2e JOURNÉE SCIENTIFIQUE

| 27 novembre 2018 |

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

| FONDS DE SOUTIEN À LA RECHERCHE DANS LES SCIENCES DU VIVANT |

www.msdavenir.fr

MSDAVENIR

EDITO

Cyril SCHIEVER

Président de MSDAVENIR

" MSDAVENIR est né de la volonté [...] d'investir différemment pour faire progresser la connaissance scientifique et médicale en France. "

En 2015, MSDAVENIR est né de la volonté d'ouvrir le champ de nos actions et d'investir différemment pour faire progresser la connaissance scientifique et médicale en France et ainsi améliorer les conditions de vie des patients et de leur entourage.

Trois ans plus tard, nous sommes fiers du chemin parcouru. Avec près de 60 projets innovants lancés, plusieurs brevets déjà déposés et de nombreuses publications, notre approche fondée sur l'ouverture et la transversalité porte ses fruits.

A l'occasion de la 2ème Journée Scientifique MSDAVENIR et au travers de ce document, nous sommes heureux de permettre aux chercheurs de présenter l'avancée de leurs travaux.

Cyril SCHIEVER

Président de MSDAVENIR

MSDAVENIR

EDITO

Docteur Dominique BLAZY

Président du conseil scientifique de MSDAVENIR

" Le fonds MSDAVENIR s'est inscrit dès sa création dans l'interdisciplinarité et la transversalité. "

C'est avec un grand plaisir que je vous retrouve pour cette 2ème édition de la Journée Scientifique MSDAVENIR. Le fonds MSDAVENIR s'est inscrit dès sa création dans l'interdisciplinarité et la transversalité. Un choix qui repose sur la conviction que nous nous enrichissons tous les uns des autres, dans un environnement scientifique en accélération permanente. L'apport des nouvelles technologies et de l'intelligence artificielle témoigne tout particulièrement de l'intérêt de cette interdisciplinarité et laisse entrevoir de nouvelles opportunités de faire avancer la connaissance.

Durant ces 3 dernières années, c'est près de 60 projets que nous avons le plaisir et l'honneur d'accompagner. Ces projets innovants, dans des domaines scientifiques tout aussi passionnants les uns que les autres, vont de la recherche fondamentale et translationnelle à la recherche sociétale et à la formation. Déjà des premiers résultats prometteurs pour plusieurs de ces équipes, avec à ce jour plus de 40 publications et 6 brevets déposés !

Cette Journée Scientifique MSDAVENIR est une opportunité unique de partages et d'échanges avec des scientifiques de spécialités diverses et venus de toute la France, qui représentent l'excellence de la recherche française.
Cette journée est la vôtre.

Docteur Dominique BLAZY
Président du conseil scientifique

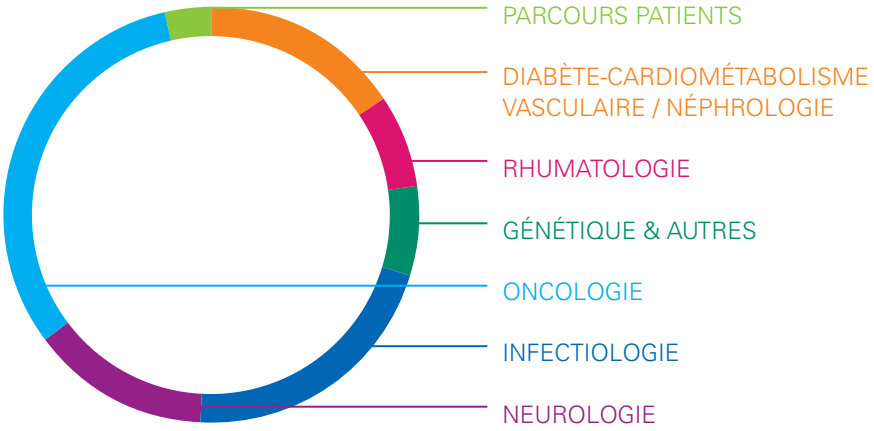
PRÉSENTATION DE MSDAVENIR

Pour la recherche française et l'innovation en santé

MSDAVENIR
améliorer la Vie ENsemble par l'Innovation et la Recherche

MSDAVENIR innove pour construire la santé de demain en soutenant des projets de recherche innovants et qui répondent aux grands enjeux de santé publique, dans 7 domaines majeurs.

Créé en 2015, le fonds de soutien MSDAVENIR se donne pour mission d'améliorer la vie des patients par la recherche et l'innovation.



Au cœur de notre action Soutenir et accompagner des projets de recherche innovants pour favoriser l'accélération du progrès médical.

75 M€
d'investissement

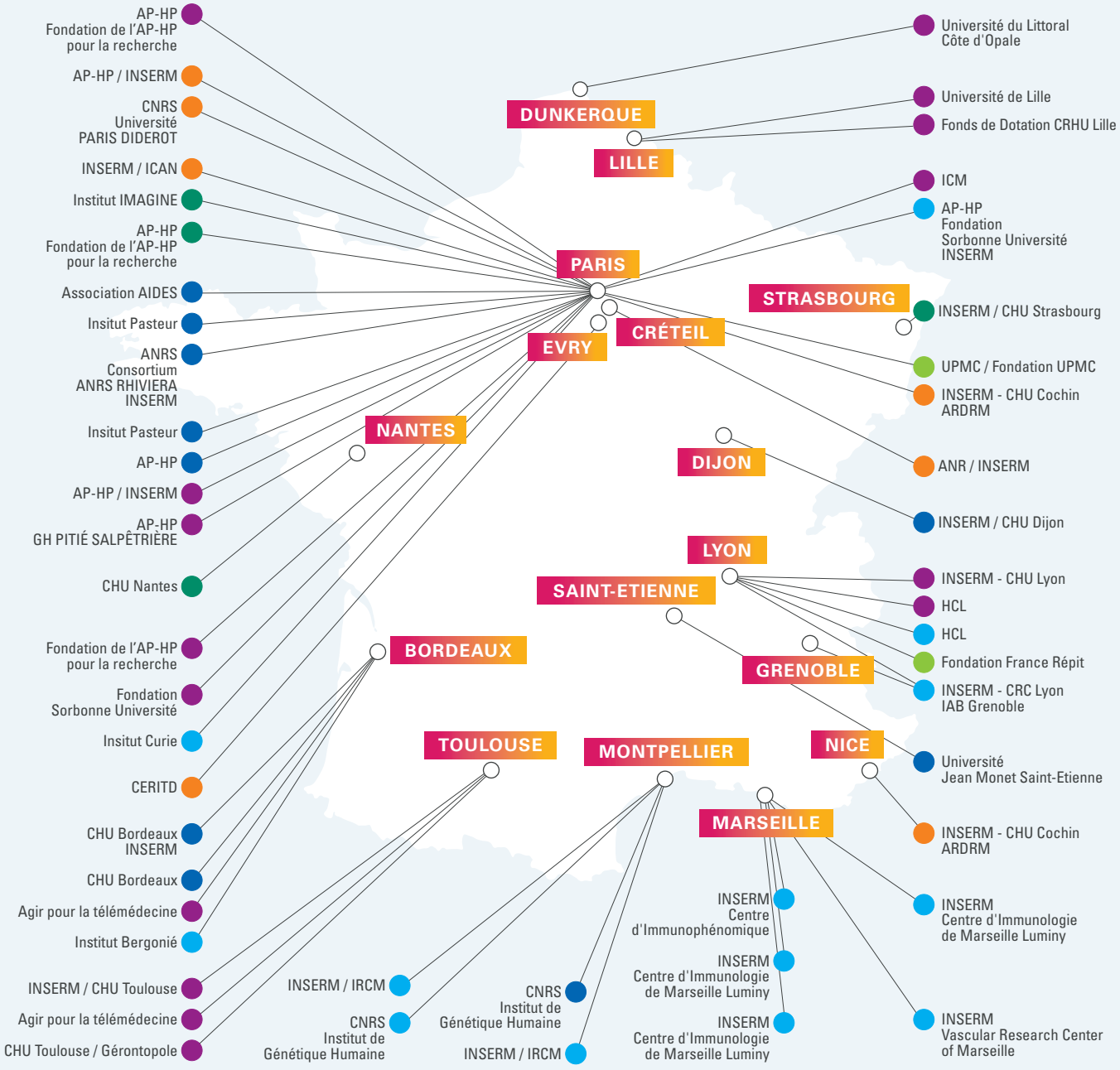
Plus de **50** projets **soutenus**

Plus de **150** **chercheurs** accompagnés

6 dépôts de brevets

Plus de **40** publications

Une initiative d'ampleur nationale



- PARCOURS PATIENTS
- DIABÈTE-CARDIOMÉTABOLISME VASCULAIRE / NÉPHROLOGIE
- RHUMATOLOGIE
- GÉNÉTIQUE & AUTRES
- ONCOLOGIE
- INFECTIOLOGIE
- NEUROLOGIE

CORE BODY TEMP
LIVE DATA
CORE BODY PULSE
LIVE DATA
BLOOD PRESSURE
LIVE DATA
LABORATORY TESTS
TESTS
RESULT

LES PROJETS SCIENTIFIQUES SOUTENUS PAR MSDAVENIR

Diabète-cardiométabolisme / Vasculaire / Néphrologie

	PROJET CARMMA	Étude du vieillissement du tissu adipeux	ANR - INSERM	p. 15
N	PROJET STIMULATION DU LIGNAGE	Stimulation du lignage et de la fonction endocrine intestinale dans les maladies métaboliques	INSERM - Sorbonne Université - IHU ICAN	p. 16
	PROJET GSK3β ET DIABÈTE	Inflammation et diabète	B2PE - CNRS - Université Paris Diderot	p. 17
N	PROJET CKDSTOP	Chronic Kidney Disease: from human modifiers to novel therapeutic strategies	Université Paris Descartes Fondation Paris Descartes	p. 18
	PROJET DESCENDANCE	Diagnostic prédictif du diabète	CERITD	p. 19
N	PROJET WDDS (WORLD DIABETES DISTRESS STUDY)	Etude mondiale de la détresse liée au diabète à l'aide de méthodes d'Intelligence Artificielle	INSERM	p. 20
	PROJET SURVI	Structure d'URgences Vasculaires Intestinales	AP-HP - INSERM	p. 21
N	PROJET I-TRANSPLANT	Intelligence Artificielle pour une médecine de précision	Fondation de l'AP-HP pour la recherche	p. 22
N	PROJET INDUCTION DES CELLULES β	Restauration d'une masse de cellules β fonctionnelle au cours du diabète	ARDRM	p. 23

Rhumatologie

	PROJET BIORIC	Biomarqueurs associés à la réponse aux anti-TNF	INSERM - CHU Toulouse	p. 24
N	PROJET ADIM 1 -2 - 3	L'adiposité médullaire : un nouveau tissu	Laboratoire PMOI - Université du Littoral Côte d'Opale Université Lille - Fonds de Dotation CRHU Lille	p. 25
	PROJET MICROBONE	Microbiote et Os	INSERM - CHU Lyon	p. 27
	PROJET ICARE	Mécanismes pathogéniques et facteurs prédictifs de la réponse au traitement biologique dans la SPA	AP-HP - Fondation AP-HP	p. 28

Génétique / Autres projets

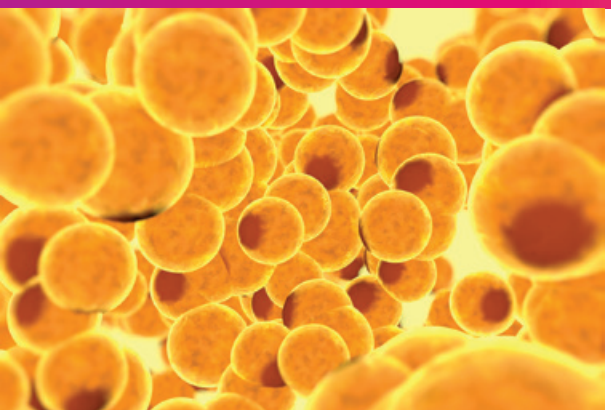
	PROJET AUTOGEN	Génétique et auto-immunité	INSERM - CHU Strasbourg	p. 29
N	PROJET OMIN	Observatoire national des Morts Inattendues du Nourrisson	CHU Nantes - ANCReMIN - CIC Nantes - INSERM	p. 30
	PROJET DEVO-DECODE	Génétique et maladies rares	Institut IMAGINE	p. 31
N	PROJET BIOCONSTRUCTION 3D	Cœur / œsophage	Hôpital Saint-Louis - AP-HP - Fondation AP-HP	p. 32

Infectiologie

	ÉTUDE p-VISCONTI	Rémission Infection VIH	ANRS - Consortium ANRS RHIVIERA - INSERM	p. 33
N	ÉTUDE Vir OH	Pertinence d'un prélèvement viral positif en réanimation	AP-HP / Institut PAOLI CALMETTES	p. 34
	PROJET BIRDY	Étude de cohorte pédiatrique au Cambodge	Institut Pasteur	p. 35
	PROJET PIBnet	Création d'une biobanque internationale	Institut Pasteur	p. 36
N	PROJET FIGHT-TB	Vers des stratégies non conventionnelles pour le traitement de la tuberculose	IPBS - CNRS	p. 37
	PROJET MITOPHAGIE	Impact de la ventilation mécanique sur les pneumopathies aiguës	INSERM - CHU Dijon	p. 38
	PROJET HIDE INFLAMME & SEQ	Persistance du VIH et de l'inflammation chronique	CNRS - Institut de Génétique Humaine (IGH)	p. 39
	PROJET PROVIR	Vaccination VIH thérapeutique	CHU Bordeaux	p. 40
	PROJET SIgA	Immunité muqueuse et vaccination	Université Jean Monet Saint-Etienne	p. 41
	PROJET WEFLASH	Santé sexuelle et parcours de soin	Association AIDES	p. 42
	PROJET PLAQSIS	Rôle des plaquettes sanguines à la phase aiguë du sepsis	CHU Bordeaux - INSERM	p. 43

Neurologie				
	PROGRAMME SAVE BRAIN	AVC, effets secondaires de la reperfusion	AP-HP - INSERM	p. 44
N	PROJET CERMAD	Maladie d'Alzheimer et parcours clinique	Fondation AP-HP	p. 45
	ÉTUDE COGFRAIL	Lien entre fragilité, déficiences cognitives et signes neurologiques de la maladie d'Alzheimer	CHU de Toulouse - Toulouse Gérontopole	p. 46
N	PROJET MEMORA	Dépendance et maladie d'Alzheimer	Hospices Civils de Lyon	p. 47
	PROJET THALIE	Assistant virtuel intelligent pour le suivi des troubles cognitifs	Agir pour la TéléMédecine SIMSOFT HEALTHCARE	p. 48
N	PROJET MIDAS	Maladie d'Alzheimer et médecine de précision	Sorbonne Université - Fondation Sorbonne Université	p. 49
	PROJET PARIS MÉMOIRE VIVE	Étude des troubles post-traumatiques	AP-HP - GH Pitié Salpêtrière	p. 50
N	PROJET MINIAD	Plateforme «Phase 0» pour la maladie d'Alzheimer	ICM	p. 51
Oncologie				
	PROJET SHIVA 2	Traitement ciblé sur les altérations génétiques tumorales	Institut Curie	p. 52
N	PROJET MEKANOS	Evaluation de la résistance mécanique de l'os tumoral	Hospices Civils de Lyon - INSERM	p. 53
	PROJET GNOSTIC	Cancer et résistance aux chimiothérapies	CNRS - Institut de Génétique Humaine (IGH)	p. 54
	PROJETS MI-RIOT & VOIES DE SIGNALISATION SUPPRESSIVE DE L'IMMUNITÉ ANTI-TUMORALE	Cellules Lymphocytes T innées et cancer	CIML - Marseille - INSERM	p. 55
		Macrophages, CD163 et cellules pancréatiques	CIML - Marseille - INSERM	p. 56
		Cellules Lymphocytes innées et maladie du greffon contre l'hôte	CIML - Marseille - INSERM	p. 57
		CD146 soluble, outils diagnostics et cibles thérapeutiques	Centre cardiovasculaire et nutrition INSERM - Marseille	p. 58
		Voies de signalisation suppressives de l'immunité anti-tumorale	AMU - INSERM - CNRS - Marseille	p. 59
N	PROJET ERiCAN	Reprogrammation Epigénétique de la Plasticité Cellulaire et de la Résilience des Cancers	INSERM - CRC Lyon - IAB Grenoble	p. 60
	PROJET IDEATION	Cancers et immunodépression	Sorbonne Université - Fondation Sorbonne Université AP-HP, INSERM	p. 61
	PROJET HEART	Tumeurs rares et médecine personnalisée	Institut Bergonié	p. 62
N	PROJET THRusT	Cancer colorectal, évolution de l'hétérogénéité clonale, test sanguin	INSERM - IRCM	p. 63
	PROJET MITEST	Évaluation d'un test sanguin sur ADN circulant de dépistage en oncologie	INSERM - IRCM	p. 64
N	PROJET DI-A-GNOSE	L'intelligence artificielle appliquée au diagnostic des cancers rares et complexes chez l'homme : une étude de preuve de concept	Centre Léon BÉRARD, Lyon - OWKIN, Paris	p. 65
N	PROJET IMMANENCE	Complexité du contexte immunitaire des cancers ORL	Centre de recherches en cancérologie & Institut du cancer de Toulouse - ONCOPOLE	p. 66
N	PROJET GENE-IGH	Contrôle génétique et epigénétique de la stabilité du génome	CNRS - IGH Montpellier	p. 67
Formations et Parcours patients				
	PROJET REPIT	Évaluation de l'offre de répit aux aidants	Fondation France Répit	p. 68
	PROJET UNIVERSITÉ	Université des patients	Sorbonne Université - Fondation Sorbonne Université	p. 69

N NOUVEAU PROJET



Projet CARMMA

ÉTUDE 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.

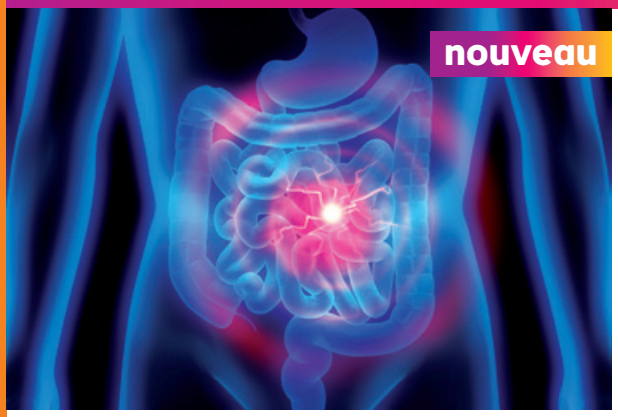
Nous avons pu ainsi démontrer dans un modèle murin d'obésité engendrée par une diète riche en graisses que la dysfonction cardiaque est très précoce et s'associe au développement d'une fibrose myocardique et la sécrétion par le tissu adipeux de facteurs pro-fibrosants [1]. Par ailleurs le phénotypage 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 STIMULATION DU LIGNAGE

& DE LA FONCTION ENDOCRINE INTESTINALE DANS LES MALADIES METABOLIQUES

INSERM / SORBONNE UNIVERSITÉ / IHU ICAN

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 2 ANS

CONTEXTE

Les hormones intestinales produites par les cellules entéroendocrines (CEE), tels que le GLP (glucagon-like peptide)-1, le GIP (polypeptide insulinotrope dépendant du glucose) et le PYY (peptide YY) contribuent à l'homéostasie glucidique et au contrôle de la prise alimentaire. Les renouvellement et différenciation continus des CEE tout au long de la vie de l'individu, leur permettent une adaptation permanente à l'environnement nutritionnel et/ou métabolique. Les CEE sont rares et dispersées le long de l'épithélium intestinal, ce qui rend leur étude difficile. Dans le contexte de maladies métaboliques comme le diabète de type 2 (DT2) et l'obésité, la sécrétion plasmatique d'entérohormones est altérée. La chirurgie bariatrique est le traitement le plus efficace contre l'obésité, améliorant non seulement le poids des patients mais aussi leurs paramètres métaboliques et en particulier le DT2, en partie par des modifications de la sécrétion des entérohormones. Par ailleurs, l'utilisation de formes stables de GLP-1 (analogues ou inhibiteurs de dégradation) est un des traitements du DT2. Cependant ces formes stabilisées peuvent avoir des effets nocifs par leur impact sur les tissus exprimant les récepteurs GLP-1. Cela motive la recherche de nouvelles stratégies pour stimuler la sécrétion endogène et régulée des entérohormones (comme le GLP-1).

" Le soutien de MSDAVENIR permettra d'obtenir une meilleure connaissance de l'adaptation intestinale du lignage et de la fonction endocrine dans les maladies métaboliques, chez l'Homme. Il est d'un grand intérêt sociétal pour l'obtention de nouvelles cibles thérapeutiques afin de booster la sécrétion d'entérohormones endogènes de manière régulée. "

Dr Agnès RIBEIRO, PhD
Centre de recherche des Cordeliers - UMRS 1138
Team « intestine : nutrition, barrier and diseases »

OBJECTIFS

Notre hypothèse est que les changements des concentrations plasmatiques des entérohormones, observés dans les maladies métaboliques, sont dus à un défaut de différenciation des CEE.

L'objectif du projet est de déterminer chez l'Homme, les mécanismes modulant le lignage entéroendocrine dans un contexte de maladies métaboliques comme l'obésité et/ou le DT2.

- Documenter les changements des CEE (densité cellulaire, différenciation, fonction) chez l'Homme en analysant les CEE du jéjunum de sujets minces, obèses et obèses diabétiques en lien avec les données environnementales (enquêtes alimentaires) et les caractéristiques phénoptypiques et biologiques (IMC, HOMA-IR, glycémie, insulinémie...).
- Proposer des nouveaux candidats pour stimuler la sécrétion endogène d'entérohormones par la caractérisation du transcriptome des CEE isolées (stratégie mise au point par l'équipe). Les mécanismes moléculaires seront ensuite analysés dans des modèles murins et des lignées cellulaires.

Ce projet est réalisé en collaboration avec l'équipe du Pr K. Clément (UMRS 1166, IHU ICAN) et le service de nutrition du Pr Oppert (Hôpital de La Pitié-Salpêtrière).

RÉSULTATS ATTENDUS

- La connaissance du programme génique des cellules entéro-endocrines et leur régulation dans un contexte de maladies métaboliques.
- L'obtention de nouveaux gènes cibles, potentiellement des candidats thérapeutiques, pour booster la différenciation des CEE et la sécrétion d'entérohormones endogènes de manière régulée.

Projet GSK3β & DIABÈTE

IMPLICATION DE GSK3β DANS L'INFLAMMATION DES ÎLOTS PANCRÉATIQUES AU COURS DU DIABÈTE DE TYPE 2

B2PE / UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT / CNRS

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE

Le diabète de type 2 (DT2) est associé à un état inflammatoire de bas grade. L'existence d'une inflammation locale pancréatique a été récemment décrite dans différents modèles animaux de DT2 ainsi que chez les patients diabétiques. Elle joue un rôle significatif dans la diminution de la survie et l'accélération de la dysfonction des cellules β pancréatiques, sécrétrices de l'insuline. Des approches pharmacologiques à visée anti-inflammatoire trouvent donc naturellement leur place dans la prévention et le traitement du DT2.

La Glycogène Synthase Kinase 3β (GSK3β) est une sérine-thréonine kinase ubiquitaire qui régule de nombreuses fonctions cellulaires. Des travaux récents ont montré que cette enzyme inhibe 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 murins.

GSK3β est également 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 reste peu connue.

OBJECTIFS

Notre projet a pour but de :

- Déterminer l'implication de GSK3β dans l'inflammation des îlots pancréatiques de Langherans.
- Evaluer in vivo dans des modèles de diabète chez le rongeur, les effets de l'inhibition de GSK3β sur l'amélioration de l'inflammation, et la restauration du nombre et de la fonction des îlots de Langherans.
- Déterminer les effets de l'inhibition de GSK3β sur l'amélioration de la survie et la fonction sécrétoire d'îlots de Langerhans humains, avant et après transplantation.

" La réalisation de ce projet soutenu par MSDAVENIR, nous a permis de mettre en évidence pour la première fois, l'implication de GSK3β dans l'inflammation associée au diabète, et de proposer cette enzyme comme cible thérapeutique pour la prévention et/ou le traitement du diabète de type 2. Nos résultats sur les îlots humains ouvrent des perspectives pour envisager des modulations de GSK3β dans le cadre de recherches translationnelles. "

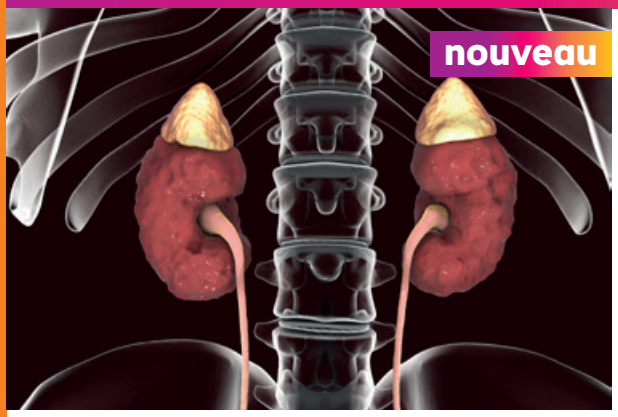
Pr. Jamileh MOVASSAT,
Université Paris Diderot/CNRS UMR 8251. Equipe Biologie et Pathologie du Pancréas Endocrine, Paris - France.

RÉSULTATS

- Nous avons mis en évidence l'implication de GSK3β dans l'inflammation du pancréas endocrine dans le modèle du diabète de type 2 du rat Goto-Kakizaki.
- Le traitement des rats diabétiques avec un inhibiteur de GSK3β réduit l'inflammation des îlots pancréatiques, diminue la fibrose, restaure partiellement la masse des cellules β, et prévient l'installation du diabète.
- Nous avons montré que GSK3β est impliquée dans la réponse inflammatoire autonome des îlots de Langerhans humains.
- L'inhibition de GSK3β réduit l'inflammation et améliore la survie des îlots murins et humains en culture.

