

# Appel à projets de recherche

## Effets de l'exposition précoce aux médicaments antiépileptiques

*Date limite de soumission des candidatures en ligne: **24 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

1. Contexte et objectifs.....	3
1.1. Contexte.....	3
1.2. Objectifs.....	4
2. Modalités de soutien.....	4
3. Champs de l'appel à projets.....	5
4. Calendrier.....	7
5. Procédure de sélection des projets.....	7
5.1. Comité scientifique d'évaluation.....	7
5.2. Étapes de la procédure de sélection.....	8
5.2.1. Critères de recevabilité.....	8
5.2.2. Critères d'éligibilité.....	8
5.2.3. Critères d'évaluation scientifiques.....	9
5.2.4. Avis d'opportunité.....	9
5.2.5. Décision finale.....	10
6. Équipes, coordonnateurs, organismes gestionnaires, et engagements.....	10
6.1. Coordonnateur scientifique du projet.....	10
6.2. Équipes partenaires.....	10
6.3. Organismes gestionnaires.....	11
6.4. Engagements.....	12
7. Règles financières de l'appel et livrables.....	12
7.1. Recommandations générales pour établir l'annexe budgétaire.....	13
7.2. Dispositions générales pour le financement.....	13
7.2.1. Dépense de personnels.....	14
7.2.2. Versement de la subvention.....	14
8. Livrables de suivi de projets et valorisation.....	15
8.1. Livrables de suivi de projets.....	15
8.2. Valorisation des publications scientifiques et diffusion des résultats.....	15
9. Recommandations générales pour la soumission électronique.....	16
10. Contact.....	16

*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 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;
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 intergénérationnels de l'exposition *in utero* des médicaments antiépileptiques chez les

---

<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-l'exposition-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).

enfants et petits-enfants de femmes traitées aux antiépileptiques; cet appel est décrit ici [https://iresp.net/appel\\_a\\_projets/appel-a-manifestation-dinteret-2023-antiepileptiques/](https://iresp.net/appel_a_projets/appel-a-manifestation-dinteret-2023-antiepileptiques/)

Le présent *appel à projets* apportera un soutien financier à des projets de recherche sélectionnés dans les domaines d'intérêt précisés dans ce texte. En revanche, l'*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

Cet appel à projets de recherche vise à aborder les questions relatives à l'exposition aux médicaments antiépileptiques pendant la grossesse et à ses effets sur la santé. Tous les antiépileptiques pourront être considérés, avec une attention particulière pour les antiépileptiques les plus utilisés.

L'objectif spécifique de cet appel à projets est de soutenir la recherche et de produire des connaissances concernant ces quatre axes de recherche:

Axe 1 : Effets tératogènes et développementaux des médicaments antiépileptiques chez les enfants exposés *in utero* (limité aux êtres humains).

Axe 2 : Effets générationnels des médicaments antiépileptiques.

Axe 3 : Mécanismes de toxicité des médicaments antiépileptiques dans le contexte de l'exposition *in utero*.

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

Cet appel à projets est multidisciplinaire et est ouvert aux disciplines telles que l'épidémiologie et la pharmacoépidémiologie, la santé publique, la neurobiologie dont la neurobiologie du développement, la neuropsychologie, la médecine clinique et générale, la dysmorphologie, la génétique moléculaire et l'épigénétique, la toxicologie, la pharmacologie, l'imagerie, l'exposomique, la sociologie de la santé, l'éthique et la philosophie. Il est également ouvert à toutes les autres disciplines susceptibles d'aborder ces quatre axes d'intérêt.

## 2. Modalités de soutien

Cet appel vise à soutenir des projets de recherche complets et des projets de recherche pilotes, qui peuvent réunir plusieurs équipes complémentaires, y compris des équipes de recherche basées hors de France<sup>4</sup>.

**Projets de recherche complets** : Il s'agit de projets de conception avancée, fondés sur une approche méthodologique solide et des partenariats existants, basés par exemple sur des données issues d'études pilotes, de projets émergents ou d'évaluations de faisabilité.

Durée : jusqu'à 36 mois.

Budget : 40 000 à 800 000 €. Ce montant maximum peut être dépassé exceptionnellement, pour des projets spéciaux évalués très favorablement.

**Projets de recherche pilotes** : Cette modalité est destinée aux études préliminaires à petite échelle en vue de déterminer la faisabilité, les délais, les coûts et les risques avant de mener un projet à grande échelle.

Durée : 12 à 24 mois.

Budget : jusqu'à 100 000 € maximum.

---

<sup>4</sup> Toutefois, le coordonnateur du projet doit résider en France et appartenir à un organisme gestionnaire français.

### 3. Champs de l'appel à projets

Une attention particulière sera accordée à la faisabilité des projets et aux calculs de puissance pour tous les axes d'étude.

#### **Axe1: Effets tératogènes et développementaux des médicaments antiépileptiques chez les enfants exposés *in utero* (limité aux êtres humains)**

Le niveau de connaissances actuellement disponible sur les risques de malformation congénitale et de troubles neurodéveloppementaux associés aux différents antiépileptiques pris pendant la grossesse varie fortement selon les traitements.

