

## **Investissements d'Avenir**

# **Appel à Manifestations d'Intérêt Sélectif**

## **MALADIES RARES ACCELERER LA RECHERCHE ET L'INNOVATION GRACE AUX BASES DE DONNEES**

Date de clôture de l'AMI  
**22 avril 2021 à 11h (CET)**

Adresse de consultation de l'AMI

<http://anr.fr/PPRMR>



**GOVERNEMENT**

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

## **RESUME**

Suite à l'adoption du Plan national maladies rares 3 (PNMR3) dont l'ambition est de favoriser l'accès au diagnostic, d'améliorer les parcours de santé, et de promouvoir la recherche et l'innovation thérapeutique pour les maladies rares (MR), le Gouvernement, par l'entremise du Secrétariat général pour l'investissement (SGPI), a décidé de mettre en place un Programme prioritaire de recherche (PPR) sur les MR doté de 20 M€ sur dix ans.

Dans le domaine des MR, les difficultés rencontrées sur les plans du diagnostic, de la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents, de leur prise en charge et de leur traitement sont liées en partie à l'incapacité à collecter suffisamment de données pertinentes et de qualité, à les apparier, à les analyser et à les échanger au niveau national, européen et international.

L'un des objectifs du PPR sur les maladies rares est donc de favoriser le développement de projets de recherche ambitieux permettant des avancées scientifiques importantes pour améliorer le diagnostic ou le traitement des maladies rares, en s'appuyant sur la création de bases de données de qualité, accessibles, interopérables et réutilisables pour les maladies rares (données dites « FAIR »).

Pour maximiser l'impact de cette mesure, une structuration et un codage des données selon les standards européens et internationaux sont nécessaires pour faciliter l'échange de données, d'une part au sein et entre les filières, et d'autre part avec tous les acteurs nationaux impliqués dans la recherche sur les MR ainsi qu'avec les ERNs au niveau européen.

Cette action s'appuiera donc au plan national sur l'infrastructure France Cohortes coordonnée par l'INSERM qui hébergera les bases de données des projets sélectionnés et sur la cohorte nationale RaDiCo (*Rare Disease Cohorts*) dédiée aux maladies rares, qui est étroitement associée à France Cohortes.

Cet appel à manifestations d'intérêt sélectif mobilisera des consortia regroupant cliniciens et/ou biologistes médicaux travaillant en lien étroit avec un/des CRMR, FSMR et ERN, et une ou plusieurs équipes de recherche.

Chaque projet pourra être financés à hauteur de 1,4 M€ maximum sur une durée maximale de 6 ans.

## **MOTS-CLES**

Mots clés associés : maladies rares, bases de données, FAIR, épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, traitement, EPST, CRMR, FSMR, ERN, France Cohortes

## DATES IMPORTANTES

### CLOTURE DE L'APPEL A MANIFESTATIONS D'INTÉRÊT

Les éléments du dossier de soumission (voir § 5 « Modalités de soumission ») doivent être déposés sous forme électronique, y compris les documents signés par le responsable légal de chacun des partenaires, impérativement avant le :

**22 AVRIL 2021 A 11H (HEURE DE PARIS)**

sur le site :

<https://investissementsdavenir.agencerecherche.fr/ppr-maladies-rares>

Les personnes habilitées à représenter l'Etablissement coordonnateur et les Etablissements partenaires du projet devront signer une lettre d'engagement qui confirmera notamment les apports (financiers, humains, locaux...) sur la durée du projet

## CONTACTS

[ppr-maladiesrares@anr.fr](mailto:ppr-maladiesrares@anr.fr)

**CHARGE DE PROJET SCIENTIFIQUE : FEDERICA DE MARCO**

**RESPONSABLE DE PROGRAMME : VIRGINIE JOULIN**

Il est nécessaire de lire attentivement l'ensemble du présent document et les instructions disponibles sur le site de soumission des dossiers :

<https://investissementsdavenir.agencerecherche.fr/ppr-maladies-rares>

Pour toute question : [ppr-maladiesrares@anr.fr](mailto:ppr-maladiesrares@anr.fr)

## SOMMAIRE

<b>1. Contexte et objectifs de l'appel à manifestations d'intérêt.....</b>	<b>5</b>
1.1. Contexte .....	5
1.2. Objectifs de l'AMI SELECTIF .....	7
<b>2. Projets attendus.....</b>	<b>7</b>
2.1. Principales caractéristiques des projets.....	7
2.2. Actions éligibles au financement .....	9
2.3. Portage scientifique des projets.....	10
2.4. Partenariats.....	10
<b>3. Examen des projets proposés .....</b>	<b>11</b>
3.1. Procédure de sélection.....	11
3.2. Critères de recevabilité .....	12
3.3. Critères d'évaluation.....	12
<b>4. Dispositions générales pour le financement .....</b>	<b>13</b>
4.1. Financement .....	13
4.2. Accords de consortium.....	14
4.3. Science ouverte .....	14
<b>5. Modalités de soumission .....</b>	<b>14</b>
5.1. Contenu du dossier de soumission.....	14
5.2. Procédure de soumission .....	15
5.3. Conseils pour la soumission .....	15

