



Fondation Francophone —  
pour la Recherche sur le diabète

**Rétrospective 2013-2024**

**Déjà 11 ans de soutien à la recherche en diabétologie !**



## TABLE DES MATIERES

<b>Déjà 11 ans d'existence pour la FFRD !</b> .....	3
Objectifs et missions de la Fondation .....	3
Appels à projets FFRD .....	3
Nos Partenaires : véritables soutiens ! .....	4
<b>FFRD : 11 ans de soutien à la recherche clinique, fondamentale et translationnelle</b> .....	5
La FFRD en chiffres, depuis 2013 .....	5
Projets de recherche fondamentale .....	5
Projets de recherche clinique.....	6
Projets de recherche translationnelle.....	6
<b>Historique des lauréats FFRD</b> .....	7
Lauréats 2013 .....	7
Lauréats 2014 .....	7
Lauréats 2015 .....	8
Lauréats 2016 .....	9
Lauréats 2017 .....	10
Lauréats 2018 .....	11
Lauréats 2019 .....	12
Lauréats 2020 .....	13
Lauréats 2021 .....	14
Lauréats 2022 .....	15
Lauréats 2023 .....	15
<b>L'appel à projets 2024</b> .....	17
Les dates clés.....	17
Les candidats.....	17

Déjà 11 ans d'existence pour 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.

Le président de la SFD de l'époque, le Professeur Michel MARRE, ainsi que le trésorier de l'époque, le Professeur Bernard BAUDUCEAU, ont joué un rôle prépondérant dans la création de la FFRD.

Ainsi, dès sa création, la volonté de la FFRD a été de soutenir des projets de recherche visant à **mieux comprendre l'épidémiologie et la physiopathologie du diabète et de ses complications**, d'évaluer **l'apport du traitement du diabète**, de **développer la recherche fondamentale** sur la maladie pour aboutir à une **meilleure prise en charge des personnes atteintes de diabète**.

Fondation reconnue d'utilité publique, la **FFRD** vise à améliorer la connaissance du diabète, son importance et à limiter le poids de ses complications à travers l'ensemble des 29 projets francophones qu'elle a financés jusqu'à aujourd'hui.

## Appels à projets FFRD

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

Généralement, les allocations de recherche de la FFRD sont d'un montant qui peut aller **de 150.000 € à 300.000 €, chacune**, portant ainsi le montant total octroyé de **600.000€ à 900.000€ par an !**

Les projets, qui portent sur le diabète de type 1, le diabète de type 2 ou le diabète gestationnel, concernent trois recherches différentes :

- La **recherche clinique**
- La **recherche fondamentale**
- La **recherche translationnelle**

A l'issue de l'appel à projets annuel auquel répondent les différentes équipes de chercheurs francophones, 2 à 3 lauréats se voient attribuer **une allocation de recherche**, dont le versement est généralement étalé sur 3 ans, à raison d'un tiers par année.

Pour chacune des thématiques identifiées, entre 4 et 6, des experts internationaux extérieurs à la FFRD, spécialistes des thématiques, sont sollicités pour donner leur avis sur les projets qui font partie de leur domaine de compétence.

L'avis des experts est ensuite soumis aux membres du Conseil Scientifique qui s'entretiennent et débattent sur la pertinence des projets, pour arriver à une présélection de 6 à 7 candidats. Les candidats sélectionnés sont ensuite auditionnés pour défendre leur projet.

La sélection des lauréats est basée sur les 5 critères principaux suivants :

- L'originalité scientifique,
- La compétitivité des candidats au niveau international,
- La faisabilité du projet,
- L'adéquation entre la demande financière et scientifique,
- La cohérence du projet.

### Nos Partenaires : véritables 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 : 11 ans de soutien à la recherche clinique, fondamentale et translationnelle

### La FFRD en chiffres, depuis 2013

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

- 335 candidatures reçues
- 138 experts internationaux interrogés
- 75 candidats auditionnés
- **29 lauréats et lauréates francophones récompensés**, dont 12 parisiens, 12 provinciaux, 2 Belges, 1 Suisse, 1 Canadien et 1 Camerounais
- 11 projets de recherche fondamentale, 13 projets de recherche clinique et 5 projets de recherche translationnelle (du fondamental à la clinique)
- **7,7 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 facile à faire 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 **près de 80% de ses dépenses à la recherche** et est heureuse de pouvoir **soutenir une recherche de qualité en diabétologie francophone**, depuis déjà 11 ans, grâce à ses donateurs !

