



# Inserm



Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

Communiqué de presse  
Paris, le 24 avril 2003

## L'Inserm et Amgen, partenaires pour le traitement d'une maladie orpheline : le diabète lipodystrophique

L'Inserm et Amgen annoncent ce jour la signature d'une convention de recherche portant sur une étude clinique dans le traitement, chez l'enfant, du diabète lipodystrophique, une maladie orpheline grave (voir encadré).

L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale se porte promoteur de cette étude clinique de développement évaluant l'efficacité et la tolérance d'une molécule d'Amgen, la leptine recombinante *r-metHuLeptin*.

Ce travail, qui vient de démarrer et durera une année, est mené par le Docteur Claire Lévy-Marchal, chercheur à l'Inserm et pédiatre à l'hôpital Robert Debré, à Paris. Il a pour but d'évaluer, chez 8 à 10 enfants âgés de 18 mois à 15 ans, l'efficacité et la tolérance de la leptine recombinante dans le traitement du diabète lipodystrophique. La première injection de leptine a été réalisée chez le premier enfant le 1<sup>er</sup> avril 2003.

En tant qu'investigateur principal de l'étude, le Docteur Lévy-Marchal réalisera les investigations cliniques et biologiques dans le Centre d'Investigation Clinique de l'hôpital Robert Debré. Les résultats seront analysés par comparaison entre l'état des patients à l'entrée dans l'étude et à l'issue de la phase thérapeutique.

“ Nous sommes ravis de la confiance qu'Amgen nous témoigne à travers ce partenariat. Grâce à l'expertise scientifique de nos chercheurs, notre implication de la recherche fondamentale à la recherche clinique et notre savoir-faire en terme de gestion intégrée d'essais cliniques, l'Inserm démontre sa capacité à se positionner comme un collaborateur de choix pour l'industrie biotechnologique et pharmaceutique ” a déclaré Christian Bréchet, Directeur général de l'Inserm.

Amgen manifeste au travers de ce partenariat, non seulement son engagement scientifique avec les principales institutions françaises mais aussi son investissement pour l'évaluation de thérapeutiques d'exception dans des maladies orphelines graves.

“ Au delà de sa contribution scientifique et financière, Amgen s'est engagé à fournir, une fois l'étude finalisée, le produit aux jeunes patients qui auront montré un bénéfice thérapeutique au terme des quatre mois d'évaluation ” précise Marc de Garidel, Président Directeur Général d'Amgen.

### **Le diabète lipodystrophique**

Le diabète lipodystrophique est une maladie très rare, atteignant moins de 1000 patients en Europe, regroupant plusieurs entités toutes caractérisées par une atrophie du tissu adipeux.

En ce qui concerne cet essai thérapeutique, il s'adresse à des enfants atteints de diabète lipoatrophique, maladie congénitale, de pronostic sévère pour laquelle il n'y a pas de traitement efficace. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive pour laquelle deux mutations indépendantes ont été rapportées dont l'une par un chercheur de l'Inserm.

La quasi absence de tissu adipeux entraîne à son tour des troubles métaboliques majeurs dont les conséquences en terme de morbidité et de mortalité expliquent l'espérance de vie réduite de ces patients.

Ainsi dans la forme congénitale à début précoce, les enfants présentent une résistance à l'action de l'insuline qui entraîne un diabète difficile à équilibrer ainsi qu'une hyperlipidémie, responsable de pancréatite et de cirrhose hépatique.

Après plusieurs années d'évolution du désordre métabolique, surviennent des complications cardio-vasculaires, rétinienues, neurologiques, hépatiques et rénales responsables de décès précoce.

### **Pourquoi la leptine ?**

Parmi ses multiples fonctions, le tissu adipeux secrète des hormones dont une est essentielle à la régulation du métabolisme gluco-lipidique : la leptine. L'absence de tissu adipeux, caractéristique du diabète lipodystrophique, s'accompagne donc d'un taux très bas de leptine. D'où l'hypothèse envisagée de traiter ces patients avec de la leptine recombinante à doses physiologiques.