Pour le valproate de sodium, les risques tératogènes et neurodéveloppementaux chez les enfants nés de femmes traitées pendant la grossesse sont avérés. Pour le topiramate, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, un risque accru de malformations et/ou de troubles neurodéveloppementaux a été au moins partiellement démontré mais doit être encore exploré.

Cependant, pour un certain nombre d'antiépileptiques, les données sont insuffisantes pour permettre de conclure sur l'existence d'un tel risque. Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires, en particulier pour les antiépileptiques les plus couramment utilisés pendant la grossesse, pour lesquels les données concernant les risques tératogènes et/ou neurodéveloppementaux sont limitées ou extrêmement limitées, comme par exemple la gabapentine, la lacosamide, la prégabaline, l'oxcarbazépine, le zonisamide, etc.

L'objectif de cet axe de recherche est d'améliorer la quantification et la caractérisation des risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux associés aux différents antiépileptiques - en particulier ceux couramment utilisés chez les femmes en âge de procréer et/ou pendant la grossesse - utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres antiépileptiques.

#### *Approches méthodologiques nécessaires*

Les recherches doivent être fondées sur des études épidémiologiques qui utilisent des bases de données médicales, administratives et/ou cohortes existantes. Les études sur de grandes populations, basées sur des sources de données existantes, sont cruciales pour étudier les effets des antiépileptiques et clarifier les risques tératogènes et troubles neurodéveloppementaux associés à l'exposition *in utero*. Les sources de données peuvent inclure :

- Les grandes bases contenant des données collectées de façon routinière comme le système national de données de santé (SNDS)<sup>5</sup> français, les données hospitalières, les registres d'anomalies congénitales ou de handicaps infantiles, et autres sources de données potentielles existantes.
- Les études de cohortes, nouvelles ou existantes, de femmes recrutées dans la période péri-conceptionnelle contenant des informations de bonne qualité sur la consommation de médicaments, un suivi permettant l'identification d'anomalies congénitales, un suivi actif des résultats de la grossesse et de la santé du nouveau-né (pendant au moins la première année de vie pour les troubles neurodéveloppementaux) et un suivi avec des évaluations spécifiques pendant l'enfance et/ou un enrichissement par des bases de données sanitaires ou administratives.

Attention : Il existe un projet de recherche en cours s'appuyant sur le SNDS français traitant de la tératogénicité des médicaments antiépileptiques sur les enfants exposés *in utero*, coordonné par le GIS EPI-PHARE. Les projets utilisant des approches alternatives et s'appuyant sur des sources autres que le seul SNDS seront prioritaires.

#### **Axe 2: Effets générationnels des médicaments antiépileptiques**

L'objectif de cet axe de recherche est d'évaluer les risques intergénérationnels et transgénérationnels de troubles du neurodéveloppement et/ou d'anomalies ou de pathologies

---

<sup>5</sup> Système National des Données de Santé (SNDS) (<https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Accueil>)

congénitales suite à une exposition *in utero* au valproate de sodium et à d'autres antiépileptiques tels que la carbamazépine et le topiramate chez l'animal et l'homme.

#### *Approches méthodologiques nécessaires*

Sont attendues : les études chez des modèles animaux, tels que des rongeurs (souris ou rats), qui impliquent une exposition pendant les périodes critiques de gestation, éventuellement à des doses comparables ou équivalentes à celles utilisées chez l'homme. Idéalement, des lignées non consanguines devront être utilisées pour éviter la dépression de consanguinité, phénomène caractérisé par une réduction de survie et de fertilité de la progéniture d'individus apparentés, attribué à la fois à des facteurs génétiques et épigénétiques. Il conviendra d'analyser au moins la génération F0 exposée (femelles exposées aux antiépileptiques pendant la grossesse), la génération F1 (progénitures exposées *in utero*), la génération F2 (petite progéniture des femelles exposées aux antiépileptiques) et la génération F3 transgénérationnelle (arrière-petite progéniture des femelles exposées aux antiépileptiques). La physiologie et la pathologie devront être évaluées chez les jeunes adultes (âgés de 90 jours chez les rongeurs) et adultes plus âgés (un an chez les rongeurs). Outre l'évaluation des maladies congénitales systémiques (comme par exemple les gonades, l'appareil reproducteur, les reins, etc.), des tests neurologiques pourraient être envisagés pour évaluer l'anxiété, la mémoire et d'autres troubles neuro-développementaux et neurocomportementaux au cours des jours postnataux 30, 90 et 1 an pour les rongeurs.

De plus, ou comme alternative aux études animales, des études épidémiologiques sur des enfants (et, si possible, des petits-enfants) des femmes exposées aux antiépileptiques pendant la grossesse pourront être envisagées. Des populations exposées et non exposées seront nécessaires pour évaluer les pathologies et les anomalies du neurodéveloppement chez les enfants et les petits-enfants mais aussi chez les jeunes adultes et/ou adultes plus âgés. Les études épidémiologiques pourront s'appuyer sur les résultats d'études chez l'animal concernant les pathologies et périodes de développement à prendre en compte.

