



Dossier de presse
Conférence de presse 16.02.2023

Table des matières

Communiqué de presse conférence du 16.02.2023	3
Présentation des lauréats de 2022	6
Jacques BELTRAND	6
Soazig LE LAY	6
Présentation des projets de 2022	8
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	8
Les vésicules extracellulaires enrichies en adiponectine : une approche biothérapeutique innovante pour le traitement du diabète.	9
Présentation de l'étude SFDT1	10
Présentation de la FFRD	11
Objectifs et missions de la Fondation	11
Conseil d'Administration	11
Conseil Scientifique	12
Appels à projets FFRD	12
Soutiens	13
FFRD : 10 ans de soutien à la recherche en diabétologie	14
10 ans déjà !	14
Projets de recherche fondamentale	14
Projets de recherche clinique.....	15
Les précédents lauréats	16
Lauréats 2013	16
Lauréats 2014	17
Lauréats 2015	17
Lauréats 2016	18
Lauréats 2017	19
Lauréats 2018	20
Lauréats 2019	21
Lauréats 2020	22
Lauréats 2021	23



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, 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, 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 ambitieuse 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).

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 rétiniennes 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.

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.

Présentation de la FFRD

Objectifs et missions de la Fondation

Créée en 2013 à l'initiative de la Société Francophone du Diabète (SFD) avec le soutien de la Fédération Française des Diabétiques (FFD), la **Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète (FFRD)** a pour objectif unique de **promouvoir et soutenir la recherche sur le diabète et les maladies métaboliques** notamment par le biais de collaborations publiques et privées.

Ainsi, les projets de recherche soutenus par la Fondation visent à **mieux comprendre l'épidémiologie et la physiopathologie du diabète et de ses complications**, évaluer **l'apport du traitement, développer la recherche fondamentale** sur la maladie pour aboutir à une **meilleure prise en charge des patients diabétiques**.

Fondation reconnue d'utilité publique, la **FFRD** espère améliorer la connaissance du diabète et limiter le poids de ses complications à travers l'ensemble de ses projets.

Conseil d'Administration

Le Conseil d'Administration a notamment pour mission de définir le programme d'action de la Fondation. Il est composé de 12 membres et d'un commissaire du gouvernement.

Collège des fondateurs

- Hélène HANAIRE : Professeur et Chef de Service au CHU Rangueil, Toulouse
- André SCHEEN : Professeur au CHU de Liège, Belgique
- Lyse BORDIER : Professeur et Médecin des Armées à l'hôpital Begin, Paris
- Jean-Pierre RIVELINE : Professeur, Service de diabétologie-endocrinologie à l'hôpital Lariboisière, Paris

Collège des personnalités qualifiées

- Nicolas DANCHIN : Professeur et Médecin cardiologue à l'hôpital européen Georges Pompidou, Paris
- Pr Jean-Marie DESMONTS : PU PH, carrière à l'assistance publique, puis en anesthésie réanimation à l'hôpital Bichat, et doyen de cette faculté
- Pierre FONTAINE : Professeur d'endocrinologie anciennement de l'Université de Lille et Président de Santelys
- Gérard REACH : Professeur en diabétologie et membre de l'Académie de Médecine

Partenaires institutionnels

- Le Président de l'INSERM : Christian BOITARD, Service de Diabétologie de l'Hôtel Dieu
- Le représentant de la FFD : Claude CHAUMEIL (Vice-Président)
- Le Président de la CNMSS (Caisse Nationale Militaire de Sécurité Sociale) : Véronique CELLARIER
- Le Président de l'Académie de Médecine : Claude JAFFIOL

Commissaire du gouvernement

- Monsieur l'inspecteur général de l'administration Philippe DEBROSSE

Conseil Scientifique

Le Conseil Scientifique de la FFRD a pour mission de sélectionner les projets et de définir la politique scientifique de la Fondation ; il est composé de 16 membres :

- André SCHEEN, Président
- Jean GIRARD, Vice-Président
- Pascal AUQUIER
- Christian BOITARD
- Bertrand CARIOU
- Mireille CORMONT
- Sébastien CZERNICHOW
- Élise DALMAS
- Marc DONATH
- Hélène DUEZ
- Fabienne FOUFELLE
- Etienne LARGER
- Raphael SCHARFMANN
- Hélène HANAIRE, Présidente de la FFRD
- Jean-Pierre RIVELINE, Secrétaire Général de la FFRD
- Bruno FEVE, Président du Conseil Scientifique de la SFD

Appels à projets FFRD

Les projets soutenus par **la FFRD** sont complémentaires des projets menés par la SFD. Il s'agit de projets de grande envergure et de dimension internationale.

