



# LAURÉATS

APPELS À PROJETS MINISTÉRIELS - ANNÉE 2023



## ÉDITO

Madame, Monsieur,

Au cours des derniers mois, 84 professionnels de santé ont été lauréats de la campagne 2023 des appels à projets « ministériels » pilotés par la DGOS, l'INCa, le GIRCI Ile-de-France, le Health Data Hub et l'ANRS-MIE.

« Nous sommes impatients de travailler avec vous et de vous accompagner dans cette nouvelle étape de vos projets. »



Nous adressons nos félicitations les plus chaleureuses aux lauréats qui portent au plus haut l'ambition d'excellence scientifique et de progrès en santé.

Ces résultats sont le fruit d'un travail remarquable, témoignant de l'expertise et de l'engagement des porteurs de projets. Ils sont aussi la reconnaissance du travail collaboratif réalisé avec les équipes d'appui à la recherche au sein des unités de recherche clinique de la DRCl.

Nous sommes convaincus que vos travaux ont contribué à améliorer la santé des patients, à faire progresser les connaissances médicales et à renforcer le rayonnement de la recherche clinique française.

Depuis 2023, la DRCl organise un séminaire annuel des lauréats aux appels à projets. Ce séminaire présente les modalités d'accompagnement de l'AP-HP de chacun des porteurs ainsi que les évolutions engagées afin que la réalisation du projet soit la plus fluide et rapide possible.

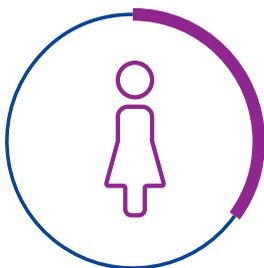
Seront notamment présentés au cours du séminaire : le suivi dématérialisé de l'instruction technico-réglementaire, les métiers qui constituent l'équipe-projet, les enjeux d'intégrité scientifique, les modalités d'utilisation et de suivi du budget et la dimension contractuelle avec les partenaires, les centres associés et les prestataires.

Ce séminaire est ainsi l'occasion pour nous de vous présenter les modalités de mise en œuvre de votre projet et de répondre à toutes vos questions. Nous sommes impatients de travailler avec vous et de vous accompagner dans cette nouvelle étape de vos projets.

# 85

# nouveaux projets en 2023

## portés par



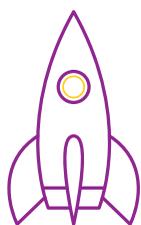
35% DE FEMMES



65% D'HOMMES

# 1/3

des projets déposés  
au national\*

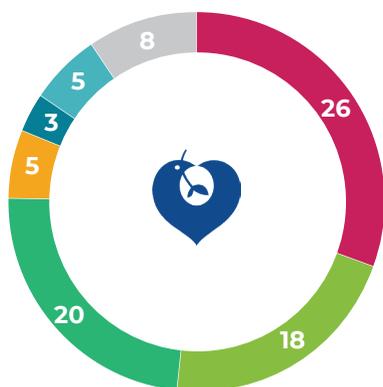


## un taux de transformation remarquable

1 projet sélectionné  
sur 3 projets déposés

## Les spécialités médicales les plus représentées

- 1 : Anesthésie - réanimation
- 2 : Neurologie
- 3 : Maladies infectieuses\*\*
- 4 : Pédiatrie
- 5 : Cardiologie



## toutes les équipes distinguées

- AP-HP. Sorbonne Université
- AP-HP. Nord-Université Paris Cité
- AP-HP. Centre-Université Paris Cité
- AP-HP. Université Paris-Saclay
- AP-HP. Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis
- AP-HP. Hôpitaux universitaires Henri-Mondor
- Hors AP-HP

\*PHRC-N, PHRC-I, PHRC-K, PHRIP, PRME, PRT-K, PRT-S, ReCH-MIE, DATAE

\*\*bactériologie, virologie, mycologie, parasitologie, maladies infectieuses, hygiène hospitalière

## L'aide à la conception des projets : le rôle central des unités de recherche clinique de la DRCI

En raison du nombre important de protocoles de recherche gérés et suivis par l'AP-HP, la DRCI a créé localement des Unités de Recherche Clinique (URC) pour la gestion déconcentrée de certaines de ses missions auprès des groupes hospitalo-universitaires (GHU). Les investigateurs choisissent librement l'URC qui sera chargée de son accompagnement.

Les principales missions confiées aux URC sont :

- l'aide à la conception des programmes de recherche et d'assurer leur accompagnement : méthodologie, biostatistique, conformité, faisabilité, budgets prévisionnels, réponses aux appels d'offres ;
- d'assurer le suivi et le contrôle de la qualité des recherches ;
- de gérer les données des projets ;
- de s'assurer du respect de l'intégrité scientifique jusqu'à la publication des résultats ;
- de participer, le cas échéant, à la coordination des activités de recherche du groupe hospitalier.

### AP-HP. Sorbonne Université

- URC Est Parisien  
Pr Tabassome Simon  
Dr Laurence Berard

### - URC Pitié-Salpêtrière

- Pr Florence Tubach  
Dr Jacques Ropers

### AP-HP. Centre - Université Paris Cité

- URC NCK - CCH  
Pr Jean-Marc Treluyer  
Dr Caroline Elie  
Dr Hendy Abdoul

### - URC Paris Ouest

- Pr Sandrine Katsahian  
Dr Juliette Djadi-Prat

### AP-HP. Nord - Université Paris Cité

- URC Paris Nord Secteur Ouest  
Pr France Mentré  
Claire Rekacewicz

### - URC Robert Debré

- Pr Xavier Duval (par intérim)  
Dr Sophie Guilmin-Crepon

### - URC Saint-Louis - Lariboisière

- Pr Eric Vicaut  
Pr Jérôme Lambert et Dr Clotilde Chaix

### AP-HP. Université Paris-Saclay

- URC Paris Saclay Ouest  
Pr Lamiae Grimaldi  
Dr Madalina Jacota

### - URC Paris Saclay Sud

- Pr Lamiae Grimaldi  
Dr Hélène Agostini

### AP-HP. Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis

- URC Paris Seine-Saint-Denis  
Pr Vincent Lévy  
Dr Coralie Bloch-Queyrat

### AP-HP. Hôpitaux universitaires Henri-Mondor

- URC Henri-Mondor  
Pr Etienne Audureau  
Dr Pierre-André Natella

### URC-Eco

- Pr Isabelle Durand-Zaleski

Créée en 2007, l'URC-Eco a pour objectif d'apporter le soutien nécessaire à la conduite de projets d'évaluation économique des innovations diagnostiques, thérapeutiques et organisationnelles.

### DEC AGEPS

- Pr Annick Tibi

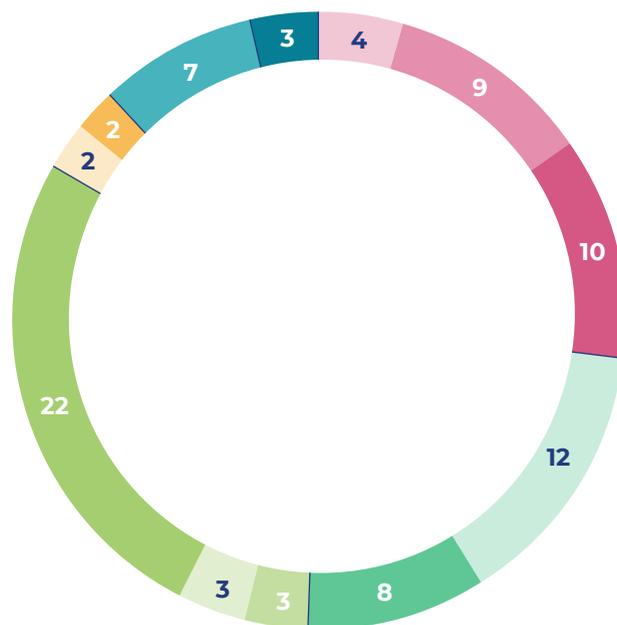
Le Département Essais Cliniques (DEC) de l'AGEPS constitue la structure pharmaceutique centrale de l'AP-HP dans ce rôle de promoteur de recherches biomédicales : il apporte une aide pharmaceutique à la réalisation de ces essais cliniques institutionnels depuis 1994.

### CEPHEPI

- Pr Florence Tubach  
Dr Candice Estellat

Le centre de pharmaco-épidémiologie de l'AP-HP (Cephépi), créé en septembre 2010, a obtenu la labellisation ENCePP (réseau européen des centres de pharmaco-épidémiologie et pharmacovigilance initié par l'EMA).

## Répartition des projets lauréats par URC de coordination



### toutes les équipes au rendez-vous

- |                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| AP-HP. Sorbonne Université          | AP-HP. Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis |
| - URC Est Parisien                  | - URC Paris Seine-Saint-Denis                          |
| - URC Pitié-Salpêtrière             |  |
| - CEPHEPI                           | AP-HP. Hôpitaux universitaires Henri-Mondor            |
|                                     | - URC Henri-Mondor                                     |
| AP-HP. Centre-Université Paris Cité | AP-HP. Nord-Université Paris Cité                      |
| - URC NCK - CCH                     | - URC Paris Nord Secteur Ouest                         |
| - URC Paris Ouest                   | - URC Robert Debré                                     |
|                                     | - URC Saint-Louis - Lariboisière                       |
| AP-HP. Université Paris-Saclay      |  |
| - URC Paris Saclay Ouest            |  |
| - URC Paris Saclay Sud              |  |

# PHRC-NATIONAL

## Qu'est-ce que le PHRC-N ?

Pour répondre aux défis majeurs de santé, le ministère chargé de la Santé a créé en 1992 le programme hospitalier de recherche clinique national (PHRC-N) pour financer des équipes de recherche dans les structures de santé via des appels à projets nationaux.

Progressivement, le PHRC s'est imposé aux acteurs de la santé comme une source de financement majeure et principale pour pouvoir mener à bien un projet, permettant ainsi un essor considérable de la recherche clinique en France.

Dans un contexte où la recherche nécessite des compétences de plus en plus spécifiques, le PHRC contribue à faire émerger une recherche clinique d'excellence reconnue au niveau international. Cet appel d'offres annuel est financé par l'Assurance Maladie (entre 1996 et 2023, 3 896 projets de PHRC-N ont été financés) et géré par la Direction générale de l'offre de soins au ministère de la santé.

Chaque année, près de 400 projets y sont soumis, et environ une centaine sont sélectionnés, contribuant ainsi à dynamiser la recherche clinique, à améliorer la qualité des soins et à valider de nouvelles connaissances médicales. Pour célébrer son trentième anniversaire, une demi-journée événementielle a eu lieu le 18 janvier 2024 au ministère de la Santé, au cours de laquelle des résultats scientifiques ont été présentés et les enjeux futurs ont été discutés. A la suite de cet événement, un groupe de travail, piloté par la DGOS, a été constitué afin d'identifier des axes d'amélioration visant à renforcer l'impact du programme et à optimiser son efficacité pour la campagne 2025/2026.

Depuis 2020, 411 projets de PHRC-N ont été financés dont 160 portés par l'AP-HP.



**Marc Bardou**

*Conseiller médical du pôle recherche et accès à l'innovation de la DGOS*

**DÉCOUVREZ LE  
PHRC-N À L'AP-HP  
EN VIDÉO !**



## Et à l'AP-HP cette année ?



- AP-HP. Sorbonne Université
- AP-HP. Nord-Université Paris Cité
- AP-HP. Centre-Université Paris Cité
- AP-HP. Université Paris-Saclay

- AP-HP. Hôpitaux universitaires Henri-Mondor
- AP-HP. Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis
- Hors AP-HP

## TST-3C-SVD

**Traitement de prévention secondaire des AVC ischémiques ou hémorragiques dus à une maladie des petites artères d'origine hypertensive en abaissant le LDL cholestérol en dessous de 55 mg/dL et en réduisant le risque vasculaire inflammatoire par la colchicine.**

Avec l'essai TST-3C-SVD, la question de savoir si les patients souffrant d'un AVC ischémique ou hémorragique dû à une maladie des petits vaisseaux cérébraux doivent recevoir un traitement intensif par statines et hypolipémiants visant à abaisser le taux de cholestérol LDL à moins de 55 ou 40 mg/dL n'est pas tranchée.

Le traitement de l'inflammation peut réduire le risque résiduel, car l'inflammation joue un rôle clé dans les complications de l'athérosclérose.

**Pr Pierre Amarencu**

*Service de neurologie de l'hôpital Bichat - Claude-Bernard AP-HP*

## STAF

**Surveillance vs traitement des anévrysmes intracrâniens non rompus de découverte fortuite : un essai contrôlé randomisé.**

Les anévrysmes intracrâniens n'ont longtemps été diagnostiqués qu'à l'occasion d'une hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA). L'artériographie cérébrale était alors le moyen diagnostique réservé à cet état pathologique résultant de la rupture du sac anévrysmal.

Le traitement d'un anévrysme non rompu de découverte fortuite est, par essence, purement préventif. Dès lors, la réponse à la question du bénéfice du traitement des ANR ne peut être que statistique.

Aussi les différentes méthodes de traitement (endovasculaire ou neurochirurgical) ont un risque de complication estimé entre 4 à 8%. Par ailleurs, le traitement des ANR ne protège pas contre la rupture de façon constante. L'étude STAF prévoit de comparer deux bras : traitement dans l'année suivant le diagnostic d'ANR versus surveillance annuelle par IRM.



A quel équivalent d'années d'histoire naturelle l'aléa des traitements préventifs expose-t-il les patients porteurs d'anévrysmes non rompus ?



**Dr Alexis Guédon**

*Service de neuroradiologie de l'hôpital Lariboisière AP-HP*

**Pr Emmanuel Houdart**

*Service de neuroradiologie de l'hôpital Lariboisière AP-HP*

## GET-LOCKED

**Verrous de Gentamicine/EDTA contre verrous antibiotiques de référence associés à une antibiothérapie systémique dans le traitement conservateur des bactériémies non compliquées liées aux cathéters de longue durée causées par des staphylocoques à coagulase-négative, des entérobactéries ou Pseudomonas aeruginosa : un essai comparatif randomisé.**

Certaines maladies chroniques telles que le cancer, l'insuffisance rénale terminale ou les pathologies digestives dépendantes d'une alimentation intra-veineuse nécessitent des cathéters veineux de longue durée durant plusieurs mois ou années.

L'alternative est le traitement conservateur qui repose sur un traitement local, en instillant à l'intérieur du cathéter un faible volume d'un antibiotique fortement concentré afin d'éradiquer les bactéries présentes à la surface du cathéter. L'objectif de cette stratégie est de traiter l'infection sans recourir à l'ablation du cathéter. Néanmoins, la fréquence de succès des traitements conservateurs est comprise entre 50 et 60%.

Nous avons démontré in vitro et in vivo que la gentamicine combinée à l'EDTA est plus efficace pour éradiquer les bactéries à la surface des cathéters, ce qui permettrait d'augmenter le taux de succès des verrous antibiotiques. Une étude pilote a prouvé la tolérance et une efficacité d'environ 80% de cette combinaison.

L'objectif du PHRC GET-LOCKED sera de comparer l'efficacité en termes de guérison d'un traitement conservateur avec verrous de référence (vancomycine ou amikacine) VS le verrou expérimental (gentamicine/EDTA) en cas de bactériémie liée à un cathéter de longue durée.

La supériorité des verrous gentamicine/EDTA au verrou standard permettrait de réduire le recours à l'ablation des cathéters veineux de longue durée et d'améliorer la qualité de vie des patients, la qualité de leurs soins et les coûts médicaux.

L'infection liée au cathéter, complication la plus redoutée, impose souvent l'ablation du cathéter avec un impact majeur sur la prise en charge des patients.



**Pr David Lebeaux**

*Service des maladies infectieuses et tropicales  
de l'hôpital Saint-Louis AP-HP*

## APTIROM

---

### Évaluation du bénéfice associé à un traitement court par romiplostim dans la prise en charge du PTI aigu de l'enfant.

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) de l'enfant est une maladie rare, rarement sévère, mais dont la prise en charge implique souvent des venues aux urgences et des traitements en partie hospitaliers dont des perfusions d'immunoglobulines IV.

L'objectif de l'étude APTIROM est de modifier l'histoire naturelle de la maladie par l'introduction précoce d'un agoniste du récepteur de la thrombopoïétine, le romiplostim. Ce médicament est actuellement réservé à la prise en charge des PTI chroniques.

Il s'agira d'une étude randomisée incluant des enfants atteints de purpura thrombopénique immunologique aigu nécessitant un traitement.



**Dr Thierry Leblanc**

*Service d'immuno-hématologie pédiatrique  
de l'hôpital Saint-Louis AP-HP*

## Minimax2

---

### Insuffisance respiratoire aiguë du patient immunodéprimé : stratégie diagnostique sans fibroscopie LBA.

Il s'agit d'une étude prospective randomisée comparant deux stratégies diagnostiques (avec ou sans lavage broncho-alvéolaire) chez les patients immunodéprimés admis en réanimation pour insuffisance respiratoire aiguë.



**Dr Virginie Lemiale**

*Service de médecine intensive-réanimation de l'hôpital Saint-Louis AP-HP*

## ERAA

### Évaluation de l'efficacité de l'Emapalumab (GAMIFANT®) pour les patients atteints d'aplasie médullaire réfractaire ou en rechute. Une étude pilote de phase II (ERAA).

L'aplasie médullaire acquise est une maladie rare hématologique due à une réponse aberrante du système immunitaire contre les cellules souches hématopoïétiques (maladie auto-immune). Elle se caractérise par des cytopénies (anémie, thrombopénie et neutropénie) responsable d'une grande fatigue, de saignements et d'infections. L'interféron gamma joue un rôle important dans la physiopathologie de cette maladie.

Les deux traitements de référence sont l'allogreffe de moelle ou le traitement immunosuppresseur par sérum anti-lymphocytaire, ciclosporine et Eltrombopag. En l'absence d'éligibilité à la greffe et si le patient est réfractaire au traitement immunosuppresseur, les solutions thérapeutiques alternatives sont actuellement très faibles.

