



Diplôme Inter-Universitaire

RECHERCHE TRANSLATIONNELLE ET INNOVATION THÉRAPEUTIQUE DANS LES MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX: COMMENT ÉTABLIR UN LIEN ENTRE LA RECHERCHE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE?

Organisateurs:

Université Paris-Sud : Christian Denier, Jesus Benavides, Marc Dhenain, Michael Schumacher

Université Pierre et Marie-Curie : Jean-Christophe Corvol, Alain Trembleau

Lieu du cours: Salle de conférence, 3ème étage du bâtiment Gregory Pincus
(CHU de Bicêtre, porte 47, secteur marron)

Dates: 5 séminaires de deux jours (jeudi et vendredi) entre janvier et mai 2018.
(18-19 janvier; 08-09 février; 08-09 mars; 12-13 avril; 17-18 mai)
Examen oral final le 18 mai

Objectifs:

Le taux d'échec au cours du développement de nouvelles thérapies est particulièrement élevé pour les maladies du système nerveux. Cela peut s'expliquer par la complexité et singularité du cerveau humain, qui fait que les modèles animaux sont très peu prédictifs d'une activité thérapeutique chez l'homme. La difficulté pour modéliser le comportement humain a conduit à l'apparition d'un grand écart entre la découverte de cibles thérapeutiques et le développement de médicaments. La situation est cependant en train de s'améliorer dans le cas de certaines maladies neurologiques comme la sclérose en plaques et la maladie d'Alzheimer, pour lesquelles une meilleure compréhension des processus physiopathologiques a rendu possible la définition d'une stratégie de **Recherche Translationnelle**, basée sur nos connaissances scientifiques et médicales.

D'après le NIH (Institut Américain de la Santé), la **Recherche Translationnelle** a comme objectif de transformer les découvertes scientifiques en recherche clinique. On peut l'imaginer comme un pont avec deux piliers, les modèles expérimentaux et les études cliniques, et une passerelle, les biomarqueurs.

Pour établir une stratégie de Recherche Translationnelle il faut considérer plusieurs aspects :

- Sélectionner et valider des cibles d'intervention thérapeutique;
- Améliorer la valeur prédictive des modèles expérimentaux;
- Adapter les technologies utilisées dans les études cliniques aux modèles expérimentaux;
- Identifier et valider dans les modèles expérimentaux et chez les patients des biomarqueurs qui seront utilisés dans les études cliniques;
- Définir une stratégie d'utilisation de ces biomarqueurs dans les phases précoces du développement clinique (preuve de concept et preuve de mécanisme, stratification des patients).

Ces différents aspects seront adressés par des spécialistes provenant de la recherche académique, pharmaceutique et médicale. **Les étudiants apprendront à appliquer, au cours des sessions de travaux dirigés, ces concepts à l'analyse de leurs projets de recherche ou professionnel.**



Secteurs d'emploi concernés:

Le programme est focalisé sur l'innovation thérapeutique, qui est entièrement dépendante d'une bonne communication entre la recherche expérimentale et clinique. Cette formation offrira aux participants les outils nécessaires pour faciliter cette communication. Elle est dédiée aux:

° **Collaborateurs des compagnies pharmaceutiques, entreprises de biotechnologies, centres d'imagerie et de diagnostic biochimique.** En effet, la [Recherche Translationnelle](#) est maintenant une discipline importante dans toutes ces organisations.

° **Cliniciens participants aux essais cliniques des nouvelles thérapies et aux cliniciens intéressés par le processus de découverte des médicaments,** car elle devrait leur permettre d'analyser d'une façon critique le rationnel scientifique et les données expérimentales associées supportant le plan de développement des médicaments.

° **Chercheurs fondamentalistes** qui pourront acquérir une perspective plus large de leurs recherches en cours en identifiant les retombés thérapeutiques potentielles, et en utilisant les informations issues de la recherche clinique pour guider leur démarche expérimentale.

La [Recherche Translationnelle](#) étant considérée comme une activité critique pour l'innovation thérapeutique, ce cours favorisera "l'employabilité" des participants en leur donnant les outils leur permettant d'avoir une meilleure compréhension de ce processus complexe.

Ce cours sera sanctionné par la remise d'un diplôme universitaire.