Publications récentes

Lithium reduces islet inflammation and prevents the development of overt diabetes in GK rats. The role of Glycogen Synthase Kinase 3. Caterina Luana Pitasi, Junjun Liu, Blandine Gausserès, Gaëlle Pommier, Mathieu Armanet, Pierre Cattan, Bruno Mégarbane, Anne-Sophie Hanak, Danielle Bailbé, Bernard Portha and Jamileh Movassat. (En révision dans Clinical Science).



Projet CKDSTOP

CHRONIC KIDNEY DISEASE: FROM HUMAN MODIFIERS TO NOVEL THERAPEUTIC STRATEGIES

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES / FONDATION PARIS DESCARTES

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES FONDATION PARIS DESCARTES

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE

L'incidence croissante de la maladie rénale chronique (MRC) et les conséquences sévères qui y sont associées font de cette affection un enjeu majeur de santé publique. Actuellement 2 millions de personnes en sont atteintes en France et 7 millions en Europe, avec comme conséquence un poids socioéconomique important. Il est reconnu que la qualité de vie des insuffisants rénaux chroniques est détériorée et leur morbi-mortalité est augmentée. Une MRC peut résulter d'atteintes variées du parenchyme rénal, telles que le diabète, l'hypertension artérielle, les maladies immunologiques ou des malformations chez l'enfant. Ces atteintes aboutissent à une réduction du nombre de néphrons fonctionnels. Une fois constituée, la réduction néphronique entraîne, indépendamment de sa cause initiale, une dégradation progressive de la structure et de la fonction des néphrons sains restants. Cependant, la vitesse de progression de la MRC varie considérablement d'un patient à l'autre. Les mécanismes à l'origine de la progression de la MRC ainsi que les facteurs génétiques et environnementaux qui prédisposent les patients à une détérioration plus rapide sont peu connus. La compréhension de la physiopathologie de la progression de la MRC est donc une condition préalable indispensable à l'élaboration de stratégies thérapeutiques et d'outils diagnostic efficaces.

La Faculté de Médecine de l'Université Paris Descartes offre une possibilité unique pour l'étude de la physiopathologie rénale puisqu'elle regroupe sur le même campus des départements de Néphrologie Adulte et Pédiatrique très prestigieux qui travaillent en étroite collaboration avec des groupes de chercheurs ayant une expertise mondialement reconnue dans la modélisation des maladies rénales humaines.

Le projet baptisé CKDSTOP vise à développer des outils innovants (biosenseurs) afin d'identifier de nouveaux gènes et des thérapies susceptibles de moduler l'évolution des maladies rénales chroniques. Deux laboratoires de recherche, plusieurs services de néphrologie européens ainsi qu'un centre de référence des maladies rénales travailleront en étroite interaction pour mener à bien ce projet.

OBJECTIFS

1 Identifier les gènes modificateurs qui prédisposent au développement d'une maladie rénale. À cet égard, nous adopterons, en tant que paradigme, le cas de la déficience en HNF1B, la cause génétique la plus fréquente de la MRC congénitale chez l'enfant (près de 50% de la MRC).

2. Caractériser les modifications épigénétiques qui intègrent l'effet du stress environnemental sur les réseaux moléculaires qui conduisent à la progression de la MRC. Pour cela, nous étudierons une cohorte de patients atteints de MRC d'origine inconnue (près de 25% de tous les cas de MRC), dans lesquels nous avons déjà identifié des individus ayant une cinétique de progression de l'insuffisance rénale extrêmement différente.

3. Développer une nouvelle technologie pour cribler des « bibliothèques pharmacologiques » dans la recherche de nouveaux composés susceptibles de retarder la progression de la MRC. Dans ce but, nous rechercherons des composés chimiques capables de moduler la voie EGFR et / ou l'activité HNF1B avec l'utilisation de biosenseurs spécifiques pour chaque voie. Nous avons choisi ces deux voies car il a été déjà établi qu'elles jouent un rôle crucial dans la progression de la MRC chez l'homme.

RÉSULTATS ATTENDUS

Notre projet de recherche vise à identifier, d'une part, les modulateurs génétiques et, d'autre part, les composés pharmacologiques qui pourraient affecter l'activation des voies impliquées dans la MRC humaine. Dans ce but, nous proposons d'étudier les voies HNF1B et EGFR, en tant que paradigmes pour la découverte de variants génétiques et de voies moléculaires modulant la progression de la MRC. De plus, nous tirerons parti des nouvelles méthodologies que nous avons développées pour étudier les modifications épigénétiques qui pourraient sous-tendre la progression de la MRC. Ce projet aidera à mieux comprendre la progression des maladies rénales chroniques et sa grande variabilité. Ce n'est que par l'utilisation d'outils innovants et de cohortes de patients phénotypés avec précision que nous attendrons cet objectif.

Nous anticipons que ce projet conduira au développement de tests diagnostiques et de nouvelles stratégies thérapeutiques capables d'améliorer la prise en charge de la MRC, un enjeu majeur de santé publique. De plus, notre projet fournira une preuve de concept et une nouvelle méthodologie pour comprendre la nature de la variabilité d'une maladie humaine dominante héréditaire, quel que soit le gène muté.

" Le soutien de MSDAVENIR va nous donner les moyens de développer des outils innovants que nous appliquerons à des cohortes uniques de malade en insuffisance rénale chronique, afin de développer de nouveaux tests pronostiques ainsi que des nouvelles stratégies thérapeutiques capables d'améliorer la prise en charge des maladies rénales chroniques. Ce projet permet de mettre des outils issus de la recherche fondamentale au service d'une thématique centrale dans le champ de la néphrologie : l'évolution des maladies rénales chroniques. "

Dr Marco PONTOGLIO & Dr Fabila TERZI
Coordinateurs du projet

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, OBJECTIF & MÉTHODOLOGIE

Avec près de 5 millions de personnes atteintes de diabète en France et près de 800 000 diabétiques non diagnostiqués, combattre le diabète devient une priorité.

En 2025, on estime que le diabète concernera près de 7 millions de français.

Face à un problème d'une telle ampleur en termes de nombre d'individus concernés et de fardeau pour la société, la prévention semble la seule réponse adaptée. L'expansion persistante de la maladie, voire l'accélération de sa diffusion, témoignent de l'échec des recommandations médicales et des campagnes d'information générale, non ciblées.

Notre objectif au CERITD, est de créer, en collaboration avec l'Institut Pasteur de Lille, une équation de risque prédictive de la survenue de diabète de type 2, afin de mettre en place un programme de prévention précoce.

Pour cela, nous avons besoin de la participation de 300 familles avec des sujets diabétiques de type 2 sur 2 générations successives.

Chaque membre de la famille qui accepte de participer répond à un questionnaire où il décrit ses habitudes alimentaires et sportives dans l'enfance et répond aussi à des questions sur ses données cliniques et anamnestiques. Nous lui organisons ensuite une prise de sang, dans le laboratoire d'analyses médicales de son choix, en vue d'effectuer des tests génétiques (réalisés à l'Institut Pasteur de Lille par l'équipe du Pr Froguel).

" Une année 2019 pleine de promesses pour le projet DESCENDANCE, avec un recrutement qui s'accélère ! Grace au soutien de MSD AVENIR, nous avons pu aider au recrutement des patients des centres participant au projet en renforçant les ressources humaines au sein des équipes et en mettant à leur disposition de nouveaux supports plus attractifs, à l'attention des patients. Savoir prédire le Diabète de type 2 c'est savoir le prévenir ! "

Pr. Guillaume CHARPENTIER & Dr Sylvia FRANC
CERITD, Every

RÉSULTATS, AVANCÉES DU PROJET

Trois nouveaux centres nous ont rejoint pour participer au projet : CHU de Nantes (Dr Lucy Chaillous), CHU de Bicêtre (Dr Hélène Affres), CHU d'Avicenne (Pr Hélène Bihan). Nous avons obtenu l'avis favorable du CPP IDF VI et les visites de mise-en-place auront toutes lieu en septembre.

Nous avons pu renforcer les équipes dans les centres existants pour le screening, en augmentant le temps financé pour les personnes en charge du screening (ARC, Infirmières et secrétaires).

- Une technicienne d'essai clinique (TEC) a pu être recrutée pour intervenir sur les 4 centres d'Ile de France,
- Nous avons pu mettre une TEC a disposition du centre de Caen en soutien de son équipe médicale,
- Dans les centres de Reims, Toulouse et Besançon, le temps destiné à recruter les patients et leurs familles a pu être doublé,
- Le centre de Nantes bénéficie de 10 heures de temps pour le recrutement.

L'application de ces mesures a permis d'augmenter nettement le nombre de familles candidates à notre projet.

Nous avons lancé une nouvelle campagne de communication avec un nouveau visuel qui comprend une affiche pour les salles de consultation des centres et un tryptique à destination des patients et de leurs familles.

Projet WDDS

(WORLD DIABETES DISTRESS STUDY)

ÉTUDE MONDIALE DE LA DÉTRESSE LIÉE AU DIABÈTE À L'AIDE DE MÉTHODES D'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

INSERM

Inserm

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

PROJET WDDS (WORLD DIABETES DISTRESS STUDY)

Ce projet a pour objectif d'étudier, chez les personnes vivant avec un diabète de type 1 ou de type 2, les relations complexes entre le mode de vie, la détresse liée au diabète, les paramètres biologiques clés dans le suivi de la maladie et la survenue de complications liées au diabète. Pour cela, nous allons mettre en place une analyse intégrale du "digitosome" (ce concept émergent qui regroupe toutes les données générées en ligne par un individu via les réseaux sociaux, ou par son smartphone ou ses objets connectés) des patients diabétiques partout dans le monde à partir de méthodes d'Intelligence Artificielle.

CONTEXTE

La détresse liée au diabète est définie par le fardeau que représentent le stress, les craintes ou encore les émotions liés à la gestion du diabète au quotidien. La détresse liée au diabète touche entre 25% et 60% des patients à un moment donné de leur maladie et est donc considérée comme le facteur de santé psychosocial le plus important dans la gestion d'un diabète ; mais paradoxalement, il est aujourd'hui le "parent pauvre" de la recherche en diabétologie. Il y a donc un besoin fort de mieux caractériser les différents composantes de la détresse liée au diabète en vie réelle et, ensuite, d'étudier comment elle influe sur l'état de santé et la qualité de vie à long terme, indépendamment des autres facteurs connus. L'intégralité de ce projet est portée par le principe qu'un contrôle optimal du diabète signifie bien plus que de maintenir son niveau d'hémoglobine glyquée dans la cible, et qu'il s'agit bien d'une combinaison complexe de surveillance glycémique, de traitement adapté, mais également de bien-être physique et mental. En parallèle, le digitosome, par la quantité et la variété de données que cela représente (réseaux sociaux, dispositifs médicaux et objets connectés, smartphones...), va profondément modifier la manière dont on suit un diabète de type 1 ou de type 2. Il va permettre d'identifier de nouveaux marqueurs numériques ("digital biomarkers") de risque de complications ou de mauvaise qualité de vie, et in fine, et s'ils sont combinés à d'autres données cliniques ou épidémiologiques, de mieux prévenir les dégradations de santé liées au diabète.

OBJECTIFS

L'objectif principal de ce projet de recherche est d'identifier de nouveaux marqueurs et profils de la détresse liée au diabète et d'étudier leurs effets sur la santé des patients diabétiques. Trois objectifs principaux sont développés :

Objectif 1 : Etude de la communauté mondiale de patients diabétiques active sur Twitter avec l'analyse de plusieurs millions de Tweets pour identifier des profils de détresse liée au diabète en vie réelle, à l'aide de méthodes de traitement automatique du langage naturel (Natural Language Processing).

Objectif 2 : Constitution d'une e-cohorte mondiale de patients diabétiques (type 1/type 2) suivis à l'aide d'un chatbot (agent conversationnel) afin 1) d'étudier les relations prospectives entre détresse liée au diabète, mode de vie, qualité de vie et risque de complications et 2) d'identifier des marqueurs numériques prédictifs liés à la détresse liée au diabète.

Objectif 3 : Constitution d'une plateforme technologique Open Source où l'intégralité de la production scientifique du projet (moteur d'extraction des Tweets, chatbot, algorithmes, publications) sera mise à disposition de la communauté scientifique.

RÉSULTATS ATTENDUS

Cette étude va permettre pour la première fois de caractériser, partout dans le monde, des profils de détresse liée au diabète et de mieux comprendre les relations entre ces facteurs psychologiques et l'état de santé des patients. Ce projet va également permettre de développer une méthodologie d'analyse innovante, s'appuyant sur des méthodes d'Intelligence Artificielle combinées à des approches cliniques et épidémiologiques traditionnelles, afin de contribuer à développer la recherche en vie réelle en diabétologie de demain.

"Le soutien de MSDAVENIR pour ce projet de rupture montre à quel point la fondation souhaite contribuer à développer la recherche médicale de demain. Grâce à MSDAVENIR, nous allons pouvoir donner un coup d'accélérateur à ce projet en développant rapidement la plateforme technologique et initier la e-cohorte mondiale de patients diabétiques, unique en son genre. Nous sommes convaincus qu'ainsi nous allons pouvoir développer de nouvelles connaissances sur ce sujet complexe que sont les facteurs psychologiques dans le diabète et leurs interrelations avec les autres pans de la maladie."

Guy FAGHERAZZI, PhD, HDR,
Centre de Recherche en Epidémiologie et Santé des Populations, UMR 1018 Inserm, Gustave Roussy, Université Paris Sud, Paris Saclay, Villejuif.

Projet SURVI

STRUCTURE D'URGENCES VASCULAIRES INTESTINALES

AP-HP / INSERM

SURVIS ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS Inserm

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 4 ANS

Le projet SURVI s'appuie en clinique sur l'unité de soins intensifs de gastroentérologie de l'hôpital Beaujon ouverte en 2016, dont la mission est la prise en charge de l'ischémie mésentérique aiguë (IMA).

RÉSULTATS

- Une étude préliminaire a montré des résultats exceptionnels en termes de mortalité et de taux d'évolution vers la nécrose intestinale. Nous avons ainsi pu identifier un effet protecteur du protocole SURVI sur l'évolution de l'IMA vers la nécrose intestinale puisque l'administration d'antibiotiques oraux était associée à une diminution significative du risque d'évolution vers la nécrose intestinale [HR : 0.16 (95%CI=0.03-0.62) ; p=0.01]. La mortalité globale était de 13% et variait de 2 à 35% en l'absence ou présence d'une nécrose intestinale, respectivement.

- Une application mobile d'aide à la décision thérapeutique a été développée et étudiée et l'analyse comparée de ses propositions avec les décisions thérapeutiques en vie réelle montre une très bonne concordance.

- Le programme SURVIBIO vise à identifier, à partir de la biobanque prospective, des biomarqueurs diagnostiques d'IMA. A ce jour, nous avons inclus dans cette biobanque 200 patients. Trois approches sont conduites simultanément :

1) Étude de marqueurs d'intérêt déjà connus (en cours) ;
2) Étude protéomique par spectrométrie de masse (ORBITRAP). 48 protéines sont déjà identifiées avec une différence significative entre IMA/non IMA. L'étude est actuellement étendue sur un plus grand nombre d'échantillons ;
3) Étude métabolomique, en collaboration avec l'Imperial College of London, par 3 méthodes complémentaires (spectrométrie par résonance magnétique nucléaire (1H-RMN), spectrométrie de masse couplée ou non à une séparation par chromatographie en phase liquide (LC-MS) ou gazeuse (GC-MS)). La comparaison des différents échantillons par des méthodes statistiques multidimensionnelles dédiées permettra l'identification des variables métabolomiques discriminantes et l'identification de biomarqueurs diagnostiques précoces de l'IMA.

- Modèle expérimental d'ischémie-reperfusion chez le rat Wistar permettant l'étude de biomarqueurs diagnostiques, explicatifs mais aussi de cibles thérapeutiques de l'IMA.

" Le programme SURVI en 2018 ? Une application mobile d'aide à la décision thérapeutique, des critères simples pour décider d'opérer, la validation d'un traitement entéroprotecteur et surtout la mise en route du plus vaste programme jamais réalisé de caractérisation d'un biomarqueur dans l'ischémie mésentérique aiguë. "

Pr. Olivier CORCOS, Responsable de SURVI
Urgences vasculaires intestinales à l'hôpital Beaujon, AP-HP
Equipe : Laboratory for Vascular Translational Science (INSERM 1148)
(Dr Nuzzo Alexandre, Dr Kevin Guedj (sc), Pr Antonino Nicoletti), APHP
(Dr Katell Peoc'h, Dr Audrey Huguet, Dr Nathalie Gault)

Cette première étape de mise au point du modèle a permis d'étudier l'effet thérapeutique d'un agoniste peptidique du CD31 dans l'ischémie-reperfusion mésentérique. Les résultats de ce travail, publiés en Aout 2018 dans la revue Intensive Care Medicine Experimental, ont montré que le clivage du CD31 et l'activation neutrophilaire est augmenté dans l'IR. Dans ce contexte, la perfusion d'un agoniste du CD31 a prévenu l'augmentation du clivage et de l'activation neutrophilaire et a limité les lésions digestives d'IR. Ainsi dans l'IR, l'activation neutrophilaire médiée par la répression de la signalisation inhibitrice du CD31 et rétablie par le P8RI semble être un mécanisme lésionnel important, source de biomarqueurs diagnostiques potentiels et une voie thérapeutique prometteuse.

Publications récentes

1. Hoang, QT ; Nuzzo, A ; Louedec, L ; Delbosc, S ; Andreata, F ; Khallou-Laschet, J & al. **Peptide binding to cleaved CD31 dampens ischemia/reperfusion-induced intestinal injury.** Intensive Care Med Exp, 2018, 6, 27.
2. Peoc'h, K ; Nuzzo, A ; Guedj, K ; Paugam, C ; Corcos, O. **Diagnosis biomarkers in acute intestinal ischemic injury: so close, yet so far.** Clin Chem Lab Med, 2018, 56, 373-385.
3. Copin, P ; Ronot, M ; Nuzzo, A ; Maggiori, L ; Bouhnik, Y ; Corcos, O & al. **Inter-reader agreement of CT features of acute mesenteric ischemia.** Eur J Radiol, 2018, 105, 87-95.
4. Roussel, A ; Nuzzo, A ; Pellenc, Q ; Castier, Y ; De Blic, R ; Cerceau, P Corcos O. **Surgical revascularization of the celiac artery for persistent intestinal ischemia in short bowel syndrome.** Int J Surg, 2018, 49, 39-44.
5. Nuzzo, A ; Huguet, A ; Corcos, O. **Modern treatment of mesenteric ischemia.** Presse Med, 2018, 47, 519-530.
6. Nuzzo, A ; Corcos, O. **Management of mesenteric ischemia in the era of intestinal stroke centers: The gut and lifesaving strategy.** Rev Med Interne, 2017, 38, 592-602.

Projet iTRANSPLANT

INTELLIGENCE ARTIFICIELLE POUR UNE MÉDECINE DE PRÉCISION

FONDATION DE L'AP-HP POUR LA RECHERCHE

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE

La transplantation d'organe est le traitement de référence des défaillances terminales d'organe par les bénéfices apportés en termes d'espérance de vie et de qualité de vie. Néanmoins, elle se grève fréquemment de lourdes complications immunologiques, néoplasiques, infectieuses et cardiovasculaires favorisées par le traitement immunosuppresseur.

En conséquence, la survie des patients transplantés n'a pas connu d'amélioration depuis plus de 20 ans. La principale limite de notre approche actuelle de la santé des patients transplantés est son caractère univoque et il apparaît aujourd'hui indispensable de la transformer pour permettre aux professionnels de santé de délivrer des soins personnalisés optimaux. Ces derniers ne pouvant plus faire face à l'accumulation exponentielle de données de santé complexes, ils souffrent d'un manque de flexibilité générant des difficultés à évaluer les risques individuels et à prendre des décisions garantissant une prise en charge optimale des patients, illustrant la nécessité d'une assistance de l'activité de soins.

OBJECTIFS

Le projet iTRANSPLANT a pour principal objectif d'augmenter l'espérance de vie et la qualité de vie des patients transplantés cardiaques, rénaux, hépatiques et pulmonaires, en améliorant l'efficience des soins à l'échelle individuelle. Pour ce faire, iTRANSPLANT va développer pour la première fois en transplantation une solution de diagnostic de précision en temps réel basée sur l'intelligence artificielle intégrant des biomarqueurs non-invasifs innovants et la génomique aux données de santé traditionnelles (démographiques, cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques). Les objectifs spécifiques de iTRANSPLANT incluent :

1. La constitution de la plus grande cohorte prospective Européenne de patients transplantés multi-organe à haut détail phénotypique.
2. La mise en relation des facteurs de risque traditionnels de rejet et de perte du greffon avec des biomarqueurs innovants basés sur les mécanismes du rejet (expression des gènes dans le greffon, analyse transcriptomique périphérique dans le sang et les urines, caractérisation de la pathogénicité des anticorps anti-HLA et non HLA).
3. La construction d'un système dynamique dans le temps de diagnostic de précision et de stratification des risques de rejet et de perte du greffon basé sur le machine learning afin d'intégrer le très grand nombre de données multidimensionnelles générées par le projet.
4. L'évaluation en vie réelle de l'impact du système iTRANSPLANT sur la prise en charge des patients.

RÉSULTATS ATTENDUS

Le système d'intelligence artificielle iTRANSPLANT sera rendu accessible aux professionnels de santé et aux patients par biais d'outils numériques incluant :

- Une application de diagnostic de précision et de stratification des risques de rejet et de perte du greffon permettant une adaptation en temps réel du traitement immunosuppresseur.
- Une application intelligente d'auto-surveillance et d'information des patients leur permettant de jouer un rôle actif dans leur prise en charge, de diminuer la charge de travail des équipes soignantes et d'adapter en temps réel le suivi des patients par le biais 1) d'alertes aux professionnels de santé en cas d'écart dans la trajectoire des paramètres cliniques et biologiques d'un patient par rapport à sa trajectoire prédite et 2) d'alertes aux patients pour améliorer l'observance des traitements.

" La médecine de transplantation d'organe reste basée sur une approche univoque des patients, en dépit de l'expansion rapide des connaissances médicales et des possibilités diagnostiques et thérapeutiques. Cette grande quantité d'informations complexes issues des données de santé excédant la capacité d'analyse de l'esprit humain, la prise de décision assurant une prise en charge personnalisée optimale des patients est rendue difficile pour les professionnels de santé. Le projet iTRANSPLANT a l'ambition de développer pour la première fois en transplantation un système de diagnostic de précision en temps réel basé sur l'intelligence artificielle afin de délivrer aux patients des soins personnalisés et efficients, et d'améliorer leur qualité de vie et leur espérance de vie. Le soutien de MSDAVENIR au projet iTRANSPLANT dans le cadre d'un partenariat d'une durée de trois ans permettra de répondre à un enjeu de santé majeur par le biais du développement d'outils numériques basés sur l'intelligence artificielle dédiés aux patients transplantés d'organe. "

Pr Carmen LEFAUCHEUR & Pr Alexandre LOUPY
CHU Saint-Louis & CHU Necker

Projet INDUCTION DES CELLULES β

RESTAURATION D'UNE MASSE DE CELLULES β FONCTIONNELLE AU COURS DU DIABÈTE

ASSOCIATION ROBERT DEBRÉ POUR LA RECHERCHE MÉDICALE

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE

L'élévation de la glycémie qui caractérise les différentes formes de diabète résulte :

- d'une destruction auto-immune des cellules β sécrétrices d'insuline dans les îlots de Langerhans du pancréas pour le diabète de type 1
- d'une cinétique anormale de la sécrétion de l'insuline associée à une réduction progressive de sa sécrétion (en général après 40 ou 50 ans) pour le diabète de type 2

Le traitement de ces deux formes de diabète par l'injection d'insuline exogène, dès le diagnostic du diabète de type 1 ou à un stade évolué du diabète de type 2, demeure une stratégie thérapeutique palliative et mal adaptée à la physiologie de la régulation glycémique. Des stratégies visant à restaurer une masse β fonctionnelle et prévenir la récidive de sa destruction devront dans l'avenir être développées.

OBJECTIFS

- Rechercher de nouveaux composés chimiques capables d'agir sur les facteurs de transcription contrôlant la conversion des précurseurs cellulaires en cellules à glucagon et à insuline.
- Restaurer une masse β fonctionnelle par la conversion de cellules β productrice de glucagon en cellules β sécrétrices d'insuline.
- Evaluer la réponse immunitaire induite par la restauration d'une masse β fonctionnelle dans des modèles murins de diabète.
- Prévenir la récurrence du processus conduisant au diabète une fois une masse β fonctionnelle restaurée.

" Vers des stratégies innovantes de restauration d'une masse β fonctionnelle au cours du diabète. "

Dr Patrick COLLOMBAT & Pr Christian BOITARD
INSERM & CHU Cochin

RÉSULTATS ATTENDUS

- Identification de composés chimiques induisant la conversion des cellules β.
- Restauration d'une masse β fonctionnelle dans des modèles expérimentaux de diabète.
- Définition des mécanismes de récidive du diabète après restauration d'une masse β fonctionnelle.
- Induction d'une tolérance immunitaire vis à vis de cellules néoformées dans différents modèles de diabète.

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

Objectifs

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

Résultats

Les biothérapies anti-TNF modifient la polarisation des MΦ des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Le niveau d'expression membranaire de CD16 sur les MΦ est significativement corrélé à l'activité clinique de la PR.

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

Objectifs

- Identifier des mutations du gène 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.
- Explorer le lien avec la « fenêtre d'opportunité » de traitement des patients PR.

Résultats

- Mise en évidence d'une délétion dans le gène nfr2 chez tous les patients PR analysés
- Mise en évidence de 16 mutations dans le gène de CUL3, protéine associée à NRF2, communes à 4/5 patients : 4 délétions, 12 SNPs (Single Nucleotide Polymorphisme).

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

" Le projet MSDAVENIR nous permet de construire un modèle d'inflammation spécifique de la PR, et d'en déduire les mécanismes de contrôle par les biothérapies anti-TNF. En particulier, le rôle du TNF membranaire (tmTNF) dans la modulation de l'inflammation par reverse signaling est démontré pour la première fois in vivo."

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

Objectifs

- Identifier le RS in vivo à l'aide des souris exprimant le TNF membranaire (tmTNF) et n'exprimant aucun des récepteurs du TNF (tmTNF/TNFR1+2KO, triples transgéniques, 3TG) que nous avons produites. Mesurer le potentiel anti-inflammatoire du RS.
- Identifier les propriétés anti-oxydantes du RS, mesurer l'induction NRF2 et des protéines en aval.

