

Madame la Préfète de la Région Grand Est
Monsieur le Président de la Région Grand Est
Monsieur le Président de la Collectivité
Européenne d'Alsace
Madame la Présidente de l'Eurométropole de
Strasbourg
Madame la Maire de Strasbourg

Michel DENEKEN
Président

Strasbourg, le 30 mai 2022

Michel de MATHELIN
Premier Vice-Président

Nicolas MATT
Vice-Président Patrimoine

Affaire suivie par
Alexia MARTIN
Tél. : (03) 68 85 08 43
alexia.martin@unistra.fr

Création d'un centre européen de recherche translationnelle en biomédecine de Strasbourg

Présentation du projet et demande de financement sur le fonds Recherche du Contrat Triennal 2021-2023

Secrétariat Vice-Présidence
Bât. La Présidence
20a rue Descartes

Adresse postale :
4 rue Blaise Pascal
CS 90032
F-87061 Strasbourg Cedex

Tél. : +33 (0)3 68 85 70 89
Fax : +33 (0)3 68 85 70 95
Martine.schneider@unistra.fr

www.unistra.fr

L'Université de Strasbourg est un acteur majeur du territoire, de par ses missions de formation, de recherche d'envergure internationale et à travers une politique scientifique innovante, qui privilégie les coopérations européennes. Avec 62 000 étudiants, 6000 personnels et une ambition renforcée de diffusion de la culture scientifique et technique, d'ouverture vers la cité et le monde socio-économique, elle a un impact territorial majeur.

Dans le cadre du Contrat Triennal 2021 – 2023, l'université a l'honneur de solliciter le financement du projet de Création d'un centre européen de recherche translationnelle en biomédecine de Strasbourg.

Implanté dans le bâtiment du Centre de Recherche en Biomédecine de Strasbourg (CRBS), qui regroupe actuellement 10 laboratoires de recherche ce centre accueillera :

- La plateforme médico-scientifique et intelligence artificielle de l'Institut PACIFIC (PACIFIC tranche 1),
- La tranche 2 de l'Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA tranche 2).

Ce projet développera une recherche translationnelle et interdisciplinaire, et soutiendra l'innovation dans la coordination des structures de soins et de recherche.

La création de ce «centre européen de recherche translationnelle en biomédecine de Strasbourg», unique par son périmètre, renforcera encore davantage l'impact vers le monde économique et la société sur le territoire et à l'échelle européenne, comme l'explique le projet détaillé ci-après.

1) Plateforme médico-scientifique et intelligence artificielle de l'Institut PACIFIC (PACIFIC tranche 1)

Les maladies autoimmunes sont des pathologies complexes qui surviennent lorsque les cellules du patient sont attaquées par son propre système immunitaire. Elles touchent près de 20 000 personnes en Alsace, >700 000 en France et plus de 7 millions en Europe. Ces maladies représentent un problème de santé publique majeur car elles sont la troisième cause de mortalité/morbidité après le cancer et les maladies cardiovasculaires. Pour une prise en charge efficace de ces pathologies souvent hétérogènes et complexes à diagnostiquer et à traiter, il est nécessaire de développer une approche multidisciplinaire et personnalisée pour chaque patient, autant sur le plan de la clinique que sur celui de la recherche. C'est pour développer cette approche innovante que des spécialistes de renommée mondiale du soin, de la recherche, de l'enseignement et de l'innovation ont lancé le projet **PACIFIC** (*PAtient-Centered Institute For Immune-mediated inflammatory diseases Care*, www.ihu-pacific.org), un institut de médecine de précision unique en Europe pour lutter contre les maladies auto-immunes et les maladies inflammatoires chroniques.

PACIFIC est un projet novateur à plusieurs titres: (1) il modifiera la prise en charge des patients qui passera de l'état actuel de médecine « en silo » très chronophage où le patient passe d'un spécialiste à un autre pour obtenir un diagnostic et un traitement, à un hôpital de jour intégré où le patient sera vu par tous les professionnels de santé simultanément; le tout intégrant une unité d'essai clinique dédiée, (2) il intégrera une recherche translationnelle de pointe avec un dispositif de stratification moléculaire des patients jamais mise en place auparavant à travers le monde, (3) il sera un centre intégré pour valorisation et le transfert de technologie en partenariat avec des industriels, (4) l'enseignement y sera transdisciplinaire et innovant en s'adressant aux candidats médecins, scientifiques et ingénieurs.

