



## Innovation Thérapeutique et Recherche Translationnelle dans les maladies du Système Nerveux: Comment établir un lien entre la Recherche Expérimentale et Clinique?

*Un cours pour les Doctorants, Chercheurs et Cliniciens*

### Programme 2013

(version 04/02/2013)

**Organisateurs: Jesus Benavides, Nathalie Cartier, Marc Dhenain et Michael Schumacher**

Salles Pinel ou Bourneville de la Faculté de Médecine de l'Université Paris-Sud, Le Kremlin Bicêtre)

11/02/2013 au 15/02/2013 de 9h00 à 18h et le 16/02/2013 de 9h00 à 12h00.

**Sponsorisé par les Ecoles Doctorales**

**ED Biosigne (ED 419) Université Paris-Sud**

**ED Cerveau-Cognition-Comportement (ED 158) Université Pierre et Marie Curie**

**ED Innovation Thérapeutique: du Fondamental à l'Appliqué (ED 425) Université Paris-Sud**

Le taux d'échec au cours du développement de nouveaux médicaments 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 des médicaments. La situation est cependant en train de s'améliorer pour certaines maladies neurologiques comme la Sclérose en plaques et la maladie d'Alzheimer pour lesquelles une meilleure compréhension des processus physiopathologiques a rendue 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 :

- Sélection et validation des cibles d'intervention thérapeutique
- Amélioration de 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 (BM) qui seront utilisés dans les études cliniques
- Définir une stratégie d'utilisation de ces BM dans les phases précoces du développement clinique (Preuve de concept et de mécanisme, stratification des patients)

Il est important de revisiter les processus de découverte et de développement de nouvelles thérapies avec une perspective translationnelle. Cet exercice est d'un intérêt particulier pour les maladies du Système Nerveux qui posent un des plus grands défis de l'innovation thérapeutique.

C'est avec cet objectif que nous avons organisé en 2011 et 2012 un cours sur la Recherche Translationnelle dans les Maladies du Système Nerveux. Cette formation couvrait les différentes phases de l'innovation thérapeutique comme la sélection de cibles, les modèles expérimentaux, les biomarqueurs et les études cliniques de Preuve de Concept.

Pour la troisième année nous avons introduit certaines modifications comme l'inclusion d'une journée consacrée aux aspects transactionnels de la thérapie génique des maladies du Système Nerveux. En plus nous avons, suite aux observations des participants des années précédentes modifiée le programme afin de consacrer plus de temps à la discussion et faciliter l'assistance des participants.

Comme pour les années précédentes les objectifs du cours sont :

- Fournir aux participants les connaissances nécessaires pour analyser les informations scientifiques avec une perspective translationnelle
- Aider les chercheurs et cliniciens à travailler ensemble pour construire une stratégie de recherche translationnelle efficace qui favorisera l'innovation thérapeutique
- Améliorer la communication et la compréhension mutuelle entre les chercheurs académiques, de l'industrie pharmaceutique et les cliniciens

Vous trouverez le programme à la suite. Des modifications pourront avoir lieu en fonction de la disponibilité des intervenants.

Les intervenants seront des chercheurs et cliniciens provenant des Institutions publiques et privées (Hôpitaux, Universités, CEA, INSERM et CNRS, compagnies pharmaceutiques et Biotechs).

Pour l'inscription envoyez avant le 15/10 un courrier électronique incluant un résumé succinct de votre CV à [ed419.biosigne@u-psud.fr](mailto:ed419.biosigne@u-psud.fr) en mentionnant comme objet du courrier « Inscription au cours de Recherche Translationnelle ». La participation aux frais sera de 50 Euros pour les étudiants et 250 Euros pour les bénéficiaires de la formation permanente, à régler une fois la demande d'inscription acceptée.



