

ÉTUDE INNODIA



PRÉSENTATION D'INNODIA

Malgré des progrès significatifs dans la recherche préclinique sur le diabète de type 1, les résultats notoires des modèles in vitro et des études sur les animaux n'ont pas encore donné lieu à de nouvelles interventions cliniques efficaces avec un diagnostic précoce et des traitements bénéfiques pour prévenir le développement et la progression du diabète de type 1.

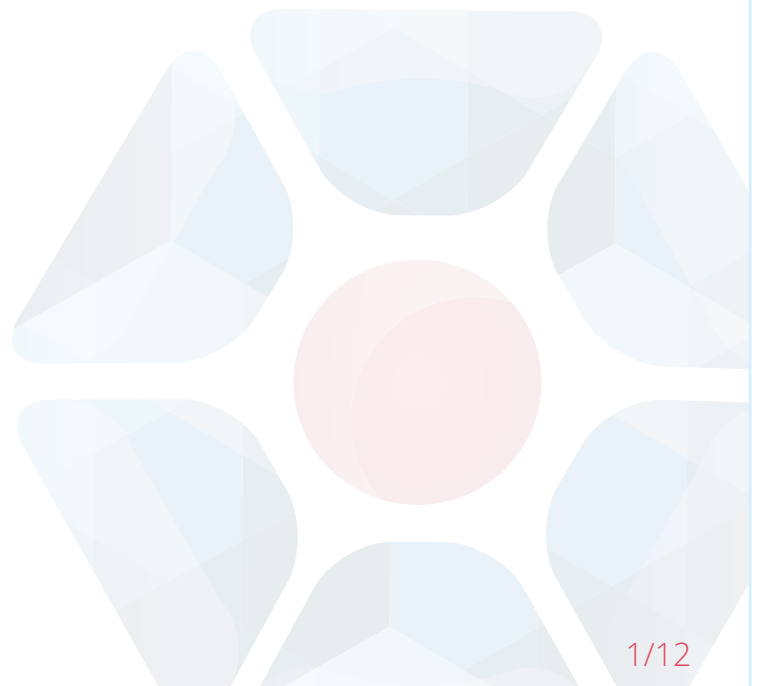
INNODIA est un consortium international :

31 ACADEMIC
INSTITUTIONS AND CLINICS

6 EFPIA
PARTNERS

2 PATIENT
ORGANIZATIONS

1 SMALL
& MEDIUM SIZED ENTERPRISE



OBJECTIF GÉNÉRAL D'INNODIA

L'objectif général d'INNODIA est donc de faire des progrès déterminants en termes de prédiction, d'évaluation et de prévention de l'apparition et de la progression du diabète de type 1 (DT1), en créant de nouveaux outils, basés notamment sur les biomarqueurs, les modèles de maladie et les études cliniques. Ces outils permettront de distinguer et de comprendre au niveau cellulaire et moléculaire les mécanismes spécifiques d'ontogénie et de progression de cette maladie hétérogène, et donc de modifier la gestion future des patients atteints de DT1 et des individus à risque. Pour atteindre cet objectif, INNODIA établira un vaste réseau interdisciplinaire de spécialistes des sciences cliniques et fondamentales, reconnus dans le domaine de la recherche sur le DT1 en Europe, avec une expertise complémentaire dans les secteurs de l'immunologie, la biologie des cellules bêta et la recherche sur les biomarqueurs. Le consortium interagira de manière coordonnée avec l'ensemble des interlocuteurs majeurs du processus, et plus particulièrement avec les autorités réglementaires ainsi que les patients atteints de DT1 et leurs familles.

OBJECTIFS



Développer une infrastructure européenne pour le recrutement, le phénotypage clinique détaillé et l'échantillonnage biologique d'une large cohorte de patients atteints de DT1 récemment diagnostiqués et de membres de la famille à risque.



Établir un réseau collaboratif étroit de chercheurs en sciences fondamentales et cliniques travaillant de manière coordonnée et ciblée afin de combler les principaux déficits de connaissances dans le domaine de l'auto-immunité des cellules bêta, pour une meilleure compréhension de la pathogénèse du DT1 et la découverte d'un remède à cette maladie.