Pour cette dixième année, le Conseil Scientifique de **la FFRD** a choisi de soutenir **2 projets** portant sur le diabète de type 1 et le diabète de type 2 :

- Un projet de **recherche clinique**
- Un projet de **recherche fondamentale**

A l'issue d'un appel à projets auquel ont répondu les différentes équipes de recherche, 2 lauréats se sont vus attribuer **une allocation de recherche d'un montant de 300 000 €, chacune**.

Pour chacune des thématiques abordées par les équipes de recherche, des experts internationaux extérieurs, spécialistes des thématiques, ont été sollicités pour donner leur avis sur les projets.

Le compte-rendu des experts a ensuite été soumis aux membres du Conseil Scientifique qui se sont entretenus et ont débattu sur la pertinence des projets. Après délibération, 6 dossiers ont été retenus. Les candidats sélectionnés ont ensuite été auditionnés pour défendre leur projet. La sélection finale des 2 projets s'est basée sur les critères suivants :

- L'originalité scientifique,
- La compétitivité des candidats au niveau international,
- La faisabilité,

- L'adéquation entre la demande financière et scientifique,
- La cohérence du projet.

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.



FFRD : 10 ans de soutien à la recherche en diabétologie

10 ans déjà !

Depuis 2013, la **Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète**, c'est :

- 318 candidatures reçues
- 123 experts internationaux interrogés
- 69 candidats auditionnés
- **26 lauréats et lauréates francophones récompensés**, dont 10 parisiens, 11 provinciaux, 2 Belges, 1 Suisse, 1 Canadien et 1 Camerounais
- 12 projets de recherche fondamentale et 14 projets de recherche clinique
- **7,1 millions d'euros alloués.**

L'analyse des dossiers démontre la richesse de la recherche en diabétologie francophone dans des domaines très variés. Les thématiques concernent aussi bien la recherche fondamentale que la recherche clinique. Le choix des lauréats n'est pas toujours un exercice facile mais l'analyse des experts internationaux extérieurs et l'engagement des membres du Conseil Scientifique sont des atouts majeurs.

La **FFRD** est fière de consacrer **plus de 80% de ses dépenses à la recherche** et est heureuse de pouvoir **soutenir une recherche de qualité en diabétologie francophone**, depuis 10 ans.

Projets de recherche fondamentale

Les projets de **recherche fondamentale** ont abordé les grandes thématiques relatives à la fois au **diabète de type 1** et au **diabète de type 2**, comme :

- La protection et le remplacement de la cellule B pancréatique,
- Les mécanismes moléculaires contribuant à l'insulinorésistance,
- Les implications d'autres organes clés : le foie, le tissu adipeux, l'intestin,
- La contribution du microbiote aux maladies métaboliques.

Les **12 projets de recherche fondamentale** ont été portés par les lauréats :

- Romano REGAZZI, Lausanne (2013)
- Hélène DUEZ, Lille (2014)
- Daniela COTA, Bordeaux (2015)
- David DOMBROWICZ, Lille (2016)
- Raphael SCHARFMANN, Paris (2017)
- Agnès LEHUEN, Paris (2018)
- Fabienne FOUFELLE, Paris (2018)
- Miriam CNOP, Bruxelles (2019)
- Xavier PRIEUR, Nantes (2019)
- Julien DIANA, Paris (2020)
- Mariana IGOILLO-ESTEVE, Bruxelles (2021)
- Soazig LE LAY, Nantes (2022)

Projets de recherche clinique

Les projets de **recherche clinique**, quant à eux, ont abordé les thématiques relatives au **diabète de type 1** et au **diabète de type 2**, mais également au **diabète gestationnel**. Ils concernent de grandes études cliniques multicentriques de cohorte et leurs études est davantage mécanistiques et/ou interventionnelles. Plusieurs de ces projets ont plus particulièrement étudié le **rôle de l'intestin et du microbiote** (3 projets) et le **rôle de l'épigénétique** (2 projets), thèmes sur lesquels la **FFRD** a particulièrement communiqué via son site internet et auprès des patients de la FFD.