## **1. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'APPEL A MANIFESTATIONS D'INTERET**

### **1.1. CONTEXTE**

Les maladies rares (MR) sont des pathologies chroniques handicapantes et trop souvent mortelles qui affectent chacune moins d'une personne sur 2000. On estime qu'il existe 6000 à 8000 MR différentes et qu'elles affectent 6 à 8 % de la population générale en France et en Europe. Face au défi que représentent ces maladies, de nombreuses initiatives ont été prises au niveau national et international. Au plan européen, une recommandation du Conseil européen pour une action en faveur des MR a été adoptée dès 2009<sup>1</sup>. Cette recommandation qui favorise la mise en place de plans nationaux sur les MR dans les Etats Membres a permis le développement de multiples initiatives au plan européen, dont le lancement de nombreuses actions de recherche au sein des PCRD successifs, le lancement d'une action conjointe sur les MR (*RD action*), la création des réseaux européens de référence (ERN) regroupant des centres de soins MR pour la prise en charge transfrontalière en accord avec la directive 2011/24/EU<sup>2</sup>, et plus récemment, la création du programme européen conjoint « *EJP on Rare Diseases* » qui vise à coordonner la recherche sur les MR au plan européen. Cette coordination est assurée par l'INSERM depuis janvier 2019. L'un des piliers de ce programme a pour objectif de créer un accès coordonné aux données et services sur les maladies rares en Europe pour accélérer la recherche.

En France, l'Etat a de son côté adopté trois plans nationaux depuis 2004. Les deux premiers plans, de 2005-2008 puis de 2011-2016, ont contribué à l'excellence nationale dans les soins comme en recherche et donné à la France un rôle de leader européen. La structuration en centres de référence (CRMR) et de compétence (CCMR), puis en filières (FSMR), qui ont servi de précurseurs aux réseaux de référence européens, les ERN, a permis d'organiser l'accès aux soins et à l'expertise. Elle a stimulé la collecte des données cliniques et biologiques indispensables à la prise en charge des patients, et encouragé le développement de la prévention et de la recherche. Ces plans ont aussi rapproché les associations de malades et les acteurs du soin et de la recherche.

Le 3<sup>ème</sup> Plan National Maladies Rares (PNMR3) « Partager l'innovation, un diagnostic et un traitement pour chacun » adopté le 4 juillet 2018 est très ambitieux. Il vise à ce que toutes les personnes souffrant de MR aient reçu un diagnostic précis un an après la première consultation médicale spécialisée et puissent bénéficier des soins et traitements disponibles, conformément aux objectifs du consortium international de recherche sur les maladies rares IRDiRC<sup>3</sup>. Ainsi, les seuls malades sans diagnostic précis au plus tard un an après la première consultation d'un spécialiste devraient être des patients pour lesquels l'état de l'art scientifique

---

<sup>1</sup>Recommandation du conseil européen 2009/C 151/02 : <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF>

<sup>2</sup> Cross-boarder Health Care directive  
<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:088:0045:0065:EN:PDF>

<sup>3</sup> IRDiRC International Rare Disease Research Consortium  
<http://www.irdirc.org/irdirc-goals-2017-2027-new-rare-disease-research-goals-for-the-next-decade/>

## Accélérer la recherche et l'innovation sur les maladies rares grâce aux bases de données

et technique ne permet pas encore d'aboutir. Tous ces malades en impasse diagnostique devraient entrer dans un programme global coordonné de diagnostic et de recherche.

La recherche est l'un des leviers clés qu'il convient de mobiliser pour relever l'ambition du PNMR3. **C'est la raison pour laquelle l'Etat a décidé de mettre en place un programme prioritaire de recherche (PPR) sur les MR doté de 20 M€** pour permettre la mise en œuvre de deux mesures majeures du PNMR3 :

- mesure 3.2 : Accompagner la collection de données clinico-biologiques, de cohortes et de registres pour leur constitution, leur utilisation et leur valorisation.
- mesure 5.4 : Lancement d'un programme français de recherche sur les impasses diagnostiques en lien avec les initiatives européennes UDNI (*Undiagnosed Diseases Network International*) et Solve-RD.

**Le présent appel à manifestations d'intérêt est un appel sélectif. Il concerne la mise en œuvre de l'action 3.2 du PNMR3. Cette mesure vise à accélérer la recherche sur les MR en mettant en œuvre des programmes de recherche ambitieux s'appuyant sur le recueil et le partage de données sur les MR.**

Dans le domaine des MR, les difficultés rencontrées sur les plans du diagnostic, de la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents, de leur prise en charge et de leur traitement sont liées en partie à l'incapacité à collecter suffisamment de données pertinentes et de qualité, à les apparier, à les analyser et à les échanger au niveau national, européen et international.

Les données complexes de chaque patient doivent pouvoir être confrontées à un grand nombre de données multiples et hétérogènes, cliniques, biologiques et génétiques, émanant de patients présentant des maladies semblables. Or les bases de données maladies rares existantes sont très dispersées et hétérogènes.

Le financement de projets de recherche ambitieux sur les maladies rares s'appuyant sur la création de bases de données de qualité, *accessibles, interopérables et réutilisables* pour les maladies rares (données dites « FAIR ») représente donc un enjeu majeur pour accélérer la recherche sur les maladies rares et *in fine* améliorer le diagnostic et la prise en charge.

