

Bulletin recherche

Filière MCGRE

N°1 - Juillet 2018



© FREERANGE

MCGRE

FILIÈRE SANTÉ MALADIES RARES

EDITO |

L'équipe projet de la filière de santé MCGRE a le plaisir de vous présenter son premier bulletin recherche. Cette publication sera diffusée trimestriellement, avec pour objectif de mettre en avant un projet de recherche mené par des membres de la filière. Le bulletin présentera également un aperçu non exhaustif des études cliniques en cours, une liste d'appels à projets susceptibles de vous intéresser et enfin quelques publications récentes concernant les pathologies rares du globule rouge et de l'érythropoïèse.

Etude RAND (ClinicalTrials.gov NCT01195818) : « régression de l'albuminurie dans la néphropathie drépanocytaire »

Objectifs

- Quantifier dans l'atteinte rénale à un stade précoce, l'effet d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) sur l'albuminurie.
- Secondairement :
 - 1) mieux comprendre l'influence du système rénine angiotensine sur l'albuminurie et la filtration glomérulaire,
 - 2) tester l'influence de l'activation du système rénine angiotensine sur les paramètres hématologiques et cardiovasculaires.

Méthodologie

L'étude RAND est un Protocole Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) promu par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. C'est une étude non randomisée, multicentrique, prospective impliquant trois centres de référence prenant en charge les syndromes drépanocytaires majeurs.

C'est un essai avec intention de traiter, incluant une période de traitement de six mois suivie d'une période d'élimination d'un mois permettant de différencier les effets des IEC à court et à long terme sur l'albuminurie (ratio albuminurie/créatinine urinaire), la filtration glomérulaire, et les paramètres cardiovasculaires.

L'étude en quelques chiffres :

- 42 patients adultes drépanocytaires avec atteinte rénale précoce ont été inclus (25 femmes et 17 hommes, âge moyen de 29 ans)
- 4 visites après inclusion : détermination des paramètres biologiques et cliniques de base, et démarrage du traitement par IEC ; détermination des paramètres après un mois de traitement ; détermination des paramètres après six mois, et arrêt du traitement ; détermination des paramètres après un mois d'élimination
- Durée totale : 48 mois (2010-2014)
- Période d'inclusion : 38 mois
- Durée de participation des patients : 7 à 10 mois

Résultats

Une diminution significative du ratio albuminurie/créatinine a été observée dans 62% des cas, avec une tendance à persister après l'arrêt du traitement. La résistance artérielle a également été significativement réduite après six mois de traitement. Ces résultats suggèrent un effet bénéfique du traitement par IEC sur l'albuminurie et sur certains facteurs de risque de mortalité.

➔ Les résultats de cette étude ont été publiés en octobre 2017 dans la revue British Journal of Haematology (<https://doi.org/10.1111/bjh.14969>).

Dr. François Lionnet, investigateur coordonnateur de l'étude RAND

→ Pouvez-vous nous décrire brièvement le contexte du projet RAND ?

L'étude RAND a été mise en place à l'hôpital Tenon, qui conjugue historiquement une double compétence dans la maladie drépanocytaire et dans les maladies des reins. En particulier, le Prof. Haymann est l'un des meilleurs spécialistes de la néphropathie drépanocytaire. Il dirige un service d'explorations fonctionnelles qui permet une prise en charge optimale dans l'exploration des pathologies rénales, et qui est particulièrement adapté pour réaliser des études de recherche clinique.

Cette étude n'a pu être réalisée que grâce à un travail en commun impliquant plusieurs centres de la drépanocytose de l'adulte : bien entendu l'équipe de l'hôpital Henri Mondor, mais aussi celles de l'hôpital européen Georges Pompidou et de cardiologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

→ Quels sont les objectifs et l'originalité de cette étude ?

Grâce aux progrès dans le suivi et les traitements des personnes atteintes de drépanocytose, l'espérance de vie des patients est en progrès constant. De ce fait, certaines complications de la maladie survenant tardivement sont devenues fréquentes. Au premier plan, l'atteinte rénale est l'une des plus fréquentes. Après de longues années d'évolution, elle peut entraîner une insuffisance rénale. La préoccupation est de dépister l'atteinte rénale à un stade précoce, et de proposer un traitement qui empêche l'aggravation dans le temps. Jusqu'à présent, des études concernant trop peu de patients et à des stades divers de la maladie rénale avaient été menées.

