

Appel à manifestation d'intérêt

Réseau d'ESR du site Champardennais

Intitulé du projet : *Détermination du risque infectieux au cours
des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques (SynoviOs-Site)*

Nom du porteur : *Dr Fany REFFUVEILLE*

Etablissements partenaires : *URCA, CHU-REIMS*

Année 2022

Le contexte

La trajectoire stratégique du réseau des établissements d'Enseignement Supérieur et de la Recherche champardennais (reseaeur-ca) pendant la durée du contrat de site est d'initier et mettre en œuvre des actions qui lui permettront de se développer et de rayonner sur son territoire.

Le présent appel à manifestation d'intérêt 2022 a pour objectif de permettre aux établissements du Réseau de faire connaître largement leurs projets conjoints en cours et/ou futurs à l'ensemble des membres locaux mais aussi de donner aux actions communes une visibilité aux échelons national et international.

Les projets identifiés via cet appel à manifestation d'intérêt alimenteront la cartographie des actions déjà existantes.

Au-delà des 4 axes prioritaires¹ du contrat de site (AEBB, SNI, Santé, SHS), pour cette 4ème campagne d'appel à manifestation d'intérêt, le reseaeur-ca a également pour ambition de donner une nouvelle impulsion aux projets soutenus dans la thématique « Science et Société » :

- Médiation scientifique
- Recherche participative

Modalités de dépôt de projet

1/ Qui peut candidater ?

Les membres du Réseau des établissements d'ESR champardennais et ses associés qui sont : Accustica ; AgroParisTech ; CentraleSupélec ; CESI - campus de Reims ; Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Reims ; Centre National des Arts du Cirque (CNAC) ; Conservatoire National des Arts et Métiers (CNAM) ; Centre Régional d'Education Physique (CREPS) ; Centre Régional des Œuvres Universitaires et scolaires (CROUS) de Reims ; EPF école d'ingénieurs - campus de Troyes ; École Supérieure d'Art et de Design (ESAD) de Reims ; École Spéciale des Travaux Publics du bâtiment et de l'industrie - campus de Troyes (ESTP) ; Institut Godinot ; Institut Régional du Travail Social (IRTS) de Champagne-Ardenne ; NEOMA Business School ; SciencesPo ; Université de Reims Champagne Ardenne (URCA) ; Université de Technologie de Troyes (UTT) ; Y Schools (Management, Tourisme, Design).

Pour plus de détail, vous pouvez consulter la page dédiée au reseaeur-ca sur le internet de l'URCA via le lien utile : <https://www.univ-reims.fr/reesr-ca/presentation-generale/presentation,21908,36482.html>

¹ Les 4 axes prioritaires du contrat de site champardennais : Agrosiences, Environnement, Biotechnologies et Bioéconomie (AEBB) ; Sciences du Numérique et de l'Ingénieur (SNI) ; Santé ; Sciences de l'Homme et de la Société (SHS)

2/ Les modalités de candidature et conditions d'éligibilité :

Le présent dossier AMI complété et détaillé financièrement est à renvoyer au plus tard le :

27 janvier 2022

à l'adresse électronique : reseauers.siteca@univ-reims.fr



IMPORTANT (1) Seuls les projets non financés auparavant par le reseauers-ca sont éligibles.



IMPORTANT (2) Le projet déposé doit rassembler au moins 2 partenaires du reseauers-ca.



IMPORTANT (3) Un même porteur de projet peut déposer plusieurs projets différents. Il devra donc déposer plusieurs dossiers de candidature distincts [1 projet = 1 dossier de candidature].



IMPORTANT (4) Le projet doit présenter un co-financement qui doit être au moins égal à 50 % du coût total du projet. La contribution financière de chaque partenaire impliqué dans le projet est obligatoire. Lors de l'élaboration du budget, chaque partenaire doit clairement indiquer l'apport financier de son établissement au projet déposé.



IMPORTANT (5) Le montant total de la subvention demandée par projet ne peut être supérieur à **15 000 €** excepté pour les projets relatifs à **l'organisation de manifestations** (ex : colloques, journées thématiques, workshop, etc.) pour lesquels le montant de la subvention est plafonné à **2 000 €**



IMPORTANT (6) Si votre projet est pluriannuel, il ne pourra être subventionné qu'à hauteur des pourcentages suivants :

- **70%** de la subvention demandée sur le budget 2022.
- **30%** de la subvention demandée sur le budget 2023.