Résultats

- L'arthrite induite dans les souris 3TG est contrôlée par les anti-TNF aussi bien que dans les souris contrôles, ce qui suggère une implication du tmTNF.
- La production d'IL-6 et IL-12 par les MΦ de 3TG est diminuée par les anti-TNF qui induisent aussi un pic précoce d'IL-10.
- L'expression du gène de ARG1, protéine en aval de NRF2, est augmentée dans les MΦ 3TG en réponse aux anti-TNF alors que GPR18, marqueur pro-inflammatoire est augmenté.

Publications récentes

In Vivo Demonstration of tmTNF Reverse Signaling: Significance in the Therapeutic Response to Anti-TNF Agents during Murine Arthritis. 2018 ACR/ARHP Annual Meeting. N. Simons, A. Kruglov, Y. Degboé, A. Constantin, S. Nedospasov, A. Cantagrel, J.-L. Davignon, B. Rauwel

Projet ADIM

L'ADIPOSITÉ MÉDULLAIRE : UN NOUVEAU TISSU

LABORATOIRE PMOI / UNIVERSITÉ DU LITTORAL CÔTE D'OPALE
UNIVERSITÉ DE LILLE / FONDS DE DOTATION CRHU LILLE

PMOI ulco Université Université de Lille

ADIMOS

Pr Julien PACCOU

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 2 ANS

CONTEXTE

L'ostéoporose post-ménopausique est un véritable problème de santé publique. Après 50 ans, une femme sur deux présentera une fracture ostéoporotique. Actuellement, un T-score ≤ -2,5 permet de retenir le diagnostic d'une ostéoporose densitométrique. Malheureusement, l'outil principal dont nous disposons manque de sensibilité. En effet, la moitié des femmes ménopausées qui auront une fracture ostéoporotique ont un T-score supérieur au seuil diagnostic (≤ -2,5). Il est donc nécessaire de développer de nouveaux outils pour améliorer la détection des patientes ménopausées à risque de fracture. Nous pensons que l'utilisation d'un outil non-invasif, non-irradiant et facilement accessible est indispensable. L'imagerie par résonnance magnétique (IRM, séquence DIXON) représente la technique de choix et elle permet l'évaluation de l'Adiposité Médullaire (Ad Méd.) qui a un rôle fondamental dans le microenvironnement osseux et un lien inverse avec les valeurs densitométriques chez les femmes ménopausées. Malheureusement, nous ne disposons que de données limitées concernant l'association entre l'Ad Méd. et les fractures ostéoporotiques.

OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

Nous proposons de conduire une étude cas-témoins ayant pour but d'évaluer l'association entre l'Ad Méd. et les fractures incidentes ostéoporotiques chez des femmes ménopausées en comparant le niveau d'Ad Méd. de patientes avec au moins une fracture (cas) à un groupe de patientes sans fracture (témoins).

RÉSULTATS ATTENDUS & PERSPECTIVES

Déterminer le lien entre l'Ad Méd. et les fractures incidentes ostéoporotiques est essentiel et cela devrait permettre de développer un nouvel outil (IRM, séquence DIXON) capable d'améliorer l'évaluation du risque fracturaire chez les femmes ménopausées. L'étape suivante sera de réaliser une étude prospective pour démontrer que l'évaluation de l'Ad Méd permet de détecter initialement les femmes ménopausées qui vont fracturer au cours du suivi.

ADIMetabone

Dr Stéphanie LUCAS

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE

Les adipocytes de la moelle osseuse deviennent une composante essentielle dans la physiopathologie des maladies osseuses. Leur quantité est bien corrélée à la perte osseuse dans l'ostéoporose. Ces adipocytes sécrètent des facteurs pouvant stimuler la résorption osseuse par les ostéoclastes et réduire la formation osseuse par les ostéoblastes. Toutefois, ces activités varient selon les conditions physiopathologiques et l'âge. Or l'obésité et le diabète de type 2 s'accompagnent de répercussions osseuses (risque fracturaire) et ostéoarticulaires (arthrose) désormais préoccupantes considérant la prévalence croissante de ces pathologies métaboliques dans nos sociétés vieillissantes.

Un intérêt marqué pour l'implication des adipocytes médullaires émerge mais les mécanismes (activités ? facteurs de régulation ?) par lesquels ces cellules altèrent la qualité osseuse ne sont toujours pas définis. Nos premières études nous conduisent à nous intéresser plus particulièrement à la production d'inhibiteurs de la voie Wnt et au remodelage de la matrice extracellulaire (MEC) par les adipocytes médullaires.

OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

- Définir si des facteurs métaboliques communs aux maladies métaboliques et au vieillissement tels que l'hyperglycémie et le stress oxydant régulent les activités sécrétrices des adipocytes médullaires.
- Etudier plus spécifiquement l'impact de la MEC produite par des adipocytes médullaires en condition hyperglycémique sur les mécanismes cellulaires de l'ostéogenèse et définir in vitro et dans nos modèles murins les composants moléculaires adipocytaires impliqués.
- Valider ces données dans un contexte clinique à partir d'échantillons d'adipocytes médullaires fémoraux obtenus lors de la pose de prothèse chez des patientes ménopausées avec gonarthrose et bénéficiant d'une caractérisation supplémentaire sur le plan métabolique.

>

Projet ADIM

L'ADIPOSITÉ MÉDULLAIRE : UN NOUVEAU TISSU

LABORATOIRE PMOI / UNIVERSITÉ DU LITTORAL CÔTE D'OPALE
UNIVERSITÉ DE LILLE / FONDS DE DOTATION CRHU LILLE

RÉSULTATS ATTENDUS & PERSPECTIVES

En définissant si les activités des adipocytes médullaires sont régulées par facteurs métaboliques, ce projet translationnel permettra l'élaboration de nouvelles stratégies de prise en charge des pathologies osseuses et ostéo-articulaires. Par ailleurs, l'accès à des échantillons physiopathologiques reste encore limité et le projet clinique positionnera nos structures comme partenaires d'excellence dans la mise en place d'une banque européenne d'adipocytes médullaires isolés de patients.

LIPIDOs

Dr Alexandrine DURING

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 2 ANS

CONTEXTE

L'ostéoporose (OP) est une maladie silencieuse, liée à l'âge et caractérisée par l'altération progressive de la microarchitecture et masse osseuse, résultant en une augmentation de la fragilité osseuse et du risque de fractures. L'OP affecte davantage les femmes (après la ménopause) que les hommes.

En 2010, seulement 5 % des coûts ont été utilisés pour des actions préventives contre l'OP. Il est donc important d'identifier de nouvelles stratégies (comme identifier des marqueurs biologiques) en vue de dépister tôt cette maladie l'OP bien avant que n'apparaissent les fractures ; le stade ultime de l'OP.

A ce jour, il est difficile de trouver un événement biologique dans lequel les lipides ne jouent pas un rôle important, voire majeur, en tant que molécules de structure, de signalisation et/ou de régulation. Ainsi, il est clair que les lipides participent à la physiologie du squelette et sont notamment impliqués dans le processus de minéralisation.

Dans les deux conditions (vieillissement et OP), il existe une relation inverse entre la masse osseuse et l'adiposité médullaire. Notre hypothèse de travail est qu'une perturbation d'une ou plusieurs voie(s) métabolique(s) associée(s) aux lipides serait à l'origine de la perte osseuse liée à l'âge et l'OP.

" Avec le soutien de MSDAVENIR et la réalisation du projet ADIM, nous espérons ouvrir des perspectives novatrices dans la prise en charge du vieillissement ostéoarticulaire en général et dans l'ostéoporose post-ménopausique en particulier. Plus largement, la mise en évidence des propriétés locales et générales de ce nouveau tissu adipeux, devrait conduire à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques au cours d'autres maladies métaboliques comme le diabète et l'obésité et permettre d'ouvrir de nouvelles approches thérapeutiques."

Pr PACCOU Julien
Coordinateur du projet ADIM

OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

Le but de ce travail va donc être d'étudier l'implication de la composante lipidique locale dans la perte osseuse associée au vieillissement et au cours de la physiopathologie de l'OP induite par ovariectomie chez la ratte, avec pour buts :

- De corréler des perturbations lipidiques avec des modifications de paramètres de la microarchitecture osseuse,
- D'explorer la contribution des adipocytes médullaires et des ostéocytes en termes de fonctionnalité, viabilité et expression génique et en relation avec le métabolisme lipidique intra-osseux.

RÉSULTATS ATTENDUS & PERSPECTIVES

Les résultats escomptés devraient permettre de mieux comprendre le rôle des lipides dans la physiopathologie de la perte osseuse liée à l'âge et au cours de l'OP liée à la ménopause, d'identifier de nouveaux biomarqueurs du statut lipidique osseux avec une valeur discriminante élevée pour l'OP et, enfin, d'appréhender si l'OP est une condition pathologique exacerbée du processus du vieillissement ou bien implique d'autres mécanismes.

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 le 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

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).

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'analyser 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.

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.

Projet AUTOGEN

GÉNÉTIQUE ET AUTO-IMMUNITÉ

INSERM - CHU STRASBOURG

Inserm — Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 4 ANS

CONTEXTE, OBJECTIFS & MÉTHODOLOGIE

Les maladies auto-immunes, affectant un ou plusieurs tissus / organes / systèmes, 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 but d'AUTOGEN est de caractériser en détail le « fond génétique » de l'auto-immunité par le séquençage de génomes/exomes et le séquençage en profondeur (« deep sequencing ») d'haplotypes complets du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

Ce projet a pour finalité d'étudier les réseaux physiopathologiques ainsi que d'identifier des gènes clés et/ou des cibles thérapeutiques qui permettront in fine d'améliorer le diagnostic, le pronostic et le traitement des maladies auto-immunes.

RÉSULTATS RÉCENTS

Durant la première phase du projet, nous nous sommes focalisé sur l'analyse de cas dits « extrêmes » et/ou « non-diagnostiqués » de pathologies auto-immunes/inflammatoires.

A ce jour, plus d'une centaine d'exomes ont été réalisés et une dizaine de gènes candidats identifiés. Un exemple emblématique est l'analyse d'une famille présentant un syndrome autoinflammatoire, type hyper-IgD. Dans cette famille, deux sœurs sont porteuses de la mutation causale connue p.V377I dans le gène MVK, mais une seule présente des symptômes de la maladie. Pour expliquer cette différence phénotypique, la famille a été analysée au niveau génomique (exome), transcriptomique (RNASeq) et protéomique (protéome).

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

" Par une approche multi-omique innovante sur une seule famille, nous avons pu mettre en évidence un défaut génétique qui peut être corrigé par un traitement adapté. Ce travail montre la puissance de cette approche pour le développement d'une médecine personnalisée dans les maladies autoimmunes/inflammatoires. "

Dr. Raphael Carapito
Membre de l'équipe projet

Cette approche « multi-omique » nous a permis d'identifier une nouvelle mutation gain-de-fonction du gène STAT1, à l'origine d'une augmentation d'activation de la voie JAK-STAT qui joue un rôle critique dans l'inflammation. Grâce à cette découverte, la sœur malade est désormais traitée par un inhibiteur de cette voie afin de mieux juguler la maladie (Carapito et al., Ann Rheum Dis 2018).

Référence

Carapito, R, C Carapito, A Morlon, N Paul, AS Vaca Jacome, G Alsaleh, V Rolli, O Tahar, I Aouadi, M Rompais, F Delalande, A Pichot, P Georgel, L Messer, J Sibilia, S Cianferani, A Van Dorsselaer & S Bahram (2018). **Multi-OMICS analyses unveil STAT1 as a potential modifier gene in mevalonate kinase deficiency.** Ann Rheum Dis. 2018 Jul 20. pii: annrheumdis-2018-213524.

Projet OMIN

OBSERVATOIRE NATIONAL DES MORTS INATTENDUES DU NOURRISSON

CHU NANTES / ANCREMIN / CIC NANTES / INSERM

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 2 ANS

CONTEXTE

La « mort inattendue du nourrisson » (MIN) est définie comme le décès d'un nourrisson survenant brutalement alors que rien, dans les antécédents connus du nourrisson, ne pouvait le laisser prévoir ; la « mort subite du nourrisson » (MSN) se définit quant à elle comme « le décès brutal d'un nourrisson, sans antécédent connu, restant inexpliqué après réalisation des investigations post mortem ».

Jusque dans les années 1990, la MIN a fait l'objet de nombreux travaux de recherche, en particulier épidémiologiques, qui ont abouti à la mise en évidence d'un facteur de risque majeur accessible à la prévention : le couchage sur le ventre ou sur le côté. Malgré une baisse des taux de MIN observée à la suite des campagnes de prévention, la MIN continue d'être la principale cause de décès chez les nourrissons âgés de 1 mois et 1 an, en France, comme dans les pays développés ; en 2018, la prévalence des MIN serait d'environ 0,4 pour 1000 naissances soit une estimation de 400 à 500 cas par an en France. Il n'existe pas en 2018 d'autres pathologies susceptibles de provoquer autant de décès d'enfants dans nos pays développés.

Les MIN sont des phénomènes multifactoriels, donc très complexes à étudier et à comprendre ; actuellement, malgré l'amélioration des connaissances, aucune explication des mécanismes en cause n'a été formellement proposée.

Face à ce constat, l'Association Nationale des Centres Référents de la Mort Inattendue du Nourrisson (ANCReMIN), en collaboration avec le CHU de Nantes, a mis en place, en mai 2015, un Observatoire national français des MIN (OMIN) regroupant 36 centres référents MIN répartis sur la totalité du territoire français.

OBJECTIFS

- Mettre en place une surveillance sanitaire autour des MIN (incidence, évolution au cours du temps, caractéristiques sociodémographiques, familiales, environnementales, médicales, paramédicales, cliniques, étiologiques...).
- Décrire les modalités de prise en charge actuelle des MIN et leur famille dans les centres de référence français.
- Constituer une biocollection permettant le développement de la recherche en génétique, immunologie, infectiologie, cardiologie... et plus généralement fondamentale dans le domaine des MIN.
- Collecter des données médico-sanitaires précises permettant le développement de la recherche épidémiologique et pharmaco-épidémiologique dans le domaine des MIN en croisant avec les informations administratives disponibles à l'échelle nationale (SNIIR-AM).
- Développer et dynamiser la recherche dans le domaine des MIN à un niveau national et international pour la réalisation d'études cliniques, épidémiologiques ou fondamentales.

RÉSULTATS ATTENDUS

- Réduire le nombre des morts inattendues du nourrisson en France ainsi que dans les autres pays.
- Améliorer la prise en charge des familles d'enfants décédés.

Publications récentes

1. **The French prospective multisite registry on sudden unexpected infant death (OMIN): rationale and study protocol.** Levieux Karine et al. BMJ Open. 2018 Apr 17;8(4):e020883. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020883.
2. **Sudden unexpected infant death: time for integrative national registries.** Levieux Karine et al. Editorial Arch. Pediatr. 2017.

" Parce que 400 à 500 nourrissons sont concernés par an et que la mort inattendue du nourrisson (MIN) représente de loin la première cause de mortalité infantile entre 1 mois et 1 an en France, nous nous devions de mettre en place un observatoire national ayant un triple objectif :

1. L'obtention de données épidémiologiques de qualité, précises et exhaustives

2. L'identification de nouveaux facteurs de risque des MIN

3. Le développement de la recherche médicale et scientifique dans le domaine des MIN

Notre but est de générer et d'actualiser des messages de prévention à destination du grand public et des acteurs de santé, d'améliorer la prise en charge des familles et des enfants décédés et de faire progresser la recherche scientifique dans le domaine des MIN. En France, comme dans le reste du monde, la collection de données précises, exhaustives et détaillées sur les MIN apparait comme urgente. Mieux comprendre les MIN pour mieux les éviter "

Dr Karine LEVIEUX,
Coordinatrice scientifique de l'OMIN.

Le soutien apporté à ce projet, par la fondation MSDAVENIR, permettra de recruter un coordinateur technique et de démarrer la bio collection en 2019.

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 hétérogène et multifactoriel de pathologies, affectant un ou plusieurs organes ou tissus, tels que dans les anomalies cérébrales, les malformations de la tête et du cou, les malformations cardiaques, les désordres squelettiques et les maladies ophtalmologiques et auditives. Ils concernent environ 2 à 3% des naissances vivantes, touchant environ 150 000 nouveau-nés chaque année en Europe. Ils sont associés à un taux de mortalité élevé, ce qui représente un problème social, économique et de santé majeur. Le projet Devo-Decode, qui repose sur l'expertise de 8 équipes, 8 plateformes et 8 centres de référence, propose de mener des investigations approfondies bien au-delà des régions codantes du génome qui représentent 1,3% de l'ADN total. En se concentrant sur les régions non codantes, l'objectif est de trouver de nouveaux variants pertinents expliquant les altérations physiopathologiques.
Le projet comprendra les développements suivants : 1. Constitution de cohortes homogènes de patients, 2. Collecte d'échantillons biologiques de ces patients, 3. Réalisation d'études de séquençage du génome entier (WGS) afin d'identifier de nouvelles altérations de l'ADN en dehors des régions codantes et d'identifier de nouveaux variants d'intérêt, 4. Développer des modèles animaux et cellulaires pour étudier et mieux comprendre les processus physiopathologiques de ces maladies, 5. Valider les cibles diagnostiques et thérapeutiques potentielles.

RÉSULTATS

Les équipes ont constitué les cohortes et sont en train de préparer les échantillons pour les analyses par séquençage du génome entier (WGS). Les échantillons ont été sélectionnés sur la base de la qualité et de la profondeur des analyses moléculaires déjà réalisées (panels de gènes et / ou séquençage d'exome de bonne qualité), de l'originalité du phénotype et de l'historique de la famille.

Résultat 1 : Étude de la fonction de miR-146a dans les désordres neurodéveloppementaux (Laboratoire de Vincent Cantagrel).
Lors d'une étude d'expression de micro ARN (miR) dans des cellules souches adultes issues de biopsies de la muqueuse olfactive, nous avons identifié une signature spécifique composée de 4 miR sur des cellules de sujets autistes. L'un des miRs exprimés de manière différenciée (miR-146a), est particulièrement intéressant car il est également dérégulé dans d'autres maladies du développement neurologique (ID et épilepsie), suggérant un rôle majeur dans le développement du cerveau. L'utilisation de cellules humaines surexprimant miR-146a a permis de valider et de mieux comprendre un mécanisme moléculaire probablement impliqué chez des patients autistes surexprimant ce microARN (Nguyen LS et al.). Une étude complémentaire sur un modèle de souris invalidée pour ce gène est en cours.

" L'aide de MSDAVENIR permettra une meilleure connaissance du phénotype et de l'histoire naturelle de ces maladies génétiques, grâce à une combinaison d'études génomiques et physiopathologiques, soulignant la nécessité d'une approche translationnelle associant, au sein d'un même site, à travers des équipes de recherche multidisciplinaires et des équipes de référence clinique, tous les experts dans leurs domaines. "

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

Résultat 2 : Scoring de variants pathogènes non codans (Laboratoire d'Antonio Rausell).
Notre équipe a organisé une collection de n = 737 variants mononucléotidiques pathogènes non codants avec un indice de confiance élevé dans des régions génomiques cis-régulatrices proximales associés à des maladies mendéliennes monogéniques. Nous avons ensuite systématiquement évalué la capacité de prédire les variants responsables d'un ensemble de caractéristiques d'une sélection naturelle extraits à trois niveaux génomiques: la position affectée, la région flanquante et le gène associé. Les performances sont cohérentes sous plusieurs configurations d'ensembles de variants utilisés pour l'apprentissage et pour des tests indépendants. La conception de l'apprentissage supervisé a permis d'évaluer les nouveaux variants non-codants surmontant les biais génétiques et les biais de position. Les scores produits par cette approche permettent une pondération et une agrégation plus cohérentes des variants pathogènes candidats provenant de diverses régions non codantes dans et entre les gènes dans le contexte de tests statistiques pour l'analyse d'association de variants rares (Caron et al.).

Publications récentes

1. J. Chemin et al. **De novo mutation screening in childhood-onset cerebellar atrophy identifies gain of function mutations in the CACNA1G calcium channel gene.** Brain. 2018 Jul 1;141(7):1998-2013. doi: 10.1093/brain/awy145.
2. LS. Nguyen et al. **Role of miR-146a in neural stem cell differentiation and neural lineage determination: relevance for neurodevelopmental disorders.** Mol Autism. 2018 Jun 19;9:38. doi: 10.1186/s13229-018-0219-3.
3. B. Caron et al. **Scoring of pathogenic non-coding variants in Mendelian diseases through supervised learning on ancient, recent and ongoing purifying selection signals in human.** bioRxiv. doi: https://doi.org/10.1101/363903.

Projet BIOCONSTRUCTION 3D

CŒUR / ŒSOPHAGE

UNITÉ DE THÉRAPIE CELLULAIRE / HÔPITAL SAINT-LOUIS
AP-HP / FONDATION AP-HP

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 5 ANS

CONTEXTE

La réparation tissulaire fait, jusqu'à récemment, appel à la transplantation soit de prothèses soit d'organes. Afin de faire face à la nécessité croissante de remplacer des tissus ou des organes, ces dernières années s'est développé le domaine de l'ingénierie tissulaire qui permet d'envisager de nouvelles possibilités thérapeutiques.

C'est un domaine interdisciplinaire qui vise à développer des substituts fonctionnalisés visant à réparer, restaurer ou régénérer des tissus vivants afin de maintenir la fonction des tissus lésés et ceci grâce à l'utilisation de biomatériaux, de cellules et de facteurs seuls ou en association. L'objectif du produit tissulaire bio-ingénieré, une fois implanté, est d'intégrer le tissu environnant et d'assurer la fonction du tissu remplacé.

Pour cela, la première étape est de réaliser in vitro des modèles de tissus en 3 dimensions. Parmi les technologies innovantes d'ingénierie tissulaire développées ces dernières années, la décellularisation, la bio-impression 3D ainsi que l'utilisation de biomatériaux fonctionnalisés permettent d'envisager ces nouvelles pistes de réparation et reconstruction tissulaire.

Le projet de Bio-construction de tissus cardiaque et œsophagien par Bioimpression 3D, s'inscrit en complément du projet « iLITE », financé dans le cadre d'un programme de recherche hospitalo-universitaire (RHU) du plan d'investissement PIA2 qui vise à organiser un pôle de recherche avec une vision transdisciplinaire, partenariale et complémentaire, de fédérer et d'optimiser les activités de recherche académiques et industrielles dans le domaine de la bioconstruction tissulaire hépatique.

Le projet Bioconstruction de tissus cardiaque et œsophagien par Bio-impression 3D prévoit l'utilisation de la Bio-impression 3D comme outil technologique afin de remplacer ou de réparer chez des patients du tissu cardiaque ou un segment d'œsophage.

OBJECTIFS

L'objectif du projet est de réaliser de la bioconstruction tissulaire :

- Bioconstruire un œsophage par bio-impression 3D.
- Générer un patch cardiaque vascularisé par bio-impression 3D.

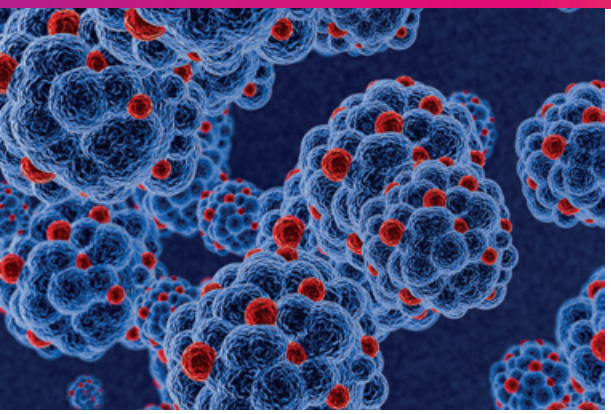
RÉSULTATS ATTENDUS

Le projet Bioconstruction cœur œsophage par Bio-impression 3D permettra à terme de proposer des options thérapeutiques dans le cadre du remplacement de l'œsophage et de la réparation cardiaque.

Le projet permettra de développer une approche interdisciplinaire, intégrative, et multi-échelle pouvant être éventuellement étendue à d'autres tissus et permettra de mettre en place des projets collaboratifs et de former un réseau autour de la bioconstruction 3D de tissus.

" Le soutien de MSDAVENIR au projet Bioconstruction cœur/œsophage par Bioimpression 3D permet d'initier une véritable dynamique sur le site concernant la bio-ingénierie tissulaire et de pouvoir envisager d'autres alternatives thérapeutiques. "

Dr Valérie VANNEAUX
CHU Saint-Louis



Projet 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 d'éradiquer le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de l'organisme. Le virus persiste intégré dans de cellules dites réservoirs qui sont à l'origine du rebond viral si le traitement est interrompu, imposant une prise en charge médicamenteuse à vie.

L'étude ANRS EP47 « VISCONTI » a mis en évidence une rémission durable de l'infection par le VIH chez 25 sujets infectés ayant initié un traitement lors de la primo-infection. Bien que le virus persiste, cet état de rémission permet à ces sujets d'interrompre durablement toute intervention thérapeutique sans dégradation de leurs paramètres cliniques et immunologiques. Cependant, le traitement précoce n'est pas suffisant pour induire un état de rémission chez tous les sujets infectés par le VIH.

Le consortium RHIVIERA a pour but l'identification des mécanismes associés au contrôle de l'infection par le VIH après arrêt du traitement et le développement de nouvelles stratégies permettant d'augmenter la possibilité de rémission. Cependant ces études sont limitées par nos connaissances très insuffisantes des dynamiques virales et immunologiques dans les tissus lors de l'infection par le VIH en général et le traitement antirétroviral précoce en particulier.

Le projet p(rimate)-VISCONTI mime dans un modèle macaque d'infection SIV les conditions de l'infection VIH et de son traitement durable chez l'homme.

RÉSULTATS

Grâce au soutien de MSDAVENIR de nombreux développements techniques ont pu être mis en place pour l'exploration fine de l'infection par le VIH/SIV dans le plasma et les tissus (détection ultrasensible des ADN, ARN et protéines virales), de l'évolution des marqueurs et fonctions immunologiques et cellulaires, ainsi que de la diffusion des molécules antivirales.

