



Communiqué de presse
Conférence de presse 16.02.2023

10 ANS DE SOUTIEN A LA RECHERCHE EN DIABETOLOGIE



Découvrir les effets d'un contrôle glycémique strict sur les fonctions cognitives de l'enfant avec un diabète de type 1 débutant

Tester une approche biothérapeutique innovante pour le traitement du diabète de type 2 : vésicules extracellulaires enrichies en adiponectine

2 nouveaux projets de recherche en 2022 financés par la Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète (FFRD)

La Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète a soutenu, pour l'année 2022, deux équipes de chercheurs en attribuant à chacune **une allocation d'un montant de 300 000 euros, soit un total de 600.000 euros**. Le projet de l'équipe de **Jacques BELTRAND** (Hôpital Necker, Paris) est une étude randomisée qui comparera **les effets d'une insulinothérapie en boucle ouverte et en boucle fermée sur les fonctions cognitives de l'enfant présentant un diabète de type 1 débutant**. Quant à celui de l'équipe de **Soazig LE LAY** (INSERM, l'Institut du Thorax, Nantes), il vise à tester **une approche pharmacologique innovante basée sur les vésicules extracellulaires** pour délivrer des formes métaboliquement actives de l'adiponectine, une adipokine qui permet **d'améliorer la sensibilité à l'insuline et participe à l'amélioration du contrôle glycémique**.

Cette année encore, l'appel à projet de la FFRD met en avant la capacité d'innovation en matière de recherche pour améliorer la prise en charge des patients vivant avec un diabète.

Étude des effets d'un contrôle glycémique strict sur les fonctions cognitives de l'enfant avec diabète de type 1 débutant : Comparaison entre une insulinothérapie en boucle ouverte et en boucle fermée

Jacques BELTRAND, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris

Il a été démontré que les systèmes d'administration d'insuline en boucle ouverte et en boucle fermée (BF) chez les enfants et les adultes diabétiques améliorent nettement l'équilibre métabolique. Cependant, dans tous les groupes d'âge pédiatriques, plus de 50 % des enfants en Europe sont encore traités par multi-injections au cours des années suivant l'apparition du diabète de type 1 (DT1) au-delà de la période de rémission partielle de la maladie.

De récentes données d'imagerie cérébrale ont rapporté, une diminution de la masse de substances grise et blanche à l'imagerie cérébrale chez les enfants atteints de DT1, par rapport aux enfants non diabétiques. Ceci s'associe à une diminution des performances cognitives, principalement dans les domaines exécutifs et de la mémoire.

L'hypoglycémie, l'hyperglycémie et la variabilité glycémique sont toutes trois associées à ces changements structurels de l'anatomie cérébrale. Si l'impact de la glycémie et de ses variations sur la neuroanatomie du cerveau a été largement décrit dans les cohortes pédiatriques, nous ne disposons pas de données probantes sur l'efficacité d'interventions thérapeutiques capables d'améliorer le contrôle glycémique, et donc le développement cérébral.

Cette étude vise à comparer les effets d'une insulinothérapie automatisée en boucle ouverte et en boucle fermée.

L'hypothèse est que l'utilisation des systèmes de BF, capables de réduire non seulement l'exposition à l'hypoglycémie, mais aussi à l'hyperglycémie et aux fluctuations du niveau glycémique, peut améliorer les changements de structures du cerveau chez les enfants atteints de DT1 et influencer certains domaines cognitifs.

La BF, par son impact métabolique positif, devrait réduire la diminution de la matière blanche et grise préalablement démontrée chez les enfants atteints de DT1 au cours des 18 premiers mois suivant l'apparition de la maladie.

Les vésicules extracellulaires enrichies en adiponectine : une approche biothérapeutique innovante pour le traitement du diabète de type 2

Soazig LE LAY, Inserm, l'Institut du Thorax, Nantes

Malgré les modifications du mode de vie et l'association de thérapies antidiabétiques disponibles, le contrôle glycémique du diabète de type 2 (DT2) reste souvent imparfait. Les options thérapeutiques DT2 doivent être individualisées pour s'adapter aux caractéristiques métaboliques de chaque patient. Les traitements antidiabétiques actuels ciblent principalement la sécrétion de l'insuline ou la production (par le foie) / excrétion (par le rein) de glucose.

À ce jour, l'un des besoins pharmacologiques les plus importants dans la gestion du DT2 est le manque de médicaments sensibilisant à l'insuline puissants (la metformine est un insulinosensibilisateur relativement faible) et sûrs (les glitazones ont été retirées pour des problèmes de sécurité).