IMPORTANT (7) La masse salariale ne peut pas faire l'objet d'une demande de subvention (à exclure donc les contrats doctoraux, contrats post-doctoraux).

PIECES JUSTIFICATIVES A FOURNIR

***Seuls les dossiers complets seront étudiés
par les membres du Conseil des Établissements Associés.***

Chaque dossier sera composé impérativement :

- Du présent dossier complété.
- D'une attestation si des subventions sont accordées par des organismes extérieurs pour soutenir le projet.
- Du budget global dûment renseigné (Annexe 2 : tableau budget AMI 2022).
- De l'attestation de concertation signée par les chefs des établissements impliqués dans le projet (Annexe 1 : attestation de concertation AMI 2022).

Un accord de principe des chefs des établissements impliqués dans les projets étant demandé lors du dépôt, le porteur devra transmettre l'attestation de concertation jointe au dossier. Celle-ci démontre que le projet non seulement s'inscrit dans les actions des établissements du reseauers-ca mais aussi dans la stratégie du reseauers-ca afin de développer les actions communes au sein du réseau et du contrat de site.

Important : ce document devra être signé uniquement par le chef de chaque établissement. Ce document attestera qu'un accord de principe a bien été donné lors du dépôt de projet au sein des établissements partenaires du projet. De plus, cette attestation est une des conditions de candidature pour l'étude du dossier lors du Conseil des Établissements Associés (CEA).

- Vous pouvez également transmettre tout autre document (ex : lettre d'appui, etc...) permettant de valoriser votre dossier de candidature.

Présentation synthétique du projet

Titre du projet	Détermination du risque infectieux au cours des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques (SynoviOs-Site)
Nom du porteur	Dr Fany REFFUVEILLE
Etablissement porteur	Université de Reims Champagne-Ardenne
Nom des établissements partenaires (membres du regroupement champardennais)	CHU de Reims
Durée du projet	12 mois

1. Domaines

- ☐ Formation
- ☒ Recherche
- ☐ Innovation
- ☐ Autre :

2. Thématiques

- ☐ Agro-Sciences, Environnement, Biotechnologies et Bioéconomie
- ☐ Sciences du Numérique et de l'Ingénieur
- ☒ Santé
- ☐ Sciences de l'Homme et de la Société
- ☐ Science et société :
 - ☐ Médiation scientifique
 - ☐ Recherche participative

Autre :

Synthèse du projet

Présenter en 5 à 10 lignes maximum

(Ce résumé sera utilisé lors des différentes actions de promotion du projet)

Les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) présentent un risque infectieux accru. Or, qu'elles soient d'origine inflammatoire, mécanique ou microcristalline, les pathologies articulaires entraînent une modification du liquide synovial. Leur diagnostic nécessite sa ponction, geste invasif, et les traitements actuels sont principalement basés sur l'utilisation d'anti-inflammatoires. Aussi, le rôle du liquide synovial dans le développement de l'arthrite septique est une question pertinente et peu documentée dans la littérature. Le projet SynoviOs-Site propose donc d'étudier l'impact du liquide synovial sur le développement bactérien, notamment des biofilms. Le profil cytokinique des liquides synoviaux de patients souffrant de RIC sera ainsi déterminé pour identifier des profils de médiateurs susceptibles d'impacter le développement bactérien, et proposer des améliorations aux traitements en les adaptant au plus proche des spécificités de chaque patient en vue de contrôler le risque infectieux.

Durée du projet

Début : 01/03/ 2022	Fin : 31/08/2023
---------------------	------------------

Calendrier prévisionnel

Calendrier prévisionnel de réalisation du projet (dates de début et de fin, description des étapes de réalisation)

Détails des actions	Année
Collecte des échantillons	2022/2023
Analyses biochimiques	2022/2023
Analyses microbiologiques	2022/2023
Détermination de la corrélation cytokines/comportement bactérien	2023
Rapports et valorisation	2023

Description détaillée du projet

Contexte / historique dans lequel s'insère le projet

L'arthrite est définie par un gonflement articulaire avec présence, lors de l'analyse du liquide synovial, de plus de 2000 éléments leucocytaires (polynucléaires neutrophiles et lymphocytes). Elle peut survenir sur une seule (monoarthrite), 2 à 3 (oligoarthrite) ou plusieurs articulations (polyarthrite).

