MSD AVENIR

méliorer la Vie ENsemble
par l'Innovation et la Recherche

1ère JOURNÉE SCIENTIFIQUE

29 novembre 2017

Fonds de soutien à la recherche dans les sciences du vivant

Cyril SCHIEVER
Président de MSDAVENIR

" La recherche et l'innovation dans le domaine de la santé sont décisives pour relever les défis à venir de notre société. "

La création de MSDAVENIR en 2015 est née d'une volonté forte d'ouvrir le champ de nos actions, d'investir différemment pour faire progresser la connaissance scientifique et médicale mais aussi pour améliorer les conditions de vie des patients et de leur entourage.

Nous nous sommes engagés dans une démarche innovante, partenariale et fédératrice pour faire avancer la recherche et devenir un acteur majeur des partenariats public-privé dans les sciences du vivant en France.

Depuis plus de deux ans, MSDAVENIR a permis de mettre en place des coopérations avec des organismes de recherche dans de nombreux domaines thérapeutiques et d'apporter son soutien à des initiatives en lien avec les grandes questions scientifiques actuelles. MSDAVENIR a également encouragé des projets de recherche ayant une forte valeur ajoutée sociétale comme l'évaluation du soutien aux malades et leurs aidants ou encore l'Université des Patients.

Comme vous le découvrirez à la lecture de ce document, nous sommes fiers d'avoir déjà soutenu 34 projets.

Notre ambition pour demain, avec les équipes de MSDAVENIR, est d'être un partenaire majeur contribuant au rayonnement de l'excellence de la recherche française à travers le monde.

Cyril SCHIEVER
Président de MSDAVENIR

MSDAVENIR

Docteur Dominique BLAZY

Président du conseil scientifique de MSDAVENIR

" Chacun des 34 projets soutenus porte en lui l'originalité et l'excellence de la recherche française. "

Depuis son lancement en mars 2015, le fonds de dotation MSDAVENIR a permis à des équipes de chercheurs, ayant une forte expertise dans leur domaine de compétence, de réaliser leurs projets.

Pour beaucoup d'entre elles, MSDAVENIR représente l'opportunité de réaliser un projet ambitieux, sur une problématique spécifique, avec un pari sur l'avenir… et la perspective d'une avancée scientifique majeure.

Des initiatives ont vu le jour dans différentes régions de France, avec toujours cette même ambition, permettre à l'innovation et à l'excellence de s'exprimer.

Chacun des 34 projets soutenus porte en lui l'originalité et l'excellence de la recherche française.

C'est avec beaucoup d'enthousiasme et de fierté que nous les accompagnons.

Docteur Dominique BLAZY
Président du conseil scientifique

CORE BODY TEMP
LIVE DATA
CORE BODY PULSE
LIVE DATA
BLOOD PRESSURE
LIVE DATA
LABORATORY TESTS
TESTS
RESULT
UNITS
REFERENCE INTERVAL
LAB

LES PROJETS SCIENTIFIQUES SOUTENUS PAR MSDAVENIR

SYNTHÈSE THÉMATIQUE DES 34 PROJETS SOUTENUS PAR MSDAVENIR

Diabète-cardiométabolisme / Vasculaire			
PROJET CARMMA	**Étude du vieillissement du tissu adipeux**	ANR - INSERM	p. 10
PROJET GSK3β ET DIABÈTE	**Inflammation et diabète**	CNRS - Université Paris Diderot	p. 11
PROJET DESCENDANCE	**Diagnostic prédictif du diabète**	CERITD	p. 12
PROJET SURVI	**Structure d'URgences Vasculaires Intestinales**	AP-HP - INSERM	p. 13

Immunologie / Rhumatologie			
PROJET BIORIC	**Biomarqueurs associés à la réponse aux anti-TNF**	INSERM - CHU Toulouse	p. 14
PROJET MICROBONE	**Microbiote et Os**	INSERM - CHU Lyon	p. 15
PROJET ICARE	**Mécanismes pathogéniques et facteurs prédictifs de la réponse au traitement biologique dans la SPA**	AP-HP - Fondation de l'AP-HP pour la recherche	

Génétique			
PROJET AUTOGEN	**Génétique et auto-immunité**	INSERM - CHU Strasbourg	p. 16
PROJET DEVO-DECODE	**Génétique et maladies rares**	Institut IMAGINE	p. 17

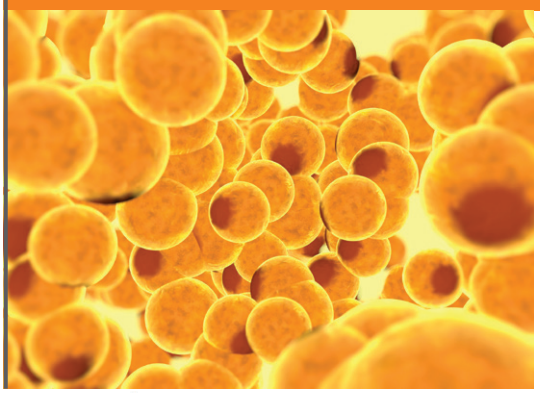
Infectiologie			
ÉTUDE p-VISCONTI	**Rémission et VIH**	ANRS - Consortium ANRS RHIVIERA - INSERM	p. 18
PROJET BIRDY	**Étude de cohorte pédiatrique au Cambodge**	Institut Pasteur	p. 19
PROJET PIBnet	**Création d'une biobanque internationale**	Institut Pasteur	p. 20
PROJET MITOPHAGIE	**Impact de la ventilation mécanique sur les pneumopathies aiguës**	INSERM - CHU Dijon	p. 21
PROJET HIDE INFLAMME & SEQ	**Persistance du VIH et de l'inflammation chronique**	CNRS - Institut de Génétique Humaine (IGH)	p. 22
PROJET PROVIR	**Vaccination VIH thérapeutique**	CHU Bordeaux	p. 23
PROJET SIgA	**Immunité muqueuse et vaccination**	Université Jean Monet Saint-Etienne	p. 24
PROJET SOLIDAIRE EN SANTÉ SEXUELLE	**Santé sexuelle et parcours de soin**	Association AIDES	p. 25
PROJET PLAQSIS	**Rôle des plaquettes sanguines à la phase aiguë du sepsis**	CHU Bordeaux - INSERM	p. 26

MSD AVENIR

Neurologie			
PROGRAMME SAVE BRAIN	AVC, effets secondaires de la reperfusion	AP-HP - INSERM	p. 27
ÉTUDE COGFRAIL	Lien entre fragilité, déficiences cognitives et signes neurologiques de la maladie d'Alzheimer	CHU de Toulouse - Toulouse Gérontopole	p. 28
PROJET THALIE	Assistant virtuel intelligent pour le suivi des troubles cognitifs	Agir pour la TéléMédecine	p. 29
PROJET PARIS MEM	Étude des troubles post-traumatiques	AP-HP - GH Pitié Salpêtrière	p. 30

Oncologie			
PROJET SHIVA 2	Traitement ciblé sur les altérations génétiques tumorales	Institut Curie	p. 31
PROJET GNOSTIC	Cancer et résistance aux chimiothérapies	CNRS - Institut de Génétique Humaine (IGH)	p. 32
PROJET MI-RIOT & VOIES DE SIGNALISATION SUPPRESSIVE DE L'IMMUNITÉ ANTI-TUMORALE	- Macrophages, CD163 et cellules pancréatiques - Cellules Lymphocytes T innées et cancer - Cellules Lymphocytes innées et maladie du greffon contre l'hôte - CD146 soluble, outils diagnostics et cibles thérapeutiques - Voies de signalisation suppressives de l'immunité anti-tumorale	INSERM - Centre d'Immunologie de Marseille Luminy (CIML) - Centre d'Immunologie de Marseille Luminy (CIML) - Centre d'Immunologie de Marseille Luminy (CIML) - Vascular Research Center of Marseille (VRCM) - Centre d'Immunophénomique (CIPHE)	p. 33
PROJET IDEATION	Cancers et immunodépression	AP-HP - UPMC - Fondation UPMC	p. 36
PROJET HEART	Tumeurs rares et médecine personnalisée	Institut Bergonié	p. 37
PROJET MITEST	Evaluation d'un test sanguin sur ADN Circulant de dépistage en oncologie	INSERM - IRCM	p. 38

Parcours patients			
PROJET REPIT	Évaluation de l'offre de répit aux aidants	Fondation France Répit	p. 39
PROJET UNIVERSITÉ	Université des patients	UPMC - Fondation UPMC	p. 40



Projet CARMMA

ETUDE DU VIEILLISSEMENT DU TISSU ADIPEUX

ANR - INSERM

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 4 ANS

CONTEXTE

CARMMA (CARdiac & skeletal Muscle alteration in relation to Metabolic diseases and Ageing) est un consortium regroupant des structures de recherche académiques (AP-HP, INSERM, UPEC et UPMC) et des industriels. Le projet CARMMA repose sur l'hypothèse que les comorbidités liées à l'obésité sont associées à la sénescence cellulaire du tissu adipeux.

OBJECTIFS

Mieux comprendre le rôle de l'obésité et de la sénescence des adipocytes dans les pathologies cardiovasculaires et le diabète. L'objectif principal de CARMMA est de déterminer comment la sénescence représente un mécanisme commun et central contribuant à la pathogénie et à la progression de comorbidités liées à l'obésité. CARMMA se concentrera en particulier sur les comorbidités cardiaques, métaboliques et musculaires compte tenu de leur fréquence importante et de leur impact sur la qualité de vie des patients atteints d'obésité et de l'impact médico-économique de ces pathologies.

RÉSULTATS ATTENDUS

- L'identification de nouveaux biomarqueurs liés à la sénescence prématurée des adipocytes et aux comorbidités de l'obésité ainsi que le développement de tests pertinents.
- Le développement d'une plate-forme de recherche translationnelle sur les troubles métaboliques et le vieillissement.
- L'identification de nouvelles cibles potentielles d'interventions préventives et curatives concernant l'accumulation de cellules sénescentes suggérant des stratégies de réduction des facteurs de risque.
- L'identification des nouvelles cibles et stratégies thérapeutiques.

" L'apport de MSDAVENIR est déterminant dans le RHU CARMMA, notamment par le soutien qu'il apporte à l'utilisation de l'imagerie cardiaque ultrasonore pour une caractérisation plus précoce et plus précise de la dysfonction myocardique dans le cadre de pathologies métaboliques telles que l'obésité et le diabète.

Nous avons pu ainsi démontrer dans un modèle murin d'obésité engendrée par une diète riche en graisses que la dysfonction cardiaque est très précoce et s'associe au développement d'une fibrose myocardique et la sécrétion par le tissu adipeux de facteurs pro-fibrosants [1]. Par ailleurs le phénotypage des patients diabétiques à partir des données échographiques permet de mieux définir les profils cliniques à haut risque cardiovasculaire et donc d'identifier les patients devant bénéficier d'un suivi cardiovasculaire renforcé et d'un traitement préventif [2].

Nos travaux précliniques et cliniques (cohorte de 850 patients diabétiques) soulignent le rôle crucial de la fibrose interstitielle myocardique dans le processus de l'altération de la fonction myocardique, le développement d'une cardiomyopathie métabolique et la survenue d'une insuffisance cardiaque.

Nous orientons donc nos recherches vers des outils ultrasonores innovants permettant l'identification précoce et la quantification fine de la fibrose myocardique. "

Pr. Geneviève DERUMEAUX,
Institut Mondor de Recherche Biomédicale Service des Explorations Fonctionnelles - Hôpital Henri Mondor, Créteil

1- Short-term high-fat diet compromises myocardial function: a radial strain rate imaging study. Ternacle J, Wan F, Sawaki D, Surenaud M, Pini M, Mercedes R, Ernande L, Audureau E, Dubois-Rande JL, Adnot S, Hue S, Czibik G, Derumeaux G. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017 Jan 6. pii: jew316. doi: 10.1093/ehjci/jew316.

2- Clinical Implications of Echocardiographic Phenotypes of Patients with Diabetes Mellitus : Laura Ernande, Etienne Audureau , Christine Jellis , Cyrille Bergerot, Corneliu Henegar, Daigo Sawaki, Gabor Czibik, Chiara Volpi, Florence Canoui-Poitrine, Hélène Thibault, Julien Ternacle, Philippe Moulin, Thomas H Marwick; Geneviève Derumeaux. J Am Coll Cardiol 2017, accepté.

Projet GSK3β ET DIABÈTE

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT / CNRS

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE

Il est aujourd'hui admis que l'inflammation participe fortement à l'installation de l'insulinorésistance et au développement du Diabète 2 (DT2). L'existence d'une inflammation locale pancréatique a été récemment décrite dans différents modèles animaux de DT2 et également chez les patients diabétiques. Cette inflammation joue un rôle significatif dans l'accélération de la dysfonction des cellules pancréatiques qui sécrètent l'insuline et dans la mort de ces cellules. Des approches pharmacologiques à visée anti-inflammatoire trouvent donc parfaitement leur place dans la prévention et le traitement du DT2.

La GSK3 est une sérine-thréonine kinase cytosolique ubiquitaire (avec 2 isoformes α et β) qui régule de nombreuses fonctions cellulaires. L'isoforme β de GSK3 (GSK3β) est aussi impliquée dans plusieurs pathologies, dont le développement de l'insulino-résistance et dans le DT2. Des travaux ont récemment montré que cette enzyme est un régulateur négatif de la croissance des cellules β pancréatiques, et que les inhibiteurs de GSK3β représentent un moyen efficace pour stimuler la régénération des cellules β dans des modèles de diabète murin, au stade néonatal ainsi que chez l'adulte.

Récemment il a été montré que GSK3β serait impliquée dans le syndrome inflammatoire commun à différentes maladies telles que les maladies neurodégénératives et les colites hémorragiques. Cependant son implication dans l'inflammation des îlots pancréatiques au cours des diabètes (type 1 et type 2) reste peu connu.

OBJECTIFS

Le projet vise :

- à déterminer l'implication de GSK3β dans l'inflammation des îlots pancréatiques de Langherans ;
- à évaluer *in vivo* dans deux modèles de diabète (type 1 et type 2), les effets de l'inhibition de GSK3β, sur l'amélioration de l'inflammation, et la restauration du nombre de cellules de Langherans dans le pancréas.
- à déterminer les effets potentiels de l'inhibition de GSK3β sur l'amélioration de la survie et la fonction sécrétoire d'îlots de Langerhans humains après transplantation chez l'animal diabétique.