PACIFIC verra concrètement le jour par l'installation de son centre névralgique (**PACIFIC tranche 1**) au 6^{ème} et dernier étage du nouveau bâtiment du Centre de Recherche de Biomédecine de Strasbourg (CRBS). Il s'agira d'une plateforme médico-scientifique de haut-niveau utilisant des technologies émergentes en associant des médecins, des scientifiques et des informaticiens. Cette organisation interdisciplinaire permettra d'y développer des procédures et des outils innovants pour :

- la **stratification moléculaire des patients** : pour cela, des approches technologiques dites « multi-omiques » seront utilisées pour générer des profils moléculaires personnalisés qui apporteront les informations nécessaires aux cliniciens pour choisir le traitement le plus adapté et le plus efficace possible pour leurs patients. L'intégration opérationnelle des données sera faite par de l'intelligence artificielle et de l'apprentissage profond. L'identification des cibles et le développement de nouveaux médicaments seront effectués avec des big pharma/biotechs partenaires du projet.

- **l'e-santé** : des outils de télésurveillance (ex. activer un dispositif, planifier un examen médical, rappel de prise de médicaments, etc.) et de téléconsultations pour éviter aux patients de se rendre à l'hôpital et faciliter l'accès à des spécialistes seront également développés au sein de cette plateforme médico-scientifique.
- **l'éducation thérapeutique** : ces développements pédagogiques viseront à la fois les patients et les médecins et auront pour but de favoriser la diminution de l'utilisation des corticoïdes.

Cette plateforme aura une envergure européenne car elle est la maille Strasbourgeoise du Centre d'Inflammation du Grand-Est (un centre « hors les murs » entre Strasbourg, Nancy et Reims), et qu'elle se développera avec nos partenaires académiques et privés d'Allemagne (Freiburg), de Suisse (Bâle) et du Luxembourg, notamment dans le cadre du projet **CLINNOVA** (*Centre of Excellence in Digital Health and Personalised Medicine, Luxembourg – Grand Est – Baden-Württemberg*).

Pour la mise en place de la stratification moléculaire des patients, des instruments spécifiques de dernière génération seront acquis, et, associés aux instruments déjà disponibles, ils permettront de répondre aux exigences de qualité et de débit nécessaires au bon déroulement des analyses (spectromètre de masse, système d'automatisation d'analyses de protéines, robot de préparation d'échantillons).

Située au cœur du campus biomédical de l'hôpital civil, **PACIFIC tranche 1** marquera le point de départ d'un projet unique en Europe qui permettra de remodeler en profondeur les pratiques médicales, offrira une meilleure compréhension des maladies et favorisera une diminution des coûts des soins.

2) Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA tranche 2)

Les **maladies rares génétiques** représentent un enjeu majeur de santé publique et de recherche en raison notamment de leur nombre (>6000), de leur gravité, de l'errance diagnostique et du manque de thérapies curatives ciblées. Avec plus de 30 Millions d'européens concernés dont plus de 5 Millions de citoyens français, l'Etat, la communauté internationale et tout particulièrement la commission européenne, ont fortement soutenu les initiatives médicales et de recherche pour soigner ces malades. Sur le campus strasbourgeois, l'Institut de Génétique Médicale d'Alsace, IGMA tranche 1, implantée au RDC et au 1^{er} étage du CRBS, regroupe déjà les services cliniques de génétiques et ses centres de références du CHU et un laboratoire mixte dédiés à cette thématique. Le présent projet, **IGMA tranche 2**, vise à compléter l'IGMA tranche 1 en rassemblant les équipes de coordination et exécutives nationales et européennes chargées des projets scientifiques et translationnels portant sur les maladies rares et à forte valeur ajoutée européenne. La localisation de ses équipes au permettra d'avoir **une intégration complète et optimale des forces** en recherche sur la génétique médicale des