Faire progresser le développement et l'application de nouvelles méthodologies en exploitant nos atouts majeurs en termes de ressources et de technologies « omiques ».



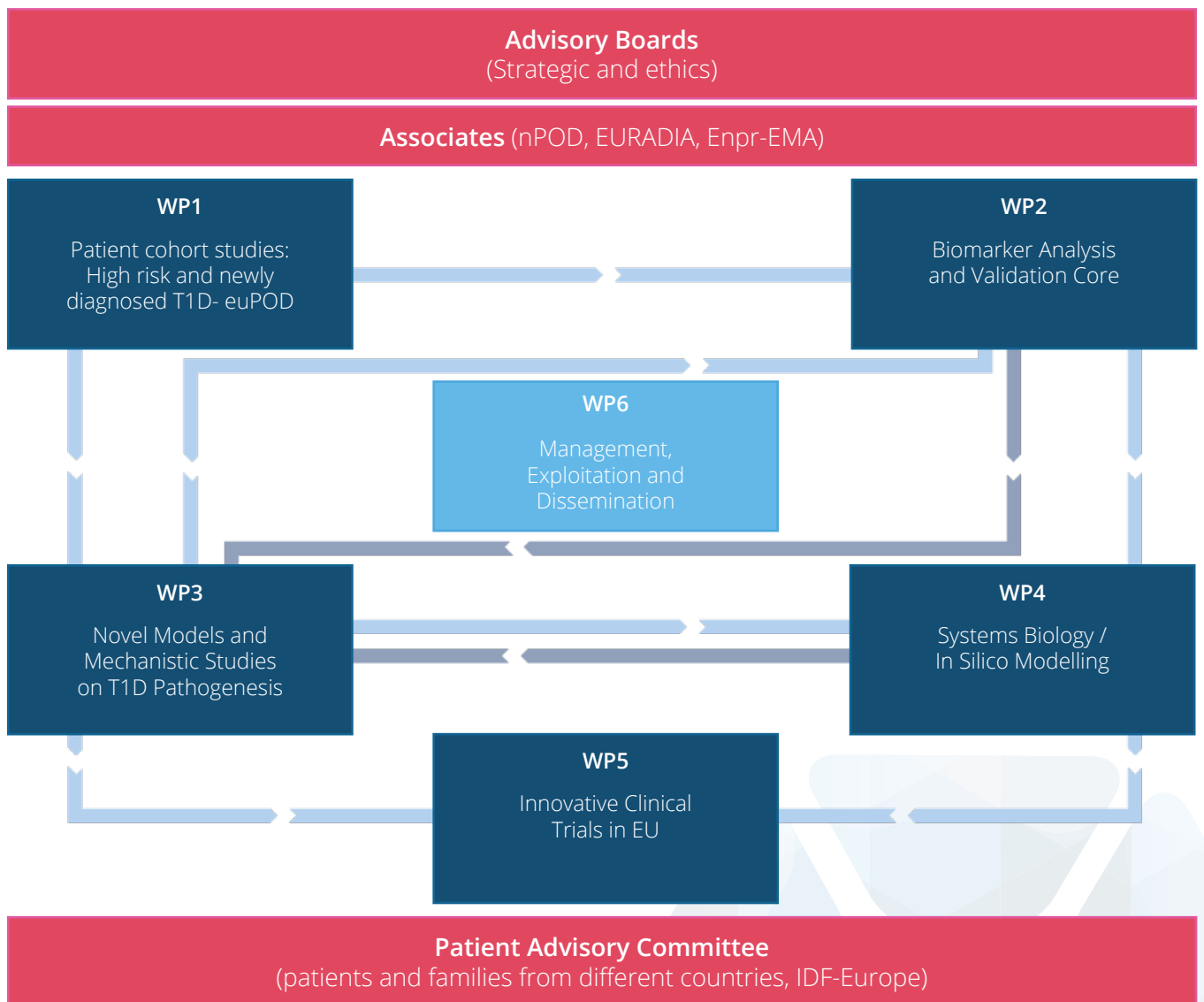
Établir une base de données intégrée unique regroupant les données antérieures et les résultats des sources cliniques et expérimentales. Cela permettra de visualiser et de modéliser les interactions entre le phénotype et les mécanismes génétiques, immunitaires et métaboliques afin d'explorer les sous-types, en redéfinissant si nécessaire l'ontogénie du DT1 dans le cadre de stratégies de prévention et d'intervention.