Le projet ERAA, porté en collaboration avec le Dr Simona Pagliuca du CHRU de Nancy, évalue chez ces patients réfractaires actuellement sans traitement disponible, l'intérêt de l'Emapalumab qui est un anticorps dirigé contre l'interféron gamma. La réponse hématologie sera l'objectif primaire du protocole.



En l'absence d'éligibilité à la greffe et si le patient est réfractaire au traitement immunosuppresseur, les solutions thérapeutiques alternatives sont actuellement très faibles.



**Pr Régis Peffault De Latour**

*Service d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis AP-HP*

## PROSECO

### Décubitus ventral prolongé dans le SDRA sévère ventilé mécaniquement : un essai contrôlé randomisé.

L'idée de cette étude nous est venue avec le Dr Thaïs Walter à la suite de son passage comme renfort dans le service pendant le Covid. Elle s'était étonnée de nos séances prolongées de décubitus ventral (technique utilisée pour améliorer l'oxygénation du sang des patients en insuffisance respiratoire aiguë) que nous appliquions aux patients atteints du Covid. Nous faisons des séances d'environ 40h au lieu des 16-18h habituelles de façon à limiter le risque de contamination pour les soignants et soulager la charge de travail (5 personnes sont mobilisées à chaque fois pour retourner un patient).

Elle a souhaité en faire son sujet de thèse de médecine et nous avons publié une première étude, reprenant tous les patients Covid mis en décubitus ventral dans le service et avons montré que de prolonger les séances de décubitus ventral améliorerait l'oxygénation des patients sans augmenter l'incidence des escarres. De plus, il y avait un petit signal sur une possible amélioration de la survie des patients.

Nous avons donc ensemble conçu l'étude PROSECO qui cherche à montrer qu'au cours de la forme la plus sévère de l'insuffisance respiratoire aiguë (appelée syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)), l'utilisation de séances prolongées de décubitus ventral (de l'ordre de 40h) améliore le pronostic des patients par rapport à des séances standards de 18h.

Cette étude, qui est soutenue par le réseau de recherche européen en ventilation artificielle « REVA », inclura 800 patients dans plus de 30 centres de réanimation en France.



**Pr Jean-Damien Ricard**

*Service de médecine intensive-réanimation de l'hôpital Louis-Mourier AP-HP*

## GoPro

### Traitement prophylactique par colchicine lors de l'introduction de l'allopurinol chez les goutteux: un essai randomisé, contrôlé, multicentrique.

GoPro est un essai multicentrique versus placebo qui va permettre de déterminer si de petites doses de colchicine (0.5 mg ou 1 mg) sont efficaces ou non pour prévenir les arthrites aiguës qui peuvent apparaître à l'initiation de l'allopurinol chez les patients souffrant de goutte.

Les patients de notre centre seront par ailleurs inclus dans notre cohorte ReViGore, nichée dans un parcours de soin et dont l'objectif est la rémission de la maladie. Il s'agit de notre deuxième PHRC- N sur cette maladie, le premier ayant été obtenu l'année précédente (STING).



**Pr Pascal Richette**

*Service de rhumatologie de l'hôpital Lariboisière AP-HP*

## TIME-TO-LIA

### Durée optimale de l'antibiothérapie dans le traitement des abcès intra-hépatiques bactériens drainés : 3 semaines versus 6 semaines, un essai de non infériorité.

Les abcès intra-hépatiques à germes pyogènes correspondent à une infection bactérienne du foie dont les causes de formation peuvent être multiples. Ce type d'infection reste rare, mais de plus en plus fréquente, et associé à un pronostic sévère et une mortalité conséquente (5 à 10 % à 30 jours). La durée d'antibiothérapie est le plus souvent longue, parfois jusqu'à 6 semaines pour les gros abcès non drainés. Toutefois en pratique, une durée plus courte est souvent proposée, notamment en cas de geste de drainage, sans que cela ait été validé de manière scientifique.

L'objectif de notre étude est d'évaluer si un traitement antibiotique mené pendant une durée de 3 semaines est équivalent à une durée de 6 semaines en termes de guérison de l'infection, au cours de la prise en charge d'abcès intra-hépatique drainé.



Il s'agit d'un travail inédit, jamais réalisé jusqu'ici, et qui pourrait constituer la première étude clinique prospective multicentrique réalisée en France sur la thématique des abcès du foie.



**Dr Geoffrey Rossi**

*Service de médecine interne de l'hôpital Beaujon AP-HP*

## INSTANT\_KARMA

### Impact d'un traitement adjuvant par la kétamine sur la récupération des patients ventilés en réanimation: une étude multicentrique randomisée contrôlée en double aveugle.

La ventilation mécanique invasive est une procédure couramment utilisée en réanimation, qui vise initialement à améliorer l'oxygénation et à réduire l'effort respiratoire. La plupart des patients ventilés reçoivent initialement une sédation intraveineuse continue avec des médicaments comme le propofol, le midazolam et les opiacés. Cependant, cette sédation peut entraîner des complications, notamment cardiovasculaires et neurologiques.

L'utilisation de la kétamine comme agent sédatif alternatif en soins intensifs a suscité un intérêt considérable ces dernières années. La kétamine agit rapidement et son effet dure peu de temps. Outre ses propriétés analgésiques et sédatives, elle peut également avoir des effets bénéfiques sur la fonction respiratoire et a très peu d'effets secondaires cardiovasculaires. De plus, des recherches récentes suggèrent que la kétamine pourrait avoir des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et neuroprotectrices avantageuses.

Cet essai est le fruit d'une collaboration entre les équipes de médecine intensive-réanimation de l'hôpital Bichat Claude-Bernard AP-HP, du département d'anesthésie-réanimation de UC San Francisco (Pr Matthieu Legrand) et de l'unité de recherche clinique de l'hôpital Lariboisière AP-HP. L'objectif de cette recherche est d'évaluer l'impact d'une administration précoce de kétamine sur le pronostic des patients ventilés en réanimation.



**Pr Romain Sonnevile**

*Service de médecine intensive-réanimation de l'hôpital Bichat - Claude-Bernard AP-HP*

## DISCUS

### Daratumumab dans les néphropathies lupiques : une étude randomisée contrôlée bayésienne de phase II.

La néphrite lupique (LN) constitue l'une des manifestations organiques les plus graves du lupus érythémateux disséminé (LED), affectant 30 à 50 % des patients. Le LN reste une cause importante de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de SLE : 5 à 20 % des patients atteints de LN développent une insuffisance rénale terminale dans les 10 ans suivant le diagnostic de SLE, et les traitements immunosuppresseurs entraînent une morbidité importante, notamment des infections, de l'ostéoporose et des effets cardio-vasculaires. Plusieurs stratégies thérapeutiques visant à épuiser les cellules B ont été essayées dans le LN, avec des résultats mitigés.

Les plasmocytes à longue durée de vie sont impliqués dans la pathogenèse du LED parce qu'ils sécrètent des auto-anticorps, mais ils ne répondent pas à l'immunosuppression standard. Les agents ciblant le CD38 provoquent une déplétion efficace des plasmocytes dans la moelle osseuse. Le traitement actuel de la LN consiste en une phase d'induction suivie d'une phase d'entretien. Pendant la phase d'induction, le traitement par glucocorticostéroïdes est utilisé en combinaison avec des agents immunosuppresseurs. Cependant, les traitements actuels ont démontré une efficacité incomplète. Des traitements supplémentaires sont donc justifiés. Malgré les progrès récents obtenus avec le belimumab, un anticorps monoclonal qui inhibe le facteur d'activation des cellules B, ou l'anifrolumab, un anticorps monoclonal humain dirigé contre la sous-unité 1 du récepteur de l'IFN de type I, qui bloque l'action des IFN de type I, des thérapies combinées et personnalisées sont justifiées, plus que des thérapies séquentielles. Le ciblage du CD38 a donné des résultats prometteurs dans les maladies auto-immunes, en particulier le LED.

**Pr Zahir Amoura**

*Service de médecine Interne, maladies auto-immunes et systémiques de l'hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP*

## RITAZA

### **Evaluation de rituximab versus azathioprine, en association aux corticoïdes, en prescripton de novo dans le traitement de la myasthénie généralisée associée aux anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) : essai multicentrique, randomisé, en double aveugle.**

La myasthénie grave auto-immune (MGGI) est une maladie invalidante et potentiellement mortelle résultant de la production d'auto-anticorps pathogènes dirigés contre les protéines de la jonction neuromusculaire.

Le rituximab (RTX), une immunothérapie ciblant les lymphocytes B CD20, approuvée pour la polyarthrite rhumatoïde, est utilisé de manière non homologuée dans la myasthénie depuis plus de 20 ans. Les données des essais cliniques sur le RTX dans la myasthénie sont globalement favorables à l'utilisation de ce médicament, mais nous manquons encore d'une évaluation correcte de son utilisation par rapport à un traitement immunosuppresseur (IS), en association avec les stéroïdes.

L'objectif de l'étude RITAZA est de déterminer si le RTX est supérieur à la stratégie recommandée, lorsqu'il est associé à une diminution rapide de la corticothérapie pour obtenir une rémission clinique soutenue chez les patients atteints de myasthénie anti-RACH+ nouvellement diagnostiquée.

**Dr Anthony Béhin**

*Service d'onco-neurologie de l'hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP*

## IDEAL

### **Étude multicentrique randomisée visant à comparer l'efficacité et la tolérance du Tocilizumab à celles de l'Adalimumab chez des patients atteints d'œdème maculaire secondaire à une uvéite non infectieuse réfractaire.**

L'œdème maculaire lié à une uvéite non infectieuse, une complication grave de cette maladie compromet sévèrement le pronostic visuel et expose les patients à des doses importantes de corticostéroïdes. L'étude IDEAL a pour objectif de déterminer si le tocilizumab offre un meilleur contrôle de cette complication par rapport à l'adalimumab.

En plus de comparer l'efficacité des deux traitements, l'étude évalue également leur tolérance et leur profil de sécurité. Les résultats obtenus pourraient aider les cliniciens à sélectionner le traitement le plus adapté pour améliorer le pronostic visuel des patients tout en réduisant la nécessité d'utiliser des corticostéroïdes.



**Pr Bahram Bodaghi**

*Service d'ophtalmologie de l'hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP*

**Pr David Saadoun**

*Département de médecine interne et immunologie clinique de l'hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP*

## TRD\*TMS

### Traitement de la dépression résistante par stimulation magnétique transcrânienne répétitive : un essai contrôlé randomisé .

L'objectif de l'étude TRD\*TMS est de permettre une évaluation de l'efficacité et de l'intérêt médico-économique de la rTMS dans un étude randomisée contrôlée portant sur deux techniques, la classique stimulation du Cortex Préfrontal gauche à 10 Hz et une technique plus récente de stimulation accélérée dite "Stanford Neuromodulation Therapy"(SNT).

La prise en charge de la dépression et de la dépression résistante en France, pourrait ainsi s'ouvrir à une nouvelle thérapeutique en rendant cette technique plus accessible comme c'est déjà le cas dans d'autres pays.



Cette démarche menée dans le champ de la psychiatrie, en partenariat étroit avec les autorités de santé, devrait à terme permettre le remboursement de cet acte technique qui est déjà utilisé en soin courant.



**Dr Alexis Bourla**

*Service psychiatrie adulte de l'hôpital Saint-Antoine AP-HP*

## OBLUMEN

### Obinutuzumab dans le traitement de la glomérulonéphrite extramembraneuse lupique : un essai de phase II.

L'étude OBLUMEN est un essai thérapeutique proposant un nouveau traitement aux patients atteints d'une inflammation rénale très rare, la glomérulopathie extramembraneuse (GEM) liée au lupus. Cette étude, à laquelle 37 hôpitaux français participent, sera le plus grand essai thérapeutique jamais conduit chez ces patients et patientes qui sont le plus souvent des femmes jeunes. Cet effort collectif témoigne de notre volonté d'identifier les meilleurs traitements pour chaque patient, y compris pour les maladies orphelines.

Ainsi, grâce à l'essai OBLUMEN, nous espérons identifier un traitement de référence dans la GEM liée au lupus, ceci étant d'autant plus important qu'il n'en existe pas à l'heure actuelle.



Cette étude sera le plus grand essai thérapeutique jamais conduit chez ces patients et patientes qui sont le plus souvent des femmes jeunes.



**Dr Romain Brousse**

*Service de néphrologie de l'hôpital Tenon AP-HP*

## LEISURE

### Lénalidomide vs méthotrexate dans le lupus cutané difficile à traiter : essai contrôlé randomisé.

Le lupus cutané (LEC) est une dermatose inflammatoire chronique touchant fréquemment le visage, associée à des cicatrices affchantes et une alopecie cicatricielle souvent définitive, et par voie de conséquence, un retentissement majeur sur la qualité de vie. Le lupus cutané peut être isolé ou associé à un lupus érythémateux systémique (LES).

Le traitement de première ligne repose sur l'hydroxychloroquine (HCQ) associé aux dermocorticoïdes avec un taux de réponse prolongé de 50 % environ. En cas d'échec -« LEC difficiles à traiter »-, le méthotrexate est classiquement recommandé en 2e ligne. Le thalidomide est utilisé en 2e ou 3e ligne dans les formes cutanées sévères avec des taux de réponse allant jusqu'à 90% mais avec une tératogénicité importante et un risque de neuropathie périphérique parfois définitive.

Le lénalidomide est un analogue de la thalidomide avec des taux de réponse équivalents dans les études observationnelles et un meilleur profil de tolérance. Le lénalidomide a récemment été génériqué, levant l'obstacle du coût.

L'objectif de LEISURE est de démontrer la supériorité du lénalidomide par rapport au méthotrexate dans le lupus cutané difficile à traiter avec ou sans lupus érythémateux systémique associé



**Dr François Chasset**

*Service de dermatologie, allergologie et médecine vasculaire  
de l'hôpital Tenon AP-HP*

## TREAT-FGF14

### Essai multicentrique, randomisé, en double insu contre placebo visant à évaluer l'efficacité de la fampridine chez des patients atteints de l'ataxie spinocérébelleuse SCA27B due à une expansion GAA dans le gène FGF14.

L'étude TREAT-FGF14 vise à montrer que le traitement avec la fampridine est efficace et sûr sur une période de trois mois.

Les bénéfices attendus comprennent une amélioration du handicap fonctionnel mesuré par l'échelle FARS-Functional Staging, ce qui correspond à une réduction des symptômes associés à la SCA27B. Les patients atteints de cette maladie souffrent gravement, en particulier de troubles de la marche et des mouvements des yeux. De plus, cette forme de la maladie peut provoquer des épisodes de détérioration qui aggravent l'état clinique.

Prouver que la fampridine peut soulager les symptômes de la SCA27B devrait améliorer la qualité de vie des patients. Le recrutement des patients sera effectué par des cliniciens dans 12 centres en France via le réseau BRAIN-TEAM et les centres associés. Grâce au financement de ce projet, nous pourrions évaluer l'efficacité du traitement symptomatique fampridine sur l'impact fonctionnel des symptômes liés à l'ataxie spinocérébelleuse SCA27B/FGF14



**Dr Giulia Coarelli**

*Service de génétique médicale de l'hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP*

## ALACARTE

### **Préférence patient pour le traitement de l'appendicite aiguë non compliquée: Un essai randomisé pragmatique comparant le choix patient (antibiothérapie exclusive ou appendicectomie) versus appendicectomie systématique (étude FRENCH 47).**

L'appendicite aiguë touche 10% des individus au cours de leur vie, et l'ablation chirurgicale de l'appendice est actuellement le traitement recommandé pour les cas non compliqués. Une alternative non chirurgicale par antibiothérapie seule existe, mais elle expose à un taux de récurrence d'environ 30% à un an, raison pour laquelle ce traitement n'est pas recommandé à ce jour par les sociétés savantes. Ce traitement non chirurgical n'entraîne pas plus de complications, notamment pas de risque accru de péritonite.

En interrogeant les patients, nous avons constaté que pour certains, un taux de succès définitif de 70% du traitement par antibiotiques est perçu comme une alternative préférable à l'appendicectomie.

Notre projet d'essai randomisé prospectif multicentrique, construit en collaboration notamment avec le Dr Thibault Voron, service de chirurgie générale et digestive de l'hôpital Saint-Antoine AP-HP, vise à comparer deux approches : d'une part, permettre aux patients de choisir leur traitement après une information éclairée entre antibiothérapie seule ou appendicectomie ; d'autre part, suivre la pratique actuelle recommandée à savoir l'appendicectomie systématique sans intégrer le choix du patient.



Si les résultats sont positifs, ils pourraient transformer les pratiques médicales pour cette pathologie extrêmement fréquente en valorisant les préférences individuelles des patients.



**Dr Maxime Collard**

*Service de chirurgie générale et digestive de l'hôpital Saint-Antoine AP-HP*

## SUPERNOVA

---

### Une stratégie de ventilation pulmonaire ultra-protectrice du SDRA permise par un dispositif d'élimination extracorporelle du CO<sub>2</sub>.

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) représente 10 % de toutes les admissions en soins intensifs. Sa mortalité hospitalière reste élevée, allant de 30 % dans les formes légères à plus de 50% dans les cas graves. La ventilation mécanique à pression positive reste la pierre angulaire de la prise en charge, mais elle peut en même temps contribuer à l'aggravation et au maintien des lésions pulmonaires lorsqu'un stress (tension) et un strain (déformation de la structure associée au stress) excessifs sont appliqués au parenchyme pulmonaire (lésion pulmonaire induite par le ventilateur, ventilator-induced lung injury, VILI).

L'essai contrôlé randomisé multicentrique SUPERNOVA déterminera si une réduction supplémentaire du volume courant, de la pression motrice et de la fréquence respiratoire rendue possible par l'utilisation de la dernière génération de dispositif d'élimination extracorporelle du CO<sub>2</sub> peut renforcer la protection pulmonaire et améliorer les résultats cliniques par rapport à la ventilation protectrice conventionnelle chez les patients souffrant d'un SDRA.