maladies rares : allant des patients, aux registres et cohortes en lien étroit avec les travaux scientifiques des laboratoires de recherches du CRBS (UNISTRA, INSERM, CNRS) et un retour vers la clinique avec les essais thérapeutiques. L'unicité de site permettra de meilleures interactions entre tous les acteurs, des mutualisations et une organisation plus fluide et efficace, notamment au niveau de la direction mais plus globalement aussi. Le projet IGMA tranche 2 est basé sur l'aménagement de bureaux destinés aux équipes de coordination et d'exécution des projets suivants (environ 25 **personnes**) :

1° Coordination de réseaux translationnels médico-scientifiques maladies rares (Grand-Est, National et Europe) et contribution au développement de la e-Health en Europe

- **Plateforme Grand-EST maladies rares** (CHUs de Strasbourg, Nancy et Reims), la coordination strasbourgeoise vise à étudier le parcours de soins des malades en Alsace (méthodologie développée au niveau européen) et à booster la recherche maladies rares sur les campus.
- **Filière de Santé Maladies Rares (FSMR) SENSGENE** : labellisée par le ministère de la Santé depuis 2014 l'équipe coordinatrice basée à Strasbourg anime la FSMR maladies rares sensorielles (15 Centres de référence et 60 centres de compétences) : organisation des soins, formation et recherche avec pilotage de consortiums au niveau des équipes françaises.
- **European Reference Network for Rare Eye Diseases ERN-EYE**, coordonné par les HUS, est un des 24 ERNs labellisés par la Commission européenne depuis 2017. L'ERN-EYE (avec 60 hôpitaux dans 24 états membres) développe des outils virtuels de santé **e-health** (Case Patient management System) afin que « *la connaissance voyage mais pas le malade dans une Europe sans frontières* ». Ces outils sont constamment améliorés et constituent un exemple (évolutif) régulièrement cité dans le cadre de la préparation de l'European Health Data Space. Les ERNs sont un moteur extrêmement dynamique de la recherche pour les maladies rares en Europe à la fois sur le plan organisationnel avec des *position papers* et exécutif scientifique (voir projet SeeMyLife ci-dessous).

2° Registres et Cohortes maladies rares : collecte, analyse et intelligence artificielle (IA)

Pour les maladies rares, les cohortes sont un outil inestimable pour établir des liens clinico-biologiques pour mieux connaître leur épidémiologie (identification de malades pour essais), leur progression (histoire naturelle) et établir des corrélations phénotype-génotype. Ces données de santé sont un terreau pour l'IA. Les outils, les approches réglementaires et éthiques, les modèles d'études et de collecte seront mutualisés dans l'**IGMA tranche 2** pour une performance accrue et des résultats scientifiques plus rapides avec une collecte pertinente des données qui représentent une attractivité pour les collaborations internationales académiques ou industrielles.

Plusieurs cohortes et registres seront établis et exploités scientifiquement à l'**IGMA**
tranche 2 :

- **REDgistry** : *A Core registry for Rare Eye Diseases: REDgistry*

L'ERN-EYE, financé par la CE (EU Health Programm), développe un registre européen pour les maladies rares de l'œil, basé sur une collecte systématique de données essentielles diagnostiques et génotypiques pour chaque malade consultant dans un centre de l'ERN-EYE (le data set comporte 16 éléments communs à tous les ERNs imposés par la *Joint Research Center* de la CE avec un set ERN-EYE d'éléments spécifiques développés autour des maladies rares de l'œil. Les aspects éthiques et réglementaires sont en cours de bouclage en mai 2022 pour une première inclusion prévue en septembre 2022 avec 5 Hôpitaux pilotes européens. D'autres data sets plus spécifiques avec un focus détaillé sur diverses pathologies (dystrophies héréditaires de la rétine ; aniridie, syndrome de Bardet-Biedl...) seront progressivement rajoutés (« plug in »).