Remarque importante : Les équipes intéressées par la co-construction d'un projet de recherche chez l'homme lié à cet axe doivent se référer à l'appel à manifestation d'intérêt ([https://iresp.net/appel\\_a\\_projets/appel-a-manifestation-dinteret-2023-antiepileptiques/](https://iresp.net/appel_a_projets/appel-a-manifestation-dinteret-2023-antiepileptiques/)).

### **Axe 3: Mécanismes de toxicité des médicaments antiépileptiques**

L'objectif de cet axe de recherche est d'établir les mécanismes cellulaires et moléculaires (y compris épigénétiques) par lesquels les antiépileptiques les plus couramment utilisés pendant la grossesse sont susceptibles de perturber l'organogenèse et le développement ou d'induire des maladies spécifiques.

#### *Approches méthodologiques nécessaires*

Sont attendues : des études expérimentales comparatives avec comparaison simultanée des antiépileptiques les plus communément utilisés à l'aide de protocoles validés et normalisés. Ces comparaisons pourraient impliquer le dépistage de mécanismes spécifiques (comme par exemple, la mobilisation du calcium) et des événements transcriptionnels en aval dans des populations purifiées, en culture cellulaire. Comme chaque type de cellule possède un patrimoine épigénétique distinct, les études en culture cellulaire de cellules purifiées seront considérées comme optimales. Bien que les cribles toxicologiques classiques pour les différents antiépileptiques aient probablement été effectués dans le cadre de la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament, ils devront être vérifiés pour chaque médicament et étendus pour prendre en compte l'épigénétique et les métabolites.

Des études de dose-réponse sur l'exposition *in utero* aux antiépileptiques à différentes périodes du développement chez l'animal (modèles de souris ou de rat) peuvent être utilisées pour évaluer les périodes et les doses d'expositions les plus délétères. Des populations cellulaires purifiées de tissu placentaire (par exemple, trophoblastes) et de tissu embryonnaire (par exemple, peau) peuvent être utilisées pour étudier les impacts sur l'expression des gènes et l'épigénétique (par exemple, méthylation de l'ADN). Les études sur la programmation épigénétique seront importantes pour évaluer d'éventuels effets à long terme sur le

développement d'individus plus tard dans leurs vies. Étant donné que les médicaments antiépileptiques peuvent perturber la transmission synaptique, des mesures de résultats chez les adultes pourraient aussi prendre en compte l'évaluation de la cognition et des interactions sociales.

Remarque : Les approches méthodologiques mentionnées ci-dessus sont des exemples et pourront différer selon les cibles de recherche.

#### **Axe 4: Parcours de soins et inégalités d'accès aux soins chez les femmes sous traitement antiépileptiques et leurs enfants exposés *in utero***

En France, comme peut-être dans d'autres pays, le parcours de soins des patientes atteintes d'épilepsie est insuffisamment organisé, chez les femmes en âge de procréer et notamment pendant la période cruciale de la grossesse, ainsi que pour les enfants exposés aux médicaments antiépileptiques *in utero*.

L'objectif de cet axe de recherche est d'analyser les parcours de soins existants et les inégalités d'accès aux soins (suivi et prise en charge). Les priorités de recherche doivent analyser l'organisation des soins, les disparités d'accès aux soins, qu'elles soient sociales ou géographiques, la période cruciale de la transition entre l'adolescence et l'âge adulte chez les femmes atteintes d'épilepsie, ainsi que les perceptions, connaissances et pratiques des praticiens et des patientes. Ils pourraient également traiter des questions éthiques liées à la prise en compte des risques liés à la grossesse chez les femmes souffrant d'épilepsie.

Les approches méthodologiques peuvent différer en fonction des cibles de recherche et des informations fournies pour répondre à ces questions. La combinaison de données collectées spécifiquement pour la recherche (cohortes/essais randomisés) appariées au SNDS, les études de pratiques, les approches longitudinales et les études qualitatives avec des patients et professionnels de santé devront être envisagées. De plus, les recherches seront également possibles pour évaluer les interventions visant à améliorer les parcours de soins et à réduire les inégalités d'accès aux soins.

## **4. Calendrier**

Le calendrier de l'appel à projets est le suivant :

- Lancement de l'appel à projets le **20 février 2023**.
- Webinaire de présentation de l'appel le **16 mars 2023**.
- Clôture des candidatures le **24 mai 2023 à 15h (heure de Paris)**.
- Evaluation de l'appel à projets de **juin à novembre 2023**.
- Date prévisionnelle de l'annonce des résultats en **décembre 2023**.

## **5. Procédure de sélection des projets**

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

L'IReSP constitue un **comité scientifique d'évaluation** international dont les membres sont sélectionnés pour leur expertise.

L'Inserm et l'IReSP ont établi un processus en matière d'éthique professionnelle et de transparence des intérêts. Le comité scientifique d'évaluation s'engage à respecter les dispositions déontologiques des deux instituts.

Tous les membres du comité scientifique d'évaluation sont tenus de signer une déclaration de non-divulgateur et de lien d'intérêts décrivant leurs intérêts directs et indirects concernant chaque projet soumis à l'IReSP relatifs à leurs 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 projets.