**Pr Alain Combes**

*Service de médecine intensive-réanimation  
de l'hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP*

## EULODIA

---

### Décharge ventriculaire gauche précoce et préventive après ECMO pour choc cardiogénique réfractaire.

L'ECMO-VA qui augmente la post-charge du ventricule gauche (VG), peut favoriser sa distension, la stagnation du sang et la fermeture de la valve aortique, augmentant le risque d'œdème pulmonaire (OAP) et de nécessité de ventilation mécanique (VM) chez les malades assistés pour choc cardiogénique réfractaire au traitement médical. Ces complications peuvent altérer le pronostic des malades et retarder la récupération de la fonction VG si elle est possible, ou sinon retarder le pont vers la transplantation ou une chirurgie de LVAD.

L'étude multicentrique randomisée contrôlée de supériorité en ouvert EULODIA va évaluer si une stratégie de décharge VG précoce par ballon de contre-pulsion peut améliorer le pronostic de malades en choc cardiogénique sous ECMO-VA, par rapport à une stratégie contrôle avec décharge VG curative seulement en cas d'OAP réfractaire.



**Pr Alain Combes**

*Service de médecine intensive-réanimation  
de l'hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP*

## T-REX

---

### **Extubation sans épreuve de sevrage chez les patients à faible risque d'échec d'extubation.**

Le projet T-REX sera réalisé chez les patients de réanimation ayant eu besoin de ventilation mécanique invasive.

La ventilation mécanique est un traitement fréquemment utilisé pour traiter l'insuffisance respiratoire aiguë. Lorsque l'évolution est favorable, la stratégie la plus courante pour séparer les patients du ventilateur combine une évaluation quotidienne de la « préparation au sevrage » et une épreuve de ventilation spontanée avant l'extubation.

Le résultat de l'épreuve de ventilation spontanée (réussite ou échec) est souvent considéré comme un indicateur « go – no go » pour l'extubation alors que la pratique montre que cette évaluation est subjective, avec une tendance naturelle des cliniciens à être prudents, considérant souvent les patients comme non prêts pour l'extubation. Réaliser une épreuve de ventilation spontanée chez des patients avec une forte probabilité de succès peut entraîner des faux négatifs, retardant l'extubation. De plus, une épreuve de ventilation spontanée peut causer de l'anxiété, et une dyspnée chez les patients. Le projet consistera donc à comparer une stratégie avec épreuve de ventilation spontanée vs. pas d'épreuve de ventilation spontanée chez des patients sur la proportion de patients extubés. Pour cela, 252 patients seront inclus dans une vingtaine de centres.



**Pr Martin Dres**

*Service de médecine intensive-réanimation  
de l'hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP*

## MELODIC

---

### **Ventilation mécanique à faible volume courant versus absence de ventilation mécanique pendant la circulation extracorporelle en chirurgie cardiaque : une méta-analyse de données individuelles**

Après une chirurgie cardiaque, jusqu'à 30 % des patients peuvent développer des complications pulmonaires, telles que des atélectasies ou des pneumonies. Ces complications pourraient être influencées par la manière dont les poumons sont ventilés pendant l'intervention, notamment lors de la circulation extracorporelle (CEC), période durant laquelle le cœur et les poumons sont temporairement remplacés par une machine assurant l'oxygénation et la circulation sanguine.

En identifiant la stratégie de ventilation la plus efficace, MELODIC pourrait non seulement améliorer les résultats cliniques des patients, mais aussi réduire les coûts de santé liés aux prolongations de séjour en unité de soins critiques et à l'hôpital.



**Dr Pauline Dureau**

*Service d'anesthésie-réanimation de l'hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP*

## PreFiR

### Prévention des fistules pancréatiques après duodéno pancréatectomie céphalique par la radiothérapie préopératoire : un essai de phase 2.

Les fistules pancréatiques, malgré de nombreux essais randomisés infructueux publiés au fil des années sur sa prévention, restent le talon d'Achille de la chirurgie pancréatique. La radiothérapie pré-opératoire, permettant de durcir le pancréas, nous espérons qu'elle réduira le risque de fistule.

Mené avec le Dr Charles de Ponthaud, il s'agit d'un projet original et ambitieux répondant à un enjeu majeur tant à l'échelle du patient qu'en termes de santé publique. Nous proposons en effet un changement de paradigme dans la prévention de la fistule pancréatique postopératoire.



**Pr Sébastien Gaujoux**

*Service de chirurgie digestive, hépato-bilio-pancréatique et transplantation hépatique de l'hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP*

## IVT-ALL-IN

### Thrombolyse intraveineuse avec la ténecteplase associée à la thrombectomie versus thrombectomie seule pour les patients avec un infarctus cérébral de grande taille : un essai contrôlé randomisé multicentrique.

Avec 130 000 nouveaux cas par an en France, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent un problème majeur de santé publique. La grande majorité (80%) des AVC sont des accidents ischémiques cérébraux (AIC) au cours desquels l'occlusion d'une artère cérébrale entraîne la nécrose de la zone qu'elle irrigue.

Leur prise en charge a grandement évolué au cours des vingt dernières années avec le développement de traitements visant à rétablir la perfusion cérébrale. On distingue deux traitements de reperfusion : la thrombolyse et, lorsqu'une artère de gros calibre est occluse, la thrombectomie mécanique, qui consiste à remonter avec un cathéter dans les artères jusqu'au caillot pour l'extraire.

Pour les patients qui ont un AIC avec une occlusion d'une artère de gros calibre, le traitement de référence consiste à réaliser une thrombolyse intraveineuse suivie par une thrombectomie mécanique, ce qui est également appelé traitement combiné. Néanmoins, il existe une véritable incertitude quant au bénéfice du traitement combiné par rapport à la thrombectomie mécanique seule pour les patients souffrant d'un AIC de grande taille avec une occlusion d'une artère de gros calibre.

C'est pour répondre à cette interrogation que nous avons décidé avec les Pr Sonia Alamowitch et Agnès Dechartres, et le soutien de l'URC Pitié Salpêtrière et du réseau de recherche F-CRIN StrokeLink, de proposer un essai clinique randomisé comparant d'un côté la thrombectomie mécanique seule, et de l'autre le traitement combiné avec une thrombolyse préalable à la thrombectomie, pour les patients souffrant d'un AIC de grande taille avec une occlusion d'une artère de gros calibre.



**Dr Gaspard Gerschenfeld**

*Service des urgences cérébro-vasculaires de l'hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP*

## PRIUM-Cell

### Programme de réparation in utero des myéломéningocèles utilisant des cellules stromales mésenchymateuses.

Il y a 10 ans, l'équipe de médecine fœtale de l'hôpital Armand-Trousseau AP-HP a ouvert un programme de chirurgie in utero des myéломéningocèles (malformation encore appelée « spina bifida »). En parallèle, cette équipe a mené des travaux de recherche visant à développer l'utilisation de la thérapie cellulaire comme traitement adjuvant à cette chirurgie in utero, afin d'améliorer encore la réparation de la moelle épinière, et, in fine, les pronostics moteur et sphinctérien des enfants atteints de myéломéningocèle.

Après 8 ans de recherche ayant mené à des résultats très prometteurs, l'équipe est lauréate de l'appel à projets PHRC-N 2023.

“ PRIUM Cell qui va permettre une première en France : l'utilisation de la thérapie cellulaire au cours de la chirurgie in utero des myéломéningocèles.

”



**Dr Lucie Guilbaud**

*Service de médecine fœtale de l'hôpital Armand-Trousseau AP-HP*

## CRESCENDO

### Intérêt de l'ECMO veino-artérielle au cours du choc cardiogénique induit par le sepsis.

Le choc septique entraîne une dysfonction myocardique sévère (avec bas-débit cardiaque) chez environ 15% des patients, dont le pronostic est très mauvais, associé à une mortalité de plus de 70%. Plusieurs études de cohortes retrouvent une amélioration majeure de la survie liée à la mise en place d'une assistance circulatoire temporaire par ECMO, au cours de ces formes particulières de choc septique.

L'étude CRESCENDO est une étude randomisée multicentrique, dont le but est de caractériser le rôle de l'ECMO veino-artérielle dans cette pathologie.

“ Cette étude aura des implications majeures pour la prise en charge de ces patients, et plus généralement pour la prise en charge hémodynamique du choc septique.

”



**Pr Nicolas Brechot**

*Service de réanimation médicale de l'hôpital européen Georges-Pompidou AP-HP*

## MAINRITSyS

### Rituximab vs placebo pour le maintien de la rémission de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique.

L'étude MAINRITSyS est une étude clinique nationale coordonnée par le service de médecine interne de l'hôpital Cochin AP-HP et soutenue par l'association de sclérodermiques de France.

La sclérodémie systémique est une maladie auto-immune rare du tissu conjonctif, responsable d'atteintes vasculaires et fibrosantes et son atteinte pulmonaire constitue une des principales causes de décès.

MAINRITSyS est une étude prospective, randomisée, réalisée en double-aveugle, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité d'un traitement d'entretien par rituximab dans les pneumopathies interstitielles diffuses associées à la sclérodémie systémique.

« Ce projet pourrait améliorer la prise en charge des patients atteints de sclérodémie systémique en optimisant le traitement de l'atteinte pulmonaire. »



**Dr Benjamin Chaigne**

*Service de médecine interne de l'hôpital Cochin AP-HP*

## CAFTOR-PREG

### Caractéristiques périnatales et développementales des enfants exposés in utero aux modulateurs de CFTR pour la mucoviscidose : l'étude de cohorte CAFTOR-PREG.

Les progrès récents dans le traitement de la mucoviscidose ont amélioré l'espérance de vie des patients grâce à la révolution que représente les modulateurs du CFTR tels que elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®). Cela a conduit à une augmentation rapide du nombre femmes ayant la mucoviscidose et conduisant une grossesse sous ce traitement au cours des dernières années. Cependant, les données sur la sécurité de ces traitements pendant la grossesse, sont actuellement peu nombreuses, même si aucun risque particulier n'est actuellement suspecté.

De nombreux travaux sont en cours sur des grosses bases de données ou à l'aide de modèles expérimentaux de passages transplacentaires de ces médicaments. Néanmoins, à ce jour il n'existe pas de suivi clinique systématique des enfants exposés in utero à ces médicaments.

Pour combler cette lacune, le Centre Régional de Pharmacovigilance Cochin-Necker en lien avec l'Unité de Recherche Clinique Cochin-Necker et l'équipe de recherche URP7323 (Pharmacologie et évaluation des thérapeutiques chez l'enfant et la femme) de l'Université Paris Cité mettent en place la cohorte nationale CAFTOR-PREG !

Ces données cliniques permettront d'améliorer les connaissances sur le profil de la sécurité foetale de ces médicaments qui sont essentiels dans la prise en charge de la mucoviscidose, afin de garantir la santé des femmes enceintes ayant la mucoviscidose et de leurs futurs enfants.



**Dr Laurent Chouchana**

*Service de pharmacologie clinique de l'hôpital Cochin AP-HP*

## CombiMucor

### **Efficacité d'un traitement combiné associant l'isavuconazole et de fortes doses intermittentes d'amphotéricine B liposomale pour le traitement de la mucormycose.**

La mucormycose est une infection fongique émergente en particulier chez les patients d'hématologie toujours associée à une mortalité élevée avec un traitement de référence responsable d'une toxicité importante.

Notre hypothèse est que l'association du traitement de référence l'amphotéricine B liposomale en association avec un autre traitement l'isavuconazole ai une meilleure efficacité. Cette association permettrait de réduire la durée d'un traitement prolongé à forte dose d'amphotéricine B liposomale qui est associée à une forte toxicité.



**Pr Fanny Lanternier**

*Service des maladies infectieuses et tropicales  
de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP*

## Valvosoft-MAS

### **Évaluation de la performance du traitement non invasif par ultrason par Valvosoft® sur l'évolution naturelle de la maladie chez les patients atteints de sténose aortique moyenne.**

La sténose aortique (SA) est la maladie valvulaire cardiaque la plus fréquente. Les patients souffrant de SA sévère sont traités par des interventions chirurgicales invasives basées sur le remplacement valvulaire. Les patients atteints de sténose aortique moyenne (SAM) ne sont pas recommandés pour une intervention chirurgicale et aucun autre traitement n'est disponible.

Nous avons développé depuis quelques années une technique permettant de traiter cette maladie cardiaque de façon complètement non invasive en utilisant une thérapie par ultrasons à haute fréquence et haute énergie produisant des ondes de choc (« shockwave ») ultra focalisé (prototype Valvosoft® développé par la start up Cardiawave®).

L'objectif de l'étude est d'évaluer la performance de Valvosoft® sur la qualité de vie et les paramètres cardiaques des patients. Le bénéfice attendu est de ralentir la progression naturelle de la sténose aortique moyenne, ainsi que l'amélioration de la qualité de vie.



Cette nouvelle technologie non invasive potentiellement disruptive permettra on l'espère de traiter avec moindre risque des patients atteints de sténose aortique moyenne.



**Pr Emmanuel Messas**

*Service de cardiologie et maladies vasculaires de l'hôpital européen Georges-Pompidou AP-HP*

## ENDOTENS

### actiTENS (stimulation électrique transcutanée) chez les femmes souffrant de douleurs chroniques dues à l'endométriose pelvienne : une étude croisée multicentrique randomisée et contrôlée comparée à un traitement TENS faible, suivie d'une phase d'extension ouverte.

L'endométriose est une cause fréquente mais encore méconnue de douleurs pelviennes mais aussi abdominales, ou plus diffuses. Les douleurs sont parfois aiguës mais aussi chroniques. Les traitements pharmacologiques contre la douleur sont malheureusement peu efficaces dans les douleurs chroniques d'endométriose.

Dans ce contexte, des approches non pharmacologiques comme la neurostimulation électrique transcutanée (TENS) peuvent être utiles pour améliorer la prise en charge de la douleur, et notamment de la douleur chronique. Le PHRC Endotens vise à démontrer l'efficacité de l'actiTENS, de la Société Sublimed, un appareil connecté de neurostimulation transcutanée, dans les douleurs pelviennes chroniques d'endométriose.

« L'étude devrait permettre la mise à disposition aux gynécologues et sages-femmes d'une nouvelle approche non médicamenteuse pour améliorer les douleurs et la qualité de vie des patientes atteintes d'endométriose douloureuse. »



**Pr Serge Perrot**

*Service de rhumatologie et centre d'étude et de traitement de la douleur de l'hôpital Cochin AP-HP*

## Cotrim-High

### Efficacité de la prophylaxie quotidienne par cotrimoxazole 800/160mg sur l'incidence des infections bactériennes à 6 mois de la transplantation rénale.

Plus de la moitié des patients transplantés rénaux vont connaître une infection leur première année de greffe. Deux épisodes sur trois sont d'origine bactérienne. La morbi mortalité de ces infections en début de greffe s'accompagne également d'un risque d'émergence de bactéries multi résistantes. La prophylaxie actuelle repose sur du triméthoprime/sulfaméthoxazole TMP/SMX 80/400mg.

Chez les patients au stade SIDA, l'utilisation d'une dose plus élevée a montré son efficacité dans la réduction des évènements infectieux.

Le but de cet essai thérapeutique multicentrique est de démontrer qu'une prophylaxie par TMP/SMX 160/800 monodose quotidienne permet de réduire l'incidence des infections bactériennes dans la population des transplantés rénaux entre le 1er et le 6e mois de la première année de greffe comparés à une prophylaxie par TMP SMX 80/400mg.



**Dr Florence Runyo**

*Service des maladies tropicales et infectieuses de l'hôpital européen Georges-Pompidou AP-HP*

## PALETTE

### Plateforme d'essais Adaptative pour la personnalisation du traitement du sepsis chez l'enfant et l'adulte.

PALETTE est porté au sein de l'IHU PROMETHEUS dans la cohorte longitudinale PROMETHEUS.

PALETTE est un essai visant à étudier des thérapeutiques contre le sepsis basé sur des « traits traitables » chez des patients de tous âges, de tous sexes et de tous statuts socio-économiques, permettant également l'évaluation rapide des bénéfices et risques des traitements en situation de pandémie. Les « traits traitables » incluent des caractéristiques cliniques, multi-omiques, cellulaires, immunitaires, métaboliques, endocriniennes et des algorithmes intelligents.

PALETTE est une occasion unique de mieux se préparer à la prochaine pandémie pour trois raisons :

Premièrement, au cours de la pandémie Covid-19, le sepsis, réponse immunitaire anormale de l'hôte à l'infection, et non l'insuffisance respiratoire aiguë, était la principale cause de progression de la maladie et de décès.

Deuxièmement, les agents pathogènes de la prochaine pandémie pourraient se propager par d'autres voies que les voies respiratoires. Le phénotype clinique principal pourrait être autre que l'infection des voies respiratoires.

Troisièmement, le concept de la maladie X souligne que la prochaine pandémie pourrait être liée à un agent pathogène actuellement inconnu pour causer une maladie humaine.



**Pr Djillali Annane**

*Service de médecine intensive-réanimation  
de l'hôpital Raymond-Poincaré AP-HP*

## REST-STIM

### Etude randomisée en cross over évaluant l'efficacité de la stimulation non invasive du nerf vague comme traitement adjuvant chez les patients souffrant du Syndrome des Jambes Sans Repos Pharmacorésistant.

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est une pathologie neurologique caractérisée par des impatiences, des sensations désagréables et des douleurs dans les membres. Le SJSR touche environ 3,9% à 14,3% de la population générale. Sa sévérité est évaluée à l'aide de l'échelle internationale du syndrome des jambes sans repos (IRLSS).

La prise en charge médicamenteuse actuelle repose sur des médicaments agonistes dopaminergiques, des antiépileptiques, et des médicaments anti-douleurs comme les opioïdes, mais ces médicaments ne sont pas toujours efficaces et produisent parfois des effets secondaires et notamment des effets paradoxaux à partir de certaines doses (aggravation des symptômes).

Il existe donc un besoin crucial de traitements innovants, notamment non médicamenteux, en vue de répondre aux besoins de ces patients.

La stimulation du nerf vague (SNV) est une thérapie utilisée depuis longtemps pour traiter l'épilepsie, la dépression, la douleur chronique et les maladies inflammatoires. Des dispositifs de neurostimulation vagale non invasive trans-auriculaire (tVNS) sont disponibles depuis peu. L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité du tVNS pour réduire la gravité des symptômes chez les patients atteints de SJSR sévère en situation d'échec des traitements médicamenteux.