- **RaReTIA : A new French Rare Eye Diseases Database (FREDD) for Retinitis Pigmentosa phenotype/genotype research: RaReTiA a pilot Artificial Intelligence project**

Ce projet pilote, financé par l'ANR, vise à partir des centres de la FSMR SENSEGENE, à collecter des images et des données génotypiques de malades atteints de dystrophies héréditaires de la rétine DRH (>300 gènes), pour les étudier avec des outils d'AI. Les objectifs sont : dépistage des DRH, évaluation des corrélations phénotype-génotype, analyses en bio-informatique intégrative, un transfert et une interopérabilité avec le registre **REDgistry** européen.

- **COBBALT : CO**horte **B**ardet-**B**iedl – **A**lström for **T**ranslational Research

Une cohorte de suivi de 10 ans de patients atteint de ciliopathies de type syndromes de Bardet-Biedl et d'Alström. Forts de notre expertise depuis 2002 sur ces syndromes et du suivi de nombreux malades aux HUS, la cohorte de suivi est nationale et à vocation à devenir européenne (« pluggée » dans **REDgistry**). Cette cohorte est étroitement liée aux projets de recherche sur les ciliopathies de l'UMRS_1112 qui participe de facto à plusieurs projets scientifiques européens (génomique, modélisations, biomarqueurs et organoïdes).

- **EPIGENRET** : *Multicenter, non-interventional study, describing patients with IRD in France*

Ce projet piloté par la FMSR SENSEGENE et les HUS, sous l'égide de NOVARTIS, est la pierre fondatrice de la collecte de données de DRH en France. L'interopérabilité avec les bases de données citées ci-dessus seront immédiates. Ce projet, démarré en novembre 2021, permettra très rapidement d'avoir des premières données épidémiologiques cliniques et génotypiques de la population française (analyse en 2023).

3° Relever le défi de la translation vers les malades - coordination et recherche sur outils de la recherche clinique autours des maladies rares

Dans le cadre de l'IGMA, plus de 20 projets de recherche clinique sont en cours (non détaillés ici) dont 6 essais thérapeutiques interventionnels industriels majoritairement internationaux. L'**ERN-EYE** recense tous les essais en cours et interagit aux niveaux organisationnels scientifiques comme membre du projet ERICA pour harmonisation de la recherche au niveau des ERNs.

L'**ERN-EYE** en collaboration étroite avec le laboratoire Dynamiques Européennes (anthropologie et de sociologie de Université de Strasbourg Pr David LeBreton) a été lauréat en 2021 de *European Joint Action Rare Diseases call* dédiés aux sciences humaines et sociales. Le projet **SEEMYLIFE** porte sur les approches holistiques mixtes pour objectiver la vie réelle des enfants atteints de maladies rares de l'œil. Il est basé sur un consortium de 6 pays membres de ERN-EYE (Allemagne, Pologne, Belgique, Italie, Lituanie, France) qui utilisera une approche mixte (quantitative et qualitative) destinée à évaluer l'impact de la malvoyance sur les enfants afin de générer des outils d'évaluation de qualité de vie notamment pour les essais cliniques ou le suivi en vie réelle de ces jeunes malades.

Nous pilotons aussi avec les laboratoires IGMA tranche 1, le projet pilote du Plan France Médecine Génomique, **DEFIDIAG** qui porte sur l'étude des différentes stratégies de séquençage haut débit du génome pour le diagnostic génétique des patients atteints de déficience intellectuelle (Promotion INSERM). Ce projet pilote a vocation à démontrer l'intérêt de l'usage d'une analyse génomique complète en première intention.

3) Déclinaison opérationnelle du projet

Le CRBS est un bâtiment qui a été livré en 2021, et contient 9 niveaux (6 niveaux + rez-de-chaussée + sous-sol + combles techniques). Le 6ème étage a été livré en plateau brut. Ce niveau à aménager et équiper d'appareils scientifiques, représente 1024 m² de surface dans œuvre (SDO), et accueille en sus une terrasse, les circulations verticales (escaliers et ascenseurs) et la verrière de l'atrium central.