Pour maximiser l'impact de cette mesure, il est essentiel de limiter la dispersion de ces bases en favorisant une structuration et un codage des données selon les standards européens et internationaux, et en facilitant l'échange de données, d'une part au sein et entre les filières, et d'autre part avec tous les acteurs nationaux impliqués dans la recherche sur les MR ainsi qu'avec les ERNs au niveau européen.

Cette action s'appuiera donc :

- au plan national sur l'infrastructure France Cohortes coordonnée par l'INSERM qui hébergera les bases de données des projets sélectionnés et sur la cohorte nationale RaDiCo (*Rare Disease Cohorts*) dédiée aux maladies rares, qui est étroitement associée à France Cohortes ;
- au plan européen sur la plateforme d'échanges de données et de services de l'EJP RD (*European Joint Program for Rare Diseases*) en cours de construction.

## Accélérer la recherche et l'innovation sur les maladies rares grâce aux bases de données

### 1.2. OBJECTIFS DE L'AMI SELECTIF

L'objectif principal de cet AMI sélectif est de sélectionner les meilleurs projets de **recherche et d'innovation sur les MR s'appuyant sur la mise en place de bases de données** de qualité, accessibles, interopérables et réutilisables pour les maladies rares. Le second objectif est de permettre **l'organisation des données, ainsi que leur interopérabilité et leur échange sur le plan national, européen ou international, au travers de l'infrastructure France Cohortes.**

Cette action du PPR Maladies Rares bénéficiera d'une aide financière à hauteur de 16 M€ maximum. 10% maximum de cette somme pourra être consacré à l'hébergement des bases de données par France Cohortes.

## 2. PROJETS ATTENDUS

### 2.1. PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES PROJETS

Cet appel à manifestations d'intérêt sélectif couvre l'ensemble des maladies rares à l'exception des cancers rares.

Il permettra le financement de **projets de recherche innovants, intégrés et interdisciplinaires, pouvant aller de la recherche fondamentale à la recherche clinique, nécessitant la création d'une base de données ou l'extension d'une base de données existante.**

Chaque projet pourra être financé à hauteur de 1,4 M€ maximum sur une durée maximale de 6 ans.

Les projets soumis s'appuieront sur des *consortia* regroupant cliniciens et/ou biologistes médicaux travaillant en lien étroit avec un/des CRM, FSMR et ERN, et une ou plusieurs équipes de recherche.

Cette organisation devra permettre le développement de projets au sein de *consortia* pouvant inclure des scientifiques d'origines variées, des sciences du vivant aux sciences humaines et sociales en passant par les sciences mathématiques et informatiques.

Les dossiers devront inclure un projet scientifique ainsi que la création ou le développement d'une base de données indispensable à la réalisation du projet de recherche proposé.

#### 1. Projet scientifique

Les projets attendus devront être ambitieux et porter sur une maladie rare ou un groupe de maladies rares.

Chaque projet de recherche permettra des avancées scientifiques importantes afin d'améliorer le diagnostic ou le traitement des maladies rares. Il pourra notamment être proposé de répondre à un ou plusieurs des enjeux suivants concernant ces pathologies :

- identifier leur(s) bases génétiques ou leur(s) signatures moléculaires par approches

## Accélérer la recherche et l'innovation sur les maladies rares grâce aux bases de données

- multi-omics, (protéomiques, transcriptomiques, métabolomiques...),
- établir de nouvelles corrélations génotype/phénotype (clinique, imagerie, biologie, anatomopathologie),
- identifier de nouveaux biomarqueurs (qualité de vie, pronostic, suivi essais thérapeutiques...),
- préciser les mécanismes physiopathologiques dans des modèles *ex-vivo* et *in vivo* cellulaires et/ou animaux,
- identifier des facteurs de risque (prédisposants, aggravants, protecteurs...).

Le projet scientifique pourra prévoir la constitution d'une collection d'échantillons biologiques adossée à la base de données si cela est indispensable pour répondre aux questions posées. Ces collections devront être conformes aux procédures réglementaires en vigueur. Les échantillons devront être associés à un jeu minimal de données et accessibles à la communauté scientifique maladies rares pour une réutilisation éventuelle.

Les résultats obtenus pourront servir de levier pour répondre à des appels à projets de recherche français ou européens dans les domaines épidémiologiques, physiopathologiques, diagnostiques ou thérapeutiques, en s'appuyant sur la même base de données.

Ainsi, une attention particulière sera portée aux dossiers montrant un fort potentiel pour le développement d'études ancillaires à l'échelle nationale ou européenne grâce à la réutilisation partielle ou totale des données recueillies.

### 2. Base de données.

Il pourra être proposé de répondre à l'un ou plusieurs des enjeux suivants :

- créer *ex nihilo* une nouvelle base de données (collection de données cliniques, biologiques, anatomopathologiques, d'imagerie etc...),
- étendre sur le plan thématique ou géographique une base de données existante,
- compléter une base de données préexistante avec de nouveaux champs indispensables pour le développement du projet,
- assurer l'interopérabilité d'une base de données avec une ou plusieurs bases de données européennes, en priorité celles des ERN (« ERN registries »).