## 5.2. Étapes de la procédure de sélection

La procédure de sélection des projets se fait en plusieurs étapes, à partir des dossiers de candidature complets :

- **Étape 1 : Recevabilité et éligibilité.** L'IReSP examine l'ensemble des dossiers de candidatures en fonction des critères de recevabilité et d'éligibilité administrative, dont les conditions sont définies ci-dessous. L'éligibilité scientifique est réalisée avec une partie du comité scientifique d'évaluation.
- **Étape 2 : Évaluation scientifiques externe.** Des évaluateurs externes, internationaux ou français, sont appelés à fournir une évaluation des projets recevables et éligibles. Deux évaluateurs externes examinent chaque projet. Ces experts indépendants sont choisis pour leur excellence scientifique, en respect des règles éthiques et déontologiques (notamment par la signature d'une déclaration de confidentialité et de non-conflit d'intérêt).
- **Étape 3 : Évaluation scientifique par les membres du comité scientifique d'évaluation.** Chaque projet est ensuite évalué par deux membres du comité scientifique d'évaluation, qui s'appuient sur les évaluations extérieures. Ensuite tous les membres du comité scientifique d'évaluation discutent ensemble de la qualité des projets, et proposent une liste de projets à financer.
- **Étape 4 : Avis d'opportunité.** A partir du classement proposé par le comité scientifique d'évaluation, le *Ministère de la Santé et de la Prévention* se prononce sur ce classement à travers un avis en opportunité.
- **Étape 5: Décision finale par l'IReSP.**

### 5.2.1. Critères de recevabilité

Les dossiers de candidatures doivent être :

- Soumis avant la date de clôture le **24 mai 2023 – 15h (heure de Paris)**;
- En format électronique **uniquement** via la plateforme Eva 3 : <https://www.eva3.inserm.fr/> (voir section 9 pour des informations spécifiques);
- **Rédigé en anglais**;
- **Complet**: le dossier de candidature doit contenir toutes les informations requises (document scientifique au format Word et annexe budgétaire au format Excel);
- **Signé** : les signatures électroniques sont acceptées **et toutes les signatures devront obligatoirement apparaître** dans le dossier de candidature Word.

### 5.2.2. Critères d'éligibilité

Pour être **éligibles administrativement**, les projets doivent satisfaire aux conditions administratives et financières de cet appel. Notamment il est rappelé que :

1. Le coordonnateur scientifique du projet doit résider en France et appartenir à un organisme gestionnaire français (voir 6.1);
2. Le coordonnateur scientifique du projet ne doit être membre ni du comité scientifique d'évaluation, ni du comité scientifique international, ni même d'une partie prenante en charge de cet appel;
3. Les structures bénéficiaires des fonds doivent être éligibles (voir 6.3);
4. Le projet doit avoir une durée maximale de 36 mois pour les projets de recherche complet et de 24 mois pour les projets pilotes;
5. Le nombre d'équipe est limité à 10 (dont l'équipe du coordonnateur) demandant ou non un financement;
6. Si le projet déjà est en cours ou financé par d'autres organismes publics, les mêmes objectifs peuvent être cofinancés mais les mêmes activités ne seront pas financées

deux fois, ce qui devra être clairement établi et justifié pour recevoir un financement de l'IReSP;

7. Les collaborations internationales et les équipes non françaises sont uniquement éligibles à un financement si elles sont coordonnées et associées à une équipe française et seront financés à hauteur de 35% maximum du montant total du financement demandé.

Pour être **éligibles scientifiquement**, les projets doivent satisfaire aux conditions suivantes:

1. Le projet doit répondre au champ d'application et aux objectifs du présent appel à projets;
2. Le projet doit couvrir un ou plusieurs axes du présent appel à projets.

### **5.2.3. Critères d'évaluation scientifiques**

Les demandes qui répondent aux vérifications d'éligibilité seront évaluées sur la base des critères d'évaluation scientifiques suivants :

#### **Qualité scientifique :**

- Excellence par rapport aux connaissances scientifiques actuelles;
- Positionnement du projet par rapport au contexte national et international;
- Pertinence et originalité du projet;
- Cohérence avec les thématiques ciblées;
- Clarté des objectifs.

#### **Coordinateur et équipes partenaires :**

- Qualité et synergie du partenariat entre chercheurs et acteurs de terrain;
- Qualité des équipes impliquées (compétences, expériences, complémentarité, etc.);
- Plus-value des équipes étrangères.

#### **Méthodologie et faisabilité :**

- Qualité méthodologique et pertinence des technologies envisagées;
- Adéquation et justification du calendrier proposé au regard des objectifs du projet;
- 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 et pour la santé publique;
- Caractéristiques innovantes.

### **5.2.4. Avis d'opportunité**

A partir du classement proposé par le comité scientifique d'évaluation, le *Ministère de la Santé et de la Prévention* se prononce à travers un avis en opportunité, principalement sur les projets qui impliquent des équipes étrangères au regard de la plus-value de ces équipes dans les projets.

### 5.2.5 Décision finale

Les résultats de l'évaluation seront envoyés par e-mail aux coordonnateurs des projets. Pour les projets sélectionnés, l'IReSP enverra une lettre au coordonnateur du projet ainsi qu'au représentant légal de l'établissement bénéficiaire du financement.

La liste des projets sélectionnés sera publiée sur le site internet de l'IReSP.

En outre, l'IReSP se réserve le droit de publier sur son site internet les résumés des projets soumis, financés.