Les **16 projets de recherche clinique** ont été portés par les lauréats :

- Blandine COMTE, Clermont-Ferrand (2013)
- Rémy BURCELIN, Toulouse (2014)
- Eugène SOBNGWI, Yaoundé (2015)
- François PATTOU, Lille (2015)
- Roberto MALLONE, Paris (2015)
- Emmanuel COSSON, Bondy (2016)
- Nicolas VENTECLEF, Paris (2016)
- Philippe FROGUEL, Lille (2017)
- Hubert VIDAL, Lyon (2018)
- Kamel MOHAMMEDI, Bordeaux (2019)
- Guillaume WALTHER, Avignon (2019)
- Rémi RABASA-LHORET, Montréal (2020)
- Etienne LARGER, Paris (2021)
- Jacques BELTRAND, Paris (2022)

Romano REGAZZI (Suisse) - « Rôle des longs ARN non-codants et des ARN circulaires dans la détermination du phénotype de la cellule β et le développement du diabète ».

Ce projet vise à faciliter l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques afin de prévenir ou traiter les différentes formes de diabète sucré. Il concerne le rôle de certains ARNs (acides ribonucléiques) non-codants dans la fonction de la cellule β . Il a été démontré que le dysfonctionnement et la perte des cellules β sont dus à d'importants changements d'expression génique. Jusqu'à ce jour, l'étude des modifications de l'expression génique s'est concentrée sur les gènes codants pour des protéines. Cependant, l'analyse systématique des transcrits présents dans les cellules a récemment révélé que le génome humain génère une quantité importante d'ARN qui ne codent pas pour des protéines mais qui joueraient un rôle dans la régulation des fonctions cellulaires. Ainsi, les expériences menées dans le cadre de ce projet permettront de mieux comprendre les mécanismes moléculaires qui régissent l'acquisition du phénotype de la cellule β et ceux qui causent leur dysfonctionnement dans les phases précoces du diabète de type 1 et dans le diabète de type 2.

Blandine COMTE (Clermont-Ferrand/Theix) - « Apport de signatures métaboliques dans la prédiction du syndrome métabolique : étude cas-témoins nichée dans la Cohorte Haguenau ».

Le syndrome métabolique regroupe un ensemble d'anomalies cardiovasculaires et métaboliques dont l'obésité abdominale, l'hyperglycémie à jeun, la dyslipidémie athérogène et une élévation de la pression artérielle. Il prédispose au risque de diabète de type 2 et de pathologies cardiovasculaires. Ce projet a pour objectif de caractériser et mieux comprendre le syndrome métabolique et d'identifier les biomarqueurs reflétant les stades initiaux du syndrome en développant des outils de diagnostic par l'identification de marqueurs très précoces pour la prévention des patients à risque de syndrome métabolique et de diabète de type 2. Ce projet repose sur l'utilisation d'une cohorte existante (Haguenau) disposant d'une bio banque et d'approches méthodologiques innovantes telles que la métabolomique, qui étudie l'ensemble des métabolites (sucres, acides aminés, acides gras, etc.) présents dans un fluide biologique, une cellule, un organe, un organisme, et la protéomique, qui consiste à étudier l'ensemble des protéines dans ces mêmes compartiments.

Lauréats 2014

Hélène DUEZ (Lille) - « Rôle du récepteur nucléaire Rev-erb α dans le développement du diabète de type 2 : implication du tissu adipeux et du muscle squelettique ».

L'accroissement de l'incidence du diabète de type 2 est lié à l'inactivité physique et au surpoids. L'activité physique qui permet de limiter la prise de poids et le stockage des réserves énergétiques dans le tissu gras nécessite l'action de l'insuline, qui peut être inhibée en présence d'une insulino-résistance, caractéristique des diabétiques de type 2. L'équipe de chercheurs de ce projet a identifié un récepteur nucléaire, Rev-erb α , qui permet de contrer l'insulino-résistance et étudie comment ce facteur agit dans les muscles et le tissu gras, et teste in vitro de nouvelles substances pharmacologiques capables d'activer Rev-erb α .

Rémy BURCELIN (Toulouse) - « Caractérisation du système immunitaire mucosal intestinal chez les patients avec obésité abdominale et diabétique de type 2 : rôle causal du microbiote correspondant ».

Les microbes présents dans l'intestin sont actuellement étudiés pour leur rôle favorisant notamment la survenue de l'obésité et du diabète de type 2. L'équipe porteuse de ce projet a déjà démontré que des fragments de bactéries intestinales passant dans le sang favorisent l'apparition d'une inflammation métabolique favorisant le diabète. Le passage de ces bactéries semble dépendre d'une insuffisance de lymphocytes (lymphocytes Th17) impliqués dans les défenses immunitaires. A l'occasion de dépistages du cancer du côlon pratiqués chez des sujets témoins, avec obésité abdominale, et avec diabète de type 2 déclaré, ces chercheurs souhaitent préciser si un déficit de ces lymphocytes Th17 précède, cause ou ne fait qu'accompagner le développement du diabète.