Aujourd'hui 36 animaux sont sous traitement antirétroviral durable et les premières interruptions du traitement auront lieu en 2019.

" Dès son démarrage, le projet pVISCONTI a procuré des ressources techniques remarquables et une quantité des données extraordinaire ; mais ce projet donne également une opportunité unique au développement de la carrière de plusieurs jeunes chercheur.e.s. "

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

On peut déjà souligner quelques premiers résultats marquants : (1) l'obtention d'une cartographie sans précédent de la dynamique d'amplification et diversification du virus dans les tissus ; (2) la mise en évidence d'une mobilisation et perte de fonctions de neutrophiles lors de l'infection SIV qui n'a pas été décrite auparavant ; (3) l'identification d'un récepteur des cellules NK dont l'expression avant infection est associée au fond génétique des sujets et corrélée négativement aux charges virales après infection.

Publications récentes

PhD thesis

1. Antoine Millet (EA 7327, Paris Descartes University)
2. Julien Lemaitre (DRF/IBFJ/IDMIT UMR1184 IMVA, CEA Fontenay aux roses)

Manuscripts

1. **Total HIV-1 DNA: a marker of viral reservoir dynamics with clinical implications.** Avettand-Fenoel V., Hocqueloux L, Ghosn J, Cheret A, Frange P, Melard A, Viard JP, Rouzioux C. Clin Microbiol Rev 2016 29(4):859-80.
2. **Ultrasensitive HIV-1 p24 assay detects single infected cells and differences in reservoir induction by latency reversal agents.** Passaes CPB, Bruel T, Decalf J, David A, Angin M, Monceaux V, Muller-Trutwin M, Noel N, Bourdic K, Lambotte O, Albert ML, Duffy D, Schwartz O, Sáez-Cirión A, ANRS RHIVIERA Consortium. Journal of Virology. 2017 Feb 28;91(6).
3. **HIV DNA, a clinical marker of HIV reservoirs.** Rouzioux C, Trémeaux P, Avettand-Fenoel V. Current opinion in HIV and AIDS, 2018 13(5):389-394.

Étude Vir OH

PERTINENCE D'UN PRÉLÉVEMENT VIRAL POSITIF EN RÉANIMATION

AP-HP / INSTITUT PAOLI CALMETTES

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

Comment interpréter un résultat viral positif dans les voies aériennes supérieures des patients d'hématologie admis en réanimation

CONTEXTE

Les tests diagnostiques non invasifs permettent le diagnostic précoce et parfois le traitement d'infection virale chez les malades traités pour hémopathie maligne.

OBJECTIFS

Évaluer la pertinence clinique de la positivité d'une PCR virale sur un écouvillon nasal chez des patients d'hématologie admis en réanimation.

MÉTHODES

Parmi les 1 011 patients atteints d'hémopathies malignes et admis dans les 17 services de réanimation, un écouvillon nasal a pu être effectué à l'admission en réanimation et congelé chez 747 patients. Une PCR multiplex a été effectuée et ses résultats ont été corrélés avec la mortalité.

RÉSULTATS DE LA PHASE 1

Parmi les 747 patients, un virus a été retrouvé chez 21.3% d'entre eux (56.4% rhinovirus/enterovirus et 30.7% influenza/parainfluenza [PIV]/respiratory syncytial virus [RSV]).

La positivité virale était corrélée avec la présence d'une hémopathie lymphoïde, d'une greffe de moelle, d'une corticothérapie ou d'un autre immunosuppresseur, d'une insuffisance respiratoire aigüe (25.5% vs. 16.3%, P=0.004), et aussi d'un décès en réanimation (28.9% vs. 19.3%, P=0.008).

La mortalité en réanimation est de 26% et la mortalité hospitalière de 37% L'association entre positivité virale et mortalité était vraie pour tous les virus, mais était plus forte pour influenza/PIV/RSV.

Chez les patients en insuffisance respiratoire aigüe, la positivité virale était associée à la mortalité en analyse multivariée (odds ratio, 2.07; 95% intervalle de confiance, 1.22-3.50).

CONCLUSION PRÉLIMINAIRE

Il est fréquent de retrouver un virus par PCR multiplex dans les voies aériennes des patients d'hématologie admis en réa. En cas d'insuffisance respiratoire aigüe, cela est associé à une mortalité accrue. Ces résultats laissent entrevoir une possibilité de stratification du risque de mortalité par rapport à une PCR virale positive.

RÉSULTATS ATTENDUS DE LA PHASE 2

La phase 2 se fera sur 778 patients afin de valider la prévalence des évènements et l'association d'une PCR positive à la mortalité.

COMMENTAIRES & CONCLUSION PRÉLIMINAIRE

Un examen simple et non-invasif permet d'identifier la présence d'un virus sur un écouvillon nasal dans 20% des cas.

L'association de cette PCR avec la mortalité permet d'envisager une orientation des patients précocement vers la réanimation afin d'éviter une admission tardive dont on sait l'impact sur la mortalité.

Pr. Elie AZOULAY, CHU Saint-Louis
Co-porteur du projet

Dr Djamel MOKART, Institut Paoli Calmettes
Co-porteur du projet

Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique (GRRR-OH)

Projet BIRDY

ÉTUDE DE COHORTE PÉDIATRIQUE AU CAMBODGE SUR LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

INSTITUT PASTEUR

Institut Pasteur

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE

Le programme BIRDY, cohorte multicentrique en milieu communautaire, a pour objectif d'estimer l'incidence des infections bactériennes résistantes aux antibiotiques chez les enfants de moins de deux ans dans les pays à bas revenus. Le programme a inclus depuis 2012 plus de 3500 couples mère/nouveau-né à Madagascar, au Sénégal et au Cambodge, en milieu rural et urbain.

Le fonds MSDAVENIR finance le programme BIRDY au Cambodge. Depuis 2014, 814 femmes ont été recrutées au cours de leur 3e trimestre de grossesse. Elles ont bénéficié de prélèvements vaginal et rectal pour dépistage du portage de streptocoque du groupe B (SGB) et d'entérobactéries productrices de béta-lactamase à spectre étendu (EP-BLSE) respectivement. Les nourrissons inclus à la naissance ont été suivis activement pendant 2 ans. En cas de signes infectieux, ils bénéficiaient d'une consultation médicale avec, si nécessaire, des prélèvements à visée bactériologique. De plus, au Cambodge (sous-étude nichée PEECNIC), des prélèvements de selles à la recherche de portage digestif d'EP-BLSE ont été effectués à 3 jours, 1, 3, 6 et 12 mois de vie.

RÉSULTATS

Au 31/08/2018, 809 nouveau-nés ont été inclus ; 598 nourrissons ont fini leur suivi, 142 l'ont arrêté et 7 sont décédés. L'incidence des infections néonatales pendant leur 1er mois de vie était élevée : 8.8/1000 naissances vivantes, dont 86% étaient résistantes à ≥1 antibiotique recommandé par l'OMS en cas de sepsis néonatal. Le portage maternel de SGB était bas : 0.5%, comparativement aux données européennes (19%) ou de BIRDY à Madagascar (5%) et au Sénégal (14%).

La prévalence du portage maternel d'EP-BLSE est à notre connaissance la plus élevée mondialement : 79.2% (IC95% 75.0-82.8). Les facteurs associés au portage maternel étaient des facteurs socio-démographiques : chômage, malnutrition, chef de famille ayant une profession de bureau, et des habitudes alimentaires : consommation régulière de porc, ou de viande séchée et de légumes crus.

Les résistances phénotypiques associées étaient élevées : fluoroquinolones 92%, thriméthoprime 83%, gentamicine 46%, chloramphénicol 33%. Quatre souches étaient résistantes aux carbapénèmes. Les gènes impliqués dans la P-BLSE étaient à 97.2% de la famille blaCTX-M dont majoritairement CTX-M-15 41.5% et CTX-M-55 24.8%. Parmi les Carbapénémases, une NDM-1 et deux NDM-5 ont été détectées.

" Les résultats préliminaires de BIRDY au Cambodge montrent un niveau inquiétant de bactéries multi-résistantes en milieu communautaire, tant dans le cadre infectieux (infections néonatales) que dans le cadre de la colonisation (portage digestif d'EP-BLSE). L'émergence de carbapénémases est à souligner. D'autres analyses sont en cours. "

Elisabeth DELAROCQUE-ASTAGNEAU
Épidémiologiste

Chez le nourrisson, la prévalence du portage d'EP-BLSE à 3 jours de vie était de 53.1% (IC95% 44.8-61.2) avec une distribution des gènes impliqués comparable à celle des mères. Les facteurs associés étaient l'origine urbaine, une naissance en milieu hospitalier ou en clinique (vs. en centre de santé) et la faible densité du foyer (< six personnes). À 6 mois, la prévalence du portage restait comparable : 45.5% (95 CI 37.4-53.8, (p=0.20).

Publications récentes

En cours de rédaction : Portage d'EP-BLSE des mères et nourrissons, infections néonatales au Cambodge.

Soumises à publication

1. Maya Nadimpalliet et al. BIRDY study group. **Evidence for meat and fish as sources of community exposure to extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli in Phnom Penh, Cambodia.** Submitted.
2. Yu-Jin Jung et al. BIRDY Study Group. **Prevalence and risk factors of maternal group B streptococcus colonization in Madagascar and Senegal: unexpected possible effect of IPTp on group B streptococcus carriage in Senegal.** Submitted.

Publiées

1. Herindrainy P et al. BIRDY study group. **Acquisition of extended spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in neonates: A community based cohort in Madagascar.** PLoS One. 2018 Mar 1;13(3):e0193325.
2. Nadimpalli M et al. **Bacterial Infections and antibiotic-Resistant Diseases among Young children in low-income countries.** (BIRDY) Study Group. Combating Global Antibiotic Resistance: Emerging One Health Concerns in Lower and Middle Income Countries. Clin Infect Dis. 2018 Mar 5;66(6):963-969.

Projet PIBnet

PASTEUR INTERNATIONAL BIOLOGICAL RESOURCES NETWORK

INSTITUT PASTEUR

Institut Pasteur

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 4 ANS

CONTEXTE, OBJECTIFS & MÉTHODOLOGIE

Les biobanques jouent un rôle essentiel dans la surveillance des épidémies mais aussi dans les projets de recherche visant à améliorer la santé des populations à travers le monde. L'Institut Pasteur a ainsi initié en 2014 le projet PIBnet, visant à constituer un réseau mondial de surveillance, reposant notamment sur la création d'une biobanque d'envergure mondiale qui implique le Réseau international des Instituts Pasteur (RIIP).

Constitué de 32 instituts situés sur les 5 continents, le RIIP rassemble des collections biologiques exceptionnelles (souches de bactéries, virus, parasites et champignons, échantillons primaires d'origine humaine, vétérinaire ou environnementale en provenance de nombreuses régions du monde). La quantité et la diversité de ces échantillons en font un outil-clef dans la lutte contre les maladies.

Les échantillons issus des différentes collections sont enrichis de métadonnées, associant des informations cliniques et épidémiologiques et des données sur le pathogène concerné. Les bases de données sont enrichies de données de séquences ADN/ARN et d'outils permettant ainsi, 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.

RÉSULTATS

La constitution de cette base de données implique l'accès à des technologies de pointe (équipements scientifiques, bioinformatique) et la formation des personnels à ces nouvelles technologies, financés grâce au fonds de dotation MSDAVENIR. Il s'agit de la formation aux techniques de séquençage nouvelle génération, d'utilisation de spectrométrie de masse (MALDI-TOF) et du développement des outils informatiques adaptés à ce projet. La mise en place de ces technologies et des compétences adaptées permet d'alimenter la base de données à partir des souches déjà collectées mais surtout d'analyser en temps réel les souches/échantillons responsables de pathologies diverses dans des environnements différents. Ces analyses génèrent des applications concrètes pour la santé humaine.

La plateforme de microbiologie mutualisée (P2M) est désormais un outil essentiel au bon fonctionnement de nos laboratoires de références, CNR et CCOMS.

- Plus de 18 000 séquences réalisées
- En provenance de sources variées : CNR pasteuriens (principalement), Centres collaborateurs OMS (CCOMS), Collections historiques, Cellule d'intervention biologique d'urgence (CIBU), CNR extérieurs à l'Institut Pasteur (laboratoire AP-HP le plus souvent), Instituts Pasteur appartenant au Réseau international, INRA, CIRAD, CNRS.

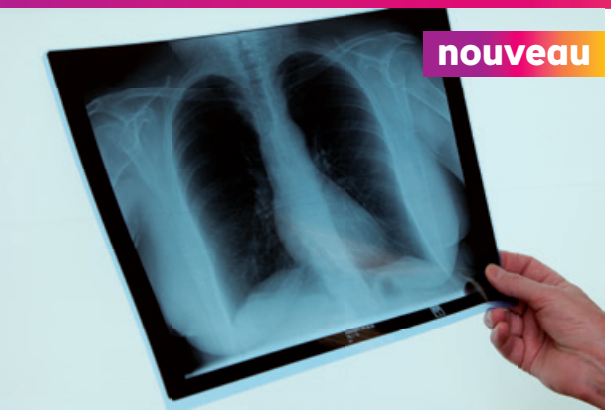
Cette activité, suivant un process quasi-industriel, apporte une réelle plus-value en termes de santé publique, confirmée par les autorités de santé qui ont intégré une partie de ces nouveaux éléments dans le financement des CNR.

Publications récentes

1. Moura A, Tourdjman M, Leclercq A, Hamelin E, Laurent E, Fredriksen N, Van Cauteren D, Bracq-Dieye H, Thouvenot P, Vales G, Tessaud-Rita N, Maury MM, Alexandru A, Criscuolo A, Quevillon E, Donguy MP, Enouf V, de Valk H, Brisse S, Lecuit M. **Real-Time Whole-Genome Sequencing for Surveillance of Listeria monocytogenes, France.** Emerg Infect Dis. 2017 Sep;23(9):1462-1470. doi: 10.3201/eid2309.170336. Epub 2017 Sep 17. PubMed PMID: 28643628; PubMed Central PMCID: PMC5572858.
2. 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.
3. Lukarska M, Fournier G, Pflug A, Resa-Infante P, Reich S, Naffakh N, Cusack S. **Structural basis of an essential interaction between influenza polymerase and Pol II CTD.** Nature. 2017 Jan 5;541(7635):117-121. doi: 10.1038/nature20594. Epub 2016 Dec 21. PubMed PMID: 28002402.
4. 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.

" L'existence des collections historiques dans nos laboratoires représente un intérêt majeur pour étudier l'évolution des souches, que ce soit en matières de mutation, ou de virulence, et d'une manière générale dans le contexte de résistance aux antibiotiques. "

Dr Vincent ENOUF
Coordinateur du projet Pib Net



Projet FIGHT-TB

VERS DES STRATÉGIES NON CONVENTIONNELLES POUR LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE

IPBS / CNRS

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE

Avec plus de 10 millions de nouveaux cas et près de 1,8 millions de décès chaque année, la tuberculose est la maladie infectieuse à agent étiologique uniquela plus meurtrière du monde.

L'efficacité relative du vaccin (BCG) et l'émergence grandissante de souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes aux traitements (500 000 cas en 2017) obligent au développement d'un nouveau vaccin, meilleur que le BCG, de meilleurs tests de diagnostic, et de meilleurs traitements.

Dans ce contexte le projet vise à mener une recherche fondamentale innovante sur le bacille tuberculeux, la réponse immunitaire antituberculeuse et les interactions hôte-pathogène dans la tuberculose afin de proposer de nouvelles pistes pour de nouveaux traitements permettant de complémenter les thérapies existantes tout en évitant l'apparition de résistances nouvelles.

OBJECTIFS

Ce projet vise en particulier à explorer des stratégies alternatives aux traitements par antibiotiques : d'une part des stratégies visant à stimuler les défenses immunitaires de l'hôte (thérapies dites « ciblant l'hôte »), d'autre part des stratégies visant à réduire la virulence du bacille (thérapies dites « anti-virulence »).

RÉSULTATS ATTENDUS

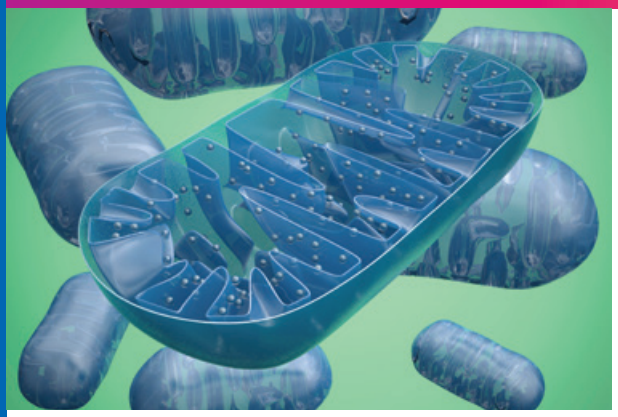
L'équipe a déjà identifié plusieurs cibles prometteuses de l'hôte, permettant de réduire l'inflammation tuberculeuse et a identifié des cibles de la bactérie impliquées dans sa virulence.

" Longtemps considérée comme une maladie du passé, la tuberculose reste malheureusement un problème de santé publique majeur. Le projet Fight-TB a pour ambition de développer une recherche fondamentale de pointe qui permettra de découvrir des stratégies innovantes pour une meilleure prise en charge de la maladie : des thérapies qui aideront l'hôte infecté à mieux se défendre contre le bacille, et des molécules qui réduiront la virulence du pathogène, molécules moins susceptible de générer des résistances au traitement et complémentaires des antibiotiques utilisés actuellement "

Dr O. NEYROLLES
Directeur de recherche au CNRS

Le projet permettra des avancées majeures dans la compréhension de la persistance de *M. tuberculosis*, avec en particulier l'utilisation pour la première fois d'outils in vivo uniques mimant les situations observées chez l'homme. Il permettra également d'évaluer dans quelle mesure la manipulation de la réponse de l'hôte peut aider à réduire l'inflammation tuberculeuse et mieux contrôler la charge bactérienne dans les poumons.

Enfin, le projet fournira une série d'outils biologiques sur des cibles déjà validées du bacille qui permettront dans le futur le criblage de banques de composés afin d'identifier des composés anti-virulence, moins susceptibles d'induire des résistances que les molécules actuellement utilisées en thérapie et qui ciblent des fonctions essentielles du pathogène.



Projet MITOPHAGIE

IMPACT DE LA VENTILATION MÉCANIQUE SUR LES PNEUMOPATHIES AIGUËS

INSERM - CHU DIJON

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE

Les pneumonies infectieuses sont une cause de mortalité importante et constante à travers le monde. Le pneumocoque est le principal agent bactérien causal. Malgré une antibiothérapie le plus souvent adaptée, les formes graves, notamment celles nécessitant le recours à la ventilation mécanique (VM), sont associées à une mortalité élevée, témoignant d'une réponse immune inappropriée de l'hôte.

Les mitochondries jouent manifestement un rôle déterminant dans l'efficacité de l'immunité innée en participant à la production de signaux pro-inflammatoires (e.g., les alarmines mitochondriales telles que l'ADN mitochondrial), à la libération de radicaux libres de l'oxygène et à la régulation de l'inflammation.

La dysfonction mitochondriale est de plus un mécanisme décrit comme responsable de dysfonctions d'organe au cours des infections graves. C'est pourquoi nous nous sommes lancés dans l'évaluation des mitochondries dans différents compartiments dans un modèle de pneumonie à pneumocoque chez le lapin soumis à la VM.

RÉSULTATS

Nos travaux ont conduit à une première publication[1] qui décrit dans quelle mesure l'infection par le pneumocoque en elle-même détermine des anomalies profondes, quantitatives et qualitatives du pool mitochondrial au sein des cellules pulmonaires mais aussi des cellules immunes circulantes, et ce d'autant plus si la VM est appliquée. Cette dysfonction mitochondriale pourrait expliquer la moindre clearance bactérienne pulmonaire et la mortalité élevée observée chez les animaux ventilés.

Ces résultats doivent être confirmés et complétés par une analyse plus fine de la fonction mitochondriale reposant notamment sur la cytométrie en flux. Ils incitent de plus à la recherche de nouvelles voies thérapeutiques ciblant les mitochondries.

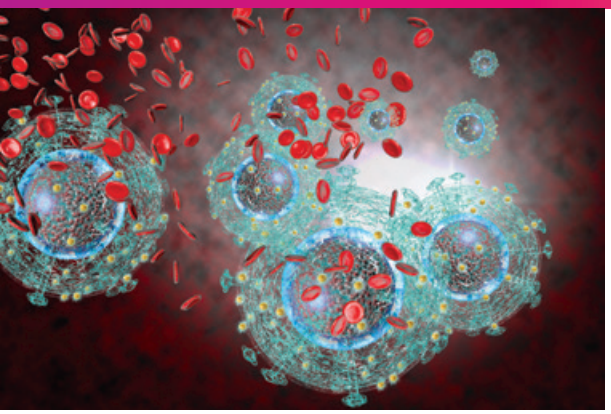
Ainsi, nous allons tester prochainement l'intérêt d'un traitement par les cellules souches mésenchymateuses, technique capable notamment de restaurer le pool mitochondrial au sein d'un tissu lésé.

Publication récente

1. Blot, M. et al. **Mechanical ventilation and Streptococcus pneumoniae pneumonia alter mitochondrial homeostasis.** Sci Rep 8, 11718, doi:10.1038/s41598-018-30226-x (2018).

" 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



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, OBJECTIFS & MÉTHODOLOGIE

Bien que les traitements antirétroviraux permettent de réduire la charge virale plasmatique VIH à des niveaux indétectables, ils ne peuvent cibler les réservoirs viraux persistants. 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 l'établissement et maintien des réservoirs 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.

Nos objectifs sont :

1• Comprendre l'établissement et le maintien des réservoirs VIH et identifier et localiser les cellules réservoirs du VIH afin de proposer des stratégies permettant de les éliminer.

2• Mieux définir les différents profils d'activation immunitaire observables chez ces patients avirémiques sous traitement antirétroviral et corréler ces profils aux différentes comorbidités pouvant émerger.

RÉSULTATS

Des avancées majeures ont étés réalisées à la fois dans la compréhension des mécanismes moléculaires participant à la latence virale (Contreras et al. 2018), l'identification de CD32 comme marqueur d'une partie du réservoir viral (Descours et al. 2017) et l'identification d'un nouveau complexe cellulaire impliqué dans la réponse immunitaire innée à travers la reconnaissance de l'ADN viral.

De plus, nous avons montré une corrélation entre l'usage du tabac, l'expression du récepteur à PD-1 par les neutrophiles et la réponse des patients aux anti-PD1 (Psomonas et al. 2018).

" HIDE INFLAMME & Seq va nous permettre de mieux comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans l'établissement et le maintien du réservoir viral. D'identifier des marqueurs permettant de distinguer les cellules réservoirs des cellules non infectées, de cartographier l'ensemble des réservoirs viraux ainsi que leurs contributions au rebond viral suite à l'arrêt des antirétroviraux. Enfin, ce projet permettra de personnaliser les protocoles thérapeutiques visant le contrôle de l'activation immunitaire chronique et prévenir les comorbidités associées aux antirétroviraux. "

Dr Monsef BENKIRANE

Directeur de l'Institut de Génétique Humaine
et porteur du projet HIDE INFLAMME & Seq

Publications récentes

1. Christina Psomas, Edouard Tuaillon, Grégory Marin, Jacques Reynes, Pierre Corbeau. **Increased neutrophil surface PD-L1 expression in tobacco smokers: consequences for anti-PD-1 treatment.** J AIDS (In press).
2. Xavier Contreras, Gabriel Sanchez, Marion Helsmoortel, Emmanuelle Beyne, Lisa Bluy, Stéphane Pelletier, Emilie Rousset, Sylvie Rouquier, and Rosemary Kiernan. **Nuclear RNA Surveillance Complexes Silence HIV-1 Transcription.** PLoS Pathog 14(3): e1006950. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006950.
3. Jérôme Barbier, Xin Chen, Gabriel Sanchez, Muyan Cai, Marion Helsmoortel, Takuma Higuchi, Pierre Giraud, Xavier Contreras, Gangjun Yuan, Zihao Feng, Rima Nait-Saidi, Olivier Deas, Lisa Bluy, Jean-Gabriel Judde, Sylvie Rouquier, William Ritchie, Shuji Sakamoto, Dan Xie and Rosemary Kiernan. **An NF90/NF110-mediated feedback amplification loop regulates dicer expression and controls ovarian carcinoma progression.** Cell Research (2018) 0:1–16; https://doi.org/10.1038/s41422-018-0016-8.
4. Mehdi Morchikh, Alexandra Cribier, Raoul Raffel, Sonia Amraoui, Julien Cau, Dany Severac, Emeric Dubois, Olivier Schwartz, Yamina Bennasser and Monsef Benkirane. **HEXIM1 and NEAT1 lncRNA form a multi subunit complex that regulates DNA-mediated innate immune response.** Mol Cell. 2017 Aug 3;67(3):387-399
5. Benjamin Descours, Gaël Petitjean, José-Luis López-Zaragoza, Timothée Bruel, Raoul Raffel, Christina Psomas, Jacques Reynes, Christine Lacabaratz, Yves Levy, Olivier Schwartz, Jean Daniel Lelievre and Monsef Benkirane. **Identification of a marker of CD4 T cell HIV reservoir harboring replication-competent provirus.** Nature 2017 Mar 23;543(7646):564-567.

Projet PROVIR

VACCINATION VIH THÉRAPEUTIQUE

CHU DE BORDEAUX

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 2 ANS

Epitopes CTL du VIH-1 archivés chez des patients en succès d'un traitement antirétroviral : étude PROVIR/Latitude 45.

CONTEXTE ET RATIONNEL

Chez des patients HIV+ en succès thérapeutique de cART, les essais de vaccination impliquant notamment la stimulation des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques sont restés sans succès jusqu'à maintenant.

Les épitopes CTL sont en effet variables entre les virus circulants et les virus archivés et la présentation de ces épitopes par les allèles HLA de la population doit être prise en compte de façon plus large.

Provir/Latitude 45 a pour but de définir des épitopes CTL conservés dans l'ADN archivé de patients en succès de traitement antirétroviral présentables par les allèles dominants de la population investiguée.

MÉTHODES

Les patients sont recrutés à Bordeaux, Rio de Janeiro, Montreal, Lima et Baltimore.