Il sera important de préciser la nature et la volumétrie de la base de données prévue ainsi que sa pertinence pour la réalisation du programme de recherche visé. La taille de cette base de données pourra être plus importante que celle requise par le projet lui-même si la validation d'hypothèses recueillies sur un plus petit nombre de patients requiert une cohorte plus vaste, ou si les résultats obtenus peuvent être appliqués à une cohorte plus large.

Les bases de données interopérables financées dans le cadre de cet AMI devront respecter les standards communs minimaux définis par le JRC (*Joint Research Center*) pour l'infrastructure européenne ERDRI (*European Rare Disease Registry Infrastructure*) en termes de structuration et de codage des données (format FHIR/HPO), et les standards utilisés pour la plateforme virtuelle de l'EJP RD. Elles feront usage de l'identifiant européen unique du patient EUPID.

Ces bases de données seront intégrées dans l'infrastructure France Cohortes qui assurera leur hébergement pérenne. Cette infrastructure apportera, en plus d'une solution d'hébergement,

## Accélérer la recherche et l'innovation sur les maladies rares grâce aux bases de données

la mise à disposition des données dans un cadre sécurisé conforme au RGPD et aux référentiels de sécurité du Système National des Données de Santé (SNDS). La description des services fournis par cette infrastructure est disponible en annexe. Les projets sélectionnés auront accès aux outils génériques développés par France Cohortes et RaDiCo. Un lien avec la plateforme d'échange de données et services de l'EJP RD sera également construit.

Les coûts structureaux nécessaires à la création et l'hébergement des nouvelles bases de données en termes d'infrastructure du système informatique et de réseaux seront couverts par France Cohortes et ne figureront pas dans la demande financière. Conformément à l'article 3.1, après sélection par le jury international, les projets lauréats, en lien avec France Cohortes, fourniront un complément de dossier technique et financier précisant les caractéristiques et le coût de création et de maintenance des bases de données envisagées.

Les coûts de collecte des données seront en revanche inclus dans la demande financière, de même que les développements numériques innovants non implémentés dans France Cohortes qui seraient nécessaires à la réalisation des projets, en particulier :

- i) les outils permettant d'accélérer l'identification et le recrutement de patients pouvant être inclus dans la base de données, y compris par extraction de données des systèmes d'information hospitaliers,
- ii) les outils permettant d'accélérer par des méthodes innovantes l'utilisation, le croisement et l'intégration des données recueillies (outils bio-informatiques et algorithmes).

Ces outils numériques devront être mutualisés au sein de France Cohortes Maladies Rares une fois leur développement terminé.

Si les projets lauréats incluent des bases de données déjà existantes, les porteurs s'engageront à rejoindre France Cohortes au cours du projet ou à définir des modalités d'interopérabilité et d'échanges de données avec France Cohortes, si elles disposent déjà d'un hébergement pérenne répondant aux standards requis de sécurité et de protection de données. Cet engagement sera évalué lors de l'évaluation à mi-parcours des projets.

### 2.2. ACTIONS ELIGIBLES AU FINANCEMENT

Sont éligibles au financement :

#### 1/ les actions relevant des projets de recherche :

Ces actions permettront une première exploitation des données collectées pour développer un projet de recherche ambitieux dans les domaines épidémiologiques, physiopathologiques, diagnostiques ou thérapeutiques. Seront éligibles les dépenses de fonctionnement, d'équipements, et de salaires nécessaires à la réalisation du projet scientifique. Si la constitution d'une collection biologique *ex nihilo* ou l'extension d'une collection biologique préexistante indispensable pour répondre aux questions posées dans le projet de recherche, elle pourra aussi être financée, à l'exclusion des coûts d'équipement.

#### 2/ les actions relatives à la création / l'extension d'une base de données et au développement d'outils numériques innovants pour les maladies rares :

## Accélérer la recherche et l'innovation sur les maladies rares grâce aux bases de données

L'hébergement étant assuré par France Cohortes, les frais relatifs aux infrastructures numériques et au développement d'outils communs aux bases de données de santé sont exclus de la demande financière. Les coûts de collecte des données (*via* le recrutement d'attachés de recherche clinique, par exemple) seront en revanche inclus dans la demande financière, de même que les coûts inhérents au développement d'outils numériques innovants, spécifiques des maladies rares.

### 2.3. PORTAGE SCIENTIFIQUE DES PROJETS

Les porteurs de projets devront être reconnus pour leurs travaux de recherche antérieurs. Ils devront démontrer leur capacité à faire travailler en synergie l'ensemble des acteurs du projet. La pertinence, la cohérence et la complémentarité des équipes ou réseaux d'équipes devront être recherchées.

Le projet proposé devra être mené en étroite interaction avec un ou plusieurs CRMR, FSMR ou ERN. L'implication directe du ou des CRMR, FSMR ou ERN devra être attestée par une lettre d'engagement du coordonnateur de ces entités précisant comment elles contribueront au projet.

La coordination d'un projet par 2 responsables scientifiques et techniques d'expertises complémentaires (chercheur fondamental et clinicien) est possible.

Le soutien des associations de patients concernées est un plus.

Une attention particulière sera apportée aux aspects de gouvernance, de propriété et de valorisation des données et aux questions juridiques et éthiques.

