

# Echo de la Recherche et de l'Innovation

## DOSSIER > Recherche et maladies rares



Assistance Publique  
Hôpitaux de Marseille

## > Édito



Par Jean-Paul SEGADE, *Directeur Général de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille*  
le Pr Guy MOULIN, *Président de la Commission Médicale d'Etablissement*  
et Georges LEONETTI, *Doyen de la Faculté de Médecine*

Avec la qualité des soins, la recherche clinique et l'innovation sont des indicateurs du haut niveau de performance d'un CHU comme l'AP-HM. L'enjeu de leur préservation et de leur développement revêt un caractère qui dépasse les contingences et les frontières habituelles.

La recherche clinique et l'innovation sont au centre des préoccupations des Centres Hospitaliers Universitaires. Elles sont une source de richesse pour les Hôpitaux. Il s'agit certes de richesse financière avec des retombées directes et indirectes fortes, mais aussi de richesse intellectuelle avec le maintien d'un niveau de connaissance et de compétence indispensables à la qualité des soins.

Il s'agit également de richesse humaine car elles créent l'émulation, l'envie et la compétition nécessaires à la promotion de l'excellence.

Les évolutions législatives en cours prévoient un affichage fort de la recherche dans les CHU, au travers de dispositifs intégrés aux pôles. Ces dispositifs en définiront le niveau universitaire. Ces évolutions se traduiront par une révision de la Gouvernance de la recherche au sein du Directoire, partagée entre la direction de l'établissement, la Commission Médicale d'Etablissement, la Faculté de Médecine et une Vice-Présidence spécifique représentant les établissements de recherche fondamentale et l'Université. Il est bien certain que cette Gouvernance devra s'attacher à simplifier les processus de décision et à créer les synergies entre les différents acteurs. Dans un contexte de plus en plus concurrentiel, le directoire devra garantir la préservation d'une recherche institutionnelle dans les établissements publics de santé de rang universitaire.

Offrir une structuration efficace, lisible, simple et réactive est aussi la condition *sine qua non* au développement de la recherche dans notre CHU. En effet, l'accès aux structures, aux circuits de déploiement et aux moyens inhérents à la recherche ne doit plus être un parcours complexe et abscons pour nombre de jeunes praticiens volontaires.

Le financement de la recherche clinique génère une dotation spécifique participant à la constitution de l'enveloppe MERRI dans les CHU. Cette enveloppe, lorsqu'on y ajoute les financements des missions

d'enseignement et de recours, s'élève à 100 millions d'euros par an pour l'AP-HM. Il s'agit aussi d'une ressource sur laquelle nous pouvons agir, puisque l'enveloppe MERRI varie avec le nombre, la nature et la qualité des projets.

Lorsque la mise de fonds initiale est couverte par les financements extérieurs, notre gestion des projets doit viser un retour sur investissement à travers une progression sensible des MERRI. Les financements affectés au travers des enveloppes spécifiques doivent couvrir la réalité de la recherche. De ce point de vue, l'adossement des pôles d'activité médicale aux structures de recherche et la plus grande appropriation de la recherche clinique doivent s'accompagner des affectations financières correspondantes. Il doit s'agir d'une procédure contractuelle motivante, donc enrichissante. Cette procédure contractuelle doit intégrer les indicateurs de performance servant de base à l'évaluation de la dotation budgétaire, de son utilisation et de ses retombées ultérieures quelle qu'en soit la nature. Cela est d'autant plus nécessaire que le contexte concurrentiel entre établissements va s'accroître dans ce domaine, et que les indicateurs seront uniformes.

A l'instar des activités de soins, le développement de la recherche clinique et de l'innovation n'est donc pas incompatible avec un modèle économique équilibré. La contribution de la politique de recherche au plan de retour à l'équilibre implique que les moyens et les dotations financières soient suffisants pour mettre en œuvre les projets et les accomplir, sans utiliser les ressources générées par la T2A. Si ces conditions sont remplies, cette activité va générer de la richesse sous forme de retour sur investissement.

L'objectif de cette revue est de donner, comme son nom le suggère, une résonance particulière aux projets d'excellence développés au sein de l'AP-HM. Elle permettra également de susciter, notamment auprès des jeunes médecins, une augmentation des initiatives en matière de recherche et d'innovation. C'est cet objectif que le projet d'établissement 2010-2014 a clairement formalisé. C'est cette perspective à laquelle nous croyons très fortement, qui nous permet de souhaiter une longue et réussie existence à "l'Echo de la Recherche et de l'Innovation de l'AP-HM."



## > Dossier p 15

### Recherche et maladies rares

- Maladies rares : pathologies neuromusculaires
- Centre de référence Thalassémie
- DEPHY
- RENATEN
- Techniques innovantes de diagnostic génétique
- Les Laminopathies : une recherche translationnelle réussie
- Une banque de cellules et d'ADN
- Les nouvelles données de la Génétique Chromosomique
- La Progeria ou syndrome de Hutchinson-Gilford
- Maladie de Charcot-Marie-Tooth

### > Edito

p2

### > Projet d'établissement 2010 - 2014 Projet de recherche

p4

### > Appels d'offre

p11

### > Projets de recherche

p26

- Utilisation du sang de cordon
- Pandémie de grippe A H1/N1

### > Innovation

p29

- Une réussite européenne : Mitotarget
- Les STICs

### > Valorisation

p32

- La valorisation de la recherche
- L'université de la Méditerranée et l'AP-HM pour la valorisation de la recherche
- L'AP-HM adhère au dispositif Valorpaca
- Valorisation et maladies rares

### > DRCI

p35

- CIC de l'hôpital Nord
- Bilan intermédiaire de l'étude SAFIRE 8D
- ARCs 2009 - Programme des ARCs 2010

### > Partenariat

p39

- Le département investit dans l'innovation
- L'AP-HM partenaire de la fondation de l'Université de la Méditerranée

> **Direction de la Publication** : Jean-Paul Ségade > **Directeur Adjoint de la Publication** : Bernard BELAIGUES > **Comité de Rédaction** : Pr JP BERNARD - Pr M. CECCALDI - Pr N. LEVY - Pr JM TRIGUA - I. VIREM - A. COHEN - N. CHARVIN - D. SANCHEZ > **Secrétariat de Rédaction** : P. SEGHER : 04 91 38 20 31  
**Réalisation** : Direction de la Communication > **Maquette** : B. de LIGONDES - C. ASSO - A. COZETTE > **Photos** : N. VALLAURI - I. HANNING - Agence R&P  
 - C. ASSO > Imprimé en France sur du papier recyclé en 3 000 exemplaires par SPOT, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille 80 rue Brochier  
 13354 Marseille cedex 5

Ce numéro d'Echo Recherche Innovation marque un nouveau départ dans la politique de communication de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille à l'heure où, pour la première fois, l'Agence d'évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur (AERES) évaluera, en 2010, l'activité de recherche biomédicale de l'AP-HM.

Cette évaluation, intégrée dans le volet santé du plan quadriennal d'Aix-Marseille Université est une véritable reconnaissance pour la recherche clinique qui constitue l'une des missions fondatrices des Centres Hospitaliers Universitaires.

Le volet recherche du projet d'établissement de l'AP-HM a jeté les bases d'une présentation de l'activité de recherche de l'établissement, prenant en compte à la fois les axes prioritaires de recherche de l'Université de la Méditerranée mais également l'architecture

des pôles hospitaliers et, au niveau national, celle des Instituts Thématiques Multi-Organismes (ITMO).

De nouveaux critères mieux adaptés à l'évaluation de la recherche en milieu hospitalier ont été définis et ils devront participer à la mise en valeur de la participation active de nos hôpitaux à la connaissance scientifique et à l'innovation.

Forte de ses talents et riche de ses compétences, il ne fait aucun doute que l'AP-HM relèvera, dans les meilleures conditions, le défi de cette évaluation.

**Professeur Jean-Paul BERNARD**

*Président de la Délégation Régionale de la Recherche Clinique*

## OBJECTIFS

# > Orientations générales pour une politique de la recherche et de l'innovation

**Après les efforts constants fournis ces dernières années, l'AP-HM doit s'engager dans une politique ambitieuse de développement de son potentiel de recherche et d'innovation :**

**> en tenant compte des constats reconnus en la matière**

**> et en partenariat étroit avec les autres acteurs de la recherche à Marseille (autres établissements de soins, EPST, Université de la Méditerranée, fondations, etc.)**

La première orientation d'une politique de la recherche à l'AP-HM consiste à bien délimiter ses zones d'action, notamment celles pour lesquelles peut se dégager une notion d'excellence qui sera le creuset des instituts hospitalo-universitaires.

Cela suppose :

- D'une part de mettre en exergue des axes de recherche prioritaires dans lesquels les équipes de l'AP-HM sont reconnues

- D'autre part de continuer à soutenir des axes de recherche secondaires (sans que ce qualificatif soit perçu comme péjoratif) s'appuyant sur une activité de recherche déjà structurée et productive

- Enfin de favoriser des thématiques de recherche émergente

Cet objectif de recherche de l'excellence doit s'accompagner de son corollaire : l'abandon des thèmes de recherche ne présentant pas, après une longue période, des résultats significatifs, notamment en termes de publications scientifiques ou de valorisation économique.

La deuxième orientation doit viser à faciliter le travail des équipes de recherche afin qu'elles puissent assurer leur mission de recherche et d'innovation et développer des projets ambitieux. Il convient pour cela que soient constituées des équipes comportant un nombre de chercheurs suffisant, dotées des moyens nécessaires sur le plan financier et humain et ayant accès à des structures organisées et performantes pour l'aide technique et méthodologique

(DRCI, Cellule de méthodologie), l'aide à la réalisation des essais (CIC) et l'accès à des échantillons (CRB, tumorothèque).

La troisième orientation, plus quantitative, correspond à la nécessité d'assurer l'accroissement du nombre d'essais, du nombre d'inclusions, et par conséquent d'améliorer la valorisation de la recherche, qu'elle soit scientifique (publications) ou économique (brevets et licences). Il convient de faire savoir qu'une politique de recherche et d'innovation dynamique et ambitieuse, non seulement n'est pas un luxe coûteux pour la santé en général et pour la situation financière de l'AP-HM en particulier, mais au contraire peut être une source de financement considérable. La variation des indicateurs permettant l'attribution des MERRI doit être, de ce fait, suivie avec une extrême attention.

## Mise en œuvre de la Convention Hospitalo-universitaire

Les conventions hospitalo-universitaires prévues par l'Ordonnance de 1958 sont, de manière générale, de nature essentiellement patrimoniale.

Cependant a été conclue en août 2007 entre l'AP-HM et l'Université de la Méditerranée, une nouvelle convention constitutive du CHU qui peut être considérée comme le support d'une stratégie partagée en matière de recherche. L'AP-HM et l'Université s'engagent à se coordonner pour :

- > les grandes orientations
- > les projets d'implantation de nouveaux sites de recherche
- > les missions communes de recherche, d'expertise et d'enseignement dans un cadre élargi à d'autres établissements
- > l'organisation de la recherche dans le cadre des centres de recherche, des pôles de compétitivité et des ATRIS
- > les projets de valorisation
- > les vocations pour les activités de recherche à susciter précocement.

La stratégie commune affichée par cette convention devra :

- > Pour l'AP-HM, privilégier la constitution d'instituts hospitalo-universitaires
- > Pour l'université de la Méditerranée, fixer le cadre de la future évaluation quadriennale santé.

## Affirmation du rôle moteur de l'AP-HM en matière de recherche translationnelle (en amont et en aval)

> L'AP-HM doit être reconnue comme un lieu privilégié d'interface entre la recherche cognitive et la recherche clinique. La fonction de soins, y compris de proximité, de l'AP-HM doit permettre d'irriguer sa capacité d'innovation, de la même façon que les chercheurs de l'Université ou des EPST ont la nécessité de tester in vivo certaines de leurs avancées.

> Cette synthèse n'est cependant possible que si existe, en premier lieu, une vision stratégique partagée entre les chercheurs et cliniciens, mais également un maillage des structures et une organisation flexible qui le permette.

## > Élargissement de la coopération

### > Dans le Département (CHT) et la Région

L'AP-HM doit être le moteur pour les établissements non hospitalo-universitaires. L'incitation, l'aide et le soutien de projets multicentriques doivent être activement recherchés afin de créer de véritables réseaux de recherche clinique.

### > Dans l'inter-région

- DIRC. Le travail positif fait dans ce cadre doit être poursuivi. La constitution d'un GCS du G4 sera de nature à favoriser les travaux en commun
- Cancéropôles. Il existe deux cancéropôles dans l'inter région. Il sera opportun de

comparer les thématiques communes afin de renforcer les actions entreprises.

### > Au niveau international

Deux actions devront être entreprises :

- Recours à des financements de la Commission Européenne dans le cadre de protocoles multinationaux, soit de façon directe, soit en tierce personne dans le cadre d'accords de consortium
- Mise en place d'accords de coopération hospitalo-universitaires avec des Universités et des Hôpitaux étrangers, en vue de développer les échanges médicaux et la réalisation ou la facilitation de travaux de recherche communs.



## > Diversification et suivi des financements

### > Partenariat avec le Conseil Général des Bouches-du-Rhône pour le cofinancement d'équipements innovants

Ce partenariat qui existe depuis dix ans, devra être valorisé et son fonctionnement formalisé de manière à concilier la nécessaire volonté de praticiens de défendre leurs projets et l'obligation d'avoir une procédure de financement interne à l'AP-HM, transparente et incontestable, dans le cadre notamment du Comité scientifique de l'innovation.

### > Ventilation des MERRI par Pôle d'activité

L'affichage des MERRI par pôle doit être poursuivi et affiné, de manière à ce que chaque coordonnateur médical de pôle puisse connaître, outre son activité traduite en T2A, et ses activités d'intérêt général, l'impact financier précis des activités de recherche de son équipe sur le compte de résultat du pôle.

## > Incitation et intéressement

> Une initiation précoce des étudiants en médecine à la recherche doit être accentuée, de manière à pouvoir susciter des vocations.

> Le caractère indissociable des trois missions de soins, d'enseignement et de recherche doit pouvoir être apprécié à un niveau collectif, celui du Pôle d'activité, plutôt qu'à un niveau individuel. Par exemple, certains PU-PH pourraient se consacrer prioritairement à la recherche durant un temps de leur carrière et dans un cadre contractuel clairement défini avec le Coordonnateur du Pôle.

> La participation des praticiens hospitaliers à la démarche de recherche clinique doit être mieux valorisée grâce à une contractualisation avec l'université.

> Enfin, la possibilité pour le responsable d'un pôle d'activité qui a atteint les objectifs arrêtés avec la Direction en matière de recherche, de bénéficier d'un intéressement financier collectif pour le Pôle devrait être étudiée, puis expérimentée. Cette mesure, qui accentuerait la motivation des praticiens à la politique de déconcentration actuelle, devrait être mise en place selon des modalités formalisées mais simplifiées.

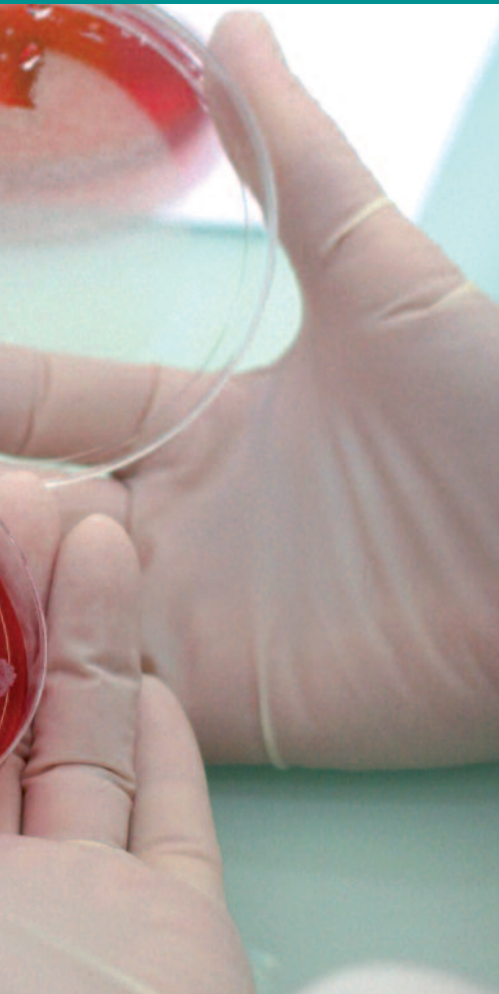


### Amélioration de la communication

L'objectif doit être double :

> Mieux faire connaître les travaux de recherche et les innovations mises en place à l'AP-HM, à l'extérieur, mais aussi en interne, par les autres équipes médicales et par les équipes soignantes, techniques et administratives de l'établissement

> Valoriser, par l'exemple, le travail de recherche afin d'inciter les jeunes praticiens à s'y impliquer.



## PLAN D' ACTIONS

### > Les axes de recherche

Un certain nombre de pré-requis doivent présider à l'affichage des axes de recherche de l'AP-HM : - Une logique de cohérence interne : les axes de recherche doivent avoir un lien fort avec les thématiques du Projet Médical.

- Une logique de plate-forme commune avec les partenaires externes. Doivent être privilégiées les thématiques qui correspondent aux axes de recherche de l'Université de la Méditerranée et à ceux des EPST (INSERM, CNRS).
- De la même façon, une mise en perspective coordonnée de la politique en matière de recherche sur le cancer est nécessaire entre l'AP-HM et le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paoli Calmettes.

Ces deux logiques doivent conduire l'AP-HM à ne pas se disperser mais au contraire à s'allier pour optimiser ses moyens et se préparer dans les meilleures conditions à l'évaluation par l'AERES du volet Santé du prochain Plan Quadriennal de l'Université de la Méditerranée.

Une proposition non exhaustive d'axes thématiques peut être envisagée pour le prochain projet d'établissement :

■ Axes institutionnels (communs entre l'AP-HM et l'Université de la Méditerranée) :

- Maladies infectieuses
- Immunologie-Oncologie
- Neurosciences
- Maladies métaboliques, cardiovasculaires et nutritionnelles
- Génétique et Développement

■ Axes en développement :

- Imagerie
- Appareil Locomoteur
- Urologie - Néphrologie
- Psychiatrie
- Anesthésie-Réanimation
- Epidémiologie, Santé Publique
- Pédiatrie
- Revêtements cutanés

■ Axes émergents :

- Gériatrie
- Médecine de la reproduction, Obstétrique

Cette liste, non limitative, d'axes thématiques peut être déclinée selon un triple cadre de lecture :

> Les axes prioritaires de l'Université de la Méditerranée qui reflètent la stratégie universitaire et qui reposent déjà sur une

structuration de fortes masses critiques de chercheurs et enseignants-chercheurs avec une importante participation des EPST.

> Le deuxième cadre est représenté par le périmètre des pôles hospitaliers : trois des axes institutionnels de l'Université (Maladies Infectieuses, Oncologie, Neurosciences) correspondent d'ores et déjà à des pôles hospitaliers identifiés. Il en est de même dans les axes en développement qui répondent à la même logique.

> Les Instituts Thématiques Multi-organismes récemment constitués et qui permettent d'inscrire l'effort local de structuration dans une stratégie nationale et multi-partenaire. Parmi les dix Instituts Thématiques Multi-organismes en fonction actuellement, huit s'interfacent directement avec des axes thématiques du CHU de Marseille.

- Le premier avantage de cette triple lecture est de donner toute sa cohérence à la stratégie de recherche développée en maintenant une totale adéquation entre les stratégies locales et nationales.

- Le deuxième avantage est de retenir des critères communs d'évaluation adaptés aux spécificités de la recherche en Santé et permettant ainsi la mise en valeur d'une recherche translationnelle et plus généralement

clinique dont la valence hospitalière n'a pas toujours été clairement mise en valeur.

Les indicateurs de performance des axes structurés, en développement ou en émergence, pourraient être établis sur la base de ceux utilisés par l'AERES lors de la première campagne d'évaluation des projets Santé des Universités en 2008-2009 et qui portaient notamment sur :

- les indicateurs bibliométriques
- le nombre d'enseignants-chercheurs ou de praticiens hospitaliers rattachés à un laboratoire labellisé
- le nombre et la nature des financements obtenus
- le nombre et la nature des plates-formes technologiques mises à disposition
- le nombre de doctorants en recherche issus des filières médicales
- le nombre de brevets et licences.

Ces critères ont l'avantage d'être applicables aussi bien à des axes transversaux purement thématiques et ne répondant pas physiquement à des Pôles d'activités constitués (exemple, maladies cardiovasculaires et métaboliques ou encore génétique et développement) qu'à des Pôles hospitaliers thématiques et déjà organisés tant pour la prise en charge des soins que pour les activités de formation et de recherche.



