



## Diplôme Inter-Universitaire

### Maladies rares : de la recherche au traitement

**Coordonnateur national :** Pr Eric Hachulla, Médecine Interne, Lille

Renseignements : [eric.hachulla@chru-lille.fr](mailto:eric.hachulla@chru-lille.fr)

**Co-coordonnateurs :** Pr Pierre Cochat, néphrologie pédiatrique, Lyon ; Pr Nicolas Lévy et Pr Martin Krahn, génétique, Marseille ; Pr Bertrand Fontaine, neurologie, Paris ; Pr Jean-Louis Mandel, génétique, Strasbourg

**Renseignements pour inscription:** Service de formation continue de Strasbourg, Anne-Marie Dechampsme, [am.dechampsme@unistra.fr](mailto:am.dechampsme@unistra.fr), Tel : 0368854931.

#### MODULE 1 : CONTEXTE GENERAL DES MALADIES RARES

**Coordination :** Pr Pierre Cochat (Lyon) et Pr Eric Hachulla (Lille)

Module de tronc commun : 20 heures en présentiel (2018-2019) à Lille, en alternance avec Lyon)

#### Journée 1 : lundi 12 novembre 2018

- Accueil et Introduction: 10h00 à 10h30 – Pr Eric Hachulla, Lille
- Données générales sur les maladies rares – Pr Pierre Cochat, Lyon – 10h30 à 13h00
- Organisation de la prise en charge des maladies rares en France (plan maladies rares, filières, etc.) – Sylvie Escalon, Ministère des affaires sociales et de la santé – 14h30 à 16h30

#### Journée 2 : mardi 13 novembre 2018

- Maladies rares d'origine génétique et modalités de transmission – Pr Sylvie Manouvrier, Lille – 9h00 à 12h00
- Maladies rares d'origine non génétique – Pr Eric Hachulla, Lille – 13h00 à 14h30
- Un exemple de Filière de Santé : la filière FAI2R – Pr Eric Hachulla, Lille – 14h30 à 16h00
- Ressources disponibles sur les maladies rares – Anne-Sophie Yribarren, Christine Fétro, Fondation Maladies Rares – 16h00 à 18h00

#### Journée 3 : mercredi 14 novembre 2018

- Organisation de la prise en charge et de la recherche sur les maladies rares à l'international – Yann le Cam, Eurordis – 9h à 12 h
- Recherche translationnelle : étapes du transfert de la recherche au diagnostic, au soin et au traitement - Dr Joëlle Micallef, Marseille – 13h30 à 15h30
- Rôle des associations de patients – Paul Gimenes & Nathalie Triclin, Alliance Maladies Rares – 16h à 18 h

## MODULE 2 : Contexte diagnostique et grandes approches thérapeutiques des maladies rares

**Coordination : Pr Nicolas Lévy, Pr Martin Krahn (Marseille) et Pr Hélène Dollfus (Strasbourg)**

Module de tronc commun : 20 heures en présentiel (2018-2019 à Marseille, en alternance avec Strasbourg)

### Journée 1 : Lundi 14 Janvier 2019

#### ▪ Outils diagnostiques

- Le rôle central du clinicien et son articulation avec tous les acteurs impliqués dans la démarche diagnostique dans le cadre des filières de maladies rares - **Pr Jean Pouget**, CHU la Timone, Marseille (1h CM) - 10h30 à 11h30
- Anomalies génétiques à l'échelle du gène et principales méthodes d'analyse – **Dr Martin Krahn**, Marseille (2h CM) - 11h30 à 14h, incluant une pause de 30 minutes
- Anomalies génétiques à l'échelle du chromosome et principales méthodes d'analyse – Pr **Damien Sanlaville**, Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon (2h CM) - 14h30 à 16h30
- Particularités liées au DPN, DPNI, DPI et diagnostic présymptomatique - **Pr Nicole Philip**, CHU La Timone, Marseille (1h CM) - 17h à 18h