### 2.4. PARTENARIATS

Il est attendu que les projets qui seront financés dans le cadre de cet AMI mobilisent des *consortia* de recherche alliant des acteurs de la recherche clinique, des sciences du vivant, des sciences humaines et sociales, mathématiques et/ou informatiques. Cet AMI s'adresse donc, sans *a priori*, à des experts de toutes les communautés scientifiques en mesure de répondre aux questions posées.

A titre indicatif, conformément à la convention sur les programmes prioritaires de recherche signée entre l'Etat et l'Agence Nationale de la Recherche (ANR), **les subventions ne peuvent bénéficier qu'à des établissements d'enseignement supérieur et/ou de recherche** (dont les CHU).

Les établissements partenaires devront démontrer leur capacité à mobiliser des moyens pour la réalisation des projets.

Des partenariats avec les entreprises pourront être mis en place. Cependant, les entreprises participantes ne sont pas éligibles au financement. Pour chaque projet sélectionné à l'issue de la phase d'AMI, un seul partenaire désigné comme établissement coordonnateur

## **Accélérer la recherche et l'innovation sur les maladies rares grâce aux bases de données**

contractualisera avec l'ANR. Il aura la responsabilité de la gestion des financements et signera éventuellement avec ses établissements partenaires des conventions de reversement.

### **3. EXAMEN DES PROJETS PROPOSES**

#### **3.1. PROCEDURE DE SELECTION**

Les principales étapes de la procédure de sélection sont les suivantes :

- examen de la recevabilité des manifestations d'intérêt par l'ANR selon les critères explicités en § 3.2,
- évaluation et classement des projets par le jury, selon les critères explicités en § 3.3.,
- élaboration des avis par le jury,
- transmission de la liste des projets classés, accompagnée d'un rapport justifiant le classement proposé par le jury et, éventuellement, de recommandations ou de suggestions de rapprochement, au comité de pilotage pour examen,
- publication de la liste des projets proposés pour financement par le jury sur le site de l'appel à manifestations d'intérêt,
- envoi d'un avis synthétique du jury aux établissements coordonnateurs des manifestations d'intérêt non sélectionnées,
- proposition sous un mois par les lauréats et France Cohortes, d'un complément de dossier technique et financier précisant les caractéristiques et le coût de création et de la maintenance des bases de données envisagées,
- examen par les experts de l'ANR, du SGPI et du MESRI et dialogue sur le dossier complémentaire avec les lauréats et France Cohortes,
- proposition des moyens financiers attribués à chaque projet par le comité de pilotage,
- établissement de la liste des projets sélectionnés par décision du Premier ministre, sur proposition du comité de pilotage et après avis du SGPI, ainsi que des montants maximums attribués à chacun d'entre eux,
- contractualisation par l'ANR.

Les principaux acteurs de la procédure d'évaluation et de sélection des manifestations d'intérêt, et leurs rôles respectifs :

- le jury, composé de membres des communautés internationales de recherche, a pour mission d'évaluer et de classer les manifestations d'intérêt en prenant en compte des éventuelles expertises externes et de les répartir dans trois catégories : A (recommandées), B (acceptables), et C (rejetées).
- le comité de pilotage, présidé par la ministre de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation [ou son représentant], comprenant le directeur général de la recherche et de l'innovation ou son représentant, la directrice générale de l'enseignement supérieur et de l'insertion professionnelle ou son représentant, les directeurs généraux des ministères concernés par l'appel à manifestations d'intérêt, et auquel le président directeur général et le directeur chargé des investissements d'avenir de l'ANR, les représentants du SGPI et le président du jury assistent de droit, propose au Premier ministre, sur la base du rapport du jury, une liste de bénéficiaires et le montant du soutien recommandé pour chacun.

Les membres du jury d'évaluation ainsi que les experts externes sollicités s'engagent au respect des règles de déontologie et d'intégrité scientifique établies par l'ANR. La charte de déontologie de l'ANR est disponible sur son site internet (<https://anr.fr/fr/lanr-et-la>

## Accélérer la recherche et l'innovation sur les maladies rares grâce aux bases de données

recherche/engagements-et-valeurs/lintegrite-scientifique/). L'ANR s'assure du strict respect des règles de confidentialité, de l'absence de liens entre les membres du jury ou experts externes et les porteurs de projet, ainsi que de l'absence de conflits d'intérêts pour les membres de jury et experts externes. En cas de manquement dûment constaté, l'ANR se réserve le droit de prendre toute mesure qu'elle juge nécessaire pour y remédier. La composition du jury est affichée sur le site de publication de l'AMI à l'issue de la procédure de sélection.

### 3.2. CRITERES DE RECEVABILITE

#### IMPORTANT

Les dossiers ne satisfaisant pas aux critères de recevabilité ne seront pas soumis au jury et ne pourront en aucun cas faire l'objet d'un financement.

1°) Le dossier de soumission, comprenant le document scientifique et le document administratif et financier, doit être déposé sous forme numérique, au format demandé sur le site de soumission de l'ANR avant la date et l'heure de clôture de l'AMI indiquées en page 3. Les lettres d'engagement signées et scannées doivent être déposées sur le site de soumission de l'ANR avant la date et l'heure indiquée en page 3.

2°) Le document scientifique du projet doit impérativement suivre le modèle disponible sur le site internet de l'AMI et être déposé au format PDF non protégé.