RÉSULTATS ATTENDUS

- Identifier le rôle de GSK3β dans l'inflammation des îlots de Langerhans.
- Evaluer le potentiel de GSK3β comme cible thérapeutique pour des approches pharmacologiques à visée anti-inflammatoire pour la prévention et/ou le traitement du diabète de type 2.

" Ce projet a pour but d'identifier le rôle de GSK3β dans l'inflammation insulaire et d'évaluer son potentiel comme cible thérapeutique pour des approches pharmacologiques à visée anti-inflammatoire pour la prévention et/ou le traitement du diabète de type 2. L'aide financière apportée par MSDAVENIR a permis d'accélérer nos recherches et d'obtenir des résultats très prometteurs dans le contexte très compétitif de la recherche en diabétologie. "

Pr. Jamileh MOVASSAT,
Université Paris Diderot/CNRS UMR 8251
Equipe Biologie et Pathologie du Pancréas Endocrine - Paris- France

Projet DESCENDANCE

DIAGNOSTIC PRÉDICTIF DU DIABÈTE

CERITD

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 2 ANS ET DEMI

DESCENDANCE

Validation d'une équation de risque prédictif du diabète de type 2 chez les enfants de sujets diabétiques en vue de réaliser une biopuce de diagnostic prédictif pour le dépistage précoce des sujets à risque, dans les familles concernées.

CONTEXTE

Le diabète de type 2 (DT2) est une pathologie en expansion mondiale rapide et l'Europe n'y fait pas exception, sa prévalence était en 2003 : 7,8%, en 2007 : 8,4% et en 2010: 9,1% [1]. Celle-ci, variant entre 3 et 10% [2], est modeste comparativement aux USA, au Moyen Orient ou à l'Asie, où la prévalence varie, en particulier dans les sous populations où elle peut atteindre 14 à 20% [3]. Cette progression mondiale est liée aux changements de mode de vie avec l'urbanisation, « l'occidentalisation » de l'alimentation (plus riche, plus grasse, etc…), la diminution de l'exercice physique, mais ses conséquences varient en fonction de l'environnement et des prédispositions génétiques des personnes. Face à un problème aussi massif en termes de nombre d'individus concernés et de fardeau en santé publique, la prévention semble la seule réponse adaptée. L'expansion persistante de la maladie, voire son accélération, témoigne de l'échec des recommandations médicales ou des campagnes d'information générale, non ciblées.

OBJECTIFS

L'étude Descendance est destinée à créer une équation de risque prédictif du DT2 chez des enfants de diabétique(s), puis de concevoir avec un industriel une biopuce de diagnostic. Elle intègrera les gènes à risques des 2 parents et de l'enfant, des données d'épigénétique (existence d'un diabète chez la mère pendant la gestation) et l'environnement de l'enfance. Elle permettra d'évaluer le risque de développer un DT2 à l'âge adulte, dans l'enfance ou à l'adolescence c'est-à-dire en pratique à un âge où aucune caractéristique phénotypique ou biologique simple ne permet de le prévoir.

RÉSULTATS ATTENDUS

Le bénéfice de cette étude pourra être la possibilité d'un diagnostic génétique de prédisposition au diabète de type 2 : cela nous permettra d'identifier parmi les sujets jeunes, encore minces et en bonne santé, ceux à haut risque de développer un diabète de type 2 plus tard. Ces sujets à haut risque pourraient alors bénéficier d'une intervention préventive ciblée, comportementale et éventuellement médicamenteuse dès le jeune âge et poursuivie dans le temps, qui aurait alors les meilleures chances d'être efficace.

" Le soutien de MSDAVENIR va nous donner les moyens d'accélérer le recrutement des familles de patients présentant un DT2, et de pouvoir ainsi travailler plus vite à l'élaboration d'une équation de risque de survenue du diabète chez les enfants de patients atteints de DT2. 11 centres d'investigations cliniques français sont regroupés autour de l'objectif de constituer une cohorte suffisante de familles et 44 % des familles prévues ont déjà été incluses. Chez ceux de ces enfants ou adolescents identifiés comme à haut risque de développer un DT2 mais qui ne présentent encore aucune anomalie, nous avons pris le pari que grâce à des interventions de prévention ciblées, il sera alors possible de prévenir chez eux la survenue d'un DT2. En outre, la confiance de MSDAVENIR reflète pour nous au-delà de l'acquisition des connaissances, l'importance du challenge de la capacité à évaluer le risque prédictif du DT2 chez des enfants de patients atteints de DT2. "

Pr Guillaume CHARPENTIER, Dr Sylvia FRANC
CERITD, Every

1- International, Diabetes Federation: The Diabetes Atlas. International Diabetes Federation: Brussels. 2003.
2- King, H.Rewers, M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. Diabetes Care 1993;16:157-77.
3- Kusnikjoinville, O., Weill, A., Salanave, B., et al. Prevalence and treatment of diabetes in France: Trends between 2000 and 2005. Diabetes & Metabolism 2008;34:266-272.

Projet SURVI

STRUCTURE D'URGENCES VASCULAIRES INTESTINALES

AP-HP - INSERM

SURVI Structure d'Urgences Vasculaires Intestinales — Assistance Publique Hôpitaux de Paris — Inserm

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 4 ANS

CONTEXTE

L'infarctus intestinal ou ischémie mésentérique aiguë (IMA) est à l'intestin ce que l'infarctus du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral sont au cœur ou au cerveau. Malgré les progrès médicaux récents (imagerie, chirurgie digestive, cardiologie, réanimation etc.) sa mortalité reste élevée (80%) et les séquelles sont importantes chez les survivants. En effet l'IMA est la première cause de syndrome de grêle court chez l'adulte, qui nécessite une nutrition artificielle de longue durée. En janvier 2016, la première Structure d'URgences Vasculaires Intestinales (SURVI), dédiée à la prise en charge des infarctus digestifs et des maladies vasculaires intestinales, a ouvert à l'hôpital Beaujon AP-HP, sous la responsabilité du Pr. Olivier Corcos. SURVI offre aux patients une prise en charge multimodale et multidisciplinaire (associant gastroentérologues, radiologues interventionnels, chirurgiens vasculaires et digestifs, anesthésie-réanimation) centrée sur la viabilité de l'intestin. Les premiers résultats observés dans le cadre d'une étude pilote ont montré une amélioration de la survie au-delà de 80% et un besoin de résection intestinale chez seulement une minorité de patients.
Le programme SURVI se compose de trois volets : développement des soins et augmentation de la capacité d'accueil, diffusion des connaissances et recherche clinique et fondamentale.

OBJECTIFS

Les équipes ont pour ambition de poursuivre leurs travaux de recherche afin de :

- Développer un marqueur biologique précoce et spécifique de l'ischémie intestinale afin de faciliter son diagnostic.
- Evaluer des méthodes diagnostiques notamment endoscopiques pour l'étude de la perfusion de la muqueuse intestinale, au diagnostic et après traitement.
- Mettre en place des outils diagnostiques et thérapeutiques innovants pour améliorer le pronostic et pour assurer une meilleure transmission des connaissances (applications mobiles, création d'un registre national, étude médico-économique, etc.).

RÉSULTATS ATTENDUS

Diffuser la prise en charge multimodale et multidisciplinaire et sauver les patients victimes d'un infarctus intestinal.

" L'objectif principal dans la prise en charge de l'infarctus intestinal a longtemps été uniquement centré sur la survie du malade, conduisant souvent à un sacrifice intestinal majeur et associé malgré tout à une forte mortalité. Le changement de paradigme a consisté à cibler préférentiellement la survie de l'intestin, ce qui nous a permis de réduire le recours à des interventions mutilantes et finalement d'améliorer considérablement la survie des malades. De là repose toute la stratégie : établir un diagnostic précoce, qui sera possible à partir de la collaboration avec MSDAVENIR par la recherche d'outils diagnostiques innovants (biomarqueurs, endoscopie fonctionnelle), considérer l'ischémie comme réversible, revasculariser l'intestin comme le cœur ou le cerveau, limiter le recours à la chirurgie, préserver la vie et la capacité à s'alimenter. Tous ces aspects, ciblés par SURVI, dépendent finalement de la viabilité de l'intestin qu'il faut à tout prix préserver. Qu'il s'agisse de la recherche sur la physiopathologie de l'ischémie et de nouvelles stratégies thérapeutiques ou de la diffusion du savoir pour améliorer globalement le pronostic de cette affection, le partenariat avec MSDAVENIR constitue pour nous une étape décisive. "

Pr. Olivier CORCOS,
Responsable de SURVI
Urgences vasculaires intestinales à l'hôpital Beaujon, AP-HP

Inserm

Projet BIORIC

BIOMARQUEURS ASSOCIÉS À LA RÉPONSE AUX ANTI-TNF

INSERM - CHU TOULOUSE

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

1 • IMPACT DE L'INHIBITION DU TNF SUR LA POLARISATION DES MACROPHAGES (MΦ)-SIGNALISATION

Les monocytes (Mo) et les macrophages (MΦ) sont des cellules plastiques, pouvant présenter plusieurs états d'activation ou « polarisation », illustrés par des profils phénotypiques différents, généralement réversibles. Ces différents profils phénotypiques sont associés à des fonctions biologiques distinctes dans les domaines de l'inflammation et de l'immunité. Nous émettons l'hypothèse que l'inhibition du TNF par les biothérapies puisse induire une modification de la polarisation des MΦ des patients atteints de Polyarthrite Rhumatoïde (PR).

Objectifs

- Analyser les marqueurs de différenciation et polarisation M1 et M2 des MΦ issus de sujets sains. Analyser l'impact des traitements de la PR sur des MΦ issus de sujets sains et de patients atteints de PR.

2 • PROPRIÉTÉS ANTI-OXYDANTES DE NRF2 AU COURS DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES

Le concept de « fenêtre d'opportunité » dans le traitement de la PR a été établi récemment. Il repose sur le fait que les patients traités dans les premiers mois qui suivent l'apparition des symptômes répondent mieux au traitement et présentent une progression plus lente de la maladie. Cette fenêtre semble se « fermer » autour de la 19ème semaine. Ces observations plaident pour un diagnostic et un traitement les plus précoces possibles. Le stress oxydatif est un composant important de l'inflammation dans la PR. Il est admis que le stress oxydatif est capable d'induire des mutations de l'ADN au niveau de sites inflammatoires.

" L'ensemble de ces projets est à l'interface avec la clinique et la recherche. Le soutien par MSDAVENIR sur ces projets est particulièrement structurant pour notre groupe. Il a permis en particulier le financement d'un post-doctorant, candidat pour un recrutement à un poste de chercheur. "

Pr Alain CANTAGREL, Dr Jean-Luc DAVIGNON,
INSERM, CNRS, CHU Purpan, Toulouse

Objectifs

- Explorer les mécanismes qui pourraient expliquer la diminution de la réponse clinique aux traitements anti-TNF dans la PR. après la fenêtre d'opportunité
- Déterminer s'il existe des mutations de Nrf2 au site principal de l'inflammation de la PR : le pannus synovial.
- Vérifier que les mutations de Nrf2 sont la conséquence du stress oxydatif

3 • MISE EN ÉVIDENCE DU REVERSE SIGNALING PAR ANTI-TNF IN VIVO CHEZ LA SOURIS

Le « reverse signaling » induit par fixation des anti-TNF-α sur le tmTNF semble participer à l'effet biologique des anti-TNF mais ce phénomène est peu connu et n'a jamais été identifié *in vivo*.

Objectifs

- Identifier le « reverse signaling » à l'aide des souris tmTNF/TNFR1 + 2KO que nous avons produites.
- Identifier les propriétés anti-oxydantes du reverse signalling. Etude de l'inhibition du stress oxydatif, de l'induction de Nrf2 et de HO-1 à l'aide de modèle d'arthrite.

Projet MICROBONE

(MICROBIOTE ET OS)

INSERM - CHU LYON

Inserm Hospices Civils de Lyon

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE

L'ostéoporose post-ménopausique représente un problème de santé publique majeur dans les pays développés. Malgré les progrès réalisés dans la connaissance de ses mécanismes physiopathologiques et dans l'identification des personnes à haut risque de fracture, la prise en charge reste peu satisfaisante.

Plusieurs facteurs de risques sont aujourd'hui reconnus pour favoriser la survenue de fractures ostéoporotiques. Le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle dans les mécanismes du remodelage osseux et intervenir dans la fragilité osseuse par des systèmes de régulation et des voies de signalisation peu connus à ce jour. Des données sur l'association entre le microbiote et le métabolisme osseux ont été obtenues principalement dans des études expérimentales sur l'animal.

Les données cliniques sont limitées. Une étude de la masse osseuse sur un modèle de souris sans microbiote intestinal a montré une masse osseuse trabéculaire plus élevée, une plus grande épaisseur corticale et un niveau de résorption osseuse bas. D'autres études expérimentales montrent qu'un traitement par antibiotiques permettrait d'augmenter la masse osseuse.

OBJECTIFS

L'étude transversale proposée par Professeur Chapurlat et par le Docteur Szulc vise à évaluer si les variations de l'abondance du microbiote et sa diversité sont associées à un risque de fractures post-ménopausiques.

RÉSULTATS ATTENDUS

- Etudier l'interaction entre le microbiote intestinal et le risque de fracture chez des femmes post-ménopausées par le recueil de données épidémiologiques, nutritionnelles, radiologiques et biologiques (dont analyse approfondie du microbiote) ainsi que des tests de force physique.
- Définir les voies métaboliques impliquées dans les relations entre le microbiote intestinal et le métabolisme osseux.
- La connaissance de ces voies métaboliques permettra de développer de nouveaux marqueurs du risque fracturaire chez la femme ménopausée et de nouveaux médicaments anti-ostéoporotiques.