L'intérêt de cette étude était de pouvoir répondre de manière convaincante à la question de l'efficacité d'un traitement par les IEC, déjà utilisé dans d'autres maladies. Pour ce faire, cette étude devait concerner suffisamment de patients volontaires pour y participer, recrutés dans différents centres de référence de la drépanocytose de l'adulte. Ces deux objectifs ont été atteints, grâce à la bonne volonté et au désir des patients de faire avancer les connaissances sans quoi rien n'aurait été possible, et à la bonne entente des centres hospitaliers appartenant à la filière de santé MCGRE. Bonne organisation et travail en commun permettent de décupler la force de frappe contre la drépanocytose.

Cette étude avait également pour but d'être une première étape pour affiner les traitements selon les différents stades d'évolution de l'atteinte rénale. Le choix avait été fait de traiter des personnes à un stade débutant de cette atteinte.

Enfin, à côté de l'étude d'efficacité, l'originalité était de pouvoir également tirer des conclusions sur les mécanismes d'installation de l'atteinte rénale, mais aussi de vérifier l'absence d'effet indésirable grave.

Pour déterminer l'effet du traitement par les IEC, nous avons simplement comparé la quantité de protéine dans les urines, principale conséquence de l'atteinte rénale dans la drépanocytose, avant et après six mois de traitement, et les effets généraux, en particulier cardiaques.

→ **Quelles sont les perspectives et les suites à donner aux premiers résultats de cette recherche ?**

On sait maintenant qu'un traitement par IEC est efficace pour ralentir l'évolution de l'atteinte rénale de la drépanocytose quand il est donné à un stade précoce, et pour une durée de six mois. Comme toujours, la réponse apportée à une question entraîne de nombreuses nouvelles questions, ce qui peut paraître frustrant, mais représente le processus permanent de progrès dans la prise en charge des maladies chroniques, et particulièrement de la drépanocytose. Ce processus assure des avancées rarement spectaculaires mais permanentes et continues.

D'autres questions se posent maintenant, telles que :

- Le bénéfice observé sous traitement après six mois se confirmera-t-il après plusieurs années ? Sera-t-il amplifié ?
- L'association avec d'autres médicaments permettrait-elle d'obtenir un résultat encore meilleur ?
- Ce traitement proposé à d'autres stades de l'atteinte rénale est-il également bénéfique, ou pourrait-il au contraire aggraver cette atteinte ?

Il faudra donc à l'avenir solliciter encore l'aide de personnes drépanocytaires volontaires pour participer à des protocoles de recherche, au prix d'un peu de leur temps et de quelques désagréments liés aux examens ou traitements proposés. L'acceptation de ces personnes est le vrai moteur de chaque progrès obtenu contre la maladie !