Cette hypothèse a été vérifiée dans des modèles animaux de la maladie dont la première publication dans *Nature* en 1999 a montré qu'une partie des troubles métaboliques était notablement atténuée, voire corrigée, par l'injection de leptine recombinante chez la souris.

Plus récemment, au travers d'une étude réalisée par le NIH (National Institute of Health) en partenariat avec Amgen, des résultats thérapeutiques très encourageants ont été observés chez des adultes atteints d'une forme sévère de la maladie. Ces résultats ont été publiés en 2002 dans le *New England Journal of Medicine* et dans le *Journal of Clinical Investigation*.

---

### **Contacts presse**

#### **Amgen - Euro RSCG**

Gwladys Huré  
Tel : 01 58 47 95 34  
Fax : 01 58 47 95 22  
e-mail : gwladys.hure@eurorscg.fr

#### **Inserm**

Céline Goupil  
Tel : 01 44 23 60 73  
Fax : 01 45 70 76 81  
e-mail : presse@tolbiac.inserm.fr

## **Etude clinique Inserm-Amgen**

### **Effets du traitement par la leptine recombinante chez les enfants atteints de diabète lipoatrophique**

#### **Justification médicale**

Le diabète lipoatrophique est la conséquence d'une mutation génétique récessive conduisant à l'absence quasi-totale de tissu adipeux. Outre l'aspect dysmorphique, la gravité de ces maladies tient aux anomalies métaboliques qui les accompagnent, à savoir :

- 1) une insulino-résistance majeure, qui conduit progressivement à un diabète très difficile à traiter,
- 2) une hypertriglycémie sévère, avec à un risque important de pancréatite aiguë,
- 3) une stéatose hépatique se compliquant de cirrhose.

Ces altérations, de pronostic sévère, sont de prise en charge très difficile, aucun traitement spécifique n'étant disponible.

Un déficit en leptine, consécutif à la réduction de la quantité du tissu adipeux corporel, a été mis en évidence chez ces patients, et plusieurs arguments suggèrent que le défaut de cette hormone pourrait jouer un rôle dans le développement des troubles du métabolisme glucolipidique. En effet, dans des modèles expérimentaux de souris lipodystrophiques, le traitement par la leptine ou la surexpression du gène de la leptine améliore la sensibilité à l'insuline, la glycémie, la triglycémie et la stéatose hépatique.

De plus, un essai thérapeutique de traitement par la leptine réalisé aux Etats-Unis chez des patients lipodystrophiques a donné des premiers résultats très positifs sur les troubles métaboliques et hépatiques des patients. La tolérance de la leptine est bonne d'après tous les essais thérapeutiques réalisés à ce jour.

Nous nous proposons d'évaluer ce traitement chez des enfants atteints de diabète lipoatrophique congénital, déficitants en leptine.

#### **Type d'essai**

Essai thérapeutique de phase II, ouvert et non randomisé.

Administration sous-cutanée quotidienne de leptine recombinante humaine (Amgen) à dose substitutive pendant 4 mois.

#### **Critères d'inclusion**

- enfant atteint de diabète lipoatrophique
- âge : 18 mois 15 ans
- leptine sérique < 3 ng/ml
- tolérance au glucose normale
- hypertriglycémie et/ou hyperinsulinémie

## **Critères de jugement**

Pour chaque patient, le succès de la thérapie hormonale substitutive sera défini par une amélioration de 30% de la sensibilité à l'insuline, et/ou une diminution de 40% de l'hypertrigycéridémie, et/ou une diminution de 30% du volume du foie sur les résultats de l'évaluation après 4 mois de traitement en comparaison aux valeurs de base.

Nombre de sujets: 6 à 10.

## **Evaluation**

- mesure de la sensibilité à l'insuline par un clamp euglycémique hyperinsulinémique après l'âge de 6 ans ou excursion insulinémique sous HGPO avant cet âge.
- Mesure de la taille du foie par scanner
- Mesure de la masse grasse par absorptiométrie bi-photonique.
- Bilan lipidique à jeun
- Surveillance de la toxicité

Cette évaluation métabolique et hépatique sera réalisée par une hospitalisation avant et après la fin du traitement.