Les étiologies de ces arthrites peuvent être :

- infectieuses, (majoritairement d'origine bactérienne),
- métaboliques (microcristallines), avec la présence à la ponction de cristaux de pyrophosphate de calcium ou d'urate de sodium
- symptomatiques d'une maladie systémique parmi lesquels la polyarthrite rhumatoïde et les spondyloarthrites sont les plus représentées (entre 0,3 et 1 % de la population générale pour chacune) (Guillemin *et al.* 2005 ; Saraux *et al.* 2005)

Le cadre nosologique dépendra beaucoup de la présentation clinique du patient, du terrain et des antécédents de ce dernier et de la présence de traitements pouvant favoriser la survenue d'arthrite. L'arthrite septique, majoritairement due à l'espèce *Staphylococcus aureus*, est la cause la plus grave. Elle est suspectée devant toute monoarthrite aiguë et doit être éliminée même en présence d'un rhumatisme inflammatoire connu, compte tenu de sa gravité à court terme avec risque de septicémie du patient et, à moyen terme, une destruction articulaire importante en l'absence d'antibiothérapie précoce (Chan *et al.*, 2020).

Ainsi, le traitement de ces arthrites dépendra de la cause retrouvée. Les arthrites septiques seront traitées par une antibiothérapie adaptée à l'antibiogramme. Des anti-inflammatoires non stéroïdiens et stéroïdiens par voie orale et injectable seront utilisés dans les étiologies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite notamment. Enfin la colchicine est recommandée dans les arthropathies métaboliques plus ou moins associées à un traitement visant à diminuer l'acide urique dans la goutte (ou arthropathie à urate de sodium).

La question demeure quant au risque infectieux encouru par les patients souffrant de rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) tels que polyarthrite rhumatoïde (PR) et spondyloarthrites, entraînant une modification significative du liquide synoviale. En effet, les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde seraient plus à risque de développer une arthrite septique (Frantz *et al.*, 2021), avec une prévalence de 0,3 à 3 % (Morel, 2018). Cependant, il est difficile d'en connaître la ou les raison(s) : conséquence du traitement ou d'une articulation dégradée ou facteurs présents dans le liquide synovial. Le geste de ponction en lui-même entraîne un risque infectieux peu élevé de 1/2500, mais non négligeable (Mathews *et al.*, 2010). Cette intervention nécessite donc un suivi particulier car certaines bactéries de la peau, entraînées lors de ce geste vers l'articulation, pourraient également rester en dormance avant de déclencher une infection tardive.

Les lésions entraînant la destruction rapide du cartilage (quelques jours voire quelques heures - Ross, 2017) sont principalement dues à la réponse de l'hôte à la présence de bactéries telle que *Staphylococcus aureus*, qui possèdent de nombreux facteurs de virulence (Cheung *et al.*, 2021). Aussi, en réponse à la présence de ces microorganismes, les neutrophiles notamment, cellules pivots et précoces de la défense immunitaire, produisent de nombreuses cytokines, protéases et enzymes qui participent à l'exacerbation de la réponse inflammatoire et, de fait, à la dégradation des tissus de l'articulation (Ross, 2017).

De plus, ces infections sont difficiles à combattre du fait de l'émergence inquiétante d'antibiorésistances mais aussi de la persistance des bactéries dans le contexte osseux (développement de biofilm, internalisation cellulaire formant un réservoir bactérien...) et de la mauvaise diffusion des antibiotiques dans le tissu osseux (Lamret et al, 2020).

Les bactéries ont la capacité de former des biofilms, structures hétérogènes composées de bactéries actives ou non, engluées dans une matrice faite de sucres, de protéines et d'ADN. Les biofilms sont tolérants à tout type d'antibiotiques et aux attaques du système immunitaire (Masters *et al.*, 2019), diminuant fortement l'efficacité des traitements. Les biofilms bactériens sont considérés comme étant à l'origine de nombreuses infections ostéoarticulaires dites chroniques. Ainsi la prévention de ce type d'infection reste la meilleure stratégie pour combattre ces phénomènes.

En conséquences, il est donc intéressant d'identifier les facteurs de l'hôte, présents dans le liquide synovial notamment, qui pourraient avoir un rôle dans le risque infectieux et notamment sur le développement de biofilm.

