

## Appel à manifestation d'intérêt

### **Pour la co-construction d'un projet de recherche sur les effets intergénérationnels de l'exposition *in utero* aux médicaments antiépileptiques chez l'homme**

*Date limite de soumission des candidatures en ligne: **10 mai 2023, à 15h**  
(heure de Paris)*

Soumission des candidatures: <https://www.eva3.inserm.fr/>

*Webinaire de présentation en ligne, suivie d'un temps d'échange: **16**  
**mars 2023 de 10h à 12h (heure de Paris).***

Webinaire : [lien d'inscription](#)

## Sommaire

<b>1. Contexte et objectifs</b> .....	3
1.1. Contexte .....	3
1.2. Objectifs et aperçu de l'appel à manifestation d'intérêt .....	4
<b>2. Champ de l'appel à manifestation d'intérêt</b> .....	4
<b>3. Calendrier</b> .....	5
<b>4. Procédure de sélection et phase de co-construction</b> .....	5
4.1. Organisation générale de l'appel à manifestation d'intérêt .....	5
4.2. Étape 1: Sélection des équipes .....	5
4.3. Étape 2 : Co-construction du projet de recherche .....	5
4.4. Soumission et évaluation du projet complet pour financement.....	6
<b>5. Modalités et conditions de participation</b> .....	6
5.1. Conditions d'éligibilité .....	6
5.2. Organisme gestionnaires.....	6
<b>6. Procédure de sélection et d'évaluation</b> .....	7
6.1. Comité scientifique d'évaluation.....	7
6.2. Processus de sélection et d'évaluation des lettres de manifestation d'intérêt .....	7
6.3. Critères de recevabilité et d'éligibilité de la lettre de manifestation d'intérêt.....	7
6.4. Critères scientifiques d'évaluation des lettres de manifestation d'intérêt .....	7
6.5. Condition d'éligibilité du projet final.....	8
6.6. Critères d'évaluation scientifique du projet final.....	8
<b>7. Publication des résultats</b> .....	9
<b>8. Contact</b> .....	9

*Dans le présent document, le genre masculin est utilisé au sens neutre pour la description des fonctions, des titres ou des qualités des agents (chercheur, président, directeur, etc.). Ces termes désignent de façon générique autant les femmes que les hommes.*

# 1. Contexte et objectifs

## 1.1. Contexte

Les médicaments antiépileptiques (MAEs), tels que le valproate de sodium et plusieurs autres médicaments, ont été largement prescrits aux femmes enceintes en France et dans de nombreux autres pays. Plusieurs études ont suggéré que les enfants exposés *in utero* à certains antiépileptiques présentent un risque accru de malformations et de troubles du neurodéveloppement. C'est clairement le cas du valproate de sodium (commercialisé en France sous le nom de Dépakine), tandis que le niveau de preuve varie pour les autres antiépileptiques. On s'inquiète également des effets biologiques ou sanitaires de ces médicaments sur les générations suivantes.

Dans ce contexte, des études sur les effets possibles des MAEs prescrits pendant la grossesse sur la génération exposée *in utero* et sur les suivantes, sur leurs mécanismes d'action, et sur l'accès aux soins des femmes présentant des indications traitées par les MAEs et des enfants exposés aux MAEs *in utero* sont scientifiquement justifiées.

L'Institut pour la Recherche en Santé Publique (IReSP)<sup>1</sup>, dont l'objectif principal est de développer, structurer et promouvoir la recherche en santé publique, a été chargé par le *Ministère français de la Santé et de la Prévention* d'organiser un programme de soutien à la recherche sur les MAEs et leurs conséquences sanitaires sur la descendance. Les priorités de recherche de ce programme ont été définies par un groupe d'experts<sup>2</sup> qui a identifié quatre grands domaines :

Axe 1 : Tératogénicité et effets des antiépileptiques sur le développement d'enfants exposés *in utero*, en tenant compte des effets spécifiques des antiépileptiques les plus utilisés.

Axe 2 : Effets générationnels<sup>3</sup> du valproate de sodium et des autres médicaments antiépileptiques.

Axe 3 : Mécanismes d'action et de toxicité des antiépileptiques dans le contexte d'une exposition *in utero*.

Axe 4 : Filières de soins et inégalités d'accès aux soins chez les femmes sous traitement antiépileptique et leurs enfants exposés *in utero*.

Le groupe d'experts estime que les effets générationnels potentiels peuvent être particulièrement difficiles à caractériser chez l'humain, notamment lorsqu'il s'agit de considérer les effets sur les descendants de la génération exposée *in utero*. Par conséquent, les études animales (par exemple, chez les rongeurs) sont également encouragées pour évaluer ce phénomène.