Lauréats 2015

Eugène SOBNGWI (Yaoundé) - « Comprendre la comorbidité des maladies infectieuses et du diabète : l'étude CINDIA ».

Eugène SOBNGWI a mis en évidence le rôle pathogène d'un virus, l'herpès virus 8 (HHV8), dans la survenue d'un diabète chez des Africains. L'incidence du diabète en Afrique est un problème majeur de santé publique, au même titre que d'autres maladies infectieuses bien connues. Des données épidémiologiques préliminaires suggèrent que d'autres agents infectieux pourraient favoriser l'apparition du diabète chez les personnes vivant en Afrique. Ce projet vise à tester l'association entre 5 infections endémiques (virus des hépatites B et C, HHV8, virus de l'HIV, et tuberculose) et diabète, en regardant les facteurs environnementaux et génétiques pouvant expliquer ces associations.

Daniela COTA (Bordeaux) - « Le récepteur membranaire des acides biliaires TGR5 hypothalamique : nouveau mécanisme pour le rôle des acides biliaires dans le contrôle métabolique ».

L'obésité est le principal facteur de risque de diabète de type 2 et les interventions médicamenteuses pour la combattre apportent un bénéfice faible et sont parfois dangereuses. Seule la chirurgie bariatrique (déviation du trajet normal des aliments dans l'intestin par court-circuit entre l'estomac et l'intestin grêle) est efficace, déviant ainsi la bile de son circuit habituel. Il se trouve que les sels biliaires

auraient des propriétés anti-obésité et anti-diabétique. L'équipe de recherche de ce projet a découvert un récepteur spécifique des acides biliaires circulants (TGR5) au niveau des neurones situés dans les centres cérébraux régulateurs de la prise alimentaire qui pourrait jouer un rôle dans le développement de l'obésité et du diabète et les mécanismes de la perte de poids consécutive à la chirurgie bariatrique.

François PATTOU (Lille) - « Rôle de l'intestin dans la rémission du diabète de type 2 après une chirurgie bariatrique by-pass ».

La chirurgie bariatrique permet de perdre du poids de façon spectaculaire, mais permet aussi de guérir ou réduire de façon très conséquente le traitement des patients diabétiques de type 2. Les mécanismes de ces bénéfices sont l'objet de projets de recherche dont l'idée générale est que des changements dans la structure et la fonction de l'intestin sont décisifs (rôles des hormones gastro-intestinales, des acides biliaires, du microbiote intestinal). En étudiant la fonction et la structure de l'intestin, avant et après chirurgie bariatrique de patients, ce projet consiste à démontrer qu'il y a des modifications de l'absorption intestinale du glucose, et tente de les intégrer avec d'autres anomalies constatées.

Roberto MALLONE (Paris) - « La vaccination orale à l'aide de la préproinsuline couplée au Fc pour l'immunothérapie du diabète de type 1 ».

Le diabète de type 1 touche typiquement les enfants et les adolescents et est dû à une destruction complète des cellules β par une activation inappropriée du système immunitaire qui provoque leur insulino-dépendance. L'équipe porteuse de ce projet a mis en évidence le rôle déclenchant d'un antigène, le précurseur de l'insuline, la Pré-Pro-Insuline (PPI). Dans un modèle animal (souris) de diabète de type 1 par destruction immunitaire cette équipe a déjà démontré les étapes de la destruction des cellules β en réponse à cet antigène. Le projet consiste à administrer par voie orale la PPI pour prévenir le diabète chez ces souris à forte prédisposition génétique au diabète auto-immun. En cas de résultat positif, ce projet sera une étape majeure dans le développement de la prévention du diabète de type 1 pouvant aboutir à un vaccin.

Lauréats 2016

Emmanuel COSSON (Bondy) - « Réduction de l'insulinorequérance sous myoinositol dans le diabète gestationnel : une étude multicentrique prospective randomisée contrôlée versus placebo ».