3°) Le montant total de l'aide demandée par projet ne peut dépasser 1,4 M€ et la durée du projet 6 ans.

4°) L'établissement coordonnateur doit être un établissement français d'enseignement supérieur et/ou de recherche.

### 3.3. CRITERES D'EVALUATION

Le projet proposé doit s'inscrire pleinement dans le champ de l'AMI décrit dans la section 2 de ce document.

#### IMPORTANT

Les dossiers satisfaisant aux critères de recevabilité seront évalués selon les critères suivants.

1) Qualité et ambition scientifique :

- Pertinence de la proposition au regard du ou des objectifs visés
- Clarté des objectifs et des hypothèses de recherche
- Qualité des données préliminaires soutenant les hypothèses de recherche
- Caractère novateur, originalité, positionnement par rapport à l'état de l'art
- Capacité de la base de données à répondre aux enjeux du projet de recherche
- Pertinence de la méthodologie
- Potentiel de réutilisation de la base de données associée au programme de recherche
- Faisabilité en termes de recrutement du nombre de patients nécessaires
- Adéquation entre la nature et le volume de données et le projet proposé
- Faisabilité et disponibilité des outils nécessaires

## Accélérer la recherche et l'innovation sur les maladies rares grâce aux bases de données

- 2) Organisation et moyens mobilisés pour la réalisation du projet
  - Compétence, expertise et implication du responsable scientifique et technique et des partenaires
  - Clarté des objectifs et des hypothèses de recherche et plus-value au regard des objectifs généraux finalisés par l'amélioration de la prise en charge des maladies rares
  - Caractère novateur, originalité, positionnement par rapport à l'état de l'art
  - Pertinence de la méthodologie, gestion des risques scientifiques
  - Adéquation des moyens mis en œuvre et demandés aux objectifs du projet
  - Des indicateurs précoces (à 6 et 12 mois) et des dispositifs de suivi du projet scientifique et de la base de données sur lequel il s'appuie seront proposés pour pouvoir juger la mise en place du projet et mesurer la réalisation effective des objectifs.
- 3) Pertinence du consortium envisagé
  - Qualité et complémentarité du consortium scientifique
  - Implication des différents acteurs
  - Processus de collaboration envisagé
- 4) Impact et retombées du projet
  - Impact scientifique et sociétal
  - Stratégie de diffusion et de valorisation des résultats y compris promotion de la culture scientifique
  - Actions de transfert de technologie et d'innovation

## 4. DISPOSITIONS GENERALES POUR LE FINANCEMENT

### 4.1. FINANCEMENT

L'action financée au titre du Programme prioritaire de recherche sur les maladies rares présente un caractère exceptionnel et se distingue du financement récurrent des établissements universitaires ou de recherche.

Les financements alloués représentent des moyens supplémentaires destinés à des actions nouvelles. Ils pourront permettre le lancement de projets de recherche innovants, et financer, par exemple, l'achat d'équipements ainsi que des dépenses de personnel affectés spécifiquement à ces projets et de fonctionnement associé.

Les dépenses éligibles sont précisées dans le règlement financier relatif aux modalités d'attribution des aides. Le soutien financier sera apporté sous la forme d'une dotation, dont le décaissement est effectué par l'ANR pour l'établissement coordonnateur du projet, selon l'échéancier prévu dans la convention, sur la durée du projet. Ce soutien ne peut bénéficier qu'à des établissements d'enseignement supérieur et/ou de recherche, dotés de personnalité morale. Les établissements d'enseignement supérieur et de recherche à but lucratif et les entreprises pourront avoir le statut d'établissement partenaire, mais ne pourront pas bénéficier de financement au titre de cet AMI.

## Accélérer la recherche et l'innovation sur les maladies rares grâce aux bases de données

### 4.2. ACCORDS DE CONSORTIUM

Les projets financés conduits en partenariat devront établir un accord de consortium (dans les 12 mois suivant la contractualisation) précisant les droits et obligations de chaque établissement partenaire du projet. Cet accord précisera :

- la répartition de la dotation financière, des tâches et des livrables entre les différents partenaires, ainsi que les moyens humains et financiers mobilisés en propre par ces derniers,
- les modalités scientifiques, techniques et financières d'accès aux ressources partagées entre les partenaires,
- les modalités de valorisation des résultats obtenus à l'issue des recherches et de partage de leur propriété intellectuelle et industrielle.

Pour les projets incluant un ou des partenaire(s) industriels, l'accord de consortium devra démontrer que ce(s) partenaire(s) ne perçoit(ven)t pas d'aide indirecte.

### 4.3. SCIENCE OUVERTE

Dans le cadre de la contribution de l'ANR à la promotion et à la mise en œuvre d'une science ouverte, et en lien avec le plan national pour la science ouverte, l'établissement coordonnateur et ses partenaires devront s'engager, en cas de financement, à :

- 1°) déposer les publications scientifiques (texte intégral) issues du projet dans une archive ouverte, soit directement dans HAL, soit par l'intermédiaire d'une archive institutionnelle locale, dans les conditions de l'article 30 de la Loi « Pour une République numérique »,
- 2°) fournir, dans les 6 mois qui suivent le démarrage du projet, un plan de gestion des données (PGD) selon les modalités communiquées dans la convention attributive d'aide et le Règlement financier. Par ailleurs, l'ANR recommande de privilégier la publication dans des revues et ouvrages nativement en accès ouvert.