**Pr Eric Azabou**

*Service de physiologie et explorations fonctionnelles  
de l'hôpital Raymond-Poincaré AP-HP*

## PEGASE

### Objectifs personnalisés versus standards de pression artérielle chez les patients programmés pour une chirurgie à haut risque avec antécédent d'hypertension artérielle : une étude multicentrique, randomisée, contrôlée.

L'hypotension au cours d'une chirurgie à haut risque est associée à la survenue de complications postopératoires. En pratique quotidienne, un niveau absolu de PAM (pression artérielle moyenne) de 65 mmHg est la limite inférieure admise nécessitant une mesure thérapeutique corrective. Toutefois, cette approche néglige le fait que la pression artérielle (et la morbidité associée à différents seuils de pression artérielle) varie entre les individus, particulièrement chez les patients avec un antécédent d'hypertension artérielle, dont le plateau d'autorégulation est déplacé vers la droite.

Nous projetons de comparer les effets d'une stratégie peropératoire d'individualisation du niveau de pression artérielle avec une stratégie habituelle de gestion des objectifs de pression artérielle sur le devenir de patients avec antécédent d'hypertension artérielle, programmés pour une chirurgie à haut risque.



Nous nous attendons à diminuer la morbidité postopératoire en individualisant les objectifs de pression artérielle chez ces patients avec antécédent d'hypertension artérielle.



**Pr Anatole Harrois**

*Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale de l'hôpital Bicêtre AP-HP*

## DETECT-AMY

### Performance diagnostique de la détection ventriculaire droite dans l'amylose cardiaque chez les patients présentant une hypertrophie ventriculaire gauche : une étude prospective multicentrique.

L'amylose cardiaque est caractérisée par une accumulation extracellulaire de protéines anormalement repliées. Cette infiltration cardiaque entraîne le développement d'une hypertrophie ventriculaire gauche et d'une insuffisance cardiaque. La survie médiane de ces patients est estimée entre 11 et 75 mois, en fonction du type d'amylose. Un diagnostic précoce est crucial, puisque des traitements spécifiques et efficaces sont maintenant disponibles pour cette pathologie.

L'objectif principal de ce PHRC sera d'évaluer, dans une population représentative, la performance diagnostique de la détection ventriculaire droite, mesurée au cours de l'implantation d'un CIED, pour l'identification des patients porteurs d'une amylose cardiaque.



**Pr Philippe Le Corvoisier**

*Centre d'investigation clinique de l'hôpital Henri-Mondor AP-HP*

## TEXT

### **Optimisation de l'extubation par la transfusion de concentré érythrocytaire : un essai randomisé contrôlé multicentrique.**

Le projet TEXT est un essai multicentrique randomisé contrôlé visant à tester si une transfusion de culot globulaire chez des patients de réanimation sous ventilation mécanique et éligibles au sevrage réduirait le taux d'échec de l'extubation. L'étude envisage d'inclure 800 patients dans un trentaine de centres en France et en Belgique.

Le sevrage de la ventilation mécanique est une situation où la consommation en oxygène augmente avec un risque d'inadéquation en cas d'altération du transport chez les patients ayant un faible taux d'hémoglobine.

Le projet TEXT est un essai multicentrique randomisé contrôlé visant à tester si une transfusion de culot globulaire chez des patients de réanimation sous ventilation mécanique et éligibles au sevrage réduirait le taux d'échec de l'extubation. L'étude envisage d'inclure 800 patients dans un trentaine de centres en France et en Belgique.



**Pr Armand Mekontso Dessap**

*Service de médecine intensive-réanimation  
de l'hôpital Henri-Mondor AP-HP*

## RUBY Study

### **Essai randomisé contrôlé en double aveugle testant l'efficacité de la corticothérapie par rapport au placebo dans la pneumopathie d'hypersensibilité fibrosante.**

La pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) est une pathologie immuno-allergique qui induit une pneumopathie interstitielle diffuse après exposition à un antigène (Ag) inhalé, souvent non identifié.

La PHS est classée comme « non fibrosante » ou « fibrosante ». La PHS fibrosante est associée à une altération importante de la qualité de vie et un mauvais pronostic. Dans la plupart des centres experts, les corticoïdes sont le traitement médicamenteux de première intention de la PHS fibrosante. Toutefois, cette stratégie n'a pas été validée par un essai contrôlé randomisé et elle reste très débattue. Ainsi, certains auteurs considèrent que les corticoïdes ne seraient pas efficaces dans la forme fibrosante de PHS alors qu'ils donnent des effets indésirables potentiellement sévères.

RUBY study est le premier essai national multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé vs placebo, évaluant l'efficacité de la prednisolone dans la PHS fibrosante. La prednisolone pourrait ralentir le déclin de la capacité vitale forcée par rapport au placebo.



**Dr Lucile Sese**

*Service de pneumologie de l'hôpital Avicenne AP-HP*

## AFTER

### Traitement de d'acné vulgaire chez la femme - Efficacité de l'isotretinoïne faible dose versus spironolactone en phase d'attaque et spironolactone en phase de maintenance : un essai contrôlé en 2 étapes.

L'acné de la femme adulte (AFA) est une acné persistante ou récurrente, dont la prévalence peut dépasser 50 % chez les femmes  $\geq 25$  ans. Bien que l'AFA soit le plus souvent modérée, elle impacte fortement l'apparence physique et la santé mentale des patientes. L'intolérance aux topiques et les manipulations sont fréquentes, avec des cicatrices et pigmentations observées dans au moins 50 % des cas. Le traitement de l'AFA en phase d'attaque d'entretien est difficile, avec des besoins encore non satisfaits qui accentuent son fardeau. Sa physiopathologie mixte, sébacée et hormonale, peut expliquer une réponse plus faible ou plus lente aux traitements standards que chez les adolescents, ainsi qu'un taux de rechute plus élevé. Les cyclines sont le plus souvent prescrites en première intention, mais les taux d'échec et de rechute (jusqu'à  $> 80$  %) suggèrent qu'il ne s'agit probablement pas de la meilleure stratégie thérapeutique. L'utilisation d'anti-androgènes, comme l'acétate de cyprotérone, est limitée en raison du risque thrombogène ou de méningiome à forte dose.

La spironolactone, qui bloque les récepteurs sébacés de la 5 alpha-réductase et cible l'hyperandrogénie, est une piste potentielle pour l'AFA. Une étude britannique récente a montré sa supériorité par rapport au placebo, mais son efficacité semble faible (30 % à 6 mois uniquement sur la qualité de vie) et le risque de rechute après rémission n'a pas été évalué. L'isotrétinoïne orale à faible dose peut également être considérée comme une solution potentielle.



**Pr Guillaume Chaby**

*Service de dermatologie du CHU Amiens-Picardie*

## PHAGOSCARPA

### Etude de phase 2 évaluant l'efficacité de la phagothérapie associée au traitement standard associant chirurgie et antibiothérapie des infections de prothèse vasculaire extra cavitaire avec rétention du matériel documentées à *Staphylococcus aureus*.

Les infections de prothèse vasculaires sont difficiles à traiter en raison de la formation de biofilms et de l'augmentation de la résistance aux antibiotiques. Le taux de mortalité est très élevé et estimé à 10-25% dans les 30 jours suivant le diagnostic et à plus de 50% après 1 an. Les phages lytiques, qui ne sont pas affectés par la résistance aux antibiotiques, peuvent être utilisés en association avec des antibiotiques et ont une action bactéricide et synergique rapide contre le biofilm. Notre hypothèse est que l'utilisation de phages lytiques en combinaison avec le traitement standard des infections de prothèse vasculaire documentée à *S. aureus* est plus efficace que le traitement standard seul.

En cas de résultats positifs cette étude sera la première à démontrer l'efficacité de la phagothérapie et ouvrira la porte à de nombreuses perspectives thérapeutiques comme thérapie adjuvante aux antibiotiques dans le traitement des infections impliquant du biofilm ou à bactéries multi résistantes. Ce projet est porté par l'AP-HP, la société PHAXIAM et le service des maladies infectieuses du GHSIF.



**Dr Sylvain Diamantis**

*Chef du service des maladies infectieuses et tropicales,  
Groupe Hospitalier Sud Île-de-France (GHSIF),  
EA 7380 Dynamic, Université Paris Est Créteil.*

## MITRA-SHOCK

---

### **Stratégie d'intervention précoce par réparation bord à bord de la valve mitrale comparée à la prise en charge standard chez les patients présentant un choc cardiogénique et une fuite mitrale fonctionnelle sévère.**

La régurgitation mitrale (MR) associée au choc cardiogénique (CS) est un scénario dévastateur conduisant à une mortalité à 30 jours très élevée (55-60%) pour lequel la prise en charge actuelle reste à définir.

La MR-CS peut résulter soit de la décompensation aiguë de patients souffrant d'insuffisance cardiaque et de MR fonctionnelle sévère (FMR), soit de patients souffrant de MR dégénérative chronique (DMR), soit de patients ayant subi un infarctus du myocarde aigu.

Le premier scénario, la FMR modérée-sévère associée à un choc cardiogénique, est de loin le plus fréquent. Il a en effet été rapporté que la FMR modérée-sévère atteint 5-20% des patients admis pour CS et qu'elle augmente de 60% le risque de mortalité des patients présentant un CS. La stratégie de soins standard consiste à stabiliser les patients avec le meilleur traitement médical disponible, y compris une assistance circulatoire mécanique ou une IABP, jusqu'au sevrage des amines et à l'introduction d'un traitement médical optimal conforme aux directives, puis à procéder à une réparation transcathéter de la valvule mitrale (MVR) si nécessaire. Cependant, une correction plus précoce du MR pourrait être bénéfique pour les patients atteints de FMR-CS.

Une étude randomisée est nécessaire pour établir de manière prospective qu'une stratégie de RVM transcathéter précoce est supérieure à la stratégie standard dans la FMR-CS. C'est l'objectif de l'étude MITRA-SHOCK.

**Pr Eric Van Belle**

*Service de cardiologie du CHU de Lille*



# PHRC-INTERRÉGIONAL

## Qu'est-ce que le PHRC-I ?

Depuis 2006, le programme hospitalier de recherche clinique interrégional (PHRC-I) a pour objectif de soutenir une politique de recherche partenariale entre les différents établissements de santé d'une même interrégion et de permettre l'émergence de projets portés par des équipes souhaitant s'initier à la recherche clinique. Afin d'assurer l'émergence de nouvelles équipes, l'investigateur coordonnateur ne doit jamais précédemment avoir obtenu un financement PHRC-N, PHRC-K, PHRC-I ni PHRC-R. Les groupements interrégionaux pour la recherche clinique et l'innovation (GIRCI) sont en charge d'organiser une sélection des projets.

Depuis 2020, 78 projets de PHRC-I ont été financés dont 59 portés par l'AP-HP.

## Pourquoi candidater ?



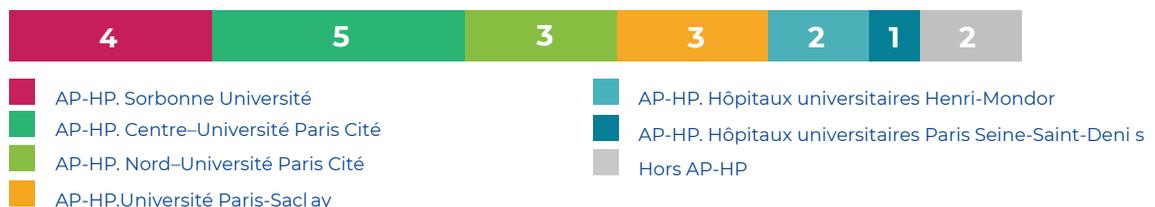
Le PHRC-I est une opportunité pour les **jeunes chercheurs franciliens** de porter des projets de recherche ambitieux.

Sa dimension territoriale en fait un dispositif clef dans le développement des partenariats entre les acteurs de la recherche clinique d'Île-de-France.



**Dr Amélie Yavchitz**  
Présidente du GIRCI IDF

## Et à l'AP-HP cette année ?



## EXPORAKT

### **Essai clinique de phase 1/2 multicentrique en ouvert évaluant la sécurité, la tolérance et l'efficacité de la combinaison du Capivasertib et du Selinexor dans la leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rechute/réfractaire (R/R).**

Cette étude de phase 1/2 a pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'une stratégie thérapeutique novatrice combinant 2 médicaments « nouveau-nouveau », récemment commercialisés pour une autre pathologie pour l'un (Selinexor), et en phase 3 pour d'autres pathologies cancéreuses pour l'autre (Capivasertib).

Cette stratégie repose sur un rationnel pré-clinique fort qui a abouti à l'identification par plusieurs équipes de façon concomitante d'une synergie thérapeutique synthétique létale, créée par l'adaptation des cellules leucémiques qui activent la voie PI3K/AKT pour survivre au traitement par Selinexor. Les données pré-cliniques ont montré une efficacité indépendante de l'hétérogénéité moléculaire de la LAM, ce qui laisse supposer une efficacité clinique sur une très grande majorité de patients. Enfin, la supériorité d'effet de cette combinaison thérapeutique comparativement à la chimiothérapie de 1ère ligne ainsi que sa capacité à diminuer le potentiel souche des cellules leucémiques est très prometteuse et pourrait ouvrir la voie vers des rémissions de longue durée.



**Dr Lina Benajiba**

*Service d'hématologie adultes de l'hôpital Saint-Louis AP-HP*

## FOSFORMEN

### **Essai randomisé, multicentrique, de non-infériorité comparant l'efficacité d'un traitement par fosfomycine versus fluoroquinolones ou cotrimoxazole en relais oral dans les infections urinaires masculines fébriles dues à des entérobactéries sensibles.**

Les infections urinaires masculines sont des infections fréquentes, le plus souvent imputables à une espèce bactérienne, E. coli. Il s'agit de pathologies difficiles à traiter, du fait d'une atteinte fréquente de la prostate, au sein de laquelle peu d'antibiotiques diffusent bien.

L'objectif de notre équipe est de démontrer la non-infériorité de la fosfomycine-trométamol, dont la diffusion au sein de l'appareil urinaire est satisfaisante, y compris dans la prostate, par rapport aux traitements de référence actuels (fluoroquinolones ou de cotrimoxazole) en relais oral dans les infections urinaires masculines fébriles à E. coli.

La démonstration d'une non-infériorité permettrait de positionner la fosfomycine-trométamol comme une alternative en relais oral dans les infections urinaires masculines fébriles à E. coli, avec un excellent profil de tolérance pour les patients, une activité conservée sur les souches multi-résistantes et un impact écologique moindre.



**Dr Antoine Hamon**

*Service de médecine interne de l'hôpital Beaujon AP-HP*

## FOSFOLD

### Fosfomycine trométamol comparé à un autre traitement antibiotique actif en relais pour le traitement des pyélonéphrites aiguës à *Escherichia coli* chez les femmes âgées : essai randomisé, multicentrique de non infériorité.

Les pyélonéphrites aiguës sont parmi les infections bactériennes les plus fréquentes chez les femmes âgées. Après 48 heures de traitement probabiliste, souvent administré par voie parentérale, un relais par voie orale est envisageable. Cependant, la prévalence élevée de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques habituellement utilisés est élevée et conduit parfois au maintien du traitement par voie parentérale exclusive (allongeant la durée d'hospitalisation et les risques d'infection nosocomiale). Par ailleurs, la tolérance chez les personnes âgées des antibiotiques actifs par voie orale est souvent médiocre et les effets secondaires potentiellement graves. La fosfomycine trométamol est un antibiotique à spectre large, actif sur les entérobactéries y compris les souches résistantes, présentant un bon profil de tolérance et un impact écologique sur les flores limité. Il est habituellement utilisé dans le traitement des cystites. Des études récentes ont montré son efficacité en relais oral pour le traitement des pyélonéphrites aiguës des femmes jeunes.

L'objectif de ce projet effectué en collaboration avec le Pr Agnès Lefort et le Dr Mathieu Lafaurie, responsable scientifique de l'étude – service des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Saint-Louis AP-HP est de démontrer l'efficacité et l'innocuité de la fosfomycine trométamol pour le traitement des pyélonéphrites aiguës dans une population gériatrique.

“ L'objectif est de démontrer l'efficacité et l'innocuité de la fosfomycine trométamol pour le traitement des pyélonéphrites aiguës dans une population gériatrique. ”



**Dr Clara Pouchelon**

*Service de médecine interne de l'hôpital Beaujon AP-HP*

## PROCLAME

### PROpionate de Clobétasol en Application locale dans l'arthrose digitale inflammatoire : Un essai randomisé versus placebo.

L'arthrose des mains est très fréquente et pour autant les solutions thérapeutiques sont peu nombreuses et parfois mal tolérées. Les traitements topiques sont à préférer du fait d'une meilleure tolérance. L'étude PROCLAME a pour objectif d'évaluer l'efficacité clinique d'un traitement de 4 semaines par un dermocorticoïde (le propionate de clobétasol) en comparaison à une crème placebo chez 170 patients avec une arthrose des mains douloureuse et inflammatoire définie par la présence d'au moins une synovite.



**Dr Alice Courties**

*Service de rhumatologie de l'hôpital Saint-Antoine AP-HP*

## DNISI

### Diagnostic Non Invasif des Syndromes Néphrotiques Idiopathiques.

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) est une pathologie rare dont le diagnostic nécessite encore de nos jours une biopsie rénale. Nous avons mis au point un score, à partir de données cliniques et biologiques effectuées en routine, ayant pour objectif de poser le diagnostic de SNI de manière non invasive.

Notre projet sélectionné est une validation prospective de ce score, dans 7 centres de néphrologie franciliens. L'objectif à termes est d'utiliser cet outil pour sursoir à la biopsie rénale.



**Dr Alexandre Lahens**

*Service de néphrologie et dialyses de l'hôpital Tenon AP-HP*

## EPIFUS

### Évaluation clinique et radiologique de la thermoablation par ultrasons focalisés de haute intensité sous contrôle continu IRM comme traitement non invasif de patients avec épilepsie focale non équilibrée médicalement.

