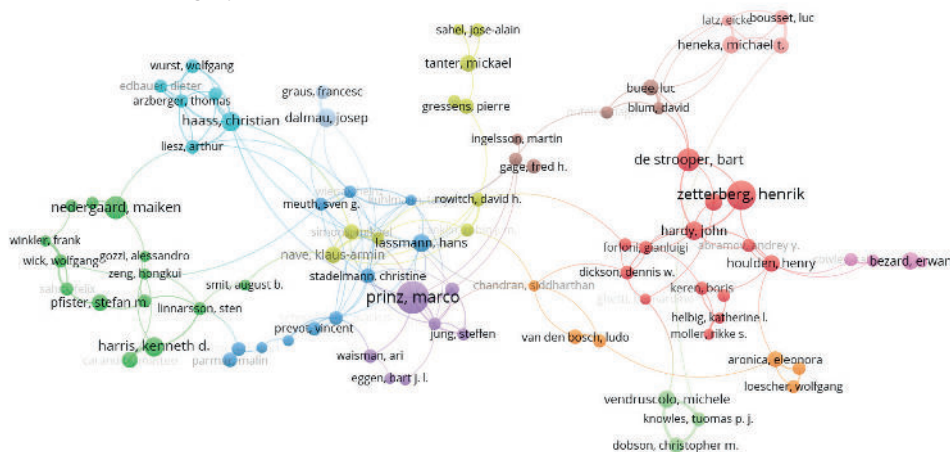


Figure 3 – Cartographie des chercheurs européens publiant dans le Top10%

Cette cartographie permet d'identifier les leaders européens et d'identifier de potentielles collaborations dans le cadre du montage d'un projet. Parmi les leaders européens, nous pouvons citer :

- **Marco PRINZ** (Université de Fribourg, Allemagne)
- **Henrik ZETTERBERG** (Université de Göteborg, Suède)
- **Bart DE STROOPER** (KU Leuven, Belgique)
- **Maiken NEDERGAARD** (Université de Copenhague, Danemark)
- **Christian HAASS** (Ludwig-Maximilians-University, Munich, Allemagne)

Plusieurs chercheurs français dans les Top10% européens :

- **Erwan BEZARD** (Université de Bordeaux, CNRS)
- **David BLUM** et **Luc BUÉE** (Université de Lille, Inserm)
- **Pierre GRESENS** (Université Paris Cité, Inserm)
- **Mickael TANTER** (Université PSL, CNRS)
- **José-Alain SAHEL** (Sorbonne Université, Inserm, CNRS)

2. Une cartographie réalisée au niveau français, sur la base des publications 2017-2021 et pour lesquelles un auteur français est Corresponding Author.

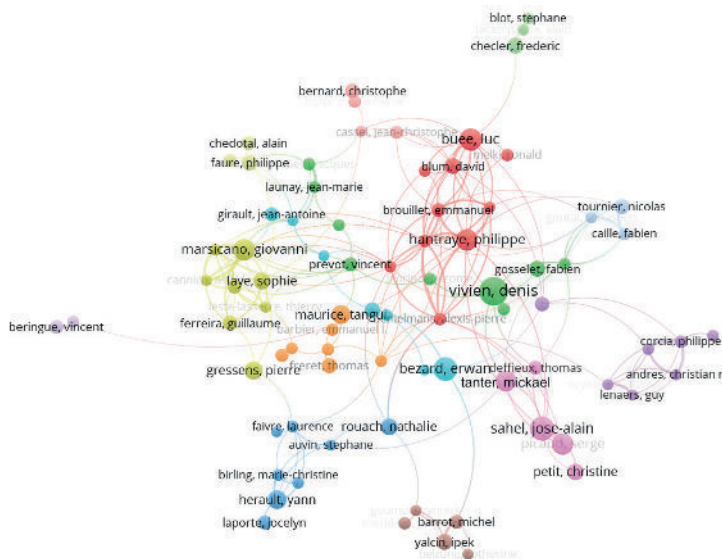


Figure 4 – Cartographie des chercheurs français (articles avec adresse française en Corresponding Author)

Cette cartographie permet d'identifier les équipes françaises publiant sur la thématique. Elle permet également de disposer d'information pour la recherche de collaborations. On retrouve sur cette carte les principaux experts de la recherche sur cette thématique :

- **Denis VIVIEN** (Caen)
- **José-Alain SAHEL** (Paris)
- **Erwan BEZARD** (Bordeaux)
- **Philippe HANTRAYE** (Paris)
- **Giovanni MARSICANO** (Bordeaux)
- **Luc BUÉE** et **David BLUM** (Lille)
- **Yann HÉRAULT** (Strasbourg)
- **Mickael TANTER** (Paris)
- **Tanguy MAURICE** (Montpellier)
- **Pierre GRESENS** (Paris)

E Analyse des Citations Topics

La classification « Citations Topics » est une classification des publications réalisée à l'aide d'un algorithme développé par le CWTS à Leiden. Il s'agit d'une classification hiérarchique à trois niveaux (Macro, Meso et Micro) basée sur les réseaux de citations entre les publications. Le niveau Micro, le plus fin, contient 2 488 thématiques. Cette classification est basée sur les articles et non les revues, elle est plus informative que d'autres classifications disponibles dans Web of Science et InCites.

La **Figure 5** fournit l'évolution des principaux Micro Topics sur les 4 périodes de 5 ans. Le **Tableau 4** donne, pour les 20 principaux Micro Topics de la thématique (classement mondial sur P4 2017-2021), le nombre de publications, le pourcentage et le rang de chaque Micro Topics sur la première et dernière période, ainsi que l'évolution en 20 ans. Il fournit également, pour la dernière période, les données pour le Monde, la France et l'Europe. Ces données permettent de positionner la France par rapport à l'Europe et au Monde.