## 5. MODALITES DE SOUMISSION

### 5.1. CONTENU DU DOSSIER DE SOUMISSION

Le dossier de soumission devra comporter l'ensemble des éléments nécessaires à l'évaluation scientifique et technique du projet. Il devra être déposé avant la clôture de l'AMI, dont la date et l'heure sont indiquées page 3.

#### IMPORTANT

Aucun élément complémentaire ne pourra être accepté après la clôture de l'AMI dont la date et l'heure sont indiquées page 3.

Les documents devront être déposés sur le site de soumission dont l'adresse est mentionnée page 3. Afin d'accéder à ce service, il est indispensable d'obtenir au préalable l'ouverture d'un compte (identifiant et mot de passe). Pour obtenir ces éléments, il est recommandé de s'inscrire le plus tôt possible.

Le dossier de soumission complet est constitué de trois documents intégralement renseignés :

- le « document scientifique », d'une longueur maximum de 10 pages, rédigé en anglais, comprenant une description du projet envisagé, selon le format fourni, avec

## **Accélérer la recherche et l'innovation sur les maladies rares grâce aux bases de données**

en annexe le CV du ou des responsables scientifiques et techniques et la liste des publications scientifiques des 5 dernières années des chercheurs/équipes proposant le projet ;

- le « document administratif et financier », qui comprend la description administrative et budgétaire du projet ;
- les lettres d'engagement signées par les établissements partenaires.

Les éléments du dossier de soumission (document administratif et financier au format Excel / modèles de document scientifique et de lettre d'engagement au format Word) seront accessibles à partir de la page web de publication du présent AMI (voir adresse page 3).

### **5.2. PROCEDURE DE SOUMISSION**

**Les documents du dossier de soumission devront être transmis par le responsable scientifique et technique du projet :**

**SOUS FORME ÉLECTRONIQUE impérativement :**

- avant la date de clôture indiquée page 3 du présent AMI,
- sur le site web de soumission selon les recommandations en 5.1.

L'inscription préalable sur le site de soumission est nécessaire pour pouvoir soumettre un projet.

Seule la version électronique des documents de soumission présente sur le site de soumission à la clôture de l'AMI est prise en compte pour l'évaluation.

UN ACCUSÉ DE RÉCEPTION, sous forme électronique, sera envoyé au responsable scientifique et technique du projet lors du dépôt des documents.

NB : La signature des lettres d'engagement permet de certifier que les partenaires du projet sont d'accord pour soumettre le projet conformément aux conditions décrites dans le document administratif et financier ainsi que dans le document scientifique et ses éventuelles annexes.

### **5.3. CONSEILS POUR LA SOUMISSION**

Il est fortement conseillé :

- d'ouvrir un compte sur le site de soumission au plus tôt ;
- de ne pas attendre la date limite d'envoi des projets pour la saisie des données en ligne et le téléchargement des fichiers (attention : le respect de l'heure limite de soumission est impératif) ;
- de vérifier que les documents déposés dans les espaces dédiés des rubriques « documents de soumission » et « documents signés » sont complets et correspondent aux éléments attendus. Le dossier de soumission et le dépôt des documents signés ne pourront être validés par le responsable scientifique et technique que si l'ensemble des documents a été téléchargé ;
- de consulter régulièrement le site internet dédié au programme, à l'adresse indiquée page 1, qui comporte des informations actualisées concernant son déroulement ;
- de contacter, si besoin, les correspondants par courrier électronique, à l'adresse mentionnée page 3 du présent document.

## Accélérer la recherche et l'innovation sur les maladies rares grâce aux bases de données

### Annexe 1 - Services fournis par France Cohortes

Ces bases de données interopérables seront intégrées dans l'ensemble « France Cohortes Maladies Rares » dont l'hébergement pérenne sera assuré par l'infrastructure France Cohortes, Unité de Service de l'Inserm (et à terme de partenaires universitaires).

France Cohortes apporte notamment une solution d'hébergement et de mise à disposition des données dans un cadre sécurisé conforme aux préconisations du Système national des données de santé (SNDS). Cette infrastructure de haute technologie, hautement disponible et répondant à l'état de l'art relatif au règlement général de protection des données (RGPD), permet de garantir la sécurité des données de façon centralisée et offre de multiples services mutualisés et partagés allant de recrutement des volontaires et collecte multimodale des données à la mise à disposition et analyse décisionnelle des données. Les services suivants pourront être offerts :

#### 1. Services de collecte multimodale et multi-format des données

Les services de collecte multimodale des données offrent la possibilité de collecter les données de divers formats et de canaux multiples : questionnaires web, applications mobiles, objets connectés, lecteur automatique de documents, fichiers plats... Ils sont enrichis par diverses fonctionnalités métiers comme le suivi du recrutement des volontaires, des visites des patients, des relances, la gestion des consentements, des notifications et alertes, l'aide à la saisie des données, des contrôles automatiques de la cohérence et de la complétude des données, gestion de correction des anomalies, gestion collaborative des documents... Une formation pourra être apportée au personnel de l'étude pour aider à la mise en ligne et l'administration des questionnaires.