Cette organisation bactérienne étant très dépendante de son environnement (Liu *et al.*, 2020), il est possible d'observer des structures très différentes (bactéries en monocouche ou en agrégats, production de matrice de diverses natures) ou encore une très faible adhésion bactérienne, selon les facteurs impliqués. C'est pourquoi nous émettons l'hypothèse que la comparaison de la composition des liquides synoviaux issus de différentes pathologies (RIC comparativement aux rhumatismes métaboliques et arthrose) avec des éléments solubles communs pour certains et différents pour d'autres, devrait nous permettre de mieux cerner les médiateurs déclenchant ou freinant le développement bactérien, et notamment la formation de biofilm. L'identification de ces facteurs, permettrait d'adapter le type de traitement donné aux patients en fonction de leurs profils de médiateurs dans le liquide synovial. Il serait alors possible de réduire le risque infectieux, donc l'utilisation d'antibiotiques et l'émergence de résistances.

Description des objectifs et des activités qui seront réalisées

Cette étude, portant sur l'impact de divers liquides synoviaux (RIC, rhumatismes métaboliques et arthrose) sur le développement de biofilms de *Staphylococcus aureus*, sera réalisée au travers de 4 activités, chacune avec un objectif précis, qui concourront à tester notre hypothèse. Certaines activités feront appel à un ou aux deux partenaires de ce projet en fonction des expertises nécessaires. Des discussions autour de chaque activité seront organisées régulièrement (au moins tous les deux mois) et les bilans discutés en présence des deux partenaires.

Action 1 : Constitution d'une banque de liquides synoviaux par le service de rhumatologie (CHU).

Divers profils de liquides synoviaux seront récoltés avec pour objectif de constituer une banque d'échantillons représentatifs des problématiques cliniques. En ce sens une déclaration de collection est dès à présent en cours, auprès du ministère de l'enseignement et de la recherche selon la procédure CODECOH, parallèlement à une déclaration simplifiée selon la méthodologie de référence MR004 auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (la recherche entreprise n'étant pas une recherche impliquant la personne humaine au sens de la loi Jardé, le recours à un Comité de Protection des Personnes n'est pas nécessaire pour cette étude).

Parmi les caractéristiques des patients, seront colligées les données démographiques (l'âge du patient au moment de la ponction, le sexe...), les antécédents de rhumatisme ou de pathologie articulaire, les traitements immunosuppresseurs ou inducteurs de pathologie microcristalline et la présence de comorbidités (Franz *et al* 2021). Le diagnostic de la pathologie articulaire sera également recueilli.

Le liquide articulaire sera prélevé à visée diagnostique dans le cadre d'arthrite des grosses articulations dans le cadre des soins courants et l'excédent sera envoyé au laboratoire dans la demi-heure suivant la ponction dans un tube stérile pour être clarifié des éléments cellulaires par centrifugation puis aliquoté et congelé à -80°C en attente de sa qualification (Action 2).

Les données usuelles du liquide articulaire seront recueillies de manière prospective avec le nombre de leucocytes, le pourcentage de polynucléaires neutrophiles et lymphocytes lorsqu'il est décrit, le nombre d'hématies, la présence de cristaux et leur caractérisation le cas échéant ainsi que l'absence ou la présence documentée de germes le cas échéant.

Un total de 20 liquides synoviaux pour chacune des pathologies choisies sera nécessaire afin d'assurer la robustesse des expérimentations. Les pathologies d'étude sélectionnées sont : la polyarthrite rhumatoïde et les spondyloarthrites pour le groupe d'intérêt (RIC), et les rhumatismes à pyrophosphate de calcium ou urate de sodium pour le groupe des rhumatismes métaboliques. Un groupe contrôle de 20 patients avec un liquide mécanique nono inflammatoire (arthrose) sera aussi analysé.

Le rythme de recueil dépendra de l'étiologie et de la prévalence de chaque pathologie avec un recueil inférieur à un an pour les groupes polyarthrites, rhumatisme urate de sodium et arthrose, et un an à un an et demi pour les groupes spondyloarthrites et rhumatismes au pyrophosphate de calcium. Plusieurs échantillons ont déjà été recueillis ces trois derniers mois pour une pré-étude.