## 6. Équipes, coordonnateurs, organismes gestionnaires, et engagements

### 6.1. Coordonnateur scientifique du projet

**L'équipe coordinatrice du projet sera l'équipe n°1 et son organisme gestionnaire devra être français et avoir un statut éligible au financement (voir 6.3).**

Pour chaque projet soumis, un coordonnateur scientifique est désigné. Il est une personne physique, responsable principal de la réalisation scientifique du projet et l'interlocuteur auprès de l'IReSP. **Il revient au coordonnateur du projet, et seulement à lui, de déposer le dossier de candidature en son nom.** Le coordonnateur scientifique doit consacrer au minimum 10% de son temps de recherche sur le projet.

En tant que responsable principal du projet, le coordonnateur sera désigné dans l'acte attributif d'aide (la convention de subvention de financement) dans le cas où son projet serait financé. En plus de son rôle scientifique et technique, il sera responsable de:

- La mise en place des modalités de collaboration entre les équipes participantes.
- La production des documents requis (rapports d'étape, rapports intermédiaires et finaux, fiches de synthèse, bilans scientifiques et financiers, etc.), de la tenue des réunions, de l'avancement et de la communication des résultats.

Un **seul et unique** coordonnateur scientifique est référent pour le projet soumis. Il ne doit pas être membre du comité scientifique international ni du comité scientifique d'évaluation de l'appel à projets. Le coordonnateur scientifique du projet **doit résider en France**, être titulaire d'un doctorat de recherche<sup>6</sup>, et avoir une activité de recherche.

**De plus**, le coordonnateur scientifique du projet devra obligatoirement être:

- soit un personnel permanent (statutaire de la fonction publique ou en contrat à durée indéterminée);
- soit en contrat à durée déterminée, si son contrat couvre la totalité de la durée du projet dans l'une des structures éligibles (voir 6.3);
- soit fournir, lors du dépôt de la candidature, une promesse d'embauche (offre d'emploi ferme) rédigée par l'employeur couvrant toute la durée du projet.

Les titulaires de chaires et les post-doctorants peuvent être coordonnateurs du projet. Un doctorant, un chercheur émérite ou retraité ne peut pas être coordonnateur du projet. L'équipe coordinatrice pourra s'associer avec des équipes partenaires.

### 6.2. Équipes partenaires

Le nombre d'équipes partenaires (équipe coordinatrice comprise) participant au projet, **demandant du financement ou non**, est limité à 10. Le nombre de personnes impliquées dans chaque équipe n'est pas limité. Chaque équipe partenaire du projet devra nommer un responsable scientifique. Son organisme gestionnaire devra être éligible à l'un des statuts décrits ci-après (voir 6.3).

---

<sup>6</sup> Les titulaires d'un diplôme d'état de docteur en médecine ou en pharmacie ayant une activité de recherche et résidant en France peuvent aussi être coordonnateurs.

Le consortium de recherche veillera à bien renseigner dans le dossier de candidature et l'annexe financière l'ensemble des équipes partenaires impliquées dans le projet, **demandant ou non un financement**, ainsi que leur composition.

Concernant la participation des équipes étrangères, nous attirons votre attention sur le fait que le comité scientifique d'évaluation lors de son évaluation, puis le *Ministère de la Santé et de la Prévention* lors de son avis d'opportunité, regarderont attentivement la plus-value apportée par ces équipes.

#### *Distinction entre équipes partenaires et prestataires*

- **L'équipe partenaire** doit être impliquée dans la construction et l'élaboration du projet de recherche. A ce titre, elle peut recevoir et disposer plus facilement des crédits du projet. Cependant elle devra s'assurer de la réalisation des objectifs fixés, de sorte que si ces derniers ne sont pas atteints elle pourrait être engagée dans le remboursement total ou partiel de la somme versée.
- Le **prestataire** est sollicité pour une tâche spécifique et ponctuelle dans le projet, qui doit être justifiée dans le dossier de candidature (dossier de candidature et annexe budgétaire). L'organisme gestionnaire doit veiller, le cas échéant, à respecter les règles des marchés publics conformément aux statuts de son établissement. Le prestataire ne peut être tenu responsable de la non-atteinte des objectifs dans son ensemble; il est toutefois tenu à une obligation de résultat s'agissant de la tâche spécifique pour laquelle il a été sollicité.

### 6.3. Organismes gestionnaires

Pour chaque projet déposé, les équipes impliquées désigneront leur organisme gestionnaire, qu'il soit bénéficiaire ou non des financements. Les organismes gestionnaires du coordonnateur scientifique et des équipes partenaires devront **impérativement s'inscrire dans les conditions suivantes**:

<b>Statut légal</b> (au vu des statuts déposés ou textes fondateurs)	<b>Coordonnateur</b> Organisme <b>finançable</b>	<b>Equipes</b> <b>partenaires:</b> Organisme finançable	<b>Equipes</b> <b>partenaires:</b> Organismes ne demandant pas de financement
Etablissements 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	OUI	OUI
Groupements d'intérêt public ayant une mission de recherche	OUI	OUI	OUI
Etablissements publics non Français			
Équipes étrangères (voir conditions ci-dessous)	NON	OUI*	OUI
Etablissements privés			
Établissements privés de santé <b>à but non lucratif</b> ayant une mission de recherche	OUI	OUI	OUI
Fondations de recherche (ayant une mission de recherche inscrite dans leurs statuts)	OUI	OUI	OUI
Fondations reconnues d'utilité publique (Institut Pasteur, Institut Curie, etc.)	OUI	OUI	OUI

