



Recherche translationnelle dans les P2I : pathologies immuno-inflammatoires

quels défis, quels progrès attendre,
pour quelles innovations thérapeutiques ?

Gilles Paintaud
Jacques-Eric Gottenberg, Jean-Michel Joubert

*Journée Nationale de Restitution des Rencontres de Pharmacologie et de Recherche Clinique
Pour l'Innovation et les Technologies de Santé*

Paris, 26 mars 2014

Contexte

Les pathologies immuno inflammatoires :

Diversité du cadrage nosologique

- Pathologies chroniques, évolutives, poussées
- Expression phénotypique variable +++
- Systèmes / organes très divers
- Prévalence très distribuée
- Quelques exemples :
Polyarthrite rhumatoïde, Crohn, Psoriasis, Sclérodermie
SEP, Cholangite sclérosante, uvéïte ...

... Mais aussi des convergences

- Diagnostic tardif , errance diagnostique
- Polysymptomatiques
- Invalidantes, destructrices d'organes
- Pronostic vital, mais à moyen et long terme
- Impact sociétal durable (handicap et comorbidités)
- Influence de l'épigénétique / microbiote +++
- Voies physiopathologiques / cytokines communes +++
TNF, IL-17, IL-6, VEGF (Wong 2008, Miossec 2009, Tanaka 2014).

Diversité des cibles du TNF (d'après Wong 2007)