Un comité scientifique international doté d'une expertise multidisciplinaire pertinente pour ce programme de recherche a été mis en place pour en assurer la supervision. Ce comité scientifique a proposé de lancer deux appels en parallèles :

1. Un *appel à projets de recherche* sur les effets de l'exposition précoce aux médicaments antiépileptiques, couvrant les quatre domaines ci-dessus ([https://iresp.net/appel\\_a\\_projets/appel-a-projets-de-recherche-2023-antiepileptiques/](https://iresp.net/appel_a_projets/appel-a-projets-de-recherche-2023-antiepileptiques/));
2. Un *appel à manifestation d'intérêt* visant à structurer des consortiums de recherche *ad hoc* pour traiter une partie de l'axe 2, correspondant aux études humaines sur les effets

<sup>1</sup> IReSP est un Groupement d'Intérêt Scientifique (GIS) hébergé par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm).

<sup>2</sup> <https://www.inserm.fr/rapport/rapport-sur-les-pistes-de-recherche-concernant-les-effets-a-court-et-long-termes-de-lexposition-intra-uterine-a-la-depakine-et-autres-antiepileptiques/>

<sup>3</sup> Dans le contexte de cet appel, les effets générationnels sont définis comme englobant les effets intergénérationnels (femmes traitées avec des antiépileptiques pendant la grossesse la génération F0, enfants exposés *in utero* aux antiépileptiques la génération F1 et petit enfants des femmes traitées avec des antiépileptiques la génération F2) et transgénérationnels (arrière-petits enfants des femmes traitées aux antiépileptiques la génération F3).

intergénérationnels de l'exposition *in utero* des médicaments antiépileptiques chez les enfants et petits-enfants de femmes traitées aux antiépileptiques.

L'appel à projets apportera un soutien financier à des projets de recherche sélectionnés dans les domaines d'intérêt énoncés dans le texte. En revanche, le présent **appel à manifestation d'intérêt est un processus en deux étapes qui permettra dans un premier temps de sélectionner des équipes ayant une expertise complémentaire. Dans un deuxième temps, avec le soutien de l'IReSP, il permettra aux équipes sélectionnées de co-construire un projet de recherche répondant au mieux aux besoins identifiés dans l'axe 2 qui sera ensuite évalué pour un soutien financier.**

## 1.2. Objectifs et aperçu de l'appel à manifestation d'intérêt

L'objectif de cet appel à manifestation d'intérêt est de **soutenir les chercheurs dans la co-construction d'un projet** portant sur la question des effets intergénérationnels potentiels chez l'humain des médicaments antiépileptiques utilisés pendant la grossesse. Il vise à répondre à la question difficile des effets intergénérationnels chez les enfants (*exposés in utero*) et petits-enfants de femmes traitées par des médicaments antiépileptiques pendant la grossesse. Plus précisément, le but de cet appel à manifestation d'intérêt est de générer, d'identifier, de co-construire et de financer un projet conjoint qui répondra au mieux aux besoins identifiés.

La première étape de cet appel à manifestation d'intérêt vise à rassembler des équipes complémentaires dont la sélection sera basée sur une lettre de manifestation d'intérêt. Les équipes sélectionnées à l'issue de cette première étape travailleront ensuite ensemble pour développer conjointement un projet de recherche finalisé, et l'IReSP contribuera à l'organisation de séminaires pour accompagner les participants dans ce processus de co-construction. A l'issue de cette phase, le projet soumis sera évalué par le comité scientifique d'évaluation international afin de prendre une décision de financement.

## 2. Champ de l'appel à manifestation d'intérêt

Cet appel à manifestation d'intérêt multidisciplinaire est ouvert à toutes les disciplines susceptibles de contribuer aux objectifs présentés ci-dessus.

Des études chez l'animal ont suggéré des effets intergénérationnels du valproate de sodium chez la progéniture de mères exposées aux antiépileptiques pendant la grossesse. Des observations préliminaires de malformations et/ou de troubles du neurodéveloppement chez les petits-enfants de femmes ayant utilisé du valproate pendant leur grossesse ont également été rapportées. Cependant, à ce jour, très peu d'études à grande échelle ont été réalisées sur les effets intergénérationnels aussi bien chez l'homme que chez l'animal.