## > Les structures de recherche (les Instituts Hospitalo-Universitaires)

L'AP-HM dispose de structures de recherche fortes et identifiées dont la pérennisation et le développement doivent faire l'objet d'une attention constante.

- Le C.I.C. pluri-thématique. Sa reconnaissance a été une opportunité majeure de développement de l'activité de recherche, académique mais également industrielle, avec une ouverture vers l'Europe.
- Le C.I.C. Biothérapie CRLCLC / AP-HM est également un atout pour l'avenir. L'affirmation d'une activité forte de recherche en son sein sera un enjeu important de deux prochaines années.
- Le C.R.B. Cette structure de gestion coordonnée des collections d'échantillons biologiques à fin de recherches devra se développer, à la fois par l'adjonction de nouvelles collections autorisées et en lien avec un projet de recherches, ainsi que par la prévision de cession externe d'échantillons à fin de recherche.
- La Tumorothèque départementale. La mise en valeur des collections biologiques sera un axe important de développement. La modernisation et l'extension du dispositif actuel, grâce à la mise en place, outre les deux sites actuels configurés d'une tumorothèque

départementale destinée aux échantillons stockés pour un long terme dans des conditions de qualité optimale.

### > Les Centres de Référence Maladies Rares

L'AP-HM doit mettre en exergue le capital de recherche développé dans le cadre de structures labellisées en Centres de Référence à un niveau national ou inter-régional.

### > Les "Instituts Hospitalo-universitaires" ou "IHU"

Outil de ce développement, Ils doivent permettre aux équipes d'excellence de rivaliser au niveau international aussi bien en recherche clinique que fondamentale. L'AP-HM peut être considérée comme ayant des projets de complémentarité rentrant dans cet objectif. Plusieurs thématiques pourraient servir de base à la création de tels Instituts. A titre d'exemples, non limitatifs, peuvent être cités :

- 1) Les maladies transmissibles (Infectiopol)

- 2) L'imagerie (CERIMED et CEMEREM)
- 3) Les Neurosciences, avec le CNT
- 4) L'appareil locomoteur

Le développement de quelques centres de soins et de recherche de haut niveau, labellisés instituts hospitalo-universitaires, suppose que soient recherchées, à cette fin, des activités agrégatives s'adaptant à l'organisation des Pôles d'activités de l'établissement.

### > Identification de locaux hospitaliers dédiés à la recherche

- En-dehors même des IHU, l'attribution de surfaces en milieu hospitalier, dédiées et adaptées, à des activités de recherche thématiques, sera un élément majeur de la constitution de pôles hospitalo-universitaires de haut niveau. Ce point devra, notamment, être pris en compte à l'occasion des restructurations hospitalières.
- Ce cadastrage de plates-formes d'interface entre le soin et la recherche permettra de favoriser la recherche translationnelle, avec la création d'antennes de recherche fondamentale au sein de structures de soins ou médico-techniques de l'AP-HM.

## > Les Ressources Humaines et la Formation

### > Les Investigateurs médicaux

■ La difficulté pour les personnels médicaux de dégager du temps pour la recherche renforce le besoin d'assouplissement des dispositions statutaires. S'appuyant sur les recommandations du rapport Aboud, il apparaît opportun, lorsque la taille des équipes médicales le permet, de favoriser l'organisation d'un véritable temps protégé consacré à la recherche.

■ La prise en compte de travaux de recherche déjà effectués ou d'études de recherche en cours ou en projet pourra être un indicateur d'évaluation des candidats à une promotion à des fonctions hospitalo-universitaires.

■ La valorisation de la participation des praticiens hospitaliers aux missions universitaires, et notamment de recherche, doit être formalisée.

Il est à noter que l'implication, en activité de recherche, des praticiens hospitaliers de l'AP-HM est majeure. Plusieurs dispositions permettent déjà d'améliorer l'attractivité de la mission recherche, mais sont insuffisamment connues. Une contractualisation

universitaire permettrait à la fois d'assurer une valorisation personnelle et une plus grande lisibilité institutionnelle.

### > Les Personnels dédiés à la Recherche clinique

L'activité de recherche s'exerce dans un espace ouvert à la concurrence qui exige réactivité et souplesse. Il est important de donner une reconnaissance aux métiers de la recherche à l'hôpital afin de maintenir sur le long terme une dynamique de professionnalisation et de qualité à la recherche hospitalière.

Etablissement d'un "Guide de gestion des ARCs".

Ce guide, en cours d'élaboration, a un double objectif :

■ Normaliser les conditions de recrutement et de gestion des carrières, par un retour aux statuts nationaux pour les nouveaux agents, et par une application de règles communes, connues de tous.

■ Rattacher à la DRCL et gérer de façon centralisée des personnels des services affectés à la recherche clinique. Un encadrement pourra prendre en charge cette fonction de

gestion (congés, formations, déplacements etc.) et d'évaluation des personnels affectés dans les structures de recherche (CIC, Tumorothèque) et dans les services cliniques. Ainsi pourra être assurée une gestion proche du terrain, compatible avec un rattachement affiché à la DRCL, en cas de besoin de recours ou de formation commune.

### > La formation

■ La formation médicale.

Outre les modules consacrés à la recherche dans le cursus des études médicales, un enseignement post-universitaire doit être envisagé sous forme de colloques de courte durée sur des sujets spécialisés : projets européens, valorisation économique, etc.

■ La sensibilisation des soignants.

Elle doit être d'autant plus assurée que le soignant, qui peut dès à présent occuper des fonctions d'ARC, auront la possibilité de déposer des projets de recherche en soins infirmiers dans le cadre des programmes hospitaliers spécifiques qui seront lancés à compter de 2009.

■ La journée de formation DIRC des ARCs. Elle continuera à être assurée dans le cadre de la DIRC.

## > Partenariat avec l'Université de la Méditerranée

### > L'actualisation de la convention de 2007

Malgré l'existence d'une convention cadre récente, il existe de nombreuses conventions anciennes, disparates, non actualisées, ou en cours de rédaction.

Celles qui ont un lien avec la recherche doivent être rassemblées dans un document unique portant avenant à la convention de 2007.

### > Le Programme hospitalo-universitaire d'actions stratégiques

Ce partenariat gagnerait à être complété d'un nouveau vecteur contractuel entre l'AP-HM et l'Université : un "Contrat d'Objectifs et de Moyens Hospitalo-universitaire", cosigné par le Président de l'Université et le Président du Directoire, en cohérence avec les contrats pluri-annuels respectifs.

### > Le Comité de la Recherche Biomédicale et en Santé (CRBS)

Cette instance doit rester un lieu de réflexion stratégique incontournable pour les partenariats hospitalo-universitaires avec les EPST.

### > La Valorisation (détection maturation et gestion) et les projets Européens

L'AP-HM se devait impérativement de développer une dynamique lui permettant de mieux évaluer les retombées économiques de son activité de recherche.

Dans un souci de mutualisation de moyens, l'AP-HM a conclu en juillet 2009 un accord de partenariat avec PROTISVALOR, filiale de l'Université de la Méditerranée. Cette convention prévoit :

- une prestation d'assistance et de conseil

en matière de valorisation de la recherche et de transfert de technologies

- la gestion de contrats subventionnés par la Commission Européenne

- un partenariat concernant certains contrats d'expertise et de prestation de services. L'adhésion à VALORPACA à l'automne 2009 permettra de compléter ce dispositif en ce qui concerne la maturation des projets innovants.

### > Les Fondations

L'Université de la Méditerranée a créé une Fondation Universitaire autour de deux thématiques d'excellence : la santé et le sport d'un côté et le développement durable de l'autre. L'objectif est à la fois d'aider la recherche et de coopérer avec les forces socio-économiques

- L'intérêt de l'AP-HM dans ce nouveau partenariat avec l'Université est de poursuivre l'excellence de ses soins et de sa recherche ainsi qu'un accès rapide aux équipements ultra-spécialisés, grâce à des aides financières conséquentes et diversifiées.

- La Fondation doit être un outil de réussite pour faire progresser la recherche.

## > Politique interne de soutien et de promotion

Les actions proposées dans ce cadre consistent : 1/ d'une part à offrir aux investigateurs un arsenal élargi de possibilités de participation à une activité de recherche clinique.

■ Deux appels d'offre internes annuels. Cette décision mise en œuvre en 2009, est destinée à être pérennisée. Elle permet de doubler l'enveloppe financière affectée à la promotion interne.

■ L'AORC est maintenu sous la dénomination nouvelle "d'Appel d'Offres Juniors". Il est destiné à permettre à de jeunes praticiens de démarrer une activité de recherche avec une aide financière de l'ordre de 15 000 à 20 000 euros.

■ Le deuxième appel d'offre qualifié "d'Appel d'Offre d'Excellence" est destiné, soit à assurer le continuum d'une étude initiée grâce à l'appel d'offre junior, soit à permettre la prise en charge d'un projet excellent mais non retenu au titre des PHRC inter-régionaux. Dans ce cas, l'enveloppe prévue,

de l'ordre de 40 000 à 50 000 euros, peut nécessiter la recherche d'un co-financement.

■ Des promotions simples prises en compte "au fil de l'eau". L'étude ECRIN portant évaluation du PHRC 2002 montre pour Marseille que la plupart des projets non retenus au financement à ce titre se sont malgré tout réalisés pour la plupart, mais sans l'AP-HM.

■ La possibilité d'un appel d'offres spécifique "Collection d'échantillons" est à étudier. Elle permettrait de renforcer l'existant par des collections nouvelles, conformes aux impératifs de qualité et assorties d'un projet de recherche.

2/ D'autre part à encourager les investigateurs par la mise à disposition de moyens de facilitation des travaux de recherche :

■ "Guide de l'investigateur".

- Ce guide, disponible en version papier et

électronique, reprendra ou formalisera, de façon synthétique, toutes les procédures nécessaires pour conduire une étude (PHRC, appel d'offre interne, promotion simples, CPP...).

■ Aide à la publication.

- Possibilité d'aider un investigateur à rédiger et à traduire un article, en faisant appel éventuellement à des prestataires spécialisés.  
- Cela signifie également qu'un accord avec l'Université et les EPST est indispensable pour déterminer "les bonnes pratiques de publication".

3/ Enfin à accentuer la dynamique de développement de la recherche et de l'innovation au sein de la DRCI, de manière à ce que cette dernière, tout en étant garante du respect de la réglementation, soit perçue comme facilitatrice dans la mise en place des études.

## > Dispositif de simplification et de rationalisation

■ Utilisation du système de "Guichet unique", notamment en ce qui concerne la gestion des innovations.

■ Reconnaissance d'une structure de coordination ou Centre de Ressources, "Recherche et Innovation".

- La composition et les missions de cette structure seront laissées, contrairement aux pôles d'activités cliniques et medico-techniques, à la libre décision de l'établissement. Elle sera coordonnée par un médecin et aura un directeur référent (Direction de la recherche et de l'innovation).

- L'objectif de cette structure de coordination est :

1/ D'une part d'avoir un affichage clair des diverses plates-formes contribuant à l'activité de recherche clinique à l'AP-HM :

- Plates formes logistiques : DRCI, CIC plurithématique, CIC biothérapie, Tumorothèque...

- Plates-formes d'aide méthodologique et medico-économiques et de contrôle qualité. Une contractualisation sera étudiée pour la mise à disposition des personnels médicaux concernés entre la structure "recherche clinique" et tout autre pôle d'activité.

- Partenariats internes (Pôle santé publique,

notamment) et externes (CRB, Canceropôle).

2/ D'autre part, de permettre une gestion coordonnée des personnels non médicaux et pharmaceutiques dédiés à la recherche clinique.

■ Désignation d'un Vice-président du Directoire de l'AP-HM en charge de la Recherche. Il assurera la préparation de la stratégie de recherche, ainsi que le suivi et la coordination de sa mise en œuvre. Il sera l'interlocuteur privilégié de l'Université et des EPST. Il sera nommé par le Président du Directoire sur proposition conjointe du Président de l'Université et du Président de l'INSERM.

## > Plan de Communication

■ Bulletin et intranet.

Compte tenu de l'excellence des travaux des équipes médicales de l'AP-HM, il est essentiel de disposer d'un support de communication spécifique.

Deux actions devront être rapidement menées à bien :

- Tout d'abord, relance de la revue de l'AP-HM.

La dernière parution de "ECHO recherche" (n° 6) est datée de mars 2005. La nouvelle parution sera semestrielle, comportera au maximum 40 pages et se déclinera en rubriques régulières telles que : une structure ou une équipe de recherche, un projet de recherche, un équipement ou une pratique innovante, un partenariat public ou privé,

actualités, etc. et comportera un dossier permettant d'approfondir un sujet.

- Ensuite le site internet et intranet "Recherche et Innovation" devra être remis à jour et régulièrement actualisé.

■ Journée régionale de la recherche et de l'innovation.

## > PHRC - AORC Calendrier 2010

|                            | Promotion simple                     | AORC 2010                           |                                         | API 2010<br>(Appel à Projets Interrégional)<br>PHRC Interrégional | APN 2010<br>(Appel à Projet National)<br>PHRC National | APN "Cancer" 2010<br>(Appel à Projet National)<br>PHRC National "Cancer" |
|----------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                            |                                      | Junior<br>financement<br>≤ 15 000 € | Excellence<br>financement<br>≤ 50 000 € |                                                                   |                                                        |                                                                          |
| Dépôt des résumés          |                                      |                                     |                                         | Achevé                                                            | Achevé                                                 | Achevé                                                                   |
| Dépôt des projets complets | à tout moment                        | 13 septembre 2010                   | 29 mars 2010                            | Achevé                                                            | Achevé                                                 | Achevé                                                                   |
| Retour des décisions       | ≤ 60 jours après le dépôt du dossier | mi-novembre 2010                    | mi-juin 2010                            | Avril 2010                                                        | Avril 2010                                             | Avril 2010                                                               |

## > PHRC - AORC Résultats 2009

### PHRC National 2009

#### Pr Franck BLADOU (Preghos)

"Relation entre volume d'activité et qualité des pratiques en chirurgie prostatique dans le cancer non métastatique"

L'objectif principal de cette étude est de quantifier la relation entre haut volume d'activité par service et par chirurgien et la qualité des pratiques dans la prostatectomie totale pour des sujets présentant un cancer non métastatique de la prostate. Le critère de jugement principal sera la survenue de complications.

Financement : 135 000 €.

#### Pr Hervé CHAMBOST

"Evaluation de l'application de recommandations de prophylaxie précoce et identification de facteurs déterminants, chez les enfants hémophiles A et B sévères de la cohorte nationale - Réseau FranceCoag"

Ce projet propose de contribuer à l'objectif du Réseau FranceCoag en évaluant l'application de recommandations de prophylaxie standardisée précoce chez les enfants hémophiles A et B sévères dans les centres spécialisés français (recommandations COMETH 2002). Cette étude permettra également d'identifier les facteurs déterminants de la mise en place de ces recommandations et de documenter l'efficacité à court terme de ce régime de prophylaxie et les éventuels effets indésirables associés. Financement : 130 000 €.

#### Dr David DA FONSECA

"Rôle des croyances dans le syndrome d'Asperger ou autisme de haut niveau"

Le premier objectif de cette étude est de déterminer le profil motivationnel des adolescents souffrant du syndrome d'Asperger en situation sociale par rapport à des sujets normaux et d'identifier les liens entre les différentes variables de ce profil motivationnel (théories implicites des habiletés sociales, compétence perçue, anxiété sociale, buts d'approche et d'évitement des relations sociales, etc.).

Le second objectif est de démontrer qu'il est possible de modifier les croyances des sujets Asperger. Il s'agit d'étudier l'impact de l'induction d'une théorie incrémentielle sur les performances des sujets présentant un syndrome d'Asperger.

Financement : 120 000 €.

#### Pr Gérard MICHEL (PHRC Cancer)

"Etude prospective randomisée multicentrique comparant les résultats de la greffe d'une versus deux unités de sang placentaire chez des patients âgés de moins de 35 ans atteints de leucémie aiguë en rémission."

L'objectif principal est de comparer l'incidence de l'échec de greffe dans deux bras de traitement. L'échec de greffe, critère de jugement principal de l'étude, est défini par la survenue d'un des événements

suivants : décès lié aux complications de greffe, seconde greffe allogénique ou re-injection d'un greffon autologue pour non-prise du greffon, reconstitution autologue.

L'étude comporte également une évaluation économique comparative des deux bras de l'étude.

Financement : 295 000 €.

### Pr Pierre MORANGE

"Susceptibilité Génétique de la Thrombose Veineuse : Identification de nouveaux variants"

Ce projet devrait permettre d'identifier de nouveaux gènes de susceptibilité pour la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) qui pourraient être impliqués dans des mécanismes biologiques insoupçonnés à ce jour. L'identification de nouveaux variants génétiques associés à la MTEV pourrait améliorer les connaissances physiopathologiques sur cette maladie, la prédiction des épisodes, et orienter la recherche vers de nouvelles approches thérapeutiques et pharmacogénétiques.

Financement : 200 000 €.

### Dr Anne laure PELISSIER

"Etude de la consommation de psychotropes illicites et d'alcool chez des patients traités par buprénorphine haut dosage et méthadone. Recherche d'une contribution pharmacogénétique à une faible efficacité des médicaments de substitution."

Ce projet a pour objectif principal de caractériser l'évolution des consommations parallèles chez des patients traités par une dose d'entretien de méthadone ou de buprénorphine haut dosage (BHD) depuis au moins 6 mois, à l'aide d'une matrice biologique innovante pour ce type d'analyse, en l'occurrence le cheveu, qui permet d'établir un profil rétrospectif de consommation.

L'objectif secondaire consiste à tester l'hypothèse, au sein de chaque population de patients substitués, d'une contribution pharmacogénétique (polymorphisme des enzymes du métabolisme hépatique de la méthadone et de la BHD) à ces difficultés d'adaptation posologique.

Financement : 231 000 €.

### Pr Didier RAOULT

"Recherche de *Tropheryma whipplei* comme agent de gastro-entérite chez le jeune enfant"

Le but de ce projet est de rechercher *T. whipplei* par amplification génique dans les selles et la salive de tous les enfants de moins de 5 ans inclus se présentant aux urgences avec un tableau de gastro-entérite mais aussi chez ceux se présentant pour une autre raison qu'un tableau digestif.

Cette étude permettra de confirmer et de déterminer avec exactitude la prévalence de *T. whipplei* en tant qu'agent de gastro-entérite chez le jeune enfant mais également de rechercher l'existence de porteurs sains.

Financement : 350 000 €.

### Dr Marie Claude SIMEONI

"Le projet GP-QoL : Qualité de vie des enfants nés Grands Prématués à l'âge de l'école élémentaire"

Ce projet propose d'évaluer la qualité de vie des enfants nés extrêmes prématurés (<28 SA), non paralytiques cérébraux, et ayant atteint l'âge de 7 à 9 ans.

Les objectifs sont notamment de comparer les niveaux de qualité de vie de ces enfants à ceux de sujets témoins et d'étudier les relations complexes entre d'une part la qualité de vie de ces enfants et d'autre part les données sociodémographiques, les éléments cliniques présents à la phase d'hospitalisation néonatale, ainsi que leur état de santé et leur profil cognitif actuel.

Financement : 186 000 €.

### Dr Isabelle THURET

"Etude des microparticules circulantes d'origine érythrocytaire et plaquettaire dans les bêta-thalassémies."

Les objectifs de ce projet sont de caractériser les microparticules (MP) chez des patients atteints de bêta-thalassémie majeure (TM) en comparant les données avec celles obtenues chez les patients atteints de Thalassémie Intermédiaire (TI), d'étudier la relation entre le nombre et l'activité pro-coagulante des MP et les données cliniques (antécédents thrombo-emboliques ou facteurs de risques) et d'approcher les causes de la production accrue de MP dans la TM.

Financement : 134 000 €.

## PHRC IR 2009

### Dr Laurent BONELLO

"Efficacité de l'adaptation de doses de clopidogrel chez des sujets pris en charge pour un syndrome coronarien avec sur-décalage persistant du segment ST : étude comparative, randomisée, multicentrique"

L'objectif principal de cette recherche est d'évaluer l'efficacité clinique d'une stratégie d'adaptation de doses de charge à la mesure de l'index de la réactivité plaquettaire, chez des sujets nécessitant une angioplastie primaire dans le cadre d'un syndrome coronarien aigu avec sur-décalage persistant du segment ST, et présentant une résistance biologique au clopidogrel.

Financement : 103 000 €.

### Pr Bernard LA SCOLA

"Analyse métagénomique bactérienne et virale des selles au cours de l'entérocolite nécrosante du nouveau-né"

Le but de cette étude est d'analyser la composition des flores digestives, aussi bien celles des nouveaux nés atteints d'entérocolite nécrosante que des nouveaux nés prématurés contrôles sains, à l'aide de méthodes mises au point pour étudier les microorganismes non cultivables dans l'environnement et les flores digestives complexes : la métagénomique et les puces à ADN.