" Le but est d'étudier la relation entre le microbiote intestinal et les déterminants du risque de fracture (microarchitecture et remodelage osseux, capacité physique).
Le soutien de MSDAVENIR permettra de recruter les femmes, de faire le bilan clinique (y compris l'étude de la microarchitecture osseuse par le micro-scanner) et d'évaluer le microbiote. "

Pr. Roland CHAPURLAT, Dr Pawel SZULC
INSERM, HCL

Immunologie / Rhumatologie

Projet iCARE

MÉCANISMES PATHOGÉNIQUES ET FACTEURS PRÉDICTIFS DE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT BIOLOGIQUE DANS LA SPA

AP-HP - FONDATION DE L'AP-HP POUR LA RECHERCHE

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE

La spondyloarthrite (SpA) est l'une des maladies rhumatismales inflammatoires chroniques les plus courantes avec une prévalence allant de 0,5% à 1,9%. Les différentes manifestations cliniques observées dans la SpA incluent les atteintes inflammatoires axiales, les arthrites périphériques, les enthésites et certaines manifestations extra-articulaires telles que l'uvéite, le psoriasis et les maladies inflammatoires de l'intestin. La SpA affecte principalement les jeunes adultes et une maladie mal contrôlée comporte des conséquences fonctionnelles majeures affectant à la fois la qualité de vie et les capacités professionnelles des patients. Les stratégies de traitement biologique ciblant le TNFα se sont avérées efficaces pour réduire l'inflammation et les symptômes cliniques et sont maintenant couramment utilisées chez les patients qui ne répondent pas aux AINS. Cependant, 30 à 40% des patients ne répondent pas aux anti-TNF, et il n'est actuellement pas possible de prédire la réponse des patients aux anti-TNF. Des essais cliniques récents ont démontré que les anti-IL-17A sont efficaces dans la SpA et ce traitement récemment introduit en clinique offre une option thérapeutique supplémentaire pour les patients atteints de SpA qui ne répondent pas adéquatement aux AINS. Cependant, les patients montrent une grande variabilité dans leur réponse aux traitements biologiques, et il n'est actuellement pas possible de prédire quels patients répondront aux thérapies disponibles. Notre stratégie de recherche innovante et unique est basée sur l'analyse intégrative de nombreux paramètres différents (données cliniques, analyse des réponses immunitaires, expression génique, et régulation épigénétique) pour chaque patient.

OBJECTIFS

Ce projet répond à plusieurs objectifs complémentaires :

1 • approfondir notre compréhension des mécanismes pathogéniques impliqués dans la SpA,
2 • définir comment les biothérapies (anti-TNF, anti-IL-17) affectent les réponses immunitaires des patients SpA,
3 • identifier les signatures transcriptionnelles, épigénétiques et immunologiques pouvant prédire la réponse aux thérapies biologiques (anti-TNF, anti-IL-17).

Pr. Maxime DOUGADOS
PI du projet iCARE

Partenaires

Pr. Maxime DOUGADOS, Pr. Corinne MICELI RICHARD : Service de Rhumatologie B - Université Paris Descartes - AP-HP - Hôpital Cochin, Paris. **/ Dr Lars ROGGE, Dr Elisabetta BIANCHI, Pr. Corinne MICELI RICHARD :** Immunoregulation Unit Département of Immunilogy, Institut Pasteur, Paris. **/ Dr Jörg TOST :** Laboratory of Epigenetics and Environment. Centre National de Génotypage, Evry.

Le projet nommé iCARE « Pathogenic mechanisms and identifiCAtion of factors pREdictive of response to biologics in SpA » prévoit la constitution d'une large collection d'échantillons biologiques sur sang total (système TruCulture permettant d'analyse les profils d'expression génique et les surnageants protéiques après stimulations cellulaires « à façon » comprenant entre autre des ligands TLR, des stimulations cytokiniques ou par des composés bactériens, fungiques ou viraux...) ou sur cellules triées (monocytes, CD4+ et CD8+) pour les analyses épigénétiques (miARN et profils de méthylation). Ces échantillons sont prélevés avant introduction d'une biothérapie et à 3 ou 4 mois du début de celle-ci (au moment de l'évaluation de l'efficacité du traitement) permettant d'analyser les facteurs prédictifs de réponse aux traitements ainsi que les modifications épigénétiques et de la réponse immune induite par ces traitements. Le contrôle génétique de la réponse immune est également analysé.

RÉSULTATS ATTENDUS

Le projet iCARE doit avoir un impact profond sur la pratique quotidienne des soins portés aux patients atteints de SpA de par :

1 • Une meilleure compréhension des mécanismes immunitaires et de régulation épigénétique impliqués dans la pathogénie de la SpA
2 • L'identification de nouvelles cibles thérapeutiques
3 • L'identification des biomarqueurs pour prédire les réponses thérapeutiques afin d'optimiser l'utilisation des biothérapies, dans une perspective de médecine personnalisée.

Projet AUTOGEN

GÉNÉTIQUE ET AUTO-IMMUNITÉ

INSERM - CHU STRASBOURG

Inserm — Les Hôpitaux Universitaires de STRASBOURG

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 4 ANS

CONTEXTE

Les maladies auto-immunes (MAI), affectant un ou plusieurs organes, sont des pathologies multifactorielles caractérisées par la perte de tolérance au soi, dont le mécanisme et les déterminants génétiques ne sont pas encore entièrement élucidés chez l'homme et ce malgré (au niveau génétique) de nombreuses études d'associations pan-génomiques à grande échelle (GWAS, Genome-Wide Association Studies). Le meilleur exemple pour cette origine génétique commune est l'association de la grande majorité, voire de la totalité des MAI, à une région génomique unique : le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

" Grâce au soutien de MSDAVENIR, nous pourrons aborder l'étude génomique des maladies auto-immunes à une échelle inégalée à ce jour. Une des originalités de ce projet est de combiner l'analyse du génome entier et celle du CMH chez les patients atteints de MAI, conduisant en outre à la première étude pan-génomique inter-MAI. "

Pr Seiamak BAHRAM, (Immunologie)
Pr Jean SIBILIA, (Rhumatologie)
Coordinateurs du projet AUTOGEN

OBJECTIFS

Le but d'AUTOGEN est de caractériser en détail ce « fond génétique » de l'auto-immunité par le séquençage complet du génome et le séquençage en profondeur (« deep sequencing ») d'haplotypes CMH complets. Pour cela, cinq MAI principales constitueront nos cibles. Il s'agit de la Polyarthrite Rhumatoïde, du Lupus Erythémateux Systémique, du Syndrome de Sögren primaire, de la Sclérodermie et des Myopathies Inflammatoires. L'objectif ultime d'AUTOGEN est de générer une carte génétique et génomique détaillée des MAI et ainsi de résoudre « l'héritabilité cachée » de ces maladies. Le projet permettra une étude rationnelle de réseaux physiopathologiques ainsi que l'identification de gènes clés et / ou des cibles thérapeutiques qui permettrons in fine d'améliorer le diagnostic, le pronostic et le traitement des MAI.

RÉSULTATS ATTENDUS

Nous visons à séquencer 500 génomes entiers et 1000 haplotypes complets de MHC de patients atteints de MAI afin de :

- produire une carte à haute résolution de la diversité génétique des MAI
- améliorer notre connaissance de la physiopathologie des MAI
- identifier de nouvelles cibles pour le développement de biomarqueurs qui pourraient être traduits en clinique que ce soit pour le diagnostic, le pronostic ou la pharmaco-génomique
- améliorer la taxonomie / nosologie / diagnostic / pronostic et traitement des MAI sélectionnées

Carapito R, Gottenberg JE, Kotova I, Untrau M, Michel S, Naegely L, Aouadi I, Kwemou M, Paul N, Pichot A, Locke J, Bowman SJ, Griffiths B, Sivils KL, Sibilia J, Inoko H, Micelli-Richard C, Nocturne G, Ota M, Ng WF, Mariette X, Bahram S. A new MHC-linked susceptibility locus for primary Sjögren's syndrome: MICA. Hum Mol Genet. 2017 26(13):2565-2576.

Carapito R, Konantz M, Paillard C, Miao Z, Pichot A, Leduc MS, Yang Y, Bergstrom KL, Mahoney DH, Shardy DL, Alsaleh G, Naegely L, Kolmer A, Paul N, Hanauer A, Rolli V, Müller JS, Alghisi E, Sauteur L, Macquin C, Morlon A, Sancho CS, Amati-Bonneau P, Procaccio V, Mosca-Boidron AL, Marle N, Osmani N, Lefebvre O, Goetz JG, Unal S, Akarsu NA, 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. Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond-like features. J Clin Invest. 2017 127(11):4090-4103.

Projet DEVO-DECODE

GÉNÉTIQUE ET MALADIES RARES

INSTITUT IMAGINE

imagine
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE

Les troubles du développement représentent un groupe très varié de maladies génétiques. Ces maladies très invalidantes et associées à une forte mortalité représentent 2 à 3% des naissances viables, soit 150.000 nouveau-nés chaque année en Europe. Mais environ 45% des cas restent inexpliqués du fait de l'hétérogénéité et de la complexité génétique.

Imagine est un institut de recherche et de soins innovants d'un genre nouveau, regroupant chercheurs, médecins et patients, dans un objectif commun : accélérer le diagnostic et la recherche vers le traitement des maladies génétiques.

Le projet baptisé « Devo-Decode » propose de mener sur trois ans des investigations approfondies bien au-delà des régions codantes du génome représentant 1,6% de l'ADN total seulement. En se concentrant sur les régions non codantes du génome (c'est-à-dire représentant 98,4% de l'ADN total), l'objectif est de trouver de nouveaux variants génétiques pertinents expliquant les déficiences physiopathologiques. Huit centres de référence et unités cliniques pour les maladies rares, huit laboratoires de recherche et huit plateformes, travaillant en étroite interaction les uns avec les autres, participeront au projet.

OBJECTIFS

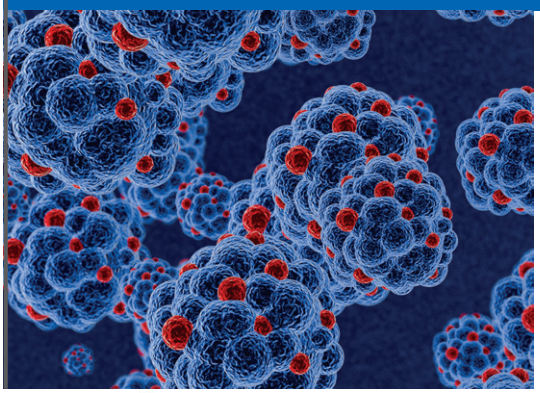
- Constituer des cohortes caractérisées et homogènes
- Systématiser la collecte des échantillons de patients pour l'organisation de biobanques
- Effectuer des séquençages de génome entier non seulement pour affiner les données de séquençage d'exome, mais surtout pour identifier et valider les altérations de l'ADN non codant, dans les domaines génomiques transcrits ou non-transcrits
- Développer des modèles précliniques pour réaliser des études fonctionnelles sur les voies physiopathologiques identifiées

" Le soutien de MSDAVENIR permettra une meilleure connaissance du phénotype et de l'histoire de ces maladies génétiques, grâce à une combinaison d'études génomiques et physiopathologiques, soulignant la nécessité d'une approche translationnelle réunissant au sein d'un même site des équipes de référence, multidisciplinaires, de recherche et cliniques, toutes expertes dans leurs domaines. "

Pr Stanislas LYONNET,
Directeur de l'Institut Imagine, Coordinateur du projet DEVO-DECODE

RÉSULTATS ATTENDUS

Cette initiative aidera à mieux comprendre ces maladies génétiques complexes à fort besoin médical non satisfait et à développer des outils essentiels pour la recherche et les investigations cliniques. Ce n'est que par l'utilisation de cohortes bien annotées et homogènes de patients phénotypés et génotypés avec précision que des études physiopathologiques complètes sont possibles. Une telle approche conduira à de nouvelles stratégies thérapeutiques et au développement d'essais cliniques, dont les résultats peuvent également être pertinents pour des maladies plus fréquentes. Nous considérons que la combinaison du phénotypage détaillé et de la génomique de pointe, dans un cadre institutionnel comprenant un mélange unique de compétences cliniques et de recherche à une échelle exceptionnelle, permettra un changement radical dans les soins médicaux des troubles du développement humain.



Étude p-VISCONTI

RÉMISSION INFECTION VIH

ANRS - CONSORTIUM ANRS RHIVIERA - INSERM

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 4 ANS

CONTEXTE

Malgré les avancées très importantes au cours des 20 dernières années, les traitements antirétroviraux ne permettent pas à ce jour d'éradiquer le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de l'organisme. Le virus persiste, intégré dans de cellules dites réservoirs qui ne sont pas éliminées par les traitements. En conséquence, la réplication virale reprend rapidement après une interruption du traitement chez la plupart des patients, leur imposant une prise en charge médicamenteuse à vie.

L'étude ANRS EP47 « VISCONTI » a permis de démontrer qu'une rémission durable de l'infection par le VIH peut être possible pour 5 à 15% des patients ayant initié un traitement antirétroviral dans les 3 mois qui suivent le début de l'infection (primo-infection). Chez ces patients, bien que le virus persiste sous une forme intégrée au niveau de l'ADN, il n'y a pas de reprise active de la réplication après l'arrêt des traitements. Cet état de rémission permet à ces patients d'interrompre durablement toute intervention thérapeutique, sans développer de pathologies associées au VIH ni montrer de dégradation des paramètres cliniques et immunologiques, ou une progression vers la maladie, tout en maintenant une charge virale très basse.

L'étude ANRS EP47 « VISCONTI » menée par le Consortium ANRS RHIVIERA a identifié une vingtaine de patients avec une durée de rémission pouvant aller dans certains cas jusqu'à 15 années après l'interruption des traitements antirétroviraux.

OBJECTIFS

Le consortium ANRS RHIVIERA a pour objectif de :

1 • Comprendre les mécanismes sous-jacents au contrôle de l'infection par le VIH dans cette population ayant initié un traitement rapidement après avoir contracté le virus,

2 • Identifier les biomarqueurs qui prédisent la rémission chez les différents patients infectés, afin de pouvoir programmer l'interruption de leur traitement,

3 • Développer de nouvelles stratégies permettant à la majorité des patients infectés par le VIH, y compris ceux qui ont initié plus tardivement leur traitement, de bénéficier de l'état de rémission de l'infection observée chez les patients de l'étude ANRS EP 47 VISCONTI.