Etudes cliniques multicentriques

Pathologie	Intitulé du projet	Investigateur principal (ou investigateur pour la France)	Statut, N° clinicaltrials.gov et/ou financement
bêta-thalassémie	HGB 207 : étude simple bras de phase III évaluant l'efficacité et la sécurité d'une thérapie génique par LentiGlobin® BB305 chez des patients avec une bêta-thalassémie majeure	Dr Isabelle Thuret (hôpital de la Timone)	Recrutement en cours, Bluebird bio, Inc, NCT02906202
bêta-thalassémie	BELIEVE : étude de phase III randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la sécurité du Luspatercept (ACE-536) chez des adultes atteints de bêta-thalassémie nécessitant des transfusions régulières	Pr Olivier Hermine (hôpital Necker-Enfants Malades)	En cours, Celgene inc., NCT02604433
déficit en pyruvate kinase	DRIVE PK (AG348-C-003) : étude de phase II ouverte, randomisée, de recherche de dose, évaluant la sécurité et l'efficacité de l'AG-348 chez des patients adultes atteints de déficit en pyruvate kinase.	Pr Frédéric Galactéros (hôpital Henri Mondor)	En cours, Agios Pharmaceuticals, NCT02476916
drépanocytose	SSADREPA : étude prospective des facteurs pronostiques de séquestration splénique aiguë dans une cohorte d'enfants drépanocytaires	Dr Valentine Brousse (hôpital Necker-Enfants Malades)	En cours, PHRC national, APHP, NCT01207037
drépanocytose	DREPAGREFFE : étude prospective comparant l'allogreffe génoidentique au programme transfusionnel chez des enfants drépanocytaires avec vasculopathie cérébrale	Dr Françoise Bernaudin (centre hospitalier intercommunal de Créteil)	En cours, PHRC national, APHP, NCT01340404
drépanocytose	GBT_HOPE : étude de phase III, randomisée en double aveugle contre placebo évaluant le GBT440 par voie orale chez des patients drépanocytaires	Pr Pablo Bartolucci (hôpital Henri Mondor)	Recrutement en cours, Global Blood Therapeutics inc., NCT03036813
drépanocytose	PHEDRE : étude observationnelle de la prévalence de l'usage problématique du mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote et d'antalgiques par les patients drépanocytaires	Dr Marie Gérardin (CHU de Nantes)	Etude terminée, NCT02580565
drépanocytose	PRESEV2 : étude observationnelle pour la validation d'un score prédictif du syndrome thoracique aigu	Pr Pablo Bartolucci (hôpital Henri Mondor)	Recrutement en cours, association de soutien aux actions contre les maladies du globule rouge, Addmedica SASA, Pierre Fabre, laboratoires NCT03032055

Pathologie	Intitulé du projet	Investigateur principal (ou investigateur pour la France)	Statut, N° clinicaltrials.gov et/ou financement
drépanocytose	ESCORT-HU : étude observationnelle de phase IV évaluant la sécurité à long terme du Siklos® chez les patients drépanocytaires	Pr Mariane de Montalembert (hôpital Necker-Enfants Malades) Pr Frédéric Galactéros (hôpital Henri Mondor)	En cours, Addmedica SASA, NCT02516579
drépanocytose	DREP'ADO : étude contrôlée, randomisée évaluant l'impact d'un programme de transition pédiatrie - adulte sur l'état de santé des adolescents atteints de drépanocytose	Pr Yves Bertrand (CHU de Lyon)	Recrutement en cours, programme de recherche sur la performance du système de soins, DGOS
drépanocytose	SAPOTILLE : épidémiologie et mécanismes physiopathologiques de l'hypertension artérielle pulmonaire chez l'enfant drépanocytaire homozygote SS et hétérozygote SC en Martinique et en Guadeloupe	Dr Maryse Etienne-Julan (hôpital Ricou)	PHRC inter-régional, DIRC Sud-Ouest Outre-mer
drépanocytose	EVADREP : étude rétrospective évaluant la prise en charge médicale des enfants drépanocytaires diagnostiqués par le dépistage néonatal en France	Dr Isabelle Thuret (hôpital de la Timone)	AFDPHE et CNAMTS
drépanocytose	DREPSUFINDOL : étude contrôlée, randomisée en double aveugle, double placebo, évaluant l'efficacité du sufentanil intranasal pour l'analgésie des crises vaso-occlusives de l'adulte drépanocytaire	Dr Marie-Catherine Receveur (hôpital Pellegrin)	Recrutement en cours, PHRC inter-régional

Registres et cohortes

Intitulé	Investigateur principal	Nombre de patients inclus	Description
Registre national labellisé des thalassémies	Pr Catherine Badens	653	<ul style="list-style-type: none"> • 653 patients suivis dans 80 centres (inclusions depuis 2006) : 433 avec bêta-thalassémie majeure 207 avec bêta-thalassémie intermédiaire 13 non classés • 114 patients bêta-thalassémiques greffés • 72 avec hémoglobine E/bêta-thalassémie : 25 bêta-thalassémies majeures 43 bêta-thalassémies intermédiaires 4 non classés

Appels à projets

Amorçage de jeunes équipes 2018 – Fondation pour la Recherche Médicale

Cet appel à projets est destiné à de jeunes chercheurs de haut niveau, français ou étrangers, désireux de rejoindre une structure de recherche française pour mettre en place et animer une nouvelle équipe de recherche. Le financement alloué par la FRM est au maximum de 300 000 euros pour une durée de deux ans.