Fondation de coopération scientifique (IHU, etc.)	OUI	OUI	OUI
Autres fondations	NON	OUI	OUI
Associations (voir remarque ci-dessous)	NON	OUI**	OUI
Organisations internationales postulant pour le compte d'équipes de recherche implantées en France	NON	OUI	OUI
Professionnels de santé exerçant libéraux (voir remarque ci-dessous)	NON	NON	OUI

*\*Les collaborations internationales sont encouragées. Cependant, pour être éligibles à un financement, les équipes étrangères doivent être associées à une équipe française et ne peuvent pas être l'équipe coordinatrice. Elles seront financées à hauteur maximum de 35% du montant total du financement et assimilés à des établissements de droit privé pour les règles financières de l'appel.*

**\*\*Toutes les associations demandant un financement** devront fournir dans le dossier de candidature leurs **statuts, les comptes de résultats du dernier exercice clos, l'organigramme et une attestation bancaire de capacité financière datant de moins de 3 mois**. L'ensemble de ces documents seront étudiés afin de valider l'éligibilité administrative du projet.

Pour chaque projet, le financement sera versé à une structure qui sera chargée de distribuer les fonds aux autres structures au profit des équipes participant 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 : Partenaire de droit privé et professionnels de santé

- Un **partenaire de droit privé éligible** peut recevoir une aide financière uniquement **dans la limite de 80%** du budget complet demandé pour le projet.
- Les professionnels de santé exerçant en libéral ne sont pas directement éligibles à des financements. Toutefois deux possibilités existent:
  - Le financement en tant que prestataires (voir remarque point 6.2);
  - L'affiliation des professionnels de santé libéraux à une structure éligible au financement (voir tableau ci-dessus).

## 6.4. Engagements

Les participants au projet devront s'engager à respecter les règles d'attribution en signant les engagements figurant dans le dossier de candidature.

**Pour l'équipe du coordonnateur du projet**, les signatures (éventuellement électroniques) du coordonnateur du projet, du directeur de laboratoire de rattachement auquel il appartient (ou du directeur de sa structure) et du représentant légal de son organisme gestionnaire sont impératives.

**Pour les équipes partenaires du projet demandant un financement**, seules les signatures (éventuellement électroniques) du responsable de l'équipe et du représentant légal de leur organisme gestionnaire sont exigées.

Les équipes partenaires ne demandant pas de financement font signer uniquement le responsable de l'équipe.

## 7. Règles financières de l'appel et livrables

Il est conseillé de lire attentivement les recommandations ci-dessous pour établir le budget, et il est impératif de remplir correctement l'annexe budgétaire.

Le financement octroyé dans le cadre de l'appel peut couvrir tout ou partie du budget du projet. Il est demandé à chaque équipe de s'adresser à son organisme gestionnaire afin de s'assurer de la cohérence du montage financier avant le dépôt du dossier.

Le représentant légal de l'organisme gestionnaire de chaque équipe demandant un financement ou non **doit signer l'annexe budgétaire** de la demande.

### 7.1. Recommandations générales pour établir l'annexe budgétaire

Dans l'annexe budgétaire (format Excel), **seules les cellules de couleur bleue sont à remplir.**

Tous les montants financiers devront être renseignés en euros et hors taxes (HT) majorés, le cas échéant, de la TVA non récupérable. Il est demandé de remplir cette annexe budgétaire en arrondissant les montants demandés à l'euro près.

L'annexe budgétaire comprend plusieurs feuilles:

1. **Notice:** explicite les différents postes de dépenses à renseigner dans les onglets, merci d'en prendre connaissance.
2. **Feuilles « Équipe » (de « A- Équipe 1 » à « J-Équipe 10 »):** toutes les équipes, y compris celles ne demandant pas de financement, doivent renseigner l'onglet qui leur correspond.
3. **Feuille « K – Répartition annuelle »:** Il convient de répartir l'aide demandée par tranche annuelle pour la réalisation du projet. Cette répartition se fait par année civile.
4. **Feuille « L - Fiche de synthèse »:** cet onglet est **rempli automatiquement** à partir des données fournies dans les autres onglets. Merci de ne pas le modifier.

Remarque:

- Afin de garantir l'intégrité de l'ensemble des données calculées automatiquement, ni la structure du fichier (aucune suppression ou ajout d'onglets), ni le nom des onglets ne doivent être modifiés. **Toute demande de modification du fichier Excel devra donc faire l'objet d'une demande à l'IReSP** (par exemple: lignes supplémentaires pour du personnel CDI ou CDD, etc.);
- L'équipe du coordonnateur doit être identifiée comme l'équipe n°1;
- La numérotation des équipes doit être identique entre l'annexe budgétaire (Excel) et le formulaire de candidature (Word).