RÉSULTATS ATTENDUS

Comprendre l'équilibre entre la réponse immunitaire et les réservoirs viraux dans les infections à VIH, afin d'obtenir une rémission à long terme dans des modèles animaux ainsi que chez l'homme.

" Le soutien de MSDAVENIR nous donne l'occasion unique de développer un programme ambitieux pour explorer l'existence d'une fenêtre lors de l'infection VIH aiguë qui permettrait de favoriser un état de rémission grâce au traitement antirétroviral précoce. De plus, ce programme devrait nous permettre d'apporter une vision très détaillée sur l'établissement des réservoirs viraux et du développement des réponses immunitaires lors des premières semaines qui suivent l'infection et leur évolution sous traitement. L'objectif final de notre programme est de pouvoir identifier les mécanismes associés au contrôle du virus observé chez les sujets en rémission. "

Asier SÁEZ-CIRIÓN,
Directeur de Recherche, Institut Pasteur
Co-coordinateur du consortium ANRS RHIVIERA

Projet BIRDY

ÉTUDE DE COHORTE PÉDIATRIQUE AU CAMBODGE SUR LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

INSTITUT PASTEUR

Institut Pasteur

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE

Lancée en 2012 à Madagascar puis au Sénégal et au Cambodge en 2014, BIRDY (Bacterial Infections and antibiotic Resistant diseases in Young Children among Low-income countries) est la toute première cohorte internationale destinée à mesurer et comprendre les résistances aux antibiotiques chez les nouveaux nés dans les pays en développement. Ce programme de recherche permet de mesurer l'incidence et les conséquences médicales et économiques des infections à bactéries résistantes aux antibiotiques.

MSDAVENIR SOUTIENT LE PROJET BIRDY AU CAMBODGE

Ce projet est mené au plus près de la population citadine et rurale et non par le seul biais des hôpitaux. Les équipes vont à la rencontre des femmes enceintes dans les quartiers et dans les villages pour qu'elles intègrent le programme. Durant 18 mois les nourrissons ont un suivi médical rapproché pour documenter et caractériser toutes les infections et permettre ainsi une prise en charge adaptée. Ce projet permet aussi de former et sensibiliser le personnel soignant mais aussi les femmes aux infections bactériennes et à leur prise en charge, dans un pays où de nombreux accouchements ont lieu à domicile.

OBJECTIFS

L'objectif de cette cohorte pédiatrique est de mesurer la résistance bactérienne aux antibiotiques et de comprendre comment ces pathogènes résistants se transmettent aux enfants, pour mieux traiter ces infections qui, plus particulièrement dans les pays à faible revenu, sont fréquentes et meurtrières dans les premiers mois de vie.

Ce projet pourra également avoir un impact sur la politique de santé publique au Cambodge.

" Le soutien de MSDAVENIR a permis de déployer le programme Birdy au Cambodge. Cette étude devrait notamment permettre de modifier les recommandations de prise en charge antibiotique des enfants présentant des signes infectieux, et ainsi d'améliorer l'utilisation des antibiotiques, afin de faire reculer cette menace mondiale des infections en impasse thérapeutique. "

Elisabeth DELAROCQUE-ASTAGNEAU,
Épidémiologiste

RÉSULTATS ATTENDUS

- Publier des résultats de qualité sur l'épidémiologie des infections bactériennes « en communauté » pour mesurer le poids réel des infections bactériennes et son impact sur la santé des populations locales.
- Renforcer les capacités locales et améliorer les pratiques de soins.
- Rendre visible ce problème de santé publique majeur auprès des autorités de santé nationales et internationales afin de les convaincre d'investir dans des mesures de prévention.

Projet PIBnet

PASTEUR INTERNATIONAL BIOLOGICAL RESOURCES NETWORK

INSTITUT PASTEUR

Institut Pasteur

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 4 ANS

CONTEXTE

Les maladies infectieuses sont causées par des micro-organismes pathogènes, tels que les bactéries, les virus, les parasites ou les champignons. Malgré les importants progrès scientifiques et médicaux, ces maladies restent une des principales causes de mortalité dans le monde.
Les 33 Instituts Pasteur du Réseau International des Instituts Pasteur, implantés dans 26 pays sur les cinq continents, ont réuni au fil du temps, pour leurs recherches propres ou collaboratives, de nombreuses ressources biologiques de nature variée (micro-organismes, ressources d'origine végétale, animale ou humaine). Rassemblées et mises à disposition d'autres acteurs de la recherche, ces collections pourraient devenir un outil clé dans la surveillance et la lutte contre les maladies infectieuses.
Le projet baptisé « PIBnet » prévoit la création d'une biobanque virtuelle sur 5 ans (2015-2020), qui coordonnera les collections biologiques des membres du réseau « PIBnet » et assurera leur pérennité et leur conservation homogène selon les normes internationales.

OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

- Constituer un réseau de surveillance des épidémies et des maladies infectieuses (« PIBNet »).
- Analyser et caractériser les agents pathogènes dans des populations humaines et animales vivant dans des environnements différents et aux caractéristiques génétiques et épigénétiques variées.
- Partager plus largement avec d'autres acteurs de la recherche les ressources biologiques des Instituts Pasteur pour prévenir et lutter plus efficacement contre les maladies infectieuses.

RÉSULTATS ATTENDUS

La biobanque permettra de rendre ces collections de micro-organismes accessibles à l'ensemble de la communauté médicale et scientifique internationale, académique et industrielle, afin de mettre en place des projets collaboratifs d'envergure. Elle sera enrichie de données de séquences ADN/ARN et d'outils permettant, par exemple, la comparaison d'une nouvelle souche responsable d'une épidémie aux données globales et donc d'identifier rapidement un clone émergent ou ré-émergent.

" Avec le soutien de MSDAVENIR, la mise en place de notre plateforme de microbiologie mutualisée nous a permis de convaincre les autorités sanitaires de l'intérêt de notre approche. En 2016, plus de 17.000 souches ont été séquencées et l'expérience montre que le partage des données à l'échelle internationale et la mise en commun des compétences techniques, médicales et scientifiques permettent de faire progresser rapidement les connaissances et la prise en charge des épidémies. "

Dr Vincent ENOUF,
Coordinateur du projet Pib Net

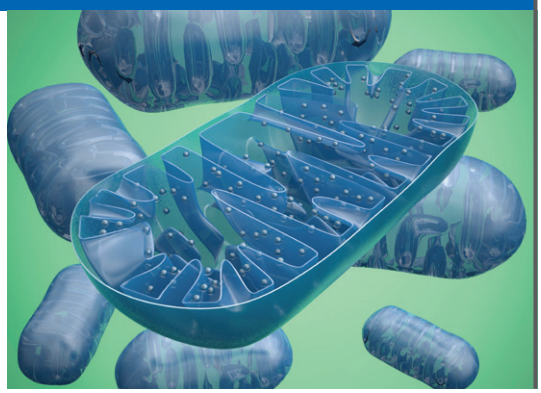
1- Perrin A, Larsonneur E, Nicholson AC, Edwards DJ, Gundlach KM, Whitney AM,Gulvik CA, Bell ME, Rendueles O, Cury J, Hugon P, Clermont D, Enouf V, Loparev V, Juieng P, Monson T, Warshauer D, Elbadawi LI, Walters MS, Crist MB, Noble-Wang J,Borlaug G, Rocha EPC, Criscuolo A, Touchon M, Davis JP, Holt KE, McQuiston JR, Brisse S. Evolutionary dynamics and genomic features of the Elizabethkingia anophelis 2015 to 2016 Wisconsin outbreak strain. Nat Commun. 2017 May 24;8:15483. doi: 10.1038/ncomms15483. PubMed PMID: 28537263; PubMed Central PMCID: PMC5458099.

2- Moura A, Criscuolo A, Pouseele H, Maury MM, Leclercq A, Tarr C, Björkman JT, Dallman T, Reimer A, Enouf V, Larsonneur E, Carleton H, Bracq-Dieye H, Katz LS, Jones L, Touchon M, Tourdjman M, Walker M, Stroika S, Cantinelli T, Chenal-Francisque V, Kucerova Z, Rocha EP, Nadon C, Grant K, Nielsen EM, Pot B, Gerner-Smidt P, Lecuit M, Brisse S. Whole genome-based population biology and epidemiological surveillance of Listeria monocytogenes. Nat Microbiol. 2016 Oct 10;2:16185. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.185. PubMed PMID: 27723724.

Projet MITOPHAGIE

IMPACT DE LA VENTILATION MÉCANIQUE SUR LES PNEUMOPATHIES AIGUËS

INSERM - CHU DIJON



Inserm CHU Dijon Bourgogne

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE

Les pneumopathies aiguës communautaires restent une des principales causes de mortalité d'origine infectieuse, et Streptococcus pneumoniae le principal agent bactérien responsable. Le recours à la ventilation mécanique s'impose dans environ 20% des cas, la mortalité atteignant 50% dans ce sous-groupe de patients. L'étirement cyclique des cellules pulmonaires induit par la ventilation, pourrait altérer la réponse immune à l'agression infectieuse, et induire des dysfonctions cellulaires.

Les mitochondries sont des organelles intracellulaires indispensables au métabolisme énergétique. Elles jouent également un rôle majeur dans la régulation des fonctions microbicides et inflammatoires des cellules immunes. Au cours du sepsis, des données expérimentales et cliniques suggèrent la survenue de dysfonctions mitochondriales, susceptibles de contribuer aux défaillances d'organes et au décès. La ventilation mécanique pourrait en elle même perturber la chaîne respiratoire mitochondriale. Ces dysfonctions mitochondriales pourraient être favorisées par l'altération des mécanismes régulateurs normalement mis en place pour restaurer l'homéostasie mitochondriale lorsqu'elle est menacée par une agression notamment infectieuse. Ainsi, les mitochondries défectueuses sont reconnues et dégradées par la mitophagie. Parallèlement, la biogenèse mitochondriale est activée pour produire de nouvelles mitochondries, permettant de restaurer le métabolisme oxydatif.

OBJECTIFS

Décrire les phénomènes de dysfonction mitochondriale et les mécanismes régulateurs (mitophagie et biogénèse mitochondriale) au cours du temps dans les compartiments pulmonaires et extra-pulmonaires :

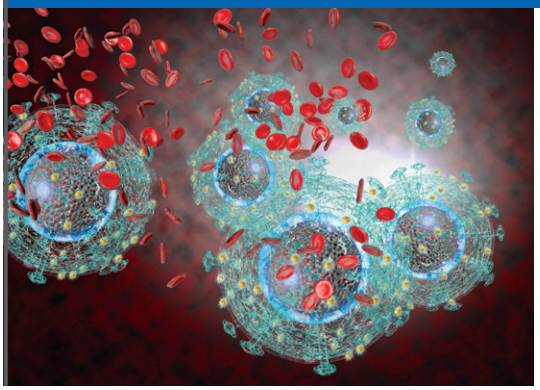
- Au cours de la VM selon deux modalités (protectrice et agressive)
- Au cours de la pneumopathie à pneumocoque, chez l'animal ventilé ou non, en corrélant ces anomalies à la mortalité, à la clairance bactérienne, à la diffusion systémique de l'infection et à la réponse immune de l'hôte.

" Avec le soutien de MSDAVENIR, nous espérons pouvoir préciser l'intérêt et la place de nouvelles thérapeutiques adjuvantes à l'antibiothérapie dans la prise en charge de la pneumonie à pneumocoque, cause fréquente de mortalité infectieuse partout dans le monde. Les mitochondries sont potentiellement des cibles intéressantes et rétablir leur homéostasie pourrait permettre de prévenir les dysfonctions cellulaires et donc les défaillances d'organe responsables des décès imputables à ces infections. "

Pr Pierre Emmanuel CHARLES,
MD, PhD, CHU DIJON - INSERM U1231

RÉSULTATS ATTENDUS

Restaurer l'homéostasie mitochondriale par l'administration d'agents pharmacologiques pourrait avoir d'éventuels effets bénéfiques sur la réponse immune de l'hôte infecté, améliorant la clairance bactérienne pulmonaire et systémique, conduisant au final à une réduction de la mortalité.



Projet HIDE INFLAMME & Seq : PERSISTANCE DU VIH ET DE L'INFLAMMATION CHRONIQUE

CNRS - INSTITUT DE GÉNÉTIQUE HUMAINE (IGH) - MONTPELLIER

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE

Il existe trois axes prioritaires dans la recherche sur VIH/SIDA : développer un vaccin thérapeutique et/ou préventif, cibler le réservoir viral pour permettre la guérison et développer des stratégies thérapeutiques permettant de contrôler l'activation immunitaire chronique observée chez les patients avirémiques (absence de virus détectable).
HIDE INFLAMME & Seq est un consortium collaboratif composé de chercheurs et cliniciens visant à développer des stratégies pour cibler le contrôle de l'activation immunitaire chez les patients infectés par le VIH.
Bien que les traitements antirétroviraux agissent efficacement sur l'infection par VIH, ils ne peuvent cibler le réservoir viral persistant. L'éradication du virus chez les patients est donc empêchée et les patients doivent prendre leur traitement durant toute leur vie. Cibler les sources de la persistance virale est donc nécessaire. HIDE INFLAMME & Seq propose de s'appuyer sur un modèle de latence virale, développé au sein de l'Institut de Génétique Humaine. Il s'agit de déterminer les mécanismes moléculaires et cellulaires de la mise en sommeil du VIH dans l'organisme et promouvoir ainsi de nouvelles stratégies thérapeutiques efficaces.
De plus, les comorbidités, telles que certains cancers, les maladies rénales ou métaboliques, sont actuellement les causes principales de mortalité chez la majorité des personnes vivant avec le VIH.

OBJECTIFS

- Identifier et localiser les cellules réservoirs du VIH afin de proposer des stratégies permettant de les éliminer.
- Mieux définir les différents profils d'activation immunitaire observables chez ces patients avirémiques sous traitement antirétroviral et de corréler ces profils aux différentes comorbidités pouvant émerger.
- Permettre de proposer une médecine personnalisée pour le traitement de l'activation chronique du système immunitaire et la prévention des comorbidités associées.