Financement : 264 000 €.

### Dr Valérie MOAL

"Détection et caractérisation de virus émergents chez les patients transplantés rénaux et hépatiques"

Ce projet multicentrique, impliquant les centres du Sud Est, portant sur les patients transplantés rénaux ou hépatiques, propose de déterminer l'incidence et la prévalence du virus de l'hépatite E et des virus des piments (PMMoV) dans les selles de ces patients, afin de mesurer l'impact clinique et d'identifier les facteurs de risque associés à leur présence.

Financement : 265 000 €.

## AORC Excellence 2009

### Dr Caroline GAUDY

“Identification des facteurs de risque et caractérisation clinique des mélanomes à croissance rapide.”

Financement : 28 000 €.

### Dr Alexis JACQUIER

“Identification des facteurs liés à la survenue d'une défaillance cardiaque chez des sujets présentant une non compaction du ventricule gauche : étude basée sur l'imagerie et la spectroscopie par résonance magnétique à 3 TESLA.”

Financement : 40 000 €.

### Pr Pierre MORANGE

“Mise en évidence de nouveaux variants génétiques des taux plasmatiques de facteurs VIII : étude de leur influence sur le risque thrombotique”

Financement : 35 000 €.

### Dr Pierre Julien MORO

“Apport de la résonance magnétique nucléaire dans l'étude de la cardiomyopathie diabétique et de la dysfonction endothéliale diabétique de type 2.”

Financement : 28 000 €.

### Pr Umberto SIMEONI

“Caractérisation des progéniteurs du sang de cordon ombilical dans l'asphyxie néonatale”

Financement : 30 000 €.

## AORC Junior 2009

Financement ≤ 15 000 €

### Dr Nicolas ANDRE

“Etude de la distribution de l'activité sérique en cytidine déaminase chez les enfants : établissement de normes en fonction de l'âge.”

### Pr Jean Philippe AZULAY

“Physiopathologie des oscillations neuronales au sein des réseaux subthalamo-corticaux dans la maladie de Parkinson”

### Pr Florence BRETTE

“Intérêt de l'élastographie HI-RTE en obstétrique”

### Dr Muriel BUSUTTI

“Influence des stimulations oro-faciales précoces sur la réduction des manifestations cardio-respiratoires et sur l'autonomie alimentaire, chez les enfants nés grands prématurés.”

### Dr Sandrine BOULLU

“Optimisation de l'évaluation de la fonction surrénalienne après arrêt d'une corticothérapie prolongée.”

### Dr Marie Ange EINAUDI

“Connaissances perceptions et attentes des médecins face à l'évaluation de la qualité de vie des enfants nés très grands prématurés.”

### Pr Guy MAGALON

“Evaluation de l'effet adjuvant de feuillets épidermiques cultivés autologues sur la cicatrisation des brûlures traitées par autogreffe largement amplifiée”

### Dr Cédric MERCIER

Variation de la clairance plasmatique du platine total après administration de dose standard de cisplatine en perfusion courte chez les patients atteints de cancers/conséquences sur la toxicité du traitement”

### Dr Fabrice MICHEL

“Qualité de vie des enfants opérés de hernies diaphragmatiques congénitales”

### Dr Valérie MOAL

“Réponse de l'hôte lors d'une infection chronique par le virus de l'hépatite E chez l'insuffisant rénal”

## AP-HM Promotion 2009

### Pr Olivier BUI

“Effet de la consommation de cannabis sur la conduite simulée et réelle chez le sujet sain”

### Pr Jean Marie REGIS

“Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement radio-chirurgical Gamma-Knife (GK) bilatéral des noyaux sous thalamiques (NST), chez les patients présentant une maladie de Parkinson Idiopathique au stade des complications, vérifiant les critères de sélection pour implantation d'électrodes intracérébrales”

### Pr Jean GABERT

“Recherche de nouveaux marqueurs dans les états de choc”

### Pr Sandrine GUIB

“Caractérisation par IRM à haut-champ des anomalies du cartilage du poignet et de la main dans les rhumatismes chroniques”

### Dr Corinne FRERE

“Détection des microparticules d'origine tumorale : évaluation d'une nouvelle méthode de dépistage occulte”

### Dr Stéphane ROMAN

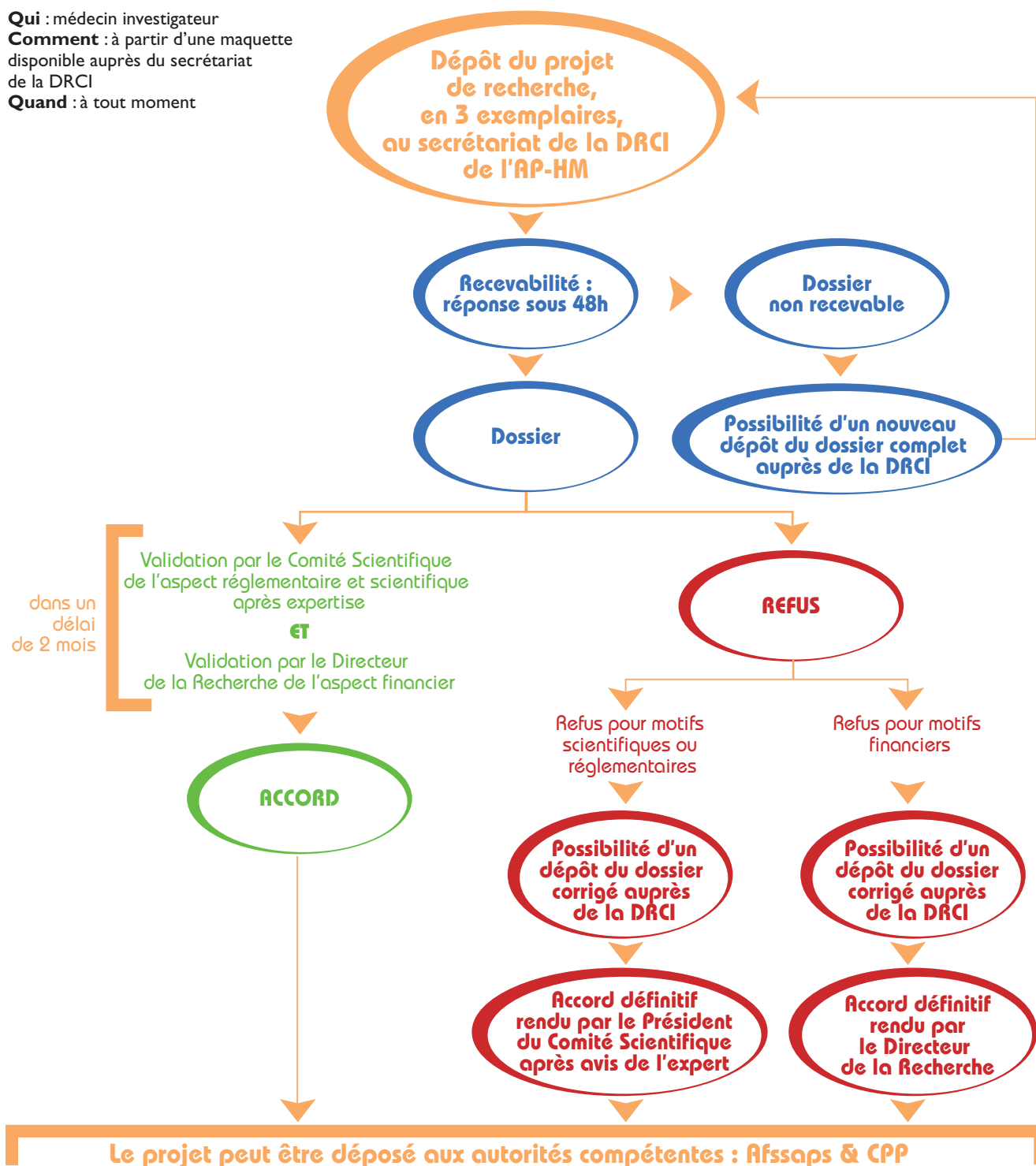
“Perception de la hauteur et de la sonie chez l'implanté cochléaire : psychophysique et mesures objectives”

## > Procédure de dépôt des projets de Recherche Clinique Promotion simple AP-HM

**Qui** : médecin investigateur

**Comment** : à partir d'une maquette disponible auprès du secrétariat de la DRCI

**Quand** : à tout moment





Dossier coordonné par le Pr Nicolas LEVY

# Recherche et maladies rares

- > Les centres de référence maladies rares
- > Les techniques innovantes
- > Les plates-formes biologiques
- > Double focus

## CENTRES DE REFERENCES

**Recherche et centres de référence**

Les 6 Centres de Référence Maladies Rares de l'AP-HM labellisés dans le cadre du premier plan maladie rares 2005-2008, sont situés à l'hôpital de la Timone. Il s'agit :

**- du CRMR coordonné par le Pr Brigitte CHABROL**

**Maladies métaboliques de l'enfant**

*Groupe N°8 : Maladies héréditaires du métabolisme Labellisation 2004*

**- du CRMR coordonné par le Pr Jean POUGET**

**Maladies Neuromusculaires et SLA (adultes et enfants) en bi-site avec le centre situé au Groupe Hospitalier l'Archet à Nice, coordonné par le Pr Desnuelles**

*Groupe N°10 : Maladies neuromusculaires - Labellisation 2004*

**- du CRMR coordonné par le Pr Nicole PHILIP**

**Anomalies du développement et syndromes malformatifs**

*Groupe N°3 : Anomalies du développement embryonnaire d'origine génétique - Labellisation 2005*

**- du CRMR coordonné par le Dr Isabelle THURET**

**Thalassémies en bi-site avec le centre coordonné par le Dr Corinne PONDARRE à l'Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique aux hospices civils de Lyon**

*Groupe N°7 : Maladies hématologiques non malignes rares - Labellisation 2006*

**- CRMR coordonné par le Pr BRUE**

**Déficits Hypophysaires**

*Labellisation 2006 Groupe N°5 : Maladies endocriniennes rares*

**- du CRMR coordonné par le Pr Pascal DE LAGAUSIE**

**Hernie de coupole diaphragmatique**

*Groupe N°17 : Autres maladies rares - Labellisation 2007*

**Les CRMR font l'objet d'une attention et d'un suivi institutionnel soutenus à l'AP-HM** ayant permis une reconstitution des crédits ciblés et facilité leur utilisation en particulier au niveau des ressources humaines. Les liens entre les directions concernées sont actifs (DRH, DAF, DSIO, Direction de la communication : des plaquettes d'information à l'attention des patients et des logos ont été réalisés (déficits Hypophysaires, Hernie de la coupole). Un portail internet commun est en cours de réalisation).

Deux centres ont été évalués cet automne pour le renouvellement de leur label par des experts visiteurs de la Haute autorité de santé : les CRMR sont respectivement coordonnés par le Pr Pouget et le Pr Chabrol. Les autoévaluations des quatre autres CRMR se sont poursuivies entre 2009 et 2010. Des réunions à partir de février se tiendront sur :

- le retour d'expérience suite aux premières évaluations menées sur deux centres de références ;
- une réunion de concertation sur le deuxième plan maladies rares ;
- les centres de compétences en liaison avec la cellule d'évaluation médicale.

Sur le plan de la recherche clinique, ORPHANDEV- Réseau national d'investigation pour la recherche clinique industrielle - plate-forme de compétences méthodologique logistique, (coordonné par le Dr Micallef-Roll), rattaché au Centre de Pharmacologie Clinique et d'Évaluations Thérapeutiques (CPCET) et au Centre National de Gestion des Essais des Produits de Santé (Cengeps) apporte :

- . un appui méthodologique aux médecins pour conduire les essais thérapeutiques dans le domaine des maladies rares
  - . un soutien logistique pour la mise en contact avec d'autres médecins coordonnateurs
- Et vise pour l'avenir à impliquer le Centre d'investigation clinique (CIC).



De gauche à droite debout : Dr Jérôme Franques, Dr Julien Gallard, Dr Armelle Finet, Pr Jean Pouget, Dr Shahram Attarian  
De gauche à droite assises : Dr Annie Verschuere, Dr Virginie De Bovis, Dr Emmanuelle Salort-Campana, Dr Anne Duvocelle

## > Maladies rares : pathologies neuromusculaires

Une partie de l'activité du Département de Génétique Médicale est articulée à celle du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires à plusieurs niveaux. Des liens étroits entre ces deux structures existent tout d'abord en termes d'activité clinique, par l'existence au sein du Département d'une consultation de Neurogénétique et la participation mensuelle des neurogénétiens au staff du Service de Neurologie, dans une approche du patient résolument pluridisciplinaire et clinico-biologique. Ainsi, le Laboratoire de Génétique Moléculaire constitue une plate-forme technologique spécialisée dans le traitement des demandes diagnostiques sur laquelle s'adosse notamment le Centre de Référence. De plus, le laboratoire constitue une interface entre l'activité hospitalière et l'activité de recherche fondamentale, menée dans l'unité mixte de recherche INSERM UMR910 ("Génétique médicale et Génomique fonctionnelle"), intégrée à l'Institut de Physiopathologie Humaine de Marseille (I.F.R. 125), à la Faculté de Médecine de Marseille.

Les principales pathologies neuromusculaires étudiées dans ce contexte sont les dystrophies musculaires (dystrophinopathies, dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale, dystrophies musculaires progressives des ceintures, en particulier Calpainopathies et Dysferlinopathies) et les neuropathies périphériques sensitivo-motrices héréditaires ou maladies de Charcot-Marie-Tooth.

### Le Centre de Référence des maladies neuromusculaires et de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

Le Centre de Référence des maladies neuromusculaires et de la SLA est issu d'une longue histoire développée depuis plus de quarante ans par les neurologues marseillais. L'activité de recherche clinique s'exprime sur les trois axes des maladies du motoneurone, du nerf périphérique et du muscle. Pour la SLA, la file active actuelle est importante, de 320 patients actuellement. Le Centre a été initiateur de plusieurs essais thérapeutiques et participe à tous les essais mondiaux concernant cette pathologie. L'évaluation neurophysiologique du faisceau corticospinal est développée avec l'UMR CNRS P3M grâce à des techniques sophistiquées de stimulation magnétique transcrânienne (avec S. Attarian, A. Schmied et A. Verschuere). Dans le domaine des neuropathies périphériques, le Centre a publié de nombreux travaux internationaux sur des formes de neuropathies démyélinisantes dysimmunitaires rares associées aux anticorps anti-gangliosides, tant dans le domaine de l'immunologie (avec J. Boucraut) que de l'évaluation des traitements, en particulier par les immunoglobulines IV (avec S. Attarian, J.Ph. Azula, J. Franques). Pour les maladies musculaires, les travaux de recherche s'articulent avec le service de neuropathologie (avec J.F. Pellissier, D. Figarella-Branger) et le laboratoire de génétique moléculaire et l'UMR INSERM U910 de Nicolas Lévy (cf. article Maladies neuromusculaires rares et génétique). Les pathologies concernent aussi bien l'enfant (avec B. Chabrol) que l'adulte. Cette activité de recherche clinique conduit à participer à la description de formes nouvelles de myopathies, à identifier des mutations géniques au cours de phénotypes particuliers et à l'établissement de corrélation génotype-phénotype (avec S. Attarian, E. Salort-Campana et J. Gallard).

L'ensemble de l'activité du service clinique est dévolue au Centre de Référence car les pathologies suivies relèvent toutes des maladies rares et l'activité clinique importante développée s'intrique complètement à une activité de recherche clinique. Par ailleurs, le Centre a été l'initiateur et il est le pivot de la Coordination Nationale des Centres de Référence Neuromusculaires (CORNEMUS). Cette coordination vise à faciliter les projets de recherche à un niveau national et à assurer une lisibilité du réseau français aux niveaux européen et mondial.

Dans le cadre plus large des maladies neurologiques, les retards mentaux isolés et syndromiques et les surdités congénitales font également partie des thématiques importantes du laboratoire.

Sur le plan de l'activité de diagnostic moléculaire de ces pathologies, le laboratoire a développé des stratégies d'explorations et des tests moléculaires adaptés notamment aux maladies à forte hétérogénéité génétique et aux gènes de grande taille, et a activement participé depuis 2003 à la mise en place du réseau national des laboratoires de diagnostic neurogénétique moléculaire. Il est, pour certains gènes, le laboratoire de référence à l'échelon national voire européen et même mondial (gène de la dysferline, par exemple).

Cette activité hospitalière unissant cliniciens neurologues, généticiens cliniciens et biologistes, permet de mener de nombreux projets de recherche clinique, basés sur l'étude de cohortes de patients bien caractérisées, aussi bien dans le but d'établir des corrélations phénotype-génotype que d'analyser de nouveaux gènes, et/ou de mettre en place et d'évaluer de nouveaux outils diagnostiques. C'est le cas par exemple de la mise en place de technologies de criblage moléculaire à haut débit ("microarrays" ou "puces" d'ADN) pour l'identification de mutations, qui est actuellement en cours pour toutes les maladies neuromusculaires explorées au sein du laboratoire.

Outre cette activité de transfert et de recherche clinique, l'analyse d'aspects plus fondamentaux est envisagée dans le cadre de certains projets, dans le but de préciser les mécanismes physiopathologiques et d'identifier des approches thérapeutiques potentielles.

Par exemple, dans le contexte de la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) caractérisée par une forte hétérogénéité, tant sur le plan clinique que sur le plan génétique, environ 50 loci sont connus, dont 30 pour lesquels les gènes sont identifiés. Nos projets de recherche se focalisent sur l'étude des formes de CMT à transmission autosomique récessive, ou AR-CMT, pour lequel 13 gènes sont localisés et identifiés. En effet, nos collaborations avec plusieurs laboratoires / neurologues généticiens du pourtour méditerranéen (Algérie, Tunisie, Liban) nous permettent d'étudier de grandes familles consanguines atteintes de AR-CMT, propices à des études d'analyse génétique par filiation. En effet, dans

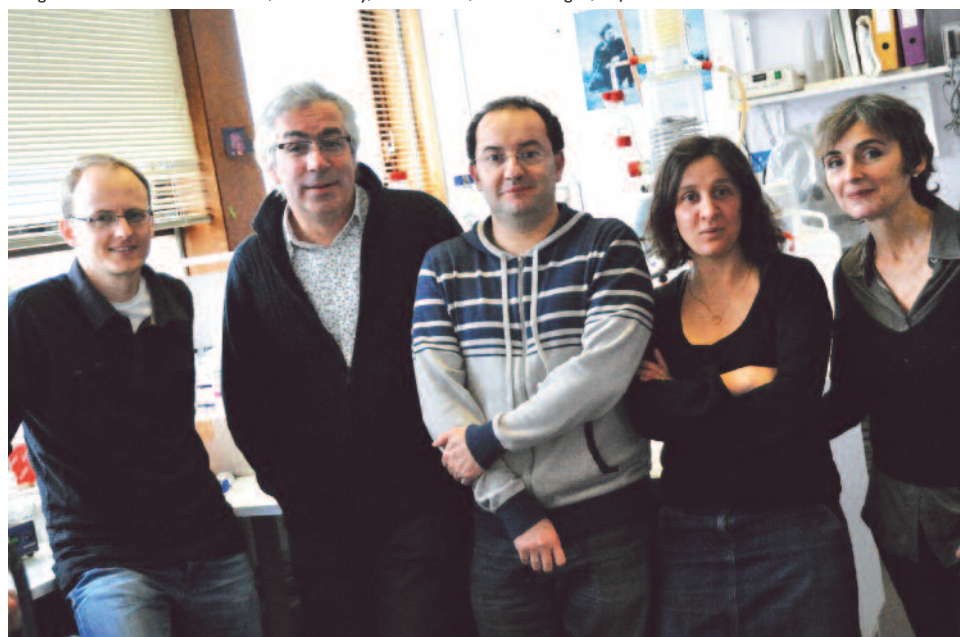
les régions du pourtour méditerranéen, les mariages consanguins plus fréquents, conduisent à un nombre plus élevé des maladies héréditaires à transmission autosomique récessive. Nous avons donc une activité de clonage positionnel, et par la suite de caractérisation fonctionnelle des gènes/protéines ainsi identifiés. Nous étudions deux formes particulières de AR-CMT : la forme AR-CMT2A due à une mutation dans le gène LMNA codant les Lames A/C et la forme CMT4H, due à des mutations dans le gène FGD4. Notre objectif est de mieux comprendre la physiopathologie de ces maladies et les fonctions des protéines impliquées, afin d'identifier de potentiels traitements pour les patients atteints de ces maladies, et plus largement dans le cadre de la maladie de CMT en général.