Des travaux d'aménagement techniques et architecturaux permettront la création :

- Des bureaux et laboratoires pour Pacifc tranche 1,
- Des bureaux pour IGMA tranche 2,
- De locaux communs (salle de réunion, sanitaires, locaux techniques, circulations).

A cela s'ajoute l'acquisition d'équipements scientifiques pour PACIFIC tranche 1 (cf. ci-avant).

Le coût total de l'opération est estimé à 2 millions d'euros TTC (détail en annexe financière).

La notification prévisionnelle du marché de maîtrise d'œuvre est prévue en septembre 2022. La durée prévisionnelle de l'opération est estimée à 1,5 an. La mise en service du Centre européen de recherche translationnelle en biomédecine de Strasbourg aura lieu courant 2024.

L'opération sera réalisée sous la maîtrise d'ouvrage de l'Université de Strasbourg, et sous la conduite de la Direction du Patrimoine Immobilier.

Les services de l'université restent à votre disposition durant l'instruction de cette demande.
Je vous prie d'agréer mes salutations distinguées.

Michel DENEKEN

Président de l'Université de Strasbourg

ANNEXES :

5 publications clés des 5 dernières années pour le projet PACIFIC tranche 1

1. Carapito, R., Konantz, M., Paillard, C., Miao, Z., Pichot, A., Leduc, M. S., Yang, Y., Bergstrom, K. L., Mahoney, D.H., Shardy, D.L., Alsaleh, G., Naegely, L., Kolmer, A., Paul, N., Hanauer, A., Rolli, V., Müller, JS. Alghisi, E., Sauteur, L., Macquin, C., Morlon, A., Sebastia Sancho, C., Amati-Bonneau, P., Procaccio, V., Mosca-Boidron, AL., Marle, N., Osmani, N., Lefebvre, O., Goetz, J.G., Unal, S., Akarsu, N.A., Radosavljevic, M., Chenard, MP., Rialland, F., Grain, A., Béné, MC, Eveillard, M., Vincent, M., Guy, J., Faivre, L., Thauvin-Robinet, C., Thevenon, J., Myers, K., Fleming, MD, Shimamura, A., Bottollier-Lemallaz, E., Westhof, E., Lengerke, C., Isidor, B., **Bahram, S.** (2017) *SRP54* mutations cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond-like features. ***J Clin Invest.*** 127(11):4090-4103.
2. Domingo-Calap P, Schubert B, Joly M, Solis M, Untrau M, Carapito R, Georgel P, Caillard S, Fafi-Kremer S, Paul N, Kohlbacher O, González-Candelas F, **Bahram, S.** (2018) An unusually high substitution rate in transplant-associated BK polyomavirus in vivo is further concentrated in HLA-C-bound viral peptides. ***PLoS Pathog.*** 14(10):e1007368.
3. Castro, C.N., Rosenzweig, M., Carapito, R., Shahrooei, M., Konantz, M., Khan, A., Zhichao Miao, Z., Gross, M., Tranchant, T., Radosavljevic, M., Paul, N., Pitoiset, F., Hirschler, A., Nespola, B., Molitor, A., Rolli, V., Pichot, A., Faletti, L. A., Rinaldi, B., Friant, S., Carapito, C., Lengerke, C., Ziaee, V., Eyaid, W., Ehl, S., Alroqi, F., Parvaneh, N., **Bahram, S.** (2020) *NCKAP1L* defects lead to a novel syndrome combining immunodeficiency, lymphoproliferation and hyperinflammation. ***J. Exp. Med.*** 2020 Dec 7;217(12):e20192275.
4. Carapito R, Li R, Helms J, Carapito C, Gujja S, Rolli V, Guimaraes R, Malagon-Lopez J, Spinnhirny P, Lederle A, Mohseninia R, Hirschler A, Muller L, Bastard P, Gervais A, Zhang Q, Danion F, Ruch Y, Schenck M, Collange O, Chamaraux-Tran TN, Molitor A, Pichot A, Bernard A, Tahar O, Bibi-Triki S, Wu H, Paul N, Mayeur S, Larnicol A, Laumond G, Frappier J, Schmidt S, Hanauer A, Macquin C, Stemmelen T, Simons M, Mariette X, Hermine O, Fafi-Kremer S, Goichot B, Drenou B, Kuteifan K, Pottecher J, Mertes PM, Kailasan S, Aman MJ, Pin E, Nilsson P, Thomas A, Viari A, Sanlaville D, Schneider F, Sibilia J, Tharaux PL, Casanova JL, Hansmann Y, Lidar D, Radosavljevic M, Gulcher JR, Meziani F, Moog C, Chittenden TW, **Bahram, S.** (2022) Identification of driver genes for critical forms of COVID-19 in a deeply phenotyped young patient cohort. ***Sci Transl Med.*** 14(628):eabj7521. PMID: 34698500

