



Communiqué de presse

Conférence de presse 23.01.2024

11 ANS DE SOUTIEN A LA RECHERCHE EN DIABETOLOGIE DANS LA FRANCOPHONIE

Cette conférence de presse a pour but de vous présenter brièvement la Fondation pour ceux qui ne la connaissent pas encore, de faire un bilan succinct des nombreuses allocations de recherche attribuées au cours des 10 dernières années et de vous familiariser avec les trois projets de recherche (recherche clinique, fondamentale et translationnelle) soumis en 2023 qui ont été sélectionnés par le conseil scientifique. Pour terminer, les avancées remarquables de la grande cohorte prospective SFDT1 vous seront présentées en primeur.



Recherche clinique

Impact de la metformine sur les calcifications artérielles périphériques et coronaires dans le diabète de type 1

Recherche fondamentale

Exploration et modulation de l'immunité entraînée dans la résistance à l'insuline liée à l'obésité

Recherche translationnelle

Glycation des apolipoprotéines dans le diabète - impact sur les maladies cardiovasculaires

3 nouveaux projets de recherche en 2023 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 2023, trois équipes de chercheurs en attribuant à chacune **une allocation d'un montant de 200 000 euros, soit un total de 600.000 euros**. Le projet de l'équipe de **Olivier BOURRON** (Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris) est un projet de recherche clinique dédié aux personnes avec un diabète de type 1. Concernant le projet de **Soraya TALEB**, (Centre de Recherche Cardiovasculaire, Paris), il s'agit d'un projet de recherche fondamentale à réaliser dans un modèle de rongeur en lien avec la problématique de l'obésité. Quant à celui de l'équipe de **Mikaël CROYAL** (INSERM, Institut du Thorax, Nantes), il vise à étudier les complications cardiovasculaires dans le diabète de type 2 avec une approche à la fois fondamentale et clinique.

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 personnes vivant avec un diabète. La sélection de ces trois lauréats met en exergue le désir de la FFRD de soutenir tous les types de recherche en relation avec les différentes formes de diabète (type 1, type 2) : recherche fondamentale, recherche clinique et recherche translationnelle.

Impact de la metformine sur les calcifications artérielles périphériques et coronaires dans le diabète de type 1

Olivier BOURRON, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

La calcification de la paroi des artères est fréquente chez les patients présentant un diabète de type 1. Cette calcification artérielle se développe sur toutes les artères de l'organisme et, en particulier, au niveau des artères du cœur et des membres inférieurs. Elle est notamment associée à une mortalité cardiovasculaire accrue et à un risque d'amputations des membres inférieurs.

Des études in vitro, in vivo chez l'animal mais aussi interventionnelles chez l'homme (patients avec un diabète de type 2) suggèrent que la metformine pourrait inhiber ces calcifications artérielles.

La metformine est un traitement du diabète de type 2, mais qui est également utilisable au cours du diabète de type 1. Elle est sûre en termes d'innocuité ; elle a prouvé des bénéfices cardiovasculaires et est peu coûteuse. La metformine pourrait empêcher le développement de l'artériopathie calcifiante, une complication vasculaire du diabète de type 1 aux conséquences tragiques (ischémie de membres, risque accru d'amputations de membres, autres complications cardiovasculaires associées). L'artériopathie calcifiante est actuellement peu étudiée et sans ressources thérapeutiques.

Nous avons donc comme but de **mener une étude clinique interventionnelle comparant un traitement par la metformine 2000 mg par jour pendant 2 ans, à un placebo, chez 230 patients présentant un diabète de type 1** et un risque élevé de calcifications artérielles aux membres inférieurs et dans les coronaires.

Le critère principal de jugement sera l'évolution du score de la calcification artérielle sous le genou, évaluée par scanner, entre l'inclusion et après 2 ans de suivi.

Une évaluation de différents paramètres clinico-biologique et radiologique sera réalisée en parallèle pour déterminer les voies physiopathologiques impliquées dans la calcification artérielle au cours du diabète de type 1.

Nous espérons que cet essai nous permettra de **mettre en évidence un traitement préventif efficace de la calcification artérielle et de sa progression chez les patients atteints de diabète de type 1**. Si l'essai se révèle positif, il devrait aider à prévenir la survenue d'événements cardiovasculaires dans cette population à haut risque.

Cette étude apporterait également des informations physiopathologiques sur la physiopathologie de la calcification artérielle dans le diabète de type 1 et, notamment, sur la relation entre la calcification artérielle, la neuropathie et le système osseux, relation encore mal connue au cours du diabète.