L'essai clinique EpiFUS va évaluer la faisabilité, la sécurité et l'efficacité des ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) comme traitement des patients présentant une lésion cérébrale responsable d'épilepsie focale pharmacorésistante. Cette technologie, qui est utilisée pour le traitement du tremblement essentiel ou de certaines formes de maladie de Parkinson, permet la thermo-ablation de lésions cérébrales sous monitoring en temps réel par IRM, et n'a encore jamais été évaluée en Europe dans cette nouvelle indication.



Cette étude pourrait permettre d'ouvrir la voie à une nouvelle approche non invasive pour le traitement de l'épilepsie.



**Dr Bertrand Mathon**

*Service de neurochirurgie de l'hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP*

## PERKINE

### Impact de l'utilisation d'une ventilation à percussions intrapulmonaires à domicile sur la prévention des hospitalisations avec décompensation respiratoire chez les enfants atteints de polyhandicap : un essai contrôlé randomisé multicentrique.

L'étude PERKINE vise à évaluer l'impact de l'introduction précoce de la ventilation à percussion intra-pulmonaire, une technique de désencombrement déjà utilisée dans plusieurs centres Français, sur l'évolution respiratoire et la qualité de vie des enfants.

Cette étude est pionnière dans le domaine de la prise en charge respiratoire des patients polyhandicapés. Il s'agit d'une étude multicentrique française regroupant des pneumologues, des neurologues et des kinésithérapeutes exerçant dans neuf centres différents, dont six appartiennent à l'AP-HP.

Au terme de cette étude qui durera trois ans, nous espérons pouvoir apporter une amélioration significative à la prise en charge respiratoire et à la qualité de vie des enfants polyhandicapés et de leurs familles.



Cette étude promet des avancées significatives dans le domaine de la prise en charge respiratoire de ces enfants.



**Dr Jessica Taytard**

*Service de pneumologie pédiatrique de l'hôpital Armand-Trousseau AP-HP*

**Elsa Schwartz et Charlotte Thebault**

*Kinésithérapeutes à l'hôpital Armand-Trousseau AP-HP*

## SHOTOX

### Arthrose de l'épaule et toxine botulique intra-articulaire: un essai randomisé contrôlé contre placebo en double aveugle.

Le projet SHOTOX s'intéresse à l'effet analgésique de la toxine botulique de type A décrit dans les données récentes et à l'intérêt de l'action de celle-ci dans des pathologies ostéoarticulaires chroniques telle que l'arthrose comme dans l'étude RHIBOT, qui a conclu à un effet antalgique statistiquement significatif de l'injection de toxine botulique dans le cadre de la rhizarthrose. Ceci nous conforte dans notre objectif de participer à l'établissement de lignes directrices du traitement non chirurgical de l'omarthrose en proposant une alternative thérapeutique non médicamenteuse aux traitements usuels basée sur des études de bonne qualité.



L'essai contrôlé randomisé multicentrique SHOTOX va ainsi comparer l'injection de toxine botulique gléno-humérale sous repérage échographique contre placebo sur la diminution de la douleur à trois mois.



**Dr Marie-Ombline Chagnas**

*Service de rééducation et de réadaptation de l'appareil locomoteur et des pathologies du rachis de l'hôpital Cochin AP-HP*

## FAPISS

### Évaluation de l'activité de la fibrose pulmonaire par TEP au <sup>68</sup>Ga-FAPI-46 dans la sclérodermie systémique : une étude pilote longitudinale multicentrique.

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie auto-immune rare du tissu conjonctif, causant des problèmes vasculaires et une fibrose de la peau et de certains organes. L'atteinte pulmonaire (pneumopathie interstitielle diffuse : PID-ScS) très fréquente, constitue la principale cause de décès. Actuellement il est difficile de prédire l'évolution de la PID-ScS et d'évaluer son degré d'activité. Un nouveau traceur de tomographie par émission de positons (TEP) ciblant les myofibroblastes activés (appelé FAPI), offre la possibilité de quantifier l'activité de la fibrose pulmonaire.

Cette étude sera la première en France à évaluer de manière multicentrique et longitudinale l'utilisation de la TEP <sup>68</sup>Ga-FAPI dans la PID-ScS.

L'innovation de ce projet réside dans l'utilisation d'un nouvel outil d'imagerie TEP spécifique de l'activité de la fibrose pour évaluer la pneumopathie interstitielle diffuse, une complication sévère de la sclérodermie systémique (ScS).



Ce projet pourrait améliorer la prise en charge des patients atteints de ScS grâce à une meilleure prédiction de l'évolution de la maladie permettant une personnalisation précoce des traitements.



**Dr Anne-Ségolène Cottreau**

*Service de médecine nucléaire de l'hôpital Cochin AP-HP*

## PREP-ANCA

### Traitement pré-emptif par rituximab vs surveillance clinico-biologique en cas de repositivation des ANCA au cours de la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique : un essai randomisé contrôlé multicentrique de non-infériorité.

La granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique sont des vascularites des petits vaisseaux, pouvant toucher tous les organes. Le rituximab a permis de révolutionner le pronostic de ces maladies en en prévenant les rechutes, mais sa prolongation après 18 mois reste débattue du fait de son risque infectieux. La mise en place d'un traitement personnalisé semble intéressante, avec reprise d'un traitement préemptif uniquement en cas d'apparition de biomarqueur de rechute. Parmi eux, la repositivation des ANCA constitue une piste attractive, avec une littérature florissante sur sa corrélation avec le risque de rechute à court terme.

L'objectif de PREP-ANCA est de comparer un traitement préemptif par rituximab versus une surveillance clinico-biologique rapprochée en cas de repositivation des ANCA chez des patients atteints de GPA et de PAM en rémission complète.



**Dr Florence Delestre**

*Service de médecine interne de l'hôpital Cochin AP-HP*

## TEST-e

### Stimulation thalamique « à la carte » pour le traitement des crises épileptiques des enfants atteints d'un syndrome de Lennox Gastaut.

L'essai TEST-e vise à améliorer la prise en charge des enfants atteints d'encéphalopathie épileptique de Lennox Gastaut. L'étude de la connectivité morphologique et fonctionnelle du cerveau à l'aide de techniques de neuro-imagerie avancées (IRM fonctionnelle couplée à l'EEG et à la tractographie) permettra d'identifier les nœuds critiques du réseau épileptique de ces patients au sein du thalamus. La seconde partie de l'essai, interventionnelle, consistera à cibler ces noyaux à l'aide d'électrodes de stimulation cérébrale profonde afin de réduire la fréquence des crises.

L'aspect le plus innovant de cette approche sera de pouvoir personnaliser la stimulation en fonction de la connectivité per-critique de chaque sujet



**Dr Lelio Guida**

*Service de neurochirurgie pédiatrique  
de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP*

## FLAME

### Quantification de l'insuffisance mitrale par le flux 4D en IRM : comparaison au flux 2D IRM et à l'échocardiographie en prenant l'évolution du remodelage ventriculaire gauche en référence.

L'insuffisance mitrale (IM) est une pathologie cardiaque dont la quantification précise est cruciale pour décider du traitement le plus approprié. Ce projet de recherche innovant vise à démontrer la supériorité de l'IRM de flux 4D par rapport aux méthodes d'imagerie conventionnelles (échocardiographie et IRM standard) pour évaluer la sévérité de l'IM.

En incluant des patients avec différents degrés d'IM, l'étude évaluera la capacité de l'IRM 4D à prédire le remodelage du ventricule gauche, un indicateur clé de l'efficacité du traitement. Si l'IRM 4D se révèle supérieure, elle pourrait révolutionner la prise en charge de l'IM, en améliorant la sélection des patients pour les interventions chirurgicales ou percutanées, et en réduisant les erreurs de diagnostic qui peuvent conduire à des traitements inadaptés.



L'étude évaluera la capacité de l'IRM 4D à prédire le remodelage du ventricule gauche.



**Dr Gilles Soulat**

*Service de radiologie de l'hôpital européen Georges-Pompidou AP-HP*

## ALODREP

### **Analgésie locorégionale au cours des crises vaso-occlusives réfractaires du patient drépanocytaire : une étude randomisée et contrôlée.**

La drépanocytose est la plus fréquente des maladies génétiques. Cette maladie, responsable d'une hémolyse chronique, est caractérisée par la récurrence de crises douloureuses vaso-occlusives (CVO) représentant la 1ère cause d'hospitalisation des patients drépanocytaires et à l'origine d'une morbi-mortalité significative. La prise en charge des CVO comprend la mise en place d'une analgésie multimodale systémique associant des agents pharmacologiques dont la morphine intra veineuse.

L'évolution peut être marquée par une non résolution de la crise douloureuse (CVO réfractaire), l'apparition d'une hyperalgésie à la morphine ou de signes de surdosage morphinique pouvant mettre en jeu le pronostic vital. L'anesthésie locorégionale (ALR) est une technique ayant démontré son efficacité et sa sécurité dans le contexte péri opératoire et traumatologique.

L'utilisation de cette technique pourrait permettre une optimisation de l'analgésie chez les patients présentant une CVO sévère, réfractaire ou présentant des effets indésirables graves liés au traitement morphinique et ainsi, avoir des effets bénéfiques sur la morbidité liée à cette pathologie



**Dr Julien Lopinto**

*Service de médecine intensive-réanimation de l'hôpital Henri-Mondor AP-HP*

## TODAY

### **Efficacité et sécurité du traitement du trouble obsessionnel compulsif avec l'acide lysergique diéthylamide : essai contrôlé randomisé.**

Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) sont une affection psychiatrique importante qui touche 2% de la population et entraîne un handicap considérable.

Le traitement fait appel à des approches psychothérapeutiques telles que la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) à forte dose, qui mettent des mois à produire une amélioration. Environ 40 % des patients ne répondent pas à ces traitements, ce qui nécessite l'exploration de modalités alternatives telles que le changement d'antidépresseurs, l'utilisation d'antipsychotiques atypiques ou d'agents glutamatergiques, et le recours à des techniques de neuromodulation. L'intérêt limité de la recherche pharmacologique pour les TOC souligne la nécessité de nouveaux traitements.

Les psychédéliques classiques, tels que le LSD, ont montré une efficacité à action rapide dans les troubles psychiatriques résistants au traitement. Le profil pharmacologique du LSD, qui a un impact sur les systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques et induit des effets prolongés dans les phénomènes de neuroplasticité, justifie amplement l'exploration de son potentiel thérapeutique dans les TOC.

L'objectif principal est de démontrer l'efficacité d'une dose unique de 200µg de LSD sur l'amélioration des symptômes liés aux TOC par rapport à une dose de contrôle actif de 10µg de LSD via l'échelle des troubles obsessionnels compulsifs de Yale-Brown (YBOCS) entre la ligne de base (J-7) et 1 mois après le traitement expérimental.

**Dr Alexandre Macone**

*Service de psychiatrie de l'hôpital Albert-Chenevier AP-HP*

## CMIBActRéa

### Impact du rendu de la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) en temps réel (< 6h) sur la prescription d'une $\beta$ -lactamine en cas de bactériémie à bacille à Gram négatif chez les patients de réanimation.

L'objectif de l'essai est d'évaluer l'impact d'un rendu rapide de la concentration minimale inhibitrice (CMI) (< 6h) grâce à une technique innovante sur la prescription de la  $\beta$ -lactamine lors de bactériémies à bacille à Gram négatif chez des patients de réanimation.

Chez ces patients, une bactériémie est fréquemment associée à un sepsis avec un risque d'évolution vers le choc septique en cas de traitement antibiotique insuffisamment efficace. La CMI est un déterminant majeur permettant l'optimisation de l'antibiothérapie afin d'augmenter la probabilité d'atteindre les critères pharmacodynamiques d'efficacité des  $\beta$ -lactamines. Ainsi, le bénéfice attendu, est une meilleure prise en charge du patient liée à une prescription antibiotique plus rapidement adaptée.

Cet essai est le fruit d'un travail collaboratif associant l'expertise de bactériologistes, réanimateurs, infectiologues et pharmacologues et a également toute sa place au niveau collectif puisqu'il se positionne dans le cadre d'une politique de meilleur usage des antibiotiques.



**Dr Françoise Jaureguy**

*Laboratoire Bactériologie-Virologie-Hygiène de l'hôpital Avicenne AP-HP*

## CERVAUT-STIM

### CERVelet et AUTisme : Essai clinique par neurostimulation en double aveugle multicentrique.

L'autisme engendre des difficultés en communication sociale, intérêts restreints, comportements répétitifs et atypicités sensorielles avec une prévalence d'environ 1%. Ces troubles affectent l'intégration sociale, l'apprentissage et la vie professionnelle, ayant des répercussions durables sur les individus et leur entourage. Cependant, il existe peu de thérapies efficaces, surtout pour les formes graves et/ou avec efficacité intellectuelle limitée ou déficitaire.

Le cervelet joue un rôle dans l'autisme, influençant cognition sociale, attention, sensori-motricité et langage. Des tâches sociales montrent des variations d'activité cérébrale, notamment en thêta dans le cervelet, les lobes frontal et pariétal chez les autistes, absentes chez les neurotypiques.

Certaines études en stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) dans l'autisme sont prometteuses, mais limitées par leur taille, diversité clinique et absence de marqueurs EEG. Ces marqueurs cherchent à identifier les sous-types d'individus répondant favorablement à la tDCS et permettre d'adapter les protocoles à ces sous-types pour une approche personnalisée.



Le projet se démarque par sa perspective originale, sa volonté de prendre des risques scientifiques et son approche expérimentale novatrice, faisant ainsi avancer la recherche dans le domaine de l'autisme et ouvrant la voie à des perspectives thérapeutiques novatrices.



**Dr Aline Lefebvre**

*Chef du service Avis et Expertise TND de la Fondation Vallée*

### Evaluation des corticoïdes dans la prise en charge des arthrites septiques.

L'arthrite septique est une infection grave avec une mortalité de 10% et une morbidité de 30-50% en raison de la destruction rapide de l'articulation. Malgré l'élimination des micro-organismes par les antibiotiques, l'inflammation intra-articulaire persiste souvent, augmentant le risque de séquelles articulaires.

Le traitement classique associe antibiotiques et drainage articulaire (chirurgical ou médical par ponctions). Les corticoïdes ne sont généralement pas recommandés en raison du risque perçu d'aggravation septique. Cependant, des études ont montré leur bénéfice dans d'autres infections comme la méningite et la pneumopathie. Des modèles murins ont identifié la réponse inflammatoire cytokine-dépendante comme la principale cause de lésions articulaires, suggérant que les corticoïdes pourraient limiter ces dommages. Chez l'enfant, leur utilisation a montré une réduction significative des séquelles et des symptômes. Aucune étude n'a évalué cette approche chez l'adulte.



**Dr Benjamin Rossi**

*Chef du service de médecine interne et maladies infectieuses  
de l'hôpital Robert Ballanger*

# PHRC-CANCER

## Qu'est-ce que le PHRC-K ?

Le programme hospitalier de recherche clinique en cancérologie (PHRC-K) permet la réalisation de Le PHRC-K constitue un levier essentiel pour la recherche clinique académique en cancérologie en France. En complément du rôle joué par l'industrie, ce programme permet le développement d'essais cliniques académiques sur des thématiques souvent négligées ou peu explorées par les acteurs industriels. Un exemple illustratif est la recherche sur la désescalade thérapeutique, qui bénéficie d'un budget spécifique de 5 millions d'euros par an, intégré dans le cadre de la stratégie décennale de lutte contre les cancers. Cette initiative témoigne de l'engagement du PHRC-K à répondre aux besoins non satisfaits en matière de recherche et à promouvoir des approches innovantes dans la prise en charge des patients.

Chiffres-clés du PHRC-K sur la période 2011-2023 :

- 500 projets financés pour un budget total de 258 M€
- Cout moyen d'un projet financé : 822 000 €

En 2024, 27 projets ont été sélectionnés pour un montant total de 27,14 M€.



**Caroline Dreuillet**

*Responsable du département  
recherche clinique de l'INCa*



**Sophie Le Ricousse**

*Responsable du département  
biologie transfert et innovation de l'INCa*

## Et à l'AP-HP cette année ?



- AP-HP. Sorbonne Université
- AP-HP. Nord-Université Paris Cité
- AP-HP. Centre-Université Paris Cité
- AP-HP. Université Paris-Saclay

- AP-HP. Hôpitaux universitaires Henri-Mondor
- AP-HP. Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis
- Hors AP-HP

## BeCALM

### Brentuximab vs placebo maintenance post allogreffe CSH lymphome T cutané.

Les greffes de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (dites allogreffes de moelle) sont efficaces pour traiter les lymphomes T cutanés avancés (un type de cancer de la peau), mais beaucoup de patients présentent rapidement une rechute ou progression de la maladie après la greffe. Seulement environ 30% des patients sont en vie sans avoir vu leur cancer rechuter ou progresser deux ans après la greffe.

Pour essayer de réduire ces rechutes, nous proposons d'utiliser un médicament appelé brentuximab après la greffe chez des patients adultes avec un lymphome T cutané avancé, qui ont déjà reçu au moins un autre traitement.



Le bénéfice individuel attendu est une survie sans progression prolongée de leur maladie par rapport aux patients du groupe témoin, et une meilleure qualité de vie dans cette population.



**Pr Adèle De Masson**

*Service de dermatologie de l'hôpital Saint-Louis AP-HP*

## PREV-CART

### Essai de phase III multicentrique, randomisé, ouvert, comparant supplémentation en immunoglobulines et antibioprofylaxie chez les patients traités par une thérapie cellulaire T exprimant un antigène chimérique (CAR) anti CD19 pour une leucémie lymphoblastique B ou un lymphome B.

Les cellules T ayant un récepteur chimérique à l'antigène (CAR-T cells) ciblent les cellules B (CD19) ont transformé le pronostic des patients atteints d'hémopathies B (leucémie aiguë lymphoblastique B, lymphome B). Les patients ainsi traités ont généralement une maladie active, en rechute ou réfractaire, pour laquelle ils ont déjà reçu plusieurs lignes de traitement. Ils sont donc souvent profondément immunodéprimés et sujets à des complications infectieuses.

Les CAR-T cells pouvant persister des années, les patients sont ainsi exposés à des complications infectieuses au long cours secondaires à cette aplasie B prolongée et à un faible taux d'anticorps (hypogammaglobulinémie sévère).