5. Carapito R, Aouadi I, Verniquet M, Untrau M, Pichot A, Beaudrey T, Bassand X, Meyer S, Faucher L, Posson J, Morlon A, Kotova I, Delbos F, Walencik A, Aarnink A, Kennel A, Suberbielle C, Taupin JL, Matern BM, Spierings E, Congy-Jolivet N, Essaydi A, Perrin P, Blancher A, Charron D, Cereb N, Maumy-Bertrand M, Bertrand F, Garrigue V, Pernin V, Weekers L, Naesens M, Kamar N, Legendre C, Glotz D, Caillard S, Ladrière M, Giral M, Anglicheau D, Süsal C, **Bahram, S..** (2022) The MHC class I MICA gene is a histocompatibility antigen in kidney transplantation. **Nat Med.** doi: 10.1038/s41591-022-01725-2.PMID: 35288692

5 articles récents en relation avec des thématiques européennes IGMA tranche 2

1- Tumiene B, Graessner H, Mathijssen IM, Pereira AM, Schaefer F, Scarpa M, Blay JY, [Dollfus H](#), Hoogerbrugge N. **European Reference Networks: challenges and opportunities.** J Community Genet. 2021 Apr;12(2):217-229. PMID: 3373340

2- **POUR UNE EUROPE DE LA SANTÉ PRÉVENTION, GESTION DE CRISE, MULTILATÉRALISME**
XAVIER PRATS-MONNÉ, ISABELLE MARCHAIS, FRÉDÉRIC BIZARD, [HÉLÈNE DOLLFUS](#), SOFIA FERNANDES, RICCARDO PERISSICH, LOUIS PIZARRO CAMILLA RANDAZZO Rapport du Groupe Santé constitué par l'Institut Jacques Delors RAPPORT N°125 ■ DÉCEMBRE 2021

3- Black GC, Sergouniotis P, Sodi A, Leroy BP, Van Cauwenbergh C, Liskova P, Grønskov K, Klett A, Kohl S, Taurina G, Sukys M, Haer-Wigman L, Nowomiejska K, Marques JP, Leroux D, Cremers FPM, De Baere E, [Dollfus H](#); ERN-EYE study group. **The need for widely available genomic testing in rare eye diseases: an ERN-EYE position statement.** Orphanet J Rare Dis. 2021 Mar 20;16(1):142. PMID: 33743793

4. [Sergouniotis PI](#), [Maxime E](#), [Leroux D](#), [Olry A](#), [Thompson R](#), [Rath A](#), [Robinson PN](#), [Dollfus H](#); ERN-EYE Ontology Study Group. **An ontological foundation for ocular phenotypes and rare eye diseases.** Orphanet J Rare Dis. 2019 Jan 9;14(1):8. doi: 10.1186/s13023-018-0980-6. Erratum in: Orphanet J Rare Dis. 2019 Aug 15;14(1):200. PMID: 30626441

5. Binquet C, Lejeune C, Faivre L, Bouctot M, Asensio ML, Simon A, Deleuze JF, Boland A, Guillemain F, Seror V, Delmas C, Espérou H, Duffourd Y, Lyonnet S, Odent S, Heron D, Sanlaville D, Frebourg T, Gerard B, [Dollfus H](#). **Genome Sequencing for Genetics Diagnosis of Patients With Intellectual Disability: The DEFIDIAG Study.** Front Genet. 2022 Feb 1;12:766964. PMID: 35178068