Exploration et modulation de l'immunité entraînée dans la résistance à l'insuline liée à l'obésité

Soraya TALEB, Centre de Recherche Cardiovasculaire, PARCC, Paris

La prévalence de l'**obésité** est en constante augmentation et **est associée à des complications graves telles que le diabète type 2 et les maladies cardiovasculaires**. Ainsi, comprendre la pathogenèse et les interactions entre ces comorbidités, ainsi que l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques est de la plus haute importance.

En particulier, **la consommation d'une alimentation riche en gras suivie de période restrictive peut conduire à un effet « yoyo » qui peut avoir des conséquences néfastes** et notamment favoriser le diabète. De plus des données récentes de la littérature suggèrent que l'immunité dite « entraînée » médiée par les cellules de l'immunité innée et pourvue de forme de mémoire protectrice dans un contexte infectieux semble jouer un rôle délétère en augmentant l'inflammation (en particulier l'IL-

1β) dans le cas d'une préexposition au régime gras. Cela indiquerait **une mise en place d'une forme de « mémoire métabolique » qui aurait comme conséquence une augmentation de l'inflammation pouvant induire une insulino-résistance.**

Le but de ce projet est donc de comprendre comment cet effet « yoyo » dû à une exposition discontinue au régime gras augmenterait l'inflammation (conséquence de l'activation de l'immunité dite « entraînée ») **et par conséquent favoriserait l'apparition du diabète.**

Nous utiliserons à cette fin des groupes de souris qui seront exposés soit à un régime normal, ou régime gras donné de manière continue ou discontinue. Nous analyserons l'impact de ces régimes sur les paramètres métaboliques permettant d'évaluer l'insulino-résistance ainsi que sur les populations immunitaires impliquées. Nous déterminerons les acteurs cellulaires impliqués dans le phénotype grâce à l'utilisation de souris dépourvues de cellules de l'immunité innée. Nous examinerons les mécanismes moléculaires impliqués en particulier la reprogrammation des cellules myéloïdes. Nous mettrons également au point des stratégies pharmacologiques (traitement par metformine, anticorps anti-IL1β) qui permettront de **diminuer cette inflammation** et par conséquent de **prévenir l'apparition du diabète et des maladies cardiovasculaires.**

Glycation des apolipoprotéines dans le diabète : Impacts sur les maladies cardiovasculaires

Mikaël CROYAL, Nantes Université, Institut du Thorax, Nantes

Les maladies cardiovasculaires (CV) sont la principale cause de mortalité prématurée dans le diabète de type 2 (DT2). Ces maladies sont majoritairement liées à l'athérosclérose qui correspond à un dépôt de lipides au sein des artères. Comme les marqueurs cliniques conventionnels ne permettent pas d'expliquer totalement le sur-risque CV associé au DT2, il est important d'en trouver de nouveaux plus spécifiques pour mieux stratifier ce risque et affiner les options thérapeutiques. Parmi les pistes envisagées, celle des modifications post-traductionnelles (MPT) des protéines est prometteuse. Ces modifications sont multiples et sensibles aux facteurs environnementaux associés au diabète, et peuvent affecter les fonctions et le métabolisme de protéines centrales dans la régulation de l'homéostasie énergétique.

Outre l'hyperglycémie chronique, le DT2 est associé à de nombreux troubles du métabolisme des lipoprotéines, complexes macromoléculaires en charge du transport des lipides (cholestérol, triglycérides) dans la circulation. Les apolipoprotéines sont la composante protéique des lipoprotéines et circulent à des concentrations abondantes dans le sang. Elles contrôlent le métabolisme des lipoprotéines et sont impliquées dans divers processus pro- et antiathérogènes. Elles constituent ainsi d'excellents biomarqueurs CV en lien avec diverses anomalies métaboliques.

Dans ce contexte, notre hypothèse est que l'environnement hyperglycémique associé au diabète surexpose les apolipoprotéines à la glycation (MPT majeure dans le DT2) de façon déterminante pour le métabolisme des lipoprotéines et le risque CV sous-jacent. Notre projet cible, en particulier, la glycation des apolipoprotéines par le méthylglyoxal, métabolite athérogène issu de la glycolyse, pour identifier de nouveaux biomarqueurs des complications CV associées au DT2 et comprendre la physiopathologie qui s'y associe.

Notre première approche sera épidémiologique et visera à établir l'association entre les concentrations circulantes des biomarqueurs identifiés et les événements CV dans le DT2. Nous utiliserons différentes cohortes longitudinales de découverte, de réplication et de validation trans-ethnique. Notre seconde approche sera fonctionnelle et permettra de déterminer l'impact de la glycation des apolipoprotéines sur le métabolisme des lipides et des lipoprotéines selon le niveau d'exposition au méthylglyoxal.