Organisation des cours:

- 1) **Introduction et concepts**
- 2) **Outils et modèles expérimentaux**
- 3) **Maladies neurologiques: caractéristiques et besoins médicaux**
 - a) Maladie d'Alzheimer
 - b) Sclérose en plaques
 - c) Thérapies géniques
 - d) Maladie de Parkinson
 - e) Epilepsie
- 4) **Accidents cérébrovasculaires et lésions traumatiques**
- 5) **Maladie psychiatriques**
- 6) **Biomarqueurs**
- 7) **Visite de deux centres de médecine translationnelle et travaux dirigés**
- 8) **Présentation et évaluation des travaux**

PROGRAMME 2018 <small>(version du 05/09/2017)</small>		
<i>Susceptible de changements suivant la disponibilité des intervenants</i>		
Date	TITRE	INTERVENANTS
Jeudi 18 janvier		
	Introduction et concepts	
Cours magistral 9h-9h30h	Introduction	Christian Denier, Jesus Benavides, Marc Dhenain, Michael Schumacher Jean-Christophe Corvol et Alain Trembleau



Cours magistral 9h30-11h	Introduction à la Recherche Translationnelle : Définition de validation des cibles et des modèles, endophénotypes, biomarqueurs, POC et POM	Jesus Benavides, PhD Ancien Directeur de la Recherche Maladies Neurologiques. Sanofi Ecole Doctorale Biosigne. Université Paris-Sud, Hôpital de Bicêtre
Cours magistral 11h-12h30	Identification et validation des biomarqueurs	Marc Dhenain, DVM, PhD URA CEA CNRS 9199 DSV, I2BM, Molecular Imaging Research Center, 92265 Fontenay-aux-Roses
Cours magistral 14h-15h30	Découverte et développement du médicament (petites molécules)	Bernard Scatton, PhD Ancien Directeur adjoint de la Recherche Sanofi
Cours magistral 15h30-16h30	Découverte et développement des « Biologicals »	Jean François Mayaux, PhD Directeur Recherche Biologicals, Sanofi
Travaux dirigés 16h30-18h	Présentations par les étudiants: Mon projet est-il translationnel?	Organisateurs et participants
Vendredi 19 Janvier		
Cours magistral 9h-10h	Thérapie génique	Nathalie Cartier, MD, PhD INSERM, DSV, I2BM, Molecular Imaging Research Center, 92265 Fontenay-aux-Roses
Cours magistral 10h-11h	CRISPR-Cas9 : un nouvel outil de chirurgie génétique	Carine Giovannangeli Museum national d'Histoire naturelle Structure et Instabilité des Génomes INSERM U 1154 - CNRS UMR 7196
Cours magistral 11h-12h	Caractéristiques communes des maladies neurologiques: prévalence, besoins médicaux non satisfaits	Christian Denier, MD Service de Neurologie. Centre Hospitalo-Universitaire de Bicêtre. APHP
Cours magistral 14h-15h	Caractéristiques communes des maladies psychiatriques.	Romain Colle, MD Médecin Psychiatre, CHU du Kremlin-Bicêtre
Cours magistral 15h-16h	Montage de projet visant à appliquer la recherche translationnelle dans le SNC : Comment maximiser les chances de succès des essais cliniques	Alvaro Pereira, PhD CRA, Aepodia, Louvain la Neuve
Cours magistral 16h-17h	Requis réglementaires, et précliniques au design des essais de "First Into Man" et du plan de développement de pharmacologie clinique	Alain Patat, MD Chief Medical and Scientific Officer Biotrial, Rennes
Travaux dirigés 17h-18h	Présentations par les étudiants: Mon projet est-il translationnel? (suite)	Organisateurs et participants
Jeudi 8 février		
Outils et modèles expérimentaux		
Cours magistral 9h-10h	Un outil de recherche translationnelle: les cellules souches	Dorine Chassin, PhD Global Biotherapeutics Sanofi R&D
Cours magistral 10h-11h	Modèles transgéniques non mammifères	Laure Bally-Cuif, PhD Zebrafish Neurogenetics group Institut de Neurobiologie A. Fessard, Lab. de Neurobiologie et Développement, CNRS UPR3294 Gif-sur-Yvette
Cours magistral 11h-12h	Modélisation des endophénotypes des désordres psychiatriques	