Les allèles HLA sont déterminés par Biologie Moléculaire. Les séquences provirales HIV sont analysées par Sanger et NGS. Les données de séquences des gènes Pol, Gag et Nef et l'identité des allèles HLA sont traitées par un logiciel (TuTuGenetics) qui, en tenant compte des épitopes CTL de la base de Los Alamos et du simulateur de l'IEDB, donne la liste des épitopes présentables par les allèles avec une affinité théorique très élevée (IC50<50nm).

RÉSULTATS

Les premières études commencées en 2012 ont montré la variabilité des épitopes CTL archivés. Un travail intermédiaire a comparé la variabilité appréciée par Sanger et NGS en utilisant le logiciel TuTuGenetics.

Le but est maintenant proche avec une liste d'épitopes conservés qui seront inclus dans un vaccin peptidique (HLA Fitted VAC, HFVAC). En parallèle nous finissons un analyse comparative des épitopes présentables dans les PBMC et le GALT.

Le travail a permis aussi de dégager des résultats collatéraux ; en effet, l'analyse de la base de données de séquences HIV du laboratoire dans la perspective du projet nous a permis de décrire la répartition récente des sous types et CRFs du HIV-1 en Aquitaine et de détecter un nouveau CRF, le CRF98_cpx.

PERSPECTIVES

Réalisation d'Elispots avec le cocktail peptidique chez des patients déjà recrutés dans Provir (autorisation du CCP Bordeaux Sud Ouest et Outre Mer juillet 2018) et injection du vaccin à des singes macaques Cynomolgus en coopération avec le CEA, Fontenay aux Roses.

Publications récentes

1. **Resistance mutations and CTL epitopes in archived HIV-1 DNA of patients on antiviral treatment: toward a new concept of vaccine.** Papuchon J et al. PLoS One 2013.
2. **Kinetics of HIV-1 CTL epitopes recognized by HLA I alleles in HIV-infected individuals at times near primary infection: the Provir/Latitude45 study.** Papuchon J et al. PLoS One 2014.
3. **Sanger and Next-Generation Sequencing data for characterization of CTL epitopes in archived HIV-1 proviral DNA.** Tumiotto C et al. PLoS One 2017.
4. **Therapeutic Vaccine Against HIV, Viral Variability, Cytotoxic T Lymphocyte Epitopes, and Genetics of Patients.** Fleury H et al. AIDS Res Hum Retroviruses 2018.
5. **Diversity of HIV-1 in Aquitaine, Southwestern France, 2012-2016.** Tumiotto C et al. AIDS Res Hum Retroviruses 2018.
6. **A New HIV-1 Circulating Recombinant Form (CRF98_cpx) Between CRF06_cpx and Subtype B Identified in Southwestern France.** Recordon-Pinson et al. AIDS Res Hum Retroviruses 2018.
7. **Provir/Latitude 45: a step toward a multiepitopic CTL vaccine Tumiotto et al.** Soumis à la CROI 2019, Seattle USA.

" Ce projet a pour but d'identifier chez des patients HIV+ en succès thérapeutique des épitopes CTL conservés dans le virus archivé et présentables par les allèles HLA dominants de la population investiguée. Ceci aboutit à un cocktail d'au moins 16 peptides qui sont présentables au système immunitaire de la plupart des patients ; le vaccin thérapeutique qui en découle est nommé HLA Fitted VAC (HFVAC). La synthèse est en cours et les étapes ultérieures 2018/2019 incluent une injection à des macaques Cynomolgus. "

Pr. Hervé FLEURY,
Investigateur principal
Professeur Emérite CHRU de Bordeaux

Projet SIgA

IMMUNITÉ MUQUEUSE ET VACCINATION

UNIVERSITÉ JEAN MONNET SAINT-ÉTIENNE

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

- Nous avons démontré que le mécanisme de transcytose inverse des IgA2 était impliqué dans la maladie de Crohn notamment chez les patients portant des mutations du gène NOD2. Nous avons démontré que l'administration de complexes SIgA/Salmonella induisait des colites inflammatoires chez la souris (Rochereau et al., Science Translational Medicine 2018 In press). Des résultats préliminaires démontrent des modifications structurales importantes des IgA de patients Crohn les rendant plus inflammatoires notamment par l'augmentation de leur capacité à traverser les épithéliums.
- Nous avons également étudié le rôle physiologique des isotypes et isoformes IgA1 et IgA2 dans leur capacité à réguler la réponse immunitaire notamment adaptative. Nous démontrons que les IgA2 dimériques ont la capacité d'activer la réponse CD8 après liaison aux cellules dendritiques via différents récepteurs (Gayet et al., 2018, article soumis).
- L'utilisation d'anticorps sécrétoires SIgA ou SIgM nous a permis de vectoriser deux antigènes de Salmonella typhimurium (SSE-B et OmpC) pour produire des vaccins monovalents ou multivalents. L'administration de ces vaccins chez la souris par voie nasale est très immunogène. L'efficacité de protection est en cours d'évaluation. (Gayet et al., 2018 en préparation).

Publications récentes

1. Nicolas Rochereau, Xavier Roblin, Eva Michaud, Rémi Gayet, Blandine Chanut, Fabienne Jospin, Blaise Corthésy & Stéphane Paul. **NOD2-dependent influence of secretory IgA complexes in inducing GALT inflammation in Crohn's disease.** Science Translational Medicine. Sous presse (2018).
2. Nicolas Rochereau, Eva Michaud, Rémi Gayet, Xavier Roblin, Blaise Corthésy, Stéphane Paul. **Essential role of TOSO/FAIM3 in intestinal IgM reverse transcytosis.** Soumis (2018).
3. Eva Michaud, Rémi Gayet, Stéphane Paul et Xavier Roblin. **Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : Qui dit MICI dit dysbiose.** Lettre Hepato-Gastroenterologie (2018) Fev.
4. Eva Michaud, Nicolas Rochereau, Stéphane Paul. **Secretory IgM are fantastic Igs for mucosal immunity.** Trends Immunology. (2018) Submitted.
5. Rémi GAYET et al. **Impact of IgA structure on their ability to modulate adaptive immunity.** (2018) Submitted.
6. Rémi GAYET et al. **The use of secretory Igs is a new mucosal strategy for a vaccine against Salmonella.** (2018) Submitted.

" 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. Les mécanismes d'interactions muqueuses des SIgA semblent être également impliqués dans la physiopathologie de maladies inflammatoires comme la maladie de Crohn. Nous démontrons au cours de ce projet le rôle prépondérant des IgA sécrétoires dans leur capacité à induire des colites inflammatoires via leur complexation à certaines souches du microbiote. L'utilisation de la capacité de transcytose des anticorps sécrétoires semble particulièrement efficace et innovant pour des approches de vaccination par voie muqueuse comme nous le démontrons dans un travail sur un vaccin contre Salmonella typhimurium. Le financement MSDAVENIR nous a permis de démarrer ce projet et de générer des résultats importants sur la physiopathologie de la maladie de Crohn, sur le rôle physiologique des anticorps sécrétoires et sur la vaccination par voie muqueuse. "

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

Projet WeFLASH

SANTÉ SEXUELLE & PARCOURS DE SOIN

ASSOCIATION AIDES

AIDES

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 1 AN

CONTEXTE

Le projet WeFLASH est porté par l'association Aides en collaboration avec la société AADISS. Trois personnes constituent l'équipe-projet :

- Le docteur Alexandre Aslan, président de la société AADISS,
- Paul Berkovitch, coordinateur projet et responsable des partenariats,
- Le docteur Jérémy Zeggagh, responsable des contenus médicaux et des études d'évaluation scientifiques.

Malgré les progrès des traitements curatifs et préventifs, les IST et en particulier le VIH ne sont pas maitrisées (6 000 nouveaux cas de VIH dépistés par an en France). WeFLASH est un projet dont le but est d'aider les personnes dans leur santé sexuelle, à intégrer un parcours de réduction des risques adapté à leurs pratiques.

WeFLASH est un outil numérique (site internet + applications mobiles) basé sur deux axes fondamentaux :

- Envoyer des notifications anonymes aux partenaires en cas de positivité biologique à une infection sexuellement transmissible, et les lier au soin pour dépistage et traitement.
- Encadrer le parcours de réduction des risques des personnes (de la prise d'information à la mise en relation avec les centres hospitaliers ou prescripteurs et l'ensemble des professionnels de santé concernés).

OBJECTIFS

L'information et la formation des personnes vis-à-vis de leur santé sexuelle via notre outil WeFLASH, aidera à une meilleure maîtrise de la recrudescence des infections sexuellement transmissibles et visera l'inflexion de la courbe d'incidence du VIH car les personnes exposées seront non seulement orientées vers les professionnels de santé adaptés à leurs pratiques (infectiologues, addictologues, etc.) mais alerteront aussi leurs partenaires de manière anonyme en cas de prise de risque infectieux.

WeFLASH permet ainsi de renforcer le triptyque « Prévenir, dépister, traiter » et de favoriser la recherche en santé sexuelle.

" WeFLASH est un véritable carnet numérique en santé sexuelle, et un outil personnalisé pour faciliter la prévention et la réduction des risques. "

Alexandre ASLAN,
Président de la société AADISS.

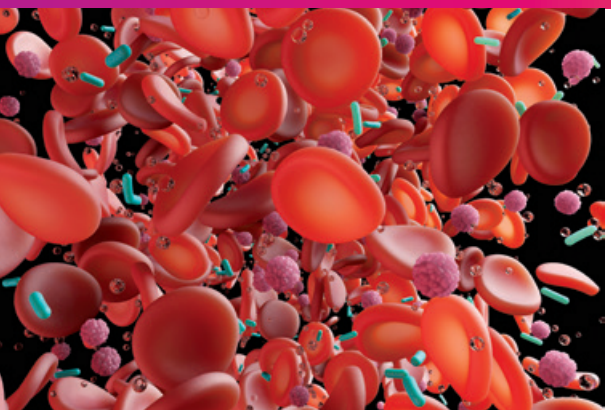
RÉSULTATS

L'application mobile WeFLASH est en phase de test chez notre développeur. Nous avons élaboré un partenariat avec plusieurs centres hospitaliers (Hôtel-Dieu, CHU de Nice...) afin de mettre en place l'outil et de réaliser une phase d'évaluation avec les parties prenantes (utilisateurs, professionnels de santé, accompagnateurs associatifs). Cette phase débutera en décembre et durera jusqu'à fin mars.

Cela nous permettra de mesurer l'impact de l'outil sur les différents acteurs et de préparer son déploiement séquentiel dans le reste des centres sur le territoire national.

Publications récentes

En partenariat avec l'université McGill, nous avons effectué une étude d'acceptabilité de l'outil auprès des principaux acteurs (public, professionnels de santé et institutions). La publication, qui fera l'objet d'un premier poster lors de la SFLS 2018 le 11 et 12 octobre prochain, démontre que l'outil s'intègre de manière naturelle dans le quotidien des utilisateurs (navigation fréquente sur internet et sur les applications depuis un smartphone) tout en répondant aux enjeux de santé publique (WeFLASH a été mentionné dans un rapport de l'ARS de juin 2018 et répond aux objectifs de la stratégie nationale de Santé Sexuelle du gouvernement).



Projet PLAQSIS

RÔLE DES PLAQUETTES SANGUINES À LA PHASE AIGUË DU SEPSIS

CHU BORDEAUX - INSERM

CONTEXTE

Le sepsis est défini par une dérégulation de la réponse inflammatoire lors d'une infection, responsable de défaillances multiviscérales. Il est une des principales causes de mortalité dans le monde et le premier motif d'admission en réanimation.

Au-delà de leur rôle dans l'hémostase, la contribution des plaquettes sanguines à la réponse inflammatoire, au maintien de l'intégrité tissulaire et à la défense contre les infections a considérablement élargi le spectre de leurs compétences. Elles exercent la plupart de ces fonctions grâce à l'expression de nombreux médiateurs membranaires ou solubles, dont le couple CD154-CD40 qui tient une place particulière par son rôle central dans la réponse inflammatoire.

Cependant, les mécanismes de l'activation plaquettaire au cours du sepsis et leur implication dans la constitution des défaillances multi-viscérales restent mal compris et pourrait avoir d'importantes conséquences en terme de prise en charge des patients.

OBJECTIFS & MÉTHODOLOGIE

Les objectifs de ce travail sont de mieux comprendre le rôle des plaquettes sanguines lors de la constitution des défaillances multi-viscérales liées au sepsis.

Étude translationnelle associant :

- Une partie expérimentale associant une étude in vitro du rôle du CD154 plaquettaire dans l'inflammation des tubules rénaux via la régulation de la production d'interleukine-6 et une étude in vivo utilisant un modèle de sepsis appliqué à des souris transgéniques (souris génétiquement thrombopéniques et souris déficientes en CD154 et en CD40).
- Une étude clinique observationnelle multicentrique analysant la corrélation entre les marqueurs d'activation plaquettaire et la gravité des défaillances d'organe.

RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

Nous avons dans un premier temps étudié dans la partie expérimentale le contrôle de la production d'une cytokine pro-inflammatoire, l'interleukine-6 (IL-6) par le CD154 dans des conditions d'hypoxie (l'inflammation est souvent associée à une hypoxie) en utilisant comme modèle une lignée de cellules épithéliales tubulaires rénales (CET).

L'hypoxie stimule modérément la sécrétion d'IL-6 par les cellules HK-2, tandis que la production d'IL-6 induite par l'hypoxie est nettement accrue par le CD154. L'expression intracellulaire de l'IL-6 et la sécrétion de l'IL-6 ont été stimulées par le CD154 et cette stimulation a été associée à une forte régulation positive de l'ARNm IL-6. Les effets stimulants du CD154 sur l'expression de l'IL-6 sont transcriptionnels et ne résultent pas d'une stabilisation de l'ARNm de l'IL-6 ou des protéines.

Ces résultats indiquent que le CD154 est un puissant inducteur de la sécrétion d'IL-6 par les CET dans des conditions hypoxiques, ce qui suggère son rôle physiopathologique dans les atteintes rénales associées à une inflammation tubulaire comme dans l'insuffisance rénale aigue du sepsis.

La partie clinique de ce projet entre dans la phase d'inclusions.

Publications récentes

1. Dewitte, A ; Lepreux, S ; Villeneuve, J ; Rigothier, C ; Combe, C ; Ouattara, A & al. **Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critical ill patients ?** Ann Intensive Care, 2017, 7, 115.
2. Dewitte, A ; Tanga, A ; Villeneuve, J ; Lepreux, S ; Ouattara, A ; Desmoulière, A & al. **New frontiers for platelet CD154.** Exp Hematol Oncol, 2015, 4, 6.

" Le soutien de MSDAVENIR dans ce domaine original de recherche a été déterminant : il nous a permis de valoriser nos travaux de recherche par cette approche translationnelle tout en élargissant nos collaborations avec d'autres équipes de recherche. "

Dr Antoine DEWITTE
CHU Bordeaux

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

- Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont la cinquième cause de décès aux États-Unis et la principale cause de handicap chez les adultes dans le monde. Environ 80% des AVC sont de nature ischémique (AIS) et résultent d'une occlusion thromboembolique d'une artère cérébrale ou de l'une de ses branches. L'occlusion vasculaire entraîne des lésions tissulaires irréversibles.
- La reperfusion rapide du territoire cérébral ischémié - via la thrombolyse et / ou la thrombectomie endovasculaire - est essentielle pour limiter les lésions tissulaires.
- Cependant, des données récentes indiquent que la reperfusion s'accompagne de processus néfastes médiés par les leucocytes, en particulier les neutrophiles, qui infiltrent le tissu ischémié.

Hypothèse de travail : Si nous pouvons contrôler les actions délétères des leucocytes pendant les phases d'occlusion et de reperfusion de l'AIS, nous limiterons les séquelles des AVC. Pour tester cette hypothèse, notre programme de recherche comprend deux stratégies:

- La stratégie 1 vise à contrôler l'interaction entre les leucocytes activés, les plaquettes et les cellules endothéliales vasculaires grâce à la régulation de la signalisation CD31, une molécule centrale de l'interface sang/vaisseaux.
- La stratégie 2 vise à agir en aval sur l'activation des neutrophiles en atténuant l'action des effecteurs moléculaires nocifs des neutrophiles.

RÉSULTATS

Interface sang/vaisseaux

- Nous avons montré que la rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) est associée au clivage partiel du CD31 et qu'un traitement avec le peptide P8RI qui restaure spécifiquement la signalisation du CD31 malgré son clivage a un effet bénéfique sur les cellules endothéliales et préserve l'imperméabilité de la BHE. Ces observations ont été incluses dans le PCT d'une demande de brevet (1).

Modélisation expérimentale des co-morbidités des AVC

Notre but est de contrôler l'activation inappropriée des neutrophiles dans les AIS. Nos modèles expérimentaux doivent donc inclure les comorbidités ayant un impact sur les neutrophiles, telles que le diabète et la bactériémie parodontale.

- Nous avons en particulier montré que le volume des infarctus est plus élevé chez les rats hyperglycémiques avec une BHE davantage altérée et un taux de transformation hémorragique plus élevé par rapport à des rats normoglycémiques. Les neutrophiles de patients diabétiques hyperglycémiques adhèrent davantage aux cellules endothéliales. Ces données ont été publiées dans Stroke (2).

"Le programme SAVE BRAIN est porté par plusieurs équipes de notre Unité de recherche INSERM U1148 et le service de Neurologie du Pr. Pierre Amarenco à l'Hôpital Bichat."

Pr. Antonino NICOLETTI

Contrôler les effecteurs moléculaires des neutrophiles

Le rôle des protéases neutrophilaires, en particulier l'élastase des neutrophiles (NE), dans l'altération de la BHE est maintenant bien établi. L'association étroite de cette enzyme et d'autres enzymes protéolytiques avec les Neutrophil Extracellular Traps ou « NET » prolonge la durée de vie des effets biologiques des neutrophiles après leur propre mort.

- Nous avons rapporté que les neutrophiles et les NETs sont des constituants importants des thrombus cérébraux (3). Nous avons identifié 2 candidats médicament appropriés pour inhiber l'élastase et ayant fait l'objet d'un brevet.

Outils d'imagerie moléculaire

Pour mieux évaluer nos interventions thérapeutiques, nous développons de nouveaux outils d'imagerie moléculaire ayant un potentiel translationnel.

- Nous avons déposé un brevet (4) et un manuscrit est en préparation sur le ciblage du CD31 clivé.
- Sur la base d'un brevet antérieur de notre unité de recherche , nous développons deux nouvelles stratégies de radiomarquage de l'élastase neutrophilaire.

Publications récentes

1. Patent: Caligiuri G, Nicoletti A, Michel JB. **CD31shed agonists for use in the prevention and/or treatment of reperfusion injury.** 2016. EP16305311.
2. Desilles JP, Syvannarath V, Ollivier V et al. **Exacerbation of Thromboinflammation by Hyperglycemia Precipitates Cerebral Infarct Growth and Hemorrhagic Transformation.** Stroke 2017;48:1932-1940.
3. Ducroux C, Di Meglio L, Loyau S et al. **Thrombus Neutrophil Extracellular Traps Content Impair tPA-Induced Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke.** Stroke 2018;49:754-757.
4. Patent: Caligiuri G, Nicoletti A, Le Guludec D, Bay S, Vigne J. **CD31shed as a molecular target for imaging of inflammation.** 2016. EP16305516.

Projet CERMAD

MALADIE D'ALZHEIMER & PARCOURS CLINIQUE

AP-HP / FONDATION AP-HP

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 4 ANS

CONTEXTE ET RATIONNEL

Le vieillissement de la population conduit à une croissance spectaculaire du nombre de patients soufrant de maladies neuro-dégénératives, en particulier de démence et de maladie d'Alzheimer (MA) dont la fréquence est de 15 % à 80 ans.

Les avancées récentes dans notre connaissance de la maladie et les résultats des premiers essais de traitement visant à infléchir la progression de la maladie ont amené à deux conclusions :

1• C'est à un stade très précoce qu'il faut intervenir et c'est donc à ce stade qu'il faut tester les candidats-médicaments.

2• La maladie est complexe et les traitements de demain devront répondre à cette complexité en ciblant les caractéristiques des sujets (médecine de précision).

Les progrès dans l'identification de biomarqueurs plus précoces, plus sensibles, plus spécifiques et plus accessibles de la maladie sont le moyen de répondre à ces deux impératifs : diagnostic précoce et ciblage thérapeutique.

Cette approche novatrice nécessite de construire des cohortes de sujets afin de recueillir un maximum d'information sur les changements qui précédent les tout premiers signes patents de la maladie et les caractéristiques des sujets vulnérables. Il faut en parallèle disposer d'un groupe cohérent et spécialisé de chercheurs de disciplines complémentaires capables d'intégrer et d'analyser l'ensemble des données multimodales.

OBJECTIF

Découvrir de nouveaux biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer, pour identifier et préciser les caractéristiques des sujets au stade préclinique en vue d'une intervention précoce. La réussite de ce projet de recherche clinique passe par le recrutement de larges cohortes de sujets à risque dans un cadre régional et sur le regroupement des compétences présentes sur le site de la Salpêtrière, et les collaborations internationales avec d'autres centres de recherche.

" L'objectif de trouver, in fine, des traitements de la maladie d'Alzheimer n'est pas déraisonnable et il pourrait être effectif dans un avenir proche dans la mesure où il existe des molécules en développement qui ont un effet sur les lésions cérébrales de ces maladies. Ces données valident une approche nouvelle, pragmatique, qui vise à étudier l'efficacité des médicaments en développement chez des sujets porteurs des lésions de la maladie avant même qu'ils n'en manifestent les symptômes (stade préclinique). L'étude de nouvelles thérapies est donc intimement liée à la recherche académique dans le domaine des biomarqueurs qui doit se développer en parallèle pour permettre un diagnostic précoce, l'identification de sous-populations homogènes de patients, le suivi de la progression de la maladie mais aussi le repérage des sujets à risque. "

Pr. Bruno DUBOIS
CHU Pitié Salpêtrière

RÉSULTATS ATTENDUS

Ils se déclinent en trois étapes

1• Génération de données multimodales à partir des sujets participants aux essais thérapeutiques et aux cohortes existantes ou en développement (INSIGHT, COMAJ, EPAD, AETIONOMY…)

2• Intégration et analyse des données multimodales par les équipes de chercheurs cliniciens, des spécialistes d'imagerie médicale, des généticiens, des biologistes et des statisticiens présents à la Pitié-Salpêtrière et les collaborations internationales.

3• Proposition de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques, qui pourront être à leur tour évaluées.

Étude COGFRAIL

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

HÔPITAL DE TOULOUSE / TOULOUSE GÉRONTOPÔLE

Hôpitaux de Toulouse

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE, OBJECTIFS & MÉTHODOLOGIE

En France, 30% des personnes âgées de plus de 65 ans présentent des critères de fragilité physique, parmi lesquels la sédentarité, la perte de poids, la diminution de la vitesse de marche, la diminution de la force musculaire et la fatigue. Dans cette population, l'objectif est de ralentir la perte d'autonomie et la dépendance.

De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence un lien entre la fragilité physique chez les personnes âgées et les troubles cognitifs. Une hypothèse est que ces troubles cognitifs soient sous-tendus dans certains cas par une maladie d'Alzheimer à un stade précoce. En effet, des études prospectives récentes ont montré que la fragilité était un facteur prédictif de maladie d'Alzheimer. Ces données ont également été confirmées via des études neuropathologiques. Cependant le lien entre la fragilité et la présence de plaques amyloïdes cérébrales - qui sont un marqueur de maladie d'Alzheimer - n'a jamais été exploré in vivo.

Cette étude permettra pour la première fois de mesurer la prévalence de la charge amyloïde chez les sujets fragiles et présentant un trouble cognitif léger. 345 sujets seront inclus et bénéficieront d'une TEP-amyloïde (Tomographie par Emission de Position) ou d'une ponction lombaire afin d'évaluer l'amyloïdopathie cérébrale. Ces sujets seront suivis tous les 6 mois, durant deux ans, ce qui permettra de mesurer l'évolution de leurs paramètres cognitifs, physiques, nutritionnels et fonctionnels, et de comparer l'évolution des sujets entre les porteurs et les non-porteurs de plaques amyloïdes.

RÉSULTATS

L'inclusion des sujets a démarré en janvier 2017. Au 15 octobre 2018, 171 sujets ont pu ainsi être recrutés, dont la moyenne d'âge dépassait les 83 ans. 125 pet scan amyloïdes ont été réalisés, montrant une prévalence de 45 % de sujets porteurs de plaques amyloïdes. Les personnes fragiles pourraient ainsi représenter une nouvelle cible thérapeutique intéressante pour les essais thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer.

Le suivi de chaque sujet est en cours, les données ont été collectées auprès de 107 sujets pour leur visite à 6 mois, 48 sujets pour leur visite à 1 an et 9 sujets pour leur visite à 18 mois ; les premiers finiront l'étude dans quelques mois après avoir accompli le suivi de 2 ans.

" Menée pour la première fois in vivo, l'étude CogFrail vise à mieux comprendre le lien entre fragilité, déficiences cognitives et marqueurs de la maladie d'Alzheimer, ouvrant ainsi la voie à un diagnostic plus précoce de la maladie. Elle nous permet également de mieux décrire et comparer le pronostic des sujets âgés fragiles présentant un trouble cognitif léger, en fonction de leur statut amyloïde. "

Pr. Bruno VELLAS
Coordinateur du Gérontopôle du CHU de Toulouse

nouveau

Projet MEMORA

DÉPENDANCE ET MALADIE D'ALZHEIMER

HOSPICES CIVILS DE LYON

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 4 ANS

CONTEXTE

La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées (MAMA) sont parmi les maladies les plus invalidantes en raison de leurs principales caractéristiques que sont le déclin cognitif, la perte d'autonomie fonctionnelle et les troubles du comportement.

L'identification des facteurs prédictifs et pronostiques, médicaux, neuropsychologiques, biologiques et neuroradiologiques, de la dépendance fonctionnelle permettrait de mieux cibler les interventions permettant de repousser les stades avancés de la maladie. Par ailleurs, l'estimation des coûts associés à la perte d'autonomie fonctionnelle permettrait d'évaluer les ressources nécessaires à la mise en œuvre d'interventions préventives et/ou de prise en charge diagnostique et thérapeutique.