" La guérison du VIH/SIDA réclame encore un long effort de recherche. Il nous faut trouver des pistes nouvelles, qui découleront nécessairement d'une recherche fondamentale ambitieuse et risquée. En nous permettant de comprendre les bases moléculaires et cellulaires de la persistance virale et de l'inflammation chronique, le projet HIDE INFLAMME & Seq constituera un pas vers de nouvelles stratégies thérapeutiques efficaces. "

Dr Monsef BENKIRANE,
Directeur de l'Institut de Génétique Humaine
et porteur du projet HIDE INFLAMME & Seq.

RÉSULTATS ATTENDUS

HIDE INFLAMME & Seq est un projet ambitieux qui permettra de répondre à des questions clés dans le domaine du VIH/SIDA. En effet, les objectifs permettront pour la première fois :

- de comprendre le rôle de la quiescence des lymphocytes T CD4 dans l'établissement et le maintien de la latence virale.
- l'identification de marqueurs permettant de différencier les lymphocytes T CD4 infectés latents des cellules non infectées. Cela ouvrira la voie vers le ciblage spécifique de ces cellules.
- d'identifier, localiser, suivre et quantifier les réservoirs viraux dans un modèle *in vivo* de souris humanisées.
- de personnaliser les protocoles thérapeutiques visant le contrôle de l'activation immunitaire chronique et prévenir les comorbidités associées aux antirétroviraux.

Projet PROVIR

VACCINATION VIH THÉRAPEUTIQUE

CHU DE BORDEAUX

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 2 ANS

CONTEXTE

Le développement d'un traitement curatif du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un défi majeur pour les prochaines années. La présence des réservoirs et une réponse immunitaire insuffisante, notamment des Cellules Lymphocytes Cytotoxiques (CTL), constituent un frein considérable pour l'élimination du virus. En effet, les cellules réservoirs quiescentes, sont responsables du rebond de la charge virale dès l'arrêt du traitement.
L'une des stratégies expérimentées pour éliminer le virus VIH des sujets infectés consiste en l'éradication virale « HIV cure » qui fait appel à la vaccination thérapeutique. Cette stratégie vise à stimuler les réactions immunitaires, en particulier au niveau de la réponse Lymphocyte T cytotoxique (CTL), devant aboutir, chez des patients en succès thérapeutique, à un contrôle de l'infection virale à l'arrêt de la thérapie antirétrovirale. Les études précédentes menées par cette équipe ont montré l'importance de la prise en compte des allèles HLA des patients dans la reconnaissance des épitopes viraux par les CTL (à partir de récepteurs) mais aussi la variabilité du virus archivé par rapport au virus circulant dans le sang périphérique.

OBJECTIFS

En partant de l'hypothèse que chez les patients dont on interrompt le traitement antirétroviral, la réplication virale va être ré-initiée à partir de l'ADN proviral, l'objectif principal du projet est de définir des épitopes CTL archivés, communs aux différents virus circulants, les plus représentés dans les populations étudiées et présentés par les allèles HLA I. Ce projet permettra d'évaluer :

- si les séquences d'ADN proviral VIH sont variables entre les réservoirs cellulaires localisés dans différents compartiments anatomiques.
- si les épitopes CTL archivés au niveau du provirus dans les différents compartiments anatomiques sont correctement présentés au système immunitaire par les molécules HLA du patient.
- la possibilité pour les patients de reconnaître les épitopes viraux archivés dans leur organisme, en fonction de leurs allèles HLA I.
- les bases d'une vaccination thérapeutique prenant en compte la génétique des patients et le virus archivé (virus quiescent).

RÉSULTATS ATTENDUS

- Caractérisation des épitopes viraux communs aux populations étudiées après arrêt du traitement.
- Caractérisation des réservoirs viraux et de l'immunité cellulaire.
- Mise en évidence d'une possible piste vaccinale dans le VIH.

" Avec ce projet, est abordée une nouvelle perspective vaccinale où l'on tient compte de la génétique immunitaire du patient et des antigènes viraux archivés qu'il est en capacité de reconnaître grâce à ses allèles HLA ; cette stratégie sous-tend l'émergence d'un vaccin individualisé ; comme ce vaccin individuel est très complexe voire impossible à développer sur le plan industriel, l'idée ici est de déterminer dans une population large de patients en succès thérapeutique les épitopes viraux archivés les plus conservés présentables pour une réponse immunitaire cytotoxique par les allèles HLA les plus fréquents ; le travail est en cours en France et au Brésil. "

Pr. Hervé FLEURY,
Chef de service du laboratoire de Virologie et USB,
Chef du pôle de Biologie et Pathologie du CHU de Bordeaux

Projet SIgA

IMMUNITÉ MUQUEUSE ET VACCINATION

UNIVERSITÉ JEAN MONNET SAINT-ETIENNE

" L'objectif de ce projet est multiple. D'une part, nous souhaitons améliorer la compréhension du rôle physiologique des anticorps sécrétoires SIgA dans la régulation de la réponse immunitaire muqueuse et en particulier au niveau de l'intestin. Nous nous intéressons notamment à la capacité des SIgA à traverser les épithéliums de façon continue et à sélectionner potentiellement un microbiote particulier. Dans ce but, la nature biochimique des SIgA semble un élément important. Ces mécanismes d'interactions muqueuses des SIgA semblent être également impliqués dans la physiopathologie de maladies inflammatoires comme la maladie de Crohn. Ce projet vise à comprendre et à décrire l'implication des SIgA dans cette pathologie et notamment leur capacité à maintenir une dysbiose inflammatoire importante. Enfin, nous souhaitons évaluer si cette capacité des SIgA à traverser efficacement les muqueuses intestinales et nasales peut être utilisée dans le cadre du développement d'une approche innovante de vaccination par voie orale ou nasale contre Salmonella typhimurium.

Le financement par MSDAVENIR nous a permis de démarrer ce projet et de génèrer des résultats importants sur la physiopathologie de la maladie de Crohn. Par ces crédits de fonctionnement et le financement d'un chercheur post-doctorant, nous avons pu préparer un manuscrit sur nos données destiné à un journal de très fort impact. "

Pr. Stéphane PAUL,
(PU-PH) CHU Saint-Etienne

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 2 ANS

CONTEXTE

Les Immunoglobulines IgA sécrétoires (SIgA) constituent une première ligne de défense des muqueuses aux infections et possèdent la caractéristique de pouvoir traverser la muqueuse intestinale par un mécanisme de transcytose inverse. Les complexes IgA-Ag sont transportés à travers l'épithélium et ainsi pourront déclencher une réponse immunitaire spécifique. Les cellules immunitaires dendritiques présentes au niveau de la muqueuse intestinale interagissent avec les IgA. Ces interactions représentent une piste intéressante dans la mise au point d'une vaccination par voie orale, médiée par la muqueuse intestinale.

OBJECTIFS

Le projet vise à mieux comprendre :

- le rôle des SIgA au niveau de la muqueuse intestinale et dans le contexte physiopathologie de la maladie de Crohn.
- le mécanisme de la transcytose inverse des SIgA et l'implication sur le plan immunitaire - les voies de signalisation permettant l'optimisation des stratégies de vaccinations orales.

RÉSULTATS ATTENDUS

- Une meilleure compréhension du rôle physiologique des SIgA notamment dans la régulation de la réponse immunitaire muqueuse et dans la sélection du microbiote.
- L'étude du rôle potentiel des SIgA dans la physiopathologie de la maladie de Crohn et notamment leur capacité à induire une dysbiose inflammatoire continue.
- La validation du rôle potentiel des SIgA via leur activité de transcytose inverse dans une approche vaccinale par voie orale ou nasale dans les Salmonelloses.

http://ciri.inserm.fr/les-equipes/gimap/themes-de-recherche

Projet SOLIDAIRE EN SANTÉ SEXUELLE ET PARCOURS DE SOIN

ASSOCIATION AIDES

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 1 AN

CONTEXTE

La courbe de l'épidémie de VIH, que ce soit au Nord ou au Sud, persiste à ne pas s'inverser, les outils à disposition atteignent leurs limites et nous sommes à un moment charnière où la PrEP (prescription du Truvada® en traitement préventif), associée à une politique de prise en charge de la santé sexuelle, peut apporter un nouveau souffle dans la prise en charge du VIH.

Seule une convergence d'efforts pourra infléchir ou maîtriser l'épidémie, via une plus grande implication des individus dans leurs soins, en s'aidant du support des nouvelles technologies pour améliorer les parcours de soins mais aussi aider à la recherche en vie réelle. C'est l'objectif de l'initiative « Projet solidaire en santé sexuelle », programme auquel AIDES contribue afin de lier les différentes initiatives en prévention et recherche, qui s'inscrit dans l'initiative Paris sans sida et le programmes Onusida Villes sans sida.

" Ce soutien permet le développement et la mise en œuvre d'un programme intégré (site internet, applications interconnectées) pour les personnes exposées au VIH et aux IST, les accompagnateurs et les soignants. Il permet d'améliorer : le parcours de santé sexuelle des personnes ; recueillir des données ; améliorer les pratiques des parties prenantes. "

Marc DIXNEUF, Directeur Général, AIDES

OBJECTIFS

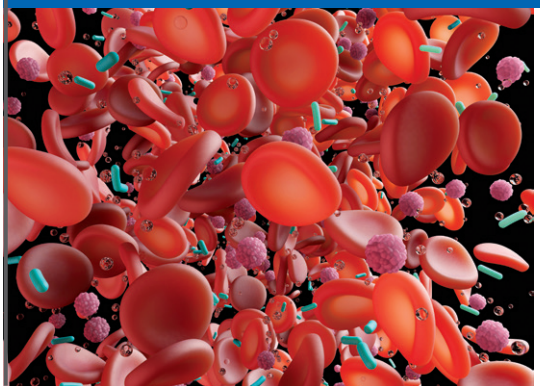
Développer ce programme par la mise en place de solutions technologiques (e-technologie) d'identification des personnes à risque, de liaison au système de soins et de de notification anonyme de contamination.

Ces solutions de e-technologie viseront notamment à :

- informer sur la santé sexuelle et traitement PrEP ;
- faciliter la consultation médicale ;
- encadrer la prise de PrEP à grande échelle ;
- favoriser le parcours des usagers et leur accompagnement ;
- favoriser les recherches épidémiologiques et comportementales en créant une base de données de santé sexuelle en vie réelle, qui sera un outil de recherche en santé publique pour améliorer les programmes de prévention, de surveillance épidémiologique, et pour soutenir la recherche des institutions académiques françaises ;
- fournir à la communauté scientifique des outils pour mieux évaluer la propagation des épidémies afin de développer des actions pour les maîtriser ;
- permettre l'évaluation médico-économique des programmes mis en place.

RÉSULTATS ATTENDUS

- Formation et accompagnement des personnes les plus exposées au risque VIH.
- Facilitation de l'accès aux soins et à une prise en charge adéquate de ces populations sur la région concernée.
- Publications d'études épidémiologiques et médico-économiques.



Projet PLAQSIS

RÔLE DES PLAQUETTES SANGUINES À LA PHASE AIGUË DU SEPSIS

CHU BORDEAUX - INSERM

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 2 ANS

CONTEXTE

Le sepsis est un problème de santé affectant des millions de personnes dans le monde chaque année. La mortalité associée au sepsis est très élevée, touchant environ une personne sur quatre en réanimation. Le sepsis est caractérisé par une réponse inappropriée du système immunitaire en réponse à une infection. Il s'accompagne d'un état hyperinflammatoire qui, d'une manière peu comprise, déborde les mécanismes compensateurs. Cet état peut s'auto-amplifier de façon incontrôlable, entraînant des défaillances circulatoire, respiratoire, neurologique, hématologique, hépatique ou rénale. La nature et le rôle respectifs des acteurs de l'immunité dans cet « orage » inflammatoire de même que leur implication dans la constitution des défaillances d'organes restent mal compris et il n'existe pas à l'heure actuelle d'option thérapeutique permettant de contrôler la survenue de ces défaillances multi-viscérales. En raison du rôle récemment souligné des plaquettes sanguines dans la réponse immune, ces dernières pourraient représenter des acteurs physiopathologiques importants. En effet, au-delà de leur rôle dans la coagulation, les plaquettes sont maintenant perçues comme des acteurs clés de la réaction inflammatoire. Parmi les médiateurs d'origine plaquettaire jouant un rôle dans l'inflammation, le CD154 a suscité beaucoup d'intérêt. Le récepteur du CD154, le CD40, a une distribution ubiquitaire ; il est en particulier exprimé par les cellules endothéliales. L'engagement du CD40 par le CD154 a de multiples conséquences pro-inflammatoires.

OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

- Dans une partie clinique, étudier les marqueurs d'activation plaquettaire chez des patients septiques et leur association avec les défaillances d'organes.

" Le soutien de MSDAVENIR est primordial, il permet de valoriser et de soutenir nos travaux de recherche expérimentaux et nous permet de développer une approche translationnelle avec l'aide apportée à la mise en place d'une étude clinique.
L'amélioration des connaissances médicales et scientifiques attendue de ce programme devrait contribuer à l'amélioration des soins proposés aux patients. "

Dr Antoine DEWITTE
CHU Bordeaux

- Dans une partie expérimentale, étudier le rôle des plaquettes et du couple CD154/CD40 dans la physiopathologie du sepsis à l'aide d'un modèle murin appliqué à des souris transgéniques (souris génétiquement thrombopéniques et souris déficientes en CD154 et en CD40).

RÉSULTATS ATTENDUS

Ce travail permettra de mieux comprendre le rôle des plaquettes dans les défaillances multi-viscérales associées au sepsis, et particulièrement celui du couple CD154/CD40. De nouvelles perspectives thérapeutiques visant à réduire l'activation plaquettaire et la réaction inflammatoire en ciblant notamment le CD154 et/ou son récepteur le CD40 pourraient ainsi être ouvertes.

Programme SAVE BRAIN

(AVC, EFFETS SECONDAIRES DE LA REPERFUSION)

INSERM - AP-HP

Inserm ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 4 ANS

CONTEXTE

Parmi les 150 000 accidents vasculaires cérébraux (AVC) dénombrés en France, 80% sont des accidents ischémiques cérébraux (l'une des artères qui irrigue le cerveau se bouche et empêche le sang oxygéné de parvenir jusqu'au cerveau).

