

## **Le pied diabétique : quelles explications à son mauvais pronostic ? Quels effets des édulcorants sur la santé des personnes atteintes de diabète ?**

**Deux des 4 nouveaux projets récompensés par la FFRD !  
La recherche sur le diabète avance :**

Pour sa 7<sup>ème</sup> année d'engagement pour favoriser des projets de recherche, la FFRD allouera aux nouveaux lauréats non pas 3 mais 4 allocations d'un montant total de 900 000 euros. Chaque année, les projets primés, en recherche expérimentale, clinique ou translationnelle, sont prometteurs d'une meilleure prise en charge des patients.

Parmi les 4 projets nouvellement récompensés, l'équipe du Pr Kamel MOHAMMEDI de Bordeaux a pour but de déterminer les causes de décès des patients présentant un pied diabétique et d'identifier les malades dont le risque est le plus élevé.

Dr Guillaume WALTHER à Avignon se propose d'explorer les effets sur la santé d'une consommation chronique d'édulcorants, notamment sur le plan cardiovasculaire, chez des personnes présentant une insulino-résistance.

### **Modélisation du stress du réticulum endoplasmique et du diabète à l'aide de cellules $\beta$ humaines dérivées des cellules souches**

**Pr Miriam CNOP, Université de Bruxelles**

**Le dysfonctionnement et la mort des cellules  $\beta$  pancréatiques** sont des événements centraux dans le développement et la progression du diabète de type 2. Selon les précédents travaux menés par l'équipe de recherche du Pr Miriam CNOP, des phénomènes de lipotoxicité entraînent un stress du réticulum endoplasmique (RE) ainsi qu'un dysfonctionnement et la mort des cellules  $\beta$ . L'objectif du nouveau projet de recherche fondamentale présenté par cette équipe bruxelloise est **d'identifier les régulateurs clés du dysfonctionnement et de la mort des cellules  $\beta$  dans le diabète**. Dans ce but, les chercheurs proposent **d'étudier l'exposition chronique des cellules  $\beta$  humaines au stress métabolique** induit par un régime riche en graisses saturées (occidentale) *versus* monoinsaturées (méditerranéenne) ou pauvre en graisses chez des souris humanisées. Ils prévoient également **d'analyser les formes monogéniques de diabète lié au stress du RE** qui conduit génétiquement à une défaillance des cellules  $\beta$ . **Les données obtenues seront ensuite comparées** aux îlots humains de donneurs d'organes non-diabétiques et diabétiques de type 2. **Des modulateurs du stress du RE seront, en outre, testés avec pour objectif de protéger des cellules  $\beta$** .

Ce projet ouvre la perspective, à partir des analyses transcriptomiques, **de rechercher *in silico* des médicaments ciblant des régulateurs clés**. Après un test évaluant *in vitro* de nouveaux composés protecteurs des cellules  $\beta$  sur des cellules iPSC- $\beta$  (cellules souches pluripotentes induites), les produits les plus prometteurs seront administrés à des souris humanisées pour analyser la préservation des cellules  $\beta$ .

## Déterminants pronostiques du pied diabétique - Étude de cohorte prospective française multicentrique

Pr Kamel MOHAMMEDI, Hôpital Universitaire de Bordeaux

**Le pied diabétique** est un problème majeur de santé publique. Il est la première cause d'**amputation** non traumatique des membres inférieurs, est responsable d'une détérioration de la **qualité de vie** des patients et engendre un coût considérable pour l'assurance maladie. Cette complication est de plus associée à un risque élevé de mortalité précoce, réduisant ainsi l'espérance de vie des patients. Selon le Pr Kamel MOHAMMEDI et son équipe, le risque élevé de maladies cardiovasculaires n'explique pas, à lui tout seul, ce mauvais pronostic. D'autres causes, notamment infectieuses, inflammatoires et néoplasiques, seraient concernées. Le projet de recherche clinique développé par ces chercheurs vise à conduire une cohorte prospective nationale de patients atteints de pied diabétique en France 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 macrovasculaires ainsi que le déclin cognitif. Ce travail ambitionne également de mesurer les conséquences sur la qualité de vie **et l'impact économique** engendré par cette complication.