Un autre modèle de recherche translationnelle dans le domaine des maladies neuromusculaires concerne les dysferlinopathies. Notre laboratoire est laboratoire de référence en France pour le diagnostic génétique des dysferlinopathies, l'une des formes les plus fréquentes de dystrophie musculaire progressive de l'adulte. A travers plusieurs collaborations nous avons développé la plus grande activité diagnostique et constitué la plus grande cohorte mondiale de patients atteints de cette pathologie. En raison de la

quantité importante de données mutationnelles générées par l'analyse de notre cohorte de patients, nous avons créé une base de données informatique locus-spécifique, UMD-DYSF (Universal Mutation Database for Dysferlin), en collaboration avec l'équipe du Dr C. Bérout (INSERM UMR827, Pr. M. Claustres, Montpellier). Cette base de données mutationnelles sera prochainement accessible sur internet. Par ailleurs, certaines observations cliniques particulières nous conduisent actuellement à évaluer des approches thérapeutiques innovantes, basées notamment sur la thérapie génique. Dans le cadre de collaborations étroites avec le GENETHON (équipe du Dr I. Richard) et l'Institut de Myologie (Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, équipe du Dr L. Garcia), nous avons récemment obtenu des résultats très encourageants, à partir de modèles murins et sur des cellules de patients, soit en utilisant la technique de saut d'exon afin de supprimer la région mutée tout en conservant la fonctionnalité de la protéine, soit par transfert de gènes via un vecteur viral modifié. Ces approches permettront prochainement de poursuivre nos travaux au bénéfice des malades, avec la mise en place d'essais cliniques. ■

*Martin Krahn, Rafaëlle Bernard,  
Valérie Delague, Nicolas Lévy*

De gauche à droite : Martin Krahn, Nicolas Lévy, Marc Bartoli, Valérie Delague, Rafaëlle Bernard



## > Centre de référence Thalassémie

Le centre de référence "Thalassémie" a été créé en 2006 dans le cadre du plan Maladies rares et s'est engagé dès sa création, dans la constitution d'un registre national de patients atteints de thalassémie. Ce registre représente un outil efficace pour l'amélioration de la prise en charge clinique des patients ainsi que pour l'élaboration de projets de recherche.

Les données collectées dans le Registre concernent les caractéristiques cliniques et biologiques du patient, le traitement, le niveau de surcharge martiale et les atteintes d'organes, l'insertion professionnelle ou scolaire. Le fonctionnement du registre a été assuré jusqu'en 2008 par le centre de référence Thalassémie. En 2009, une subvention INVS INSERM lui a été attribuée dans le cadre de sa labellisation "registre maladies rares". La mise en place de ce registre permet

- d'obtenir des données épidémiologiques nationales qui reflètent la qualité de la prise en charge globale des patients
- de suivre l'évolution des thérapeutiques,
- de comparer les résultats du traitement conventionnel associant transfusions et chélation du fer et ceux de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques,

■ de favoriser les recrutements de patients pour l'inclusion dans des essais cliniques ou des projets de recherche clinique translationnelle.

En parallèle, une collection d'ADN de patients atteints de thalassémie a été déclarée au CRB de Marseille. Cette collection est pour l'instant constituée de patients suivis sur la région mais sera ouverte très prochainement à tous les patients inclus dans le registre. Associée aux données cliniques du registre, elle constituera un outil précieux pour la réalisation de projets de recherche sur les facteurs de variabilité clinique ou de réponse aux traitements. ■

Isabelle Thuret, Catherine Badens



De gauche à droite : Christelle Grangier - Dr Catherine Badens - Dr Isabelle Thuret  
Marie-Christine Medard - Pr Gérard Michel

## > DEPHY

### Centre de référence des maladies rares d'origine hypophysaire

Le Centre de référence des maladies rares d'origine hypophysaire, DEPHY (coordonnateur : Pr T. Brue) est situé à l'Hôpital de la Timone. Ce centre de référence, labellisé en 2006 comprend le service d'Endocrinologie d'adultes (Pr Brue), et l'unité d'Endocrinologie Pédiatrique : Dr R. Reynaud et G. Simonin (Service du Pr Sarles). L'une des missions essentielles du centre de référence est la coordination des travaux de recherche. Ceux-ci portent principalement sur deux types de pathologies : les tumeurs hypophysaires, non cancéreuses, mais responsables de multiples complications dues à l'excès ou au défaut de sécrétion hormonale (acromégalie, maladie de Cushing...) et les déficits hypophysaires congénitaux. Le réseau multicentrique GENHYPOIT, dont le responsable est le Pr Thierry Brue, étudie les causes génétiques des déficits hypophysaires. C'est dans le laboratoire de biologie moléculaire de l'Hôpital de la Conception (Pr A. Enjalbert, Dr A. Barlier, Dr A. Saveanu) que les gènes sont analysés. Les travaux de recherche portent sur l'analyse de gènes



L'équipe du Centre de référence des maladies rares d'origine hypophysaire, DEPHY : de gauche à droite, Dr N. Morlet-Barla (médecin du centre), P. Lesuik, Pr T. Brue, Dr I. Morange.

candidats connus et sur l'étude de nouveaux gènes chez les patients porteurs de déficits hypophysaires congénitaux avec le soutien de l'Agence Nationale de la Recherche

dans le cadre du Laboratoire CNRS 6231, Centre de Recherche en Neurobiologie et Neurophysiologie de Marseille, CRN2M (Directeur : Alain Enjalbert). ■

## > RENATEN

### Un réseau devient référence

#### Pourquoi un réseau National de référence sur les Tumeurs Endocrines ?

Ce sont des tumeurs rares, dont l'incidence est estimée à 2/100 000/an, dont la prise en charge est complexe et spécifique, obligatoirement multidisciplinaire. Les tumeurs entrant dans le cadre de RENATEN sont les cancers médullaires de la thyroïde, les tumeurs endocrines digestives, bronchiques, pulmonaires, les paragangliomes et les carcinomes endocrines de toute localisation.

#### Objectifs et finalités de RENATEN

RENATEN a été initié en 2007 avec comme objectif de structurer l'offre de soins par la mise en place d'un réseau permettant un maillage d'équipes spécialisées sur l'ensemble du territoire. En 2009, le réseau RENATEN est labellisé par l'INCa comme Réseau National de Référence. Sa structuration s'appuie sur le Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines dont le conseil d'administration constitue le comité de pilotage, et s'articule autour d'un coordonnateur National, le Pr Patricia NICCOLI, responsable du centre PACA, et de 16 centres de compétence, constitués d'une ou plusieurs régions administratives. Pour chacun des centres, un responsable et des référents au sein des établissements de soins publics (CHU, CLCC) et privés, développent la structuration à l'échelon local et relaient les missions nationales de l'INCa.

#### Ces missions s'articulent autour de 6 axes.

##### > Structuration de la filière de soins

Ces filières s'articulent autour d'équipes médicales multidisciplinaires, de plateaux techniques spécifiques (imagerie fonctionnelle, biologie moléculaire, réseau National de Référence d'anatomopathologie TENpath), et de plate-formes thérapeutiques pour l'accès aux traitements innovants. Le but est d'établir des parcours de soins spécifiques et de qualité et garantir ainsi une égalité d'accès aux soins pour tous les patients.

##### > Organisation d'une activité de recours pour ces tumeurs

Elle est matérialisée par la mise en place d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de recours régionale regroupant plusieurs établissements de soins publics et privés, et de la RCP nationale d'experts. Celle-ci, de périodicité mensuelle, par Webconférence, regroupe des référents des 16 centres et est réservée aux cas de diagnostic ou de prise en charge particulièrement difficiles. Cette activité de recours repose également sur la formalisation des liens avec le réseau TENpath, avec un circuit de relecture de lames et pour chaque centre des référents anatomopathologistes. De même, le lien avec le réseau National Oncogénétique, via les référents identifiés par centre, permet une meilleure organisation du dépistage génétique pour ces affections dont près de 30% sont familiales, facilite l'accès au diagnostic prénatal, et optimise la prise en charge des sujets à risque génétique (standardisation des bilans de surveillance, dépistage lésionnel, chirurgie prophylactique)

#### CONTACT

**Patricia NICCOLI,**

*coordonnatrice Nationale de RENATEN*

Hôpital de la Timone, Marseille

Email : [renaten@mail.ap-hm.fr](mailto:renaten@mail.ap-hm.fr)

##### > Coordination de la recherche

Cette politique passe par un meilleur recensement des échantillons tumoraux, par l'incrémentation de la base de données nationale de patients et la promotion d'études cliniques nationales et internationales, notamment des essais thérapeutiques. Des projets de recherche scientifique sont également développés par cinq centres sur des aspects plus fondamentaux comme l'étude de facteurs pronostiques, de marqueurs diagnostiques moléculaires.

##### > Rédaction de référentiels de bonnes pratiques

Certains de ces référentiels, déjà existants, seront actualisés sous l'égide des sociétés savantes correspondantes et de nouveaux seront élaborés, puis soumis à une procédure de labellisation conjointe INCa-HAS avant diffusion par l'INCa.

##### > Mission de formation et d'information

RENATEN assure la formation des professionnels de santé grâce aux réunions d'enseignement régionales organisées par l'ensemble des centres, mais aussi via le portail RENATEN des sites Internet des différentes sociétés savantes, d'Orphanet et de l'INCa. L'information des patients et du public est assurée grâce au soutien de RENATEN aux associations de patients et à l'organisation de réunions annuelles conjointes.

##### > Mission d'Observatoire et de Veille Épidémiologique

Elle s'articule autour de la base de données nationale de patients et par le recensement des cas au sein de chaque centre. ■

# TECHNIQUES INNOVANTES

## > Diagnostic génétique

Le diagnostic moléculaire des maladies rares est une activité en fort développement, activité de plus en plus complexe et de plus en plus coûteuse. L'ensemble des technologies existantes dans le cadre hospitalier ne permet jusqu'à présent qu'une approche "gène par gène" de la détection de mutations. La stratégie d'exploration consiste donc à séquencer d'abord le gène le plus probablement impliqué. Si aucune mutation n'est trouvée, le 2<sup>e</sup> gène candidat sur la liste est séquencé selon la même démarche, et ainsi de suite jusqu'à l'identification de la mutation en cause. Malgré cela, environ 30 à 40% des pathologies neuromusculaires restent non élucidées : aucune mutation ne peut être détectée après de nombreuses étapes d'exploration longues et coûteuses. L'évolution des procédés de miniaturisation, couplée à une interface bioinformatique de plus en plus puissante, a permis l'émergence depuis une dizaine d'années de techniques fondamentalement différentes dans leur approche.

L'une de ces techniques est celle des puces à ADN (ou à ARN), ou microarrays. Dans cette approche, un très grand nombre de

gènes peut être analysé en même temps sur une lame, réduisant d'autant les coûts de main d'œuvre et de consommables. Notre département est impliqué dans un projet européen dont le Pr Nicolas Lévy est le coordonnateur, visant à mettre au point et à diffuser des puces à ADN pour le diagnostic des maladies neuromusculaires. Nos stratégies de diagnostic devraient largement bénéficier de ces développements, au bénéfice des patients. L'amélioration attendue du taux de mutations caractérisées ouvrira également de nouvelles pistes thérapeutiques. L'exemple le plus frappant en est la découverte dans le gène de la dysferline, impliqué dans une forme de myopathie, d'une grande délétion. Cette délétion a été mise en évidence sur la première génération de puces en cours de validation, alors que le séquençage d'ADN ne permet pas de détecter d'importantes pertes de matériel génétique. Cette mutation a constitué pour nous une preuve de concept que la région incriminée du gène peut être "skippée" (littéralement, sautée, donc non prise en compte) pour envisager une approche thérapeutique, approche qui a été validée in vitro et qui fait l'objet de publications

(Wein et al, Human Mutation, 2009 ; Krahn et al, soumis) et de tests précliniques sur l'animal.

Par ailleurs, nous avons eu l'opportunité de développer avec la société Genomic Vision un outil de diagnostic pour la dystrophie musculaire scapulo-humérale, l'une des pathologies neuromusculaires les plus fréquentes, et extrêmement complexe à analyser à cause de la région chromosomique impliquée. Cet outil est le peignage moléculaire (molecular combing), qui permet d'étirer des fibres d'ADN et de les analyser en microscopie, une par une, afin de mettre en évidence réarrangements, délétions ou insertion de matériel génétique. La plate-forme, installée dans notre laboratoire début 2009, permet la visualisation directe des molécules d'ADN marquées par différentes sondes fluorescentes, comme un "code-barre" très facile à interpréter. Le diagnostic de la dystrophie musculaire scapulo-humérale sera ainsi facilité, fiabilisé et amélioré. ■

*Patrice Bourgeois, Martin Krahn,  
Karine Nguyen, Rafaëlle Bernard, Nicolas Lévy*

## > Les Laminopathies : une recherche translationnelle réussie

**Les travaux concernant les laminopathies, maladies génétiques rares, ont largement bénéficié du rapprochement entre le département de Génétique Médicale et le laboratoire de biologie cellulaire, effectif depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2008. La localisation de ces deux structures et de leurs personnels dans le même environnement géographique a permis d'accélérer les travaux translationnels, notamment dans le cadre des Laminopathies.**

Au cours de recherches visant à identifier de nouveaux gènes impliqués dans les neuropathies périphériques héréditaires sensitives et motrices (Maladie de Charcot-Marie-Tooth, CMT), l'équipe de recherche fondamentale du Pr Lévy (actuellement Inserm UMR\_S910) a mis en évidence en 2002 l'implication du gène LMNA, codant les protéines nucléaires Lamines A/C, dans la pathogénèse de la CMT2B1, forme de

CMT axonale autosomique récessive chez des familles algériennes consanguines (De Sandre-Giovannoli et al., Am. J. Med. Genet. 2002). Ces travaux ont valu l'attribution à l'équipe du prix "C.W. Cotterman Award" par l'American Society of Human Genetics en 2002. Les travaux de recherche qui ont été poursuivis dans le domaine des "Laminopathies", un groupe hétérogène de pathologies auxquelles la CMT2B1 venait de s'ajouter, ont

permis à l'équipe dirigée par Nicolas Lévy d'identifier l'implication du même gène LMNA et d'un gène corrélé du point de vue fonctionnel, ZMPSTE24, dans la survenue de deux autres pathologies génétiques très sévères : la Progeria (ou Syndrome de Hutchinson-Gilford ; De Sandre-Giovannoli et al., Science 2003), une pathologie du développement caractérisée par un vieillissement prématuré, et la Dermopathie Restrictive (Navarro et al., Hum. Mol. Genet., 2004 et 2005),

une génodermatose létale en période périnatale. Du fait qu'une collaboration étroite et dynamique existait depuis de nombreuses années entre le Département de Génétique Médicale et l'Unité Inserm 910 (Faculté de Médecine de la Timone), à laquelle la majorité des médecins du Département de Génétique sont rattachés, ces découvertes ont conduit naturellement au transfert du diagnostic moléculaire de ces affections dans le contexte hospitalier (Laboratoire de Génétique Moléculaire). D'autre part, le conseil génétique et la prise en charge des familles touchées par ces pathologies a pu être grandement amélioré (Unité de Génétique Clinique du Département de Génétique Médicale), avec notamment la possibilité d'accéder à un diagnostic moléculaire prénatal. La découverte de l'implication du gène LMNA dans la Progeria a par ailleurs eu un retentissement international, propulsant les recherches fondamentales et cliniques dans le domaine du vieillissement pathologique et physiologique (pour revue : Pereira et al., *Mech. Ageing Dev.* 2008). A l'issue des travaux de recherche préclinique à visée thérapeutique menés en collaboration avec l'équipe de Carlos Lopez-Otin, à Oviedo (Varela et al, *Nature Medicine* 2008), un essai thérapeutique monocentrique, permettant de traiter 15 enfants Européens atteints de Progeria, a pu être mis en place dans le Département de Génétique Médicale (cf. chapitre spécifique de ce numéro). Par ailleurs, le Laboratoire de Génétique Moléculaire, en étroite collaboration avec le Service de Biologie Cellulaire dirigé par le Pr. Cau, est impliqué au premier plan dans deux Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC) financés par la DHOS autour des laminopathies : le PHRC National "Caractérisation et explorations cliniques, génomiques et

fonctionnelles des Laminopathies systémiques : vers l'identification de syndromes candidats et la mise en place d'essais thérapeutiques" (multicentrique, Investigateur principal Pr N. Lévy) et le PHRC Régional "Lamines et syndrome métabolique" (monocentrique, investigateur principal Pr P. Morange). Les travaux conduits dans ce contexte ont permis d'identifier de nouvelles mutations pathogènes à l'origine de différents syndromes progéroïdes liés aux Lamines (Shalev et al., *Am. J. Med. Genet. A* 2007; Renard et al., *Stroke* 2008, Agouti et al., en préparation), de préciser la variabilité phénotypique liée à la mutation responsable de la Progeria (Sevenants et al., *Eur. J. Pediatr.* 2005), et d'identifier des nouveaux syndromes comme étant associés à une mutation de gènes codant des protéines de l'enveloppe nucléaire (Gaudy-Marqueste et al., *J. Med. Genet.*, en révision favorable). L'activité de diagnostic moléculaire des laminopathies du Laboratoire de Génétique moléculaire est par ailleurs en constante augmentation. Les activités de diagnostic et recherche fondamentale, translationnelle et clinique autour des laminopathies reste un axe majeur en évolution et développement continus au sein du Département de Génétique Médicale, du Laboratoire de Biologie Cellulaire et de l'unité Inserm UMR\_S910 dirigée par le Pr Lévy, grâce, entre autres, aux collaborations très actives et fructueuses qui ont été établies au niveau National (Réseau Français "Emery-Dreifuss et autres nucléopathies") et Européen (projets "EURO-Laminopathies" Nuclear Envelope-linked Rare Human Diseases : From Molecular Pathophysiology towards Clinical Applications (FP6) et Initial Training Network : "Laminopathies : training from molecular biology to bedside" (FP7). Ces travaux pourraient avoir des retombées

sur une pathologie acquise beaucoup plus fréquente. Parmi les traitements antirétroviraux, les inhibiteurs de la protéase du virus du SIDA inhibent la protéase responsable de la maturation de la lamine A dans des cellules en culture et reproduisent donc le mécanisme physiopathologique de la progeria ou de la dermopathie restrictive. L'hypothèse est que ce phénomène pourrait être l'un des facteurs rendant compte du vieillissement accéléré présenté par les patients infectés et traités.

Depuis avril 2009, ce phénomène est exploré dans une cohorte de patients qui seront suivis pendant 3 années. Le projet financé par l'ANRS (Etude EP45 "Aging") et par SIDACTION associe pour le recrutement des patients les Services de Maladies Infectieuses du CHU de Nice (Pr Dellamonica), de Montpellier (Pr Reynes), le Service d'Immuno-hématologie Clinique du CHU Ste-Marguerite (Dr Poizat-Martin), le CIC-UPCET (Dr Micallef-Roll) pour le recrutement de 50 sujets témoins et trois laboratoires du CHU Timone (UF SIDA, Dr Tamalet ; Pharmacocinétique, Pr Lacarelle ; Hématologie, Pr Morange) en plus du Laboratoire de Génétique Moléculaire et du Laboratoire de Biologie Cellulaire dans lequel sont réalisées les analyses. Si l'hypothèse est vérifiée chez les patients, la même combinaison de médicaments (statine + aminobiphosphonate), utilisée actuellement pour le traitement des enfants atteints de progeria, pourrait être administrée aux patients infectés et recevant un traitement antirétroviral pour réduire les effets secondaires des antiprotéases. ■

*Annachiara De Sandre-Giovannoli, Sabine Sigaudy,  
Patrice Roll, Pierre Cau,  
Patrice Bourgeois, Nicolas Lévy*

## PLATES-FORMES BIOLOGIQUES

### > Une banque de cellules et d'ADN

Le Centre de Ressources Biologiques (CRB) du Département de Génétique et Laboratoire de Biologie Cellulaire regroupe le CRB de la Banque de Cellules, Tissus et ADN (Pr Lévy), alimenté par les prélèvements provenant de services cliniques de notre CHU, d'autres CHU en France et d'Hôpitaux à l'étranger, et le CRB "Cerveau épileptique" (Pr Cau, Laboratoire de Biologie Cellulaire) alimenté par les services de Neurochirurgie de notre CHU (Pr Pératut, Pr Dufour, Pr Régis) dans le cadre du traitement des épilepsies pharmaco-

résistantes qui a été labellisé en 2003 au sein du Réseau des Centres de Ressources Biologiques et Tumorothèque de Marseille (INSERM - Ministère de la Recherche et AP-HM) avec la tumorothèque du Centre Régional de Lutte contre le Cancer (Dr Chabannon responsable et coordinateur du réseau) et celle du Laboratoire du Pr PM Martin sous la responsabilité aujourd'hui du Pr D. Figarella-Branger.

La Banque de cellules et d'ADN a vu le jour en 1995, grâce à un financement de

l'Association Française contre les Myopathies, l'AFM.