A terme, nous pensons que ce projet translationnel d'une durée de 3 ans permettra une **ouverture vers des recherches ciblant la modulation de la glycation des apolipoprotéines par le méthylglyoxal pour limiter l'impact délétère de cette voie métabolique.**

Présentation des lauréats de 2023

Olivier BOURRON



Le docteur **Olivier BOURRON** est professeur des Université à Sorbonne Université et praticien dans le service de diabétologie de la Pitié-Salpêtrière.

Son intérêt en recherche clinique se focalise sur les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de la calcification des artères des membres inférieurs chez les patients atteints de diabète de type 1 et 2.

Les travaux d'**Olivier BOURRON**, financés par des Programmes Hospitaliers en Recherche Clinique, lui ont permis de mettre en évidence des facteurs impliqués dans la progression des calcifications artérielles au cours du diabète (étude DIACART).

Ces financements ont également permis d'initier une étude interventionnelle (étude IMPACT-1D) utilisant la Metformine pour limiter le développement des calcifications artérielles des membres inférieurs et coronaires chez les patients atteints de diabète de type 1.

Cette étude est actuellement en cours et vient de recevoir le soutien supplémentaire de la FFRD.

Soraya TALEB



Le docteur **Soraya TALEB** est Directrice de Recherche à l'Inserm et dirige [une équipe](#) dans le centre cardiovasculaire de Paris ([PARCC-équipe 5 mécanismes immuno-métaboliques dans les maladies cardiovasculaires](#)).

Après un doctorat en physiopathologie sur l'implication de l'inflammation dans le tissu adipeux réalisé à l'Université Paris VI dans le laboratoire du Pr K. CLEMENT (Paris), **Soraya TALEB** s'est intéressée au rôle de l'inflammation dans les maladies cardiovasculaires dont l'athérosclérose, sous la direction de Ziad MALLAT).

Plus récemment, elle a dirigé des travaux dans un nouveau domaine de recherche concernant le métabolisme du tryptophane, l'inflammation et le microbiote dans l'obésité. En 2016, elle a reçu le Prix de l'Académie Française de Médecine.

Pour financer ses recherches qui portent sur les maladies cardiométaboliques, elle a coordonné et participé à plusieurs programmes de recherche (ANR, FRM, Fédération Française de Cardiologie, Fondation de France etc.).

Soraya TALEB est l'auteur de plus de 50 publications scientifiques dans des revues généralistes prestigieuses telles que Nat Med, Cell Metabolism et des revues de spécialité de renom comme Circulation, Circulation Research, en tant que dernier auteur.

Mikaël CROYAL



Le docteur **Mikaël CROYAL** (PhD) est Ingénieur de Recherche à Nantes Université et responsable technique de la plateforme de spectrométrie de masse de l'Université depuis 2015. Il exerce son activité de recherche au sein de l'Équipe IV « Maladies Cardiométaboliques » (Directeurs : Pr B. CARIOU et Dr C. LE MAY) de l'Institut du Thorax à Nantes (INSERM UMR1087/CNRS UMR 6291).

Le parcours de **Mikaël CROYAL** est atypique. Depuis l'obtention de son Master 2 en chimie analytique (2004), il utilise et applique la spectrométrie de masse à la recherche en santé humaine. Il a d'abord appréhendé ces approches dans des applications strictement industrielles comme ingénieur, chef de projet puis responsable de laboratoire. Après dix années passées dans les services de recherche et développement de l'industrie pharmaceutique, il a entrepris une thèse de sciences (2014-2017) afin de s'orienter plus spécifiquement vers la recherche académique. Ses travaux de thèse portaient sur les apports de la spectrométrie de masse dans l'étude statique et dynamique du métabolisme des lipoprotéines plasmatiques et a été réalisée sous la direction du Pr M. KREMPF (Nantes).

Mikaël CROYAL s'intéresse plus spécifiquement à l'exploration ciblée et non-ciblée des composants des lipoprotéines plasmatiques (lipides et apolipoprotéines) dans le contexte des maladies cardiométaboliques. Ses travaux visent à étudier plus particulièrement les apolipoprotéines en tant que biomarqueurs pathologiques en s'appuyant sur une recherche translationnelle en lien avec le Centre d'Investigation Clinique « Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition » de l'institut du thorax au CHU de Nantes. Ses travaux ont permis à l'équipe d'améliorer ses approches méthodologiques en développant de nouvelles stratégies analytiques pour la quantification des apolipoprotéines à l'échelle de cohortes, la détermination de leurs principaux polymorphismes génétiques et l'évaluation de leurs flux de synthèse et de catabolisme dans des protocoles cinétiques à isotopes stables chez l'humain.