Bien qu'indispensable pour rétablir la circulation sanguine du cerveau, la reperfusion du territoire cérébral ischémié à la suite d'un AVC s'accompagne de mécanismes toxiques qui endommagent les tissus cérébraux. Les leucocytes circulants activés lors de la reperfusion sont soupçonnés d'être à l'origine de dommages infligés au réseau vasculaire cérébral et d'hématomes cérébraux.

Le programme SAVE BRAIN mené par les équipes de l'Inserm et de l'Hôpital Bichat-Claude Bernard AP-HP porte sur la prévention des lésions cérébrales consécutives à un AVC.

OBJECTIFS

L'objectif du programme SAVE BRAIN est de prévenir et mieux contrôler l'action délétère des leucocytes.

SAVE BRAIN porte sur des phases d'étude préclinique et cherche à :

- développer des agents thérapeutiques visant à contrôler l'activation des leucocytes lors des phases de reperfusion, notamment en ciblant la signalisation en aval du CD31, une molécule de pacification intercellulaire ;
- limiter les dégâts tissulaires infligés par les effecteurs moléculaires relargués par les leucocytes en délivrant lors de la reperfusion des principes actifs en mesure de les inhiber et/ou de les dégrader.

RÉSULTATS ATTENDUS

- Définir le rôle joué par le CD31 lors de l'activation neutrophilaire, évaluer l'efficacité thérapeutique de l'inhibition de l'élastase et de la dégradation des complexes d'acides nucléiques relargués par les leucocytes lors de la reperfusion.
- Identifier de nouveaux biomarqueurs.
- Identifier des candidats médicaments.

"Les AVC sont traités dans l'urgence avec des approches visant à lever les obstructions vasculaires. Cependant, cela conduit à une réponse inflammatoire qui peut à son tour infliger des dégâts au cerveau. Avec l'aide apportée par MSDAVENIR, le programme SAVE BRAIN porté par plusieurs équipes de notre unité de recherche Inserm U1148 et le service de Neurologie du Pr. Pierre Amarenco à l'Hôpital BICHAT va tester des approches visant à limiter ces dégâts en utilisant des molécules-médicaments que nous avons développées et brevetées avec l'aide d'Inserm-Transfert. MSDAVENIR va nous accompagner pour nous permettre de transformer nos molécules en médicaments utilisables chez l'Homme avec l'objectif de diminuer la mortalité et la sévérité des séquelles après un AVC. "

Pr. Antonino NICOLETTI

Étude COGFRAIL

LIEN ENTRE FRAGILITÉ, DÉFICIENCES COGNITIVES ET SIGNES NEUROLOGIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

HÔPITAL DE TOULOUSE - TOULOUSE GÉRONTOPÔLE

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE

En France, 30% des personnes âgées de plus de 65 ans sont considérées comme fragiles ou préfragiles. La fragilité se traduit notamment par une perte de mobilité progressive (ralentissement de la marche), une diminution de la force musculaire, une grande sédentarité et une perte de poids involontaire.

Pour cette population spécifique en constante augmentation, prévenir le risque d'Alzheimer doit permettre d'empêcher ou de ralentir la perte d'autonomie et la dépendance.

Sur le plan de la recherche, plusieurs études épidémiologiques récentes ont démontré une association entre fragilité et déficience cognitive (démences, altérations de la mémoire).

Mais, jusqu'ici, le lien entre fragilité, déficience cognitive et développement de plaques d'amyloïdes (signes neurologiques observés par imagerie et dont la présence confirme la maladie d'Alzheimer) n'avait jamais été étudié *in vivo* chez des patients de plus de 80 ans.

OBJECTIFS

Il s'agit de mieux comprendre et prévenir les déficiences cognitives chez les personnes fragiles.

En analysant les interactions entre fragilité, déficience cognitive et signes neurologiques d'Alzheimer, pour pouvoir développer des actions ciblées de prévention sur les populations à risque. Cette étude menée en hôpital de jour sur une durée de quatre ans, portera sur une cohorte de 365 patients suivis à la Clinique de la Fragilité de Toulouse.

RÉSULTATS ATTENDUS

Ouvrir la voie à un diagnostic plus précoce de la maladie d'Alzheimer.

" Avec le vieillissement de la population, notre pratique médicale doit s'adapter à des sujets âgés de plus de 80 ans. Or les connaissances scientifiques sont faibles sur ces tranches de la population, qui constituent pourtant la majorité des patients présentant des troubles avérés de la mémoire. "

Pr. Bruno VELLAS,
Coordinateur du Gérontopôle du CHU de Toulouse

Projet THALIE

ASSISTANT VIRTUEL INTELLIGENT POUR LE SUIVI DES TROUBLES COGNITIFS

AGIR POUR LA TÉLÉMÉDECINE - BORDEAUX,
SIMSOFT HEALTHCARE - TOULOUSE

AGIR POUR LA TÉLÉMÉDECINE SIMSOFT HEALTHCARE

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 2 ANS

CONTEXTE

Face à l'augmentation attendue du nombre de patients diagnostiqués Alzheimer, se pose la question du suivi et de l'adaptation de la prise en charge des patients.
Les évaluations des troubles cognitifs et de leur évolution au cours du suivi sont aujourd'hui effectuées, comme pour le diagnostic, par une série de tests réalisés durant l'évolution de la maladie. Ces tests sont longs et complexes tant pour le patient, que pour le professionnel qui doit mesurer précisément un nombre important de paramètres, en complément de l'attention soutenue qu'il doit porter au patient.

Le dispositif THALIE consiste à utiliser un ensemble de technologies émergentes, reconnaissance et synthèse vocale, fonctions tactiles, chronomètres intelligents, afin d'aider le clinicien dans ses tâches de suivi des fonctions cognitives des patients diagnostiqués Alzheimer ou autres pathologies apparentées. Cette approche résolument innovante permet pour la première fois de rendre ces tests reproductibles, indépendants de l'opérateur, et de focaliser ce dernier sur l'observation de son patient en le soulageant de la partie « mécanique et systématique » des tests neuropsychologiques à faire passer. Le dispositif THALIE est le premier assistant virtuel intelligent de ce genre au service des cliniciens pour le suivi des troubles cognitifs.

OBJECTIFS

L'objectif du projet THALIE soutenu par MSDAVENIR est de valider l'utilisabilité de ce type de logiciel innovant dans le contexte d'emploi de la pratique médicale. Le projet doit répondre aux questions de mise en œuvre de la reconnaissance vocale pour l'évaluation de tests de type fluence verbale, ou des fonctions tactiles pour les productions grapho-motrices. Une étude clinique pilote en milieu contrôlé permettra de tirer des premiers enseignements.

https://simsofthealthcare.fr

" Le soutien de MSDAVENIR a permis de fédérer une communauté scientifique et médicale autour de notre démarche innovante d'assistant vocal intelligent pour le suivi des troubles cognitifs. Le dispositif THALIE peut ainsi être amélioré, testé et validé en situation opérationnelle afin de garantir son efficacité au bénéfice de la santé des patients. "

André JOLY,
PhD Directeur Général de SIMSOFT HEALTHCARE

Le partenariat mis en place pour la réalisation des objectifs du projet THALIE est constitué de : Association Agir pour la Télémédecine, Bordeaux INP (IMS - UMR5218 CNRS), Université de Bordeaux et le CHU de Bordeaux (SANPSY - USR3413 CNRS), Sylvie Poulette conseil et gestion de projet, ITWell et SIMSOFT HEALTHCARE.

RÉSULTATS ATTENDUS

Le projet THALIE vise ainsi à :

- valider un format innovant, interactif et oralisé, du suivi des troubles cognitifs.
- valider la possibilité de mettre au point un outil d'évaluation standardisé et reproductible.
- intégrer la démarche et l'outil dans le projet personnalisé d'accompagnement du patient.
- à suivre l'évolution de la pathologie en milieu maitrisé (hospitalier…), et au domicile à plus long terme.

Projet PARIS MÉMOIRE VIVE

(PARIS MEM) : ÉTUDE DES TROUBLES POST-TRAUMATIQUES

AP-HP - GH PITIÉ SALPÊTRIÈRE

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

" L'étude « Paris-Mem » constitue initialement un geste d'engagement des médecins et soignants pour contribuer à la lutte contre le fléau du terrorisme, en tentant d'améliorer le soin médico-psychologique des victimes. Sur le plan scientifique, dans le cadre d'un partenariat entre l'Université Mc Gill et l'AP-HP, cette étude évalue l'intérêt d'une innovation thérapeutique, le blocage de la reconsolidation mnésique, dans la prise en charge de patients souffrants d'Etat de Stress Post-Traumatique. Près de 200 patients ont d'ores et déjà été inclus dans cette étude. "

Bruno MILLET,
Professeur des Universités (Paris 6),
Praticien Hospitalier - Hôpital Pitié Salpêtrière

Alain BRUNET,
Professeur de Psychiatrie - Université Mc Gill,
Hôpital Douglas de Montréal

La vidéo de présentation de Paris MEM par le Pr Bruno Millet
http://www.aphp.fr/attentats-etudes

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE

L'étude clinique Paris MEM vise à évaluer l'efficacité d'une nouvelle prise en charge thérapeutique pour les patients qui ressentent des difficultés post-traumatiques en général et dans le contexte particulier des attentats qui ont touché la France en 2015 et 2016.

D'une durée totale de deux ans, l'étude Paris MEM porte sur une cohorte de 400 personnes : victimes, proches de victimes, mais aussi professionnels de santé et de sécurité chargés de la prise en charge des personnes sur les lieux concernés. Cette nouvelle étude portera sur le taux moyen de diminution des symptômes post-traumatiques, après sept semaines de traitement au propanolol. Les personnes participantes seront prises en charge soit par la technique de « blocage de la reconsolidation mnésique » soit selon la prise en charge habituelle des psychotraumatismes.

OBJECTIFS

Cette recherche vise à :

- évaluer l'efficacité d'une technique innovante de prise en charge des patients atteints de stress post-traumatique par blocage de la reconsolidation des souvenirs.
- démontrer la faisabilité de cette offre de prise en charge innovante sur un plus grand nombre de patients que ce que permet actuellement le système socio-sanitaire.

RÉSULTATS ATTENDUS

- Evaluation du coût-efficacité de la méthode : durée du traitement, efficacité court, moyen, long terme.
- Nombre de patients traités et nombre de médecins formés.

Projet SHIVA 2

TRAITEMENT CIBLÉ SUR LES ALTÉRATIONS GÉNÉTIQUES TUMORALES

INSTITUT CURIE

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 5 ANS

CONTEXTE

SHIVA01 a constitué le premier essai comparatif au niveau international, dans lequel le choix thérapeutique s'est fondé exclusivement sur le profil moléculaire de la tumeur, indépendamment de sa localisation.

L'appellation SHIVA est une référence au dieu hindou. Dans le cas de l'étude clinique, chaque bras de SHIVA représente une thérapie ciblée conçue et administrée de manière spécifique à une cohorte de patients ayant la même cible mais pas nécessairement le même type de cancer. SHIVA01, première partie du projet SHIVA, a permis de démontrer :

- la faisabilité de cette approche personnalisée, permettant de réaliser la carte génétique de la tumeur des patients en moins de quatre semaines, délai compatible avec le délai du traitement ;
- l'amélioration de la survie dans un des trois groupes de patients traités par thérapies ciblées ;
- la faisabilité de la recherche de plusieurs anomalies moléculaires tumorales éligibles à une thérapie ciblée. Cette recherche des anomalies moléculaires tumorales étant susceptible d'être obtenue à partir d'une simple prise de sang (à partir de l'ADN tumoral circulant) pour certaines d'entre elles, ce qui en fait une alternative moins invasive, peu douloureuse et plus économique aux biopsies.

Ces résultats ont permis d'envisager la poursuite des investigations dans un nouvel essai clinique : SHIVA02.

OBJECTIFS

Fondée sur les résultats significatifs observés lors de l'étude SHIVA01, SHIVA02 a pour objectif de tester l'efficacité de traitements anti-cancéreux ciblés en présence d'altérations moléculaires détectées grâce aux nouvelles technologies du séquençage à haut débit.
Cette étude vise à confirmer l'approche d'une médecine reposant entièrement sur le profil moléculaire de la tumeur. A la différence de SHIVA01, chaque patient sera pris comme son propre témoin pour évaluer l'efficacité de l'approche.

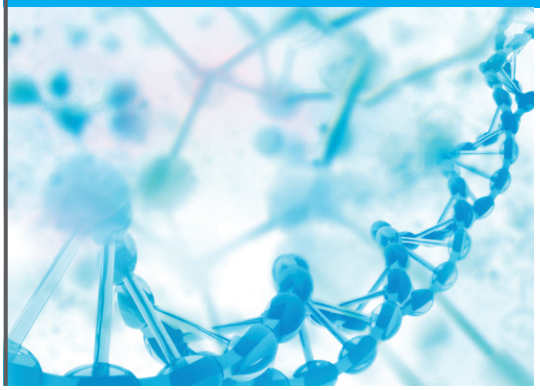
RÉSULTATS ATTENDUS

L'objectif est de montrer que pour 40% au moins des patients, la thérapie ciblée basée sur le profil moléculaire de la tumeur permettra de contrôler l'évolution de la maladie au minimum 50% plus longtemps que les traitements classiques. Nous souhaitons également évaluer des techniques moins invasives pour la réalisation du profil moléculaire complet de la tumeur comme une simple prise de sang ou une cytoponction.

Pour consulter l'ensemble des résultats de SHIVA01 et obtenir plus d'informations sur l'étude clinique :
http://www.thelancet.com et http://www.curie.fr

" Nous avons commencé à inclure les premiers patients en mai 2017. Nous sommes très excités par cette étude unique en son genre qui n'aurait pas été possible sans le fort soutien du fond MSDAVENIR. "

Pr. Christophe LE TOURNEAU,
Chef du service de recherche clinique
du département d'oncologie médicale



Projet GNOSTIC

CANCER ET RÉSISTANCE AUX CHIMIOTHÉRAPIES

CNRS - INSTITUT DE GÉNÉTIQUE HUMAINE (IGH) - MONTPELLIER

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE

Les enzymes de réparation de l'ADN jouent un rôle central dans le maintien de l'intégrité du génome et représentent une des principales barrières contre le cancer.

Ces protéines sont fréquemment détournées par les cellules tumorales afin de résister aux agents génotoxiques utilisés en chimiothérapie.