#### 2. Services de bulles sécurisées pour un accès sécurisé aux données

Les bulles sécurisées sont des postes de travail étanches, isolés d'internet et où toute sortie de données n'est possible qu'au moyen d'une procédure particulière qui garantit la traçabilité des traitements et des sorties. Leur rôle est d'offrir des services de traitement, d'appariement et d'exploration statistique des données dans un cadre de sécurité élevée. Elles seront dotées de divers logiciels statistiques et d'analyse de données (SAS, R, STATA...) permettant aux utilisateurs de prétraiter les données, les nettoyer, les enrichir, les appareiller avec d'autres sources de données externes (données fiscales, données du SNDS, données omiques, données géographiques, ...) et de réaliser des études statistiques.

#### 3. Services de stockage et d'enrichissement des données recueillies

Les données recueillies sont stockées dans des espaces dédiés et séparées physiquement par étude et par nature des données : données d'identité, données de santé, données de référence, données structurées et données non-structurées. Les gestionnaires de base de données y accèdent via des bulles sécurisées pour les mettre en qualité, les nettoyer, les enrichir avec de nouvelles variables ou les apparier avec d'autres données externes.

Une fois mises en qualité, épurées et enrichies, un numéro de version est attribué à ces données et elles sont historisées dans un entrepôt de données pour fournir un socle de données fiable pour l'analyse et le traitement statistique.

Ce service comporte un moteur de base de données (couramment appelé le Système de Gestion des Bases de Données) et un ensemble de logiciels applicatifs pour l'accès et manipulation des données.

## **Accélérer la recherche et l'innovation sur les maladies rares grâce aux bases de données**

### **4. Services d'analyse décisionnelle et d'exploration statistique des données**

Ce service rassemble un ensemble d'outils et de méthodes visant à analyser les données pour la recherche. Il permettra également via la solution de Business Intelligence (BI) mise en œuvre d'offrir et de construire des tableaux de bord de suivi et de pilotage des études (indicateurs de performance sur l'activité d'une étude comme le nombre de volontaires recrutés, taux de complétude des données ; répartition des études par institution, indicateurs sur les protocoles implémentés, etc.).

Cette solution de BI comprendra également des outils d'Intelligence Artificielle (IA) de type prédictifs qui décrivent par exemple le comportement d'un patient.

### **5. Services de mise à disposition des données à des chercheurs**

Les partenaires et les chercheurs peuvent demander une mise à leur disposition des données recueillies. Des échantillons de données sont alors préparés par les gestionnaires de base de données, anonymisés, tracés et rendus accessibles aux chercheurs soit via les bulles sécurisées du système d'information (SI) France Cohorte ou via tout autre environnement sécurisé et conforme au référentiel de sécurité SNDS après un contrôle de la conformité réglementaire des projets.

### **6. Services de support informatique**

Plusieurs briques logicielles transverses sont mises en place pour assurer le bon fonctionnement et la pérennité du SI France Cohortes. On y trouve :

- Brique « Administration » pour gérer, administrer et assurer la cohérence et l'intégrité du système,
- Brique « Supervision » pour la surveillance des applications et des équipements,
- Brique « Exploitation » pour maintenir le système en bonnes conditions opérationnelles,
- Brique « Sécurité » pour empêcher toute intrusion et utilisation frauduleuse du système
- Brique « SOC<sup>4</sup> » pour surveiller le système et d'identifier une éventuelle cyberattaque, intrusion, menace réelle ou malveillante.

### **7. Services d'assistance aux utilisateurs**

Le système d'information France Cohortes sera doté d'un centre d'assistance aux utilisateurs pour les accompagner dans la résolution des problèmes liés à l'utilisation des logiciels ou des composants techniques du SI France Cohortes (postes de travail, serveurs, réseaux, ...). Cette assistance est réalisée par une équipe dédiée et pilotée par le centre de service du DSI Inserm selon un workflow bien défini et qui se déroule de la façon suivante :

- L'utilisateur émet une demande d'assistance (incident, question, réclamation, etc.) via un logiciel dédié,
- Le centre de service analyse la demande, la qualifie et l'enregistre dans le logiciel d'assistance pour la tracer et suivre son traitement,
- Si le problème est connu et évident, une réponse est formalisée aux demandeurs et la demande est clôturée. Sinon, la demande est relayée, en fonction de son niveau de complexité, aux experts SI ou métiers.

L'intégration d'une base de données sur les maladies rares dans l'infrastructure France Cohortes permettra à l'équipe de recherche de bénéficier de tous ces services et de faciliter la pérennité des données au-delà du financement obtenu par cet appel d'offre.

---

<sup>4</sup> Security Operation Center ou centre opérationnel de sécurité en français

## **Accélérer la recherche et l'innovation sur les maladies rares grâce aux bases de données**

Néanmoins, il est à noter que France Cohortes :

- ne propose pas une biobanque pour la conservation, la gestion ou l'analyse des échantillons biologiques (un appui concernant la gestion de la base de données correspondant à ces échantillons pourra toutefois être fourni) ;
- ne dispose pas de personnel pour mettre en forme ou administrer les questionnaires, ou relancer individuellement les volontaires ;
- ne gère le stock des appareils prêtés aux volontaires ;
- ne propose pas d'outils pour fidéliser les volontaires.