### 7.2. Dispositions générales pour le financement

Les coûts imputables au projet de recherche doivent être strictement rattachés à sa réalisation, ce qui **exclut notamment toute marge bénéficiaire**. Le co-financement des projets est autorisé, il intervient en complément d'un financement obtenu par ailleurs. Toutefois le financement alloué ici ne pourra pas couvrir des dépenses financées par ailleurs.

Les dépenses prises en compte dans le budget demandé ne peuvent correspondre qu'à des dépenses postérieures à la date de démarrage du projet et à effectuer avant la date de fin du projet.

L'organisme gestionnaire pourra prélever des frais généraux, comme prévu à l'annexe financière, à concurrence de 13% du montant des dépenses éligibles, calculés hors frais généraux.

Pour estimer le budget total, il faudra tenir compte des dépenses liées aux personnes permanentes impliquées dans le projet mais également des dépenses liées au futur recrutement de personnels de recherche.

Les achats d'équipements, les frais de transport et d'hébergements, les frais d'externalisation de prestation et les frais de gestion doivent être également comptabilisés. L'achat de matériel informatique et de logiciels n'est admis que s'il est indispensable à la réalisation du projet et son utilisation précisément justifiée dans la description scientifique du Projet mettant en exergue ses propriétés propres. L'aide accordée n'a pas pour objet d'équiper en bureautique

standard les personnels affectés au projet. L'IRESP se réserve le droit ne de pas donner suite à la demande si elle n'est pas suffisamment argumentée.

Le coordonnateur doit se reporter à la section 2 pour connaître les montants minimum et maximum de financement selon la modalité de soutien.

### **7.2.1. Dépense de personnels**

**Les demandes de financement de personnels ne peuvent pas dépasser 85% du montant total du projet.**

**Les fonctions support et administratives ne peuvent pas faire l'objet d'une demande d'aide**, pas plus que les dépenses qui seraient attachés à ces fonctions (des équipements pour la bureautique, mission, etc.). Toutefois des profils scientifiques tels que ceux de *grant officers* ou *lab managers* sont éligibles.

Le financement de stagiaires, masters, doctorants et post-doctorants est autorisé. Les doctorants et post-doctorants doivent être indiqués:

- dans le « Personnel temporaire (CDD) dont le financement est demandé (a2)(1) » si l'établissement est de droit public, ou ;
- dans le « Personnel en CDD dont le financement est demandé (a2)(2) » si l'établissement est de droit privé (par exemple, fondation de recherche).

Les stages faisant l'objet d'une gratification doivent être comptabilisés dans les dépenses liées à « achat de petits matériels, consommables, fonctionnement ». Le nombre de stagiaires et leur identité dans le cas où elle serait connue doivent être indiqués dans l'argumentaire (h) dans la partie « Détail des dépenses d'achat de petits matériels, consommables et fonctionnement ».

Une équipe française ne peut pas financer de CDD (post-doctorants, doctorants, etc.) ou de stagiaires travaillant dans des laboratoires à l'étranger, sauf si ce séjour à l'étranger n'excède pas un tiers de la durée totale du projet.

Pour le financement des personnes morales de droit privé éligibles : le financement des organismes de droit privé (Section 6.3) sera accordé dans la limite de 80% du coût global du projet. Aussi, chaque organisme de droit privé devra démontrer qu'il peut assumer 20% du coût total du projet de recherche sur ses ressources propres, faute de quoi son projet de recherche ne pourra être retenu.

### **7.2.2. Versement de la subvention**

L'organisme gestionnaire de l'IRESP est l'Inserm. L'Inserm sera référent pour la mise en place des actes attributifs d'aide, du versement de la subvention, du suivi administratif et financier des projets. Les versements sont effectués par l'Inserm à l'organisme gestionnaire du coordonnateur scientifique.

Les coordinateurs scientifiques pourront être contactés par l'IRESP ou l'Inserm et invités à mettre à jour ou à compléter les documents nécessaires à l'attribution du financement:

- le budget détaillé;
- les engagements du représentant légal de la structure coordinatrice bénéficiaire du financement ;
- les documents complémentaires exigés pour le financement des organismes privés à but non lucratif (copie signée des statuts à jour, copie de la publication au Journal Officiel de la déclaration de constitution de l'organisme, rapport d'activité, liste des membres du conseil d'administration et du bureau, extrait du procès-verbal d'approbation des comptes de l'exercice clos précédent).

Le versement de la subvention s'effectue à la date de démarrage des projets déterminée par les coordonnateurs de projets. Cette date doit être fixée dans les six mois qui suivent l'annonce des résultats de l'appel à projet. Elle doit également être postérieure à l'établissement de l'acte attributif d'aide.

Dans la mesure où un même projet fait intervenir plusieurs équipes partenaires, des conventions de reversement seront à établir entre l'organisme gestionnaire du coordonnateur et les organismes gestionnaires des équipes partenaires bénéficiant d'un financement. Toute modification de l'annexe budgétaire après la notification de financement ou après la signature de la convention doit **faire l'objet d'une demande par mail à l'IReSP et à l'Inserm**.

A l'échéance de l'acte attributif d'aide, les sommes non dépensées devront être remboursées par le coordonnateur à l'Inserm.