Des progrès importants ont été réalisés ces dernières années dans la caractérisation des mécanismes impliqués dans la résistance aux chimiothérapies. Cependant, ces recherches fondamentales n'ont pas encore permis d'améliorer la prise en charge des patients atteints de tumeurs chimiorésistantes.

OBJECTIFS

Le projet GnoStiC propose de reconsidérer les mécanismes de réparation de l'ADN dans les cellules tumorales en caractérisant de manière systématique les principes d'assemblage et d'action des Genomic Stress Bodies (GSBs). Ces GSBs sont des structures non-membranaires dont la formation permettrait de concentrer les enzymes de réparation au niveau des lésions de l'ADN.

www.igh.cnrs.fr

RÉSULTATS ATTENDUS

Le projet GnoStiC donnera lieu à plusieurs publications sur la structure et la composition des GSBs, entre autres sur leur implication dans l'organisation des télomères et la réparation des fourches de réplication.

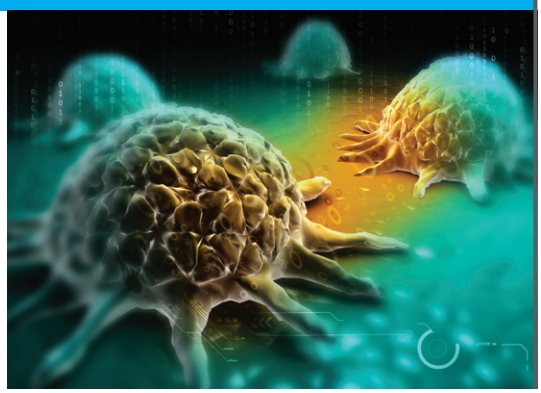
A terme, cette étude pourrait être à l'origine de nouvelles approches thérapeutiques pour le traitement de cancers, tels que le myélome multiple, le glioblastome et le cancer de l'ovaire.

" Les progrès récents de la recherche biomédicale nous ont permis de mieux comprendre le mode d'action des agents génotoxiques utilisés en chimiothérapie, mais l'apparition de mécanismes de résistance dans les cellules tumorales limite encore trop souvent l'efficacité des traitements existants. Le projet GnoStiC va nous permettre de progresser encore plus vite dans la lutte contre le cancer en permettant le développement de thérapies innovantes ciblant les GSBs dans les tumeurs chimiorésistantes. "

Dr Philippe PASERO,
Directeur de Recherche à l'Institut de Génétique Humaine,
porteur du projet GnoStiC.

Programmes MI-RIOT

& VOIES DE SIGNALISATION SUPPRESSIVE DE L'IMMUNITÉ ANTI-TUMORALE



CENTRE D'IMMUNOLOGIE DE MARSEILLE LUMINY (CIML),
CENTRE D'IMMUNOPHÉNOMIQUE (CIPHE),
VASCULAR RESEARCH CENTER OF MARSEILLE (VRCM).

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 5 ANS

CONTEXTE

Le cluster Marseille Immunopôle (MI) a été officiellement lancé en 2015. Il rassemble près de 2000 chercheurs, cliniciens, ingénieurs et industriels, qui travaillent main dans la main pour accélérer la recherche et le développement d'anticorps d'immunothérapies et de thérapies cellulaires, deux voies en passe de révolutionner le traitement des cancers.

MI met en œuvre une nouvelle façon d'inventer : la cross-innovation. Il ne s'agit plus simplement de favoriser les collaborations « hors les murs » entre académiques, start-ups et industriels, mais d'offrir aux chercheurs, cliniciens, développeurs et étudiants du monde entier, un lieu d'excellence où convergent librement les questions, les idées, les expertises et les talents.

Les deux programmes de recherche soutenus dans le cadre du partenariat entre MSDAVENIR et MI s'inscrivent dans le champ de la révolution thérapeutique actuelle en Immuno-Oncologie qui propose des traitements des cancers par reprogrammation du système immunitaire. L'arrivée de ces traitements ouvre de nouvelles perspectives dans la prise en charges des patients atteints de cancer mais de nombreux patients restent résistants à ces nouvelles thérapies.

Ces programmes de recherche ont ainsi pour objectif d'une part de mieux comprendre l'origine de ces résistances et d'autre part d'explorer de nouvelles cibles thérapeutiques, pour offrir à ces patients de nouvelles voies de guérison.

>>>

" Nous sommes particulièrement satisfaits du partenariat avec MSDAVENIR qui permet de lancer des programmes ambitieux d'immunologie fondamentale et d'analyser comment les mécanismes révélés pourraient aussi permettre de proposer des solutions thérapeutiques contre les cancers. "

Eric VIVIER
PU-PH, Directeur du CIML,
Coordinateur de Marseille Immunopôle.

Programmes MI-RIOT

& VOIES DE SIGNALISATION SUPPRESSIVE DE L'IMMUNITÉ ANTI-TUMORALE

OBJECTIF ET RÉSULTATS ATTENDUS

Le programme MI-RIOT repose sur quatre projets transverses qui impliquent plusieurs unités de recherche et des services hospitaliers de MI, et s'appuient sur une approche interdisciplinaire.

Les programmes MI-RIOT

L'équipe d'Eric Vivier au Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy et à l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille s'est focalisée sur deux questions :

1 • Quel est le rôle de populations lymphocytaires nouvellement décrites, les Innate Lymphoid Cells (ILCs) dans l'immunité anti-tumorale (projet ILC) ?

2 • Quel est le rôle des ILCs dans la greffe de moëlle, une solution thérapeutique proposée à certains patients en échec de traitements de première ligne, comme la chimiothérapie (projet GVHD) ?

Nos avancées dans ces deux programmes sont tangibles.

Dans le premier, nous avons généré une collection de tumeurs (fibrosarcomes) que nous avons identifiées comme sensibles ou non sensibles à des sous-populations d'ILCs (les ILCs NKp46+) chez la souris. Conformément à notre programme, nous venons de lancer la deuxième partie de cette étude qui consiste dans le séquençage des tumeurs (plus d'une centaine) afin d'identifier les déterminants génétiques qui sont à l'origine de la sensibilité/insensibilité des tumeurs aux ILCs NKp46+.

Dans le deuxième programme, nous finissons les dernières acquisitions de données sur les populations ILCs qui sont reconstituées chez les patients greffés et nous nous attaquons à l'analyse de l'ensemble de ces données afin d'identifier les corrélations pouvant exister entre ces reconstitutions en ILCs et les suites cliniques de greffes, en particulier les réactions des greffons-contre-l'hôte.

" Grâce à l'aide de MSDAVENIR, notre recherche sur la molécule CD146 fait un bond important et nous permet d'envisager la mise au point d'un nouveau traitement thérapeutique dans le cadre d'une médecine personnalisée contre certaines formes de cancer. "

Marcel BLOT-CHABAUD
Directeur de Recherche INSERM.

L'équipe de Marcel Blot-Chabaud au VRCM (Françoise Dignat-George) analyse l'implication d'un facteur de croissance encore inexploité dans la résistance aux anti-angiogéniques et la valeur diagnostic et thérapeutique de cette nouvelle cible (projet CD146). CD146 est une protéine exprimée sur l'ensemble des vaisseaux sanguins. Cependant, CD146 a également été identifiée comme une protéine impliquée dans le développement et la dissémination métastatique de certains cancers (mélanome, rein, sein, poumon, pancréas, ...). Nous avons pu montrer que cette protéine est coupée au niveau de la membrane des cellules pour générer une forme soluble.

Programmes MI-RIOT

& VOIES DE SIGNALISATION SUPPRESSIVE DE L'IMMUNITÉ ANTI-TUMORALE

Celle-ci va agir à distance en stimulant en particulier la prolifération des vaisseaux sanguins qui vont irriguer la tumeur et lui permettre de métastaser. Notre objectif est maintenant de comprendre l'ensemble des effets de cette forme soluble de CD146 sur les tumeurs, de déterminer si elle peut constituer un biomarqueur de la pathologie et enfin, de générer des anticorps contre cette forme soluble qui puissent la bloquer et être utilisés en thérapeutique humaine en complément d'autres molécules comme les molécules de chimiothérapie.

L'équipe de Toby Lawrence au Ciml étudie l'impact et le potentiel thérapeutique du microenvironnement tumoral dans les cancers du pancréas (projet CD163). L'accumulation de macrophages associés aux tumeurs (tumour-associated macrophages, TAM) dans les cancers est étroitement liée à la progression tumorale et constitue un facteur de mauvais pronostic. Le projet se concentre sur l'analyse du rôle des TAM, qui expriment la molécule CD163, et explore leur potentiel comme cible thérapeutique en utilisant des nanoparticules lipidiques (LNP). Les TAM seront spécifiquement éliminés via des LNP chargées avec des cytotoxines et ciblant la molécule CD163 pendant le développement tumoral dans un modèle murin afin de réaliser une preuve de concept de l'approche thérapeutique basée sur l'élimination des TAM.

Le programme Voies de signalisation suppressive de l'immunité anti-tumorale

Les lymphocytes T contribuent non seulement à éradiquer les agents infectieux mais également les cellules tumorales.

Cependant, les cellules tumorales développent des « contre-mesures » visant à inhiber l'action des lymphocytes T. Parmi ces dernières se trouve l'expression de molécules appelées PD-L1 et PD-L2 capables d'activer une molécule appelée PD1 et capable de freiner l'action bénéfique des lymphocytes T vis-à-vis des tumeurs.

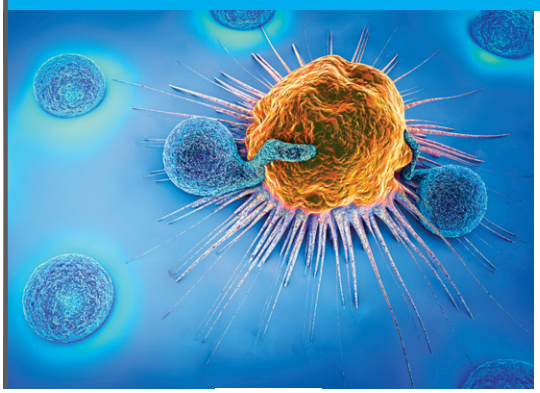
" Au travers cette convention de mécénat, MSDAVENIR nous a permis de réunir la "dream team" dont nous rêvions tant et ce afin d'appliquer à une question d'importance fondamentale et clinique, les outils les plus avancées de la génétique fonctionnelle et de la protéomique. "

Bernard MALISSEN
Directeur du CIPHE, Responsable d'Equipe au Ciml.

La possibilité de bloquer la fonction « frein » PD1 à l'aide d'anticorps monoclonaux (dits checkpoint inhibitors) est à la base du succès des immunothérapies anti-cancer.

Ce programme développé au sein du Centre d'Immuno-phénomique (Marseille) et en collaboration avec le laboratoire de R. Aebersold (ETH, Zurich) vise à utiliser des méthodes avancées de génomique fonctionnelle et de spectrométrie de masse afin de caractériser les composants moléculaires utilisés par la molécule PD1 pour engendrer des signaux intra-cellulaires prévenant l'action des lymphocytes T anti-tumoraux.

La connaissance précise des « voies de signalisation » utilisées par PD1 permettra leur manipulation pharmacologique rationnelle et ouvrira de nouvelles possibilités d'exacerber la fonction des lymphocytes T anti-tumoraux.



Projet IDEATION

CANCERS ET IMMUNODÉPRESSION

AP-HP - UPMC - FONDATION UPMC

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE

L'avènement des nouvelles thérapies anti-tumorales exige de définir les profils mutationnels des tumeurs encore non ou insuffisamment explorés. C'est particulièrement le cas des tumeurs sévères et rares, mais dont le nombre est en constante augmentation, survenant chez des personnes ou dans des tissus immunodéprimés, qui sont au centre du projet IDeATIon. Le projet IDeATIon analysera chez 190 patients en rétrospectif et en prospectif 3 types de tumeurs (lymphomes non-hodgkiniens, cancers du poumon et gliomes) survenant soit chez des individus immunodéprimés (transplantés ou patients infectés par le VIH) soit dans le sanctuaire immunologique qu'est le cerveau.

OBJECTIFS

- Identifier de nouveaux biomarqueurs invasifs et non-invasifs pour prédire et évaluer l'efficacité des futures thérapies personnalisées et basées sur l'immunité.
- Comparer les profils et les caractéristiques des tumeurs à partir d'hôtes immunodéprimés et immunospécifiques.
- Découvrir les points chauds des mutations tumorales, comme les mécanismes de résistance tumorale et de nouvelles cibles moléculaires pour les futures stratégies thérapeutiques.
- Définir l'immunomutanome tumoral comme un score de néo-épitopes prédisant l'immunogénicité tumorale et le devenir de la maladie et l'efficacité des immunothérapies.
- Détecter les biomarqueurs tumoraux non invasifs des biopsies liquides basé sur l'ADN tumoral circulant et les cellules tumorales circulantes afin de faciliter le diagnostic et la surveillance futurs de ces tumeurs.
- Identifier les biomarqueurs de l'échappement tumoral ou de la résistance aux traitements.

RÉSULTATS ATTENDUS

Le projet IDeATIon fournira :

- des résultats extrêmement novateurs pour des tumeurs rares mais sévères des sujets ou tissus immunodéprimés, permettant :
  - d'améliorer la prise en charge clinique future de ces patients porteurs de ces tumeurs,
  - de comprendre comment l'immunodépression liée à des virus, des traitements ou des tissus, influence les caractéristiques mutationnelles et immunologiques de ces tumeurs et leur pathogénicité.
- un modèle pour des tumeurs équivalentes survenant dans d'autres contextes d'immunodépression notamment chez le sujet âgé.
- des approches innovantes et coordonnées de marqueurs invasifs et non invasifs, à visée diagnostique et pronostique, applicables à tous types de tumeurs, indépendamment de leur statut immun permettant :
  - la surveillance moléculaire des réponses tumorales aux traitements par des approches non invasives de biopsies liquides permettant la prédiction et la surveillance de l'émergence de résistance primaires aux traitements,
  - la définition de futures stratégies thérapeutiques personnalisées et adaptées au profil immuno-moléculaire tumoral.
- de nouveaux aspects dans la compréhension des mécanismes immuno-moléculaires d'échappement tumoral,
- et de nouvelles cibles thérapeutiques moléculaires et immunologiques.