Une antibioprofylaxie (AP) selon les recommandations locales est souvent utilisée chez les patients traités par CAR-T cells avec comme risque le développement de résistances.

Une supplémentation en immunoglobines (Ig) comme prophylaxie primaire (PP) n'est actuellement pas autorisée mais elle est utilisée par beaucoup de centres après CAR-T cells alors qu'aucune donnée ne supporte cette stratégie et qu'il existe un risque de pénurie en Ig. Cette supplémentation représente de plus une charge en soin et un coût important.



L'étude a pour but de démontrer les bénéfices d'une S-Ig comparée à une antibioprofylaxie en PP chez ces patients recevant des CAR-T cells.



**Dr Florence Rabian**

*Service d'hématologie adolescents et jeunes adultes de l'hôpital Saint-Louis AP-HP*

## Reducy

### Réduction de la dose de cyclophosphamide post-transplantation chez les patients ayant subi une transplantation de cellules souches hématopoïétiques haploïtiques pour des hémopathies malignes : une étude randomisée de phase III.

Le cyclophosphamide post-transplantation (PT-Cy) est une prophylaxie efficace et de plus en plus utilisée contre la maladie du greffon contre l'hôte (GVH). Administré à une dose standard de 100 mg/kg, le PT-Cy fait référence dans la prise en charge des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) haplo-identiques et pourrait prochainement être utilisé universellement avec tout type de donneur. Cependant, il est associé à des toxicités dose-dépendantes, telles qu'une reconstitution hématologique retardée, des complications cardiaques ou une cystite hémorragique, rendant nécessaire de définir la dose optimale. Des études suggèrent qu'une réduction à 70 mg/kg pourrait améliorer la survie sans événements toxiques.

Nous proposons donc de comparer cette dose réduite à la dose standard dans un essai de phase III randomisé et en double aveugle, mené dans 17 centres en France. Cette étude inclura des patients adultes atteints d'hémopathies malignes recevant une allogreffe haplo-identique avec un conditionnement à base de thiotépa, et pourrait établir un nouveau standard de soins.



Le bénéfice attendu pour les patients serait une survie plus longue, un risque moindre de toxicité associée au PT-Cy et une amélioration de la qualité de vie.



**Dr Remy Dulery**

*Service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire de l'hôpital Saint-Antoine AP-HP*

## HOME-PE Cancer

### Home treatment of patients with active cancer and acute pulmonary embolism and a negative HESTIA rule. A randomised trial.

L'embolie pulmonaire (EP) est une complication fréquente chez les patients atteints de cancer et environ 50% des EP sont diagnostiquées de manière fortuite sur le scanner réalisé pour l'évaluation initiale du cancer ou de la réponse au traitement. La présence d'un cancer aggrave significativement le pronostic des patients avec une EP et augmente le risque de complications. C'est la raison pour laquelle ces malades ne sont souvent pas éligibles à un traitement ambulatoire. Le traitement ambulatoire peut contribuer à conserver l'autonomie des patients et améliorer leur qualité de vie, ce qui est particulièrement pertinent pour les patients atteints de cancer.

Nous proposons d'évaluer dans un essai multicentrique contrôlé randomisé si le traitement à domicile des patients atteints de cancer actif et d'embolie pulmonaire symptomatique ou de découverte fortuite sans critère Hestia n'est pas inférieur à l'hospitalisation.



Les résultats devraient fournir des preuves transformantes pour la prise en charge des patients atteints d'embolie pulmonaire associée au cancer en termes de sécurité, d'efficacité et d'efficience.



**Pr Olivier Sanchez**

*Service de pneumologie de l'hôpital européen Georges-Pompidou AP-HP*

## IMMUNOTIME

### **Evaluation de l'effet de la durée d'administration en première intention du pembrolizumab en monothérapie ou en association avec le Carboplatine Pemetrexed sur l'activité dans le cancer du poumon métastatique non squameux. Essai de phase III randomisé et multicentrique.**

Les inhibiteurs de points de contrôles (ICI) immunologiques sont devenus incontournables dans la prise en charge des cancers, et notamment des cancers bronchiques métastatiques.

Les fonctions et la circulation des cellules immunitaires sont régulées par les rythmes circadiens (d'environ 24 heures), qui sont générés par les horloges moléculaires autonomes qui résident dans le génome de chaque cellule et sont coordonnées par un pacemaker hypothalamique.

Des données rétrospectives obtenues dans plus de vingt études cliniques rétrospectives suggèrent l'importance de l'horaire d'administration, avec une amélioration de l'efficacité en cas d'administration précoce des ICIs. Nous nous proposons d'explorer cette hypothèse dans le premier essai prospectif, randomisé, multicentrique comparant l'efficacité du pembrolizumab associé à une chimiothérapie par carboplatine-pemetrexed selon que l'ICI est administré le matin ou l'après-midi. L'objectif est d'améliorer le taux de survie à un an chez les patients atteints de cancer du poumon non épidermoïde au stade métastatique.

Il n'existe actuellement aucune recommandation sur les horaires d'administration et des résultats positifs permettraient une modification rapide des pratiques recommandées.



**Dr Boris Duchemann**

*Service d'oncologie médicale de l'hôpital Avicenne AP-HP*

# PHRIP

## Qu'est-ce que le PHRIP ?

En 2010, la DGOS a lancé le Programme hospitalier de recherche infirmière et paramédicale (PHRIP) pour soutenir le développement de la recherche paramédicale en France. Ce programme vise à générer des connaissances scientifiques pertinentes pour les auxiliaires médicaux, contribuant ainsi à l'amélioration de leurs pratiques. En se concentrant sur divers aspects de la recherche appliquée en santé, le PHRIP privilégie les questions relatives aux stratégies de soins, aux méthodes innovantes et à l'organisation des parcours de soins. Il est ouvert à tous types de méthodologies et couvre toutes les pathologies, garantissant une approche inclusive et collaborative pour répondre aux enjeux de santé actuels.

Depuis 2020, 97 projets de PHRIP ont été financés dont 15 portés par l'AP-HP.



**Julie Lagrave**

*Cheffe du pôle recherche et accès à l'innovation de la DGOS*

## Et à l'AP-HP cette année ?



- AP-HP. Sorbonne Université
- AP-HP. Nord-Université Paris Cité
- AP-HP. Centre-Université Paris Cité
- AP-HP. Université Paris-Saclay

- AP-HP. Hôpitaux universitaires Henri-Mondor
- AP-HP. Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis
- Hors AP-HP

## BRO-EXP

### Apport d'une aide technologique cognitive sur la capacité à cuisiner des personnes avec lésions cérébrales acquises et trouble cognitif. Une étude expérimentale randomisée en cluster par liste d'attente dynamique.

L'équipe de chercheurs, designers et ergothérapeutes à l'origine du projet BRO-EXP se réjouit du soutien de la DGOS par l'attribution du financement du PHRIP. Nous voyons le fruit de nombreuses années de collaboration récompensé.

Ce soutien donne l'opportunité, à travers une étude multicentrique, d'explorer les apports d'une aide technologique cognitive sur la capacité des personnes avec lésions cérébrales acquises et troubles cognitifs à cuisiner.



**Cécile Dessagne**

*Ergothérapeute dans le service de médecine physique et réadaptation de l'hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP*

## MOB-ASAHP

### Impact de la mise en place d'un protocole de mobilisation précoce des patients atteints d'hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale sur leur indépendance fonctionnelle.

L'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) est un type d'AVC hémorragique touchant généralement des sujets jeunes, et associé à une morbi-mortalité élevée. Les patients atteints d'HSA sont admis en réanimation pour surveiller et traiter les complications neurologiques associées à l'HSA, tel que le vasospasme artériel cérébral et l'ischémie cérébrale retardée.

En réanimation, la mobilisation précoce est recommandée, dans l'objectif de prévenir les complications de l'alitement prolongé, et d'améliorer le pronostic fonctionnel des patients. Chez les patients atteints d'HSA, aucun essai contrôlé randomisé n'a démontré la sécurité et l'efficacité de la mobilisation précoce et l'alitement est souvent prescrit par principe de précaution.

Nous avons donc conçu l'essai contrôlé randomisé en *stepped-wedge* afin d'évaluer l'impact de la mise en place d'un protocole de mobilisation précoce des patients atteints d'HSA sur leur indépendance fonctionnelle. Cette étude impliquera 14 services de réanimation français, et inclura 336 patients sur deux ans.



Quel est l'impact de la mise en place d'un protocole de mobilisation précoce des patients atteints d'hémorragie sous-arachnoïdienne sur leur indépendance fonctionnelle ?



**Adéla Foudhaili**

*Kinésithérapeute au sein du C2R de l'hôpital Lariboisière AP-HP et lauréate de la bourse de doctorat en recherche paramédicale de l'AP-HP 2021-2024*

## MOVING

**Intérêt de la réalisation d'un mouvement guidé à l'aide d'une maracas du bras opposé à celui du soin, pour réduire la douleur lors d'une ponction veineuse chez l'enfant de 1 à 3 ans : essai contrôlé randomisé multicentrique (MOUvement distractionN Guidé).**

Mon expérience des soins chez l'enfant et mon intérêt ancien pour l'analgésie pédiatrique (moyens pharmacologiques et non médicamenteux) m'ont amenée à ce projet de recherche.

En effet cela fait de longues années que j'ai l'intuition que solliciter un mouvement en contro-latéral au moment du pic douloureux de la ponction veineuse peut concurrencer le message de la douleur et le réduire. J'ai expérimenté empiriquement cette technique mais j'ai fini par me convaincre qu'il fallait se lancer dans une étude contrôlée randomisée pour objectiver cette intuition clinique.

« Ce projet de recherche est dans la continuité d'une réflexion plus philosophique quant à la place du mouvement dans les soins pédiatriques. »



**Dr Bénédicte Lombart**

*Infirmière, cadre supérieure de santé, docteure en philosophie et éthique hospitalière à l'hôpital Armand-Trousseau AP-HP*

## DynamicPC

**Comparaison de l'effet d'une orthèse suro-pédieuse en polypropylène et d'une orthèse suro-pédieuse en carbone avec articulation dynamique sur la course, le saut, la marche, la participation et l'adhésion, d'enfants paralysés cérébraux hémiparétiques spastiques.**

L'activité clinique quotidienne auprès des enfants et adolescents atteints de paralysie cérébrale nous a permis de mettre en évidence que les orthèses, d'une grande aide pour la marche, peuvent causer une gêne lors de la course et du saut, entraînant des limitations de participation dans les activités physiques récréatives ou sportives.

Cette problématique nous a menées à chercher des alternatives aux orthèses conventionnelles. Afin de disposer des moyens suffisants pour réaliser une véritable comparaison entre orthèses, nous avons choisi de proposer un protocole d'essai clinique en cross over.

« Notre réflexion s'articule autour du besoin d'orthèses plus dynamiques afin de faciliter la participation aux activités physiques tout en permettant une meilleure adhérence du jeune à son appareillage. »



**Isabelle Mederer**

*Kinésithérapeute à l'hôpital Raymond-Poincaré AP-HP*

**Julie BARRADAS**

*Kinésithérapeute à l'hôpital Raymond-Poincaré AP-HP*

## EDUSCA

### Évaluation de l'efficacité d'un nouveau parcours de soins post-syndrome coronaire aigu : étude EDUSCA.

Après un syndrome coronarien aigu (SCA) les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) préconisent un traitement médicamenteux à vie et une correction des facteurs de risque cardiovasculaires (FDRCV). Entre autres, le taux de LDL cholestérol doit être réduit de plus de 50% par rapport à la valeur initiale et être plus petit que 0.55 g/L ; ce paramètre biologique présentant l'intérêt d'être étroitement lié à la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Le parcours de soins recommandé en post SCA est de participer à un programme de réadaptation cardiaque et d'avoir 2 consultations médicales la première année (à 6 mois et 12 mois). Pour le patient, ceci devrait lui permettre d'atteindre les objectifs de l'ESC (réduction du LDL cholestérol) et de devenir acteur de sa prise en charge.

Ces recommandations se heurtent en vie réelle à un faible nombre de place en réadaptation cardiaque et à des délais rallongés pour obtenir une consultation médicale. Il en résulte que, selon les dernières études publiées, dans les 12 mois post SCA seulement 20% à 40% des patients atteignent la cible recommandée de LDL cholestérol.

Face à ce constat, notre équipe a décidé de proposer et d'évaluer un parcours de soins où le patient bénéficierait des soins courants et de l'intervention coordonnée d'un cardiologue, d'un pharmacien, d'une diététicienne et d'une infirmière en pratique avancée (IPA) sur une année.



**MéliSSa Gourjault**

*Infirmière de pratique avancée, service de cardiologie  
de l'hôpital européen Georges-Pompidou AP-HP*

# PREPS

## Qu'est-ce que le PREPS ?

Le programme de recherche sur la performance du système de soins (PREPS) a pour objectif de faire émerger des projets de recherche portant sur l'offre et l'organisation des services de santé et sur le parcours des patients. Le PREPS soutient l'innovation organisationnelle en finançant l'expérimentation de nouveaux modèles d'offre ou d'organisation de services ou de parcours ainsi que la production de connaissances nouvelles pour conduire des changements organisationnels. Ces recherches ont pour but de permettre aux décideurs d'orienter la politique de santé pour améliorer l'organisation du système de santé, sur la base de preuves scientifiques.

Le Programme de recherche sur la performance du système de soins (PREPS) est une initiative phare de la DGOS visant à améliorer l'efficacité et l'efficience des services de santé. En soutenant l'innovation organisationnelle, le PREPS finance l'expérimentation de nouveaux modèles d'offre et d'organisation de services, ainsi que l'analyse des parcours patients. Les projets retenus doivent apporter des preuves scientifiques solides pour orienter les politiques de santé et transformer les organisations existantes. Ce programme, ancré dans une démarche pluridisciplinaire, couvre divers champs de recherche, y compris la qualité des soins, la santé numérique et l'acceptabilité des dispositifs de santé. Grâce au PREPS, les décideurs peuvent s'appuyer sur des données probantes pour garantir un système de santé performant et adapté aux besoins des usagers.

Depuis 2020, 113 projets de PREPS ont été financés dont 18 portés par l'AP-HP.



**Lionel Da Cruz**

*Chef du bureau organisation et financement de la recherche (RI1) de la DGOS*

## Et à l'AP-HP cette année ?



■ AP-HP. Sorbonne Université

■ AP-HP. Nord-Université Paris Cité

■ AP-HP. Centre-Université Paris Cité

■ AP-HP. Université Paris-Saclay

■ AP-HP. Hôpitaux universitaires Henri-Mondor

■ AP-HP. Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis

■ Hors AP-HP

## PAVO

### Optimisation du Parcours Vaccinal en Oncologie : étude randomisée en grappe testant l'efficacité d'un parcours patient standardisé court orienté ville-hôpital s'appuyant sur un carnet de vaccination électronique.

Je suis extrêmement heureuse et fière que notre projet PAVO ait été sélectionné pour le PREPS 2023. C'est une véritable reconnaissance du travail collectif que nous avons accompli. Je tiens à remercier chaleureusement toute notre équipe pour son engagement et sa détermination. Ce succès est le reflet de notre collaboration efficace et de notre expertise partagée.

Le projet PAVO, qui porte sur l'optimisation du parcours vaccinal des patients atteints de cancers solides grâce à l'utilisation d'un carnet de vaccination numérique (mesvaccins.net), est non seulement innovant, mais également d'une importance cruciale dans le contexte actuel.

En poursuivant nos efforts ensemble, nous continuerons à faire avancer ce projet passionnant, qui a le potentiel de transformer les pratiques de suivi vaccinal pour une population particulièrement vulnérable.



**Dr Laëtitia Morardet**

*Service d'oncologie médicale de l'hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP*

## PRADOV

### Evaluation d'un algorithme pré-diagnostique pour améliorer le parcours de soins des femmes à risque d'endométriose : un essai contrôlé randomisé en cluster dans les structures de soins primaires.

Les effets indésirables, en particulier psychiatriques, des médicaments antiépileptiques prescrits en 1ère ligne ne sont décrits que dans des cohortes de patients suivis en centres experts. Il y a peu de données en vie réelle à l'échelle d'une population. Ces effets indésirables sont peu connus des prescripteurs non neurologues, qui sont les principaux prescripteurs d'antiépileptiques de 1ère ligne.

Dans ce contexte, l'exploitation des données massives en santé constitue une opportunité pour objectiver en situation de vie réelle les modalités de la prescription des antiépileptiques de 1ère ligne, les différentes séquences de traitements, ainsi que le rapport bénéfice-risque des différents parcours de soins.

Cette étude permettra d'apporter de nouvelles connaissances pour la prise en charge optimisée et sécurisée des patients et de proposer des modifications des pratiques des professionnels.

L'exploitation des données massives en santé constitue une opportunité pour objectiver en situation de vie réelle les modalités de la prescription des antiépileptiques de 1ère ligne.



**Dr Brigitte Sabatier**

*Pharmacie de l'hôpital européen Georges-Pompidou AP-HP*

## AprEndo

### Evaluation d'un algorithme pré-diagnostique pour améliorer le parcours de soins des femmes à risque d'endométriose : un essai contrôlé randomisé en cluster dans les structures de soins primaires.

Le projet de recherche AprEndo propose d'utiliser un algorithme d'aide à la décision pour confirmer ou écarter le diagnostic de l'endométriose chez les femmes présentant des douleurs pelviennes se présentant chez les médecins généralistes, gynécologues et sage femmes, en ville.

Cet algorithme, basé sur un questionnaire court, développé à partir des verbatim de femmes souffrant d'endométriose, permettra d'aider les praticiens de soins primaires à mieux orienter et prendre en charge ces femmes. Cela sera notamment permis par l'amélioration de l'interrogatoire et de la pertinence des prescriptions d'exams d'imagerie ce qui conduira à des diagnostics plus fiables et plus rapides..

Ce projet est proposé par Arnaud Fauconnier, chirurgien gynécologue au Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy-Saint-Germain et chercheur à Paris-Saclay (UVSQ), en partenariat avec Enora Le Roux méthodologiste à l'APHP et chercheuse à l'INSERM.