La constitution d'une cohorte de patients, quel que soit le stade des troubles neurocognitifs, dans le contexte de vie réelle, issue de la pratique courante à l'hôpital, représente une alternative essentielle et complémentaire aux essais cliniques. En outre, la recherche dans le cadre du parcours classique du patient MAMA permet une mutualisation des moyens disponibles à l'hôpital, en impliquant l'ensemble du personnel médical et non médical au service du patient et son entourage.

OBJECTIFS

1• Etudier les facteurs prédictifs et pronostiques (notamment cliniques, neuropsychologiques, biologiques, thérapeutiques, et neuroradiologiques) de la perte d'autonomie fonctionnelle des patients suivis en Consultation Mémoire.

2• Evaluer les coûts médicaux directs pris en charge par le régime général de l'Assurance Maladie, aux différents stades de la maladie (débutant, modéré et sévère), ainsi que l'évolution de ces coûts en fonction de la progression vers la dépendance fonctionnelle.

3• Etudier les facteurs associés au déclin cognitif, et aux troubles du comportement.

4• Etudier les facteurs associés au fardeau des aidants.

RÉSULTATS ATTENDUS

La cohorte MEMORA mise en place dans le cadre de la pratique courante permet l'inclusion d'un nombre important de patients (plus de 1000 patients par an, quel que soit le stade diagnostique, pour la seule consultation de l'hôpital des Charpennes, Centre Mémoire Ressource Recherche, Institut du Vieillissement, Hospices Civils de Lyon). Elle devrait permettre d'améliorer la compréhension de l'évolution de la maladie, ses différents stades et ses déterminants afin de préparer et mobiliser les ressources adéquates pour la prise en charge des patients et leur entourage.

" Grâce au soutien de MSDAVENIR, le projet MEMORA, initialement implanté à la Consultation Mémoire de l'hôpital des Charpennes (Centre Mémoire Ressources Recherche de Lyon) se déploie au sein d'autres Consultations Mémoire de Lyon et de la région Auvergne-Rhône-Alpes, aux CHU de Grenoble et de Saint-Étienne, en partenariat avec les équipes médicales des CMRR. L'identification d'expositions et facteurs de risque potentiellement modifiables permettrait d'élaborer des stratégies d'intervention pour ralentir le déclin fonctionnel et cognitif des patients. Cette démarche apparaît fondamentale pour la prise en charge des patients et leur entourage dans le contexte actuel d'absence de traitement curatif. "

Pr. Pierre KROLAK-SALMON
Hopitaux Hospices Civils de Lyon

Projet THALIE

ASSISTANT VIRTUEL INTELLIGENT POUR LE SUIVI DES TROUBLES COGNITIFS

AGIR POUR LA TÉLÉMÉDECINE / BORDEAUX, SIMSOFT HEALTHCARE / TOULOUSE

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 2 ANS

CONTEXTE & OBJECTIFS

L'objectif du projet THALIE est de mettre au point un format innovant, interactif et oralisé, du suivi des troubles cognitifs.

Cet outil, appelé THALIE par SimSoft Industry, permettra de réaliser et interpréter de manière simple, fiable et reproductible les tests neuropsychologiques existants et validés, tout en soulageant le personnel soignant des tâches « mathématiques » liées à l'interprétation de ces tests et favorisant ainsi le temps « qualitatif » consacré à l'observation clinique du patient.

THALIE vise ainsi à optimiser le suivi des patients diagnostiqués Alzheimer ou maladies apparentées par une évaluation simplifiée et standardisée des troubles cognitifs. THALIE est la première technologie testée pour ce type d'utilisation.

Les principaux objectifs du projet consistent à valider :

- Un format interactif et oralisé du suivi des troubles cognitifs,
- L'utilisabilité en pratique médicale d'un assistant virtuel d'évaluation supervisé,
- La possibilité d'obtenir des résultats d'évaluation reproductibles.

RÉSULTATS ATTENDUS

Les travaux réalisés ont permis la mise au point d'un prototype logiciel à la fois apte à répondre aux objectifs fixés dans le cadre de ce projet, répondant aux attentes des professionnels de santé et des patients, et conforme aux exigences médico-scientifiques et réglementaires inhérentes à sa destination finale prévue.

Une étude clinique pilote est en cours afin d'évaluer la faisabilité de l'utilisation en pratique clinique de ce prototype et d'obtenir les premières données de performances cliniques du dispositif THALIE. Quatre centres EHPAD de tests en région bordelaise participent à cette étude. Une quinzaine de patients régulièrement suivis ont été recrutés et ont utilisé le prototype avec leur psychologue.

" Grâce aux innovations du projet THALIE et l'étude clinique associée, nous progressons en maturité vers la fourniture d'un « logiciel assistant » pour soulager le clinicien des tâches mécaniques des tests cognitifs, lui permettre une plus grande concentration sur l'observation clinique de son patient, et ainsi préserver l'approche humaine de la prise en charge de chacun. "

André JOLY
PhD Directeur Général de SIMSOFT HEALTHCARE

Projet MIDAS

MALADIE D'ALZHEIMER & MÉDECINE DE PRÉCISION

SORBONNE UNIVERSITÉ / FONDATION SORBONNE UNIVERSITÉ

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 5 ANS

CONTEXTE

La médecine de précision est une approche systémique de la médecine guidée par les biomarqueurs, intégrant les avancées méthodologiques et les découvertes récentes. Elle permet de dresser les profils physiopathologiques des maladies complexes et multifactorielles afin, plutôt que de chercher pour une maladie donnée une solution unique convenant à tous («one-size-fits-all»), de proposer une approche « sur mesure » visant à établir des diagnostics et à élaborer des traitements adaptés au profil biologique individuel de chaque patient. Cette approche est donc parfaitement adaptée aux maladies neurodégénératives polygéniques complexes telles que la maladie d'Alzheimer (MA) sporadique à début tardif. La MA, en effet, auparavant définie par des approches clinique et histopathologique, est désormais reconnue comme étant une combinaison hétérogène d'éléments génétiques, biologiques, anatomo-pathologiques et cliniques complexes, non linéaire, résultant de l'interaction d'un large spectre de proteinopathies cérébrales et dont la compréhension nécessite le recueil de données multimodales dans le temps et dans l'espace. La mise en place systématique d'une médecine de précision devrait permettre des avancées considérables en matière de détection, de traitement et de prévention de la MA par l'identification du processus morbide au stade préclinique, de la maladie, plusieurs années avant la survenue des premiers symptômes.
Le temps est donc venu de lancer une médecine de précision spécifique à la maladie d'Alzheimer. L'«Alzheimer's Precision Medicine Initiative», APMI et son programme de cohortes associées (APMI-CP) est un réseau interdisciplinaire de cliniciens, scientifiques et chercheurs se consacrant à la transformation de l'approche de la maladie d'Alzheimer selon le modèle de la médecine de précision.

OBJECTIFS

- Définir les altérations de la connectivité cérébrale (structurelle et fonctionnelle) liées au profil génétique APOE des individus asymptomatiques à risque de MA (AR-MA) de la cohorte INSIGHT-preAD (« INveStIGation of AIzHeimer's PredicTors in subjective memory complainers - Pre Alzheimer's disease »). Cette approche contribuera à prédire le déclin cognitif au fil du temps chez des sujets AR-MA en fonction de leur statut allélique APOE.
- Stratifier la population âgée en fonction des caractéristiques génétiques des SNPs (« single nucleotid polymorphisms ») associés aux phénotypes d'imagerie (connectivité structurelle et fonctionnelle, atrophie cérébrale).
- Développer un modèle pour définir les stades de la MA à partir de la cohorte d'étude INSIGHT-preAD. Un tel système de catégorisation neurophysiologique permettra de caractériser le stade préclinique de la MA et de développer des stratégies de traitement ciblées, dès ce stade.

" Le soutien de MSDAVENIR va nous donner les moyens d'améliorer le diagnostic de la maladie d'Alzheimer afin d'en prévenir les effets dès le stade asymptomatique, notamment en explorant la piste des biomarqueurs dont le développement récent a permis d'étudier la maladie avec une approche nouvelle et de mieux évaluer l'efficacité des thérapies. Des études longitudinales sont nécessaires pour évaluer, chez des patients asymptomatiques à risque de développer la maladie d'Alzheimer, quels biomarqueurs, parmi ceux identifiés, permettraient de prédire la progression de la maladie vers l'apparition des premiers symptômes puis la démence. Plus globalement, la recherche biomédicale doit changer de paradigme dans la maladie d'Alzheimer et d'autres pathologies neurodégénératives, pour une modélisation intégrative de la maladie et une médecine de précision guidée par les biomarqueurs. Cette évolution de la médecine actuelle vers la médecine du futur est permise par l'apparition de nouveaux outils (informatique, « Big Data »). Ces « Big data », confrontées les unes aux autres dans des modèles mathématiques dynamiques très précis, pourraient révéler les biomarqueurs les plus fiables de la maladie d'Alzheimer et les mécanismes à l'œuvre dans celle-ci. "

Pr. Harald HAMPEL
Coordinateur du Groupe de Recherche Clinique « Alzheimer Precision Medicine » (GRC-APM), GRC n° 21, Sorbonne Université, Paris, France

RÉSULTATS ATTENDUS

- Identification d'un sous-groupe génétiquement déterminé d'individus asymptomatiques à risque (stade préclinique) présentant des altérations cérébrales structurelles et fonctionnelles précoces, prédictives de maladies neurodégénératives telles que la MA.
- Construction des modèles quantitatifs de la progression de la maladie à partir de données recueillies à la phase préclinique de la MA, et identification des dimensions biologiques et d'imagerie les plus pertinentes à intégrer dans un modèle global de classification des stades de la MA.

Projet PARIS MÉMOIRE VIVE

(PARIS MEM) : ÉTUDE DES TROUBLES POST-TRAUMATIQUES

AP-HP / GH PITIÉ SALPÊTRIÈRE

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE, OBJECTIFS & MÉTHODOLOGIE

- Recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain (pré loi Jardé)
- Population concernée : Répondre aux critères DSM-5 d'Etat de Stress Post-Traumatique (ESPT) ou de trouble de l'adaptation consécutif aux événements de Paris du 13/11, à des attentats de nature terroriste, à des actes de guerre ou de violence ou à des actes apparentés, quels que soient la date ou l'endroit où ces attentats ou actes ont eu lieu.
- Etude de cohorte, 2 groupes sans randomisation :
  - Groupe I : « Propranolol » (traitement/blocage de la reconsolidation) N : 200
  - Groupe II : « Traitement Habituel » (ISRS ou psychothérapie) N : >100
- Produit de santé étudié : Propranolol associé à des séances de mémorisation
- Objectif principal : Evaluer l'efficience (profil coût - utilité) de la prise en charge des psycho-traumatismes par blocage de la reconsolidation.
- Critère de jugement principal : rapport coût/utilité (diff coûts/ diff scores EQ-5D-5L)

Etude entrant dans le contexte des Attentats terroristes du 13/11/15 à Paris, puis de ceux qui ont suivi. Il s'agit d'évaluer la pertinence d'un traitement relativement facile à mettre en place (blocage de la reconsolidation mnésique) par rapport aux traitements habituellement utilisés dans le traitement de l'ESPT.

ÉTAT D'AVANCEMENT

- 1er patient inclus : 20 mai 2016
- 16 centres actifs, sur le territoire français
- Fin de la période d'inclusion : 30 septembre 2018
- 1 an de suivi
- Fin de l'étude (prévisionnelle) : 30 septembre 2019
- 330 patients inclus / 400 attendus en fin de période d'inclusion

Les différents centres impliqués ont été pour la majorité réactifs et satisfaits de l'opportunité offerte de tester une nouvelle approche thérapeutique. Le recrutement terminé sur la métropole, l'équipe en charge du déroulement du programme s'attache à évaluer les patients jusqu'à la fin du suivi à un an en accompagnant les cliniciens.

Publication récente

Paris MEM : An efficiency trial on the treatment of traumatic stress in France after the 2015-16 terrorist attacks. Article décrivant la méthode de l'étude Paris Mem soumis à Frontiers in Psychiatry actuellement en révision.

" 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 souffrant 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

Projet MINIAD

PLATEFORME « PHASE 0 » POUR LA MALADIE D'ALZHEIMER

INSTITUT DU CERVEAU ET DE LA MOELLE ÉPINIÈRE

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE

Aujourd'hui la maladie d'Alzheimer représente la principale cause de dépendance chez le sujet âgé et un fardeau économique considérable dans nos sociétés industrialisées. De plus, cette maladie ne dispose d'aucun traitement efficace sur le long terme.

L'échec des approches thérapeutiques concernant la maladie d'Alzheimer peut s'expliquer en partie par le fait que les modèles précliniques utilisés s'avèrent particulièrement inefficaces. En effet, les molécules prometteuses efficaces sur des modèles animaux de la maladie d'Alzheimer ont systématiquement échoué lors des essais cliniques chez l'Homme. Il est donc indispensable de développer de nouveaux modèles permettant une transposition en clinique. Les cellules souches pluripotentes induites (iPSC) ont la capacité de générer ces nouveaux modèles. En effet, elles permettent de dériver à façon l'ensemble des types cellulaires du cerveau humain et ce à partir de cellules d'individus sains ou de patients.

Il est possible aujourd'hui de générer des organoïdes appelés « mini-brains » qui permettent de recréer in vitro l'environnement cellulaire complexe de régions du cerveau humain et de disposer de « cerveaux miniaturisés » reproduisant les phénotypes de la maladie associée. Le projet MINIAD vise donc à développer un outil puissant pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et un modèle proche de l'humain idéal pour préparer l'entrée de nouvelles molécules en clinique.

OBJECTIFS

- Créer à l'ICM une plateforme de production standardisée de mini-brains.
- Générer des mini-brains d'individus sains et de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer.
- Intégrer dans la production des mini-brains des traceurs génétiques permettant de suivre des populations spécifiques de neurones à l'intérieur des organoïdes. Marqueurs qui permettront à la fois d'extraire et de purifier ces types cellulaires mais aussi de suivre l'effet de nouveaux médicaments dans ces modèles.
- Extraire et comparer les profils complets d'expression des gènes dans l'ensemble des différents types cellulaires présents dans les mini-brains d'individus sains ou de patients. Cette approche permettra d'identifier des signatures moléculaires spécifiques associées à des types cellulaires issus de patients et ainsi d'extraire de nouvelles cibles thérapeutiques.

RÉSULTATS ATTENDUS

L'ICM propose d'internaliser les bonnes pratiques liées à la maîtrise de la technologie émergente des mini-brains afin d'implémenter des procédures robustes et standardisées. De par sa localisation au cœur de l'Hôpital de la Pitié Salpetrière et sa proximité avec les patients, l'ICM pourra produire des mini-brains issus de cellules de patients et développer une plateforme de référence pour la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques et la préparation des essais cliniques en testant des molécules en cours de développement sur un modèle intégré d'organoïdes cérébral humain.

" Grâce au soutien de MSDAVENIR, l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière va pouvoir développer un projet particulièrement innovant pour accélérer le développement de nouvelles pistes thérapeutiques sur la maladie d'Alzheimer. La technique des mini-brains est très prometteuse pour cette pathologie mais ouvre également de nouvelles perspectives pour les autres maladies neurodégénératives. "

Philippe RAVASSARD
Coordinateur du projet MINIAD

Projet SHIVA 2

TRAITEMENT CIBLÉ SUR LES ALTÉRATIONS GÉNÉTIQUES TUMORALES

INSTITUT CURIE

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 5 ANS

CONTEXTE

De nombreuses thérapies ciblées sont aujourd'hui approuvées pour le traitement des cancers solides et hématologiques. Le séquençage à haut débit a permis l'identification d'altérations moléculaires ciblables (mutations, altérations du nombre de copies de gènes, translocations) qui existent dans différents types de cancer bien que leur prévalence et pathogénicité peuvent varier d'un type de cancer à l'autre.

Plusieurs études rétrospectives et essais non randomisés de médecine de précision ont démontré l'intérêt des analyses moléculaires, et ce, indépendamment de la localisation tumorale dans le traitement du cancer.

SHIVA01 a été le premier essai randomisé de médecine de précision évaluant une stratégie thérapeutique basée sur le profil moléculaire de la tumeur des patients selon un algorithme de traitement prédéfini chez les patients avec un cancer réfractaire et ayant reçu plusieurs lignes de traitements.

Les données de l'essai SHIVA01 ont suggéré que cette approche semblait particulièrement pertinente dans le sous-groupe des patients ayant une altération de la voie RAF/MEK.

OBJECTIFS & MÉTHODOLOGIE

L'objectif principal de l'essai SHIVA02 est de valider les résultats prometteurs obtenus dans la voie de signalisation RAF/MEK pour les patients traités dans SHIVA01 en introduisant les améliorations suivantes :

1. Un nouveau design qui utilise le patient comme son propre contrôle,
2. Un algorithme de traitement repensé avec un focus sur la voie de signalisation RAF/MEK,
3. Des études ancillaires utilisant la cytologie et l'ADN tumoral circulant pour les analyses moléculaires.

" Enfin, SHIVA02 est un essai de médecine de précision qui constitue une source précieuse de données moléculaires prospectives et cliniquement annotées permettant l'exploration de biomarqueurs prédictifs de la réponse aux traitements ciblés. "

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

PREMIERS RÉSULTATS

Fin septembre 2018, 97 patients étaient inclus dans l'essai SHIVA02. 63 patients ont pu être analysés. Une altération moléculaire ciblable selon l'algorithme de traitement de SHIVA02 a été identifiée chez 17 patients.

Le panel "TigerDx" développé pour les analyses moléculaires de SHIVA02 est actuellement en cours de modification afin de pouvoir inclure dans notre RCP moléculaire la charge mutationnelle (tumor mutational burden (TMB), l'instabilité des microsatellites (MSI), ainsi que la signature HRD (homologous recombination deficiency).

Les premières analyses comparatives pour les altérations moléculaires identifiées entre la biopsie et la cytologie sont encourageantes et retrouvent une bonne concordance. Ceci est très intéressant puisque, chez certains patients, il n'est pas possible de faire de biopsie, mais seulement une cytologie à l'aiguille fine.

Projet MEKANOS

ÉVALUATION DE LA RÉSISTANCE MÉCANIQUE DE L'OS TUMORAL

HOSPICES CIVILES DE LYON / INSERM

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE

L'os est le 3ème site métastatique après le foie et les poumons. Les métastases osseuses sont responsables de complications sévères comme des douleurs réfractaires, des fractures pathologiques des os longs et des vertèbres, source d'impotence fonctionnelle, de chirurgie en urgence et de compression médullaire. Ces complications altèrent considérablement la qualité de vie, augmentent la mortalité et s'accompagnent d'un coût médico-économique considérable. Ces complications sont fréquentes puisqu'on estime que 50% des patients présentant des métastases osseuses auront au moins une complication osseuse au cours de l'évolution de leur cancer.

Actuellement, l'évaluation du risque fracturaire de l'os métastatique est très insuffisante malgré l'existence d'un certain nombre de scores tels que le score de Mirels pour les os longs ou le score de SINS (Spin Instability Neoplastic Score) pour le rachis. Aujourd'hui, les patients présentant une métastase osseuse à risque fracturaire bénéficient en routine d'un scanner osseux centré sur la lésion tumorale osseuse. Pour l'instant, l'évaluation demeure purement qualitative sans exploiter d'autres paramètres pourtant disponibles sur le scanner. Il est donc nécessaire de développer une évaluation plus fiable de la résistance mécanique de l'os tumoral pour guider les cliniciens lors de la prise de décision.

Hypothèse

Sur la base des connaissances disponibles dans l'Unité INSERM UMR1033 pour évaluer la résistance osseuse dans l'ostéoporose, l'équipe considère qu'il est possible d'utiliser les données des scanners quantitatifs (qCT) de routine d'évaluation de l'os tumoral pour mesurer la résistance des lésions tumorales ostéolytiques et ainsi optimiser l'évaluation du risque fracturaire des lésions ostéolytiques tumorales dues à des cancers du sein, du poumon ou à des myélomes. Nous utiliserons les localisations les plus à risque fracturaire à savoir les vertèbres et l'extrémité proximale du fémur. L'originalité du travail sera d'intégrer dans la même simulation les propriétés mécaniques du tissu osseux et celles du tissu osseux. La partie clinique de ce travail réunit un consortium français (10 centres) qui rassemble des rhumato-cancérologues, des oncologues, des radiothérapeutes et des radiologues.

OBJECTIFS

L'objectif principal de l'étude est de mesurer la résistance de l'os tumoral par simulation numérique à partir du qCT de routine de l'extrémité proximale du fémur et des vertèbres en compression axiale.

" La simulation numérique permettra d'obtenir une évaluation non invasive de la résistance mécanique globale du segment osseux tumoral et de le comparer à une pièce osseuse saine équivalente (diminution relative en pourcent pour chaque individu).

L'identification des principaux paramètres prédictifs de cette résistance mécanique pour mieux guider la décision médicale sur les scanners de routine.

La détermination du risque fracturaire des lésions osseuses tumorales sera un bénéfice majeur pour la prise en charge oncologique globale et l'amélioration de la qualité de vie des patients. "

Pr. Cyrille CONFAVREUX,
Hopitaux Hospices Civils de Lyon

Projet GNOSTIC

CANCER ET RÉSISTANCE AUX CHIMIOTHÉRAPIES

CNRS / INSTITUT DE GÉNÉTIQUE HUMAINE (IGH) / MONTPELLIER

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE, OBJECTIFS & MÉTHODOLOGIE

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. Le projet GnoStiC reconsidère les mécanismes de réparation de l'ADN en caractérisant de manière systématique les principes d'assemblage et d'action des Genomic Stress Bodies (GSBs), des structures non membranaires dont la formation permettrait de concentrer les enzymes de réparation au niveau des lésions de l'ADN. Ce projet est mené par un consortium d'experts en réplication et réparation de l'ADN, biologie des télomères, biologie structurale et inflammation.

" 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 & Angelos CONSTANTINOU
Directeur de Recherche à l'Institut de Génétique Humaine, porteur du projet GnoStiC.

RÉSULTATS

Les premiers résultats obtenus ont permis de caractériser le mécanisme d'autoassemblage des GSBs impliqués dans la signalisation des dommages de l'ADN, sous la forme de condensats biomoléculaires (Kumbhar, 2018). Ce type d'assemblage a également été mis en évidence dans le contexte du translésiosome, une structure facilitant la réplication en présence de lésions de l'ADN (Morency, manuscrit en préparation).

Le consortium a également caractérisé de nouveaux mécanismes de couplage entre réplication et expression génique, permettant une activation plus efficace de la réplication et une meilleure coordination entre réplication et maturation des ARNs en situation de stress (Moriel-Carretero 2017, Bacal 2018).

Finalement, le projet GnoStiC a permis d'identifier un nouveau mécanisme induisant la production d'interférons en réponse à un stress réplicatif via la voie cGAS-STING (Coquel, 2018), ainsi qu'un nouveau régulateur de cette voie (Guerra, soumis pour publication).

Publications récentes

1. Coquel F, Silva M-J, Técher H, Zadorozhny K, Sushma Sharma S, Nieminuszczy J, Mettling C, Dardillac E, Barthe A, Schmitz A-L, Promonet A, Cribier A, Sarrazin A, Niedzwiedz W, Lopez B, Costanzo V, Krejci L, Chabes A, Benkirane M, Lin YL* and Pasero P* (2018). **SAMHD1 acts at stalled replication forks to prevent induction of interferon.** Nature, 557, 57-61.
2. Kumbhar R., Vidal-Eychenié, S., Georgios Kontopoulos D., Larroque M., Larroque C., Basbous J, Kossida S., Ribeyre C and Constantinou A (2018). **Recruitment of ubiquitin-activating enzyme UBA1 to DNA by Poly(ADP-ribose) promotes ATR signaling.** Life Science Alliance 1, 3: e201800096.
3. Fang D, Lengronne A, Shi D, Forey R, Skrzypczak M, Ginalski K, Yan C, Wang X, Cao Q, Pasero P* and Lou H* (2017). **Dbf4 recruitment by forkhead transcription factors defines an upstream rate-limiting step in determining origin firing timing.** Gene Dev, 31, 2405-2415
4. Moriel-Carretero, M., Ovejero S., Gerus-Durand M., Vryzas D., and Constantinou A. (2017). **Fanconi anemia FANCD2 and FANCI proteins regulate the nuclear dynamics of splicing factors.** J Cell Biol, 216, 4007-4026.

Projets MI-RIOT

CELLULES LYMPHOCYTES T INNÉES ET CANCER

CENTRE D'IMMUNOLOGIE DE MARSEILLE LUMINY (CIML)

MARSEILLE IMMUNOPÔLE Inserm

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 5 ANS

CONTEXTE, OBJECTIFS & MÉTHODOLOGIE

Bien que le rôle des cellules NK dans la lutte contre les tumeurs soit largement étudié, l'implication des cellules lymphoïdes innées (ILC) NKp46+ dans la détection et l'élimination constantes des cellules néotransformées ou immunosurveillance du cancer reste à déterminer.

En effet, l'étude de ces fonctions est limitée par le manque d'outils permettant d'analyser des processus dans une phase d'évolution tels que la tumorogénèse.

Nous proposons d'utiliser des modèles uniques de souris ciblant les cellules ILC NKp46+ afin d'analyser la contribution spécifique de ces cellules dans la lutte contre le développement tumoral dans un contexte immunocompétent et de mettre en évidence les mécanismes cellulaires et moléculaires mis en œuvre. Ce travail apportera des éléments fondamentaux nécessaires à une meilleure compréhension de la biologie des ILC NKp46+

RÉSULTATS

- Mise en évidence de la contribution des ILC NKp46+ dans le développement tumoral à des doses limitantes d'induction tumorale en utilisant des modèles animaux.
- Génération d'une librairie de lignées tumorales primaires résistantes et sensibles au ILCs NKp46+
- Analyse RNAseq des lignées tumorales et des lymphocytes infiltrants.