Le diabète gestationnel est une anomalie de la tolérance au glucose qui apparaît vers la 20^{ème} semaine de la grossesse, avec des risques pour la mère et le fœtus, et un sur-risque pour la mère de développer un diabète de type 2 dans les années suivant la grossesse. La résistance à l'action de l'insuline est un élément central qui caractérise ce type de diabète. En France, le traitement du diabète gestationnel qui est lié à l'insulinorésistance repose sur l'insuline. Le myoinositol est un composant de l'alimentation qui, par ailleurs, intervient dans l'action de l'insuline au niveau des tissus cibles (foie, muscles et tissu adipeux). Dans ce projet, l'objectif pragmatique de soin est de tester l'efficacité du myoinositol pour éviter aux femmes chez qui on vient de diagnostiquer un diabète gestationnel le passage à un traitement par l'insuline jusqu'à la fin de la grossesse.

David DOMBROWICZ (Lille) - « Régulation spécifique du diabète de type 2 par le récepteur nucléaire ROR alpha ».

Ce projet étudie le rôle de l'immunité et de l'inflammation dans le développement du diabète de type 2. La base de ce projet est la découverte de lymphocytes T régulateurs dans le tissu adipeux, acteurs centraux dans l'inflammation et par conséquent dans la sensibilité à l'insuline. A l'intérieur de ces lymphocytes, il existe un récepteur nucléaire nommé ROR alpha, qui est activé par le cholestérol et ses dérivés. Ce projet tend à démontrer le rôle pathogène de ROR alpha dans les lymphocytes T régulateurs pour le diabète de type 2 en utilisant un modèle de souris chez laquelle, par manipulation génétique, le ROR alpha aura été soit inactivé, soit surexprimé.

Nicolas VENTECLEF (Paris) - « Décodage d'une signature épigénétique impliquée dans la susceptibilité à développer un diabète de type 2 ».

L'épigénétique est la modification du patrimoine génétique expliquée par des phénomènes environnementaux. Comme l'inflammation semble jouer un rôle décisif dans la genèse du diabète de type 2, le porteur de ce projet veut étudier les modifications épigénétiques (dont les histones où sont compactés des brins d'ADN, support du génome) dans les macrophages et les monocytes de diabétiques de type 2. Des résultats expérimentaux antérieurs lui ayant permis de mettre en évidence un site contrôlant les modifications des histones (H3K27), il veut transposer ces résultats en recherchant les anomalies décrites dans différents groupes témoins (non diabétiques, pré-diabétiques et diabétiques de type 2) et espère établir une relation quantitative entre les anomalies épigénétiques et le degré d'intolérance au glucose. De plus, le suivi prospectif des pré-diabétiques permettra d'établir si ces anomalies précèdent la survenue du diabète.

Lauréats 2017

Philippe FROGUEL (Lille) - « L'impact épigénétique du diabète gestationnel sur le risque de diabète de type 2 (DT2) de la mère et sur la santé de l'enfant »

Le diabète gestationnel (GDM), hyperglycémie diagnostiquée pendant la grossesse, augmente fortement le risque de DT2 chez la mère et entraîne des anomalies métaboliques persistantes chez l'enfant. L'exposition au GDM entraîne des modifications épigénétiques du génome, qui ont un impact métabolique après la naissance de l'enfant mais aussi chez la mère. Aussi le GDM est un bon modèle d'analyse (épi)génétique du DT2 et un moyen d'identifier les mécanismes précoces conduisant au DT2. Cette étude veut montrer que l'exposition à une hyperglycémie pendant la grossesse a des conséquences fonctionnelles sur les tissus clés du contrôle glycémique, conduisant à des désordres métaboliques chez l'enfant et chez la mère. Ce projet associe physiologie du DT2, génomique du DT2, épigénétique épidémiologique ainsi que la biologie de la sécrétion et de l'action de l'insuline de manière à permettre une démarche intégrative et multidisciplinaire du GDM.

Raphael SCHARFMANN (Paris) - « Une reconstruction de l'organogenèse du pancréas foetal humain »

Un objectif de la recherche en diabétologie consiste à définir les conditions pour développer une source illimitée de cellules β pancréatiques humaines fonctionnelles dérivantes de cellules souches multipotentes utilisées pour modéliser in vitro la destruction des cellules β pancréatiques et la dysfonction de ces cellules, et découvrir de nouvelles molécules permettant de protéger les cellules β de la destruction ou de la dysfonction. Les derniers progrès ont produit des cellules β semblant encore immatures avec des capacités fonctionnelles limitées. Ce projet consiste à définir des stratégies alternatives, pour générer en masse des cellules β humaines fonctionnelles à partir de cellules souches multipotentes. L'objectif global est de disséquer le développement des cellules β humaines par des approches innovantes basées sur le tri cellulaire suivi d'analyses transcriptomiques et de reconstruction du développement du pancréas humain.