### 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 **11 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)
- Fabienne FOUFELLE, Paris (2018)
- Miriam CNOP, Bruxelles (2019)
- Julien DIANA, Paris (2020)
- Mariana IGOILLO-ESTEVE, Bruxelles (2021)
- Soazig LE LAY, Nantes (2022)
- Soraya TALEB, Paris (2023)

## Projets de recherche clinique

---

Les projets de **recherche clinique**, quant à eux, ont abordé non seulement les thématiques relatives au **diabète de type 1** et au **diabète de type 2**, mais également au **diabète gestationnel** ou encore au **diabète associé à la mucoviscidose**. Ils concernent de grandes études cliniques multicentriques de cohorte ou des études davantage mécanistiques et/ou interventionnelles.

Les **13 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)
- Philippe FROGUEL, Lille (2017)
- Agnès LEHUEN, Paris (2018)
- Kamel MOHAMMEDI, Bordeaux (2019)
- Rémi RABASA-LHORET, Montréal (2020)
- Etienne LARGER, Paris (2021)
- Jacques BELTRAND, Paris (2022)
- Olivier BOURRON, Paris (2023)

## Projets de recherche translationnelle

---

Les **5 projets de recherche translationnelle** ont été portés par les lauréats :

- Nicolas VENTECLEF, Paris (2016)
- Hubert VIDAL, Lyon (2018)
- Xavier PRIEUR, Nantes (2019)
- Guillaume WALTHER, Avignon (2019)
- Mikaël CROYAL, Nantes (2023)

Plusieurs de ces projets de recherche clinique ou translationnelle 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 au cours de l'année 2023.

## Historique des lauréats FFRD

### Lauréats 2013

#### **Romano REGAZZI (Suisse) - « Rôle des longs ARN non-codants et des ARN circulaires dans la détermination du phénotype de la cellule $\beta$ 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  $\beta$ . Il a été démontré que le dysfonctionnement et la perte des cellules  $\beta$  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  $\beta$  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 de 2 (DT2) 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 DT2. 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 $\alpha$ 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 (DT2) 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 $\alpha$ , 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 $\alpha$ .

**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 (DT2). 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 DT2 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 (DT2) 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 (DT2). 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 (DT1) touche typiquement les enfants et les adolescents et est dû à une destruction complète des cellules  $\beta$  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 DT1 par destruction immunitaire cette équipe a déjà démontré les étapes de la destruction des cellules  $\beta$  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 DT1 pouvant aboutir à un vaccin.

**Lauréats 2016**

**Emmanuel COSSON (Bondy) - « Réduction de l'insulinoréquerance 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<sup>ème</sup> 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 (DT2) 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 (DT2). 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 DT2 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 (DT2), 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 DT2. 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)génétiq ue 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'organogénèse du pancréas foetal humain »**

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

**Agnès LEHUEN (Paris) - « Interaction entre cellules MAIT (Macrophage Associated Intestinal Transport), microbiote et muqueuse dans le développement du diabète de type 1 (DT1) 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 (DT2) »**

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 DT2.

**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.

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

Le dysfonctionnement et la mort des cellules  $\beta$  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  $\beta$ . L'objectif de ce projet est d'en identifier les régulateurs clés, en étudiant l'exposition chronique des cellules  $\beta$  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  $\beta$ . Ce projet ouvre la perspective de rechercher in silico des médicaments ciblant des régulateurs clés avec pour objectif de protéger les cellules  $\beta$ .

**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 vivant avec un diabète et présentant une plaie du pied 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 vivant avec un diabète et pris en charge pour une plaie du pied 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 réticulum endoplasmique (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 (DT1) ».**

Les altérations du microbiote intestinal jouent un rôle fondamental dans le développement des maladies auto-immunes et en particulier du 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 épithéliaux 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 IGOILLO-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 (DT1) ».**

Le 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 appelée 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 de nouvelles approches thérapeutiques pour cette maladie.

### **Etienne LARGER (Paris) - « Diabète de type 1 (DT1) avec un seul autoanticorps est-ce (toujours) une maladie autoimmune ? »**

Environ 30% des patients atteints de 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  $\beta$ , 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  $\beta$  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.