Date limite (3 sessions) : 19 avril, 6 septembre et 31 octobre

➔ Plus d'informations :

https://www.frm.org/upload/pdf/espace-chercheur/frm_ao_aje2018.pdf

Prix de thèse sur les maladies rares – Fondation pour la Recherche Médicale

La Fondation Line Pomaret-Delalande, créée sous l'égide de la Fondation pour la Recherche Médicale, soutient la recherche sur les maladies rares en accordant chaque année un prix à un étudiant pour la réalisation d'une thèse de sciences.

Toutes les maladies rares sont concernées à l'exception des cancers rares.

Date limite : 2 août 2018

➔ Plus d'informations :

https://www.frm.org/upload/pdf/espace-chercheur/ao_prix_pomaret2018.pdf

OpenHealth : Big Data et IA en Santé – OpenHealth Institute

À l'occasion de la Paris Healthcare Week 2018, OpenHealth Institute annonce le lancement de deux nouveaux appels à candidature pour des bourses de recherche. Ces bourses ont pour objectif de soutenir et promouvoir des travaux de recherche innovants dans le domaine de l'analyse des données de santé.

Date limite : 7 septembre 2018 pour les étudiants en thèse ou recherche de post-doc

16 novembre 2018 pour les étudiants en master 2

➔ Plus d'informations :

<https://www.openhealth-institute.org/candidatures>

Les sciences humaines et sociales & maladies rares – Fondation maladies rares

Soutenu par la Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA), cet appel à projets vise à mieux comprendre les conséquences liées à la rareté de la maladie et les impacts spécifiques en terme de handicap et de qualité de vie. Le soutien financier accordé par projet lauréat est de 100 000 euros maximum pour une durée de deux ans.

Date limite : 12 septembre 2018

➔ Plus d'informations :

https://fondation-maladiesrares.org/wp-content/uploads/2018/02/2018SHS_MR.pdf

GenOmics : séquençage à haut débit & maladies rares - Fondation maladies rares

Cet appel à projets est destiné à soutenir des projets de recherche visant à élucider les bases génétiques et moléculaires des maladies rares en s'appuyant sur le séquençage à haut débit. Le soutien de la Fondation maladies rares permettra aux porteurs de projets d'accéder aux technologies les plus innovantes de séquençage à haut débit pour l'analyse de l'exome, du génome, du transcriptome et de l'épigénome.

Date limite : 25 septembre 2018

➔ Plus d'informations :

aap-bio@fondation-maladiesrares.com

Handicap et perte d'autonomie : innovation sociale par le «design» - CNSA

Cet appel à projets vise à encourager des collaborations entre acteurs du champ du handicap et de la perte d'autonomie et designers. La CNSA souhaite ainsi faire émerger des solutions innovantes qui amélioreront la qualité de vie des personnes âgées en perte d'autonomie et des personnes handicapées, puis en évaluer la pertinence.

Date limite : 28 septembre 2018

➔ Plus d'informations :

https://www.cnsa.fr/documentation/aap2018_vf.pdf

Prix de l'innovation sociale 2019 - Fondation Groupama Vaincre les maladies rares

Le prix de l'innovation sociale vise à soutenir des actions innovantes qui constituent une avancée significative ou une rupture dans le quotidien des personnes atteintes de maladies rares et leurs familles. Il doit contribuer à rompre l'isolement, favoriser le lien social, l'insertion professionnelle ou aider au développement de l'éducation thérapeutique du patient.

Le projet retenu bénéficie d'un soutien financier de la Fondation de 20 000 euros. Il s'adresse aux associations, entreprises et équipes de recherche dès lors que leur projet entre en phase de développement «industriel». Le projet doit concerner exclusivement une maladie rare telle que définie par l'OMS et répertoriée sur Orphanet.

Date limite : 7 octobre 2018

➔ Plus d'informations :

<https://prixinnovation.fondation-groupama.com/fr/>

Recherche Hospitalo-Universitaire en santé (RHU) - Vague 4

Les candidats à ce quatrième appel à projets RHU devront démontrer une expertise reconnue pour les recherches pré-cliniques, la physiopathologie, la création et l'étude de systèmes modèles cellulaires ou animaux, l'identification et la validation de cibles thérapeutiques et de biomarqueurs, la constitution et l'exploitation de cohortes de patients richement documentées.