Lauréats 2018

Agnès LEHUEN (Paris) - « Interaction entre cellules MAIT (Macrophage Associated Intestinal Transport), microbiote et muqueuse dans le développement du diabète de type 1 chez l'enfant »

D'après les chercheurs, il existe dans le diabète de type 1 (DT1) une interaction entre les cellules MAIT, la muqueuse intestinale et le microbiote. L'altération du microbiote et de la perméabilité intestinale chez les patients DT1 pourrait alors influencer l'activation des MAIT. Inversement, les cellules MAIT pourraient réguler l'homéostasie intestinale et ainsi contrôler le développement du DT1 chez les patients. L'objectif du projet mené par le Dr LEHUEN est d'apporter de nouvelles connaissances sur la physiopathologie du DT1 afin d'ouvrir des stratégies thérapeutiques basées sur la manipulation des MAIT par le microbiote. Une approche qui pourrait permettre de prévenir le développement du diabète.

Hubert VIDAL (Lyon) - « Les probiotiques comme nouveau traitement du diabète de type 2 »

Le projet PROBIODIAB du Pr VIDAL a pour objectif d'identifier de nouvelles souches bactériennes possédant des propriétés antidiabétiques qui pourront être utilisées comme probiotiques. Ce projet s'appuie sur une stratégie innovante permettant de sélectionner des bactéries commensales sur la base de leurs propriétés fonctionnelles dans le modèle de la drosophile. On a identifié une trentaine de souches bactériennes intestinales, qui sont régulées en réponse au traitement par la metformine chez la souris et l'Homme, et qui pourraient posséder des propriétés antidiabétiques. Ce projet novateur vise à ouvrir la voie à l'utilisation de nouvelles souches bactériennes probiotiques (ou pharmabiotiques, en association avec des médicaments déjà commercialisés) afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2.

Fabienne FOUFELLE (Paris) - « Dihydrocéramides : nouveaux acteurs impliqués dans la progression vers la stéatopathie non alcoolique et le diabète de type 2 (DT2) »

Les stéatopathies métaboliques, ou NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease), sont très communes parmi les patients atteints de DT2. Parmi les molécules lipidiques qui s'accumulent au niveau

hépatique, les céramides sont connues pour induire une insulino-résistance et une inflammation au sein des tissus. Ils pourraient être un élément commun à ces 2 pathologies. Récemment, une corrélation entre les concentrations circulantes des précurseurs des céramides appelés dihydrocéramides (DHCer), l'insulino-résistance et l'apparition a posteriori d'un DT2, a été mise en évidence. L'objectif du projet du Dr FOUFELLE est de prouver que les DHCer ont des effets (inflammation, insulino-résistance...) qui participent à la progression de la NAFLD et à l'apparition du DT2, et ainsi de les valider comme nouveaux acteurs et biomarqueurs de la progression vers la NAFLD – et notamment la stéatopathie non alcoolique (NASH) – et le DT2.

Lauréats 2019

Miriam CNOP (Bruxelles) - « Modélisation du stress du réticulum endoplasmique et du diabète à l'aide de cellules β humaines dérivées des cellules souches ».

Le dysfonctionnement et la mort des cellules β pancréatiques sont des événements centraux dans le développement et la progression du diabète de type 2 (DT2). Démontrés par l'équipe du Pr CNOP, des phénomènes de lipotoxicité entraînent un stress du réticulum endoplasmique (RE) ainsi qu'un dysfonctionnement et la mort des cellules β . L'objectif de ce projet est d'en identifier les régulateurs clés, en étudiant l'exposition chronique des cellules β humaines au stress métabolique induit par un régime riche en graisses saturées (occidental) versus monoinsaturées (méditerranéen) ou pauvre en graisses chez des souris humanisées. Il prévoit d'analyser les formes monogéniques du diabète lié au stress du RE qui conduit génétiquement à une défaillance des cellules β . Ce projet ouvre la perspective de rechercher in silico des médicaments ciblant des régulateurs clés avec pour objectif de protéger les cellules β .