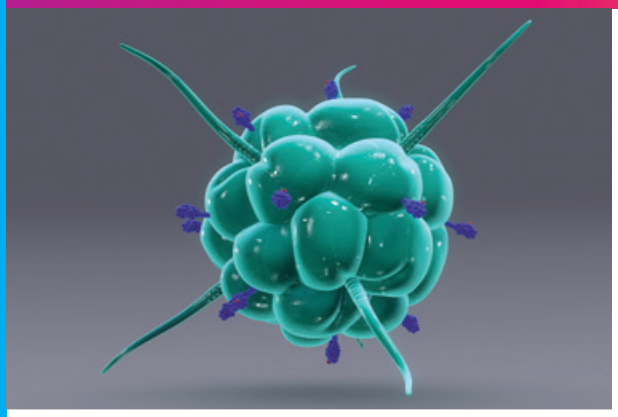
" Nous sommes particulièrement satisfaits du partenariat avec MSDAVENIR qui permet de lancer des programmes ambitieux d'immunologie fondamentale et d'analyser comment les mécanismes révélés pourraient aussi permettre de proposer des solutions thérapeutiques contre les cancers. "

Eric VIVIER

PU-PH, Centre d'Immunologie de Marseille Luminy
Assistance Publique Hopitaux de Marseille -
Marseille Immunopôle.

Publications récentes

1. Vivier E, Artis D., Colonna M., Diefenbach A., Di Santo J.P., Eberl G., Koyasu S., Locksley R.M., McKenzie A.N.J, Mebius R.E., Powrie F., Spits H. **Innate Lymphoid Cells: 10 years on.** Cell, 2018, 174:1054-1066.
2. Chiossone L., Dumas P-Y., Vienne M., Vivier E. **Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer.** Nature Reviews Immu-nology, 2018, in press.
3. Kerdiles Y.M., Almeida F., Thompson T., Chopin M., Vienne M., Brühns P., Huntington N.D., Nutt S., Raulet D.H., Belz G.T., Vivier E. **Natural Killer-like B cells display the phenotypic and functional characteristics of conventional B cells.** Immunity, 2017, 47: 199-200.



Projets MI-RIOT

CIBLAGE DES MACROPHAGES EXPRIMANT LE CD163 DANS LE CANCER DU PANCRÉAS

CENTRE D'IMMUNOLOGIE DE MARSEILLE LUMINY (CIML)

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE

Les macrophages peuplent tous les tissus humains où ils remplissent une fonction essentielle dans l'homéostasie tissulaire et l'immunité innée. Cependant, il a été démontré que l'accumulation de macrophages dans les tumeurs joue un rôle clé dans la progression maligne. Dans le cadre de ce projet, nous étudierons la fonction des macrophages associés aux tumeurs (TAM) qui expriment le récepteur charognard CD163 dans un modèle murin de cancer du pancréas. Nous étudierons le rôle des MTA exprimant le CD163 dans un modèle murin du mélanome et de l'ACPE axé sur l'oncogène cliniquement pertinent et explorerons leur potentiel comme cibles thérapeutiques. Le projet implique une collaboration entre des experts en biologie du cancer, en biologie des macrophages et en ciblage de médicaments via CD163. Nous utiliserons de nouvelles techniques de pointe, notamment des souris CD163-reporter, l'analyse de l'expression génique unicellulaire et des nanoparticules lipidiques ciblées CD163, qui fourniront des renseignements nouveaux et précieux sur le rôle des macrophages exprimant CD163 dans la progression tumorale et leur potentiel comme cibles thérapeutiques dans le cancer.

OBJECTIFS

1. Analyse transcriptomique du TAM exprimant le CD163 - identification de la cible
2. Ciblage thérapeutique des MTA CD163-positives à l'aide de nanoparticules lipidiques

PROGRÈS ACTUELS

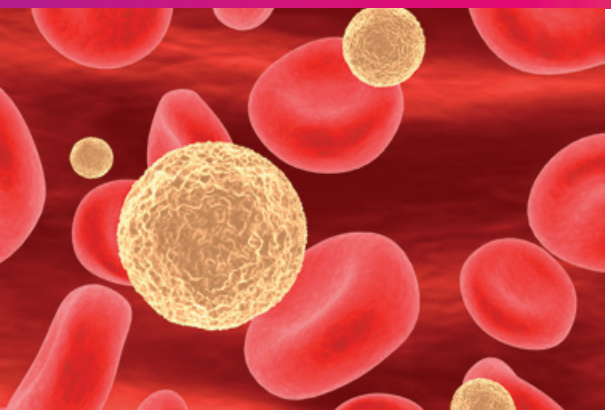
Caractérisation du TAM exprimant le CD163 dans les mélanomes orthotropes BrafV600E
En analysant le compartiment des cellules myéloïdes dans les mélanomes BrafV600E par cytométrie de flux, nous avons trouvé trois populations TAM basées sur l'expression F4/80 et CD169. Pour mieux caractériser ces différentes populations, nous avons effectué une analyse de l'expression génique à haut débit en utilisant le système fluidigm Biomark. Lors de l'analyse des données d'expression génique par regroupement hiérarchique, nous avons identifié un groupe de gènes associés principalement aux macrophages M2 dans les sous-ensembles exprimant les CD163, dont IL4ra, Mrc1, Stab1 et Slco2b1. Il est intéressant de noter que le sous-ensemble CD163hi montre une régulation générale à la hausse des gènes qui sont connus pour être associés à la survie et à l'activité des lymphocytes T CD8+, notamment Il10, Ido1 et Lgals1.

L'appauvrissement en CD163+ TAM avec des nanoparticules lipidiques ciblées favorise la régression tumorale
La déplétion spécifique de CD163+ TAM avec des nanoparticules lipidiques ciblées (a-CD163-dxrLNP) s'est accompagnée d'une réduction significative de la croissance et de la régression tumorale.

OBJECTIFS FUTURS

" Analyse transcriptomique unicellulaire de CD163+ TAM : Des protocoles pour l'isolement de CD163+ TAM par cytométrie de flux et l'analyse transcriptomique subséquente ont maintenant été établis. Pour sonder la véritable hétérogénéité au sein de CD163-expressing TAM, nous allons effectuer un séquençage de l'ARN unicellulaire (scRNA-seq). Les études de faisabilité devraient être terminées dans les six mois et l'analyse transcriptomique devrait être terminée avant la fin de l'année en cours.
Validation de la stratégie d'épuisement a-CD163-dxrLNP dans l'ACPE : Nous avons terminé une étude de traitement avec a-CD163-dxrLNP dans le modèle PDAC à oncogène décrit ci-dessus. Des expériences sont en cours pour valider l'appauvrissement spécifique du TAM CD163+ et évaluer la progression tumorale dans les tissus prélevés sur ces souris ; elles devraient être terminées au cours des prochains mois. D'autres souris de l'ACPE sont actuellement générées pour répéter ces études dans une deuxième cohorte de souris ; ces expériences devraient débuter dans six mois et se terminer avant avril 2019. "

Toby LAWRENCE - Directeur de Recherche INSERM
CIML - Equipe "Biologie de l'inflammation"



Projets MI-RIOT

CELLULES LYMPHOCYTES INNÉES & MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE

CENTRE D'IMMUNOLOGIE DE MARSEILLE LUMINY (CIML)

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 5 ANS

CONTEXTE, OBJECTIFS & MÉTHODOLOGIE

Une population de lymphocytes non-T et non-B a été identifiée ces 10 dernières années : les cellules lymphoïdes innées. Les ILC peuvent être classés en ILC cytotoxiques, représentées par les cellules NK, et en ILC auxiliaires, représentées par les sous-ensembles ILC1, ILC2 et ILC3 qui produisent des cytokines IFN-γ, type 2 et IL-17 ou IL-22, respectivement. La réaction du greffon contre l'hôte (GvH) et le déficit immunitaire inhérent à la cinétique de reconstitution sont deux complications immunologiques majeures de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et représentent la principale cause de mortalité et de morbidité post-transplantation. Actuellement, il n'existe aucun moyen de prédire efficacement l'occurrence de la GvH après une transplantation de CSH. Les résultats préliminaires suggèrent que certaines sous-populations d'ILC pourraient être associées à un risque réduit de GvH.

Nous proposons donc d'analyser la cinétique de la reconstitution des ILC après une greffe de moelle osseuse (BM) et l'association potentielle avec des événements cliniques tels que la GvH dans :

- Une étude rétrospective longitudinale comprenant 50 patients pédiatriques et 100 patients adultes du projet Cryostem.
- Une étude prospective sur des patients greffés dans l'Unité d'hématologie et d'oncologie pédiatriques de Marseille.

Ces travaux pourraient permettre de moduler le traitement préventif chez les patients présentant un risque élevé de GvH. De plus, ces sous-populations d'ILC pourraient être de bons candidats pour une approche de thérapie cellulaire autologue après une expansion in vitro.

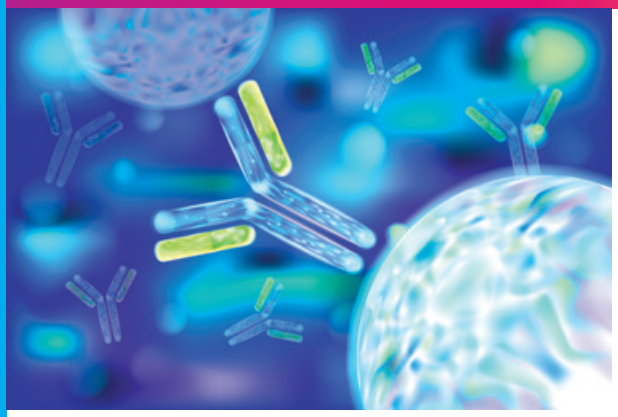
Publications récentes

1. Crinier A et al. **Definition of Natural Killer cell heterogeneity in human and mouse by high-throughput single-cell RNA sequencing.** Immunity. 2018 (in press).
2. Boutboul D et al. **Dominant negative IKZF1 mutations cause a novel combined immunodeficiency.** J Clin Invest. 2018. https://doi.org/10.1172/JCI98164.
3. Vély F et al. **Combined immunodeficiency in patients with trichohepatoenteric syndrome.** Front. Immunol. 2018, https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01036.
4. Ebbo M et al. **Innate Lymphoid Cells: major players in inflammatory diseases.** Nat Rev Immunol. 2017, 17(11):665-678.
5. Cottineau J, et al. **Inherited GINS1 deficiency: growth retardation, chronic neutropenia, and NK cell deficiency.** J Clin Invest. 2017, 127(5):1991-2006.
6. Grados A, et al. **T Cell Polarization Toward Th2/Tfh2 and Th17/Tfh17 in Patients with IgG4-Related Disease.** Front. Immunol. 2017 8:235. doi: 10.3389/mmu.2017.00235.
7. Vély F, et al. **Evidence of innate lymphoid cell redundancy in humans.** Nature Immunol. 2016, 17(11):1291-9.

RÉSULTATS

- ***On observe une lymphopénie ILC importante chez ces patients avant le conditionnement pour la greffe liée à des traitements tels que de la chimiothérapie***
- ***La reconstitution post-greffe des ILC auxiliaires est lente (environ 12 mois). Cette cinétique de reconstitution se calque sur celle des lymphocytes T et pas sur celle des ILC cytotoxiques que sont les cellules NK.***
- ***Dans les sous-populations d'ILC, les ILC2 sont toujours en nombre réduit à 12 mois alors que les ILC1 et ILC3 sont à des taux normaux.***
- ***La reconstitution des ILC circulantes ne nécessite qu'un très faible taux de CD34+ dans le greffon.***
- ***La reconstitution des ILC circulantes est trop tardive pour servir de marqueur prédictif de survenue de GVH aiguë***
- ***Néanmoins il y a clairement moins d'ILC2 et d'ILC3 activées chez les patients qui développent une GVH aiguë.***
- ***Il va être intéressant d'analyser si la reconstitution de ces sous-populations dans les 2 premiers mois après la greffe peut prédire la survenue d'une GVH chronique.***

Frédéric VÉLY
Marseille Immunopôle. Service d'immunologie - UF Déficits Immunitaires -AP-HM Equipe "Innate Lymphoid cells" - CIML



Projets MI-RIOT

CD146 SOLUBLE, OUTILS DIAGNOSTICS & CIBLES THÉRAPEUTIQUES

CENTRE CARDIOVASCULAIRE ET NUTRITION / INSERM / MARSEILLE

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 5 ANS

CONTEXTE

CD146 est une glycoprotéine membranaire néo-exprimée sur de nombreuses tumeurs où elle constitue un facteur de mauvais pronostic. Nous avons identifié CD146 soluble (CD146s) en tant que nouveau facteur de croissance généré par le clivage de la forme membranaire et sécrété en abondance par les tumeurs exprimant CD146. Ce facteur exerce à la fois des effets autocrines sur les cellules cancéreuses et des effets paracrines sur les cellules endothéliales et immunitaires, favorisant l'angiogenèse et la croissance tumorales. Nous avons généré des anticorps de rat bloquants anti-CD146s capables de réduire le développement de tumeurs CD146 positives xénogreffées chez la souris nude. Notre objectif est de faire de CD146s un outil diagnostique et une cible thérapeutique chez les patients porteurs de tumeurs CD146 positives dans le contexte d'une médecine de précision.

RÉSULTATS

CD146s est une molécule clé dans la résistance aux traitements anti-angiogéniques actuels.

L'élaboration d'un réseau vasculaire anormal est un phénomène clé pour le développement de la tumeur. Cette découverte a conduit à la mise au point de traitements ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ou ses récepteurs. Cependant, après quelques années d'utilisation de ces thérapies, les résultats sont très décevants en raison du développement d'une résistance aux traitements anti-angiogéniques chez de nombreux patients. Ainsi, nous avons émis l'hypothèse que la surexpression de facteurs pro-angiogéniques redondants est la cause de la récurrence de la tumeur et nous proposons que CD146s constitue l'un de ces facteurs.

Nous avons analysé la progression de CD146s dans le plasma de patients atteints d'un carcinome à cellules rénales (RCC) traités avec la molécule anti-angiogénique sunitinib. Les résultats montrent que les patients avec une augmentation de CD146s> 120% après le traitement au sunitinib ont présenté un taux de survie inférieur à celui des patients avec une augmentation <120% ou des patients avec une diminution de CD146s. Nous avons également caractérisé les mécanismes moléculaires. Les cellules RCC786 résistantes au sunitinib sont capables de sécréter une quantité importante de CD146s, contrairement aux cellules RCC786 qui ne sont pas résistantes. C'est la première démonstration que des cellules cancéreuses résistantes au sunitinib pourraient échapper aux traitements anti-angiogéniques en sécrétant du CD146s.

" CD146 soluble apparaît de plus en plus comme un nouveau facteur majeur impliqué dans le développement de nombreuses tumeurs."

Marcel BLOT-CHABAUD
Centre Cardiovasculaire et Nutrition; INSERM UMR-S 1263 - INRA-Aix-Marseille University - Marseille

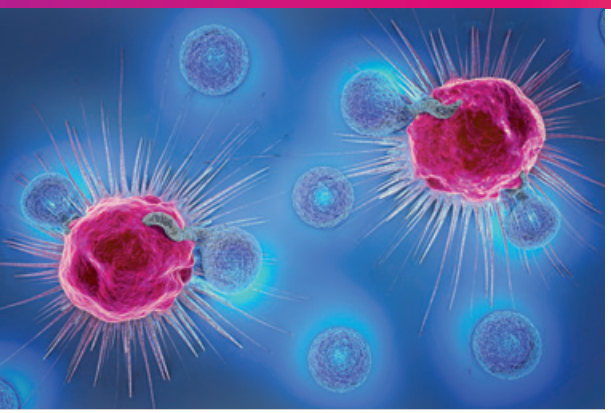
Développement de CD146s en tant que radiotraceur pour des tests compagnons.

Nous prévoyons de développer CD146s en tant que nouveau biomarqueur de tumeurs CD146 positives pour des utilisations diagnostiques.

À cette fin, des molécules CD146s conjuguées au NODAGA ont été synthétisées et radiomarquées avec du gallium-68. De l'imagerie de micro-PET/CT a été réalisée avec ce 68Ga-CD146s sur différentes souris xénogreffées avec des cellules cancéreuses. Les résultats montrent qu'il est possible de détecter des tumeurs CD146 positives par micro-PET en utilisant cette molécule.

Publications

1. **Soluble CD146 is a predictive marker of pejorative evolution and of sunitinib efficacy in clear cell renal cell carcinoma.** M. Dufies, M. Nollet, D. Ambrosetti, J. Viotti, D. Borchiellini, J. Parola, D. Helley-Russick, A. Ravaud, JC Bernhard, N. Bardin, F. Dignat-George, N. Rioux-Leclercq, S. Oudard, S. Negrier, JM Ferrero, E. Chamorey, G. Pagès* and M. Blot-Chabaud*. Theranostics ; 2018 ; 8(9):2447-2458.
2. **Early prediction of revascularization by angiomotin targeting positron emission tomography.** A. Moyon, P. Garrigue, L. Balasse, S. Fernandez, P. Brige, M. Nollet, G. Hache, M. Blot-Chabaud, F. Dignat-George, B. Guillet. Theranostics ; sous presse.
3. **Methods and kits for predicting the sensitivity of a subject.** Patent N° EP 17305972. Inventors: M. Dufies, N. Bardin, F. Dignat-George, G. Pagès, M. Blot-Chabaud
4. **Radiolabeled soluble CD146, preparation and uses thereof.** Patent N° 17305198.8-1453. Inventors: B. Guillet, M. Blot-Chabaud, F. Dignat-George, P. Garrigue, J. Stalin, A Moyon.



VOIES DE SIGNALISATION SUPPRESSIVE DE L'IMMUNITÉ ANTI-TUMORALE

CENTRE D'IMMUNOPHÉNOMIQUE (AMU-INSERM-CNRS) / MARSEILLE

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 6 ANS

CONTEXTE, OBJECTIFS & MÉTHODOLOGIE

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 qui est appelée PD1 et est exprimée à la surface des lymphocytes T infiltrant les tumeurs et capable de freiner leur action bénéfique.

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

Le projet que nous développons en collaboration avec le laboratoire de R. Aebersold (Institute of Molecular Systems Biology, ETH, Zurich, Switzerland) utilise des méthodes avancées de génomique fonctionnelle et de spectrométrie de masse (SWATH (sequential window acquisition of all theoretical fragment ion spectra)-MS) afin de caractériser les composants moléculaires utilisés par la molécule PD1 pour délivrer des signaux intracellulaires prévenant l'action des lymphocytes T anti-tumoraux.

RÉSULTATS

Au cours de la première année du projet, nous avons d'abord développé une approche combinant des souris dont le génome a été édité de façon à rendre une espèce moléculaire donnée exprimée dans des lymphocytes T primaires analysable par purification d'affinité et SWATH-MS afin de résoudre de manière résolue dans le temps la dynamique des interactions protéine-protéine qu'elle entretient.

Les résultats correspondant à ce "pipeline technologique" innovant ont fait l'objet d'une publication en 2017 (Caron et al., 2017), et sont en cours d'application aux molécules PD-1 et BTLA.

Nous désirons en particulier démontrer que notre approche au niveau systémique permettra de décider si le ciblage thérapeutique d'une combinaison donnée de coinhibiteurs (PD-1 et BTLA dans le cas présent) doit être préféré à un autre. Notre méthode étant générique nous allons l'appliquer à l'analyse du mode d'action de l'ensemble des molécules coinhibitrices présentes à la surface des lymphocytes T afin de créer une base de données permettant de rationaliser l'utilisation thérapeutique des molécules coinhibitrices sur la base de leur mode d'action.

Publications

Caron, E., Roncagalli, R., Hase, T., Wolski, W.E., Choi, M., Menoita, M.G., Durand, S., Garcia-Blesa, A., Fierro-Monti, I., Sajic, T., et al. (2017). **Precise Temporal Profiling of Signaling Complexes in Primary Cells Using SWATH Mass Spectrometry.** Cell Rep 18, 3219-3226.

" À 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 avancés de la génétique fonctionnelle et de la protéomique. "

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

Projet ERICAN

REPROGRAMMATION EPIGÉNÉTIQUE DE LA PLASTICITÉ CELLULAIRE & DE LA RÉSILIENCE DES CANCERS

INSERM / CRC LYON / IAB GRENOBLE

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 4 ANS

CONTEXTE

Le cancer est caractérisé par le développement incontrôlé de cellules qui se comportent de manière anormale. Ce sont des écosystèmes hautement adaptatifs qui reposent sur des interactions complexes entre les cellules cancéreuses et leur environnement. Cette capacité d'adaptation est la principale cause d'échec des traitements actuels.

Le but d'ERiCAN est d'élucider les mécanismes dynamiques impliqués dans ces interactions pour offrir de nouvelles perspectives afin de prévenir ou bloquer le développement de la « résilience thérapeutique ».

ERiCAN est un projet conjoint des deux plus grands centres de recherche en cancérologie de la région Auvergne-Rhône-Alpes : le Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL, Lyon) et l'Institut pour l'Avancée des Biosciences (IAB, Grenoble). Regroupant un ensemble de plus de 700 collaborateurs, dont environ 240 chercheurs, ces centres déploient une offre de recherche intégrée couvrant toutes les échelles du vivant, de la molécule à la personne, et intégrant la recherche fondamentale, translationnelle, clinique et l'innovation.

OBJECTIFS

- Comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires qui caractérisent les écosystèmes tumoraux les plus résilients.
- Identifier les marqueurs de l'écosystème tumoral impliqués dans la résilience.
- Proposer des approches innovantes pour contrecarrer la résilience.

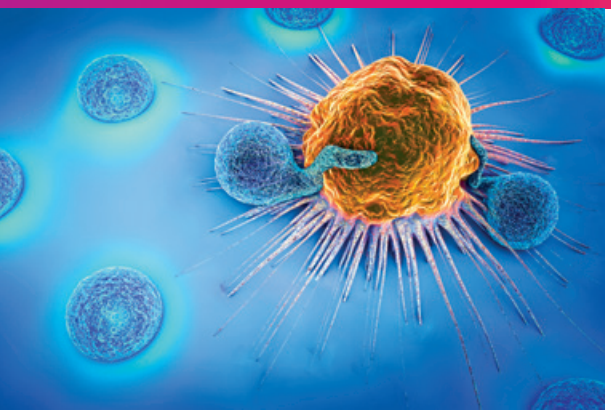
RÉSULTATS ATTENDUS

ERiCAN développera des systèmes expérimentaux complexes permettant de modéliser l'écosystème tumoral dans sa progression vers la résilience thérapeutique.

La caractérisation des mécanismes engendrant la résistance aux traitements et la rechute permettra d'identifier des marqueurs de prédisposition à la réponse aux traitements pour éviter la résistance et développer des stratégies thérapeutiques innovantes pour limiter la résilience thérapeutique améliorant l'efficacité des traitements.

" Grâce au soutien de MSDAVENIR et avec le concours du Cancéropôle Lyon Auvergne-Rhône-Alpes (CLARA), le CRCL et l'IAB unissent aujourd'hui leurs forces pour aborder de façon multidisciplinaire et globale la question de la résistance et de la rechute. Notre volonté de nous unir face à cet immense défi sociétal traduit l'engagement d'une grande communauté de chercheurs, médecins, personnels techniques et étudiants, au service des patients et de leurs proches. "

Prs Pierre HAINAUT et Alain PUISIEUX,
Coordinateurs du projet ERiCAN.



Projet IDEATION

CANCERS & IMMUNODÉPRESSION

SORBONNE UNIVERSITÉ / FONDATION SORBONNE UNIVERSITÉ / AP-HP / INSERM

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.

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

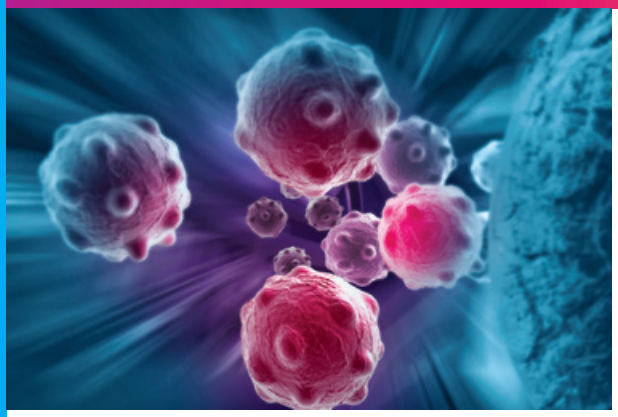
Pr Jean-Philippe SPANO, Pr Brigitte AUTRAN
Porteurs du projet IDeATIon

- 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 autorisant 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.

AVANCEMENT DU PROJET

35 patients ont été inclus dans l'étude rétrospective et les analyses ont débuté.

Un article est en cours de publication "Prognostic impact of mutational signatures in lower-grade gliomas" par l'équipe de Neuro-Oncologie de la Pitié-Salpêtrière impliquée dans le projet IDeATIon.



Projet HEART

TUMEURS RARES ET MÉDECINE PERSONNALISÉE

INSTITUT BERGONIÉ

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 5 ANS

CONTEXTE

Les cancers rares appartiennent au groupe des maladies rares, habituellement définies comme des maladies avec une fréquence de moins de 50/100,000.

Même quand ces tumeurs sont définies d'une manière plus conservatrice, en prenant en compte quelques particularités (par exemple en choisissant des cancers avec une incidence autour ou inférieure à 5/100,000/année), les cancers rares représentent environ 20% de tous les cas de néoplasies malignes.

La survie des patients avec des cancers rares est significativement plus mauvaise que celle de patients avec des cancers plus fréquents.

OBJECTIFS

Évaluer la proportion de patients avec une tumeur rare à un stade avancé présentant au moins une altération génomique ciblée, telle que définie dans le protocole de l'étude.

DESIGN DU PROJET

- HEART est une étude multicentrique conçue pour identifier des altérations moléculaires actionnables dans les cancers rares à un stade avancé.

- Sera réalisé dans cette étude un séquençage à haut débit nouvelle génération.

Les Patients inclus dans le projet HEART, chez qui une modification génomique ciblée aura été identifiée, pourront par la suite être inclus dans un essai clinique, évaluant l'intérêt d'une thérapie ciblée.

Les données génétiques et cliniques seront intégrées dans une base de données spécifique permettant de rechercher et d'établir une corrélation entre les données cliniques avec le profil génétique.

RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

Au moment de la rédaction de ce document (30 Août 2018), 235 patients ont été inclus dans l'étude.

- Une altération génétique actionnable a été identifié chez 163 patients (69%).
- 59 patients (25%) ont reçu une thérapie correspondant à cette altération.