Le CRB a pour missions d'assurer :

- la réception, la transformation (immédiate ou non) des spécimens reçus (sang total, cellules, tissus) en échantillons (ADN, Tissus, cellules lymphoblastoïdes et fibroblastiques)

- la cryoconservation et la gestion de ces échantillons au sein de collections d'échantillons biologiques. L'ensemble des collections a fait l'objet d'une déclaration au Ministère

de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur (n° DC 2008-429), et intéresse les hémoglobinopathies, les anomalies du développement et/ou retard mental, les épilepsies, les surdités non syndromiques, les pathologies neuro-musculaires, les lamino-pathies et autres pathologies constitutionnelles. Elles constituent un aspect important des activités des Centres de Référence (maladies neuro-musculaires, Pr Pouget, anomalies du développement, Pr Philip)

■ la cession de ces échantillons en réponse à une demande pour examen à visée sanitaire ou de recherche, pour une réalisation dans le Département ou dans une autre équipe de diagnostic ou de recherche labellisée. Toute cession à visée de recherche est

soumise à l'accord du comité de pilotage "scientifique" du CRB.

Tout spécimen adressé au CRB doit être accompagné du formulaire d'information /consentement éclairé et des données spécifiques (identification, données cliniques, arbre généalogique...). Les différents formulaires sont à la disposition des prescripteurs dans "Dossiers publics", sur la messagerie de l'AP-HM.

De plus, Le CRB réceptionne, transforme et conserve également des échantillons pour des protocoles de recherche de type PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) et pendant la durée de l'étude, ces échantillons sont cédés exclusivement aux

investigateurs désignés. A la fin de l'étude, ils seront soit détruits soit intégrés, sous réserve de qualification, au catalogue du CRB (en cours de création) afin de les mettre à la disposition de la communauté scientifique.

Dans ce cadre, le CRB apporte une aide méthodologique afin d'optimiser et d'harmoniser les conditions de prélèvement, de transformation et de transfert des échantillons biologiques auxquels sont associées les données clinico-biologiques anonymisées selon la législation en vigueur. ■

*A. Robaglia-Schlupp, K. Bertaux,  
A. De Sandre, N. Lévy et P. Cau*

## > Les nouvelles données de la Génétique Chromosomique

### Des chromosomes aux puces à ADN

En un peu moins de 50 ans, la cytogénétique humaine en général et la cytogénétique médicale en particulier ont connu des progrès majeurs qui ont permis d'améliorer la résolution des analyses et d'identifier un nombre de plus en plus élevé d'anomalies chromosomiques.

L'introduction par Tijo et Levan, en 1956, du choc hypotonique ainsi que la mise au point des techniques de marquage ou "banding" chromosomique dans l'équipe de Dutrillaux et Lejeune en 1971, sont les pierres angulaires de ce qu'on appelle aujourd'hui "la cytogénétique conventionnelle". Ces progrès ont permis d'établir à 46 le nombre de chromosomes de l'espèce humaine, d'identifier la première anomalie chromosomique, le syndrome de Down, en 1959, par l'équipe française du Pr J. Lejeune et de décrire des remaniements chromosomiques de structure de grande taille (plus de 7 Mb).

Dix ans plus tard, la synchronisation des cultures cellulaires, technique permettant la despiralisation des chromosomes et l'identification de microremaniement chromosomique de petite taille (4 Mb), a fait

basculer la cytogénétique dans le domaine de la "microcytogénétique". Mais l'essor de la microcytogénétique ne s'est produit qu'avec le développement des sondes fluorescentes. C'est ainsi que l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) sur préparations chromosomiques ou interphasiques s'est répandue dans les laboratoires de cytogénétique permettant l'étude ciblée d'une région chromosomique donnée afin de confirmer des syndromes microdélétionnels ou de mieux caractériser les anomalies chromosomiques identifiées en technique conventionnelle.

En 2001, par le jeu de combinaison des fluorochromes, l'étude globale du génome en FISH est devenu possible (M-FISH) bien que l'utilisation de cette technique reste limitée en raison d'un faible pouvoir résolutif et d'un coût élevé.

Mais la vraie "révolution moléculaire" de la cytogénétique a été réalisée par l'apparition des techniques d'hybridation génomique comparative, initialement sur chromosomes métaphasiques, en 1996, et par la suite sur microréseau d'ADN, encore appelé puces à ADN. Le pouvoir résolutif de ce type d'analyse est considérablement augmenté

et des remaniements chromosomiques de quelques kilobases peuvent être identifiés. On parle désormais de "caryotype moléculaire" ! Tous les domaines de la cytogénétique médicale - cytogénétique prénatale, cytogénétique post-natale, oncocytopathologie - ont su profiter de ces avancées, élargissant ainsi les indications de ce type d'analyses. Récemment, une plate-forme d'analyse par puces à ADN est devenue opérationnelle dans le Département de Génétique Médicale, permettant d'élargir la gamme d'explorations génétiques réalisées dans le cadre de l'AP-HM. Cependant, ces nouvelles techniques de cytogénétique moléculaire ont révélé un aspect inattendu de l'organisation du génome humain : la présence, chez chaque personne, d'un nombre variable de certaines régions du génome, ou de variations de structure, participant à la réalisation de l'individualité génétique de chacun. Le si connu adage "Tous pareils, tous différents" devient ainsi une réalité scientifique, réalité qui émerveille mais qui suscite aussi de nombreuses questions. ■

*Cornel Popovici, Chantal Missirian, Anne Moncla*

## DOUBLE FOCUS

## &gt; La Progeria ou syndrome de Hutchinson-Gilford

De la découverte du gène à un essai thérapeutique au CHU Timone pour une maladie rare du vieillissement

La Progeria de Hutchinson-Gilford est une maladie génétique grave, rare, inéluctablement létale à l'âge moyen de 13 ans, actuellement sans traitement. Les premiers symptômes apparaissent généralement entre 18 et 24 mois, par une cassure des courbes de croissance. Progressivement, les patients développent une importante lipoatrophie et amyotrophie, des ostéolyses, une ostéopénie / ostéoporose, une alopecie et une absence de cils et de sourcils, ainsi qu'une artériosclérose majeure diffuse. Celle-ci est le plus souvent à l'origine du décès, par infarctus du myocarde. Cette pathologie, connue depuis la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, se caractérise par des signes de vieillissement prématuré et accéléré. L'anomalie génétique responsable a été mise en évidence par l'équipe de recherche dirigée par le Professeur Lévy en 2003, (De Sandre-Giovannoli et al., Science 2003). La Progeria est due à une mutation ponctuelle dominante du gène LMNA, se produisant dans la lignée germinale paternelle ou maternelle. La mutation entraîne la production d'une protéine aberrante appelée "progérine". Cette protéine nucléaire ubiquitaire, dérivée de la Lamine A, ne peut pas être métabolisée correctement et s'accumule dans les cellules où elle exerce des effets toxiques retentissant au niveau systémique. Les multiples études explorant la physiopathologie de la Progeria, dont celles auxquelles le groupe du Professeur Lévy a contribué (Varela et al., Nature Medicine 2008), ont indiqué qu'il pouvait être pertinent d'orienter les approches thérapeutiques vers une modification chimique de la protéine aberrante, par l'utilisation de traitements pharmacologiques. En particulier, puisque la progérine maintient de manière aberrante un groupe prénylé (farnésyl-pyrophosphate ou géranylgeranyl-pyrophosphate), l'utilisation combinée de deux molécules (une statine et un amino-biphosphonate) réduisant la production intracellulaire de groupements prénylés a montré son efficacité préclinique sur plusieurs paramètres de la maladie, y compris l'espérance de vie.



De gauche à droite : Patrice Bourgeois, Nicolas Lévy, Sabine Sigaudy, Pierre Cau, Annachiara De Sandre-Giovannoli, Patrice Roll, Joëlle Micallef-Roll

Ces résultats ont servi de base à la mise en œuvre d'un protocole thérapeutique monocentrique, prospectif, ouvert, basé à l'Hôpital d'Enfants de la Timone. Cet essai d'une durée de trois ans s'adresse à 15 enfants européens atteints de Progeria. Il est mené grâce à la collaboration entre le Département de Génétique Médicale dirigé par le Pr Lévy (Dr De Sandre-Giovannoli, Dr Sigaudy, Dr Bourgeois), le Centre d'Investigations Cliniques Unité de Pharmacologie Clinique et d'Évaluations Thérapeutiques du Pr Blin (Dr Micallef-Roll), le Service d'Oncologie Pédiatrique dirigé par le Pr Bernard (Dr Gentet et Dr. André) et les différents services de l'AP-HM impliqués dans les explorations cliniques et biologiques des enfants, dont notamment les Services de Biologie Cellulaire du Pr Cau (Dr Roll) et le Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital de la Conception / Unité INSERM UMR\_S 608 du Pr Dignat-George (Dr Sabatier). Le protocole est promu par l'AP-HM. Il est financé par le Ministère de la Santé, via un PHRC National, pour tous les examens médicaux et les frais d'hospitalisation, et

par l'AFM pour tous les frais de déplacement et d'hébergement des familles. Il a démarré en octobre 2008 sur 3 premiers patients pour une période d'observation de 6 mois selon les modalités proposées par l'AFSSaPS. Une seconde phase de recrutement a débuté à l'issue, en avril 2009. Aucune toxicité n'a été observée chez les 12 enfants inclus jusqu'à présent. Il est encore un peu tôt pour parler de bénéfices de ce traitement pour les enfants, même si des résultats encourageants sont observés chez les 3 patients traités depuis un an.

Des approches thérapeutiques alternatives et éventuellement complémentaires pour cette maladie sont en cours au sein de l'Unité INSERM UMR\_S910, dirigée par le Pr Lévy, dans laquelle ont été générés deux modèles de souris reproduisant la Progeria. ■

Sabine Sigaudy, Annachiara De Sandre-Giovannoli, Joëlle Micallef-Roll, Patrice Roll, Pierre Cau, Patrice Bourgeois, Nicolas Lévy

# > Maladie de Charcot-Marie-Tooth

## Etude sur les effets de l'acide ascorbique

**Etude d'un an, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, avec de hautes doses d'acide ascorbique dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A.**

### > Contexte

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est une neuropathie périphérique à transmission héréditaire pour laquelle la forme génétique la plus fréquente est CMT1A, affectant approximativement 1 naissance sur 2 500. C'est un désordre dégénératif du système nerveux qui résulte de manière prédominante en une atrophie musculaire distale progressive et en une perte de sensibilité des régions affectées. Il n'existe encore aucune thérapie spécifique chez l'homme. Cependant, il a été montré dans un modèle de souris transgénique de CMT1A, que l'acide ascorbique (AA) réduit la démyélinisation et améliore la fonction musculaire.

### > Méthodes

Nous avons conduit la première étude d'un an, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, entre septembre 2005 et octobre 2008, conçue pour évaluer la sécurité et l'efficacité de l'acide ascorbique (1 g/jour ou 3 g/jour), chez des patients adultes atteints de CMT1A. Les patients qui présentaient des symptômes moteurs étaient diagnostiqués pour la CMT1A par un examen clinique et une confirmation par génotypage. Les patients éligibles étaient randomisés selon un ratio 1 : 1 : 1 pour recevoir 1 g/jour d'acide ascorbique, 3 g/jour d'acide ascorbique ou un placebo, selon des blocs de randomisation de douze, une stratification selon les centres (Marseille, Lyon, Paris) et le genre. Tous les investigateurs et les participants étaient en aveugle pour l'attribution du traitement. L'objectif primaire était le CMT Neuropathy Score (CMTNS) à 12 mois. Les critères secondaires étaient le Quantified Muscular Testing (QMT), la fréquence des pas, la severity-Clinical Global Impression (CGI-S), la qualité de vie, et des échelles analogiques visuelles pour estimer la fatigue, la douleur, les crampes et les difficultés à la marche. Cette étude est enregistrée dans la base de données Orphanet, sous le numéro ORPHA60779.

### > Résultats

Les patients recevaient oralement 1 g/jour d'AA (n=56), 3 g/jour (n=61) ou un placebo pendant 12 mois. Nous n'avons pas trouvé de différence significative sur le critère d'efficacité primaire CMTNS ( $p=0.14$ ). En effet, les valeurs de changement (valeur à la base moins valeur à 12 mois) pour les groupes placebo et 1 g/jour d'AA étaient respectivement de 0.5 (-0.3 à 1.4) et 0.7 (-0.0 à 1.4), alors que la valeur pour le groupe 3 g/jour d'AA était de -0.4 (-1.2 à 0.4). Aucune différence significative n'était observée sur les mesures des critères secondaires. Une différence significative post hoc a été observée sur le critère CMTES, sous score de l'échelle CMTNS qui a été montré par les auteurs de l'échelle comme plus sensible au changement que le score principal.

### > Interprétation

L'acide ascorbique était sûr et bien toléré chez les patients avec CMT1A. Le groupe placebo avait une augmentation attendue de la moyenne du CMTNS alors que le groupe 3 g/jour d'AA ne l'avait pas. Cependant, l'efficacité avec 3 g/jour d'AA chez les patients adultes avec CMT1A n'a pas été formellement démontrée.

### > Financements

Supporté par une subvention du Ministère français de la santé (PHRC national 2004) et de l'AFM (Association Française contre les Myopathies). L'AP-HM a été le promoteur de cette étude. ■

Joëlle Micallef, Shahram Attarian, Odile Dubourg, Pierre-Marie Gonnard, Jean-Yves Hogrel, Tanya Stojkovic, Raffaëlle Bernard, Elisabeth Jouve, Severine Pitel, Francois Vacherot, Jean-Francois Remec, Laurent Jomir, Eric Azabou, Mahmoud Al-Moussawi, Marie-Noëlle Lefebvre, Laurence Attolini, Sadek Yaici, Daniel Tanesse, Michel Fontes, Jean Pouget, Olivier Blin

## Enseignements tirés de cette étude et prolongements

Ce travail a bénéficié d'une collaboration étroite avec les associations de patients (CMT France et AFM) dès la conception du protocole. C'est sûrement un facteur clé de sa réussite. De la même façon, l'expérience dans la recherche translationnelle et les maladies orphelines du CIC-CPCET à la Timone, la collaboration avec les services cliniques, le service de génétique et les CIC des autres villes ont permis de garantir la qualité des données jusqu'au terme de l'essai. Ce modèle est maintenant utilisé dans plusieurs protocoles menés dans les maladies génétiques.

Enfin, la valorisation de ce travail vers le patient est assurée par la collaboration avec une Start Up marseillaise (Muri-genetics) qui a obtenu la désignation orpheline, et aura pour charge de mettre au point une nouvelle forme galénique adaptée à un usage prolongé chez l'adulte et l'enfant, et surtout la réalisation d'un essai à plus long terme afin de pouvoir conclure sur l'intérêt de l'acide ascorbique à fortes doses comme traitement enregistré de la maladie de Charcot Marie Tooth 1A.



## > Utilisation du sang de cordon en Recherche

L'approvisionnement en sang de cordon et cordons ombilicaux humains provenant de volontaires sains ou de différentes situations pathologiques ciblées est essentiel aux activités de recherche développées au sein de l'AP-HM et des structures de recherche associées. Ce matériel biologique est en effet un outil indispensable pour la recherche fondamentale, préclinique et clinique dans les domaines très larges que sont la biologie vasculaire, la biologie des cellules souches et la médecine régénération. En cela, il constitue aussi un "réactif biologique" valorisable auprès de l'industrie du médicament et du diagnostic in vitro. Ce document développe les applications qui en sont faites au sein de l'Unité INSERM UMR-S608, et du laboratoire d'Hématologie du Conception en relation avec le Laboratoire de Culture et Thérapie Cellulaire (CIC Biothérapie 510) et indique les autres unités également utilisatrices. Il présente en annexe les principales publications, contrats de recherche, et brevets issus de cette recherche.

### > UMR-S608 : Physiopathologie de l'endothélium vasculaire

Le sang placentaire et les cellules dérivées des cordons ombilicaux constituent un matériel biologique nécessaires pour mener des recherches en physiopathologie vasculaire et transférer ces connaissances vers une meilleure prise en charge des pathologies vasculaires à travers le développement de stratégies thérapeutiques innovantes et de biomarqueurs utiles au monitoring vasculaire.

#### Cellules souches du sang de cordon et thérapie cellulaire

De par sa richesse en cellules souches et son accessibilité, le sang de cordon est une ressource biologique majeure pour la recherche dans le domaine de la médecine régénérative. En particulier, un des axes de notre unité est focalisé sur le potentiel thérapeutique des progéniteurs endothéliaux du sang de cordon dans de nouvelles stratégies d'angiogénèse

thérapeutique applicables aux pathologies ischémiques.

Notre objectif spécifique est de développer et de valider un produit de thérapie cellulaire original constitué de progéniteurs endothéliaux purifiés et expansés par culture in vitro, pouvant être une alternative à l'utilisation de cellules mononuclées médullaires proposée actuellement. L'avantage de ce type de produit de thérapie cellulaire est l'enrichissement en cellules spécifiquement capables d'activité vasculogénique dont la faible teneur dans la moelle osseuse autologue est un facteur limitant, ainsi que le caractère non invasif du prélèvement. Nous avons développé un modèle d'isolement et d'expansion in vitro des progéniteurs endothéliaux à partir du sang de cordon humain. Ces cellules sont utilisées pour les travaux suivants :

Des travaux fondamentaux ciblés sur :

- la caractérisation de différentes sous-populations de cellules souches à activité vasculogénique

- la compréhension des mécanismes moléculaires qui participent à l'activité angiogénique de ces cellules

Des travaux précliniques qui consistent à :

- Développer des procédés d'isolement et d'expansion des progéniteurs endothéliaux du sang de cordon compatible avec une utilisation à visée thérapeutique.
- Valider l'intérêt d'une transplantation de progéniteurs endothéliaux dans la régénération vasculaire dans des modèles animaux d'ischémie périphérique ou cérébrale ou rénale et évaluer le bénéfice fonctionnel associé à l'utilisation de ces cellules.
- Proposer différentes stratégies de "pré-conditionnement" ou prétraitement pharmacologique ou biologique des cellules ayant pour objectif d'accroître, avant leur injection, leur pouvoir de néovascularisation.

Des essais cliniques :

Ces programmes, en cours de mise en place avec le Service de néonatalogie du Pr Siméoni, vont étudier l'intérêt des cellules mononucléées du sang de cordon autologue dans la réparation neurologique post asphyxie néonatale.

#### **Sang de cordon, cordon et physiopathologie des maladies vasculaires**

Le sang de cordon et les cellules endothéliales extraites de la veine ombilicale humaine représentent un matériel accessible de manière non invasive pour mieux comprendre l'influence de pathologies ou facteurs périnataux sur le risque vasculaire. En particulier notre équipe développe un programme de recherche sur la programmation précoce des maladies vasculaires qui consiste à identifier, à partir du sang de cordon de d'enfants nés prématurés ou avec un faible poids, différentes perturbations (génomiques, épigénétiques, ou fonctionnelles) de l'équilibre lésion régénération de l'endothélium pouvant prédisposer à la survenue de pathologies cardiovasculaires objectivées à l'âge adulte.

#### **Sang de cordon, cordon et développement de biomarqueurs du risque vasculaire**

Le laboratoire d'hématologie a développé une plate-forme innovante d'exploration vasculaire ciblée sur la mesure de biomarqueurs tels que les microparticules, progéniteurs et cellules

endothéliales circulantes utiles au diagnostic, pronostic ou suivi thérapeutique des pathologies cardiovasculaires ou tumorales. Ces déterminations sont réalisées dans le cadre de Protocole de Recherche Clinique ou de prescriptions ciblées internes ou externes à l'AP-HM. Les progéniteurs endothéliaux et les cellules endothéliales facilement obtenus en grandes quantités à partir du sang placentaire et cordon ombilicaux sont indispensables à la mise en œuvre de ces explorations car elles constituent les "réactifs cellulaires" indispensables aux systèmes de standardisation et d'étalonnage. Elles sont également nécessaires pour assurer les développements et optimisations méthodologiques qui caractérisent ces technologies innovantes. Cet aspect s'est accompagné d'une valorisation auprès de l'industrie du diagnostic in vitro avec dépôts de plusieurs brevets et développement de trousse de dosage commercialisés dans le domaine des biomarqueurs vasculaires.

Nos travaux de recherche clinique sur les biomarqueurs endothéliaux se déclinent sur trois axes :

- Le développement et la standardisation des méthodologies.

Ce travail est mené dans le cadre des sous-comités de standardisation des marqueurs endothéliaux de la Société Internationale d'Hémostase et Thrombose coordonnés par notre laboratoire.

- Une meilleure connaissance de la signification clinique de ces marqueurs. Grâce à ces méthodes, différentes études réalisées ou en cours participent à documenter l'intérêt de ces marqueurs dans l'évaluation du risque vasculaire avec comme principaux domaines d'application la pathologie rénale, la transplantation, les maladies auto-immunes et inflammatoires et les pathologies cardiovasculaires.