Cet appel vise à recueillir les candidatures de chercheurs capables de mettre au point une étude épidémiologique qui permettrait d'évaluer le risque intergénérationnel des médicaments antiépileptiques<sup>4</sup>, que ce soit sur la base de données existantes ou de données qui n'ont pas encore été recueillies ou qui ne l'ont été que partiellement (par exemple, registres des médicaments utilisés pendant la grossesse, indication maternelle de l'utilisation de médicaments antiépileptiques, comorbidité maternelle, etc.). La conception de l'étude doit couvrir une période suffisamment longue pour permettre l'étude des effets intergénérationnels, par exemple les effets sur la santé des enfants et petits-enfants nés de mères exposées aux médicaments antiépileptiques pendant la grossesse, et doit également permettre une évaluation précise de l'utilisation de ces antiépileptiques. Des analyses de puissance/calculs de la taille de l'échantillon bien documentés et des garanties de faisabilité seront essentiels.

Les collaborations internationales avec des pays disposant de registres ou de bases de données non existantes en France ou complémentaires (par exemple ayant des données couvrant de longues périodes ou portant sur l'utilisation des prescriptions) et pouvant être reliées entre elles sont encouragées.

<sup>4</sup> Cela peut aussi concerner les benzodiazépines si elles sont utilisées comme antiépileptiques.

### 3. Calendrier

Le calendrier de l'appel à manifestation d'intérêt est le suivant :

- Lancement de l'appel à manifestation d'intérêt le **20 février 2023**
- Webinaire de présentation de l'appel le **16 mars 2023**
- Clôture des candidatures (lettre de manifestation d'intérêt) le **10 mai 2023 à 15h (heure de Paris)**
- Date de l'annonce des candidatures retenues en **août 2023**
- Phase de co-construction du projet : séminaires et réunions **de septembre 2023 à février 2024**
- Date prévisionnelle de l'annonce des résultats **avril 2024**.



### 4. Procédure de sélection et phase de co-construction

#### 4.1. Organisation générale de l'appel à manifestation d'intérêt

Ce programme se déroulera en plusieurs étapes:

- Candidature des équipes de recherche ("lettre d'expression d'intérêt");
- Sélection des équipes;
- Co-construction du projet par les équipes sélectionnées;
- Soumission et évaluation du projet co-construit;
- Décision de financement.

**Un comité scientifique d'évaluation suivra le programme.** Sa mission est de sélectionner les lettres d'expression d'intérêts, de faire des recommandations sur l'orientation du programme, de conseiller les éventuelles convergences entre équipes pour la constitution des groupes de travail et d'évaluer le projet scientifique co-construit finalisé. Le comité scientifique d'évaluation est composé d'experts internationaux.

L'IReSP coordonnera l'appel à manifestation d'intérêt.

#### 4.2. Étape 1: Sélection des équipes

Cet appel à manifestation d'intérêt est ouvert à toutes les équipes éligibles (cf section 5.2).

Pour l'étape 1, une lettre de manifestation d'intérêt doit être rédigée en anglais et soumise avant le **10 mai 2023** (le dossier de candidature est disponible sur le site de l'IReSP [https://iresp.net/appel\\_a\\_projets/appel-a-manifestation-dinteret-2023-antiepileptiques/](https://iresp.net/appel_a_projets/appel-a-manifestation-dinteret-2023-antiepileptiques/)). Les candidatures seront évaluées par le comité scientifique d'évaluation et les équipes sélectionnées seront invitées à faire partie du programme de co-construction.

Les candidatures doivent provenir principalement d'équipes individuelles. Dans une logique de complémentarité du consortium qui sera retenu pour le processus de co-construction, il est attendu des équipes provenant de différents domaines et disciplines, y compris des équipes de recherche internationales étrangères.

#### 4.3. Étape 2 : Co-construction du projet de recherche

Pendant la phase de co-construction, plusieurs séminaires seront organisés pour soutenir les participants et favoriser le partage des connaissances, en plus des communications et échanges informels. Le contenu indicatif de ces séminaires pourrait inclure:

- Un premier séminaire permettant aux équipes sélectionnées de faire connaissance, de présenter leurs idées et de délimiter les défis, les écueils et les approches pertinentes ainsi que l'identification d'une équipe de coordination et d'un chef de projet;
- Un séminaire pour progresser dans l'élaboration du projet de recherche;
- Une présentation du pré-projet pourra être organisée au cours de la co-construction du projet;
- Des réunion(s) pour finaliser la conception du projet.

Pendant le programme de co-construction, un soutien financier sera apporté aux participants (frais de voyage et de réunion), ainsi qu'un soutien organisationnel et matériel.