Concevoir des plans d'essais cliniques innovants basés sur de nouveaux biomarqueurs validés permettant une meilleure stratification des patients et tenant lieu de critères d'évaluation de substitution, ce qui permettrait des études interventionnelles plus courtes et plus ciblées sur des traitements seuls ou combinés.

PROGRAMMES DE TRAVAIL SCIENTIFIQUE

INNODIA est organisé en 6 programmes de travail (WP, Work Package) ciblés sur des thèmes distincts avec une structure dirigeante propre assurant scrupuleusement l'interaction, la communication et le respect des objectifs et des résultats escomptés du consortium.



WPI

Le WP1 met en place une infrastructure clinique pour réaliser des études sur le lien entre les modifications de la fonction des cellules β , les profils immunitaires, les facteurs génétiques et environnementaux chez les patients récemment atteints de DT1 et les personnes à risque. Le programme de travail fournira des lots standardisés d'échantillons biologiques cliniquement et scientifiquement pertinents issus de très larges populations de patients récemment atteints de DT1 et de personnes à risque.

PRINCIPAUX OBJECTIFS DU WPI

- Profiter de l'accès des partenaires cliniques d'INNODIA à de larges populations de patients récemment atteints de DT1 et de personnes à haut risque via les collaborations et les registres nationaux pour développer un nouveau réseau de recherche clinique européen
- Définir des procédures standardisées pour l'éligibilité et le recrutement des patients, le recueil d'échantillons, la préparation, le transport et le stockage des échantillons
- Développer des protocoles standardisés basés sur des relevés répétés de peptide C (incluant des relevés à domicile) et un recueil complet d'échantillons biologiques appropriés pour les analyses « omiques », virales, de l'immunité et du microbiome chez les patients récemment atteints de DT1 et les personnes à haut risque
- Profiter de l'accès des partenaires cliniques aux cohortes antérieures afin de modéliser le déclin de la fonction des cellules β et valider les biomarqueurs par un suivi à long terme des patients positifs aux auto-anticorps
- Établir une biobanque européenne de tissus, basée sur le succès de l'initiative JDRF-nPOD, qui donne accès à des échantillons pancréatiques et tissulaires uniques de patients atteints de DT1, de personnes à risque, de patients atteints de DT2 et de sujets témoins.

WP2

Le WP2 se concentre sur la réalisation d'analyses multidimensionnelles de phénotypes de DT1 et les associe entre elles ou les intègre aux résultats et à la progression cliniques (WP4), dans le but de faciliter la découverte de biomarqueurs (collaboration avec le WP3), le développement de marqueurs et d'une stratification de patients de substitution, et pour mieux comprendre l'hétérogénéité de la maladie.

PRINCIPAUX OBJECTIFS DU WP2

- Développer des plateformes d'interrogation modulaire pour l'imagerie et l'analyse des propriétés cellulaires et moléculaires du DT1 ainsi que leur lien avec les génomes, protéomes, lipidomes et métabolomes des cellules β et des cellules immunitaires
- Appliquer et intégrer les ensembles de données modulaires aux groupes cliniques du DT1 (adultes/enfants atteints de DT1 et personnes à haut risque) à des ensembles d'échantillons biologiques de test et de validation
- Développer une approche systématique à la découverte de biomarqueurs avec la validation de nouveaux algorithmes et systèmes de stratification prédictifs, de nouveaux substituts, une meilleure compréhension des fondements moléculaires et cellulaires de l'hétérogénéité et une meilleure vision des mécanismes de pathogénèse

WP3

WP3 s'intéressera à la découverte de nouvelles techniques plus efficaces pour modéliser et suivre le processus de la maladie et évaluer l'effet des nouveaux traitements dans des conditions expérimentales bien contrôlées. À cette fin, le WP3 utilisera comme outils de découverte et de validation principaux des tissus humains primaires (c.-à-d. des cellules immunitaires et des îlots humains), des lignées cellulaires humaines et des modèles murins humanisés. Les approches innovantes proposées dans le cadre du WP3 devraient faire progresser notre compréhension de l'histoire naturelle du DT1, favoriser la conversion rapide des recherches sur les nouveaux traitements en applications concrètes, et apporter des explications mécaniques à la réussite ou à l'échec des nouveaux traitements modificateurs de la maladie dans le cas du DT1.