- L'utilisation de ces biomarqueurs pour optimiser le développement et la mise en œuvre et le monitoring de stratégies de thérapie cellulaire en médecine régénérative vasculaire. Il s'agit d'appliquer ces explorations endothéliales à la caractérisation biologique et au contrôle qualité des produits cellulaires utilisés dans le cadre des essais cliniques de thérapie cellulaire des pathologies ischémiques conduits dans le cadre du CIC-Biothérapie.

#### **Culture de cellules endothéliales et de cellules musculaires lisses à partir des vaisseaux ombilicaux**

Les cultures primaires de cellules endothéliales (HUVEC) et de cellules musculaires lisses à partir des vaisseaux du sang de cordon constituent le principal modèle d'étude in vitro de l'endothélium vasculaire.

Notre équipe à l'UMR-S 608 utilise ces modèles pour :

- Mener des recherches en amont sur la biologie endothéliale
- Comprendre les mécanismes physiopathologiques des altérations endothéliales et de l'athérosclérose accélérée associée à différentes pathologies comme l'insuffisance rénale, les pathologies auto-immunes et inflammatoires
- Tester différentes approches pharmacologiques à visée vasculaire. Dans ce cadre, les cultures de cellules endothéliales des modèles valorisables auprès de l'industrie pharmaceutique pour évaluer de nouveaux médicaments. ■

*Pr Françoise Dignat George*

#### **Autres structures de recherche utilisatrices**

D'autres structures de Recherche Hospitalo-Universitaires expriment des besoins pour du matériel biologique dérivé du sang de cordon ou des cordons ombilicaux humains. Nous nous limiterons dans le présent document à lister ces structures demandeuses sans développer leur utilisation et domaine d'application spécifiques.

Parmi elles :

- Unité des Rickettsies, URMITE CNRS-IRD UMR 6236, Faculté de Médecine, Marseille, Pr D. Raoult
- Inserm UMR910 "Génétique Médicale et Génomique Fonctionnelle," Faculté de Médecine, Marseille. Pr N. Lev
- Inserm, U626, Marseille; Faculté de Médecine, Marseille, France. Pr MC Alessi
- Inserm U911 (CRO2), Faculté de Pharmacie, Pr D. Lombardo,

## > Les statines : une nouvelle piste pour le traitement des pneumonies acquises sous ventilation mécanique ?

Les pneumopathies nosocomiales figurent au second rang des infections acquises en milieu hospitalier. En réanimation, ces infections sont même les plus fréquentes, en particulier chez les malades ventilés. Au préalable, il convient de définir les pneumopathies nosocomiales : il s'agit d'infections pulmonaires acquises après 48h au moins d'hospitalisation. Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) ne concernent que les pneumopathies nosocomiales acquises après 48h au moins de ventilation mécanique. L'incidence des PAVM se situe entre 15 et 30% des malades ventilés et la mortalité varie selon les travaux de 24 à 50%.

Une antibiothérapie est pour le moment la seule stratégie préconisée pour le traitement des PAVM. Cependant, la supériorité de cette stratégie sur une autre n'est pas démontrée en dehors de la précocité du

traitement et son adéquation en terme de sensibilité bactérienne.

Il serait donc intéressant de se tourner vers un certain nombre de traitements adjuvants.

Les statines sont des molécules qui sont généralement utilisées pour remédier à l'hypercholestérolémie. Elles permettent une diminution du cholestérol en inhibant une enzyme régulatrice de sa voie de synthèse endogène. Cependant, il a été démontré récemment que les statines sont capables de moduler l'inflammation. Ainsi, quelques études cliniques rétrospectives récentes suggèrent que les statines pourraient bénéficier aux patients présentant un sepsis d'origine bactérienne en réduisant la mortalité associée aux bactériémies et l'évolution vers un sepsis sévère.

Il existe donc un rationnel biologique en

favor d'un effet des statines au cours des états septiques.

Bien que ces études suggèrent une réduction du risque de survenue et de la gravité des états septiques chez les malades préalablement traités par statines, elles ne permettent pas de dire si l'administration d'un traitement par statines au cours des infections pourrait être bénéfique en terme de morbi-mortalité. C'est là le principal but de l'étude STATIN-VAP qui concerne 45 réanimations en France.

Cette étude financée par un PHRC conduite par l'équipe du Pr Papazian est le premier travail prospectif en double aveugle consacré à l'étude de l'effet sur la mortalité de l'adjonction d'une statine au traitement antibiotique des suspicions de pneumonies acquises sous ventilation mécanique. ■

*Mlle Moussa, Pr Papazian, Patrick Sudour*

## > Recherche sur la pandémie de grippe A H1/N1

**L'AP-HM contribue à la recherche sur la pandémie de grippe A/H1N1 à travers un de ses programmes interrégional centré sur les virus des fièvres estivales.**

Les premiers résultats du projet de recherche sur les virus causant des fièvres estivales dans le sud-est de la France (coordonné par le Dr Rémi Charrel) démontrent que nombreux virus respiratoires circulent chez l'homme et causent des infections même pendant la période estivale. Une batterie de 22 virus (grippe A, grippe B, grippe A/H1N1, grippe C, rhinovirus, 4 coronavirus, virus parainfluenza, bocavirus, polyomavirus WU et KI, métapneumovirus, entérovirus, virus respiratoire syncytial, cytomégalovirus, paréchovirus) a

été recherchée systématiquement chez des patients présentant un syndrome infectieux respiratoire. 44% des patients étaient infectés par au moins 1 de ces virus. Ceci démontre que les virus respiratoires ne causent pas des infections qu'en hiver, mais aussi pendant la période chaude et que seule une approche de recherche systématique permet d'identifier l'agent en cause. Même en situation épidémique ou pandémique, plusieurs virus circulent simultanément, causant des syndromes cliniques identiques ou ressemblants, empêchant par là même

de faire un diagnostic clinique. Actuellement, moins de 10% des patients testés suspects de grippe pandémique A/H1N1 sont infectés par ce virus, ce qui renforce la nécessité de connaître les virus causant ces infections respiratoires.

Dans ces conditions, il est urgent de généraliser une approche reposant sur un screening systématique d'une large batterie de virus pour une meilleure connaissance épidémiologique, mais également diagnostique des infections respiratoires virales.

## > Une réussite européenne : MitoTarget

### > Contexte

Actuellement, l'AP-HM participe à deux projets européens, ainsi qu'à deux projets initiatives technologiques conjointes ou projets IMI (Innovative Medicines Initiative).

Parmi les mesures destinées à promouvoir l'innovation, les projets européens sont organisés par les programmes-cadres de recherche et de développement (PC).

Les PC sont les principaux outils financiers grâce auxquels l'Union européenne soutient les actions de recherche et développement qui englobent presque toutes les disciplines scientifiques. Mis en place en 1984, ils couvraient, jusqu'au 6<sup>ème</sup> PC inclus, une période de cinq ans dont la dernière année de l'un et la première année du suivant se chevauchaient. L'actuel 7<sup>ème</sup> PC est destiné à poursuivre la création de l'espace européen de la recherche et à répondre aux besoins de l'Union européenne dans le domaine de l'emploi et de la compétitivité. Ses objectifs sont d'améliorer le dynamisme, la créativité et l'excellence de la recherche européenne et aussi de soutenir la coopération transnationale. Ce programme couvre une période de sept ans, de 2007 à 2013, et s'adresse à tous les acteurs potentiels de la recherche : Universités, organismes de recherche, petites, moyennes, grandes entreprises, chercheurs, ONG.

Le 7<sup>ème</sup> PC se base sur quatre grands programmes spécifiques :

- I. Coopération : Renforcer la coopération transnationale dans les domaines de recherche ;
- II. Idées : Promouvoir la recherche proposée par les chercheurs eux-mêmes ;
- III. Personnes : Améliorer le potentiel humain dans la recherche et la technologie à travers les bourses de mobilité "Marie Curie" ;
- IV. Capacités : Développer les capacités de recherche.

En vigueur depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2007, ce PC dispose d'un budget de plus de 50 milliards d'euros (soit plus de 60 % d'augmentation par rapport au programme-cadre précédent). Ces fonds sont dépensés sous forme de subventions accordées aux acteurs de la recherche dans toute l'Europe et ailleurs, pour cofinancer des projets de recherche, de développement technologique et de démonstration. Les subventions font l'objet d'une

forte compétition et sont accordées sur la base d'appels à propositions et d'une procédure d'examen par les pairs. Les activités financées par ce programme-cadre doivent présenter une "valeur ajoutée européenne" afin d'être complémentaires aux programmes de recherche nationaux.

### > 16 participants en Europe

Le projet MitoTarget s'intitule exhaustivement : "Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases : towards new therapeutics". C'est un projet européen financé par le 7<sup>ème</sup> PC, sélectionné suite à l'appel HEALTH-2007-2.2.1-7 : "Restorative approaches for therapy of neurodegenerative diseases". Il a démarré le 1<sup>er</sup> février 2009 et devrait durer trois ans.

MitoTarget est un projet ambitieux destiné à fournir des données solides dans le but de mieux comprendre et exploiter le lien existant entre le dysfonctionnement mitochondrial et le dysfonctionnement neuronal dans les maladies neurodégénératives.

En effet, le dysfonctionnement mitochondrial est un critère majeur des troubles neurodégénératifs tels que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington et la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA). Cependant, l'élément reliant le dysfonctionnement mitochondrial à la pathogénie de certaines de ces maladies doit encore être élucidé. De plus, dans certaines pathologies où ce lien a déjà été établi, des questions subsistent sur l'éventuelle existence de cibles thérapeutiques spécifiques impliquées dans ce dysfonctionnement.

Ce programme de recherche rassemble un consortium de scientifiques et de cliniciens mené par Trophos SA, société pharmaceutique française qui développe des thérapeutiques innovantes pour des besoins médicaux non satisfaits en neurologie et cardiologie. Cette société détient une série de composés chimiques brevetés d'oximes du cholestérol candidats médicaments dont le principal, l'olesoxime (TRO19622) agit sur les pores membranaires des mitochondries et présente des activités neuroprotectrices et neurodégénératives.

Le projet MitoTarget a pour objectif d'acquiescer une plus grande compréhension du rôle de la dysfonction de la mitochondrie et d'évaluer le potentiel thérapeutique de la nouvelle classe de composés de Trophos dans une maladie neurodégénérative sévère, la SLA ou maladie de Lou Gehrig. C'est une maladie neurologique progressive et fatale pour laquelle il n'existe aucun remède. Le seul médicament approuvé actuellement est le riluzole (Rilutek®, Sanofi-Aventis) qui prolonge la survie des patients de deux à trois mois, mais ne présente pas d'effet bénéfique aux stades avancés de la maladie.

### > Conclusion

Les PC offrent aux chercheurs la possibilité de bénéficier de financements importants pour conduire des projets novateurs et ouvrir la recherche au niveau européen et international.

A la fin juillet est paru l'appel à propositions de projets pour l'année 2010 du programme Coopération organisé en dix thèmes. Cet appel porte sur le thème Santé et bénéficiera d'un budget global de plus de 665 millions d'euros pour les projets sélectionnés. Ainsi, la CE invite les chercheurs de toute l'Europe et au-delà à soumettre leurs propositions, qu'il s'agisse de recherche fondamentale, appliquée, translationnelle, d'activités de découverte ou d'essais cliniques (phases I et II). ■

Anita Cohen

MitoTarget regroupe seize participants, localisés dans cinq pays européens (France, Allemagne, Royaume Uni, Belgique et Pays-Bas). Parmi eux, l'AP-HM est représentée par l'équipe du Professeur Jean Pouget (service de neurologie et des maladies neuromusculaires à la Timone).

Le budget global de ce projet européen s'élève à 10,37 millions d'euros dont 6 millions sont financés par le PC.

## > Les STICs (Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses)

Les STICs sont gérés au plan administratif et réglementaire par la Direction de la Recherche et de l'Innovation. Les appels d'offre STIC sont lancés annuellement par la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) et l'Institut National du Cancer (l'INCa). Ce soutien financier a permis d'améliorer la prise en charge des études innovantes et coûteuses dans les établissements qui s'engagent en retour à mener une évaluation médico-économique sur deux ans.

A ce jour 45 dossiers sont en cours dont cinq sont coordonnés par l'AP-HM :

STIC du Pr BOLLINI : "Apport de l'analyse quantifiée de la marche et du mouvement dans l'évaluation des thérapeutiques chez l'enfant handicapé moteur" qui s'est achevé en 2009.

STIC du Pr KREITMANN : "Évaluation médicale et économique d'une organisation nationale pour la prise en charge des enfants nécessitant une assistance circulatoire pneumatique, en attente d'une récupération cardiaque ou en pont à la transplantation"

STIC du Pr TSIMARATOS : "Adaptation de la

prescription d'hémodialyse des paramètres fonctionnels de la fistule artérioveineuse et de son retentissement cardiaque chez l'enfant dialysé"

STIC du Pr PERAGUT : "Étude multicentrique et prospective de l'efficacité et de la tolérance du traitement des lombosciatiques chroniques secondaires au traitement chirurgical des discopathies lombaires par infusion continue intrathécale de morphine"

STIC du Pr DRANCOURT : "Évaluation de la PCR en temps réel pour le diagnostic des méningites"

### Surmonter les obstacles

**D**epuis 2000, le programme ministériel de soutien aux innovations coûteuses permet chaque année, au titre de la promotion du progrès médical, de financer des projets d'ampleur nationale concernant plusieurs milliers de malades dans les établissements hospitaliers. Ce programme de soutien concerne exclusivement les innovations validées par une étape préalable de recherche clinique et présentant un impact potentiel important sur le système de soins.

Compte tenu de la spécificité des pathologies, deux programmes STIC sont promus, STIC cancer et hors cancer.

Les programmes STIC visent à inscrire des techniques coûteuses dans le champ de la T2A. Ils doivent donc inclure une évaluation médico-économique aboutissant à la génération d'un tarif spécifique.

**Au terme de huit années d'existence, certaines difficultés récurrentes ont pu être identifiées à l'AP-HM.**

#### > En amont de l'étude

Difficultés essentiellement observées sur les STIC financés en 2005-2006, elles concernent l'acquisition des équipements. Qu'il s'agisse d'une mise à disposition, location, ou achat de matériel et consommables, les procédures sont diverses et multiples comme les interlocuteurs. Les directions concernées DSE, et pharmacies (centrale, de site) en charge de référencer les produits à l'AP-HM et d'ouvrir un marché, sont souvent informées après l'obtention du



programme. Cette incertitude induit un ralentissement en amont de l'étude et des délais non respectés par la suite.

#### > Après la notification de l'affectation de l'enveloppe budgétaire aux établissements

Il arrive que les investigateurs soient prêts à commencer l'étude alors que les conventions ne sont pas signées ou que les contrats de location sont en attente.

En ce qui concerne le suivi des crédits, depuis 2006, la mise en place d'UF spécifiques a permis de tracer les dépenses, notamment

lors des paiements des surcoûts hospitaliers. Les programmes STIC multicentriques rencontrent des difficultés de mise en œuvre en raison des processus de déploiement variant d'un établissement à l'autre. Il n'est pas rare de voir un centre clore son activité alors qu'un autre la débute.

Dans certains cas, il persiste une difficulté réglementaire pour définir le champ d'application du programme STIC, qui se situe à la frontière entre recherche biomédicale et étude observationnelle.

Les crédits STIC sont affectés à l'établissement sous forme de dotations MIGAC pour une durée ne pouvant excéder 2 ans. Jusqu'à présent, l'enveloppe était ventilée sur

tous les CHU participants. Depuis 2009, les crédits sont exclusivement délégués au CHU où exerce le coordonnateur principal. Le CHU procède à l'affectation des parts dévolues aux établissements associés suivant des modalités définies au moyen d'une convention (circulaire DHOS du 12 décembre 2008 relative aux STIC hors champ du cancer pour 2009). Ces dotations seront exclusivement affectées à la section d'exploitation du budget et pourront concerner l'acquisition de consommables (dispositif

médicaux à usage individuel par exemple) la location de matériels, la formation et la rémunération des personnels nécessaires à la réalisation du protocole et à l'évaluation médico-économique.

Le cas échéant, ces crédits s'ajouteront aux crédits préexistants et seront strictement destinés à couvrir le surcoût généré par l'innovation.

Le soutien aux innovations doit conduire à augmenter les moyens qui leur sont consacrés

et non pas à modifier les sources de financement. La demande financière présentée au titre du projet ne doit pas faire apparaître les dépenses que l'établissement prend déjà en charge.

Gageons de l'effet positif de la mesure en espérant que les CHU associés rendront compte de l'état d'avancement du STIC au CHU coordonnateur. ■

*Michel Tsimaratos*

## Un succès : "Amélioration de la qualité des soins grâce au monitoring non-invasif de l'accès vasculaire en hémodialyse pédiatrique"

### Adaptation de la prescription d'hémodialyse en fonction des paramètres fonctionnels de la fistule artérioveineuse et de son retentissement cardiaque chez l'enfant dialysé.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est l'atteinte progressive et irréversible de la fonction rénale. L'insuffisance rénale terminale impose la mise en place d'un traitement de suppléance par hémodialyse, qui est indispensable à la vie. La prise en charge des enfants atteints d'IRC a lieu dans des centres de dialyse pédiatrique (soumis à autorisation ministérielle). La fistule artério-veineuse est le meilleur accès vasculaire pour l'hémodialyse chez l'enfant. Peu de données sont disponibles aujourd'hui sur les paramètres fonctionnels de la FAV chez l'enfant.

Notre STIC 2006 propose de mettre en œuvre un monitoring non invasif de l'accès vasculaire en pédiatrie en France. Ce projet multicentrique regroupe l'ensemble des équipes de néphropédiatrie. Le matériel Transonic® utilise la technologie Doppler. Les données mesurées permettent l'adaptation des paramètres de dialyse aux caractéristiques fonctionnelles de la fistule, et ce pour chaque malade individuellement. Il est d'utilisation simple, au lit du malade,

sans préparation particulière du patient. Il est peu onéreux en consommables. L'interprétation des résultats est simple et permet une réaction adaptée du clinicien.

Ce projet d'ampleur nationale se donne un objectif d'exhaustivité dans la prise en charge des enfants hémodialysés sur tout le territoire. Il regroupe tous les centres ayant une autorisation ministérielle pour la pratique de l'hémodialyse pour enfants. Ce projet est de nature à permettre l'établissement de consensus et de règles de qualité dans la pratique de l'hémodialyse pédiatrique.

En septembre 2009, tous les centres ont pu avoir accès au matériel Transonic® HD 02. Le nombre total de patients inclus au 1<sup>er</sup> septembre 2009 est de 77, constituant ainsi la plus grande cohorte mondiale de suivi de fistule chez l'enfant.

Les paramètres hémodynamiques mesurés par le Transonic® sont globalement assez cohérents. Les résultats de débit vasculaire, débit cardiaque, recirculation, résistances

périphériques sont représentées sur les courbes suivantes au moment de la mesure. La méthode utilisée permet de mettre en évidence une chute ou une augmentation du débit vasculaire entre 2 séances. Elle génère un signal lorsqu'il y a une différence de plus de 30% entre deux séances. Dans ce cas un examen complémentaire (échographie Doppler) doit être programmé.

Après avoir rencontré de grandes difficultés pour acquérir le matériel, les points les plus difficiles à évaluer à ce jour sont l'aspect qualité de vie et l'impact médico-économique de la technique.

L'utilisation de cette technique a permis à l'ensemble des centres de redéfinir leur critères de surveillances des fistules chez l'enfant. Eu égard au nombre important de données collectées, un reporting trimestriel est proposé aux centres participants. ■

*Isabelle Gautier, ARC CICp*

*Michel Tsimaratos, Coordonateur CICp*

## Pour 2010

|                                                    | STICS HORS CANCER 2010 | STICS CANCER 2010     |
|----------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|
| Dépôt des résumés                                  | Lundi 12 Octobre 2009  | Jedi 15 Octobre 2009  |
| Publication de la Circulaire et des thèmes retenus | Fin Novembre 2009      | Fin Novembre 2009     |
| Dépôt des projets complets                         | Lundi 25 Janvier 2010  | Lundi 18 Janvier 2010 |
| Retour des décisions                               | Printemps 2010         | Printemps 2010        |

## > La valorisation de la Recherche

### > Contexte

En 2009, l'AP-HM (Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille) a créé un guichet innovation au sein duquel existe désormais une cellule chargée de la valorisation de l'innovation et du transfert des technologies innovantes.

Cette entité a pour but d'assurer une interface active entre tous les personnels de l'AP-HM à l'origine d'une innovation ou détenteurs d'un savoir-faire et les entreprises médicales et biomédicales françaises ou étrangères afin de réaliser le transfert des technologies innovantes et de développer des partenariats industriels.