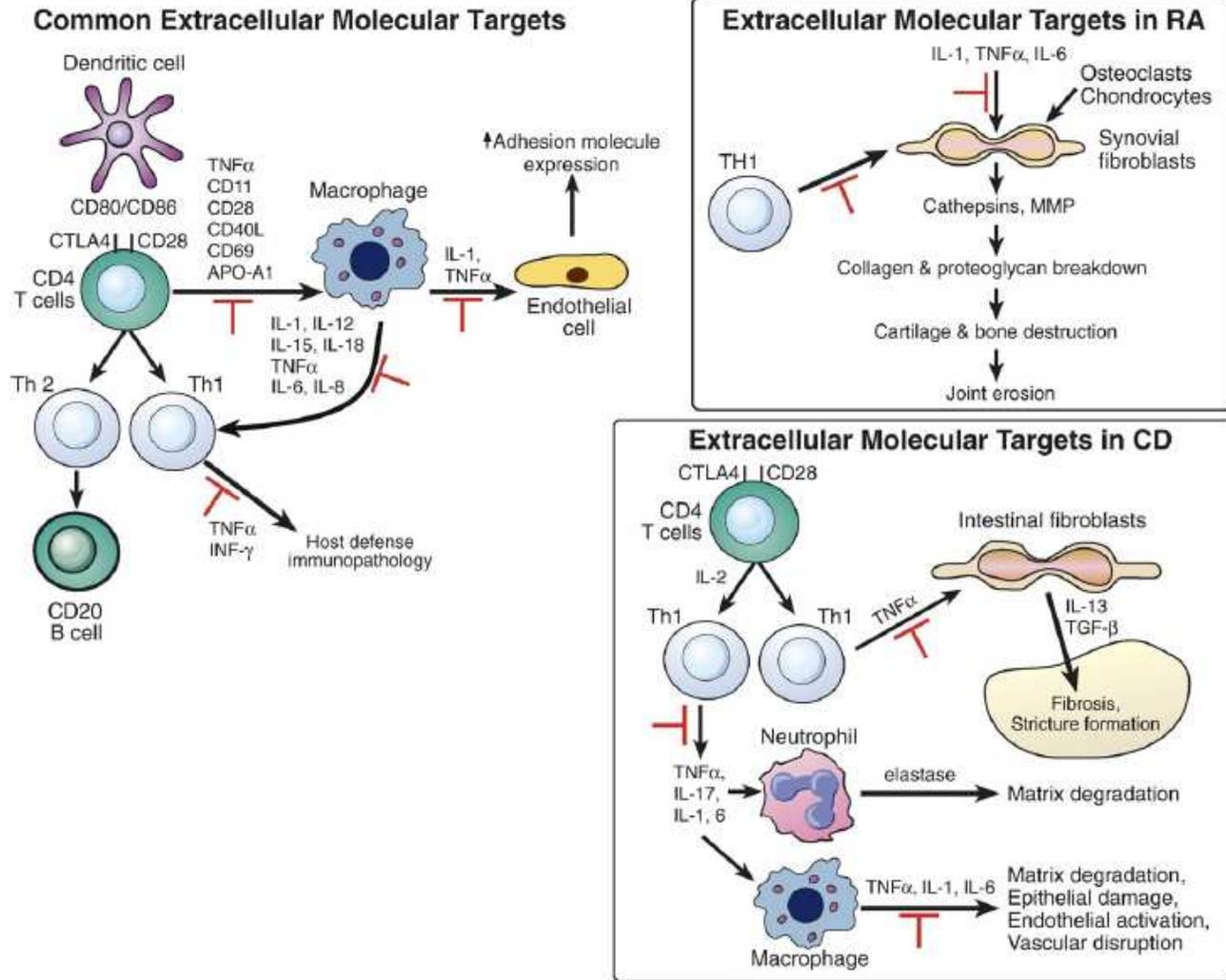


Figure 1 Extracellular molecular targets of TNF antagonists in human diseases. Potential common targets in various diseases are shown on the left. Targets that have been specifically reported in rheumatoid arthritis (RA) and Crohn's disease (CD) are highlighted in the boxes on the right. Pathways in which TNF-antagonists block are shown by red symbol [2, 23, 113].

Diversité des cibles de l'IL17 (d'après Miossec 2009)

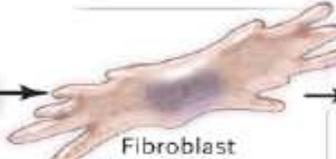
Target-Cell Type	Products Released	Biologic Effect	Condition
 Macrophage, dendritic cell	Interleukin-1 TNF Interleukin-6 CRP	Inflammation	Infections Psoriasis Graft rejection
 Endothelial cell	Interleukin-6 Coagulation MMP	Vessel activation	Reperfusion injury Thrombosis Atherosclerosis
 Fibroblast	Interleukin-6 Chemokines Growth factors MMP	Matrix destruction	Multiple sclerosis Crohn's disease
 Osteoblast	RANKL MMP Osteoclastogenesis	Bone erosion	Prosthesis loosening Periodontal disease Rheumatoid arthritis
 Chondrocyte	MMP	Cartilage damage	

Figure 4. Effects of Interleukin-17 on Cell Functions and Its Role in the Pathophysiology of Diseases.

For each key effect of interleukin-17, the target-cell type involved and the products released in response to interleukin-17 are shown. Each biologic effect is linked to examples of conditions in which an association with the presence of interleukin-17 has been observed. CRP denotes C-reactive protein, MMP matrix metalloproteinase, RANKL receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, and TNF tumor necrosis factor.

Qualité des connaissances Mais nombreuses lacunes

- Absence de traitements étiologiques, malgré des avancées thérapeutiques dans certaines maladies
- Physiopathologie insuffisamment connue
- Difficulté de l'ex vivo, modèles animaux imparfaits
- Manque de biomarqueurs diagnostiques, pronostiques, de réponse, de rechute
- Peu d'impact des retours d'expériences de la clinique
 - Utilisation empirique des thérapies disponibles
 - Immunogénicité des biomédicaments, ...

Excellence de la recherche...

- Centres de référence spécifiques pour certaines P2I,
- CIC, IHU, LabEx, pôle de compétitivité : transversaux
- Essais cliniques académiques / industriels, cohortes
- Biobanques : tissus, / Bases de données
- Expertise reconnue (publications), Nobel, ... / Collaborations internationales
- *Facilitateurs* : Inserm transfert, SATT,
- *Financements structurants* : PHRC, DGOS, ANR, PRTS, Horizon 2020
- Associations patients, sociétés savantes, tissu industriel

... mais fragmentation de l'organisation

- Fragmentation des expertises par « maladie » / par « organe »
- Transversalité aspécifique des opérateurs
- Indépendance des associations de patients
- Indépendance des sociétés savantes
- Coordination perfectible :
 - Centres de recherche et BDD
 - Chercheurs et cliniciens
 - Recherche publique et recherche privée
- Plusieurs ITMO concernés

Les enjeux de la problématique

Inventer la médecine de demain

- Meilleure prise en compte de P2I de façon transversale
- Mieux connaître les facteurs biologiques impliqués
- Pour améliorer et accélérer le développement des thérapeutiques :
 - Rechercher nouveaux bio marqueurs
 - Développer des modèles PK-PD mécanistiques
 - Comprendre la variabilité cytokine / organe par pathologie
 - Comprendre la variabilité entre patients / au cours du temps
 - Mieux concevoir les protocoles de phase III
- Aider la recherche clinique d'aval
 - Industrielle
 - Outils thérapeutiques
- Pour les malades