Kamel MOHAMMEDI (Bordeaux) - « Déterminants pronostiques du pied diabétique – Étude de cohorte prospective française multicentrique »

Le pied diabétique, première cause d'amputation non traumatique des membres inférieurs, est responsable d'une détérioration de la qualité de vie des patients. Cette complication est de plus en plus associée à un risque élevé de mortalité précoce. Outre le risque élevé de maladies cardiovasculaires, d'autres causes, notamment infectieuses, inflammatoires et néoplasiques, expliquent ce mauvais pronostic. Le projet du Pr MOHAMMEDI vise à constituer une cohorte prospective nationale de patients atteints de pied diabétique afin de déterminer les causes et les facteurs pronostiques de mortalité à 5 ans. Les objectifs secondaires seront d'évaluer l'incidence et les déterminants de la cicatrisation, de la récurrence, des événements micro et macro vasculaires ainsi que le déclin cognitif. Les résultats permettront de mesurer les conséquences sur la qualité de vie et l'impact économique engendré par cette complication, afin d'améliorer la prise en charge des patients présentant un pied diabétique et de contribuer à la mise en place de politiques et d'interventions adaptées dans le système de soins français.

Xavier PRIEUR (Nantes) - « La déficience en Seipine comme modèle de dysfonction adipocytaire extrême ».

La Seipine est une protéine du RE fortement exprimée dans le tissu adipeux, impliquée dans la lipodystrophie congénitale de Berardinelli-Seip (BSCL). Elle semble jouer un rôle crucial dans l'homéostasie adipocytaire. L'équipe du Dr PRIEUR a montré que la déficience en Seipine dans l'adipocyte mature induisait un stress cellulaire et activait l'apoptose, ce qui altérerait la synthèse lipidique et l'homéostasie calcique. Le but de ce projet est de définir la fonction de la Seipine dans l'adipocyte mature et comprendre en quoi son déficit conduit à la défaillance des adipocytes. Les résultats attendus concernent l'identification des voies biologiques affectées par l'absence de Seipine et la compréhension de sa fonction cellulaire et permettre aux chercheurs de déterminer s'il existe une signature commune du dysfonctionnement adipocytaire, découverte qui pourrait conduire à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour prévenir le développement des maladies métaboliques associées à l'obésité.

Guillaume WALTHER (Avignon) - « Les édulcorants sont-ils bons pour la santé ? Mieux comprendre les effets sur le métabolisme du glucose et la fonction vasculaire ».

Des études ont mis en évidence une association entre la consommation de produits contenant des édulcorants et le risque accru de mortalité, notamment d'origine cardiovasculaire, ainsi que des effets néfastes sur le métabolisme du glucose. Des récepteurs du goût sucré (T1Rs) seraient susceptibles d'être activés par les édulcorants dans le pancréas, l'intestin, le cerveau et les cellules endothéliales. Or la dysfonction endothéliale est reconnue pour son rôle précoce dans le développement de l'athérosclérose, mais aussi comme un marqueur sensible du développement des maladies cardiométaboliques. L'hypothèse émise par l'équipe du Dr WALTHER est que les T1Rs activés par les édulcorants sont impliqués de manière directe et indirecte dans la réactivité vasculaire. Ce projet vise à explorer les effets d'une consommation chronique d'édulcorants sur la fonction vasculaire chez la souris, puis d'étudier, chez le volontaire sain et le patient obèse insulino-résistant, les effets d'une telle consommation sur la fonction macro et micro vasculaire pour comprendre comment les T1Rs sont impliqués dans les réponses métaboliques et les conséquences sur la fonction vasculaire.

Lauréats 2020

Julien DIANA (Paris) - « Remodelage du microbiote intestinal à l'aide des peptides antimicrobiens pour prévenir le diabète de type 1 ».

Les altérations du microbiote intestinal jouent un rôle fondamental dans le développement des maladies auto-immunes et en particulier du diabète de type 1 (DT1). Cependant, l'origine et les mécanismes reliant la dysbiose intestinale et le DT1 restent mal définis. Les peptides antimicrobiens (AMPs) sont des membres du système immunitaire inné. Les AMPs sont fortement exprimés par les épithéliales de surface et jouent un rôle crucial pour la construction et le maintien de l'homéostasie avec le microbiote commensal. La dérégulation de l'expression des AMPs dans l'intestin conduit au développement d'une inflammation intestinale favorisant les maladies à composantes immunitaires. Julien Diana a émis l'hypothèse que dans un contexte auto-immun, une dérégulation précoce de l'expression des AMPs intestinaux pourrait induire une altération du microbiote conduisant au développement de l'auto-immunité. Un défaut d'expression des AMPs dans l'intestin des souris non-obèses diabétiques (NOD), et la compensation de ce défaut par un traitement local par un AMP prévient le développement du diabète. La compréhension des mécanismes reliant la dérégulation de

l'expression des AMPs intestinaux et le développement du diabète auto-immun chez la souris NOD et les patients diabétiques devrait rendre possible de prévenir le développement du DT1.