" Grâce au soutien de la fondation MSDAVENIR, HEART est le 1er projet de médecine personnalisée dédiée aux patients atteints de tumeurs rares. "

Pr Antoine ITALIANO
INSTITUT BERGONIE, Bordeaux

Projet THRusT

CANCER COLORECTAL, ÉVOLUTION DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ CLONALE, TEST SANGUIN

INSERM / IRCM

Inserm

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 2 ANS

CONTEXTE

Le cancer colorectal est une tumeur maligne de la muqueuse du côlon ou du rectum. Entre 60 et 80 % des cancers colorectaux (CCR) se développent à partir d'une tumeur bénigne. Le risque de transformation de la tumeur bénigne en cancer (adénocarcinome) varie en fonction de la taille et de la composition des cellules qui peuvent présenter une grande hétérogénéité spatio-temporelle. Suite à la résection de la tumeur primaire (chirurgie), 30 à 50% des patients récidivent dans les cinq ans. Il est donc crucial de pouvoir détecter précocément et précisément la maladie minimale résiduelle (MMR) pour permettre un suivi efficace du patient et prévenir la dissémination de métastases. Ceci ne peut se faire qu'à condition de caractériser moléculairement la tumeur d'origine, et donc d'évaluer son hétérogénéité clonale afin de pouvoir suivre correctement ses éventuelles résurgences. Cependant, en raison des limites des biopsies tissulaires, il n'existe actuellement aucun moyen efficace d'évaluer l'évolution moléculaire de la maladie globale au cours de la thérapie. Par conséquent, il est nécessaire de pouvoir disposer d'un test sanguin pour améliorer le confort du patient.

En effet, les cellules tumorales libèrent de l'ADN dans la circulation sanguine, qui peut ensuite être analysé à partir d'une simple prise de sang pour surveiller l'apparition au cours du traitement de multiples clones de résistance (1,2). Les « biopsies liquides » et plus particulièrement l'ADN tumoral circulant (ADNtc) pourrait donc permettre de capturer la complexité de l'hétérogénéité tumorale tout en minimisant les risques et les coûts associés aux patients. Ceci suppose de disposer de tests diagnostiques très performants et d'une grande sensibilité et spécificité. Les tests moléculaires Intplex® mis au point par l'équipe permettront de réaliser ces analyses de suivi longitudinal personnalisé dans le cadre du projet THRuST. En effet, la première validation clinique de l'analyse de l'ADNtc en oncologie a été rapportée par notre équipe et était basée sur la détection par Intplex® des mutations KRAS et BRAF dans le tissu tumoral apparié et le plasma chez les patients CCR (1). IntPlex® est la première méthode multimarqueur unique à analyser l'ADNct. Il bénéficie déjà de 8 ans de développement et de tests, et est renforcé par une récente étude médico-économique démontrant sa faisabilité chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique (mCRC) dans un contexte clinique. En plus de la détermination qualitative de la présence de mutations ponctuelles, quatre autres paramètres quantitatifs (détermination de la concentration totale et mutante de l'ADNct, de la charge de mutation et d'un indice de fragmentation) ont été validés cliniquement (3,4). Ils ont montré une grande valeur pronostique dans une cohorte de patients mCRC, élargissant la portée de l'utilisation de l'ADNct comme outil de diagnostic (5).

OBJECTIFS

Ce projet, soutenu par l'union européenne (appel à projet ERA-NET TRANSCAN-2), regroupe au niveau européen 5 partenaires : l'IRCM (Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier), le VHIO (Valle de Hebrón Instituto de Oncología, Barcelone), l'IRCCS (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Turin), l'ICM (Institut de Cancérologie de Montpellier) et l'ICO (Institut Catala d'Oncologia, Barcelone). Des patients souffrant de CRC au stade III (non métastatique) seront recrutés dans les différents centres cliniques (ICM, IRCC, VHIO, ICO) et suivis sur une période minimale de 3 ans. Après chirurgie et résection de la tumeur primaire, celle-ci sera analysée afin de déterminer les différentes populations clonales qui la composent (par recherche des mutations caractéristiques du CCR et séquençage NGS). Chaque tumeur de chaque patient sera ainsi caractérisée, étiquetée de façon moléculaire. Cette identification tumorale pourra alors être suivie au niveau sanguin par la technique IntPlex®, plus adaptée à une étude longitudinale à partir de prélèvements sanguins. Portant sur près de 450 patients, cette étude permettra d'évaluer la puissance diagnostique, voire pronostique, de la technique IntPlex® dans le cadre de la détection de la MMR, par détection d'une signature moléculaire personnalisée adaptée au patient.

RÉSULTATS

Cette étude longitudinale novatrice donnera un aperçu des changements de mutations somatiques qui conduisent à la progression de la tumeur et à l'évolution de l'hétérogénéité intra- et inter-tumorale. Le suivi de la dynamique temporelle et les variations de fréquence des mutations liées au cancer permettront de concevoir des tests diagnostiques précis pour adapter le traitement ciblé à chaque patient spécifique. Notre approche constituera une preuve de concept sur la possibilité de récupérer des informations quantitatives et qualitatives sur la progression du cancer et l'expansion clonale avec un dosage peu invasif, rapide et rentable qui pourrait être applicable dans les diagnostics standards.
Bien que les méthodologies soient déjà cliniquement validées, ce projet est très novateur et stimulant, et permettrait d'ouvrir la voie à la véritable médecine personnalisée pour les patients CCR ainsi que pour les patients ayant d'autres stades ou d'autres cancers.

Publications récentes

1. Thierry et al. **Clinical validation of the detection of KRAS and BRAF mutations from circulating tumor DNA.** Nature Medicine. 2014 (20).
2. Di Nicolantonio et al. **Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer.** Journal of clinical oncology. 2008 (26).
3. Mouliere et al. **Multi-marker analysis of circulating cell-free DNA toward personalized medicine for colorectal cancer.** Molecular oncology. 2014 (8).
4. Mouliere et al. **Circulating Cell-Free DNA from Colorectal Cancer Patients May Reveal High KRAS or BRAF Mutation Load.** Transl Oncol. 2013 (6).
5. El Messaoudi et al. **Circulating DNA as a Strong Multimarker Prognostic Tool for Metastatic Colorectal Cancer Patient Management Care.** Clin Cancer Res. 2016 (22).

Projet MiTest

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

INSERM / IRCM

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 2 ANS

CONTEXTE

La progression du cancer à des stades tardifs sans l'apparition de symptômes est l'une des raisons majeurs pour lesquelles il figure parmi les principales causes de décès dans le monde. Par conséquent, un diagnostic précoce, avant qu'une personne ne 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 efficaces 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. Ces premières données nous ont permis de déposer une demande de brevet (EP14 306 666.0, 20 octobre 2014).

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

Actuellement, près de 1500 patients atteints de cancer et 280 individus sains ont été testés par notre test. Différents cancers étudiés selon leur type : colorectal (n=750), sein (n=125), prostate (n=85), poumons (n=125), foie (n=85), pancréas (n=210), ovaire (n=56), mélanome (n=60) et selon leur stade (I-IV). Pour l'instant, les résultats initiaux confortent ceux obtenus précédemment, confirmant le potentiel de cette approche. Jusqu'à présent, aucun autre biomarqueur n'a montré de performances équivalentes.

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 future d'essais cliniques à très grande échelle pour la prévention à la fois de tous ou bien de différents types de cancers.

Publications récentes

1. Thierry AR. **A Step Closer to Cancer Screening by Blood Test.** Clin Chem. 64(10):1420-1422 (2018).
2. 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).
3. 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.
4. 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).

" 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

Projet DI-A-GNOSE

L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE APPLIQUÉE AU DIAGNOSTIC DES CANCERS RARES ET COMPLEXES CHEZ L'HOMME : UNE ÉTUDE DE PREUVE DE CONCEPT

CENTRE LÉON BÉRARD, LYON / OWKIN, PARIS

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 4 ANS

CONTEXTE

Le diagnostic des cancers rares demeure difficile avec 30% d'inexactitudes diagnostiques lorsque la première lecture anatomopathologique est exécutée par des centres non experts. Les biomarqueurs pronostiques et prédictifs de ces cancers évoluent rapidement grâce à l'intégration progressive des profils biomoléculaires et immunologiques.

L'utilisation de l'intelligence artificielle (IA) pour améliorer les stratégies de diagnostic se développe rapidement et pourrait faciliter l'établissement des diagnostics histologiques complexes, notamment sur les cancers rares, tout en permettant d'identifier de nouveaux outils pronostiques ou prédictifs.

Un partenariat a été mis en place depuis 2017 entre la start-up Owkin et le Centre Léon Bérard (CLB) dans le but d'élaborer de nouveaux outils issus de l'IA afin de mieux classer et pronostiquer les tumeurs solides chez l'homme.

Di-A-GNOSE est ainsi un projet de recherche visant à établir de nouveaux outils diagnostiques issus de l'IA :

1• Pour améliorer l'exactitude des diagnostics dans les histologies rares et complexes des cancers : il s'agit ici de remplacer, améliorer et compléter les outils histologiques, moléculaires et immunologiques existants.

2• Pour prédire la réponse au traitement dans 2 modèles de cancers rares pour lesquels le CLB une grande expertise : les mésothéliomes et les sarcomes.

OBJECTIFS

Les objectifs du projet DI-A-GNOSE sont ainsi de définir les nouveaux outils algorithmiques, diagnostiques, pronostiques et prédictifs, modifiant les standards de pratique clinique.

Nous voulons :

1• Améliorer la reproductibilité du diagnostic pour les cas difficiles, en prenant les mésothéliomes malins (MM) et les sarcomes comme modèles.

2• Identifier avec ces technologies basées sur l'IA de nouvelles entités nosologiques au sein de ces cancers (MM, sarcomes) afin d'affiner les classifications nosologiques, en complément et au-delà de la caractérisation moléculaire et du phénotype immunitaire.

3• Identifier avec ces outils d'IA de nouveaux biomarqueurs/ prédicteurs pour la réponse et la survie après chimiothérapie, radiothérapie, thérapeutique ciblée et immunothérapie.

4• Diffuser ces outils dans la communauté des centres de référence des cancers rares et au-delà et fournir un soutien aux centres et pays ne possédant pas cette expertise. Le réseau européen de référence des cancers rares solides de l'adulte EURACAN (ern-euracan.org) sera utilisé à cette fin.

RÉSULTATS ATTENDUS

" Le projet DI-A-GNOSE permettra de créer de nouveaux outils d'intelligence artificielle, permettant d'améliorer la qualité de la prise en charge et la sélection des traitements pour ces patients porteurs de cancers rares, sarcomes et mésothéliomes, afin d'améliorer leur prise en charge clinique. Ces nouveaux outils permettront de faciliter le diagnostic et sa reproductibilité dans ces histologies complexes, d'identifier de nouvelles entités nosologiques et pronostiques, afin de compléter et d'affiner les classifications nosologiques moléculaires et immunologiques.

Ces outils ont l'ambition d'être de nouveaux biomarqueurs / prédicteurs utilisés en routine dans la réponse et la survie après chimiothérapie, radiothérapie, thérapeutique ciblée et immunothérapie. Ces outils seront diffusés au niveau du réseau européen d'excellence (European Reference Network-ERN) EURACAN piloté par le Centre Léon Bérard, au service des centres experts des autres pays de l'Union Européenne, et à plus long terme à des partenaires sur d'autres continents. "

Pr. Jean-Yves BLAY
Centre Léon Bérard

Gilles WAINRIB
Dirigeant OWKIN

Projet IMMANENCE

COMPLEXITÉ DU CONTEXTE IMMUNITAIRE DES CANCERS ORL

CENTRE DE RECHERCHES EN CANCÉROLOGIE DE TOULOUSE
& INSTITUT UNIVERSITAIRE DU CANCER DE TOULOUSE - ONCOPOLE

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 4 ANS

CONTEXTE

Six cent mille patients dans le monde et 19'000 en France sont diagnostiqués chaque année avec un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (cancer ORL).

La majorité des patients présentent une maladie localement avancée au diagnostic, et plus de 50% récidiveront dans les 3 ans. Pour ceux qui connaissent une progression dans les 6 mois après traitement par chimiothérapie à base de sels de platine de la maladie primaire ou de la récidive, la survie médiane ne dépasse pas 6 mois.

L'immunothérapie par anticorps anti-PD-1 pour le traitement des cancers ORL réfractaires au platine a montré une prolongation de la survie globale dans les essais cliniques conduisant à l'intégration de l'immunothérapie dans l'arsenal thérapeutique contre les cancers ORL. Malgré cette avancée majeure, la proportion de patients qui ne bénéficient pas de ces thérapies reste plus élevée que celle des patients répondeurs. Les mécanismes de résistance des cancers ORL à l'immunothérapie par inhibition des points de contrôle immunitaire (ICB, immune checkpoint blockade) restent inconnus et doivent être explorés afin de concevoir des combinaisons thérapeutiques conduisant à l'augmentation des taux de réponse.

OBJECTIFS

La mise en évidence des mécanismes de résistance des cancers ORL aux ICB ainsi des biomarqueurs prédictifs de la réponse est un objectif majeur de notre projet. Les cancers ORL ayant deux étiologies distinctes, l'intoxication tabac/alcool et l'infection HPV, les mécanismes de résistance spécifiques de chaque sous-groupe seront étudiés.

Les objectifs spécifiques de notre projet sont :

1. L'analyse personnalisée de la réponse lymphocytaire T spécifique de l'ensemble des antigènes exprimés par la tumeur de chaque patient (antigénome) et de son lien à la réponse aux ICB et à la survie des patients. Cet objectif est basé sur le postulat que la réponse immunitaire anti-tumorale préexistante chez le patient conditionne la réponse aux ICB ;
2. L'étude des points de contrôle immunitaire, au delà de l'axe PD-1/PD-L1, qui régulent la réponse immunitaire adaptative au site tumoral.

L'étude sera réalisée sur des échantillons biologiques provenant de deux populations de patients :

1. Les patients vus au diagnostic avant tout traitement : ces analyses permettront d'évaluer le paysage immunitaire tel qu'instauré par la tumeur avant sa modulation par toute intervention thérapeutique ;
2. Les patients recevant des ICB, souvent lors d'une deuxième (ou plus) ligne de thérapie : spécifiquement, les patients recevant des ICB ciblant la voie PD-1/PD-L1 seront inclus dans le but d'identifier les mécanismes de résistance des tumeurs HPV+ et HPV- au traitement.

RÉSULTATS ATTENDUS

Le projet sera réalisé dans une cohorte suffisamment large de patients permettant de déterminer le type de réponses immunitaires préexistantes et les catégories d'antigènes tumoraux associés au rejet tumoral induit par les ICB. Ces résultats permettront de sélectionner les catégories d'antigènes à cibler et les formulations vaccinales à privilégier dans de futurs essais cliniques de vaccination combinée aux ICB et qui ont un potentiel fort d'augmenter le nombre de patients répondeurs aux immunothérapies. De plus, l'étude des points de contrôle immunitaire au site tumoral fournira une base rationnelle pour l'utilisation de combinaisons d'ICB ciblant d'autres points de contrôle que l'axe PD-1/PD-L1.

" Avec le concours de MSDAVENIR nous démarrons une exploration approfondie et à large échelle des mécanismes de résistance des cancers ORL aux immunothérapies actuelles qui mènera au développement de combinaisons thérapeutiques nouvelles pouvant augmenter la réponse clinique à l'immunothérapie. "

Pr. Maha AYYOUB & Pr. Jean-Pierre DELORD
Centre de recherche en cancérologie de Toulouse
& Institut universitaire du cancer de Toulouse - Oncopole

Projet GENE-IGH

CONTRÔLE GÉNÉTIQUE ET EPIGÉNÉTIQUE DE LA STABILITÉ DU GÉNOME

CNRS / INSTITUT DE GENETIQUE HUMAINE (IGH) / MONTPELLIER

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

CONTEXTE

Au cours de chaque division cellulaire, depuis la formation et fécondation de l'ovocyte jusqu'aux 40 000 milliards de cellules du corps humain, la transmission de l'information contenue dans les chromosomes est le processus fondamental du développement des organismes multicellulaires. Durant la vie adulte, la division cellulaire est également au cœur du renouvellement cellulaire dans nos tissus et de la formation des gamètes.

A chaque division, la réplication de l'ADN doit permettre la transmission sans erreur non seulement du programme génétique de l'ADN, mais aussi du programme épigénétique qui module l'expression de nos gènes selon le type de cellule. Des erreurs dans ces programmes sont responsables du vieillissement et de l'évolution vers le cancer.

OBJECTIFS

- Déterminer la fonction des motifs génétiques et marques épigénétiques permettant le démarrage de la réplication.
- Déterminer le rôle de protéines impliquées dans la réplication dans l'organisation des chromosomes et dans les cancers.
- Déterminer l'organisation chromosomique permettant la recombinaison méiotique.
- Analyser les mécanismes moléculaires à la base de l'héritage épigénétique transgénérationnel et leur rôle dans le développement et les cancers.

RÉSULTATS ATTENDUS

Le projet GENE-IGH permettra de comprendre comment l'altération du programme de réplication peut induire l'évolution vers un vieillissement cellulaire et le cancer.

Il mettra en lumière la façon dont ce programme s'intègre dans la structure tridimensionnelle des chromosomes, ainsi que le rôle des marques épigénétiques dans cette régulation. Et il déterminera enfin comment la recombinaison méiotique est intégrée à l'organisation des chromosomes et à ses marques épigénétiques.

" Le vieillissement et nombre des pathologies qui lui sont associées dont le cancer constituent une maladie de notre ADN. Celui-ci doit en effet être reproduit à l'identique à chacune des milliards de milliards de divisions de nos cellules au cours de notre vie. Mais les erreurs s'accumulent inévitablement au fil de ces divisions, avec pour conséquence une altération de notre programme génétique. Nos cellules accumulent également des modifications épigénétiques qui modulent les fonctions de notre ADN et peuvent influencer le développement d'un cancer. Notre projet se situe donc au cœur de ces fonctions et proposera de nouvelles cibles d'action thérapeutique, ainsi que de nouveaux marqueurs des maladies de notre génome. "

Dr Marcel MECHALI

Directeur de Recherche CNRS à l'Institut de Génétique Humaine,
Membre de l'Académie des Sciences,
Porteur du projet GENE-IGH.

Projet RÉPIT

ÉVALUATION DE L'OFFRE DE RÉPIT AUX AIDANTS

FONDATION FRANCE RÉPIT

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 4 ANS

CONTEXTE

En France, 11 millions de personnes déclarent aider un proche dépendant. Si cette expérience peut être une source de satisfaction, elle engendre souvent des effets délétères sur toutes les dimensions de la vie de l'aidant.

La Fondation France Répit œuvre au bénéfice de tous les aidants. Elle déploie actuellement, à Lyon, un concept innovant et pilote de plateforme coordonnée de services : la Métropole Aidante.

OBJECTIFS

Dans ce contexte, notre programme de recherche se décline autour de 2 orientations prioritaires :

- Développer des instruments d'aide à la décision visant à évaluer la situation, les besoins et orienter les aidants vers les dispositifs les plus adaptés ;
- Evaluer les impacts de cette nouvelle forme d'accompagnement, notamment sur la qualité de vie des bénéficiaires, leur santé, les comptes sociaux, etc.

MÉTHODE

Notre équipe de recherche regroupe des expertises variées : professionnels de santé et du médico-social, santé publique, sciences humaines et sociales, économie de la santé, ingénierie des systèmes de santé, etc. Nous menons des recherches participatives auprès des aidants et des acteurs de leur accompagnement : études qualitatives, quantitatives, modélisation par le biais de systèmes dits « auto-apprenants ».

RÉSULTATS

Les études menées à aujourd'hui, grâce au soutien du fonds MSDAVENIR, nous ont permis de mieux appréhender la diversité et les déterminants des situations d'aide, la définition du concept et les facteurs de risque associés aux états d'épuisement, desquels nous avons notamment élaboré un modèle prédictif, les attentes et les besoins des aidants.

" Le développement de solutions de répit adaptées aux aidants est un enjeu sociétal majeur ; à ce titre, l'évaluation de l'efficience de ces dispositifs au sein de programmes de recherche dédiés est un élément important de leur valorisation."

Dr David PEROL
Responsable scientifique du programme.

Avec le prise de fonction de l'Equipe Mobile de Répit début 2018 et l'ouverture de la Maison de Répit de Lyon prévue en octobre 2018, nous nous apprêtons à en évaluer les impacts par le biais d'une étude longitudinale.

« Ouf depuis le temps que l'on attendait cela. […] Aider à aider, telle sera la clé » (témoignage d'un aidant ayant participé à notre Observatoire connecté des aidants 2017).

Publications récentes

1. Lefranc A., Pérol D., Plantier M., Chatelain P., de Rohan-Chabot H., Schell M. (2017). **Assessment of informal caregiver's needs by self-administered instruments: a literature review.** Eur J Public Health 27:796–801. doi: 10.1093/eurpub/ckx103.
2. Batata O., Augusto V. Ebrahimi S., Xie X. (2017). **Performance evaluation of respite care services through multi-agent based simulation.** Proceedings of the 2017 winter simulation conference. Doi: 10.1109/WSC.2017.8248013.
3. **Determinant of respite needs according to the informal caregiver's characteristics: results from the French Handicap-Santé-"Aidants informels" survey.** Communication orale. 17th Annual International Conference on Health Economics, Management & Policy, 25-28 juin 2018, Athène (Grèce) et European Health Association, EuHEA 2018 Conference, 11-14 juillet 2018, Maastricht (Pays-Bas).
4. Batata O., Augusto V., Xie X., Lefranc A., Grandaud E., Schell M., Pérol D. **Impact des services de répit sur l'épuisement des aidants.** Communication orale et article, 9ème Conférence francophone en gestion et ingénierie des systèmes hospitaliers (GISEH), 27-29 août 2018, Genève (Suisse).
5. Lefranc A., Grandaud E., Schiffler C., Pérol D., Chabaud S., de Rohan Chabot H., Schell M. **Observatoire connecté de la situation, des attentes et besoins des proches aidants.** Communication orale 8ème congrès international du réseau francophone de soins palliatifs pédiatriques, 4 et 5 octobre 2018, Liège (Belgique).

UNIVERSITÉ DES PATIENTS

ET SI ON DIPLÔMAIT LES MALADES ?

SORBONNE UNIVERSITÉ / FONDATION SORBONNE UNIVERSITÉ

SOUTIEN DE MSDAVENIR SUR 3 ANS

L'ENGAGEMENT D'UNE VIE AUPRÈS DES MALADES & UNE PROOF OF CARE EN ACTION

Catherine Tourette-Turgis est Professeure qualifiée en Sciences de l'éducation. Elle dirige le Master Éducation Thérapeutique du Patient à Sorbonne-Université, et l'université des patients qu'elle a fondée en 2010. Elle est chercheure au conservatoire national des arts et métiers à Paris. Ses recherches portent sur les savoirs expérientiels des malades chroniques, les approches capacitaires de la vulnérabilité, les modalités de transformation de l'expérience en expertise, et les dispositifs d'apprentissage inclusifs. Elle est engagée actuellement en oncologie après avoir passé plus de 20 ans dans la lutte contre le sida.

Ce dispositif agile repose sur une équipe de 6 salariés porteurs d'expertises en organisation, pédagogie, communication, développement, soin et santé. Une équipe comprenant des malades salariés engagés dans la cause portée par les valeurs de solidarité et de bienveillance véhiculées par le dispositif innovant.

OBJECTIFS & MÉTHODOLOGIE

Se former à l'Université des Patients - Sorbonne Université, c'est intégrer un dispositif pédagogique innovant qui a atteint le niveau de Proof of Concept : il a démontré sa faisabilité en développant les premiers cursus diplômants, s'appuyant sur des concepts théoriques puissants :

- Les approches capacitaires de la vulnérabilité,
- La transformation de l'expérience en expertise,
- Un nouvel engagement : l'intégration du rétablissement et du post-thérapeutique dans tous les parcours de soin.

RÉSULTATS

Portant dans son ADN des valeurs centrées sur la solidarité et s'inscrivant dans le champ de l'économie sociale et solidaire, l'Université des Patients déploie les activités suivantes :

- Formation et diplômation chaque année de plus de 75 malades à travers plusieurs cursus diplômant d'au minimum 120 heures portant sur la démocratie en santé, la mission patient partenaire en cancérologie et l'éducation thérapeutique.
- Déploiement d'un espace pédagogique générateur de valeurs, de lien social et d'estime de soi.
- Construction d'un plaidoyer institutionnel en faveur de l'inclusion des malades dans les nouveaux métiers de la santé.
- Animation d'un espace de recherche académique sur les méthodologies d'accès à l'expérience vécue des sujets malades et en soin.

L'Université des Patients connaît un enthousiasme grandissant en France et à travers le monde. Il fait partie du french model of care.

Publications

1. Fleury, C., Tourette-Turgis, C. (2018). **Une école française du soin ? Analyse de deux cas d'innovation thérapeutique : l'Université des Patients et la Chaire de Philosophie à l'Hôpital.** Le sujet dans la cité, 1 (7), 183-196.
2. Tourette-Turgis, C., Gligorov, J., Fleury, C., Pelletier, JF. (2018). **Après un cancer, inclure le rétablissement dans le parcours de soin.** Soins, 824, 66-68.
3. Tourette-Turgis, C., Pereira Paulo L. (2018). **Être malade chronique : exercer un métier au service du maintien de soi en vie et transformer son expérience en expertise**, SISYPHUS JOURNAL OF EDUCATION, vol 6 (2) Educação, Saúde e Cuidado [Education, Health and Care | Éducation, Santé et Soins], pp.25-44.

" L'idée d'une université des patients m'est venue en 1997 quand je me suis retrouvée à devoir accompagner des malades du SIDA que j'avais accompagnés vers la mort et qui se sont trouvés confrontés, grâce à l'arrivée de traitements puissants, au difficile retour à la santé. Ils avaient besoin d'un lieu où faire reconnaître leur expertise acquise car ils avaient tout perdu, y compris le regard bienveillant de la société. "

Pr Catherine TOURETTE-TURGIS

Contacter MSDAVENIR

34 AVENUE LEONARD DE VINCI
92400 COURBEVOIE

CONTACT@MSDAVENIR.FR

www.msdavenir.fr

MSDAVENIR

Création graphique : SDWA - ©Photos : Fotolia

MSD AVENIR

méliorer la Vie ENsemble
par l'Innovation et la Recherche

FONDS DE SOUTIEN À LA RECHERCHE DANS LES SCIENCES DU VIVANT