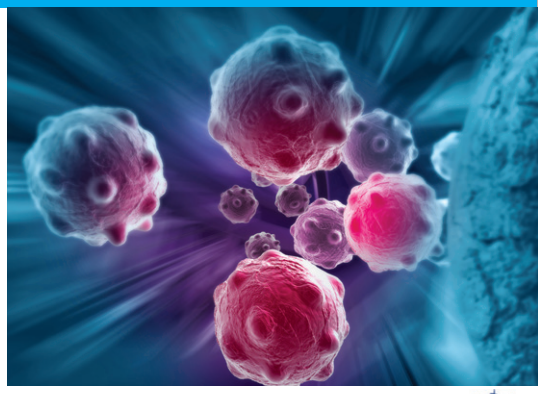
" Une médecine de précision au cœur du microenvironnement tumoral et du système immunitaire. "

Pr Jean-Philippe SPANO, Pr Brigitte AUTRAN
Porteurs du projet IDeATIon

Projet HEART

TUMEURS RARES ET MÉDECINE PERSONNALISÉE

INSTITUT BERGONIÉ



SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 5 ANS

CONTEXTE

Rassemblés, les cancers rares représentent environ 20 % des cancers. En Europe, on recense environ 2,5 millions de victimes d'un de ces cancers relativement peu connus avec 400 000 nouveaux cas chaque année. La survie des patients atteints de cancers rares est malheureusement significativement inférieure à celle des patients atteints de cancer fréquents.

Ceci est lié :

- Aux difficultés diagnostiques inhérentes à la rareté de ces tumeurs et entraînant un retard de prise en charge.
- Au manque d'expertise des oncologues « généralistes ».
- A l'absence de ressources dédiées à la recherche fondamentale, clinique et de transfert pour ces tumeurs.

Deux principaux moyens peuvent être utilisés pour améliorer la survie des patients atteints de tumeurs rares :

- Organiser des réseaux de soins adapté comme cela a été fait en France grâce à la labellisation par l'Institut National du Cancer de réseaux de prise en charge diagnostique et thérapeutique.
- Améliorer la connaissance dans la biologie de ces tumeurs notamment grâce notamment à l'utilisation de techniques de séquençage à haut débit du génôme tumoral.

OBJECTIFS

L'objectif principal du projet HEART est de proposer aux patients atteints de cancers rares pris en charge au sein des réseaux tumeurs rares labellisées par l'INCA un profilage génétique de leur tumeur afin de pouvoir leur proposer un traitement innovant dans le cadre d'un essai thérapeutique.

" Grâce au programme HEART soutenu par la Fondation, au minimum 500 patients atteints de tumeurs rares bénéficier d'une cartographie moléculaire de leur tumeur permettant d'optimiser leurs chances d'accès à un traitement innovant.
Les résultats du séquençage permettront également d'identifier les mécanismes moléculaires impliqués dans la tumori-genèse ainsi que dans la sensibilité et la résistance aux traitements. "

Pr Antoine ITALIANO
INSTITUT BERGONIE, Bordeaux

Projet MITEST

ÉVALUATION D'UN TEST SANGUIN SUR ADN CIRCULANT DE DÉPISTAGE EN ONCOLOGIE

INSERM - IRCM

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 1 ANS

CONTEXTE

La progression du cancer à des stades tardifs sans l'apparition de symptômes est l'une des principales raisons pour lesquelles il figure parmi les principales causes de décès dans le monde. Par conséquent, un diagnostic précoce, avant qu'une personne présente des signes de maladie, et lorsque le traitement est plus susceptible d'être efficace, augmenterait les chances de guérison. Cela pourrait aider à réduire la mortalité associée au cancer et augmenter la survie globale des patients. Mais le développement de techniques de dépistage efficace a été limité pour de nombreuses raisons comme la sensibilité réduite et la spécificité des tests, l'hétérogénéité inter et intra-tumorale, ...

L'ADN circulant (cfDNA) est apparu comme un biomarqueur potentiel, en particulier dans le cancer, et fait l'objet d'études approfondies en recherche translationnelle et clinique. Son analyse présente un fort potentiel dans le diagnostic, la détection de la maladie résiduelle, la surveillance de la récurrence et le contrôle de la réponse thérapeutique ; et ce, uniquement par un prélèvement sanguin non invasif. Plusieurs efforts sont en cours afin d'évaluer le potentiel de ce biomarqueur pour le dépistage précoce du cancer.

Dans des essais initiaux, nous avons démontré pour la première fois que quantifier et associer différentes séquences d'ADN circulant d'origine mitochondriale et nucléaire permet de distinguer les sujets cancéreux et les individus sains. Pour évaluer cette combinaison, nous avons déterminé un indice appelé MNR (Multi Normalized Ratio). Les résultats obtenus à partir de plus de 200 patients atteints de différents cancers et de plus 100 individus sains suggèrent clairement que le MNR pourrait être un biomarqueur puissant pour dépister la présence d'une tumeur et pourrait être potentiellement utilisé pour dépister des individus non symptomatiques ou non diagnostiqués. Jusqu'à présent, aucun autre biomarqueur n'a montré de performances équivalentes. Ces premières données nous ont permis de déposer une demande de brevet (EP14 306 666.0, 20 octobre 2014).

" Nos travaux sur l'analyse de l'ADN circulant dont l'étude et l'utilisation n'est actuellement qu'à leur préhistoire, ont conduit à proposer une solution concernant le dépistage du cancer par simple prélèvement sanguin. Le soutien de MSDAVENIR va contribuer à mieux préciser les performances diagnostiques de ce test prometteur en lui octroyant une puissance statistique nécessaire à sa réelle évaluation. Nous espérons in fine offrir une amélioration significative des stratégies de dépistage actuelles . "

Dr Alain THIERRY
Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier

OBJECTIFS

Notre projet est d'élargir les cohortes cliniques étudiées pour mieux apprécier, avec une puissance statistique plus élevée, la capacité discriminante de la valeur MNR entre les sujets témoins en bonne santé (n~500), les patients à risque (n~500), et les patients atteints de cancer (n~2000). Cela conduirait, entres autres, à mieux connaitre les valeurs de discrimination en fonction du stade du cancer, et des différents cancers étudiés (colorectal, sein, prostate, poumons, foie, pancréas).

RÉSULTATS ATTENDUS

Ce travail donnera une évaluation plus précise de la performance de ce test de dépistage et de ses limites. Celui-ci bénéficierait au domaine de la prévention du cancer et promettrait de bénéficier grandement à la conception et l'exécution futures d'essais cliniques à très grande échelle pour la prévention à la fois de tous ou bien de différents types de cancers.

Thierry, A. R. et al. Clinical validation of the detection of KRAS and BRAF mutations from circulating tumor DNA. Nat. Med. 20, 430–435 (2014). Thierry, A. R. et al. Clinical utility of circulating DNA analysis for rapid detection of actionable mutations to select metastatic colorectal patients for anti-EGFR treatment. Ann. Oncol. 28, 2149–2159. Thierry, A. R., El Messaoudi, S., Gahan, P. B., Anker, P. & Stroun, M. Origins, structures, and functions of circulating DNA in oncology. Cancer Metastasis Rev. 35, 347–376 (2016).

Projet RÉPIT

ÉVALUATION DE L'OFFRE DE RÉPIT AUX AIDANTS

FONDATION FRANCE RÉPIT

FONDATION FRANCE RÉPIT

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 4 ANS

CONTEXTE

La France compte environ 9 millions d'aidants, soit un habitant sur huit. 20% d'entre eux consacrent plus de 50h par semaine à soutenir un de leur proche, avec d'importants impacts sur la vie intrafamiliale, sociale, professionnelle, et sur la santé même des aidants. En cas de défaillance de l'aidant, du fait de l'épuisement de celui-ci, la seule option actuellement proposée est la ré-hospitalisation du patient.

La toute première maison REPIT, dotée d'une vingtaine de places a obtenu l'agrément de l'Agence Régionale de Santé Rhône-Alpes et ouvrira à Lyon prochainement. Pour que ce premier projet puisse être ensuite dupliqué sur tout le territoire, il est nécessaire de démontrer l'impact positif de cette nouvelle offre de soins. Une évaluation a été engagée dans le cadre d'un programme de recherche sur 54 mois.

Le programme de recherche est placé sous la coordination de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation du Centre Léon Bérard et de son Directeur le Dr David Perol. Il est coordonné par la chef de projet de recherche de la Fondation France Répit, Anne Lefranc, sous la supervision des dirigeants de la Fondation, le Dr Matthias Schell et Henri de Rohan-Chabot ainsi que le Pr Pierre Chatelain, Président du Conseil Scientifique.

OBJECTIFS

Ce programme développé sur 4 ans vise à :

- mesurer l'impact du répit sur la santé psychique et physique, les relations intra-familiales et la vie socio-professionnelle des aidants, et sur le parcours de soins des patients ;
- analyser les retombées de cette nouvelle offre de soins sur les parcours de soins, la fluidité des services sanitaires et mesurer leur effet sur le plan médico-économique.

RÉSULTATS ATTENDUS

A terme, les objectifs de ce programme de recherche sont :

- améliorer la vie des aidants et de leurs proches fragilisés par la maladie, le handicap ou la dépendance ;
- mieux déterminer les bénéfices médico-psycho-sociaux du répit comparativement aux prises en charge existantes ;
- disposer de protocoles de recherche continue et de protocoles opérationnels de mise en œuvre dès l'ouverture d'une nouvelle maison de répit ;
- apporter un éclairage aux décideurs sur la stratégie la plus « coût-efficace » et sur l'impact budgétaire d'une généralisation (France entière) de cette nouvelle offre de soins.

" Le programme de recherche sur le répit mené par la Fondation France Répit avec le soutien du fonds MSDAVENIR est probablement le plus important programme réalisé à ce jour sur cet important enjeu de santé et de société. Il offrira aux décideurs de la Santé des données scientifiques fiables en vue du déploiement d'une véritable politique de répit et de soutien aux proches aidants. "

Henri de ROHAN-CHABOT

Co-fondateur et délégué général de la Fondation France Répit

Projet UNIVERSITÉ DES PATIENTS

UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE - FONDATION UPMC

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE

L'Université des Patients, fondée en 2010 par Catherine Tourette-Turgis, Professeure des universités en Sciences de l'éducation à l'UPMC, est un dispositif pédagogique innovant qui a été reconnu parmi les 500 innovations françaises l'année 2016 (Revue Challenge - Déc 2016). La France devient ainsi le premier pays au monde à former et diplômer des malades en transformant leur expérience en expertise au service de la collectivité du soin et bien au delà. L'université des patients développe plusieurs parcours universitaires (Diplômes Universitaires, Master) en s'appuyant sur des pédagogies innovantes dans le champ de la formation des adultes. Deux nouveaux diplômes ont été créés et inaugurés en 2016 à destination des malades : « Démocratie en santé » et « Accompagnement du parcours du patient en cancérologie ». La promotion 2016/2017 a été la promotion la plus importante depuis la création de l'UDP. Elle a accueilli 60 étudiants-malades chroniques répartis dans 4 cursus diplômants. 34% de ces étudiants sont suivi le DU de patient-partenaire en cancérologie, 30% ont suivi le DU démocratie en santé, 22% le DU Education thérapeutique, et 14% le Master 2 en éducation thérapeutique. L'université des patients est un dispositif d'empowerment immédiat visant à aider les malades à explorer de nouvelles voies de professionnalisation et aussi à produire des connaissances utiles à la communauté des malades, des soignants, de la santé, de la formation et du travail.

OBJECTIFS ET RÉSULTATS ATTENDUS

Un dispositif s'inscrivant au cœur des innovations sociales, sociétales et citoyennes et poursuivant les objectifs suivants :

- faire reconnaître l'expérience et l'expertise acquise par les malades dans le champ de la santé et montrer leur potentiel contributif à la société ;
- légitimer l'expérience acquise des malades par plusieurs diplômes en fonction de la demande et des opportunités sociétales, donnant aux usagers des pouvoirs dans les instances décisionnelles en santé ;
- accoler aux facultés de médecine des Universités des patients de manière à créer une démocratie en santé ;
- redonner un pouvoir d'agir à des publics vulnérabilisés par la maladie ;
- ouvrir des voies de professionnalisation aux malades chroniques qui désirent s'engager dans de nouvelles voies de professionnalisation et inventer de nouveaux métiers.

Le dispositif pédagogique est accompagné par un dispositif de recherche multidimensionnelle. Une recherche de type sociologique longitudinale documente en temps réel les trajectoires des malades engagés dans la reprise d'études et en documente les effets. Une recherche conduite avec des chercheurs du conservatoire national des arts et métiers et des malades co-chercheurs explore les modalités d'accès à l'expérience afin d'asseoir théoriquement un dispositif de validation des acquis permettant aux malades chroniques de faire reconnaître leur expérience et la traduire en termes d'employabilité ou de légitimité opérationnelle dans le monde du travail. Les ministères, les tutelles en lien avec l'emploi, seront invitées à prendre en compte les résultats probants de cette recherche proposant des reclassements et des formations aux malades qui désirent professionnaliser, faire reconnaître et légitimer les acquis de leur expérience. Enfin une recherche s'inscrivant dans l'ingénierie de projet vise à décrire les étapes et les processus de création et de pérennisation de l'université des patients à des visées d'implantation et de dissémination de cette innovation sur le territoire national et international.

" Une première étude conduite en 2013-2014 a démontré que le passage par l'université et la co-formation avec des soignants a un impact fort sur l'estime de soi et contribue à la reprise de contrôle des patients sur leur propre vie et sur leur santé. La transformation de l'expérience des malades en expertise s'est magistralement faite dans le VIH-Sida, domaine que je connais bien et qui a été très bénéfique à la collectivité. "

Pr. Catherine TOURETTE-TURGIS

Contacter MSDAVENIR

34 AVENUE LEONARD DE VINCI
92400 COURBEVOIE

CONTACT@MSDAVENIR.FR

WWW.MSDAVENIR.FR

Création graphique : SDWA - ©Photos : Fotolia

MSD AVENIR
améliorer la Vie ENsemble
par l'Innovation et la Recherche