Mikaël CROYAL porte des projets collaboratifs à l'échelle nationale (ANR POTOMAC) et régionale (BIOGENOUEST). Il est également partenaire de plusieurs projets de recherche nationaux et internationaux autour du métabolisme des lipoprotéines. Il est l'auteur de 83 publications référencées dans PubMed, et co-responsable de la plateforme inter-régionale Corsaire (BIOGENOUEST).

Impact de la metformine sur les calcifications artérielles périphériques et coronaires dans le diabète de type

Contexte. La calcification artérielle est fréquente chez les patients diabétiques de type 1. Cette calcification artérielle se développe sur toutes les artères de l'organisme et en particulier au niveau des artères coronaires et des membres inférieurs. Elle est notamment associée à une mortalité cardiovasculaire et au risque d'amputations des membres inférieurs. Des études *in vitro*, *in vivo* chez l'animal mais aussi interventionnelles chez l'homme suggèrent que la metformine pourrait inhiber les calcifications vasculaires en agissant sur la voie de l'AMPK par une régulation négative des facteurs ostéogéniques au niveau des cellules musculaires lisses. La metformine est un traitement du diabète de type 2, sûr en terme d'innocuité, ayant prouvé des bénéfices cardiovasculaires, peu coûteux et dont plusieurs études ont montré qu'il pouvait être utilisé au cours du diabète de type 1. La metformine pourrait donc empêcher de développement de l'artérite calcifiante, une complication vasculaire du diabète de type 1 aux conséquences tragiques (ischémie de membres, amputations de membres) et qui est actuellement peu étudiée et sans ressources thérapeutiques.

Méthodes : Nous avons donc comme but de mener une étude de phase 3 randomisée en double aveugle comparant en groupes parallèles la metformine 2000 mg par jour pendant 2 ans, à un placebo, chez 230 patients diabétiques de type 1 présentant un risque élevé de calcification artérielle aux membres inférieurs et aux coronaires. Le critère principal de jugement sera l'évolution du log-score de la calcification artérielle sous le genou, évaluée par tomodensitométrie, entre l'inclusion et après 2 ans de suivi. Des paramètres cliniques (notamment la neuropathie), biologiques (notamment des paramètres évaluant le remodelage osseux, la dysfonction endothéliale, l'inflammation et les lipides) et radiologiques (architecture osseuse et densité osseuse évaluée au scanner) seront réalisés en parallèle de l'évaluation artérielle coronarienne et périphérique. La demande de financement faite auprès de la FFRD vise à compléter le budget alloué par le PHRC National qui a financé cette étude. Le financement demandé correspond au budget nécessaire à la prolongation de la période d'inclusion (86 patients sur 230 ont d'ores et déjà été inclus) et à la réalisation des études ancillaires (dosages des biomarqueurs associés à la calcification artérielle des coronaires et des membres inférieurs et associés à sa progression).

Résultats attendus : Nous espérons que cet essai nous permettra de mettre en évidence un traitement préventif efficace de la calcification artérielle et de sa progression chez les patients atteints de diabète de type 1, et aidera à prévenir la survenue d'évènements cardiovasculaires dans cette population à haut risque. Cette étude apporterait également des informations physiopathologiques sur la physiopathologie de la calcification artérielle dans le diabète de type 1 et notamment sur la relation entre la calcification artérielle, la neuropathie et le système osseux, relation encore mal connue au cours du diabète.

Exploration et modulation de l'immunité entraînée dans la résistance à l'insuline liée à l'obésité.

Contexte. La prévalence de l'obésité est en plein essor, contribuant à une augmentation persistante des complications associées telles que le diabète de type II (DT2) et les maladies cardiovasculaires. Ainsi, comprendre la pathogenèse et les interactions entre ces comorbidités, ainsi que l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques est de la plus haute importance.

Le système immunitaire joue un rôle majeur dans le développement et les complications des maladies métaboliques, dont le DT2 par la production de cytokines pro-inflammatoires, la régulation du trafic cellulaire et le métabolisme des lipides. Récemment, il a été démontré que le système immunitaire inné peut adopter un phénotype activé à long terme dû à des stimuli antérieurs microbiens entraînant une réponse immunitaire accrue lors d'une stimulation secondaire, appelée « immunité entraînée ». Chez la souris, un régime de type occidental conduit à la reprogrammation des progéniteurs des cellules myéloïdes, qui reste présente longtemps après un retour à une alimentation normale. Cependant, la survenue et les conséquences d'une telle reprogrammation des cellules myéloïdes ainsi que son impact sur les paramètres métaboliques restent inconnus.

