

D.I.U. maladies rares : de la recherche au traitement

Session 2018 - 2019

INFORMATIONS PRATIQUES

Durée de la formation

100 heures dont 60 à distance.
Deux premiers modules à Lille
(du 12 au 14 novembre 2018) et à
Marseille (du 14 au 16 janvier 2019)
et quatre modules optionnels à
distance de février à mai 2019.

Public concerné

Médecins, biologistes, internes,
pharmaciens, paramédicaux,
conseillers en génétique,
infirmiers, ARC, psychologues,
chercheurs en sciences humaines
et sociales, associations de
patients, représentants des tutelles,
industriels du médicament.

Tarifs de la formation

Formation continue : 1 350 €
Formation initiale : 750 €
+ droits universitaires (à titre
indicatif 256 € pour 2017/18)

Coordonnateur national

Pr Eric Hachulla,
Médecine Interne, Lille
eric.hachulla@chru-lille.fr

Co-coordonnateurs

Pr Pierre Cochat, néphrologie
pédiatrique, Lyon
Pr Nicolas Lévy, Pr Martin Krahn,
génétique, Marseille
Pr Bertrand Fontaine, neurologie,
Paris
Pr Jean-Louis Mandel, génétique,
Strasbourg

OBJECTIFS

La formation apportera des connaissances transversales sur l'ensemble des étapes indispensables à la recherche sur les maladies rares. Elle permettra aux étudiants d'appréhender dans sa globalité l'environnement maladies rares, et d'acquérir les savoirs et les outils incontournables depuis l'établissement d'une preuve de principe jusqu'à la mise sur le marché d'un nouveau traitement. Cette formation offrira des enseignements généraux dans un tronc commun et des approfondissements thématiques suivant les modules choisis par les étudiants.

VALIDATION DE LA FORMATION

Un mémoire défini avec un des coordonnateurs de modules devra être réalisé. L'obtention du diplôme est conditionnée par la réussite (note moyenne $\geq 12/20$ pour le rapport écrit.)

PROGRAMME ET COORDONNATEURS*

Modules de tronc commun

1. Contexte général des maladies rares
 - Pr Pierre Cochat, Lyon et Pr Eric Hachulla, Lille
2. Contexte diagnostique et grandes approches thérapeutiques
 - Pr Nicolas Lévy, Pr Martin Krahn, Marseille et Pr Hélène Dollfus, Strasbourg

Modules optionnels (4 à sélectionner pour valider le D.I.U.)

3. Biotechnologies et bio-informatique appliquées aux maladies rares
 - Pr Christophe Bérout, Marseille
4. Systèmes d'Information pour les maladies rares
 - Dr Marie-Christine Jaulent, Paris et Dr Jean Charlet, Paris
5. Recherche translationnelle : du développement pré-clinique aux essais cliniques
 - Pr Bertrand Fontaine, Paris
6. Bases réglementaires spécifiques aux médicaments orphelins
 - Pr Anne-Catherine Perroy, Lille
7. Preuve de concept et innovation : transfert et valorisation de la recherche
 - Pr Pierre Cau et Pr Nicolas Lévy, Marseille
8. Potentiels et stratégies médico-économiques
 - Pr Pierre Lévy, Paris et Pr Olivier Blin, Marseille
9. Ethique et recherche en sciences sociales appliquées aux maladies rares
 - Pr Emmanuel Hirsch et Dr Delphine Héron, Paris

RENSEIGNEMENTS

Service de formation continue de Strasbourg : Anne-Marie Dechampesme / Mail : am.dechampesme@unistra.fr / Tél. : 03 68 85 49 31

MODULE 1 : CONTEXTE GENERAL DES MALADIES RARES

(20 heures en présentiel, Lille)

Coordonnateurs : Pr Pierre Cochat et Pr Eric Hachulla

Données générales sur les maladies rares (2h30)

Organisation de la prise en charge des maladies rares en France (2h)

Maladies rares d'origine génétique et modalités de transmission (3h)

Maladies rares d'origine non génétique (1h30)

Un exemple de Filière de Santé : la filière FAI2R (1h30)

Ressources disponibles sur les maladies rares (2h)

Organisation de la prise en charge et de la recherche sur les maladies rares à l'international (3h)

Recherche translationnelle : étapes du transfert de la recherche au diagnostic au soin et au traitement (2h)

Rôle des associations de patients (2h)

MODULE 2 : CONTEXTE DIAGNOSTIC ET GRANDES APPROCHES THERAPEUTIQUES DES MALADIES RARES

(20 heures en présentiel, Marseille)

Coordonnateurs : Pr Nicolas Lévy et Pr Hélène Dollfus

Outils diagnostiques (6h)

- 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
- Anomalies génétiques à l'échelle du gène et principales méthodes d'analyse
- Anomalies génétiques à l'échelle du chromosome et principales méthodes d'analyse
- Particularités liées au DPN, DPNI, DPI et diagnostic présymptomatique

Contexte et données épidémiologiques (4h)

- Hétérogénéité clinique et génétique dans les maladies rares – monogénisme multiallélisme
- La place des ontologies dans les maladies rares

Place du séquençage à haut débit (4h)

- Principales stratégies et état des lieux de l'utilisation du NGS pour des applications diagnostiques
- Principales étapes du processus de NGS permettant la génération de données de séquençage et leur analyse

Principales approches thérapeutiques actuelles et futures (6h)

- La thérapie génique : notions générales, état des lieux actuel et grands modèles
- La thérapie cellulaire : notions générales, état des lieux actuel et exemple d'une pathologie
- Approches pharmacologiques pour la thérapie des maladies rares d'origine génétique