Auparavant, en l'absence de structure interne adaptée, les résultats de l'AP-HM en matière de valorisation étaient loin d'être en accord avec sa véritable activité de recherche et d'innovation. De plus, de nombreux personnels de l'AP-HM appartenant également à divers organismes de recherche, la valorisation des innovations était réalisée par ces entités en leur seul nom.

C'est dans ce contexte et dans une perspective de croissance économique à long terme que l'AP-HM a décidé de se doter d'une structure spécifiquement dédiée à la détection et à la valorisation de ses innovations. Son rôle est donc de protéger les innovations émanant de l'AP-HM par le dépôt de brevets ou autres titres de propriété intellectuelle, et de les valoriser en les licenciant à des entreprises intéressées par leur exploitation. Elle est aidée pour cela par ProtisValor Méditerranée, structure privée de valorisation de l'Université de la Méditerranée, avec laquelle l'AP-HM a signé une convention-cadre le 10 juillet 2009.

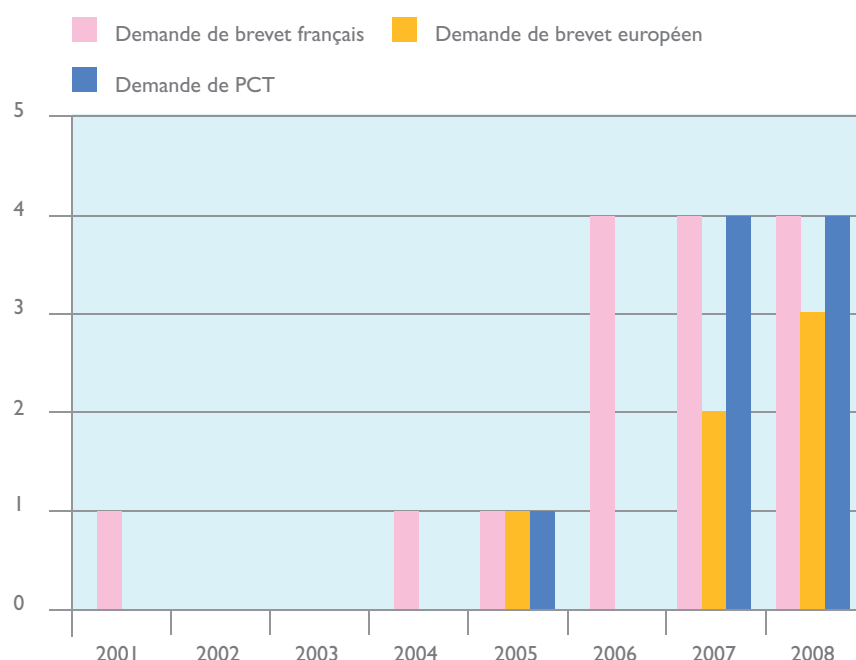


Figure 1 : Répartition des demandes de brevet déposées par l'AP-HM, entre autres copropriétaires, jusqu'en 2008.

### > les chiffres-clés

Avant 2006, l'AP-HM n'était copropriétaire que de 3 brevets dont un seul a fait l'objet d'une extension au niveau international. Depuis, l'activité d'innovation s'est développée, notamment par la création des centres ou réseaux thématiques de recherche et de soins suite à la loi de programme n° 2006-450 du 18 avril 2006 pour la recherche. Ainsi, aujourd'hui, ce ne sont pas moins de 24 familles de brevets qui sont en cours d'exploitation au sein de l'Assistance Publique. Ainsi, 15 brevets ont été déposés en France avant 2009 dont 8 ont fait l'objet d'extensions à l'étranger, et 2 ont été déposés directement au niveau international (Figure 1). En 2009, 3 brevets ont déjà été déposés et 4 sont en cours de maturation.

Parmi les 20 brevets déjà déposés par l'AP-HM, entre autres copropriétaires, plus du

tiers sont le résultat de travaux effectués par le Professeur Didier Raoult et son équipe appartenant au réseau thématique de recherche et de soins Infectiopole Sud. D'autre part, le quart des brevets déposés à ce jour trouvent leur application en oncologie, domaine largement exploité par divers personnels de l'AP-HM.

Concernant le transfert technologique des innovations développées par des personnels de l'AP-HM et protégées par brevet, nombreuses sont les négociations en cours, et deux contrats de licence ont d'ores et déjà été signés. Ils portent sur chacun des brevets développés par le Pr Yves Alimi, entre autres inventeurs. ■

Anita Cohen

## > L'université de la Méditerranée et l'AP-HM partenaires pour la valorisation de la recherche



Une convention a été signée le 10 juillet 2009 entre Protisvalor Méditerranée, la filiale de valorisation de la recherche de l'Université de la Méditerranée et l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille.

Cette Convention permet :

- La prestation d'assistance et de conseil en matière de valorisation de la recherche et de transfert de technologies ;
- La gestion des contrats subventionnés par la Commission Européenne ;
- Le partenariat concernant certains contrats d'expertises et de prestations de service.

- Elle agit au nom et pour le compte de l'Université

- Le capital de 450 000 € est détenu par l'Université de la Méditerranée à 73,3%, par PROXIPACA Finance à 10,6%, par SO-FIPACA à 10,6% par EZUS à 0,2%, et par la Société Marseillaise de Crédit.

- Le Président de la SAS est l'Université de la Méditerranée représentée par son Président

Les principales activités de Protisvalor Méditerranée s'organisent autour de quatre missions :

### 1) Négociation et gestion des

### contrats et conventions de recherche et des prestations réalisés par les laboratoires avec le secteur privé ou avec des partenaires institutionnels

- Traitement des aspects juridiques, propriété intellectuelle, et financiers.
- Embauche de personnel en Contrat à Durée Déterminée, voire en Contrat à Durée Indéterminée
- Gestion des frais de mission, transport, hébergement, restauration
- Gestion des frais de fonctionnement et d'achat de fournitures, matériels...

### 2) Assistance au montage et à la coordination de projets de R&D, notamment dans le cadre du 6<sup>ème</sup> PCRD

- Juridique
- Administratif
- Financier
- Propriété intellectuelle

### 3) Gestion et Valorisation de la propriété industrielle relative à la protection des savoir-faire et des inventions des chercheurs

- Sensibilisation des chercheurs aux enjeux de la propriété industrielle (partenariat avec l'INPI)
- Identification des compétences valorisables au sein des laboratoires (partenariat avec l'ANVAR) Assistance au dépôt des brevets en partenariat avec les structures de valorisation des organismes associés à l'Université
- Gestion du maintien en vigueur et des extensions internationales des brevets de l'Université
- Assistance à la négociation et la concession de licence

### 4) Favoriser l'émergence de start-up valorisant les résultats de recherche des laboratoires :

- Mise en relation avec les partenaires institutionnels (incubateurs, impulse, multi-média...) et financiers (Capital Risque...)
- Gestion de la participation de l'Université de la Méditerranée au capital des entreprises créées
- Préparation et suivi des dossiers liés à la mise en œuvre de la loi sur l'Innovation et la Recherche (commission de déontologie, contrats de valorisation...) ■



De gauche à droite : Jean-Paul Ségade - Yvon Berland - Olivier Freneaux



## > L'AP-HM adhère au dispositif Valorpaca

**Le conseil d'administration de Valorpaca a validé l'adhésion de l'AP-HM le 12 novembre 2009**

Valorpaca est le dispositif mutualisé de valorisation de la recherche publique en région PACA mis en place par les 6 universités de la région. Objectif : développer la valorisation de la recherche publique et fédérer le transfert technologique entre la recherche publique et les entreprises. L'IRD, l'INRIA et donc l'AP-HM ont rejoint l'association en 2009.

Les financements apportés par le ministère

de la Recherche, la DRRT, le conseil régional PACA, l'Europe au travers du FEDER, les départements de la Région, la Ville de Marseille, OSEO et l'INPI ont permis de mettre en place une équipe de professionnels du transfert de technologies ainsi qu'un fonds de maturation.

Les deux principales missions de Valorpaca sont :

- accompagner les projets de valorisation issus des laboratoires de recherche pen-

dant leur phase de maturation juridique (recherche d'antériorité, liberté d'exploitation, dépôt de brevets), technologique (étude de faisabilité, prototype, preuve de concept, étude préclinique) et économique (positionnement marché, recherche de partenaires industriels).

- favoriser les transferts de technologies afin de soutenir la création d'entreprises innovantes et répondre aux besoins en innovation des industriels. ■

## > Valorisation et maladies rares

### Brevets, publications et créations de valeurs industrielles

Les projets de recherche clinique menés dans le Département de Génétique Médicale en lien avec l'unité de recherche mixte Université de la Méditerranée/Inserm (UMR\_S 910) entraînent une valorisation à court, moyen et long terme. A court terme, ce sont des brevets déposés dont l'Assistance Publique est co-propiétaire. Depuis 2006, trois brevets ont été déposés concernant des approches thérapeutiques dans le cadre des travaux effectués sur les pathologies du vieillissement prématuré et des effets secondaires des traitements anti-VIH. Une demande de désignation médicament orphelin est en cours pour la progeria. Plus récemment, le peignage moléculaire comme technique permettant le diagnostic et l'exploration physiopathologique de la dystrophie facio-scapulo-humérale a également été breveté en partenariat avec la société GenomicVision. Enfin, en 2009, nous avons déposé un brevet relatif à la thérapie génique par "saut d'exon" dans les dysferlinopathies. Par ailleurs, des brevets ou des accords de licence portent notamment sur l'identification de molécules évaluées pré-cliniquement dans le cadre du traitement du syndrome de Rett par l'équipe de Laurent Villard. L'évaluation de l'efficacité démontrée in vitro et in vivo, après avoir conduit au brevet, a permis de démarrer le premier essai thérapeutique

pour cette pathologie, essai coordonné depuis Marseille par le Professeur Josette Mancini. L'AP-HM est partenaire d'un accord de licence relatif à l'utilisation de ce premier traitement, qui a obtenu en 2009 un avis positif en vue d'une désignation comme médicament orphelin. A moyen terme, la parution d'articles scientifiques permet la diffusion des travaux dans la communauté scientifique et la reconnaissance des expertises dans le domaine de recherche concerné. Grâce aux publications effectuées ces dernières années, le département de génétique médicale et l'unité de recherches UMR\_S 910 sont reconnus parmi les leaders nationaux et internationaux dans le domaine de la recherche sur les maladies rares. A long terme, la création de valeur peut être obtenue par l'exploitation commerciale des résultats issus de la recherche, mais surtout, dans le cadre spécifique des maladies rares, les implications des découvertes touchent des domaines bien plus larges. Un exemple en est l'utilisation du "traitement" expérimental de la Progeria pour une toute autre application. Il a été montré que les inhibiteurs des protéases (IP) utilisés dans la lutte contre HIV ont pour conséquence secondaire d'inhiber aussi la protéase responsable de la maturation des lamines, mécanisme impliqué dans la Progeria, à l'origine de désordres cellulaires

observés chez les patients séropositifs traités à long terme. Depuis l'automne 2008, un essai pré-clinique a démarré sur des cellules de patients HIV+ traités ou non par IP, afin d'étudier l'accumulation de prélamine A farnésylée et la réponse aux différents IP. Ceci permet d'envisager l'utilisation de notre combinaison de médicaments comme traitement adjuvant destiné à réduire les effets secondaires des tri ou multi-thérapies. La valorisation profite également aux malades, puisque le développement de nouvelles technologies permet un transfert entre la recherche et le diagnostic. Ainsi, le projet européen (NMD-Chip) basé sur les puces à ADN, vise à accélérer et à améliorer le diagnostic des maladies neuromusculaires, ainsi qu'à ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques dont les patients seront les bénéficiaires directs. Le transfert technologique de ces nouveaux outils diagnostiques mis au point dans un cadre de recherche fera l'objet d'un développement industriel et commercial qui reste à définir avec tous les partenaires impliqués.

D'ores et déjà, basée sur les brevets déposés dans le cadre des travaux sur la progeria et les maladies du vieillissement prématuré, la société PrenylBIO SAS a été créée. ■

Pierre Cau, Patrice Bourgeois,  
Laurent Villard, Nicolas Lévy



De gauche à droite : Valérie Griset - Dr Nathalie Lesavre - Pr Philippe Berbis - Sylvie Bourrelly - Gabrielle Belpassi-Pegou

### Contact CIC Nord

> Pr Berbis  
philippe.berbis@ap-hm.fr

> Dr N Lesavre  
nathalie.lesavre@ap-hm.fr

> Gabrielle Belpassi  
gabrielle.belpassi@ap-hm.fr

## > Le CIC de l'hôpital Nord

Le Centre d'Investigation Clinique (CIC) du CHU de Marseille, dirigé par le Pr Yvon Berland, existe depuis 1995. D'abord implanté à Ste-Marguerite, il s'est progressivement enrichi d'une équipe sur chaque site de l'AP-HM : l'hôpital de la Conception, l'hôpital Nord, l'hôpital de la Timone. Labellisé par l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), le CIC de Marseille a pour fonction de faciliter la recherche clinique dans l'hôpital, qui est une des trois missions du Centre Hospitalier Universitaire de Marseille.

L'équipe Nord du CIC de Marseille est opérationnelle depuis 2003 et se compose d'un médecin responsable (Pr Philippe Berbis qui a succédé au Pr Charles Oliver), d'un praticien hospitalier (Dr Nathalie Lesavre), de deux IDE (Valérie Griset et Sylvie Bourrelly) et d'une secrétaire médicale (Gabrielle Belpassi/Pegou), toutes trois diplômées pour être assistantes de recherche clinique (ARC), et de deux ARC : Lila Mokrani et Jean-François Cocallemen.

L'équipe Nord du CIC est pluridisciplinaire, apportant son aide à des protocoles de médecine, de chirurgie ou de réanimation, aussi bien chez les adultes que chez les enfants. Le médecin, les infirmières, les ARC, se déplacent pour voir les volontaires sains ou malades, leur expliquer les protocoles, recueillir leur consentement. Les patients ou les volontaires sains peuvent également être accueillis et explorés au sein du CIC en fonction des besoins du protocole.

22 protocoles sont actuellement en cours, en majorité institutionnels (Appels d'Offres AP-HM, Projets Hospitaliers de Recherche Clinique), plus rarement pour des laboratoires pharmaceutiques, dans les disciplines aussi bien médicales que chirurgicales. Plusieurs de ces études relèvent du champ de la recherche physiopathologique ou génétique. Les projets sont monocentriques ou multicentriques, nationaux ou internationaux. Quelque 200 patients ont été inclus de façon prospective depuis le début de l'année 2009 au CIC Nord. L'ensemble de ces travaux est soumis

pour publication dans des revues scientifiques médicales.

Depuis fin 2009, l'équipe Nord du CIC a intégré les nouveaux locaux du Pavillon Etoile au deuxième étage, doublant sa surface et sa capacité d'accueil des volontaires sains ou malades. Le CIC a été doté d'un laboratoire plus complet, contenant le matériel et les congélateurs nécessaires à la conservation des échantillons biologiques recueillis.

Ainsi, le CIC sera en mesure de répondre à la demande des nouveaux services qui vont arriver au Pavillon de l'Etoile et qui sont déjà très actifs dans le domaine de la recherche clinique : Chirurgie thoracique avec les Pr Pascal Thomas, Pr Christophe Doddoli, Pr Pierre Fuentes, Pr Roger Guidicelli. Pneumologie avec les Pr Philippe Astoul, Pr Fabrice Barlesi, Pr Pascal Chanez, Pr Martine Reynaud-Gaubert. Le CIC Nord apporte son soutien pour tout projet, après approbation du Comité Technique du CIC qui se réunit tous les mois (thématiques pluridisciplinaires et cancérologiques en alternance). ■

## > Bilan intermédiaire de l'étude SAFIRE-8D

Les Délégations à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) de France ont participé à un protocole intitulé SAFIRE-8D (Suivi et Analyse du Financement de la Recherche et de son Évaluation - projet 7 DIRC-DHOS). Ce projet, promu par la DRCI de Lyon (PHRC 2007), a pour objectif de décrire le devenir des projets soumis au PHRC. Cette action a été soutenue depuis l'origine par les Délégations Inter-régionales à la Recherche Clinique (DIRC) et constitue l'amorce d'outils d'évaluation et de valorisation de la recherche hospitalière. Les indicateurs actuels semblent insuffisants pour traduire l'impact final de la recherche sur la qualité des prestations de soins, sur l'état de santé de la population, ou sur les performances du système de soins, buts finaux de la recherche clinique.

D'après une première évaluation du PHRC, il avait été démontré que l'évaluation ne pouvait être réalisée qu'à distance de la notification des crédits, dans la mesure où le pic de publication avait lieu en moyenne 6 ans plus tard. C'est pourquoi cette étude s'est intéressée aux 488 projets de recherche soumis à l'appel d'offre du PHRC 2000 (488 projets : 167 pour l'AP-HP et 321 pour les autres DRC dont 35 pour notre DRCI). Cette étude d'une cohorte historique descriptive et analytique s'est déroulée en 3 étapes :

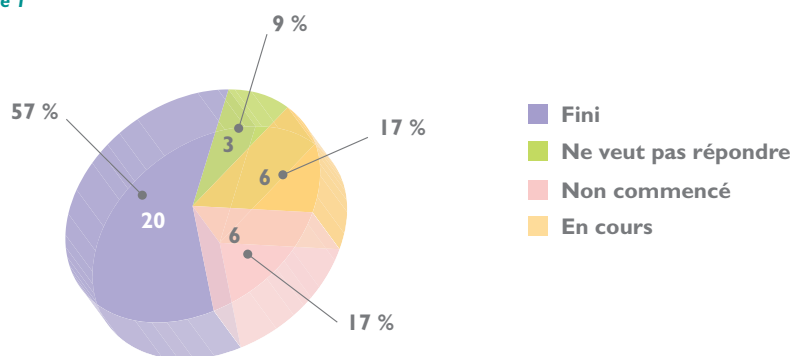
- La première étape a consisté à recueillir, à partir du dossier déposé dans chaque DRCI, les caractéristiques initiales des projets soumis.
- La deuxième étape a consisté à interviewer les investigateurs coordonnateurs des projets soumis à l'aide d'un questionnaire formaté pour connaître le devenir des projets soumis.
- Une étude des résultats publiés sera réalisée pour établir la concordance avec le protocole initial et pour analyser les "Impact Factor", mais également les impacts sur les pratiques médicales.

L'AP-HP a accueilli favorablement cette étude.

En effet, en regroupant les résultats de l'étude SAFIRE 8-D et quelques-unes des données de notre DRCI, un premier bilan

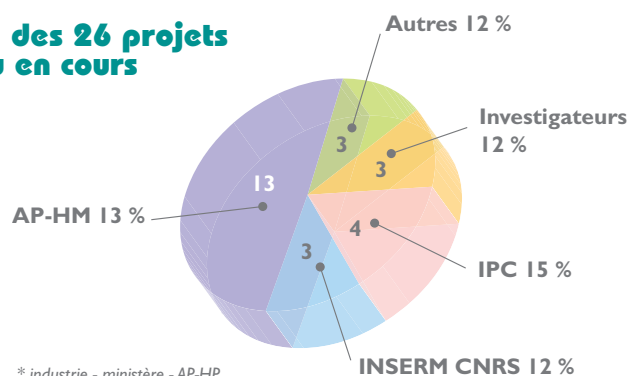
### Suivi des projets déposés dans le cadre du PHRC NAT 2000 (fin 2008) via l'AP-HM

Figure 1



### Promoteurs des 26 projets terminés ou en cours

Figure 2



concernant les 35 projets déposés en 2000 a pu être réalisé, dans le but d'améliorer la recherche clinique à l'AP-HP.

### > Résultats

Les résultats de la première étape sont extraits d'un bilan intermédiaire. En effet, si 100 % des données administratives ont été recueillies pour les différentes DRCI, seulement un tiers le sont actuellement pour l'AP-HP (le recueil a été différé et est encore en cours).

Au niveau national, en données administratives sur 376 projets déposés et étudiés, plus de

20 % ont obtenu un financement par cet appel d'offres (84). Notre DRCI obtient le même ordre de grandeur : sur les 35 dossiers, 7 ont été retenus.

Sur le plan général et organisationnel, les deux tiers des projets étaient multicentriques, et pour la majorité, réalisés à l'hôpital public. Sur le plan méthodologique, 55% des études sont expérimentales, 31% analytiques et 14% descriptives.

Les entretiens avec les investigateurs coordonnateurs ont permis de connaître le devenir des projets soumis.

Il faut noter que celui-ci n'a pu être connu pour certains projets (investigateurs ayant

quitté les services ou refusant de participer) : pour notre DRCI, 3 projets sur 35 sont concernés soit 9 % (contre 23 % sur le plan national). Cela doit rester un point à améliorer car pour progresser et redéfinir les objectifs de la recherche clinique à l'AP-HM, la participation et le point de vue de tous les investigateurs sont importants. Les premiers résultats des entretiens sont prometteurs.