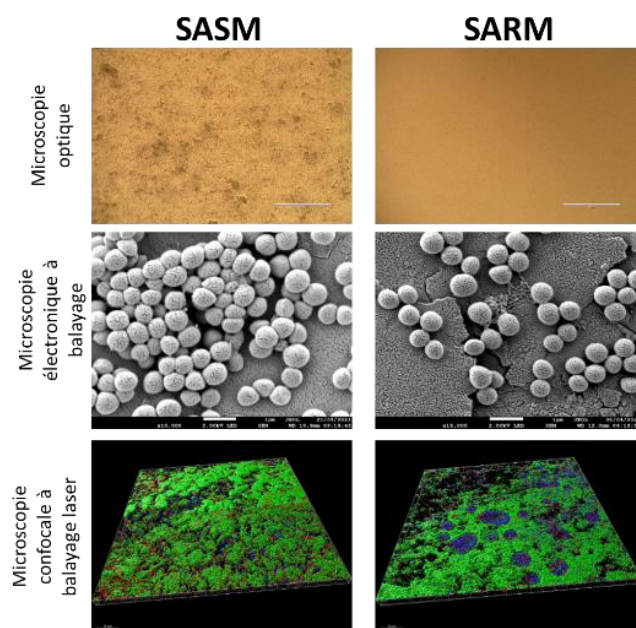
Action 2 : Identification du profil des médiateurs pro-inflammatoires des liquides synoviaux par le laboratoire BIOS (URCA)

Afin d'identifier de potentiels médiateurs (inflammatoires, ...), susceptibles d'influencer le devenir du programme biofilm de *Staphylococcus aureus*, nous envisageons de procéder à une première approche de criblage. Ce criblage pourra faire appel à différentes technologies selon la nature et la quantité des échantillons. La technologie CBA (*Cytometric Bead Array*, systèmes d'analyse disponibles sur la Plateforme URCACyt), qui permet d'analyser théoriquement jusqu'à 30 médiateurs en parallèle dans de petits échantillons (à partir de 25µL), ou la technologie *Antibody Arrays*, qui permet d'analyser jusqu'à 80 médiateurs mais dans des échantillons de plus grande taille (de l'ordre du millilitre) sont envisagées. Ces approches seront à la fois complétées et consolidées par technique ELISA pour les médiateurs jugés primordiaux dans le cadre de l'étude. Une emphase particulière visera les médiateurs d'ores et déjà décrits comme importants tels que l'IL-8, l'IL-6, le TNF-α, l'IL-1β, l'IFN-γ et la calprotectine [Boguenet *et al* 2021 ; An *et al* 2018 ; Altobelli E *et al* 2017].

Action 3 : Observation de la formation de biofilm de *S. aureus* dans les divers liquides synoviaux par le laboratoire BIOS (URCA).

Cette action a pour objectif de déterminer l'influence des liquides synoviaux sur la formation de biofilm de l'espèce *S. aureus*.

Chaque liquide synovial sera inoculé avec une quantité déterminée de bactéries de deux souches différentes de *S. aureus* (une souche résistante à la méthicilline (SARM) et une sensible (SASM)). Après un temps d'incubation de 24H, la formation de biofilm sera analysée grâce à diverses techniques



d'observation en microscopie optique, électronique à balayage ou épifluorescence grâce à des marquages par fluochromes (Figure 1). Il sera également possible d'étudier l'expression de gènes impliqués de façon spécifique dans la formation de biofilm par une approche de RT-qPCR (gènes *agr*, *fnpB*, *cna*, *ica* etc...) [Lamret et al 2021 ; Reffuveille et al 2018].

Figure 1 : Observations multimodales de biofilms de *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline (SASM) ou résistante (SARM). La microscopie optique et la microscopie électronique à balayage permettent l'étude de la structure du biofilm et la microscopie confocale à balayage laser, par ajout de fluochromes spécifiques, permet l'étude de la composition du biofilm.

Action 4 : Corrélation profil patient/résultats des différents liquides par le service de rhumatologie et le laboratoire BIOS (CHU-URCA)

Cette action, mobilisant les deux partenaires et qui fera intervenir majoritairement un étudiant interne en rhumatologie effectuant son stage de master au sein du laboratoire BIOS, a pour objectif d'identifier les médiateurs ou ensemble de médiateurs augmentant le risque infectieux (notamment dans le cas des polyarthrites rhumatoïdes). Dans un premier temps, la recherche d'une corrélation entre la formation des biofilms bactériens et le profil cytokinique sera entreprise. Ensuite, ces différents résultats seront également reliés au profil du patient avec pour objectif d'identifier de potentiels ajustements susceptibles de limiter l'utilisation d'antibiotiques et l'émergence de résistances.