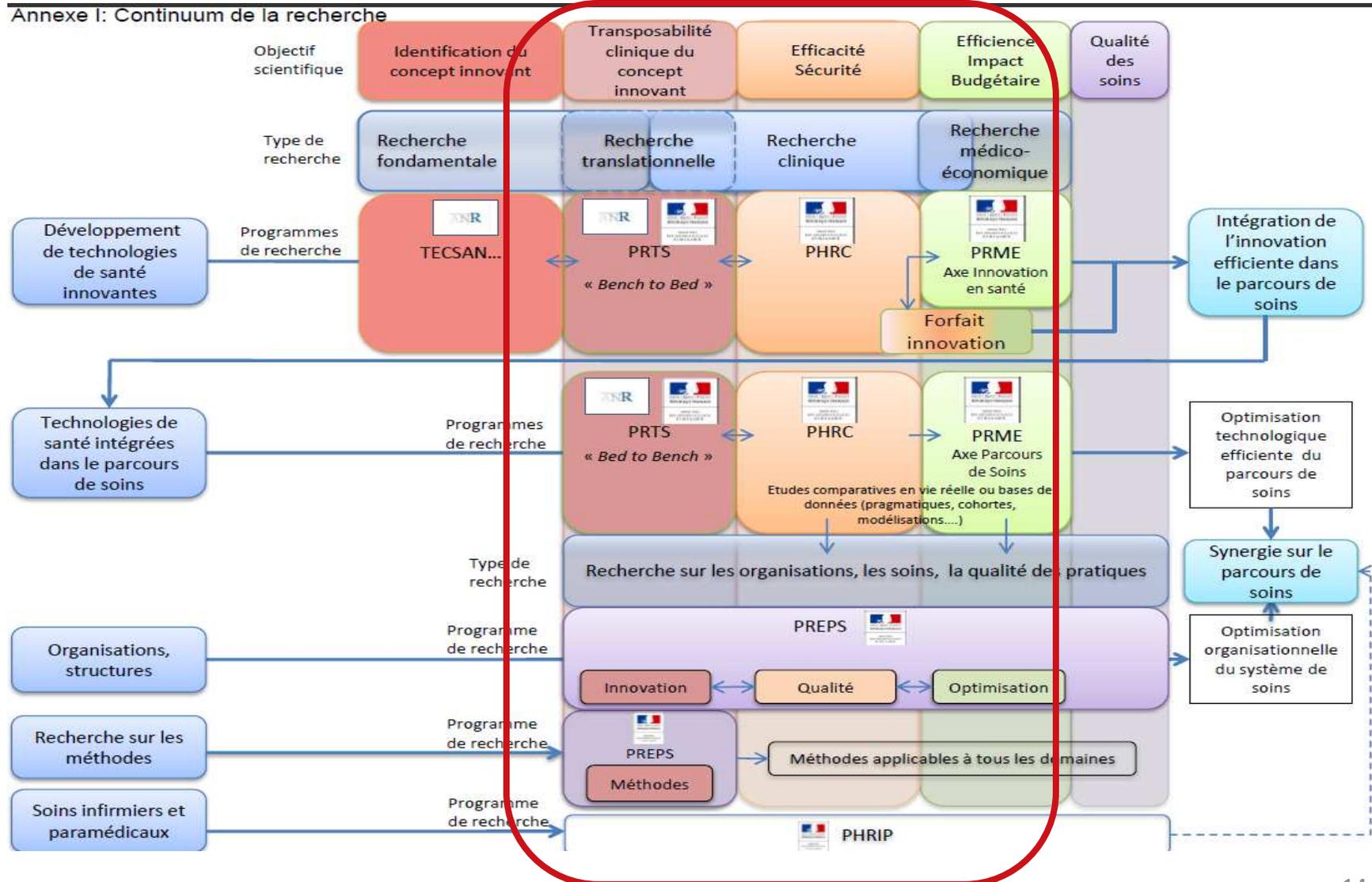
La recherche translationnelle

- L'échange, la synthèse et l'application éthique des connaissances,
- dans un système complexe d'interactions entre chercheurs et utilisateurs,
- pour accélérer la concrétisation des avantages de la recherche,
- à savoir une meilleure santé, de meilleurs produits et services de santé, et un système de santé renforcé.