■ Au niveau national, sur le nombre de dossiers déposés à cet appel d'offres PHRC 2000, près des deux tiers ont débuté.

■ Pour notre DRCI, (Figure 1), 26 projets ont débuté soit 74%, et 7 d'entre eux ont obtenu le financement du PHRC 2000. Certains sont encore en cours aujourd'hui car ils ont débuté tardivement (financement obtenu après 2000, autres appels d'offres PHRC, financements privés...). Pour les 20 projets terminés, la durée moyenne de l'étude est de 41 mois (la durée la plus courte a été de 12 mois et la plus longue de 93 mois) et est en accord avec la durée moyenne d'un PHRC.

■ On observe que l'AP-HM est promoteur de la moitié des 26 projets débutés (Figure 2). Il semble largement possible d'augmenter cette proportion. En effet, si la recherche est réalisée au cœur de l'hôpital, au plus près du patient, elle aboutira à des résultats adaptés à ce dernier.

La valorisation de la recherche clinique est essentiellement matérialisée par les publications.

Parmi les études nationales débutées (n=139), 59 % sont publiées avec près de 80 % des résultats conformes aux hypothèses des projets déposés.

Concernant notre région, en 2008, on compte 56 publications sur les 26 projets étudiés soit une moyenne de  $2,1 \pm 1,71$ , en sachant que certaines études sont encore en cours.

Il ne faut pas perdre de vue qu'en plus de ces

publications, une grande partie des résultats de ces projets est publiée sous forme de rapports d'étude ou de mémoires de thèse, lors de la formation des jeunes médecins, ce qui pourrait constituer une valeur ajoutée pour la valorisation.

Le point faible de l'étude SAFIRE-8D est qu'une partie des données obtenues sont déclaratives. De plus, en 2000, le principal appel d'offres était le PHRC National alors qu'aujourd'hui, il existe d'autres appels d'offres supplémentaires, notamment le PHRC interrégional. Les enseignements retirés du projet SAFIRE sont donc en décalage avec la réalité actuelle.

Des questions peuvent également se poser :

■ Entre le dépôt des études au PHRC National 2000 et le démarrage officiel de la totalité des 26 projets (sur 35 déposés), quel que soit leur financement, il y a eu 7 ans : les derniers projets n'ont démarré qu'en 2007. Comment diminuer ce laps de temps pour assurer un bon suivi des projets ?

■ Des résultats, non développés précédemment, ont mis en évidence des modifications du protocole (entre le dépôt pour l'appel d'offres et la réalisation de l'étude). La moitié de ces modifications fait suite à des difficultés de recrutement (insuffisance des patients, critères d'inclusion trop stricts) ou à une motivation des collaborateurs décroissante. Faut-il insister sur une aide méthodologique et logistique ?

Le bilan positif de cette étude est la mise en évidence, avec l'observation du devenir d'un protocole, que les hypothèses émises par les investigateurs sont de qualité et que ces derniers ont montré une volonté de réaliser leurs projets : ainsi, 75 % des projets déposés ont débuté malgré des difficultés pour obtenir un financement et presque tous ont donné lieu à une publication. ■

D. Sanchez - N. Charvin

## Quel enseignement retiré de l'étude SAFIRE 8D pour la DRCI de l'AP-HM ?

La recherche clinique est un investissement collectif et l'effort pour favoriser l'émergence de nouveaux projets de recherche doit être poursuivi.

Selon les données de l'étude SAFIRE, il apparaît une marge de progression. Les points importants à améliorer sont les suivants :

■ augmenter le dialogue entre les investigateurs et la DRCI et ainsi trouver des solutions ensemble, pour notamment orienter les projets vers un financement approprié à la recherche,

■ renforcer l'information et la formation des investigateurs,

■ augmenter la part de promotion de l'AP-HM (environ 50% des projets de nos jours) en fournissant la structure et les moyens

- Structure : hôpital, Centre d'Investigation Clinique (CIC) et relations avec l'Université

- Moyen : en personnels : Assistants de Recherche Clinique (ARC) et Techniciens de recherche clinique (TEC) (formés chaque année au sein de la DIRC)

Il ne faut pas oublier que le bénéficiaire final de la recherche clinique est le patient et cette recherche doit avoir pour objectif :

■ Améliorer la qualité des prestations de soins,

■ Avoir un impact sur l'état de santé de la population.

D. Sanchez

## > Formation continue des ARCs 2009

Dans le cadre de la professionnalisation de la recherche biomédicale au sein de la Délégation Inter-régionale à la Recherche Clinique (DIRC) Sud-Méditerranée, une formation continue est proposée à l'ensemble des Attachés de Recherche Clinique (ARC). Il s'agit d'une journée annuelle organisée à Marseille, aux amphithéâtres de l'Hôpital de la Timone Adultes, à l'initiative de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation de Nice, en collaboration avec celle de l'AP-HM.

Une première journée de formation continue s'était tenue le 7 février 2008 et avait été très favorablement accueillie par l'ensemble des acteurs de l'inter-région. Elle avait per-

mis de réunir les 4 CHU (Nice, Nîmes, Montpellier et Marseille) afin d'échanger sur les thématiques principales et les compétences de chacun. L'ordre du jour concernait l'application et l'adaptation pratiques des nouvelles dispositions réglementaires aux activités de recherche clinique ainsi que l'actualité sur les actions mises en place dans le cadre de la DIRC en 2008.

Cette action a été reconduite le 31 mars dernier avec succès, l'ensemble des équipes d'ARCs de l'inter-région ayant été invitées au préalable à contribuer à la programmation des thématiques abordées. Un avocat spécialisé en recherche biomédicale est intervenu afin de présenter les grands principes juridiques et les modalités d'application du

décret relatif au prélèvement, à la conservation et à la préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain.

Une deuxième thématique principale concernait le retour d'expérience de la mise en place du dispositif CeNGEPS (Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé) et du logiciel SIGREC (Système d'Information et de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques) au niveau de la DIRC. ■

**Ce type de formation, au-delà de son rôle fédérateur au sein de l'Inter-région, permet d'encourager la dynamisation et la professionnalisation des Attachés de Recherche Clinique.**

*D. Sanchez - N. Charvin*

## > Programme de la journée de Formation des ARCs 2010

30 mars 2010

**Cette journée se déroulera en deux étapes**

- Au cours de la matinée seront abordés des principes généraux :
  - Avenir de la recherche en France : rapport Marescaux, instituts hospitalo-universitaires de recherche biomédicale, recherche translationnelle.
  - Actualités : présentation des nouvelles dispositions législatives et réglementaires (loi Jardé...)
  - Retour sur les procédures correctives proposées par la FHF.
  - Rôle de l'ARC, éthique et intérêt du calcul du nombre de sujets nécessaires.

- Dans l'après-midi des ateliers seront proposés aux participants :

- Atelier 1  
Les examens biologiques dans les protocoles de recherche clinique
- Atelier 2  
Rôle de l'ARC dans l'optimisation du circuit du médicament
- Atelier 3  
Onco-hématologie : présentation de la discipline et de ses particularités dans le domaine de la recherche clinique
- Atelier 4  
Les grilles de surcoûts : modalités d'élaboration et nature des actes à prendre en considération



De gauche à droite : Pr Dominique Rossi - Jean-Paul Ségade - Jean-Noël Guérini - Pr Guy Moulin - Pr Mathieu Ceccaldi

## > Le département investit dans l'innovation

**D**e 1998 à 2008, 12,6 millions d'euros ont été investis à l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille par le Conseil Général des Bouches-du-Rhône, afin de renforcer et rééquilibrer l'offre de soins dans le département.

Ces financements ont permis la concrétisation de projets d'innovation médicale et l'acquisition d'équipements ultra-sophistiqués au service de tous les patients, notamment :

### ■ TEP-TDM

Tomographe à émission de positons couplé à un tomodensitomètre  
Service de médecine nucléaire de l'AP-HM, unité fonctionnelle de l'hôpital Nord  
Pr Olivier Mundler

### ■ Tomothérapie

Radiothérapie guidée par l'image  
Service de radiothérapie de l'AP-HM  
Pr Didier Cowen

### ■ EOS

Un système radiographique en 3D adapté aux enfants  
Service de radiologie pédiatrique de l'hôpital Timone Enfants  
Pr Philippe Petit

### ■ Mammotome

Méthode sans douleur pour la biopsie du sein  
Pôle intersites d'imagerie médicale de l'AP-HM  
Pr Jean-Michel Bartoli  
Service de radiologie de la Timone  
Dr Valérie Juhan



### ■ Fibroscan

Dépistage sans douleur des maladies hépatiques  
Service d'hépto-gastro-entérologie de l'hôpital de la Conception  
Pr Danielle Botta-Fridlund

### ■ Cocons pour les nouveau-nés

Innovation pour le confort des bébés, notamment les prématurés, mise au point par l'équipe de néonatalogie de l'hôpital Nord.  
Service de néonatalogie de l'hôpital Nord

### ■ Centre de Médecine Fœtale

Nouveau Centre de Médecine Fœtale et d'un Laboratoire de Biologie Moléculaire Foeto-maternelle destiné à développer les activités de diagnostic prénatal et constituer

un pôle de compétences cliniques et biologiques d'excellence au service des patients et des praticiens.

Ce centre pluridisciplinaire, intégré au pôle femme enfant, répond à un accroissement très important de la demande et satisfait aux nouvelles exigences d'une activité soumise à agrément.

La réalisation de cette nouvelle structure a reçu un soutien financier du Conseil Général des Bouches-du-Rhône de 600 000 euros. Le Centre de Médecine Fœtale dirigé par le Pr Claude D'Ercole et le laboratoire de Biologie Moléculaire Foeto-Maternelle, sous la responsabilité du Dr Annie Levy-Mozziconacci dans le service du Pr Jean Gabert, ont été inaugurés le 20 novembre 2009. ■

## > L'AP-HM partenaire de la fondation de l'Université de la Méditerranée

**La soirée de lancement de la Fondation Santé, Sport et Développement Durable qui a été un réel succès aux dires de tous, a rassemblé, le jeudi 8 octobre 2009 de nombreux partenaires, chefs d'entreprise, universitaires, chercheurs, élus et sportifs de renom.**

Le Président Yvon Berland s'est trouvé bien entouré et ce, notamment par le 1<sup>er</sup> partenaire de la Fondation et membre fondateur, STS Group et son Président Bernard Calvignac, de nombreux élus des collectivités (dont Renaud Muselier, Guy Teissier, Bruno Gilles, Félix Weygand, Michèle Tregan et Catherine Giner), de nombreux responsables d'entreprises - partenaires et autres, notamment Jacques Saade, Président de la CMA-CGM qui a tenu à être présent. Nous avons compté également la présence de nombreux sportifs de haut niveau, en master ou doctorat à l'Université de la Méditerranée, dont Fabien Gillot (natation en relais) et Grégory Mallet (natation en relais) en Master 2, Frédéric Bousquet accompagné de Laure Manaudou qui tenait, par sa présence, à apporter son soutien et Stanislas Durand (rugby), tous deux en Doctorat et bien d'autres encore. A moins d'un an de sa création qui a eu lieu le 16 décembre 2008, Yvon Berland était très honoré d'annoncer que la Fondation a su réunir cinq nouveaux partenaires d'envergure du monde socio-économique qui ont manifesté devant ce large public leur fierté d'être présent en tant qu'acteur lors de la soirée et qui partagent les ambitions de la Fondation.

### > Bernard Calvignac, Président STS Group

"Ce partenariat est vécu par l'équipe de Direction de STS Group, issue en majorité du milieu universitaire, comme une opportunité de manifester sa reconnaissance au système universitaire pour tout ce qu'il lui a apporté. La société STS Group est extrêmement fière de pouvoir, à travers cette Fondation, apporter sa contribution à des projets d'excellence, aux côtés de partenaires prestigieux du monde scientifique, économique, et sportif..."

### Bernard Belaïgues, Directeur de la Recherche et de l'Innovation - AP-HM

"L'AP-HM est concernée par cette initiative à plus d'un titre : par la participation de son Directeur Général au Comité de Gestion de la Fondation, par l'existence de quatre chaires, sur les huit qui structurent la Fondation, en lien avec le domaine de la santé et tenues par des Hospitalo-Universitaires, mais surtout parce que l'un des enjeux partagés par l'Université et l'AP-HM est le développement d'une politique d'excellence en recherche appliquée..."

### Philippe Chêne, Président de Baxter

"Cela représente pour nous une opportunité de suivre les travaux d'un certain nombre de chaires qui me paraissent très très importantes..."

### Eric Ferrarri, Président de Bec Construction Provence, Groupe Fayat

"Nous sommes très fiers de participer à cette aventure et nous serons présents avant tout pour accueillir les étudiants de l'université de la Méditerranée dans nos entreprises. Ils seront demain les piliers dont nous avons besoin pour poursuivre notre aventure d'entrepreneurs..."

### François Butel, Directeur de l'Unité anémie et Transplantation, Laboratoires ROCHE

"Cette liaison entre académiques et industriels doit être mise en avant à tous les niveaux pour que la recherche française dispose de plus de projets innovants..."

Yvon Berland et les directeurs de chaire ouvrent la soirée de lancement de la Fondation de l'Université de la Méditerranée.



**Antoine Veyrat, Directeur Général  
de l'Olympique de Marseille**

"L'OM participe notamment à une étude médicale sur les joueurs et c'est un domaine dans lequel l'excellence de cette Fondation va beaucoup nous apporter, et il y en aura beaucoup d'autres..."

**Alain Tricolet, Président Genoyer**

"Rapprocher l'université de l'entreprise parce que c'est un souci que j'ai en permanence..."

Cet événement ayant pour objectifs, outre celui bien évident de faire connaître la Fondation plus précisément, celui de sensibiliser ceux et celles qui souhaiteront contribuer au développement de la recherche et de la formation par son intermédiaire, a permis de montrer la légitimité de la Fondation grâce à l'intervention de ces huit Directeurs de chaires qui ont su montrer leur engouement pour tous les projets qu'ils souhaitent mettre en activité.

La Fondation c'est aussi une légitimité en termes de Santé, Sport et Développement durable : l'Université de la Méditerranée compte 11 000 étudiants dans le domaine de la Santé, au coeur d'un campus hospitalo-universitaire de renom, associée à l'AP-HM.



Yvon Berland, accompagné de Laure Manadou et Frédéric Bousquet. - Photo : EJCML Fleury

La Faculté des Sciences du Sport de l'Université de la Méditerranée offre un potentiel de recherche et de formation inégalé et une démarche au coeur du développement durable. Mais la Fondation prouve également sa légitimité par l'association d'institutions telles que l'AP-HM marquée par la présence de son Directeur Général Jean-Paul Ségade lors de la soirée en tant que membre du Conseil de Gestion de la Fondation, ou encore

par le soutien de Sciences Po'Aix, partenaire de deux chaires de la Fondation, et dont le Directeur Christian Duval, intervenant lors de la soirée est lui-même membre du conseil de Gestion. La fondation de l'Université de la Méditerranée a donc tout en main pour mettre en place des projets de recherche et développer un enseignement d'excellence au bénéfice des étudiants et de leur insertion professionnelle. ■



**LAURENT GRELOT**  
Directeur de la Chaire  
Société, Sport & Management



**CHRISTIAN COULANGE**  
Directeur de la Chaire  
Technologie pour la Santé



**ERIC BERTON**  
Directeur de la Chaire  
Ingénierie, Innovation & Ergonomie



**UMBERTO SIMEONI**  
Directeur de la Chaire  
Enfance, Environnement & Santé



**MATHIEU CECCALDI**  
Directeur de la Chaire  
Vieillesse et Santé



**ALAIN TRANNOY**  
Directeur de la Chaire  
Economie Publique  
& Développement

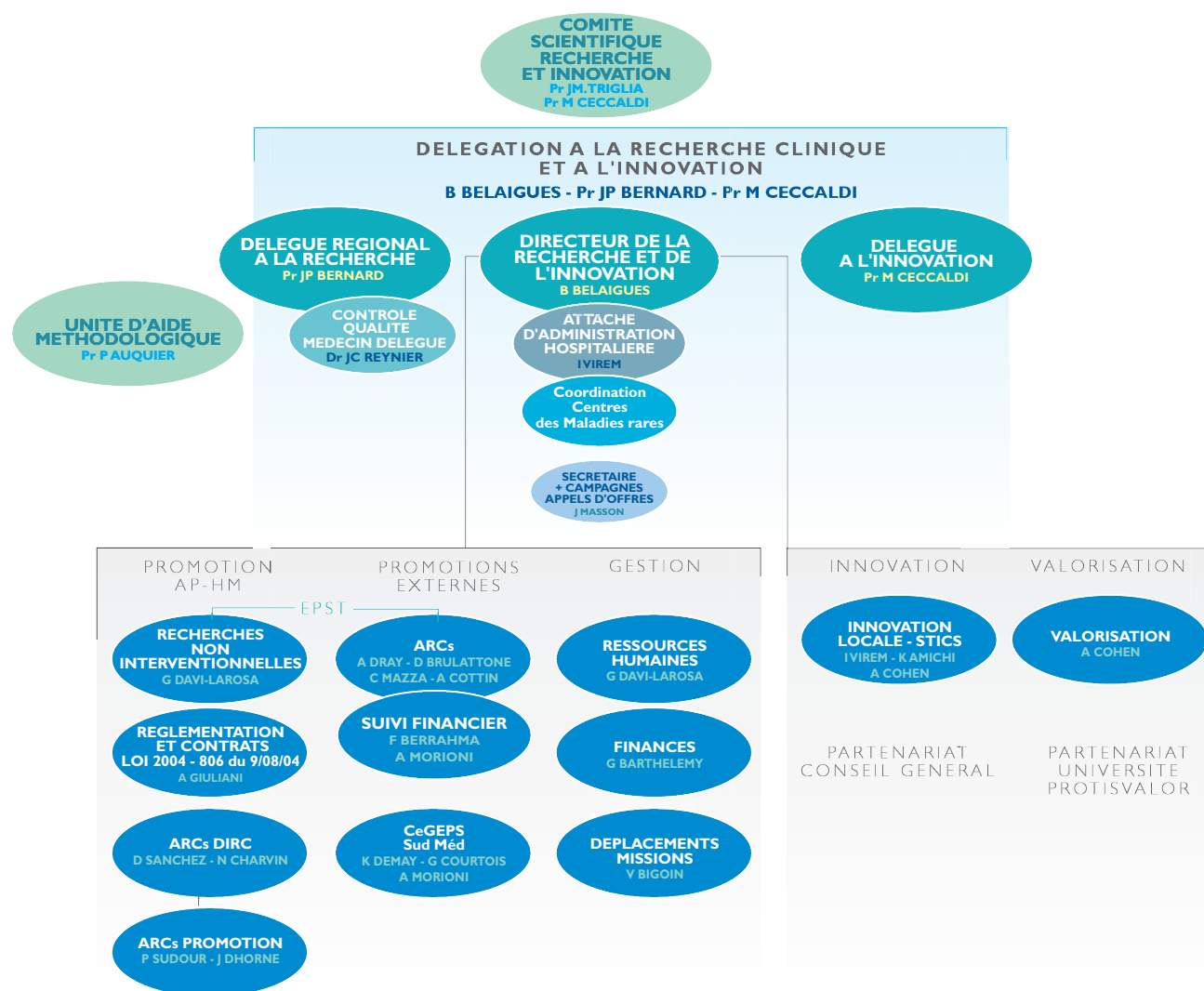


**PATRICK VIENS**  
Directeur de la Chaire  
Recherche & Innovation  
en Cancérologie



**JOSE SAMPOL**  
Directeur de la Chaire  
Management de la Santé

# > Organigramme de la Délégation de la recherche et de l'Innovation



## TELEPHONES

Mr BELAIGUES ..... **82 061**  
 Isabelle VIREM ..... **81 611**  
 Jean-Charles REYNIER ..... **82 894**  
 Kahena AMICHI ..... **81 966**  
 Guillaume BARTHELEMY ..... **82 570**  
 Fayza BERRAHMA ..... **81 316**  
 Valérie BIGOIN ..... **82 747**  
 Agnès COTTIN ..... **81 338**  
 Nathalie CHARVIN ..... **81 705**  
 Anita COHEN ..... **82 717**

Annie DRAY ..... **81 228**  
 Jean DHORNE ..... **81 475**  
 Alexandra GIULIANI ..... **82 870**  
 Giovanna LAROSA ..... **81 499**  
 Catherine MAZZA ..... **81 312**  
 Audrey MORIONI ..... **81 199**  
 Didier SANCHEZ ..... **81 389**  
 Patrick SUDOUR ..... **82 903**  
 Secrétariat - Julia MASSON .... **82 747**  
 Fax ..... **81 479**





**Assistance Publique  
Hôpitaux de Marseille**