Objectif : L'objectif de cette application est de comprendre comment les progéniteurs des cellules myéloïdes sont reprogrammés pour impacter l'obésité ainsi que ses complications associées telles que l'insulino-résistance.

Méthodes et plan expérimental : Nous découvrirons des voies impliquées dans l'immunité entraînée que nous testerons ensuite dans des modèles animaux développant de l'obésité et l'insulino-résistance induits par un régime riche en graisses (HFD) pour prévenir ou inverser l'immunité entraînée et l'insulino-résistance associée à l'obésité. À cette fin, nous soumettrons les souris à un régime HFD de manière intermittente ou continue.

Conclusion et perspectives : Nous analyserons l'implication des principales cellules immunitaires dont les monocytes/macrophages et les lymphocytes à l'aide de modèles murins génétiquement modifiés. Nous prévoyons que ce nouvel aspect de la fonction des cellules immunitaires aidera à mieux adapter les stratégies thérapeutiques visant à contrôler la glycémie chez les patients obèses et diabétiques de type 2.

Glycation des apolipoprotéines dans le diabète : Impacts sur les maladies cardiovasculaires à l'insuline.

Contexte. Les maladies cardiovasculaires (CV) sont la principale cause de mortalité et particulièrement de décès prématurés dans le diabète de type 2 (DT2). Ces maladies sont majoritairement liées à l'athérosclérose qui représente un dépôt de lipides au sein des artères. Outre l'hyperglycémie chronique, le DT2 est associé à des troubles du métabolisme des lipides et des lipoprotéines. Les apolipoprotéines circulent à des concentrations abondantes, contrôlent le métabolisme des lipoprotéines et sont impliquées dans divers processus pro- et antiathérogènes.

Objectif : Notre projet cible la glycation des apolipoprotéines par le méthylglyoxal, métabolite athérogène issu en partie de la glycolyse, pour identifier de nouveaux marqueurs des complications CV associées au DT2 et comprendre la physiopathologie qui s'y associe.

Méthodes : Nous avons découpé notre projet en 5 tâches qui peuvent avancer indépendamment les unes des autres, grâce aux résultats préliminaires générés par le projet POTOMAC soutenu par l'ANR. POTOMAC vise à établir la relation entre le DT2 et plusieurs modifications post-traductionnelles des apolipoprotéines et l'impact sur leur métabolisme. Le présent projet GLADE-CVD étend ces objectifs et s'intéresse spécifiquement aux conséquences cliniques et fonctionnelles de la glycation par le méthylglyoxal :

Conclusion et perspectives :

1. Analyse épidémiologique : nos données préliminaires établissent l'association entre l'albumine glyquée par le méthylglyoxal et les événements CV. Nous souhaitons maintenant évaluer si les apolipoprotéines glyquées par le méthylglyoxal sont associées aux événements CV dans une première cohorte (étude SURDIAGENE), incluant divers modèles multivariés, avec réplification (étude DIABHYCAR) et validation trans-ethnique (étude SINGAPORE).
2. Analyses fonctionnelles : nous analyserons l'impact de la glycation par le méthylglyoxal des apolipoprotéines sur le métabolisme des lipides et des lipoprotéines : internalisation des lipoprotéines selon le niveau d'exposition au méthylglyoxal et donc selon le niveau d'apolipoprotéines glyquée (modèles cellulaires et murins ; cinétique in vivo). Cette partie du projet permettra si besoin une ouverture vers des recherches ciblant la modulation de la glycation des apolipoprotéines par le méthylglyoxal pour limiter l'impact délétère possible de cette voie métabolique.

Présentation de l'étude SFDT1



Pr Jean-Pierre RIVELINE
Co-coordonateur de SFDT1



Pr Emmanuel COSSON
Co-coordonateur de SFDT1

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

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

De plus, des informations psychologiques et socio-économiques, sont collectées, soit lors des consultations, soit par des questionnaires envoyés aux patients de manière mensuelle 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 de manière exhaustive 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, co construit avec les patients, 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, 2850 patients ont été inclus par les 59 centres ouverts.

Soutiens

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



Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète

60 rue Saint-Lazare 75009 Paris

☎ +33 (0)1 85 08 48 08

✉ communication@ffrdiabete.org

<http://www.ffrdiabete.org>

Contact

Stéphanie NOUGARET



Fondation Francophone — — — — —
pour la Recherche sur le diabète