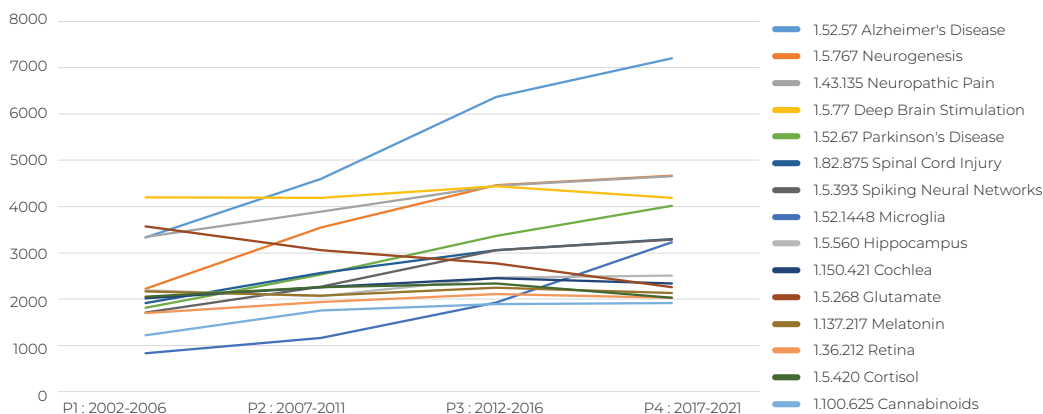


Figure 5 – Évolution des principaux Micro Topics sur les 4 périodes de 5 ans

Sur les 20 dernières années, on remarque la forte augmentation des termes Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Neurogenesis et Microglia.

On remarque également quelques topics fortement représentés au niveau mondial mais peu en France : Neuropathic Pain, Spinal Cord Injury, Microglia, Nerve Regeneration ou Traumatic Brain Injury. Inversement, forte activité de la France sur les termes Spiking Neural Networks, Hippocampus ou Amyotrophic Lateral Sclerosis.

Micro Citation Topics	Total Monde 2002-2021	Monde P1 : 2002-2006			Monde P4 : 2017-2021			Ratio Monde P4 / P1	France P4 : 2017-2021			Europe P4 : 2017-2021		
		Nb Pubs	Part	Rang	Nb Pubs	Part	Rang		Nb Pubs	Part	Rang	Nb Pubs	Part	Rang
Baseline	703 204	142 801			200 988			1.4	9 249			62 471		
1.52.57 Alzheimer's Disease	21 512	3336	2.3	4	7206	3.6	1	2.2	168	1.8	1	2095	3.4	1
1.5.767 Neurogenesis	14 913	2223	1.6	5	4673	2.3	2	2.1	116	1.3	5	1158	1.9	4
1.43.135 Neuropathic Pain	16 351	3346	2.3	3	4661	2.3	3	1.4	90	1.0	9	914	1.5	6
1.5.77 Deep Brain Stimulation	17 024	4205	2.9	1	4190	2.1	4	1.0	162	1.8	2	1084	1.7	5
1.52.67 Parkinson's Disease	11 728	1812	1.3	14	4018	2.0	5	2.2	128	1.4	4	1310	2.1	2
1.82.875 Spinal Cord Injury	10 856	1922	1.3	12	3303	1.6	6	1.7	60	0.6	19	740	1.2	12
1.5.393 Spiking Neural Networks	10 327	1707	1.2	16	3282	1.6	7	1.9	129	1.4	3	1281	2.1	3
1.52.1448 Microglia	7 145	835	0.6	41	3229	1.6	8	3.9	58	0.6	22	861	1.4	8
1.5.560 Hippocampus	9 233	2193	1.5	6	2507	1.2	9	1.1	108	1.2	6	907	1.5	7
1.150.421 Cochlea	9 058	2014	1.4	10	2339	1.2	10	1.2	67	0.7	17	653	1.0	14
1.5.268 Glutamate	11 674	3577	2.5	2	2264	1.1	11	0.6	79	0.9	12	777	1.2	10
1.137.217 Melatonin	8 630	2168	1.5	7	2132	1.1	12	1.0	71	0.8	15	700	1.1	13
1.36.212 Retina	7 783	1694	1.2	17	2035	1.0	13	1.2	70	0.8	16	652	1.0	15
1.5.420 Cortisol	8 675	2052	1.4	9	2032	1.0	14	1.0	41	0.4	39	585	0.9	19
1.100.625 Cannabinoids	6 788	1220	0.9	28	1920	1.0	15	1.6	47	0.5	32	751	1.2	11
1.26.337 Leptin	8 524	2157	1.5	8	1917	1.0	16	0.9	63	0.7	18	560	0.9	20
1.52.765 Amyotrophic Lateral Sclerosis	5 159	641	0.4	53	1914	1.0	17	3.0	91	1.0	8	786	1.3	9
1.120.384 Gut Microbiota	2 287	8	0.0	282	1774	0.9	18	221.8	48	0.5	31	513	0.8	24
1.253.1134 Nerve Regeneration	5 424	890	0.6	38	1759	0.9	19	2.0	19	0.2	85	418	0.7	31
1.134.286 Traumatic Brain Injury	4 287	553	0.4	61	1718	0.9	20	3.1	23	0.2	71	304	0.5	50

Tableau 4 – Évolution, par période et par pays, des Citations Topics Micros