Cours magistral 14h-15h	Modèles animaux de pathologies du système nerveux: Analyse critique	Alain Trembleau, PhD UPMC, Développement et Plasticité des Réseaux Neuronaux
Cours magistral 15h-16h	Technologies génomiques, transcriptomiques, protéomiques et autres « omics »	Judith Melki, MD, PhD Plateforme de Génomique U 986, Inserm et Université Paris-Sud Hôpital de Bicêtre
Cours magistral 16h-17h	Les Banques de ressources biologiques : Application à la recherche translationnelle	Marie-Claire Artaud-Botté GIE Neuro-CEB Plate-Forme de Ressources Biologiques, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
Maladies Neurologiques		
Cours magistral 17h-18h	Etudes épidémiologiques et génétiques: Application à la recherche translationnelle en neurologie	Jean-Charles Lambert, PhD Institut Pasteur de Lille Unité d'Epidémiologie et de Santé Publique, Inserm UMR 744, Lille
Vendredi 9 février		
Cours magistral 9h-10h	Particularité des essais thérapeutiques dans les maladies neurologiques	JC Corvol, MD, PhD Centre d'Investigation Clinique, ICM Hôpital de la Salpêtrière, Paris
Maladie d'Alzheimer		
Cours magistral 10h-11h	Maladie d'Alzheimer: Mécanismes pathophysiologiques comme cibles d'interventions thérapeutiques	Laurent Pradier, PhD Therapeutic Strategy Unit Aging Alzheimer/Parkinson indication leader Sanofi-Aventis, Chilly-Mazarin
Cours magistral 11h-12h	Maladie d'Alzheimer: Modèles expérimentaux et études pharmacologiques	
Cours magistral 14h-15h	Suivi de la progression de la maladie d'Alzheimer par neuroimagerie	Nicolas Villain, MD, PhD Centre Cyceron, Caen
Cours magistral 15h-16h	Les essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer	Bruno Vellas, MD CHU de Toulouse, Inserm U1027
Travaux dirigés	Présentations par les étudiants	
Jeudi 8 mars		
Maladie de Parkinson		
Cours Magistral 9h-10h	Maladie de Parkinson: Mécanismes pathophysiologiques et modèles expérimentaux	Emmanuel Brouillet, PhD URA CEA CNRS 9199 DSV, I2BM, Molecular Imaging Research Center, 92265 Fontenay-aux-Roses
Cours Magistral 10h-11h	Les essais cliniques dans la maladie de Parkinson	JC Corvol, MD, PhD Centre d'Investigation Clinique, ICM, Hôpital de la Salpêtrière, Paris
Cours magistral 11h-12h	Thérapie Génique de la maladie de Parkinson	Stéphane Palfi, MD PU-PH Neuro-Chirurgie : Innovation Thérapeutique Fonctionnelle. Hôpital Henri Mondor
Sclérose en plaques		
Cours magistral 14h-15h	Sclérose en plaques: Mécanismes de remyélinisation et approches thérapeutiques	Anne Baron-Van Evercooren, PhD ICM,. UPMC-Paris 6, UMR-S 975; Inserm U 975; CNRS UMR 7225. Paris
Cours magistral 15h-16h	Mécanismes pathophysiologiques de la sclérose en plaques: Inflammation	Roland Liblau, MD, PhD Pr. Immunologie Clinique Directeur du Centre de Physiopathologie Toulouse Purpan (CPTP) Inserm UMR 1043 - CNRS 5282; CHU Toulouse



Cours magistral 16h-17h	Sclérose en plaques: Biomarqueurs et recherche translationnelle	Benedetta Bodini, MD, PhD CRICM, UPMC. Paris
Cours magistral 17h-18h	Sclérose en plaques: nouveaux médicaments et essais thérapeutiques	Catherine Lubetzki, MD, PhD ICM - Institut du Cerveau et de la Moëlle Épinière. Pitié-Salpêtrière, Paris.
Vendredi 09 mars		
Travaux dirigés 9h-11h	Présentations par les étudiants	Organisateurs et participants
	Accidents cérébrovasculaires et traumatismes du système nerveux	
Cours magistral 11h-12h	Les traumatismes du cerveau	Jacques Duranteau, MD Service d'Anesthésie-réanimation. Centre Hospitalo-Universitaire de Bicêtre. APHP
Cours magistral 13h-14h	Traumatismes de la moelle épinière	Marc Soubeyrand, MD Service de Neurologie. Centre Hospitalo-Universitaire de Bicêtre. APHP
Cours magistral 14h-15h	Accidents vasculaires cérébraux : caractéristiques et mécanismes	Christian Denier, MD Unité Neuro-Vasculaire et Service de Neurologie. Centre Hospitalo-Universitaire de Bicêtre, Inserm UMR 788.
Cours magistral 15h-16h	Modèles et biomarqueurs des accidents cérébro-vasculaires	Serge Timsit, MD, PhD CHRU de Brest Hôpital de la Cavale Blanche et Unité Neuro-Vasculaire Service de Neurologie, Brest.
	Neuropathies périphériques	
Cours magistral 16h-18h	Neuropathies périphériques: modèles expérimentaux et nouvelles pistes thérapeutiques	David Adams, MD Service de Neurologie, Centre Hospitalo-Univ. de Bicêtre, APHP, Inserm U1195.
		Michael Schumacher, PhD Directeur de l'Ecole doctorale Biosigne Directeur U1195 Inserm et Université Paris-Sud