### Journée 2 : Mardi 15 Janvier 2019

#### ▪ Contexte et données épidémiologiques

- Hétérogénéité clinique et génétique dans les maladies rares – monogénisme / multiallélisme – **Pr Hélène Dollfus**, Strasbourg (2h CM) - 8h30 à 10h30
- La place des ontologies dans les maladies rares – Pr Marie-Christine Jaulent, Inserm Paris – **Dr Jean Charlet**, AP-HP et Inserm Paris (2h CM) - 11h à 13h

#### ▪ Place du séquençage à haut débit

- Principales stratégies et état des lieux de l'utilisation du NGS pour des applications diagnostiques - **Pr Nicolas Lévy**, CHU la Timone, Marseille (2h CM) - 14h à 16h
- Principales étapes du processus de NGS permettant la génération de données de séquençage et leur analyse - **Pr Martin Krahn**, Marseille (2h CM) - 16h30 à 18h30

### Journée 3 : Mercredi 16 Janvier 2019

#### ▪ Principales approches thérapeutiques actuelles et futures

- La thérapie génique : notions générales, état des lieux actuel et grands modèles – **Pr Marc Bartoli**, CHU la Timone, Marseille (2h CM) - 9h à 11h
- La thérapie cellulaire : notions générales, état des lieux actuel et exemple d'une pathologie – **Elisa Negroni**, UPMC, Institut de Myologie, Paris (2h CM) - 11h à 13h
- Approches pharmacologiques pour la thérapie des maladies rares d'origine génétique – **Pr Nicolas Lévy et Pr Pierre Cau**, CHU La Timone, Marseille (2h CM) - 14h à 16h
- Séance d'échange avec les étudiants – **Pr Nicolas Lévy**, 16h à 17h

### MODULE 3 : Biotechnologies et bio-informatique appliquées aux maladies rares

**Coordination : Dr Christophe Bérout**

*Module optionnel, 15 heures à distance*

- **Séquençage à haut débit : principes généraux**
  - Les différentes technologies disponibles – **Dr Jean Muller**, Strasbourg (2h)
  - Analyse des données afin d'identifier les variations (SNP, indels, CNV) - **David Salgado**, Marseille (2h)
  - Annotation des variants – **Pr Christophe Bérout**, Marseille (1h)
  - Prédiction du caractère pathogène des variations – **Pr Christophe Bérout**, Marseille (1h)
- **Bases de données**
  - Dédiées aux variations – **Dr Gaëlle Blandin** (1h)
  - Dédiées aux gènes – **Dr Gaëlle Blandin**, Marseille (1h)
  - Phénotypiques permettant le "matchmaking" - **Bruno Urbero**, Orphanet, Paris (1h)
- **Logiciels de traitement**
  - Sélection des variants d'intérêt dans différents contextes (singleton, duo, trio, cohortes) - **David Salgado**, Marseille (2h)
  - Validation et partage des données - **Dr Martin Krahn**, Marseille (1h)
- **Biomarqueurs et médecine personnalisée**
  - "Genotype-based medicine" - **Pr Nicolas Lévy**, Marseille (1h)
  - Gènes modificateurs – **Pr Marc Bartoli**, Marseille (1h)
  - Variabilité de réponse aux traitements – **Dr Sylviane Olschwang**, Marseille (1h)

### MODULE 4 : Systèmes d'Information pour les maladies rares

**Coordination : Dr Marie-Christine Jaulent (Paris) et Dr Jean Charlet (Paris)**

*Module optionnel, 15 heures à distance*

*Intervenants : Xavier Aimé (Orphanet), Jean Charlet, Rémy Choquet, Marie-Christine Jaulent*

- **Registres, cohortes et BNDMR (3h cours magistraux)**
  - Fonctionnement S.I.S (Système d'Information de Santé) pour les maladies rares
  - Organisation des registres et des cohortes
- **Les ontologies, comme support des connaissances pour les maladies rares**
  - Définitions des ontologies (3h cours magistraux)
  - Exemples et manipulations ontologies (3h cours magistraux / Travaux Dirigés)
- **Composants du S.I. et outils pour la recherche (3h cours magistraux)**
  - Interopérabilité des S.I.
  - Entrepôts de données, classiques, sémantiques
  - Requêtes
- **Applications de traitement de données pour les maladies rares (3h cours magistraux)**