Ce premier projet permettra d'acquérir les données préliminaires nécessaires en vue de proposer une étude de plus grande envergure pour une meilleure compréhension des mécanismes en jeu dans les interactions hôte-pathogène dans le cadre des arthrites septiques. Ce projet porté par deux partenaires experts et complémentaires sur ce sujet, permettra également à un étudiant interne en médecine, du service de rhumatologie du CHU de Reims, de se former aux approches utilisées en recherche grâce à un stage en laboratoire en vue de valider un Master recherche.

Références Bibliographiques :

An Q, Yan W, Zhao Y, Yu K. Enhanced neutrophil autophagy and increased concentrations of IL-6, IL-8, IL-10 and MCP-1 in rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2018;65:119-128.

Altobelli E, Angeletti PM, Piccolo D, De Angelis R. Synovial Fluid and Serum Concentrations of Inflammatory Markers in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Osteoarthritis: A Systematic Review. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(3):170-179.

- Boguenet A, Berthoud O, Albert JD, Robin F, Bart G, Lucas C, Bendavid C, Coiffier G. Intérêt du dosage de calprotectine synoviale associée au score RESAS dans l'arthrite aiguë pour orienter ou éliminer une arthrite septique : résultats de la cohorte SYNOLACTATE-PLUS. *Rev Rhum.* 2021 ;88(Supp1):A35-A36
- Chan BY, Crawford AM, Kobes PH, Allen H, Leake RL, Hanrahan CJ, Mills MK. Septic Arthritis: An Evidence-Based Review of Diagnosis and Image-Guided Aspiration. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(3):568-581
- Cheung GYC, Bae JS, Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence.* 2021;12(1):547-569.
- Frantz C, Avouac J. Infections ostéoarticulaires et traitements ciblés des rhumatismes inflammatoires. *Revue du rhumatisme monographies*, Sept. 2021
- Guillemin, F. Saraux, A, Guggenbuhl P, Roux C H, Fardellone P, Le Bihan E, Cantagrel A, Chary-Valckenaere I, Euller-Ziegler L, Flipo R-M, Juvin R, Behier J-M, Fautrel B, Masson C, Coste J,(2005). Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis.* 2005 Oct;64(10):1427-30.
- Lamret F, Varin-Simon J, Velard F, Terryn C, Mongaret C, Colin M, Gangloff SC, Reffuveille F. *Staphylococcus aureus* strain-dependent biofilm formation in bone-like environment. *Front Microbiol.* 2021;12:714994.
- Liu, Y.; Zhang, J.; Ji, Y. Environmental Factors Modulate Biofilm Formation by *Staphylococcus Aureus*. *Sci Prog* 2020, 103, 36850419898659.
- Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G, Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet* 2010;375:846-55.
- Masters, E.A.; Trombetta, R.P.; de Mesy Bentley, K.L.; Boyce, B.F.; Gill, A.L.; Gill, S.R.; Nishitani, K.; Ishikawa, M.; Morita, Y.; Ito, H.; et al. Evolving Concepts in Bone Infection: Redefining "Biofilm", "Acute vs. Chronic Osteomyelitis", "the Immune Proteome" and "Local Antibiotic Therapy." *Bone Res* 2019, 7, 20.
- Morel J. Risk and prevention of infections in rheumatoid arthritis. *Rev Rhum onogr.* 2018 ;85(1) :32-36.
- Reffuveille F, Josse J, Velard F, Lamret F, Varin-Simon J, Dubus M, Haney EF, Hancock REW, Mongaret C, Gangloff SC. Bone Environment Influences Irreversible Adhesion of a Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Strain. *Front. Microbiol.* 2018;9:2865.
- Ross JJ. Septic arthritis of native joints. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(2):203–218.
- Saraux A., Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux C H, Fardellone P, Le Bihan E, Cantagrel A, Chary-Valckenaere I, Euller-Ziegler L, Flipo R-M, Juvin R, Behier J-M, Fautrel B, Masson C, Coste J, Prevalence of spondylarthropathies in France. *Ann Rheum Dis.* 2005 Oct;64(10):1431-5.