PRINCIPAUX OBJECTIFS DU WP3

- Découvrir des biomarqueurs et des techniques d'imagerie et les valider dans des modèles précliniques pour évaluer la disparition des cellules β dans le diabète et les résultats des nouveaux traitements
- Expliquer les interactions entre les cellules β et le système immunitaire, tous deux innés et adaptables, afin de développer de nouvelles approches pour prévenir/inverser la maladie
- Mieux comprendre la pathogénèse hétérogène du DT1 humain grâce à des modèles humanisés de maladie, l'utilisation de cellules β dérivées des IPS (avec ou sans modification des gènes candidats sélectionnés associés au diabète), d'îlots humains et de cellules immunitaires, et de nouvelles lignées de cellules humaines
- Tester de nouvelles approches pour prévenir ou guérir le DT1 humain dans des modèles précliniques

WP4

Le WP4 poursuit les objectifs globaux d'INNODIA dans les domaines de la gestion des données et du développement d'approches algorithmiques intégratives pour la prédiction et les découvertes. Les algorithmes du WP4 prédiront et évalueront la progression du DT1 en combinant et en intégrant les données des autres WP via leurs approches multidisciplinaires de la génétique moléculaire et de la génomique fonctionnelle, de la biologie cellulaire et moléculaire, de la protéomique, de l'immunologie, de la métabolomique et de la biologie des cellules β en association avec le phénotypage clinique des patients. Le WP4 créera l'infrastructure de gestion des données qui prendra en charge l'analyse de chaque type de données et les analyses intégratives en traitant les relevés de manière compatible avec les modèles de collecte des données adoptés dans les autres WP.

PRINCIPAUX OBJECTIFS DU WP4

- Mettre en place et exécuter les infrastructures d'entrepôt de données et de serveur sécurisées pour la gestion des données pertinentes d'INNODIA
- Inclure les données antérieures des partenaires d'INNODIA dans l'intégration des données, les données publiques pertinentes sur le DT1 ainsi que d'autres ensembles de données, par ex. les dossiers électroniques de patients et les ensembles de données de registre fournissant des indications quantitatives sur le spectre des comorbidités
- Créer des outils pour l'analyse intégrative des données issues des autres programmes de travail
- Modélisation in silico pour l'analyse différentielle des mécanismes divergents de la maladie, par ex. disparition lente/rapide des peptides C et des marqueurs d'hétérogénéité chez les patients
- Identifier les biomarqueurs et les signatures de biomarqueurs permettant de prédire le risque et la progression de la maladie ainsi que la réactivité au traitement
- Répétition cyclique des signatures identifiées avec les autres WP pour la validation et la mise en place de plans d'étude innovants (WP5)

WP5

Le WP5 vise à faire évoluer les modes d'évaluation des nouveaux traitements pour les patients atteints de DT1 récemment diagnostiqués et ceux à risque de DT1. Il mettra en place un réseau d'essais cliniques dans l'UE, développera de nouveaux modèles de plans d'étude et évaluera l'utilité de biomarqueurs de substitution pour accélérer les performances des essais cliniques sur le DT1, en s'orientant vers la prévention ou le traitement définitif de la maladie. Ces stratégies seront développées par le biais d'un engagement étroit et précoce entre les partenaires (universitaires et industriels) d'INNODIA et ses interlocuteurs, notamment les autorités réglementaires et les patients.