Rémi RABASA-LHORET (Montréal) - « Relation entre la dysglycémie et l'évolution clinique en fibrose kystique : Une étude prospective avec la surveillance en continu de la glycémie »

Près de 50% des personnes atteintes de la fibrose kystique (FK) développeront un diabète qui aggrave le pronostic (perte de poids et de fonction pulmonaire). Il est donc recommandé de dépister le diabète associé à une FK annuellement dès l'âge de 10 ans lors d'un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale. Hélas, ce test pose des difficultés de réalisation pratique et d'interprétation des résultats, si bien que ce dépistage est insuffisamment réalisé dans cette population à risque. Le projet vise à tester l'intérêt de la surveillance en continu de la glycémie (SCG) pour dépister efficacement les hyperglycémies, ce qui permettrait de cibler les patients à risque de détérioration clinique. Le projet propose une étude multicentrique au sein d'un réseau francophone de 3 centres de FK (France et Canada) étudiant spécifiquement les mécanismes menant au diabète chez 120 patients. L'objectif primaire du projet est de mettre en relation les paramètres de la SCG avec l'évolution clinique des patients et, secondairement, d'établir les seuils de dysglycémie annonçant le déclin clinique futur, notamment en termes de perte pondérale et de détérioration de la fonction pulmonaire.

Lauréats 2021

Mariana IGIOLLO-ESTEVE (Bruxelles) - « Étude de l'impact de la fragmentation des ARNt et la diminution en la méthylation m6A induite par une carence en TRMT10A sur pathogenèse du diabète de type 1 ».

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune ciblant les cellules bêta pancréatiques. Il est causé par une interaction complexe entre facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux, dont les infections à entérovirus. Les personnes ayant un DT1 dépendent d'une insulinothérapie à vie et sont à risque de développer des complications. Actuellement il n'y a pas de traitement pour guérir ou prévenir le développement du DT1. Dans le passé nous avons montré que des mutations conduisant à la perte de fonction d'une protéine appelé TRMT10A causent un diabète juvénile et une microcéphalie ; et que l'absence de TRMT10A induit la mort des cellules bêta pancréatiques. Nous savons maintenant que des infections à entérovirus causent aussi une diminution en TRMT10A. Dans ce contexte, l'objectif principal de ce projet est d'évaluer quelle est la contribution de cette diminution du développement du DT1, et de déchiffrer le mécanisme conduisant à la mort des cellules bêta. Cela pourrait conduire à la mise en place des nouvelles approches thérapeutiques pour cette maladie.

Etienne LARGER (Paris) - « Diabète de type 1 avec un seul autoanticorps est-ce (toujours) une maladie autoimmune ? »

Environ 30% des patients atteints de diabète de type 1 (DT1) ne présentent qu'un seul des 3-4 auto-anticorps (aAb) recherchés en routine, et certains patients conservent une sécrétion d'insuline significative même à très long terme. Les raisons pour lesquelles la destruction des cellules ne progresse pas chez ces sujets restent inconnues. Le projet vise à savoir si la positivité pour un seul des aAb caractérise un sous-groupe de patients sans destruction cellulaire auto-immune active. Des sujets positifs pour un seul aAb seront comparés, sur le plan immunologique et métabolique, à des sujets positifs pour plusieurs aAb, avec trois objectifs (a) déterminer si les sujets positifs pour un seul aAb ne possèdent pas d'autres aAb spécifiques des cellules β , encore inconnus qui seront recherchés par des

techniques innovantes ; (b) quantifier et classer les réponses des cellules T CD8+ réactives aux îlots en utilisant de nouveaux biomarqueurs, notamment CD122 (récepteur β de l'IL-2, capable de séparer l'auto-immunité bénigne de l'auto-immunité progressive) ; (c) caractériser les facteurs qui sont associés au déclin de la sécrétion d'insuline (nombre et nature des aAb, réactivité des cellules T CD8+, génétique HLA). Les sujets atteints d'un DT1 d'apparition récente, positifs pour un seul ou plusieurs aAb, seront suivis par une évaluation séquentielle de la sécrétion d'insuline. Enfin, chez les sujets ayant une sécrétion d'insuline suffisante et stable et une auto-immunité inactive, un sevrage de l'insuline sera tenté.

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 —•—
pour la Recherche sur le diabète