#### 4.4. Soumission et évaluation du projet complet pour financement

Le projet complet sera soumis par le consortium et évalué par le comité d'évaluation scientifique, éventuellement après une présentation orale.

### 5. Modalités et conditions de participation

#### 5.1. Conditions d'éligibilité

**Pour la lettre d'expression d'intérêt :** Les équipes ayant un organisme gestionnaire pouvant recevoir un financement (voir 5.2) sont éligibles.

**Pour le projet de recherche final :** Le projet de co-construction impliquera plusieurs équipes issues de différentes unités de recherche, domaines et/ou organisations (voir 5.2). La mise en place d'un consortium est fortement recommandée pour faciliter l'organisation interne du projet de recherche.

#### 5.2. Organisme gestionnaires

Le financement du projet de recherche final concernera des personnes morales établies en France ou à l'international.

Les équipes impliquées doivent désigner leur organisme gestionnaire. Les organismes des équipes devront **impérativement s'inscrire dans les conditions suivantes**:

Statut légal (au vu des statuts déposés ou textes fondateurs)	Coordonnateur Organisme <b>finançable</b>
Établissements publics Français	
Etablissements publics ayant une mission de recherche: EPSCP (universités, écoles et grandes écoles, etc.), EPST (Inserm, CNRS, INRAE, etc.), certains EPIC ou EPA, et établissements publics de santé (CHU, établissement, centres hospitaliers, etc.)	OUI
Groupements d'intérêt public ayant une mission de recherche	OUI
Établissements publics Non Français	
Équipes étrangères (voir conditions ci-dessous)	OUI*
Établissements privés	
Établissements privés de santé <b>à but non lucratif</b> ayant une mission de recherche	OUI
Fondations de recherche (ayant une mission de recherche inscrite dans leurs statuts)	OUI
Fondation de coopération scientifique (IHU, etc.)	OUI
Organisations internationales postulant pour le compte d'équipes de recherche implantées en France	OUI



*\*Les collaborations internationales et équipes étrangères sont encouragées. Cependant, elles seront financées à hauteur maximum de 35% du montant total du financement et assimilées à des établissements de droit privé.*

Pour le projet co-construit, le financement sera versé à l'organisme de l'équipe coordinatrice qui sera chargée de distribuer les fonds aux autres structures au profit des équipes participantes au projet. Cette structure coordinatrice bénéficiaire du financement doit disposer d'un expert-comptable et sera chargée de justifier les dépenses auprès de l'organisme qui attribue le financement.

*Remarque : Un **partenaire de droit privé éligible** peut recevoir une aide financière uniquement **dans la limite de 80%** du budget complet demandé pour le projet.*

## **6. Procédure de sélection et d'évaluation**

### **6.1. Comité scientifique d'évaluation**

L'Inserm et l'IReSP ont établi une procédure en matière d'éthique professionnelle et de transparence des intérêts. Les membres du comité scientifique d'évaluation s'engagent à respecter les dispositions déontologiques des deux instituts et sont tenus de signer une déclaration de non-divulgateur et de lien d'intérêts décrivant leurs intérêts directs et indirects relatifs à chaque dossier soumis à l'IReSP relatifs aux coordonnateurs scientifiques et aux membres des équipes.

La composition des membres du comité scientifique d'évaluation est confidentielle et sera publiée à l'issue du processus d'évaluation de l'appel à manifestation d'intérêt.

### **6.2. Processus de sélection et d'évaluation des lettres de manifestation d'intérêt**

Pour évaluer les lettres de manifestation d'intérêt soumises, l'IReSP examinera leur recevabilité et leur éligibilité administrative. Ces lettres seront ensuite soumises à l'évaluation du comité d'évaluation scientifique susmentionné, dont les membres sont internationalement reconnus pour leur expertise.

### **6.3 Critères de recevabilité et d'éligibilité de la lettre de manifestation d'intérêt**

Pour être éligibles, les dossiers de candidatures (lettres de manifestation d'intérêt) doivent remplir les conditions suivantes:

- **Recevabilité:** Le dossier de candidature **doit être rédigé en anglais**, soumis dans le délai indiqué (voir 3) en **format électronique uniquement, complet et signé**;
- **Éligibilité administrative:** L'IReSP examinera les dossiers de candidatures en fonction des critères d'éligibilité administrative c'est-à-dire organismes gestionnaires éligibles (voir 5.2); le coordinateur scientifique de l'équipe ne doit être ni membre du comité scientifique d'évaluation, ni du comité scientifique international, ni même d'une partie prenante en charge de cet appel;
- **Éligibilité scientifique:** La lettre de manifestation d'intérêt doit répondre aux objectifs et s'inscrire dans le champ de cet appel (voir 2);
- **Évaluation scientifique:** Chaque candidature est ensuite évaluée par tous les membres du comité scientifique d'évaluation (voir 6.4) qui discuteront ensemble la qualité des candidatures et proposeront une liste des équipes sélectionnées pour participer au programme de co-construction.