Jeudi 12 avril		
	Epilepsie	
Cours magistral 9h00-10h00	Epilepsie et recherche translationnelle	Viviane Bouilleret, MD Unité de Neurophysiologie Clinique et d'Epileptologie (UNCE) Centre Hospitalo-Universitaire de Bicêtre. APHP
	Maladies psychiatriques	
Cours magistral 10h-11h	Imagerie cérébrale et maladies mentales	Jean-Luc Martinot, MD, PhD Unité 1000 "Imagerie & Psychiatrie" INSERM - CEA, Univ. Paris-Sud & Univ. Paris Descartes, Paris & Service Hospitalier Frédéric Joliot, Orsay
Cours magistral 11h-12h	Des biomarqueurs à la thérapeutique: vers la psychochirurgie personnalisée	Luc Mallet, MD, PhD Team - Behavior, Emotion, and Basal Ganglia. UPMC - Inserm UMR_S 975 - CNRS UMR 7225. ICM - Institut du Cerveau et de la Moëlle Épineière, Paris
Cours magistral 14h-15h30	Maladies Psychiatriques: besoins médicaux non satisfaits. Développement de médicaments, recherche translationnelle et essais cliniques	Werner Rein, MD Neuropsychiatre. Ancien Directeur du développement clinique en Psychiatrie. Sanofi
Travaux dirigés 15h30-18h00	Présentations par les étudiants	Organisateurs et participants
Vendredi 13 avril		
	Biomarqueurs	
Cours magistral 9h-10h	Imagerie cérébrale: concepts fondamentaux et applications	Marc Dhenain, DVM, PhD URA CEA CNRS 9199 DSV, I2BM, Molecular Imaging Research Center, 92265 Fontenay-aux-Roses
Cours magistral 10h-11h	Types et applications de l'IRM dans les modèles expérimentaux	Alexandra Petiet, PhD Responsable Scientifique Plateforme IRM Petit Animal. ICM, Paris
Cours magistral 11h-12h	Imagerie cérébrale et recherche clinique	Denis Ducreux, MD, PhD Service de Neuroradiologie, CHU Bicêtre. Université Paris-Sud
Cours magistral 12h-13h	Biomarqueurs de la sécurité des médicaments et réglementation des essais cliniques (EMA et FDA)	Philippe Detilleux, DVM, PhD Drug Safety Evaluation, Sanofi, Alfortville
Cours magistral 15h-16h	Applications du TEP en recherche expérimental et clinique	Nadja Van Camp, PhD URA CEA CNRS 9199, MIRGen, 92265 Fontenay-aux-Roses
Cours magistral 14h-15h	Biomarqueurs biochimiques: types et applications	Luc Buee Inserm et Université de Lille
Travaux dirigés 16h-18h	Présentations par les étudiants	Organisateurs et participants



Jeudi 17 mai		
	Visite d'un centre et travaux dirigés	
9h-10h	Présentation générale du centre et quelques réussites	
10h-10h30	Médecine basée sur l'évidence. Guidelines pour les travaux précliniques et cliniques	Marc Dhenain
10h30-12h	Visite d'un Centre d'Imagerie Cérébrale et/ou un Centre de Recherche des Biomarqueurs Biochimiques	Organisateurs et participants
Cours magistral 14h-15h	Organisation de la Recherche Translationnelle dans la Région Ile de France	François Ballet Pôle de Compétitivité Medicen
Travaux dirigés 15h-19h	Définition d'une stratégie de recherche translationnelle pour les projets de recherche des étudiants Tables rondes avec des experts en Recherche translationnelle de: <ul style="list-style-type: none"> • Compagnies Pharmaceutiques • Biotechs • Sociétés de Conseil 	Discussion avec les étudiants Organisateurs
Vendredi 18 mai		
	Présentation travaux et évaluation	
9h-11h Cours magistral	Conclusions sur les présentations Discussion générale et conclusions	J Benavides
Epreuve orale 11h-18h	Présentation des travaux	Etudiants