Ce projet vise à utiliser une approche pharmacologique innovante basée sur les vésicules extracellulaires (VEs) pour délivrer des formes métaboliquement actives d'adiponectine (Adpn). Cette adipokine, dotée de propriétés insulino-sensibles, est une cible thérapeutique prometteuse pour lutter contre les complications cardiométaboliques associées au DT2. Le

développement d'analogues de l'Adpn a cependant été entravé par les difficultés rencontrées pour produire cet agent thérapeutique sous ses formes actives oligomérisées.

Le rationnel scientifique repose sur les données générées par le porteur du projet (**Soazig LE LAY**, l'Institut du Thorax, Inserm UMR1087-CNRS UMR6291) qui démontre que les vésicules extracellulaires (VEs) dérivées du tissu adipeux sont fortement enrichies en oligomères d'Adpn. Cette Adpn vésiculaire se distribue principalement à la surface des VEs et sa quantité est fonction de l'adiponectinémie du patient/animal. De manière intéressante, l'Adpn associée aux VEs présente une demi-vie plus longue que l'Adpn soluble dans le plasma et conserve ses propriétés d'augmenter la sensibilité à l'insuline in vitro et in vivo.

Sur la base de ces résultats, l'équipe développe une approche pharmacologique innovante utilisant les VEs comme vecteurs de délivrance de formes métaboliquement actives d'Adpn.

En associant des compétences sur la physiopathologie du DT2 avec une expertise de fonctionnalisation des VEs, cette étude ambitionne d'établir la preuve de concept du potentiel thérapeutique des VE_Adpn+.

Ce projet ouvrira des perspectives pour le développement d'une biothérapie innovante utilisant les VEs comme vecteur thérapeutique et ouvrira la voie à la mise en place d'études cliniques utilisant la production de ces VE_Adpn+.

Présentation des lauréats de 2022

Jacques BELTRAND



Jacques BELTRAND est professeur de pédiatrie et de biologie du développement à la faculté de médecine de l'université Paris Cité et pédiatre-endocrinologue à l'Hôpital Necker- Enfants Malades où il coordonne une équipe pluri disciplinaire de diabétologie pédiatrique.

À ce titre, il prend en charge des enfants présentant des pathologies endocriniennes (troubles de la croissance, de la puberté, diabète, etc...) et s'est spécialisé dans le domaine du diabète de l'enfant et des pathologies génétiques rares de l'insulino-sécrétion et de la sensibilité à l'insuline.

Ses thèmes de recherche sont : les thérapeutiques innovantes dans le diabète de type 1, l'immunologie du diabète de type 1 et le diabète monogénique d'apparition précoce et il réalise sa recherche à l'institut Cochin (INSERM U1016).

Il enseigne la diabétologie pédiatrique en France où il coordonne notamment le diplôme inter universitaire de diabétologie pédiatrique et à l'étranger (membre du comité pédagogique de la DIABETES OBESITY AND METABOLISM SCHOOL de l'European Society For Paediatric endocrinology).

Ses travaux ont été publiés dans de nombreuses revues internationales à comité de lecture et est régulièrement invité dans des congrès nationaux et internationaux.

Soazig LE LAY



Le docteur **Soazig LE LAY** (PhD) est Chargée de Recherche à l'Inserm et coordonne depuis 2020 un axe de recherche au sein de l'Équipe Maladies Cardiométaboliques (Directeurs : Pr B. CARIOU et Pr D. JACOBI) de l'Institut du Thorax à Nantes (INSERM UMR1087/CNRS UMR 6291).

Après un doctorat en physiopathologie sur les facteurs SREBPs réalisé à l'Université Paris VI dans le laboratoire du Pr P. FERRE (Paris), elle s'est formée au trafic lipidique et à la biologie cellulaire lors de son post-doctorat à Dresde (Allemagne) réalisé dans le laboratoire du Pr Kai SIMONS, père de « lipid rafts ».

Soazig LE LAY s'intéresse au rôle des vésicules extracellulaires (VEs) dans le dialogue inter-organes dans le contexte des maladies cardiométaboliques. Par des approches originales et innovantes et en s'appuyant sur une recherche translationnelle, ses travaux de recherche

visent à étudier les VEs sous leur angle de biomarqueurs pathologiques, de médiateurs métaboliques à l'échelle de l'organisme ainsi que leur utilisation comme vecteurs thérapeutiques.