Outre les résultats scientifiques et techniques escomptés, la plus-value principale de ce projet exploratoire consiste en la formation d'un consortium réunissant 2 entités de l'ESR Champardennais (service de rhumatologie CHU et BIOS URCA) implantées sur le territoire du Grand Reims.

La mise en place de ce projet, intensifiera les interactions au sein de ce consortium et permettra d'accroître la complémentarité et la synergie entre les praticiens impliqués dans la recherche clinique du service de rhumatologie du CHU de Reims et les personnes impliquées en recherche fondamentale, dans le laboratoire BIOS.

Ce projet permettra également la mise en commun des savoirs et expertises des différents acteurs qui se cristallisera autour de l'encadrement commun d'un stagiaire en M1, puis M2 dans le cadre de ce programme.

Résultats et impacts attendus

Impact quantitatif

L'objectif principal du projet est d'aboutir à la preuve de concept d'une corrélation entre la présence de certains médiateurs inflammatoires et la susceptibilité de développer une infection articulaire. Ce type d'information est primordial pour progresser dans le concept de médecine personnalisée et pour pouvoir proposer aux patients une prise en charge optimale en fonction du risque présent, plutôt qu'une approche large spectre potentiellement plus délétère et coûteuse.

Impact qualitatif

Ce projet permettra d'obtenir un premier jeu de données pour déterminer le profil inflammatoire des liquides synoviaux selon la pathologie considérée, d'identifier des médiateurs pro- ou anti-infectieux et donc d'améliorer les traitements proposés en développant des thérapies ciblées pour prévenir le risque infectieux tout en contrôlant l'inflammation (équilibre infection/inflammation).

Les acteurs du projet ont d'ores et déjà exprimé leur souhait de poursuivre leur collaboration au-delà du présent projet, ainsi que leur volonté de répondre conjointement à d'autres appels à projets (Société Française de Rhumatologie, Arthritis Fondation Courtin...). Dans la suite directe du projet SynoviOs-Site, l'objectif serait alors d'élargir le criblage des médiateurs d'intérêt par des approches omiques et de compléter les essais *in vitro* en incluant des molécules modélisant les approches par biothérapies (anticorps bloquant), avant d'envisager à moyen terme des essais *in vivo*.

L'aspect scientifique sera mis en valeur à travers de possibles publications dans des revues à facteur d'impact élevé et des participations orales à des congrès internationaux.

Identification du porteur et des partenaires

1) Le porteur de projet : les propositions peuvent être soumises par des porteurs de projet appartenant aux établissements membres du réseau sr-ca et ses associés, par des structures différentes telles que des unités de recherche, des pôles de développement, les écoles doctorales, les composantes, les directions, etc...

Préciser impérativement le contact administratif qui sera contacté pour toutes les questions relatives au projet.

Nom, prénom du responsable scientifique du projet :	Reffuveille Fany
Fonction	MCU, HDR
Service / unité de rattachement	UFR Pharmacie / EA 4691 BIOS
Adresse	1 avenue Maréchal Juin 51095 Reims Cedex
Téléphone	+333326918112
Mail	fany.reffuveille@univ-reims.fr
Nom, prénom du contact administratif	Traoré Marie
Téléphone	03.26.91.85. 51
Mail	marie.traore@univ-reims.fr

2) Les partenaires : pour communiquer avec les partenaires des établissements, nous avons besoin d'identifier clairement chaque personne impliquée dans ce projet.

Partenaire n° 1 :

Nom, prénom du responsable scientifique du projet	Pr Jean-Hugues Salmon et Dr BOLKO Loïs
Fonction	PU-PH de rhumatologie et Ph de rhumatologie
Service / unité de rattachement	Rhumatologie, hopital Maison blanche
Adresse	45 rue Cognac Jay
Téléphone	03 26 78 43 73
Mail	lbolko@chu-reims.fr
Nom, prénom du contact administratif	Klatt Sandrine
Téléphone	03 26 78 43 73
Mail	sklatt@chu-reims.fr

Partenaire n° 2 :

Nom, prénom du responsable scientifique du projet	
Fonction	
Service / unité de rattachement	
Adresse	
Téléphone	
Mail	
Nom, prénom du contact administratif	
Téléphone	
Mail	

Eléments financiers : Montant maximum demandé = 15 000 €

Coût total du projet : 35000€

ATTENTION : l'apport financier de l'ensemble des partenaires pour le projet doit être au moins égal à 50% du coût total du projet.