- Aide au codage (BNDMR/Lord)
- Aide à la décision (ACCORDYS)
- Fouille (HYBRIDE)

## MODULE 5 : Recherche translationnelle : du développement pré-clinique aux essais cliniques

**Coordination : Pr Bertrand Fontaine (Paris)**

*Module optionnel, 15 heures à distance*

- Cours 1 (1 heure) : Qu'est-ce que la recherche translationnelle et quels modèles pour son organisation ? **Pr Bertrand Fontaine**, Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Institut Cerveau Moelle-ICM, Paris
- Cours 2 (2 heures : 1 cours d'une heure et une présentation d'un article par un étudiant) : Du mécanisme moléculaire à la preuve de concept. **Agnès Rötig**, INSERM, Institut Imagine, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
- Cours 3 (2 heures : 1 cours d'une heure et une présentation d'un article par un étudiant) : Développement de modèles in vivo, **Edor Kabashi** ([edor.kabashi@icm-institute.org](mailto:edor.kabashi@icm-institute.org)), Institut Cerveau Moelle-ICM, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Institut Pasteur, Paris
- Cours 4 (2 heures : 1 cours d'une heure et une présentation d'un article par un étudiant) : modèle cellulaire et criblage moléculaire à visée thérapeutique, **Alexandra Benchoua** ([abenchoua@istem.fr](mailto:abenchoua@istem.fr)), I-Stem, Evry
- Cours 5 (2 heures : 1 cours d'une heure et présentation d'un cas pratique par un étudiant) : Contexte réglementaire des essais cliniques dans les maladies rares, **en cours de recrutement**, Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Centre d'Investigation Clinique Hôpital Pitié-Salpêtrière
- Cours 6 (2 heures : 1 cours d'une heure et présentation d'un cas pratique par un étudiant) : Médicaments expérimentaux, **Géraldine Honnet**, Généthon, Evry
- Cours 7 (1 heure) : Particularité de la recherche clinique et de l'évaluation d'un candidat médicament dans les maladies rares, **Anne-Catherine Bachoud-Lévi**, Université Paris 12, Hôpital Mondor, Créteil
- Cours 8 (1 heure) : Particularités du développement des dispositifs médicaux pour les maladies rares, **Nathalie Loundon**, Service ORL, Hôpital Necker, Paris, [natalie.loundon@aphp.fr](mailto:natalie.loundon@aphp.fr), **Michel Beliaff**, Société MED-EL, Autriche, [michel.beliaeff@medel.com](mailto:michel.beliaeff@medel.com)
- Cours 9 (2 heures : 1 cours d'une heure et présentation d'un cas pratique) : Méthodologie et outils statistiques disponibles pour les essais à petits effectifs, **Paul Landais**, Université de Nîmes

## **MODULE 6 : Bases réglementaires spécifiques aux médicaments orphelins (module optionnel /15 heures)**

**Coordination : Pr Anne-Catherine Perroy (Lille)**

*Module optionnel, 15 heures à distance*

- Les différents produits de santé qui peuvent contribuer à la prise en charge d'une maladie rares et leurs statuts réglementaires (les différents types de médicaments et notamment, préparations hospitalières, spécialités pharmaceutiques, dispositif médical et leurs classes, ADDFMS, autres) – **Anne-Catherine Perroy**, 1h30 CM
- Introduction générale aux systèmes d'autorisation et de « surveillance » des produits de santé : Essais cliniques, AMM (différents types d'AMM et de procédures), ATU, RTU, pharmacovigilance – **Anne-Catherine Perroy**, 2h CM
- Examens des spécificités du développement et du dossier des médicaments destinés à la prise en charge des maladies rares – **Jean-Hugues Trouvin**, 2x3h CM
- Spécificités réglementaires en matière de pédiatrie – **A Dhanani**, 2h CM
- Spécificités réglementaires pour l'enregistrement d'un médicament orphelin – **A Dhanani** – 2h CM
- Analyse de cas concrets – **Jean-Hugues Trouvin**, 1h30 TD en direct