Elle porte des projets collaboratifs à l'échelle nationale (ANR EVADIPO) et régionale (FHU GO NASH). Elle est également partenaire de plusieurs projets de recherche autour des VEs.

Elle est l'auteur de 59 publications référencées dans Pubmed dans des journaux de spécialité, et membre de différents conseils scientifiques et d'administration (AFERO, FSEV, Biogenouest).

Présentation des projets

Étude des effets d'un contrôle glycémique strict sur les fonctions cognitives de l'enfant avec diabète de type 1 débutant : comparaison entre une insulinothérapie en boucle ouverte et en boucle fermée

Contexte. De récentes données ont rapporté, dans des études de cohortes longitudinales, une diminution de la masse de substances grise et blanche à l'imagerie cérébrale chez les enfants atteints de diabète de type 1, par rapport aux enfants sans diabète. Ceci s'associe à une diminution des performances cognitives, principalement dans les domaines exécutifs et de la mémoire. L'hypoglycémie, l'hyperglycémie et la variabilité glycémique sont toutes trois associées à ces changements structurels de l'anatomie cérébrale. Si l'impact de la glycémie et de ses variations sur la neuroanatomie du cerveau a été largement décrit dans les cohortes pédiatriques, nous ne disposons pas de données probantes sur l'efficacité d'interventions thérapeutiques capables d'améliorer le contrôle glycémique, et le développement cérébral. Il a été démontré que les systèmes en boucle fermée (BF) améliorent nettement l'équilibre métabolique. Cependant, dans tous les groupes d'âge pédiatriques, plus de 50 % des enfants en Europe sont encore traités par multi-injections au cours des années suivant l'apparition du DT1 au-delà de la période de rémission partielle de la maladie.

Nous émettons l'hypothèse que l'utilisation de systèmes de BF, capables de réduire non seulement l'exposition à l'hypoglycémie, mais aussi à l'hyperglycémie et aux fluctuations du glycémique, peut améliorer les changements structurels du cerveau chez les enfants atteints de DT1 et influencer certains domaines cognitifs.

Méthodes. Nous avons élaboré une étude cas-témoins en 2 bras parallèles afin d'évaluer l'effet du traitement par BF (groupe cas) sur les changements neuroanatomiques chez des enfants âgés de 6 ans à 10 ans ayant récemment débuté un DT1 en comparaison à ceux traités avec les injections multiples journalières (MDI) associées à une mesure en continu de la glycémie (groupe témoin). Les sujets éligibles devront avoir été récemment diagnostiqués (DT1 de moins de 3 à 9 mois après l'apparition de la maladie) et recevoir une dose quotidienne totale minimale de 0,3U/kg/j (signant la sortie de la rémission partielle). Ils seront inclus après que le schéma thérapeutique (BF ou MDI/CGM) ait été choisi par l'équipe médicale et les patients/familles. Les cas et les témoins qui accepteront de participer feront l'objet d'une IRM/IRMf de référence, d'une tomographie par cohérence optique (TCO) et d'une évaluation neurodéveloppementale (baseline). Les examens seront répétés après 18 mois de traitement dans les deux groupes. Les données métaboliques seront recueillies pendant la période d'étude. L'objectif principal sera de mesurer la variation en pourcentage du volume de matière grise par rapport au niveau de référence (*baseline*) dans les deux groupes. Les changements d'épaisseur des couches rétinienne à l'OTC et les performances aux tests neurodéveloppementaux seront aussi mesurés et comparés. Un total de 40 participants (20 par groupe) seront recrutés.

Résultats attendus. La BF, par son impact métabolique, devrait stopper la diminution de la matière blanche et grise comme cela a déjà été prouvé chez les enfants atteints de DT1 au cours des 18 premiers mois suivants l'apparition de la maladie. De plus, l'utilisation de la TCO nous permettra de tester la fiabilité de l'anatomie rétinienne en tant que marqueur substitut de la neuroanatomie cérébrale dans cette cohorte.

Les vésicules extracellulaires enrichies en adiponectine : une approche biothérapeutique innovante pour le traitement du diabète.