Les projets devront être portés par des équipes reconnues pour l'excellence de leurs approches méthodologiques et pour la réalisation d'études cliniques.

Date limite : 13 décembre 2018

IMPORTANT :

Afin d'optimiser la faisabilité du projet au regard de l'expérience prendre contact avec l'équipe DRCI d'aide au montage :

- Elisabeth Guillaume: 01 44 84 17 78 - elisabeth.guillaume@aphp.fr

- Laure Guilbaud: 01 40 27 52 48 - laure.guilbaud@aphp.fr

Il y a eu précédemment trop de projets RHU vraiment prématurés, aussi à la demande expresse du jury, une insistance particulière est portée sur la nécessité d'apporter des preuves de concept substantielles.

Les projets n'ont aucune chance s'ils ne sont pas réellement novateurs.

Bibliographie

Bêta-thalassémie

→ Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent Beta Thalassemia

Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil JA, Hongeng S, Magrin E, Schiller GJ, Payen E, Semeraro M, Moshous D, Lefrere F, Puy H, Bourget P, Magnani A, Caccavelli L, Diana JS, Suarez F, Monpoux F, Brousse V, Poirot C, Brouzes C, Meritet JF, Pondarré C, Beuzard Y, Chrétien S, Lefebvre T, Teachey DT, Anurathapan U, Ho PJ, von Kalle C, Kletzel M, Vichinsky E, Soni S, Veres G, Negre O, Ross RW, Davidson D, Petrusich A, Sandler L, Asmal M, Hermine O, De Montalembert M, Hacein-Bey-Abina S, Blanche S, Leboulch P, Cavazzana M.

N Engl J Med. 2018 Apr 19; 378(16):1479-1493. doi: 10.1056/NEJMoa1705342

Déficit en G6PD

→ Review and drug therapy implications of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency

Belfield KD, Tichy EM.

Am J Health Syst Pharm. 2018 Feb 1;75(3):97-104. doi: 10.2146/ajhp160961.

Déficit en pyruvate kinase

→ Worldwide study of hematopoietic allogeneic stem cell transplantation in pyruvate kinase deficiency

van Straaten S, Bierings M, Bianchi P, Akiyoshi K, Kanno H, Serra IB, Chen J, Huang X, van Beers E, Ekwattanakit S, Güngör T, Kors WA, Smiers F, Raymakers R, Yanez L, Sevilla J, van Solinge W, Segovia JC, van Wijk R.

Haematologica. 2018 Feb;103(2):e82-e86. doi: 10.3324/haematol.2017.177857

→ Clinical spectrum of pyruvate kinase deficiency: data from the Pyruvate Kinase Deficiency Natural History Study

Grace RF, Bianchi P, van Beers EJ, Eber SW, Glader B, Yaish HM, Despotovic JM, Rothman JA, Sharma M, McNaull MM, Fermo E, Lezon-Geyda K, Morton DH, Neufeld EJ, Chonat S, Kollmar N, Knoll CM, Kuo K, Kwiatkowski JL, Pospíšilová D, Pastore YD, Thompson AA, Newburger PE, Ravindranath Y, Wang WC, Wlodarski MW, Wang H, Holzhauer S, Breakey VR, Kunz J, Sheth S, Rose MJ, Bradeen HA, Neu N, Guo D, Al-Sayegh H, London WB, Gallagher PG, Zanella A, Barcellini W.

Blood. 2018 May 17;131(20):2183-2192. doi:10.1182/blood-2017-10-810796

→ The Burden of Disease in Pyruvate Kinase Deficiency: Patients' Perception of the Impact on Health-Related Quality of Life

Grace RF, Cohen J, Egan S, Wells T, Witherspoon B, Ryan A, Salek SS, Bodie S, Klaassen RJ.

Eur J Haematol. 2018 Jun 23. doi: 10.1111/ejh.13128

Drépanocytose

→ Sickle cell disease

Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, Smith WR, Panepinto JA, Weatherall DJ, Costa FF, Vichinsky EP.