### **6.4. Critères scientifiques d'évaluation des lettres de manifestation d'intérêt**

Les lettres recevables et éligibles seront évaluées sur la base des critères d'évaluation scientifiques suivants:

**Qualité de l'équipe:**

- Compétences de l'équipe et, en particulier, du coordinateur;
- Reconnaissance internationale;
- Excellents résultats en matière de publication de travaux de recherche;
- Qualité et synergie du partenariat proposé entre chercheurs et acteurs du terrain;
- Caractère innovant et pertinence par rapport à ce qui existe déjà;
- Complémentarité des participants par rapport aux autres candidatures et recherche d'un projet co-construit.

**Expertise/compétences des équipes:**

- Qualité scientifique et pertinence des méthodologies couramment utilisées au sein de l'équipe;
- Qualité de l'expertise;
- Pertinence des compétences par rapport aux objectifs;
- Pertinence de l'expertise/des compétences pour le programme de co-construction.
- Connaissances et accès à des données pertinentes;
- Bonne connaissance, et expérience de travail avec les femmes atteintes d'épilepsie (expert par expérience) et forte implication dans les associations de patients;
- Capacité à combiner (regrouper) les compétences dans un réseau étendu.

**Impact des activités de recherche proposées:**

- Impact en termes de connaissances, d'impact social et de santé publique;
- Interconnexions dans un programme plus vaste.

**6.5. Condition d'éligibilité du projet final**

Pour être éligible administrativement, le projet final doit répondre aux conditions suivantes:

1. Seules les équipes invitées à participer au programme de co-construction seront autorisées à soumettre un projet final;
2. Le coordonnateur scientifique du projet doit résider en France et appartenir à un organisme gestionnaire français (voir 5.2).

Le projet soumis sera ensuite évalué par les membres du comité scientifique d'évaluation et pourra être financé si le projet est retenu.

**6.6. Critères d'évaluation scientifique du projet final**

Le projet co-construit sera évalué sur la base des critères scientifiques suivants:

**Qualité scientifiques:**

- Excellence par rapport aux connaissances scientifiques actuelles;
- Positionnement du projet co-construit par rapport au contexte national et international;
- Pertinence et originalité du projet co-construit;
- Cohérence avec la thématique ciblée;
- Clarté des objectifs.

**Coordinateur et équipes partenaires:**

- Qualité et synergie du partenariat entre chercheurs et acteurs de terrain;
- Qualité des équipes impliquées dans le projet (compétences, expérience, complémentarité, etc.);

**Méthodologie et faisabilité:**

- Qualité méthodologique et pertinence des technologies envisagées;



- Adéquation et justification du calendrier du projet co-construit par rapport aux objectifs;
- Faisabilité de la recherche (accès aux données, calendrier de réalisation des tâches du projet, programme détaillé, livrables, respect des règles éthiques et des exigences réglementaires, statut des demandes d'autorisation, déclaration d'accès à des bases de données ou à des cohortes, etc.);
- Faisabilité technique, financière et juridico-administrative (budget en adéquation avec la demande, compatibilité du financement obtenu dans le cadre de l'appel à projets avec d'autres financements dont la structure serait ou sera bénéficiaire).

**Impact du projet:**

- Impact scientifique, technique, médical, sociétal ou de santé publique;
- Caractéristiques innovatrice.

## 7. Publication des résultats

Les résultats seront envoyés aux candidats par e-mail. La liste des équipes sélectionnées sera publiée sur le site de l'IReSP.

Après la soumission du projet co-construit, le résultat de l'évaluation sera envoyé au coordonnateur du projet co-construit ainsi qu'au représentant légal de l'établissement bénéficiaire du financement.

En outre, l'IReSP se réserve le droit de publier sur son site web la liste des équipes sélectionnées et le résumé du projet final financé.

## 8. Contact

Pour toute information à **caractère scientifique et administratif**, veuillez contacter:

- Sandrine Sallet – [sandrine.sallet@inserm.fr](mailto:sandrine.sallet@inserm.fr)

Pour les aspects **techniques**:

- concernant EVA3: [eva@inserm.fr](mailto:eva@inserm.fr)