Contexte. L'adiponectine (Adpn), une adipokine aux propriétés insulino-sensibles, est une cible thérapeutique prometteuse pour lutter contre les complications cardiométaboliques associées au diabète de type 2 (DT2). Le développement d'analogues de l'Adpn a cependant été entravé par les difficultés rencontrées pour produire cet agent thérapeutique sous ses formes actives oligomérisées natives. Le rationnel scientifique de notre projet repose sur les données générées par le porteur de projet (S. LE LAY, Institut du Thorax, Nantes, INSERM UMR1087/CNRS UMR 6291) qui démontrent que les vésicules extracellulaires (VEs) dérivées du tissu adipeux (TA) sont fortement enrichies en oligomères d'adiponectine. Cette Adpn vésiculaire se distribue principalement à la surface des VEs et sa quantité est fonction de l'adiponectinémie du patient/animal. De manière intéressante, l'Adpn associée aux VEs présente une demi-vie plus longue que l'Adpn soluble dans le plasma et conserve ses propriétés sensibles à l'insuline in vitro et in vivo.

Objectif : Sur la base de ces résultats, nous souhaitons développer une approche pharmacologique innovante utilisant les VES comme vecteurs de délivrance de formes métaboliquement actives d'Adpn.

Méthodes et plan expérimental : Dans un premier temps, nous développerons et produirons des VEs enrichies en Adpn (VE_Adpn+) « à façon » sur la base d'un partenariat industriel avec la société Ciloa, en utilisant leur technologie brevetée de peptide pilote qui permet l'adressage spécifique de l'Adpn à la membrane des VEs. Sur la base de tests cellulaires fonctionnels, nous sélectionnerons la ou les constructions chimériques permettant la production de VE_Adpn+ ayant le plus fort potentiel insulino-sensibilisateur. Dans un second temps, nous révélerons le potentiel thérapeutique de ces VE_Adpn+ en étudiant leur capacité à contrecarrer les altérations cardiométaboliques associées au DT2. La dose thérapeutique de VE_Adpn+ ainsi que leur délivrance seront optimisées avant d'explorer leurs effets cardiométaboliques bénéfiques dans des modèles de souris diabétiques présentant des complications cardiométaboliques avancées (souris HFD, *db/db* et seipin KO). Enfin, nous explorerons les mécanismes moléculaires sous-jacents aux effets insulino-sensibilisateurs des VE_Adpn+ en étudiant leur biodistribution, leur cinétique, leur interaction et les voies de signalisation induites dans des modèles cellulaires pertinents.

Conclusion et perspectives : En associant nos compétences sur la physiopathologie du DT2 avec une expertise de fonctionnalisation des VEs, nous ambitionnons d'établir la preuve de concept du potentiel thérapeutique des VE_Adpn+. Notre projet ouvrira des perspectives pour le développement d'une biothérapie innovante utilisant les VEs comme vecteur thérapeutique et ouvrira la voie à la mise en place d'études cliniques utilisant la production de VE_Adpn+ de qualité GMP.

Présentation de l'étude SFDT1



Pr Jean-Pierre RIVELINE
Co-coordonateur de SFDT1



Pr Emmanuel COSSON
Co-coordonateur de SFDT1

SFDT1 : une cohorte de personnes vivant avec un diabète de type 1 promue par la Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète (FFRD)

SFDT1 (« Suivi en France de patients avec un Diabète de Type 1 ») est une cohorte de personnes vivant avec un diabète de type 1 dont l'objectif est de mieux comprendre quels sont les déterminants des complications cardiovasculaires dans cette population. Une base de données clinique, une banque biologique, des données d'outils connectés, en particulier la mesure continue du glucose, sont recueillies à l'occasion d'une consultation.

De plus, des informations psychologiques et socio-économiques, sont collectées, soit lors des consultations, soit par des questionnaires accessibles via internet. Les patients seront suivis pendant 10 ans.

Grâce à un accès au système national des données de santé (SNDS), les événements de santé peuvent également être recueillis et étudiés sur une période de 30 ans, et sont comparés à ceux d'une population sans diabète et appariés aux sujets de la cohorte SFDT1 (âge, sexe et lieu de résidence).

Le projet est promu par la **Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète** (FFRD) et a pour objectif d'inclure 15 000 patients, adultes et enfants âgés de plus de 6 ans dans l'ensemble de la France métropolitaine et des DOM-TOM. Les inclusions ont débuté en juin 2020. Actuellement, 1600 patients ont été inclus par les 45 centres ouverts.

Soutiens

La **Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète** est soutenue par la SFD, la FFD et par des laboratoires pharmaceutiques impliqués dans la prise en charge du diabète.



Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète

60 rue Saint-Lazare 75009 Paris

Tél. : +33 (0)1 85 08 48 08

E-mail : secretariat@ffrdiabete.org

<http://www.ffrdiabete.org>

Contact

Responsable communication

Stéphanie NOUGARET

Tél : 06.27.842.881



Fondation Francophone — diabète
pour la Recherche sur le