Ce projet reçu le soutien d'EndoFrance et de l'ARS Île-de-France dans le cadre des filières territoriales de prise en charge de l'endométriose..



**Pr Arnaud Fauconnier**

*Service de gynécologie & obstétrique au CHI Poissy-St-Germain*

**Enora Leroux**

*Méthodologiste et chercheuse en santé publique à l'Inserm*



# PRME

## Qu'est-ce que le PRME ?

Le programme de recherche médico-économique (PRME), lancé par la DGOS en 2013 pour remplacer le Programme de Soutien aux Techniques Innovantes, Coûteuses ou Non (PSTIC), a pour mission de financer des recherches menées par des établissements de santé sur l'évaluation médico-économique de technologies de santé et de stratégies de prise en charge, dont l'efficacité clinique est déjà établie. Son objectif principal est d'éclairer les décideurs publics dans leurs choix de financement du système de soins, en fournissant des recommandations de bonnes pratiques et en répondant aux enjeux de santé publique. Suite au dixième anniversaire du programme en 2023, la mise en place d'un dispositif de suscitation est en cours. Il mobilise les acteurs institutionnels pour identifier des questions médico-économiques précises auxquelles le programme pourrait apporter des réponses.

Le PRME s'intéresse particulièrement à l'efficacité des nouvelles technologies de santé et à l'efficacité des stratégies de prise en charge de patients fondées sur des technologies de santé par des études à haut niveau de preuve. Le PRME concerne tous les domaines de la santé, y compris le cancer.

Depuis 2020, 30 projets de PRME ont été financés dont 4 portés par l'AP-HP.



**Azilis Le Masnes**

*Adjointe du chef du bureau organisation et financement de la recherche (RI1)  
de la DGOS*

## Et à l'AP-HP cette année ?



- AP-HP. Sorbonne Université
- AP-HP. Nord-Université Paris Cité
- AP-HP. Centre-Université Paris Cité
- AP-HP. Université Paris-Saclay

- AP-HP. Hôpitaux universitaires Henri-Mondor
- AP-HP. Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis
- Hors AP-HP

## PrenatSafe

### Évaluation médico-économique du diagnostic prénatal non-invasif d'exclusion

Le projet PrenatSafe, porté par les Pr Julie Steffann (Investigateur coordonnateur) et Dr Fabienne Charbit-Henrion (Responsable scientifique) du service de médecine génomique des maladies rares de l'hôpital Necker-Enfants Malades, en collaboration avec le Dr Caroline Elie (URC), et les Dr Kevin Zarca et Pr Isabelle Durand-Zaleski (URC-ECO) est une étude de cohorte prospective multicentrique ayant pour objectif de réaliser une évaluation médico-économique du diagnostic prénatal non-invasif d'exclusion (DPNI).

Chaque jour, 64 enfants naissent atteints d'une maladie génétique en France. Pour les couples à risque de transmission d'une maladie monogénique particulièrement grave et incurable, le diagnostic prénatal (DPN) est vécu comme trop tardif, invasif, et iatrogène du fait du risque induit de perte fœtale. Depuis la mise en évidence, au sein de l'ADN circulant maternel, d'une fraction faible d'ADN provenant du fœtus, des techniques de diagnostic non invasif permettant de détecter des variants génétiques non portés par la mère (DPNI d'exclusion) sur une simple prise de sang se sont développées, mais elles nécessitent une mise au point longue et onéreuse pour chaque variant, restreignant de fait l'accès à cette technique.

Très récemment, il a été montré que le séquençage haut-débit (SHD) d'exome permet de proposer une technique standardisée et fiable couvrant la quasi-totalité des variants génétiques. Cette technique standardisée et donc généralisable va entraîner une extension massive et rapide du recours au DPNI d'exclusion pour les maladies monogéniques, parallèlement à une réduction significative des prélèvements fœtaux invasifs.

Le projet PrenatSafe a pour objectif d'évaluer le rapport coût/conséquence du DPNI d'exclusion par SHD sur ADN circulant extrait du plasma maternel, en comparaison avec les procédures actuelles du DPN. Il devrait permettre à la HAS d'établir des recommandations qui potentiellement modifieront en profondeur les pratiques du diagnostic prénatal sur le territoire national.



C'est une étude de cohorte prospective multicentrique ayant pour objectif de réaliser une évaluation médico-économique du diagnostic prénatal non-invasif d'exclusion (DPNI).



**Pr Julie Steffann**

*Service de médecine génomique et maladie rares de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP*

**Dr Fabienne Charbit-Henrion**

*Service de médecine génomique et maladie rares de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP*

# PRT-SANTÉ

## Qu'est-ce que le PRT-S ?

Le programme de recherche translationnelle (PRT) répond aux besoins de financement spécifiques des études qui se situent en aval des programmes de recherche fondamentale et en amont du PHRC. Pour intensifier et accélérer les échanges entre chercheurs de la recherche fondamentale et cliniciens, le PRT soutient la recherche translationnelle en associant systématiquement au moins une équipe d'un organisme de recherche et une équipe d'un établissement de santé.

Les résultats des recherches soutenues par le PRT doivent permettre la formulation de nouvelles hypothèses susceptibles d'être testées dans le cadre d'une recherche appliquée en santé.

Chaque projet retenu fait l'objet d'un financement conjoint par la DGOS et un co-financier. Les coûts portés par les équipes des établissements de santé seront financés par la DGOS. Ceux portés par les laboratoires d'organismes de recherche seront financés par les co-financiers. Le montant des deux types de financements peut être différent.

Le PRT-S joue un rôle clé en soutenant des études qui tissent des liens entre la recherche fondamentale et clinique. En favorisant des collaborations étroites entre chercheurs et cliniciens, le PRT-S s'attaque à des questions scientifiques cruciales, transformant ainsi des découvertes en innovations concrètes pour les patients. Ce programme est essentiel pour accélérer les transferts de connaissances et de technologies, renforçant la recherche appliquée en santé. Pour approfondir ces enjeux, une Journée de réflexion sur le PRT-S s'est tenue le jeudi 10 octobre 2024, pilotée par la DGOS et l'ANR.

Depuis 2020, 38 projets de PRT-S ont été financés dont 11 portés par l'AP-HP.



**Vincent Vauchel**

*Adjoint à la cheffe du pôle recherche et accès à l'innovation de la DGOS*

## Et à l'AP-HP cette année ?



- AP-HP. Sorbonne Université
- AP-HP. Nord-Université Paris Cité
- AP-HP. Centre-Université Paris Cité
- AP-HP. Université Paris-Saclay

- AP-HP. Hôpitaux universitaires Henri-Mondor
- AP-HP. Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis
- Hors AP-HP

## BARGAIN

### Association de metformine ou du semaglutide à la chirurgie métabolique : y a-t-il un effet synergique sur la réponse intestinale ?

Bien qu'il ait été démontré que la chirurgie métabolique, la metformine ou le semaglutide en tant que monothérapies induisent une réponse intestinale majeure, peu de données existent lorsque ces thérapies sont combinées. L'objectif principal de ce projet de recherche est d'acquérir une connaissance fondamentale des mécanismes physiologiques qui sous-tendent l'effet de la metformine ou du semaglutide sur l'homéostasie du glucose et la régulation du poids corporel chez des patients opérés de sleeve ou de bypass gastrique. Nous avons formé une équipe multidisciplinaire (collaboration avec les équipes de recherche de Maude Le Gall et de Karine Clément) pour comprendre comment une telle combinaison a un impact sur les réponses de l'intestin en utilisant une approche translationnelle qui combine des études cliniques et précliniques.

Une telle compréhension peut contribuer à la conception de stratégies visant à optimiser les résultats de la chirurgie métaboliques et au développement d'interventions thérapeutiques personnalisées. Étant donné que les chirurgies métaboliques les plus couramment pratiquées à l'heure actuelle sont la sleeve gastrectomie et le bypass gastrique Roux en Y, le projet BARGAIN se concentrera sur ces deux procédures.



**Pr Claire Carette**

*Service d'endocrinologie et métabolisme  
de l'hôpital européen Georges-Pompidou AP-HP*

## PLEXFOLD

### Le déficit intracérébral profond en folate en tant que modèle clinique pour l'identification des signatures IRM et biochimiques de la dysfonction des plexus choroïdes

Le déficit en folate intra-cérébral (DFIC), une condition traitable définie par une concentration en folate basse dans le liquide céphalorachidien (LCR), peut être lié à une anomalie génétique du métabolisme du folate ou secondaire à des maladies diverses sans lien causal évident. Nous avons identifié un syndrome neurologique (appelé LHIPFOLD) caractérisé par un DFIC profond et une leucopathie cérébrale, associé à des anomalies génétiques sans rapport avec le folate. Notre hypothèse est que le DFIC du LHIPFOLD est causé par une dysfonction des Plexus Choroïdes (PC), qui expriment divers transporteurs régulant les flux de métabolites entre le sang et le LCR (dont le folate), et sécrètent le LCR et des protéines spécifiques. En conséquence, le DFIC masquerait d'autres anomalies biochimiques potentiellement traitables. Alors qu'il n'existe actuellement aucune exploration clinique possible de la fonction des PC, nous considérons dans cette optique le LHIPFOLD comme un excellent modèle permettant de valider la pertinence d'outils diagnostiques prometteurs.

Nos objectifs sont donc d'identifier une signature IRM et biochimique de dysfonction des PC chez les patients LHIPFOLD, via l'imagerie fonctionnelle (mesure de perméabilité capillaire et perfusion macrovasculaire des PC), et une approche métabolomique/protéomique (non ciblée, puis évaluation de biomarqueurs candidats en lien avec la physiologie des PC); et d'instaurer des tests diagnostiques pour la pratique clinique.



**Dr Yann Nadjar**

*Service de neurologie de l'hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP*

## SoLuRep

### Signature de la réponse à la luminothérapie dans le trouble dépressif majeur (TDM)

La dépression touche environ 20% de la population mondiale et représente la première cause d'incapacité toute pathologie confondue.

Le projet SoLuRep vise à évaluer les effets de la luminothérapie chez des patients atteints de trouble dépressif caractérisé, avec ou sans caractère saisonnier. Ce projet multidisciplinaire, premier essai translationnel de ce type au monde, combine des essais cliniques, de l'exploration des rythmes biologiques et des cycles veille-sommeil, de l'imagerie cérébrale et des études précliniques sur des modèles murins pour identifier des biomarqueurs prédictifs de la réponse à la luminothérapie. Grâce à une approche multimodale intégrant des données sur le sommeil, les rythmes circadiens et l'imagerie cérébrale, l'objectif est de développer une stratégie de traitement personnalisée pour la dépression. Le projet explore également les mécanismes cellulaires de la luminothérapie chez l'humain et l'animal, dans l'espoir de faire progresser la médecine de précision en psychiatrie en identifiant les circuits neuronaux spécifiques impliqués dans la régulation de l'humeur.



**Pr Pierre-Alexis Geoffroy**

*Service psychiatrie de l'hôpital Bichat - Claude-Bernard AP-HP*

## STRICONIC

### Caractériser le système cholinergique striatal pour comprendre et traiter l'addiction à la cocaïne

L'addiction à la cocaïne est un enjeu de santé publique car elle touche 3 % de la population au cours de la vie et présente un taux de mortalité significatif. Malgré l'augmentation de la consommation de cocaïne en Europe, particulièrement sous forme de crack, il n'existe à ce jour ni biomarqueurs ni traitements spécifiques validés.

Notre consortium incluant le département de Psychiatrie et de Médecine Addictologique au

GHU APHP. Nord – Université Paris Cité (Pr Icick), le département de neurosciences de l'Institut Pasteur (Dr Besson) et celui de l'Institut Biologie Paris Seine (Dr Daumas) a déjà confirmé le rôle-clé de la régulation cholinergique nicotinique dans la signalisation dopaminergique et ses anomalies dans les addictions.

Un modèle animal d'addiction à la cocaïne porteur de modifications génétiques d'un récepteur nicotinique et bénéficiant de mesures intracérébrales de la transmission d'acétylcholine et de dopamine dans le striatum, couplé à l'imagerie cérébrale structurelle et fonctionnelle du striatum chez le patient, permettra de mieux comprendre l'influence de ces circuits. Grâce à un co-financement de la DGOS, nous testerons en parallèle des médicaments modulateurs de la transmission cholinergique chez le patient avec addiction à la cocaïne dans un essai clinique à long terme. Ces recherches préfigurent des avancées majeures dans la compréhension et la prise en charge de ce trouble grave et fréquent.



**Pr Romain Icick**

*Service de psychiatrie de l'hôpital Fernand-Widal AP-HP*

## MICHOCO

### Hypominéralisation molaire incisive : choix thérapeutique assisté par tomographie en cohérence optique.

Plus de 15% de la population mondiale, notamment les enfants, est concernée par des taches blanches à jaune-brun sur les molaires et les incisives (MIH), liées à une hypominéralisation de l'émail d'origine systémique. Notre projet propose de combiner des technologies connues, tomographie en cohérence optique et spectroscopie Raman, pour améliorer la caractérisation de ces défauts. Ainsi, en combinant études in vitro et clinique, l'enjeu principal du projet est de développer un outil de contrôle non invasif permettant d'établir la sévérité de la lésion dentaire et d'envisager un traitement adapté. La partie clinique de ce projet sera pilotée par le Pr Elisabeth Dursun, au sein du service de médecine bucco-dentaire de l'hôpital Henri Mondor (AP-HP).



Notre objectif est de développer un outil de contrôle non invasif permettant d'établir la sévérité de la lésion dentaire et d'envisager un traitement adapté.



**Dr Aurélie Benoît**

*Université Paris Cité, URB2i*

## PRIRETORI

### Rétentions primaires des molaires : déchiffrer leurs origines moléculaires.

Les rétentions primaires des molaires sont des pathologies rares (néanmoins d'incidence croissante) nécessitant une prise en charge précoce. Des formes familiales (génétiques) et environnementales ont été observées, avec des mutations du récepteur PTH1R pour certaines formes familiales, sans pour autant que leur origine moléculaire est pu être précisément établie.

Les travaux antérieurs de notre consortium suggèrent que ces rétentions puissent être secondaires à des altérations locales ou systémiques de la signalisation RANKL au cours de la croissance.

L'objectif de ce projet est d'établir qu'au cours de la croissance, toute perturbation transitoire de la signalisation RANKL au niveau du complexe dento-alvéolaire est impliquée dans la survenue d'une rétention primaire.



La perspective de ce projet est une meilleure connaissance des origines des rétentions primaires pour un diagnostic et une prise en charge plus précoces.



**Dr Frédéric Lezot**

*UMRs933 - Maladies génétiques d'expression pédiatrique, hôpital Armand-Trousseau AP-HP, Inserm*

# PRT-CANCER

## Qu'est-ce que le PRT-K ?

Le PRT-K est un appel à projets partenarial proposé conjointement par la DGOS et l'Institut national du cancer avec un double financement (le budget de l'Institut finance les équipes de recherche (hors clinique), et le budget de la DGOS les équipes hospitalières). L'Institut assure la sélection et la gestion des projets.

Ce programme a pour objectifs de favoriser les synergies et les collaborations entre chercheurs en recherche fondamentale et les cliniciens et de soutenir les recherches à l'interface entre la recherche exploratoire et la recherche clinique.

Considérant les chiffres entre 2013 et 2024, en moyenne et par an :

- 105 lettres d'intentions sont évaluées ;
- 16 projets sont financés (taux de sélection de 14%) pour un budget total (DGOS + INCa) de 7,8M€.

Ainsi depuis 2013, 1494 LI ont été évaluées, 186 projets financés pour un budget total (DGOS + INCa) de 99,250M€.

(Chiffres 2024 : 96 lettres d'intention, 11 projets sélectionnés (taux de sélection 11%), budget total de 7,1M€).



**Caroline Dreuillet**

*Responsable du département  
recherche clinique de l'INCa*



**Sophie Le Ricousse**

*Responsable du département  
biologie transfert et innovation de l'INCa*

## Et à l'AP-HP cette année ?



- AP-HP. Sorbonne Université
- AP-HP. Nord-Université Paris Cité
- AP-HP. Centre-Université Paris Cité
- AP-HP. Université Paris-Saclay

- AP-HP. Hôpitaux universitaires Henri-Mondor
- AP-HP. Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis
- Hors AP-HP

## Andro-iGlio

### Impact de la signalisation des androgènes dans la composition du microenvironnement immunitaire des glioblastomes

Le glioblastome est le cancer cérébral le plus fréquent et le grave chez l'adulte. En effet, l'espérance de vie est moyenne de 12 à 24 mois malgré un traitement intensif comportant chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et électrothérapie. L'efficacité de l'immunothérapie est pour le moment relativement limitée en raison, notamment, du microenvironnement immunosuppresseur de glioblastome.

Le glioblastome est plus fréquent et plus résistant au traitement chez les hommes, par rapport aux femmes. Ces observations suggèrent un rôle des hormones sexuelles masculines, les androgènes, dans l'initiation, le développement et la résistance aux traitements du glioblastome.

Dans le cadre du programme de recherche translationnelle en cancérologie (PRT-K) Andro-Glio, soutenu par l'Institut national du cancer, le Pr Ahmed Idbah, le Dr Cristina Birzu, le Dr Alexandre Boissonnas, le Dr Maité Verreault et le Pr Khê Hoang-Xuan, vont explorer le rôle des androgènes sur les cellules tumorales mais également sur le microenvironnement immunosuppresseur du glioblastome.



Ces travaux pourraient permettre d'accroître l'efficacité des immunothérapies dans les glioblastomes à l'aide de stratégies hormonales.