MODULE 3 : BIOTECHNOLOGIES ET BIO-INFORMATIQUE APPLIQUEES AUX MALADIES RARES

(15 heures en optionnel, à distance)

Coordonnateur : Dr Christophe Bérout

Séquençage à haut débit : principes généraux (6h)

- Les différentes technologies disponibles
- Analyse des données afin d'identifier les variations (SNP, indels, CNV)
- Annotation des variants
- Prédiction du caractère pathogène des variations

Bases de données (3h)

- Dédiées aux variations
- Dédiées aux gènes
- Phénotypiques permettant le «matchmaking»

Logiciels de traitement (3h)

- Sélection des variants d'intérêt dans différents contextes (singleton, duo, trio, cohortes)
- Validation et partage des données

Biomarqueurs et médecine personnalisée (3h)

- «Genotype-based medicine»
- Gènes modificateurs
- Variabilité de réponse aux traitements

MODULE 4 : SYSTEMES D'INFORMATION POUR LES MALADIES RARES (15 heures en optionnel, à distance)

Coordonnateurs : Dr Marie-Christine Jalent et Dr Jean Charlet

Registres, cohortes et BNDMR (3h cours magistraux ou CM)

- 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 (3h CM)

- Définitions des ontologies
- Exemples et manipulations ontologies

Composants du S.I. et outils pour la recherche (3h CM)

- Interopérabilité des S.I.
- Entrepôts de données, classiques, sémantiques
- Requêtes

Applications de traitement de données pour les maladies rares (3h CM)

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

MODULE 5 : RECHERCHE TRANSLATIONNELLE : DU DEVELOPPEMENT PRE-CLINIQUE AUX ESSAIS CLINIQUES

(15 heures en optionnel, à distance)

Coordonnateur : Pr Bertrand Fontaine

Qu'est-ce que la recherche translationnelle et quels modèles pour son organisation ? (1h)

Du mécanisme moléculaire à la preuve de concept (2h)

Développement de modèles in vivo (2h)

Modèle cellulaire et criblage moléculaire à visée thérapeutique (2h)

Contexte réglementaire des essais cliniques dans les maladies rares (2h)

Médicaments expérimentaux (2h)

Particularité de la recherche clinique et de l'évaluation d'un candidat médicament dans les maladies rares (1h)

Particularités du développement des dispositifs médicaux pour les maladies rares (1h)

Méthodologie et outils statistiques disponibles pour les essais à petits effectifs (2h)

MODULE 6 : BASES REGLEMENTAIRES SPECIFIQUES AUX MEDICAMENTS ORPHELINS

(15 heures en optionnel, à distance)

Coordonnateur : Pr Anne-Catherine Perroy

Les différents produits de santé qui peuvent contribuer à la prise en charge d'une maladie rares et leurs statuts réglementaires (1h30)

Introduction générale aux systèmes d'autorisation et de « surveillance » des produits de santé : Essais cliniques, AMM, ATU, RTU, pharmacovigilance (2h)

Examens des spécificités du développement et du dossier des médicaments destinés à la prise en charge des maladies rares (2 x 3h)

Spécificités réglementaires en matière de pédiatrie (2h)

Spécificités réglementaires pour l'enregistrement d'un médicament orphelin (2h)

Analyse de cas concrets (1h30)

MODULE 7 : PREUVE DE CONCEPT ET INNOVATION: TRANSFERT ET VALORISATION DE LA RECHERCHE

(15 heures en optionnel, à distance)

Coordonnateurs : Pr Pierre Cau et Pr Nicolas Lévy

Les enjeux de la valorisation dans le domaine des maladies rares (2h)

Les différents acteurs de la valorisation publics et privés (2h)

De la preuve de principe à la valorisation : quelles étapes (2h)

La protection de l'innovation, la brevetabilité (2h)

La désignation et le statut de médicament orphelin (1h)

Les financements nationaux et européens de la recherche (2h)

L'évaluation du modèle économique et choix d'une stratégie (2h)

La création d'entreprises à partir de projets académiques (2h)

MODULE 8 : POTENTIELS ET STRATEGIES MEDICO-ECONOMIQUES

(15 heures en optionnel, à distance)

Coordonnateurs : Pr Pierre Lévy et Pr Olivier Blin

Les outils de l'évaluation économique (6h CM/TP)

- Les méthodes de l'évaluation économique des stratégies médicales
 - Principes généraux et application de ces méthodes dans l'industrie pharmaceutiques
 - Le cas des maladies rares
- Modélisation et techniques statistiques de l'évaluation économique
 - Arbres de décisions et modèles de Markov
 - Traitement de l'incertitude

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
- Le point de vue du régulateur

MODULE 9 : ETHIQUE ET RECHERCHE EN SCIENCES SOCIALES APPLIQUEES AUX MALADIES RARES

(15 heures en optionnel, à distance)

Coordonnateurs : Pr Emmanuel Hirsch et Dr Delphine Héron

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

Ethique de la santé (6h)

- Les principes et les repères éthiques
- Les fondamentaux de l'éthique
- Les aspects juridiques et déontologiques

Ethique de l'annonce (4h)

- L'annonce du diagnostic, accompagnement psychologique et psycho-social
- L'annonce à la famille

Enjeux éthiques liés aux évolutions technologiques récentes (5h)

- Les dispositions légales encadrant l'examen des caractéristiques génétiques en génétique moléculaire
- Le consentement éclairé
- La confidentialité des données