L'étude et les informations recueillies sur **les causes de décès et l'identification des facteurs de mauvais pronostic**, devraient permettre d'améliorer la prise en charge des patients présentant un pied diabétique. Autres perspectives engendrées par ces travaux : **la création d'une base de données nationale de pied diabétique pour faciliter la conduite d'autres projets de recherche**, mais aussi la mesure de l'impact précis de cette complication dans le système de soins français afin de contribuer à **la mise en place de politiques et d'interventions adaptées**. Cette étude débutera à la mi-2020 et se poursuivra sur 8 ans.

## La déficience en Seipine comme modèle de dysfonction adipocytaire extrême

Dr Xavier PRIEUR, Université de Nantes

**La seipine** est une protéine du RE fortement exprimée dans le tissu adipeux. Cette protéine, impliquée dans la lipodystrophie congénitale de Berardinelli-Seip (BSCL), semble jouer un rôle central dans l'homéostasie adipocytaire. Menés par l'équipe de chercheurs du Dr Xavier PRIEUR, de récents travaux ont montré que la déficience en seipine dans l'adipocyte mature induisait un stress cellulaire et activait l'apoptose. D'après les données préliminaires recueillies, la synthèse lipidique et l'homéostasie calcique sont altérées par ce phénomène.

Le but de ce projet de recherche translationnelle lancé par les chercheurs nantais est de **définir la fonction de la seipine** dans l'adipocyte mature, et de **comprendre en quoi son déficit conduit à la défaillance des adipocytes**. La sévérité du phénotype associée à l'absence de seipine suggère fortement que cette **protéine assure un rôle crucial dans l'homéostasie adipocytaire**. Les résultats attendus concernent l'identification **des voies biologiques affectées par l'absence de seipine et la compréhension de sa fonction cellulaire**.

Pour aller plus loin, les chercheurs envisagent d'étudier ces mêmes voies dans le tissu adipeux de souris et de patients obèses atteints de diabète de type 2 afin de **déterminer s'il existe une signature commune du dysfonctionnement adipocytaire**. Si tel est le cas, cette découverte pourrait conduire à **l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour prévenir le développement des maladies métaboliques associées à l'obésité**.

## Les édulcorants sont-ils bons pour la santé ? Mieux comprendre les effets sur le métabolisme du glucose et la fonction vasculaire

Dr Guillaume WALTHER, Université d'Avignon

Des études très récentes mettent 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. Dernièrement, des travaux ont identifié la présence de **récepteurs du gout sucré (T1Rs) susceptibles d'être** activés par les édulcorants dans le pancréas ou l'intestin mais aussi dans le cerveau et les cellules endothéliales. Un défaut de la fonction vasculaire chez le rat consommant des édulcorants à une dose journalière admissible, a de plus été démontré. Or, **la dysfonction vasculaire 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 les chercheurs de l'équipe du Dr Guillaume WALTHER est que les T1Rs activés par les édulcorants sont impliqués de manière directe (au niveau du vaisseau) et indirecte (modulation métabolique) dans la réactivité vasculaire. Leur projet de recherche translationnelle vise, dans un premier temps, à explorer les effets d'une consommation chronique d'édulcorants chez la souris (saine ou insulino-résistante) sur la fonction vasculaire. L'objectif est ensuite d'étudier, chez le volontaire sain et le patient obèse présentant une **insulino-résistance**, les effets d'une telle consommation sur la fonction macro- et microvasculaire, et de comprendre comment les T1Rs sont impliqués dans les réponses métaboliques et les conséquences sur la fonction vasculaire. Autre ambition du projet : évaluer l'effet direct des édulcorants sur le vaisseau via une activation des T1R présents au niveau des cellules vasculaires.

---

### A propos de la Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète (FFRD)

Créée en 2013 à l'initiative de la Société Francophone du Diabète (SFD) avec le soutien de la Fédération Française des Diabétiques (FFD), la FFRD a pour objectif 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 et la recherche clinique sur la maladie pour aboutir à une meilleure prise en charge des patients diabétiques. Fondation reconnue d'utilité publique, la FFRD œuvre pour améliorer la connaissance du diabète et limiter l'impact de ses complications, à travers l'ensemble de ses projets. La FFRD est soutenue par la SFD, la FFD et par les laboratoires Abbott, AstraZeneca, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Roche et Sanofi.

[www.ffrdiabete.org](http://www.ffrdiabete.org)

---

Contact presse :

**Omnicom**PRGroup

Clémence Rémy - 06 07 04 01 69

[clemence.remy@omnicomprgroup.com](mailto:clemence.remy@omnicomprgroup.com)