Si votre projet est pluriannuel, il ne pourra être subventionné qu'à hauteur des pourcentages suivants :

- 70 % de la subvention demandée sur le budget 2022.
- 30 % de la subvention demandée sur le budget 2023.

Montant de la subvention demandée au réseau esr-ca par année : Année 2022 : 10500 €

(si le projet est pluriannuel) Année 2023 : 4500 €

Identification du référent financier

Nom du référent financier du projet	Marie Traore
Fonction	Responsable SIFAC
Service / unité de rattachement	Laboratoire BIOS, EA 4691
Adresse	1 avenue Maréchal Juin 51095 Reims Cedex
Téléphone	03.26.91.85. 51
Mail	marie.traore@univ-reims.fr

Budget global du projet (HT)

Le budget doit être renseigné **obligatoirement** (Cf. Annexe 2 : tableau budget AMI 2022).

Rubrique « dépenses »

Les dépenses du projet doivent être détaillées pour toute la durée du projet.

Point de vigilance : les stagiaires sont à prendre en compte dans la partie « fonctionnement ».



IMPORTANT Pour rappel : la masse salariale ne peut pas faire l'objet d'une demande de subvention (à exclure : contrat doctoral, contrat post-doctoral).

Exemples de dépenses : matériels, stagiaire, achat d'équipements, frais de déplacement, ouvrages, etc...

Rubrique « recettes »

Vous pourrez également mentionner les autres sources de financement à condition qu'elles soient acceptées et actées (attestation à l'appui) ainsi que vos éventuelles prises en charge en fonctionnement, en investissement (Cf. Annexe 2 : tableau budget AMI 2022).



IMPORTANT Le temps de travail du personnel ne peut être pris en compte dans l'élaboration de votre budget par conséquent il ne peut être comptabilisé dans le coût total du projet.

La contribution financière du partenaire peut être une participation financière (achat de matériel, prise en charge de stagiaire, etc...)

Questions sur le dépôt de dossier

Pour toute question, merci de contacter la Direction Générale des Services :
Raphaël GARCIA (Email générique) : reseau.esr.siteca@univ-reims.fr

Tél : 03 26 91 39 25

Envoi du dossier de candidature par email à :

reseau.esr.siteca@univ-reims.fr

Date limite d'envoi : le 27 janvier 2022 inclus.

Pour votre complète information : après le dépôt de dossier...

1. Etude du dossier par les membres du CEA le 22 février 2022

L'avis des membres du CEA sur les projets vous sera communiqué selon la procédure suivante :

- Une notification, vous sera adressée, dans un premier temps, par mail.
- Un courrier officiel signé par le Président de l'URCA en sa qualité de représentant de l'établissement chef de file, vous parviendra par la suite.

2. Rapport d'activité et bilan financier

Pour les projets acceptés, une lettre d'engagement ou une convention de versement de fonds sera remise dans un second temps, le porteur de projet devra remettre un bilan financier détaillé et certifié de l'utilisation du financement pour la période considérée (factures certifiées acquittées ou certificats administratifs).



IMPORTANT Points de vigilance : les sommes non engagées sur l'année 2022 ne pourront être reportées sur l'année 2023.

Modalités de remboursements

En cas de non éligibilité des dépenses effectuées par l'établissement porteur et/ou si la subvention n'est pas utilisée dans les délais déterminés, l'URCA en sa qualité de coordinateur du reseau-esr-ca, demandera le remboursement des sommes versées pour les motifs suivants :

- L'objet de la subvention n'est pas réalisé selon les dates citées.
- L'affectation réelle de la subvention diffère de celle ayant justifié la présente lettre d'engagement.
- Le bénéficiaire de la subvention ne respecte pas les obligations qui lui incombent et définies dans la présente lettre d'engagement.

PARTIE RÉSERVÉE À L'ADMINISTRATION

Intitulé du projet :

Porteur du projet :

Coût total du projet : _____ €

Budget demandé : _____ €

2022 : _____ €

2023 : _____ €

Avis du Conseil des Etablissements Associés : ☐ Avis Favorable
☐ Avis Favorable avec modification budgétaire
☐ Avis Défavorable

- Motif(s) de la décision :

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Subvention attribuée après CEA

Pour l'année 2022 : _____

Pour l'année 2023 : _____

Signature du représentant de
L'établissement chef de file :

Date :

Guillaume GELLÉ