PRINCIPAUX OBJECTIFS DU WP5

- Développer, qualifier et accréditer un réseau d'essais cliniques collaboratif en lien étroit avec les autorités réglementaires
- Concevoir des méthodes plus rapides et plus efficaces d'évaluation de la dose, de l'intervalle entre les doses et de l'efficacité précoce chez les patients récemment atteints de DT1 et les personnes à risque en développant des plans d'étude cliniques innovants s'adaptant à la réponse
- Générer un code informatique statistique qui automatisera les analyses intermédiaires pour une prise de décision adaptative
- Développer des plans d'étude permettant d'évaluer des associations de traitements et de gérer une stratification par biomarqueur en lien étroit avec les autorités réglementaires

WP6

Le WP6 est responsable de la gestion de projet, pour une gestion efficace du consortium INNODIA, ainsi que la direction du projet. Il s'occupe de la diffusion et de l'exploitation des résultats d'INNODIA, gère les interactions avec les interlocuteurs internes et externes, et met en place toutes les procédures de gestion nécessaires à la réalisation et à l'exécution efficaces des plans de travail d'INNODIA.

KEY OBJECTIVES OF WP6

- Assurer une coordination efficace d'INNODIA
- Fournir des rapports sur la progression scientifique, technologique et financière conformément au cadre juridique de l'IMI JU et de l'IMI
- Veiller à la bonne exécution des obligations contractuelles du consortium
- Concevoir et mettre en place des politiques de publication et des programmes de diffusion
- Organiser et mettre en oeuvre la stratégie de communication externe d'INNODIA avec l'ensemble des interlocuteurs, notamment les organisations de patients et les autorités réglementaires
- Assurer la gestion des questions éthiques
- Encadrer et surveiller les risques du projet et proposer des actions correctives si nécessaire

COMITÉ CONSULTATIF DE PATIENTSE

Une priorité absolue d'INNODIA est de maintenir au centre du projet les besoins et les préoccupations des patients atteints d'un diabète de type 1. L'implication des patients est gérée par un comité consultatif de patients.

Le comité consultatif des patients (CCP) donne la parole aux expériences, opinions et désirs des patients et de leurs proches pour s'assurer que les objectifs et la stratégie d'INNODIA sont étroitement alignés sur les objectifs des personnes vivant avec le diabète de type 1 (DT1) et affectées par celui-ci. À travers l'apport d'une perspective puissante sur le patient et la famille par rapport à INNODIA, le CCP contribue à garantir qu'INNODIA délivre une approche centrée sur le patient et des résultats spécifiques avec le potentiel d'améliorer la vie des personnes atteintes de diabète de type 1.

ACTIVITÉS SPÉCIFIQUES

Nous (le CCP) conseillons le Conseil d'administration d'INNODIA, en apportant notre contribution dans un certain nombre de domaines, y compris le consentement éclairé, l'examen des protocoles cliniques et les relations avec les autorités réglementaires et les associations de patients intéressées par le projet INNODIA.

Nous contribuons également à communiquer les résultats à un public plus large tout au long de ce projet de 7 ans. Par dessus tout, les membres de ce comité agissent en tant qu'ambassadeurs du DT1 au sein d'INNODIA, ce qui permet de rester concentrés sur ce qui compte le plus : les personnes qui vivent avec cette maladie au quotidien. Le CCP travaille main dans la main avec la communauté du DT1, en tenant compte de leurs points de vue pour INNODIA.

Grâce au réseau scientifique d'INNODIA, nous avons l'opportunité d'entrer en contact avec plus de 15 pays européens et les patients de ces pays.

MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF DE PATIENTS



Johan Keurentjes (1967)

J'ai reçu un diagnostic de DT1 à l'âge de 11 ans. Je vis à Bussum, aux Pays-Bas et je suis marié et père de deux garçons et d'une fille. Je suis le dirigeant et copropriétaire d'une agence de e-commerce et j'ai couru 9 marathons.



Kyle Jacques Rose

J'ai reçu le diagnostic à l'âge de 16 ans. Je vis à Aix-les-Bains, en France dans les Préalpes. Ingénieur de formation, je suis aujourd'hui consultant spécialisé dans le secteur de la santé. Mon travail implique la promotion du sport et des modes de vie sains sur la base de mon expérience passée en tant qu'athlète professionnel. Je crois beaucoup aux nouvelles technologies et aux nouveaux traitements et j'étais très enthousiaste de participer à une étude sur le pancréas artificiel en circuit clos à Montpellier, en France !