**Jacques BELTRAND (Paris) - « Étude des effets d'un contrôle glycémique strict sur les fonctions cognitives de l'enfant avec diabète de type 1 (DT1) débutant : Comparaison entre une insulinothérapie en boucle ouverte et en boucle fermée (BF) ».**

Des études récentes de cohortes longitudinales 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 sans diabète. Ces changements s'associent à une diminution des performances cognitives, principalement dans les domaines exécutifs et de la mémoire. Le projet vise à tester l'hypothèse que l'utilisation de systèmes de boucle fermée (BF), capables de réduire les hypoglycémies, hyperglycémies et fluctuations glycémiques, peut améliorer les changements structurels du cerveau chez les enfants atteints de DT1 et influencer positivement certains domaines cognitifs. Une étude cas-témoins en 2 bras parallèles évaluera, chez des enfants âgés de 6 ans à 10 ans ayant récemment débuté un DT1, l'effet du traitement par BF (n = 20) en comparaison à ceux traités avec les injections multiples journalières (MDI) associées à une mesure en continu de la glycémie (n = 20). Tous les participants des deux groupes bénéficieront d'une IRM/IRMf cérébrale dans un centre d'expertise, d'une tomographie par cohérence optique rétinienne (comme potentiel marqueur substitut de la neuroanatomie cérébrale) et d'une évaluation neuro-développementale à l'inclusion et après 18 mois de traitement. Les données métaboliques seront recueillies pendant la période d'étude et corrélées aux données de l'imagerie.

**Soazig LE LAY (Nantes) - « Les vésicules extracellulaires (VEs) enrichies en adiponectine (Adpn) : une approche biothérapeutique innovante pour le traitement du diabète de type 2 (DT2) ».**

L'Adpn, une adipokine aux 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 été contrarié par les difficultés à produire cet agent thérapeutique sous ses formes actives oligomérisées. Soazig LE LAY (Inserm, l'Institut du Thorax, Nantes) a observé que les VEs dérivées du tissu adipeux (TA) sont fortement enrichies en oligomères d'adiponectine. L'Adpn associée aux VEs a une demi-vie plus longue que l'Adpn plasmatique et conserve ses propriétés insulino-sensibilisatrices in vitro et in vivo. Le projet est de développer une approche pharmacologique innovante utilisant les VEs comme vecteurs de délivrance de formes métaboliquement actives d'Adpn. Des VEs enrichies en Adpn (VE\_Adpn) seront produites en partenariat avec la société Ciloa. Les effets cardiométaboliques bénéfiques des VE\_Adpn+ seront testés dans des modèles de souris diabétiques présentant des complications cardiométaboliques avancées.

**Olivier BOURRON (Paris) - « Impact de la metformine sur les calcifications artérielles périphériques et coronaires dans le diabète de type 1 (DT1) ».**

La calcification des parois artérielles est une complication fréquente chez les patients atteints de DT1, touchant notamment les artères du cœur et des membres inférieurs. Cette condition est associée à une augmentation significative de la mortalité cardiovasculaire et du risque d'amputations. Des recherches antérieures, suggèrent que la metformine, un médicament couramment utilisé pour le diabète de type 2 (DT2) et déjà connue pour ses bénéfices cardiovasculaires et son innocuité, pourrait inhiber les calcifications artérielles. Cette étude clinique est proposée pour évaluer l'efficacité de la metformine dans la prévention des calcifications artérielles en comparant l'effet de la metformine à

un placebo sur 230 patients diabétiques de type 1 à haut risque de calcification artérielle. Cette étude, étalée sur 2 ans, vise à démontrer l'efficacité préventive de la metformine contre la progression des calcifications et à mieux comprendre les liens entre la calcification artérielle, la neuropathie et le système osseux. En résumé, cette étude pourrait ouvrir la voie à un nouveau traitement préventif efficace pour cette complication sévère du DT1, tout en apportant des éclaircissements sur la physiopathologie de la calcification artérielle dans cette population à haut risque.