# PROGRAMME 2013

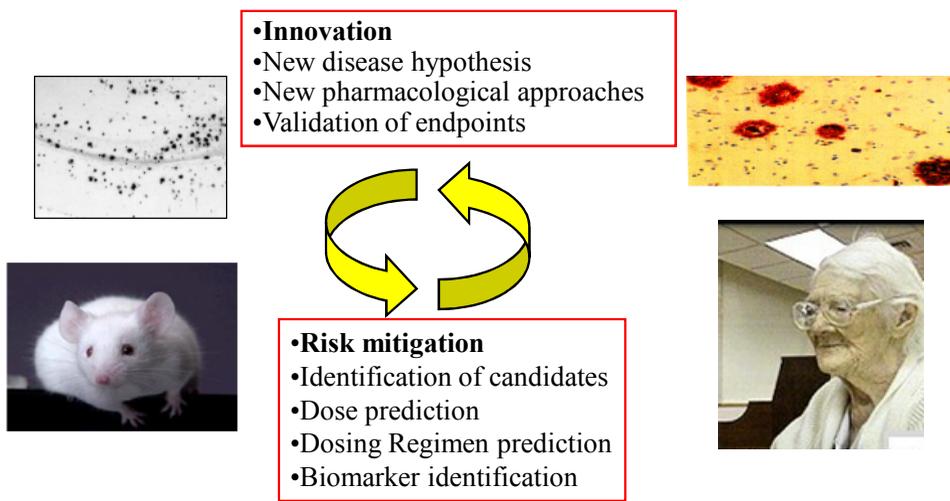
Date et heure	TITRE	INTERVENANTS
<b>Lundi, 11/02/2013</b>		
<b>9h-10h</b>	Introduction	<b>J Benavides, M Dhenain, N Cartier et M Schumacher</b>
<b>10h-11h</b>	Définition de validation de cibles et des modèles, endophénotypes, biomarqueurs, POC et POM	<b>J Benavides, PhD</b> Ancien Directeur de la Recherche Maladies Neurologiques. Sanofi Ecole Doctorale Biosigne. Université Paris Sud, Hôpital Bicêtre
<b>11h-12h</b>	Découverte et développement des médicaments	<b>B Scatton, PhD</b> Ancien Directeur adjoint de la Recherche Sanofi
<b>12h-13h</b>	Organisation de la Recherche Translationnelle dans la Région Ile de France	<b>F Ballet</b> Pole de Compétitivité Medicen
<b>Pause repas</b>		
<b>14h-15h</b>	Les cellules souches pluripotentes induites ou iPS: un nouvel outil de recherche	<b>D Bohl, PhD</b> Unité Rétrovirus et Transfert Génétique, Institut Pasteur, Paris
<b>15h-16h</b>	Les cellules souches humaines comme un outil de recherche translationnelle	<b>MC Mullton, PhD</b> Senior manager Regenerative Medicine Platform. Sanofi R&D. Vitry sur Seine
<b>16h-17h</b>	Modèles transgéniques non mammifères	<b>L Bally-Cuif, PhD</b> Zebrafish Neurogenetics group Inst. de Neurobiologie A. Fessard, Laboratoire de Neurobiologie et Développement, CNRS UPR3294 Gif-sur-Yvette
<b>17-18h</b>	Modélisation des endophénotypes des désordres Psychiatriques	
<b>Mardi, 12/02/2013</b>		
<b>9h-10h</b>	Etudes épidémiologiques et génétiques: Application à la recherche translationnelle en Neurologie	<b>Jean Charles Lambert, PhD</b> Institut Pasteur de Lille Unité d'Epidémiologie et de Santé Publique Inserm-UMR744 Lille
<b>10h-11h</b>	Etudes épidémiologiques et génétiques: Application à la recherche translationnelle en Psychiatrie	<b>S Jamain, PhD</b> CR1 Inserm Inserm U955, EQ15 Hôpital Henri Mondor, Créteil
<b>11h-12h</b>	Maladie d'Alzheimer: Mécanismes patho-physiologiques comme cibles d'interventions thérapeutique	<b>L Pradier, PhD</b> Aging Therapeutic Strategy Unit Alzheimer/Parkinson indication leader Sanofi, Chilly-Mazarin
<b>12h-13h</b>	Maladie d'Alzheimer: Modèles expérimentaux et études pharmacologiques	
<b>Pause repas</b>		
<b>14h-15h</b>	Modèles et biomarqueurs des accidents cérébro-vasculaires	<b>S Timsit, MD, PhD</b> CHRU de Brest Hôpital de la Cavale Blanche et Unité Neuro-Vasculaire Service de Neurologie. Brest

<b>15h-16h</b>	Epilepsie : Modèles, biomarqueurs et besoins médicaux non satisfaites	<b>JM Stutzmann/J Benavides</b>
<b>16h-17h</b>	Neuropathies périphériques	<b>M Schumacher, PhD</b> Directeur de l'Ecole doctorale Biosigne INSERM UMR788 et Université Paris Sud, Hôpital Bicêtre
<b>17h-18h</b>	A définir	
<b>Mercredi, 13/02/2013</b>		
<b>9h-10h</b>	Technologies génomiques, transcriptomiques, protéomiques et autres « omics »	<b>tbd</b>
<b>10h-11h</b>	Types d'animaux transgéniques : standard, tissu-spécifique, conditionnels...	<b>tbd</b>
<b>11h-12h</b>	Maladie de Parkinson: Mécanismes pathophysiologiques comme cibles d'intervention thérapeutique	<b>E Brouillet, PhD</b> URA CEA CNRS 2210 DSV, I2BM, Molecular Imaging Research Center, 92265 Fontenay-aux-Roses
<b>12h-13h</b>	Maladie de Parkinson: Modèles expérimentaux et études pharmacologiques	
<b>Pause repas</b>		
<b>14h-15h</b>	Identification et validation des Biomarqueurs	<b>M Dhenain, DVM, PhD</b> URA CEA CNRS 2210 DSV, I2BM, Molecular Imaging Research Center, 92265 Fontenay-aux-Roses
<b>15h-16h</b>	Imagerie cérébrale : concepts fondamentaux et applications	
<b>16h-17h</b>	Types et applications de l'IRM dans les modèles expérimentaux	<b>A. Petiet, PhD</b> Responsable Scientifique Plateforme IRM Petit Animal. Institut du Cerveau et de la Moëlle Epinière Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
<b>17-18h</b>	Endophénotypes dans la maladie bipolaire	<b>F Bellivier, MD, PhD</b> Pôle de Psychiatrie Hôpital Henri Mondor 94010 Creteil
<b>Jedi, 14/02/2013</b>		
<b>9h-10h</b>	Imagerie cérébrale et recherche clinique	<b>D Ducreux, MD, PhD</b> Service de Neuroradiologie, CHU Bicêtre. Université Paris Sud
<b>10h-11h</b>	Applications du TEP en recherche expérimental et clinique	<b>N Van Camp, PhD</b> URA CEA CNRS 2210 DSV, I2BM, Molecular Imaging Research Center, 92265 Fontenay-aux-Roses
<b>11h-12h</b>	Monitorization de la progression de la maladie d'Alzheimer par Neuroimagerie	<b>N Villain, MD</b> Centre Cyceron, Caen
<b>12h-13h</b>	Biomarqueurs biochimiques : types et applications	<b>T Rooney, PhD</b> Aging Therapeutic Strategic Unit Head Translational Research Neurodegenerative Diseases Group Sanofi, Chilly-Mazarin
<b>Pause repas</b>		