## **8. Livrables de suivi de projets et valorisation**

### **8.1. Livrables de suivi de projets**

Le coordonnateur du projet financé a l'obligation de fournir plusieurs rapports scientifiques et financiers, dont un rapport d'étape à 6 mois, un rapport intermédiaire à mi-parcours et un rapport final selon la durée du projet (<https://iresp.net/financements/suivi-des-projets/>). Ces rapports incluent une partie scientifique visant à rendre compte des résultats de la recherche et comprenant un résumé; et une partie financière pour établir la liste des dépenses mandatées à date.

La liste des publications et de toute autre action de valorisation devra aussi être fournie.

L'ensemble des documents à fournir ainsi que leur date de remise seront précisés dans l'acte attributif d'aide.

### **8.2. Valorisation des publications scientifiques et diffusion des résultats**

Les partenaires s'engagent à mentionner le soutien de l'IReSP et du Ministère de la Santé et de la Prévention dans les publications et dans les communications concernant le projet.

Ils devront informer l'IReSP des publications et les lui adresser par mail (ou un lien d'accès) dans un délai de deux semaines suivant leur publication, même au-delà du terme de la convention de financement, et enregistrer les études et résultats selon des modalités précisées dans la convention de financement, en cohérence avec les engagements de l'IReSP en faveur de la science ouverte, la transparence et l'intégrité de la recherche.

L'IReSP, en qualité d'opérateur du programme, ne revendique pas de droits de propriété sur les résultats générés dans le cadre des projets soutenus. Les résultats issus de ces projets appartiennent, selon la réglementation en vigueur, soit aux chercheurs les ayant générés, soit à leurs établissements employeurs, soit aux établissements tutelles des équipes de recherche impliquées.

La rédaction d'un accord de consortium est fortement recommandée lorsque:

- Le montant total du financement est supérieur à 250 000 €;
- Plus de trois structures sont impliquées dans le projet.

La rédaction d'un accord de consortium est obligatoire dans le cas d'une collaboration internationale impliquant des équipes non françaises dans le projet.

L'IReSP laisse aux responsables scientifiques l'entière possibilité de publier, dans le respect des règles qui leurs sont applicables, des connaissances produites dans le cadre des projets faisant l'objet d'un soutien au titre d'un appel à projets. Dans le cadre de la mise en œuvre du 2ème plan national pour la Science Ouverte, l'organisme bénéficiaire de la subvention et le coordonnateur de projet s'engagent, en cas de financement, à :

- Déposer en priorité les articles scientifiques issus des projets de recherche financés dans des revues ou ouvrages en accès ouvert. À défaut, le bénéficiaire ainsi que les équipes participant à la réalisation du projet s'engagent à déposer dans une archive ouverte publique comme HAL. L'article 30 de la Loi pour une République Numérique fixe comme délai maximum d'embargo:
  - 6 mois pour les publications dans le domaine des sciences, de la technique et de la médecine (STM).

- 12 mois pour les publications dans le domaine des sciences humaines et sociales (SHS). La diffusion peut se faire sans délai ou dans un délai d'embargo plus court que ceux-ci-dessus si l'éditeur l'autorise.

En principe, la structure en charge de la coordination du projet est chargée de rédiger l'accord de consortium.

## 9. Recommandations générales pour la soumission électronique

Le dossier de candidature complet doit être soumis **en ligne au format électronique uniquement, avant la date limite**.

La demande finalisée doit contenir tous les éléments nécessaires à l'évaluation scientifique et technique du projet (dossier de candidature et annexe financière). La demande finalisée doit être soumise sous forme électronique uniquement (en ligne).

Les documents requis doivent être téléchargés sur la plateforme EVA3: <https://eva3-accueil.inserm.fr>.

### Instructions pour les candidats:

- **Créer/activer un compte EVA3:** pour vous connecter, utilisez votre adresse électronique de référence comme identifiant sur la page de connexion de la plateforme EVA3 (<https://www.eva3.inserm.fr>).
- Si vous n'êtes pas encore inscrit, créez votre compte.
- Si vous avez déjà un compte mais avez oublié votre mot de passe, cliquez sur "Mot de passe oublié ?" et suivez les instructions.

**Soumission des candidatures:** toutes les candidatures **doivent être soumises uniquement sous le nom et les coordonnées du coordonnateur**. Les candidatures soumises sous un autre nom/adresse électronique seront irrecevables.

### Dossier de candidature:

Une seule personne soumet le dossier de candidature. Si plusieurs chercheurs d'une même équipe soumettent une candidature, l'un des chercheurs doit être désigné comme contact.

Le candidat se connecte à son compte sur la plateforme EVA3, et:

1. Saisit les données demandées en ligne.
2. Télécharge les modèles de dossier de candidature (fichier scientifique Word et annexe financière Excel).
3. Soumet les documents requis **complétés et signés**.
4. Validation/soumission: la validation finale génère un email accusant réception et confirmant la soumission du dossier. **N.B.: après validation, vous ne pourrez plus revenir sur le contenu de votre dossier de candidature.**

## 10. Contact

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

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

Pour les aspects **administratifs et financiers**:

- IReSP: [iresp.daf@inserm.fr](mailto:iresp.daf@inserm.fr)

Pour les aspects **techniques**:

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