### **Soraya TALEB (Paris) - « Exploration et modulation de l'immunité entraînée dans la résistance à l'insuline liée à l'obésité ».**

L'obésité, en augmentation, entraîne des complications graves comme le diabète de type 2 (DT2) et les maladies cardiovasculaires (CV). Comprendre les mécanismes sous-jacents et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques est essentiel. L'effet "yoyo", induit par une alimentation riche en gras suivie de restrictions, peut aggraver ces conditions, notamment en favorisant le diabète. Des recherches récentes montrent que l'immunité "entraînée", un type de mémoire protectrice dans un contexte infectieux, pourrait jouer un rôle délétère en augmentant l'inflammation après une exposition à un régime gras, menant à une "mémoire métabolique" et à une résistance à l'insuline. Ce projet vise à explorer comment l'exposition intermittente à un régime gras pourrait augmenter l'inflammation, favorisant ainsi le diabète. Des souris seront soumises à différents régimes (normal, gras continu, gras discontinu) pour évaluer l'impact sur l'insulino-résistance et les populations immunitaires. Les mécanismes moléculaires seront examinés, en se concentrant sur la reprogrammation des cellules myéloïdes et en utilisant des souris dépourvues de cellules de l'immunité innée. Des stratégies pharmacologiques, incluant la metformine et des anticorps anti-IL1 $\beta$ , seront testées pour réduire l'inflammation et prévenir le diabète et les maladies CV. Ce projet pourrait offrir de nouvelles perspectives sur la gestion des complications métaboliques liées à l'obésité.

### **Mikaël CROYAL (Nantes) - « Glycation des apolipoprotéines dans le diabète : Impacts sur les maladies cardiovasculaires (CV) ».**

Les maladies cardiovasculaires (CV) sont la principale cause de décès prématurés dans le diabète de type 2 (DT2). Ces maladies sont majoritairement liées au dépôt de lipides dans les artères (athérosclérose) découlant d'anomalies dans le métabolisme des lipoprotéines plasmatiques. Les apolipoprotéines étant la composante protéique fonctionnelle des lipoprotéines, elles contrôlent leur métabolisme et sont impliquées dans divers processus pro- et antiathérogènes. Ce projet cible la glycation des apolipoprotéines par le méthylglyoxal, métabolite athérogène issu du métabolisme du glucose, pour identifier de nouveaux biomarqueurs des complications CV associées au DT2 et comprendre la physiopathologie qui s'y associe. Mikaël CROYAL (Nantes Université, l'institut du thorax, Nantes) a identifié une série de biomarqueurs moléculaires représentatifs de l'état de glycation des apolipoprotéines. Le projet vise dans un premier temps à établir l'association entre les concentrations circulantes de ces biomarqueurs et les événements CV dans le DT2 via l'étude de cohortes longitudinales (approche épidémiologique). Dans un second temps, l'utilisation de modèles cellulaires, murins et isotopiques 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 (approche mécanistique). A terme, ce projet permettra une ouverture vers des recherches ciblant la modulation de la glycation des apolipoprotéines pour limiter l'impact délétère possible de cette voie métabolique.

## L'appel à projets 2024

### Les dates clés

L'appel à projets de la **Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète** est annuel :

- 19 février : Ouverture
- 21 mai : Clôture
- Juin à août : Experts internationaux extérieurs interrogés
- 6 septembre : Retour des experts pour envoi au Conseil Scientifique (rapporteurs désignés)
- 7 octobre : Présélection de candidats pour une audition devant le Conseil Scientifique
- **15 octobre : Auditions et élection des lauréats des Allocations de Recherche FFRD**
- 10 décembre : Présentation des lauréats au Conseil d'Administration de la FFRD

### Les candidats

Pour cette 12<sup>ème</sup> année, la FFRD a battu son record ! Une **quarantaine de candidats francophones** ont déposé une candidature dont :

- 14 francophones (hors France)
- 12 provinciaux
- 10 parisiens
- 6 Suisses
- 5 Canadiens
- 2 Belges
- 1 Sénégalais

La FFRD est fière de consacrer **près de 80% de ses dépenses à la recherche** et est heureuse de pouvoir **soutenir une recherche de qualité en diabétologie francophone**, depuis **bientôt 12 ans**, grâce à ses **donateurs**, qu'elle remercie !



#### Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète

60 rue Saint-Lazare 75009 Paris

☎ +33 (0)1 85 08 48 08

✉ [communication@ffrdiabete.org](mailto:communication@ffrdiabete.org)

<http://www.ffrdiabete.org>

#### Contact

Stéphanie NOUGARET

Directrice exécutive

☎ +33 (0)6 27 842 881