## **MODULE 7 : Preuve de concept et innovation: transfert et valorisation de la recherche (intervenants à confirmer)**

**Coordination : Pr Pierre Cau et Pr Nicolas Lévy (Marseille)**

*Module optionnel, 15 heures à distance*

- Les enjeux de la valorisation dans le domaine des maladies rares – **Pr Pierre Cau** (2h)
- Les différents acteurs de la valorisation publics et privés – **Pr Philippe Moullier** (2h)
- De la preuve de principe à la valorisation : quelles étapes – intervenant à définir, Inserm Transfert (2h)
- La protection de l'innovation, la brevetabilité – **Franck Merly**, SATT Nantes (2h)
- La désignation et le statut de médicament orphelin – **Christine Fétro**, Fondation maladies rares (1h)
- Les financements nationaux et européens de la recherche – **Céline Damon**, Marseille (2h)
- L'évaluation du modèle économique et choix d'une stratégie – **Michel Mancis**, Protis Valor (2h)
- La création d'entreprises à partir de projets académiques – **Mathieu Coutet**, AAV Life (2h)

## **MODULE 8 : Potentiels et stratégies médico-économiques**

**Coordination : Pr Pierre Lévy (Paris) et Pr Olivier Blin (Marseille)**

*Module optionnel, 15 heures à distance*

### **1/ Les outils de l'évaluation économique**

- Les méthodes de l'évaluation économique des stratégies médicales (**Olivier Blin**, AP-HM et Pierre Levy, U. Paris-Dauphine), 3h CM
  - Principes généraux et application de ces méthodes dans l'industrie pharmaceutiques, **Olivier Blin**, Marseille, 1h30 CM
  - Le cas des maladies rares, Pierre Lévy, Dauphine, 1h30 CM
- Modélisation et techniques statistiques de l'évaluation économique – **Sandrine Bourguignon**, 3h CM et TP
  - Arbres de décisions et modèles de Markov
  - Traitement de l'incertitude

### **2/ L'accès au marché des produits de santé et les décisions de remboursement et prix, 9h CM**

- Le point de vue industriel, présentations de cas pratiques :
  - **Elisabeth Bourg**, Novartis 1h CM
  - **Karine Perez-Niddam**, Celgene 1h CM
  - **Frédérique Debroucker**, Medtronic, 1h CM
  
- Le point de vue du régulateur :
  - Commission de la transparence : **Loic Guillevin**, 1h CM
  - CEESP : **Jérôme Wittwer**, Université Bordeaux, 1h CM
  - CEPS : **Jean-Yves Fagon**, 1h30 CM (*intervenant à confirmer*)
- Mise en perspective internationale, **Sylvain Pichetti**, IRDES, 1h30 CM
- Les thérapeutiques innovantes, 1h CM (*intervenant à confirmer*)

## **MODULE 9 : Ethique et recherche en sciences sociales appliquées aux maladies rares**

**Coordination : Pr Emmanuel Hirsch, Dr Delphine Héron**

*Module optionnel, 15 heures à distance*

<http://www.espace-ethique.org/anticipation-penser-et-agir-avec-le-futur>

<http://www.espace-ethique.org/retour-sur-le-séminaire-anticipation>

- Ethique de la santé – **Pr Emmanuel Hirsch** (6h)
  - Les principes et les repères éthiques
  - Les fondamentaux de l'éthique
  - Les aspects juridiques et déontologiques
- Ethique de l'annonce – **Eva Toussaint** (4h)
  - L'annonce du diagnostic, accompagnement psychologique et psycho-social

- L'annonce à la famille
- Enjeux éthiques liés aux évolutions technologiques récentes – **Dr Delphine Héron** (5h)
  - Les dispositions légales encadrant l'examen des caractéristiques génétiques en génétique moléculaire
  - Les consentement éclairé
  - La confidentialité des données