Accélérer le transfert des innovations dans la prise en charge des patients ou des populations

- Assurer un continuum et des échanges bidirectionnels entre recherche cognitive et clinique
- Développer l'application des connaissances les plus récentes dans la pratique médicale
- Questionner les chercheurs sur les observations cliniques et épidémiologiques
- Favoriser les interactions entre les acteurs : scientifiques, cliniciens, patients et industriels
- Un retour vers les patients

La recherche translationnelle



Quels progrès... en science : Les chercheurs

- Fluidifier et accélérer le processus de recherche et d'innovation
- Développer les connaissances physiopathologiques de ces entités par leur exploration conjointe
Recherche de cibles / modèles animaux
- Corréler connaissances fondamentales et données de patients
- Développer l'exploitation des données cliniques, biologiques et d'imagerie
- Accroître la visibilité et reconnaissance internationale, développer les collaborations

Quels progrès... en santé - Les patients

- Identifier des traitements spécifiques des P2I :
 - bloquer progression, et ainsi diminuer le handicap,
 - étiologiques et individualisés (médecine personnalisée)
- Diagnostic plus précoce, limiter perte de chance
- Permettre un accès plus rapide aux innovations (accélération de la recherche)
- Meilleure hiérarchie des stratégies thérapeutiques
- Limiter la perte d'efficacité au cours du temps
- Limiter la iatrogénie et optimiser l'observance
- Maintenir l'insertion socio professionnelle (aspects sociétaux)

Les recommandations

Une ambition

- Affirmer, diffuser la cohérence de ce corpus P2I transpathologies vs approche par organe
- Recenser les acteurs et les plateformes
- Rapprocher et fédérer équipes cliniques et de recherche
- Rapprocher les différentes disciplines
- Coordonner, financer et évaluer
- Débouchés d'aval (applications médicales)
- Moyens de la valorisation

Recommandation 1 :

Créer des centres de référence P2I

- Noyau d'agrégation
 - d'équipes de soins, de recherche préclinique et clinique,
 - de plateformes techniques et de bases de données/biobanques
 - de synergies entre réseaux complémentaires (IHU, LabEx, CIC, recherche industrielle)
 - d'associations de patients
- Pour favoriser le partage et le transfert de connaissances
 - d'une discipline vers une autre → multidisciplinarité
 - de recherche fondamentale vers recherche clinique → continuum et réciprocity
 - atteignant une taille critique,
 - visibilité, financement et valorisation

Recommandation 2 : Fédérer la recherche dans les P2I dans un ITMO dédié

- Contribuer à la stratégie nationale de recherche dans les P2I
- Fédérer l'ensemble des acteurs
- Créer de nouvelles passerelles
- Animer cette communauté en réseau

Recommandation 3 : Créer un Domaine de Valorisation Stratégique P2I

- Cartographie des compétences
- Visibilité de l'offre / atteinte d'une masse critique
- Synergie entre les acteurs et les industriels
- Recommandations stratégiques

Recommandations et résultats

Depuis les ateliers de Giens en octobre 2013

- **Colloque Regards croisés CRI /GETAID** 13 décembre 2013



Club Rhumatismes Inflammatoires, Groupe d'Etude Affections Inflam du Tube Digestif
Approche physiopathologique et clinique

- **Rencontres Internationales de Recherche** 24 octobre 2013



Sur le thème « *inflammation et pathologies inflammatoires* »

60 chercheurs académiques et 30 chercheurs industriels internationaux/nationaux

Cours magistraux et rencontres privées

Les conclusions

- En synergie avec les RIR 2013, *ariis* et *aviesan* ont choisi une table ronde à Giens sur les pathologies immuno inflammatoires
- Dans une suite logique, la table ronde propose la **création prochaine d'un DVS P2I**
- Et de mener la réflexion de modifier les contours d'un **ITMO dédié aux P2I**
- Avec la contribution du groupe de travail de la table ronde

Remerciements aux participants

Modérateur Académique : **Jacques-Eric Gottenberg**, CHRU Strasbourg

Modérateur Industriel : **Jean-Michel Joubert**, UCB

Coordinateur : **Gilles Paintaud**, CHRU Tours

Béatrice Augendre-Ferrante - Lilly

Marie-Pierre Chevalier - Pfizer

Christophe Cans - Inserm transfert

Jamila Filipecki - Behring

Denis Mulleman - Université Tours

Daniel Vasmant – ANR

Jean-Emmanuel Kahn - Hôpital Foch

Dominique Cellier -Merck Serono

Isabelle Diaz - LEEM

Johan Le Men - Inserm transfert

Rémi Urbain - LFB

et à toute l'équipe de Giens