La surveillance de la tolérance au traitement sera réalisée en consultation ambulatoire.

## **Protocole de traitement**

La leptine sera administrée en une injection sous-cutanée quotidienne, à domicile. La dose substitutive sera de 0,03mg/kg de poids atteinte progressivement en deux paliers successifs de 1 mois.

La durée totale du traitement sera de 4 mois.

## **Type d'étude**

- Essai avec bénéfice individuel direct chez des mineurs
- Promoteur : INSERM
- Investigateur principal: Claire LEVY-MARCHAL, directeur de recherche, Unité INSERM 457, Hôpital Robert Debré, AP/HP
- Lieu de recherche : Centre d'Investigation Clinique, Hôpital Robert Debré

## L'Inserm, partenaire privilégié de l'industrie biotechnologique et pharmaceutique pour la recherche clinique

### Les atouts de l'Inserm

L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale occupe une **position unique** dans le dispositif de recherche biomédicale académique français.

L'Inserm est le seul organisme public français entièrement dédié à la recherche biologique, médicale et en santé des populations. Ses chercheurs ont vocation à étudier toutes les maladies humaines, des plus fréquentes aux plus rares.

Les recherches s'étendent de la cellule à l'organisme entier à travers trois dimensions :

- la **recherche fondamentale**, le fonctionnement de la cellule et de son environnement et au-delà, le fonctionnement du corps humain,
- la **recherche clinique**, sur l'homme sain et malade pour tester de nouveaux procédés diagnostiques et thérapeutiques. Cette recherche est réalisée dans des structures spécialisées, les centres d'investigation clinique, situées au cœur des hôpitaux,
- la **recherche en santé des populations**, conduite sur des groupes d'individus, elle concerne l'étude de l'impact du style de vie, de l'environnement et des facteurs génétiques, biologiques et socio-économiques sur la santé physique et mentale.

Par son positionnement et avec 80 % de ses laboratoires de recherche situés dans des hôpitaux, l'Inserm a une vision globale et intégrée des bases de connaissances fondamentales, cliniques et en santé des populations.

#### ***Un espace dédié à la recherche clinique***

*L'Inserm et les Hôpitaux ont créé un **réseau** unique en Europe, de 21 centres d'investigation clinique (CIC) **dans toute la France**.*

*Ces centres accueillent des volontaires qui acceptent de participer à des essais cliniques, dans les meilleures conditions éthiques et techniques. Ainsi chaque CIC est en mesure de rassembler les compétences scientifiques des laboratoires de recherche de l'Inserm et l'expertise médicale du centre hospitalier.*

L'Inserm, promoteur actif de la recherche biomédicale, s'est doté d'une structure unique de **gestion intégrée** de projets de promotion d'essais regroupant les aspects juridiques, réglementaires, de valorisation, de communication. Cette plate-forme garantit à ses partenaires un niveau de qualité ainsi que la dimension éthique du projet qui répond à l'exigence européenne et conforme aux règles de la Food and Drug Administration américaine.

Grâce à l'intégration de ses plates-formes technologiques et son expertise scientifique, méthodologique, et réglementaire, l'Inserm se positionne donc comme un partenaire incontournable pour concevoir et mettre en place des plans de développement en recherche thérapeutique.

L'Inserm est un établissement public qui soutient plus de 350 laboratoires à travers tout le territoire français.

L'Inserm est en relation avec les acteurs économiques et sociaux, à l'échelle nationale et internationale. Quelque 350 sociétés françaises et étrangères partenaires de l'Inserm, entreprises pharmaceutiques, de biotechnologies ou de technologies médicales collaborent avec les laboratoires de l'Institut au travers plus de 1000 contrats de collaboration de recherche et de transferts de technologies. L'Inserm détenait en 2002 un portefeuille de 502 familles de brevets, en hausse de 7% par rapport à 2001.

L'ensemble des équipes de l'Inserm regroupe quelque 16 000 personnes (chercheurs, ingénieurs, techniciens, gestionnaires...)