Nat Rev Dis Primers. 2018 Mar 15;4:18010. doi: 10.1038/nrdp.2018.10. Review

→ Biomarker signatures of sickle cell disease severity

Du M, Van Ness S, Gordeuk V, Nouraie SM, Nekhai S, Gladwin M, Steinberg MH, Sebastiani P.

Blood Cells Mol Dis. 2018 May 16. pii: S1079-9796(18)30173-6. doi: 10.1016/j.bcnd.2018.05.001.

→ **Overnight auto-adjusting continuous airway pressure + standard care compared with standard care alone in the prevention of morbidity in sickle cell disease phase II (POMS2b): study protocol for a randomised controlled trial**

Howard J, Slee AE, Skene S, Inusa B, Kawadler J, Downes M, Gavlak J, Koelbel M, Stotesbury H, Chorozoglou M, Tebb S, Chakravorty S, Awogbade M, Rees DC, Gupta A, Murphy PB, Hart N, Sahota S, Nwosu C, Gwam M, Saunders D, Muthurangu V, Barber N, Ako E, Thein SL, Marshall M, Reading IC, Cheng MYE, Kirkham FJ, Lioffi C.

Trials. 2018 Jan 22;19(1):55. doi: 10.1186/s13063-017-2419-0

→ **Plerixafor enables safe, rapid, efficient mobilization of hematopoietic stem cells in sickle cell disease patients after exchange transfusion**

Lagresle-Peyrou C, Lefrère F, Magrin E, Ribeil JA, Romano O, Weber L, Magnani A, Sadek H, Plantier C, Gabrion A, Ternaux B, Félix T, Couzin C, Stanislas A, Tréluyer JM, Lamhaut L, Joseph L, Delville M, Miccio A, André-Schmutz I, Cavazzana M.

Haematologica. 2018 May;103(5):778-786. doi: 10.3324/haematol.2017.184788.

→ **A Phase 3 Trial of L-Glutamine in Sickle Cell Disease**

Yutaka Niihara, M.D., M.P.H., Scott T. Miller, M.D., Julie Kanter, M.D., Sophie Lanzkron, M.D., M.H.S., Wally R. Smith, M.D., Lewis L. Hsu, M.D., Ph.D., Victor R. Gordeuk, M.D., Kusum Viswanathan, M.D., Sharada Sarnaik, M.D., Ifeyinwa Osunkwo, M.D., Edouard Guillaume, M.D., Swayam Sadanandan, M.D., Lance Sieger, M.D., Joseph L. Lasky, M.D., Eduard H. Panosyan, M.D., Osbourne A. Blake, M.D., Tamara N. New, M.D., Rita Bellevue, M.D., Lan T. Tran, M.P.H., Rafael L. Razon, M.D., Charles W. Stark, Pharm.D., Lynne D. Neumayr, M.D., and Elliott P. Vichinsky, M.D. for the Investigators of the Phase 3 Trial of L-Glutamine in Sickle Cell Disease

N Engl J Med. 2018 Jul 19;379(3):226-235. doi: 10.1056/NEJMoa1715971

Dysérythropoïèse congénitale

→ **Clinical and genetic features of congenital dyserythropoietic anemia (CDA)**

Moreno-Carralero MI, Horta-Herrera S, Morado-Arias M, Ricard-Andrés MP, Lemes-Castellano A, Abio-Calvete M, Cedena-Romero MT, González-Fernández FA, Llorente-González L, Periago-Peralta AM, de-la-Iglesia-Íñigo S, Méndez M, Morán-Jiménez MJ

Eur J Haematol. 2018 Jun 14. doi: 10.1111/ejh.13112

Stomatocytose héréditaire avec hématies déshydratées

→ **Inherited or acquired modifiers of iron status may dramatically affect the phenotype in dehydrated hereditary stomatocytosis**

Orvain C, Da Costa L, Van Wijk R, Pissard S, Picard V, Mansour-Hendili L, Cunat S, Giansily-Blaizot M, Cartron G, Schved JF, Aguilar-Martinez P.

Eur J Haematol. 2018 Jul 3. doi:10.1111/ejh.13135

Si vous souhaitez nous adresser vos actualités recherche,
n'hésitez pas à écrire à : jugurtha.berkenou@aphp.fr