**Pr Ahmed Id Bah**

*Service d'onco-neurologie de l'hôpital Pitié-Sapêtrière AP-HP*

# ReCH-MIE

## Qu'est-ce que le ReCH-MIE ?

Le ReCH-MIE est un appel à projets (AAP) de recherche clinique hospitaliers dédié aux maladies infectieuses émergentes et réémergentes (MIE) mis en place en 2022. Lancé chaque année par la direction générale de l'offre de soins (DGOS) et doté de 10 M€, l'ANRS Maladies infectieuses émergentes assure son pilotage scientifique. Les projets de recherche sélectionnés dans ce cadre ont pour objectif l'amélioration des prises en charge des patients et celle de la performance du système des soins. Depuis 2022, l'ANRS MIE a ainsi sélectionné 11 projets de recherche concernant le SARS-CoV-2, le virus respiratoire syncytial, des bactéries multi-résistantes émergentes ou plus globalement dans une approche populationnelle les pathogènes respiratoires touchant les résidents d'EHPAD et les pathogènes émergents au retour de zone tropicale ou chez l'immunodéprimé. En plus de l'AAP ReCH-MIE, l'ANRS MIE propose l'AAP programmes et équipements prioritaires de recherche (PEPR) dédié aux MIE, doté de 70 M€ sur 3 ans finançant des projets des projets de science fondamentale et en science sociale notamment sur les arbovirus et les fièvres hémorragiques.



L'ANRS MIE dispose ainsi d'outils de financements complémentaires qui visent à renforcer la préparation de la France face aux risques de survenue de nouvelles crise sanitaires majeures.



**Pr Yazadan Yazdanpanah**

*Directeur de l'ANRS MIE*

Depuis 2022, 9 projets ReCH-MIE ont été financés dont 4 portés par l'AP-HP.

## Et à l'AP-HP cette année ?

2



## SENTINEL

### Evaluation de la performance de l'analyse des selles et des urines par métagénomique NGS pour le diagnostic des pathologies inexplicées des patients immunodéprimés et pour la surveillance des maladies émergentes.

Le projet SENTINEL vise à évaluer les performances de la métagénomique NGS, une technique de diagnostic sans a priori de l'agent pathogène recherché et basée sur le séquençage à haut débit de l'ensemble des séquences d'ADN et d'ARN présentes dans un échantillon. L'objectif de cette étude prospective est d'améliorer la détection d'agents pathogènes chez les patients immunodéprimés. Son originalité réside dans l'utilisation de prélèvements non-invasifs de selles et d'urines, en comparaison à des prélèvements de référence invasifs, tels que des tissus, le liquide céphalo-rachidien, le lavage broncho-alvéolaire et/ou le sang, habituellement utilisés en routine.

Les porteurs du projet ont montré, dans une étude pilote préalable (Fourgeaud et al, Lancet Microbe, 2023), que la probabilité de détecter un pathogène était deux fois et demie plus élevée chez les personnes immunodéficientes par rapport aux sujets immunocompétents, avec un taux de détection plus élevé dans les prélèvements de selles comparés aux prélèvements invasifs. Ce travail a également contribué à décrire de nouveaux pathogènes et à poser des diagnostics non faits avec les techniques conventionnelles.

Le projet vise non seulement à améliorer le diagnostic des infections chez les patients immunodéprimés, mais aussi à surveiller plus efficacement les pathogènes émergents dans cette population. 120 patients seront recrutés dans huit centres hospitaliers français sur une période de 24 mois.



**Dr Jacques Fourgeaud**

*Service de bactériologie, virologie, parasitologie et hygiène  
de l'hôpital Necker-Enfants Malades AP-HP*

## BASECOVID

### Bevacizumab dans les séquelles respiratoires post-aiguës de la COVID-19 : Efficacité et Sécurité (Étude Pilote)

Notre étude pilote, intitulée BASECOVID, se concentre sur les séquelles respiratoires du Covid-19. Elle examine l'utilité du bevacizumab, un anticorps monoclonal déjà approuvé pour le traitement de divers cancers.

Nos recherches publiées durant la pandémie ont révélé que les formes graves de Covid-19 étaient associées à une pathologie vasculaire, caractérisée par une dysfonction endothéliale et un remodelage vasculaire causé par une angiogenèse désordonnée, avec des niveaux élevés de facteurs de croissance vasculaire. Les symptômes tels que la dyspnée et les difficultés respiratoires sont courants chez les personnes souffrant de Covid long, affectant significativement leur qualité de vie, sans traitement disponible à ce jour.

En 2023, nous avons avancé l'hypothèse que cette angiogenèse chaotique, associée à des niveaux élevés de VEGF-A, pourrait être à l'origine des séquelles respiratoires. Le bevacizumab, en inhibant le VEGF-A, possède des propriétés puissantes pour bloquer l'angiogenèse, le processus par lequel de nouveaux vaisseaux sanguins se forment. Bien que l'efficacité du bevacizumab ait été testée chez les patients atteints de pneumonie COVID-19 sévère et hypoxémique, cet essai pilote est le premier à évaluer cette molécule pour traiter les séquelles respiratoires de la maladie.



**Pr David Smadja**

*Service d'hématologie  
de l'hôpital européen Georges-Pompidou AP-HP*

# DAtAE

## Qu'est-ce que DAtAE ?

En 2023, la DGOS a lancé DAtAE, un appel à projets à destination des entrepôts de données de santé (EDS) hospitaliers constitués ou en cours de constitution pour financer des projets de recherche appliquée en santé d'excellence.

Les objectifs de ce financement sont de produire des connaissances sur la base de la réutilisation des données de santé, d'encourager l'organisation et le développement de collaborations, et de favoriser le développement de l'expertise des offreurs de soins dans le domaine de l'exploitation des données de santé

Les EDS hospitaliers sont une brique stratégique primordiale pour favoriser et industrialiser la réutilisation des données de santé pour la recherche, l'innovation, la santé publique et la prévention. Développer la collecte des données directement à leur source et les rendre disponibles au plus grand nombre permet de grandement alimenter les projets de recherche en santé, bénéficiant à l'amélioration du système de soins.



En permettant aux établissements de santé de développer des cas d'usages sur leurs données, DAtAE est un maillon essentiel à la mise en œuvre d'un réseau national d'EDS, dont la portée stratégique est confirmée par les innovations de santé publique et de prévention produits par les lauréats.

Le Health Data Hub est donc très fier de participer à la dynamique en faveur des EDS portée par la DGOS, et suite au succès de la première vague de cet appel à projet, se tient prêt à renouveler son implication en 2025.



**Stéphanie Combes**

*Directrice du Health Data Hub*

## Et à l'AP-HP cette année ?



- AP-HP. Sorbonne Université
- AP-HP. Centre-Université Paris Cité
- AP-HP. Nord-Université Paris Cité
- AP-HP. Université Paris-Saclay

- AP-HP. Hôpitaux universitaires Henri-Mondor
- AP-HP. Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis
- Hors AP-HP

## ENDO-EDS

### Pronostic et prise en charge de l'endocardite infectieuse à partir de l'entrepôt des données de santé de l'AP-HP

Il s'agit d'un projet portant sur l'endocardite infectieuse, pathologie rare ne faisant pas l'objet de suivi épidémiologique en France et pour lequel le codage PMSI apporte des informations qui surestiment l'incidence de la maladie.

L'EDS offre donc la possibilité d'étudier les caractéristiques de la maladie au sein de l'AP-HP.

Il s'agit d'un projet multidisciplinaire porté par le Pr Xavier Duval auquel participent des infectiologues, cardiologues et chirurgiens cardiaques de plusieurs hôpitaux de l'AP-HP.



**Pr Xavier Duval**

*Service des maladies infectieuses et tropicales  
de l'hôpital Bichat Claude-Bernard AP-HP*

## BETALL

### Prévalence et impact clinique de l'étiquette « allergie aux bêtalactamines » dans les hôpitaux de l'APHP : une étude transversale sur base de données de santé un jour donné

L'allergie aux bêtalactamines est la première cause d'hypersensibilité médicamenteuse au monde. Mais le taux de patients réellement allergiques est largement surestimé : 5 à 15% de la population des pays développés est étiquetée allergique aux pénicillines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes et monobactames) et seulement 5 à 10% de ces patients supposés allergiques aux bêtalactamines ont un diagnostic confirmé après bilan allergologique.

Cette étiquette conduit à des séjours hospitaliers plus longs, un taux plus élevé de colonisation par *Clostridium difficile* ou par des bactéries résistantes. Elle entraîne aussi de recourir à d'autres familles antibiotiques représentant un surcoût thérapeutique et pourrait contribuer à l'augmentation des résistances des bactéries aux antibiotiques.

Les recommandations internationales sont de lever cette étiquette souvent erronée par la réalisation d'un bilan allergologique. Ce bilan permet de supprimer le diagnostic erroné d'allergie aux betalactamines mais aussi chez les patients réellement allergiques, de trouver et introduire sous surveillance une bêtalactamine de substitution.

D'autre part l'allergie confirmée aux betalactamines peut entraîner des accidents iatrogènes graves, potentiellement mortels, il est donc fondamental lorsqu'elle est avérée, qu'elle soit, notifiée de façon très claire dans le dossier du patient. Notamment doit figurer dans la rubrique « antécédents » la mention de confirmation de cette allergie par un bilan allergologique. L'incidence de l'allergie déclarée aux bêtalactamines chez une grande population de patients hospitalisés en Europe n'est pas connue, ce qui limite l'évaluation des mesures ou des algorithmes de confirmation ou de désétiquetage de cette hypersensibilité supposée.



**Pr Annick Barbaud**

*Service de dermatologie et vénérologie de l'hôpital Tenon AP-HP*

## EPI<sup>2</sup>

### Etude épidémiologique de l'épilepsie en France à partir de deux bases de données.

L'épilepsie est une maladie chronique très fréquente dont la prise en charge n'est pas optimale en France : les parcours de soins ne correspondent pas à ceux préconisés par la HAS. De plus, il n'existe pas d'estimation précise du nombre de patients épileptiques en France.

Ce projet très ambitieux vise à développer un algorithme de ciblage des patients épileptiques, dans l'EDS de l'AP-HP à partir d'algorithmes de Traitement Automatique du Langage (TAL). Ces méthodes innovantes d'Intelligence Artificielle seront capables de définir si un patient est épileptique par l'analyse automatique d'un compte-rendu médical.

Une fois l'algorithme de ciblage des patients épileptiques validé, cette approche pourra être appliquée à la base de données SNDS nationale, pour décrire avec une précision jamais égalée toutes les caractéristiques des patients épileptiques français. Nous pourrions notamment fournir une vision détaillée des différents types de parcours des patients épileptiques en fonction de la sévérité de leur épilepsie (pharmacorésistante ou non).



Ce projet permettra d'associer de façon synergique des spécialistes de l'épilepsie, des neuro-épidémiologistes et des ingénieurs.



**Pr Vincent Navarro**

*Institut du Cerveau (ICM) et service de neurologie de l'hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP*

## Dionysos

### Épidémiologie intégrative du pronostic des patients avec une hépatite alcoolique aiguë à l'AP-HP.

L'hépatite alcoolique aiguë (HAA) est une inflammation du foie déclenchée par une consommation d'alcool. Cette maladie peut causer des infections graves, des défaillances d'organes et, dans les cas les plus critiques, la mort. En France, les données des dix dernières années indiquent que sur un million et demi de personnes traitées pour des problèmes liés à l'alcool, près de 81 000 souffraient d'HAA, avec un taux de survie annuel de 60 %

Le projet Dionysos vise à transformer la compréhension et le traitement des HAA. Nous cherchons à développer de nouvelles méthodes pour évaluer les risques et optimiser les traitements des HAA grâce à de nouveaux biomarqueurs. Ces biomarqueurs devraient permettre de prédire de façon plus précise l'évolution des HAA, menant ainsi à des traitements plus personnalisés et à l'amélioration des taux de survie.



**Pr Vincent Mallet**

*Service de gastro-entérologie et hépatologie de l'hôpital Cochin AP-HP*

## RADIOPAN

### Evaluation d'une signature radiomique précoce chez des patients suivis pour adénocarcinomes pancréatiques métastatiques traités par chimiothérapie en première ligne.

L'adénocarcinome pancréatique est un cancer de mauvais pronostic dont l'incidence est en augmentation, en particulier dans les pays industrialisés. La chimiothérapie systémique, avec notamment l'association 5FU + oxaliplatine + irinotecan (FOLFIRINOX) a permis d'améliorer la survie des patients avec une maladie métastatique.

La réponse à la chimiothérapie est actuellement évaluée par la méthode RECIST 1.1 prenant en compte l'évolution de la taille des lésions sous traitement. Cependant l'évaluation radiologique, notamment de la lésion primitive pancréatique, n'est pas toujours simple. La radiomique consiste en l'analyse de données quantitatives extraites de l'imagerie, ce qui permet de développer des algorithmes de prédiction. Plusieurs études ont suggéré que l'architecture tumorale pourrait être un biomarqueur de réponse et de survie chez des patients ayant un cancer de l'œsophage, pulmonaire ou colorectal. Il existe très peu de données dans l'adénocarcinome pancréatique.

Avec le projet RADIOPAN nous souhaitons identifier une signature radiomique précoce chez des patients suivis pour adénocarcinomes pancréatiques métastatique, afin d'identifier des patients non répondeurs au traitement. Pour cela nous allons analyser les données des patients suivis pour cette pathologie à l'AP-HP (base de données EDS).



**Dr Anna Pellat**

*Service de gastro-entérologie et hépatologie  
de l'hôpital Cochin AP-HP*

## SEPSMET

### Évaluation de la metformine comme facteur protecteur de mortalité chez les patients diabétiques admis en réanimation suite à un choc septique.

L'étude SEPSMET est réalisée en collaboration entre les services d'anesthésie-réanimation, de santé publique et épidémiologie et l'URC Paris-Saclay, à l'hôpital Bicêtre. Elle utilise les données de l'EDS de l'AP-HP pour évaluer l'association entre l'exposition à la metformine et la mortalité et les défaillances d'organes, chez les patients diabétiques de type II, hospitalisés en réanimation suite à un état de choc septique. La metformine, traitement antidiabétique oral de première intention, pourrait en effet, avoir un effet protecteur au cours des états de choc septique grâce à son action sur le métabolisme mitochondrial permettant notamment une immunomodulation et une adaptation énergétique cellulaire en situation d'hypoxie. Cet effet mis en évidence dans des études fondamentales nécessite cependant d'être évalué en clinique par des études bien conduites avec une puissance suffisante.

La metformine pourrait avoir un effet protecteur au cours des états de choc septique grâce à son action sur le métabolisme mitochondrial.



**Dr Marie Werner**

*Service d'anesthésie réanimation chirurgicale de l'hôpital Bicêtre AP-HP*

## PASSAGE

---

### **Evaluation d'une signature radiomique précoce chez des patients suivis pour adénocarcinomes pancréatiques métastatiques traités par chimiothérapie en première ligne.**

L'objectif principal du projet PASSAGE est d'évaluer les parcours de soins hospitaliers des patients âgés atteints de cancer pris en charge à l'AP-HP en évaluant les éléments clés de ces parcours sur le plan gériatrique et thérapeutique. La caractérisation de ces "trajectoires" permettra d'identifier les profils les plus vulnérables et d'éventuelles disparités de recours aux soins afin d'aider à optimiser la prise en charge des patients âgés atteints de cancer.

Ce projet collaboratif réalisé dans le cadre de la Chaire en IA AIRACLES associe des épidémiologistes, des médecins spécialisés en onco-gériatrie, des ingénieurs et chercheurs en intelligence artificielle issus de l'AP-HP, INSERM, INRIA et CentraleSupélec.



**Pr Etienne Audureau**

*Service de santé publique et médecine sociale  
de l'hôpital Henri-Mondor AP-HP*

# NOS LAURÉATS 2023

## AP-HP. Nord - Université Paris Cité

AMARENCO Pierre  
BENAJIBA Lina  
CARETTE Claire  
DE MASSON Adèle  
DUVAL Xavier  
FOUDHAÏLI Adéla  
GEOFFROY Pierre Alexis  
GUÉDON Alexis  
HAMON Antoine  
ICICK Romain  
LEBEAUX David  
LEBLANC Thierry  
LEMIALE Virginie  
PEFFAULT DE LATOUR  
Régis  
POUCHELON Clara  
RABIAN Florence  
RICARD Jean-Damien  
RICHETTE Pascal  
ROSSI Geoffrey  
SONNEVILLE Romain

## AP-HP. Sorbonne université

AMOURA Zahir  
BARBAUD Annick  
BÉHIN Anthony

BODAGHI Bahram  
BOURLA Alexis  
BROUSSE Romain  
CHASSET François  
COARELLI Giulia  
COLLARD Maxime  
COMBES Alain  
COMBES Alain  
COURTIES Alice  
DESSAGNE Cécile  
DRES Martin  
DULERY Remy  
DUREAU Pauline  
GAUJOUX Sébastien  
GERSCHENFELD  
Gaspard  
GUILBAUD Lucie  
IDBAIH Ahmed  
LAHENS Alexandre  
LOMBART Bénédicte  
MATHON Bertrand  
MORARDET Laëtitia  
NADJAR Yann  
NAVARRO Vincent  
TAYTARD Jessica

## AP-HP. Centre - Université Paris Cité

BRECHOT Nicolas

CHAGNAS Marie-  
Ombeline  
CHAIGNE Benjamin  
CHOUCHANA Laurent  
COTTEREAU Anne-  
Ségolène  
DELESTRE Florence  
FOURGEAUX Jacques  
GUIDA Lelio  
JOLY GOURJAULT  
Mélissa  
LANTERNIER Fanny  
MALLET Vincent  
MESSAS Emmanuel  
PELLAT Anna  
PERROT Serge  
RUNYO Florence  
SABATIER Brigitte  
SANCHEZ Olivier  
SMADJA David  
SOULAT Gilles  
STEFFANN Julie

## AP-HP. Université Paris-Saclay

ANNANE Djillali  
AZABOU Eric  
HARROIS Anatole  
MEDERER Isabelle

WERNER Marie

## AP-HP. Hôpitaux universitaires Henri- Mondor

AUDUREAU Etienne  
LE CORVOISIER Philippe  
LOPINTO Julien  
MACONE Alexandre  
MEKONTSO DESSAP  
Armand

## AP-HP. Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis

DUCHEMANN Boris  
JAUREGUY Françoise  
SESE Lucile

## Hors AP-HP

BENOIT Aurélie  
CHABY Guillaume  
DIAMANTIS Sylvain  
FAUCONNIER Arnaud  
LEFEBVE Aline  
LEZOT Frédéric  
ROSSI Benjamin  
VAN BELLE Eric

## ILS ONT CONTRIBUÉ