Anders Kristensen

J'ai reçu le diagnostic du diabète de type 1 à 1 ans. Je vis à Copenhague, au Danemark où je fais mes études et où j'aime faire du sport, ces deux activités étant souvent affectées par ma maladie. Je pense que personne ne mérite de vivre avec cette maladie, et qu'il est important d'encourager activement la recherche afin de découvrir de meilleurs traitements et, à terme, de guérir le diabète de type 1. J'ai évoqué tout cela à plusieurs occasions, entre autres au congrès des enfants JDRF en 2013, et j'ai été l'invité d'honneur du forum des acteurs de l'IMI en 2015.



Olivier Arnaud (1955)

Je ne suis pas diabétique, mais je me sens très concerné avec les jeunes enfants et les adultes atteints d'un diabète de type 1 dans ma famille proche et dans mon cercle d'amis. Je partage les difficultés de leur vie et leur espoir de trouver un remède. Je suis fier de travailler pour la recherche du JDRF, que je représente en Europe, et de participer à leur objectif d'un « monde dans DT1 ».



Jaivir Pall (1994)

J'ai reçu le diagnostic à l'âge de 4 ans. Très jeune, j'ai voulu soutenir les personnes qui, comme moi, vivaient avec le DT1 ! Aujourd'hui, je travaille au service de santé national de Brighton, au Royaume-Uni, et je collabore avec les services de tout le Royaume-Uni. Je crois fermement en la coopération européenne et au partage de nos connaissances qui m'ont amené à travailler sur un projet appelé Diabetes Youth Advocates Europe et à apprendre auprès de jeunes diabétiques dans toute l'Europe. J'ai nagé, couru, plongé, volé et conduit pour soutenir la recherche sur le diabète (pas en même temps !!).



Markku Saraheimo

J'ai reçu un diagnostic de DT1 à l'âge de 7 ans. Je vis à Helsinki en Finlande. Ma femme souffre de DT1 depuis l'âge de 14 ans et ma fille aînée est diabétique depuis l'âge de 2 ans. Je travaille comme diabétologue/chercheur à Helsinki City Hospital et à l'Université de Helsinki. J'ai été bénévole à la Finnish Diabetes Association pendant 30 ans.



Nathalie Istas (1977)

J'ai reçu un diagnostic de DT1 à l'âge de 2 ans. Je vis en Belgique, près Bruxelles. Je suis mariée, et très fière d'être la mère de deux enfants. Pendant plusieurs années, j'étais formatrice au Benelux dans une société américaine, mais il y a 8 ans, j'ai décidé d'être plus présente à la maison et j'ai quitté mon poste pour être enseignante. Je suis une personne forte, très dynamique et enthousiaste, qui aime les nouveaux défis, comme le fait de participer à ce projet. Je suis convaincue que de nouvelles idées peuvent émerger de cette collaboration européenne. L'expression « Un monde sans DT1 » sonne comme une douce musique à mes oreilles, mais en attendant mon objectif est de vivre une vie aussi normale que possible avec cette maladie.



Dries Van Herzele (1976)

Je vis à Linden, en Belgique et je suis marié et père de trois garçons et d'une fille. Malheureusement, ma fille a reçu un diagnostic de DT1 en 2013 à l'âge de 11 ans et nous, ses parents, sommes à ses côtés à chaque instant.



Veerle Vanhuyse

Dans moins de deux semaines, je fêterai mon 33e « anniversaire de diabète ». Pour mon 16e anniversaire, j'ai reçu ma première injection d'insuline. J'avais alors une glycémie de 640 mg/dl. J'occupe depuis peu le poste de représentante de communication pour INNODIA et la GPPAD. Ce poste me plaît beaucoup, car je suis amenée à rencontrer des scientifiques de haut niveau, venus de toute l'Europe pour réunir leurs forces et combattre le DT1. J'adore mon travail, mes deux filles et la course à pied. Jusqu'à présent, j'ai couru 6 marathons, dont deux m'ont permis de lever des fonds pour les enfants diabétiques dans les pays en voie de développement. Je suis fière de faire partie du CCP !