<b>14h-15h30</b>	Comment définir une stratégie de recherche translationnelle pour les maladies neurologiques : Stratification, preuve de concept et mécanisme, sélection de dose...	<b>P Douillet, MD</b> Ancien Directeur Développement Clinique en Neurologie. Sanofi
<b>15h30-16h30</b>	Développement de médicaments et recherche translationnelle en Psychiatrie.	<b>W Rein, MD</b> Neuropsychiatre. Ancien Directeur du développement clinique en Psychiatrie. Sanofi
<b>16h30-18h</b>	Montage de projet visant à appliquer la recherche translationnelle dans le SNC : Comment maximiser les chances de succès des essais cliniques	<b>A Pereira, PhD</b> CRA, Aepodia, Louvain la Neuve
<b>Vendredi, 15/02/2012</b>		
<b>9h-10h</b>	Mécanismes pathophysiologiques de la Sclérose en plaque: Inflammation	<b>Roland Liblau, MD, PhD</b> Prof. Immunologie Clinique Inserm UMR 1043 - CNRS 5282 CHU Toulouse
<b>10h-11h</b>	Sclérose en plaques: Mécanismes de remyélinisation et approches thérapeutiques	<b>A Baron-Van Evercooren, PhD</b> Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière. UPMC-Paris 6, UMR-S 975; Inserm U 975; CNRS UMR 7225. Paris
<b>11h-12h</b>	Sclérose en plaques: Biomarqueurs et Recherche Translationnelle	<b>B Stankoff, MD, PhD</b> PUPH en Neurologie à l'hôpital Tenon, Membre du CRICM à l'UPMC. Paris
<b>12h-13h</b>	Biomarqueurs de la sécurité des médicaments	<b>Ph Detilleux, DVM, PhD</b> Drug Safety Evaluation, Sanofi, Alfortville
<b>Pause repas</b>		
<b>14h-15h</b>	Stratégies thérapeutiques par transfert de gènes pour les maladies du système nerveux : outils (vecteurs viraux, cibles cellulaires) et problèmes spécifiques pour la recherche clinique	<b>P Aubourg, MD</b> PU-PH Service de Neuro Pédiatrie Hôpital Bicêtre
<b>15h-16h</b>	Recherche translationnelle en thérapie génique : de la preuve de concept à l'essai thérapeutique. L'exemple des leucodystrophies génétiques	<b>N Cartier, MD</b> INSERM , DSV, I2BM, Molecular Imaging Research Center, 92265 Fontenay-aux-Roses
<b>16h-17h</b>	Thérapie génique de la maladie d'Alzheimer : quelles cibles, quelles perspectives cliniques ?	<b>N Cartier, MD</b> INSERM , DSV, I2BM, Molecular Imaging Research Center, 92265 Fontenay-aux-Roses
<b>17-18h</b>	Thérapie Génique de la maladie de Parkinson	<b>S Palfi, MD</b> PU-PH Neuro-Chirurgie : Innovation Thérapeutique Fonctionnelle. Hôpital Henri Mondor

Samedi, 16/02/2013		
9h-12h	Comment définir une stratégie de recherche translationnelle pour des projets de recherche spécifiques	Discussion avec les étudiants
12h-12h30	Conclusion	J Benavides

## Translational research: Promoting innovation while mitigating risk



## Two major components of translational research



- Predictive experimental animal models
  - Model construction
  - Clinically relevant endpoints
- Biomarkers-supported clinical trials
  - Population enrichment
  - Proof of mechanism
  - Proof of concept
  - Drug Safety
  - Surrogate endpoints of efficacy

