

## UNITÉ INSERM 695

Directeur : Professeur Michel MARRE

**Déterminants génétiques  
du diabète de type 2 et de  
ses complications vasculaires**  
*Genetic determinants for type 2 diabetes  
and their vascular complications*

**Faculté de Médecine Xavier Bichat**

16 rue Henri Huchard

75870 Paris Cedex 18

☎ : 01 44 85 62 28

☎ : 01 44 85 62 37

[mmilon@bichat.inserm.fr](mailto:mmilon@bichat.inserm.fr)

Unité créée en partenariat avec l'Université Paris VII  
Denis Diderot

Partenaire de l'IFR 2 dirigé par Bernard Grandchamp  
Rattachée à l'Administration déléguée régionale  
Inserm Paris VII



## Projet scientifique

Notre unité concentre ses efforts sur les déterminants génétiques du diabète de type 2 et de ses complications vasculaires. Nous prenons comme hypothèse que les constituants du risque vasculaire dans la population générale modulent le risque de développement d'un diabète de type 2. L'agrégation singulière de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, troubles du métabolisme des lipides, de l'hémostase, et de l'homéostasie pondérale) constitue un phénotype intermédiaire, le Syndrome d'Insulino-Résistance, reconnu par l'OMS. Ce syndrome est l'étape préalable à l'expression du diabète de type 2, qui se révèle lorsque la capacité à sécréter l'insuline est génétiquement réduite. Il existe une forte interaction entre prédisposition génétique et environnement défavorable (inactivité physique, offre alimentaire excessive) dans l'apparition et la progression du Syndrome d'Insulino-Résistance et de chacun de ses composants.

Notre stratégie consiste à tester l'impact des déterminants génétiques possibles des constituants du Syndrome d'Insulino-Résistance, du diabète de type 2, et de ses conséquences vasculaires en observant longitudinalement des cohortes d'intérêt spécifique, puis en cherchant à établir une relation de causalité de plusieurs façons : investigation clinique de type mécanistique, études d'intervention, médecine expérimentale, en utilisant les marqueurs intermédiaires d'intérêt comme indicateurs d'effet des marqueurs génétiques étudiés. Ainsi, nous nous affranchissons des risques inhérents à l'étude des phénotypes intermédiaires. Nous prendrons en compte les interactions gènes-gènes et gènes-environnement dans les analyses.

Pour mener à bien ce programme, nous disposons de plusieurs atouts.

- Nous disposons de plusieurs cohortes d'intérêt particulier suivies de façon prospective étude DESIR (5 200 sujets

représentatifs de la population générale française suivis 9 ans pour le développement du Syndrome d'Insulino-Résistance), : étude DIABHYCAR (3 125 diabétiques de type 2 observés 4 ans pour la survenue d'accidents cardiovasculaires et rénaux dans le cadre d'un essai thérapeutique), et plusieurs cohortes de diabétiques, de type 1 suivis pour leur pronostic micro-vasculaire, et de type 2 pour leur insulino-sécrétion et insulino-sensibilité, recrutées en milieu hospitalier.

- Les chercheurs de notre unité ont chacun des compétences particulières en épidémiologie génétique, dans l'exploration des fonctions rénales et vasculaires, du métabolisme intermédiaire, et de la sécrétion et de l'action de l'insuline.
- Notre thématique est très cohérente avec celle du site Bichat-Claude Bernard à Paris Enfin, nous avons des liens forts avec des groupes de médecine expérimentale travaillant sur les mêmes sujets.

## Retombées attendues en santé publique

L'identification des déterminants génétiques des complications vasculaires qui font toute la gravité du syndrome de diabète sucré doit permettre :

- d'identifier préventivement les sujets à risque et d'appréhender plus précocement les mesures thérapeutiques qui s'imposent à partir des données actuelles de la Science ;

- de découvrir ou de valider de nouvelles pistes physiopathologiques pour la compréhension de ces complications ;
- de permettre d'identifier de nouvelles voies de recherche thérapeutique ; susceptibles de limiter des complications associées au diabète.

## Principales publications du laboratoire

- Hadjadj S, Aubert R, Fumeron F, Pean F, Tichet J, Roussel R, Marre M; SURGENE Study Group; DESIR Study Group. Increased plasma adiponectin concentrations are associated with microangiopathy in type 1 diabetic subjects. *Diabetologia*. 2005 Jun;48(6):1088-92. Epub 2005 May 5.
- Hadjadj S, Pean F, Gallois Y, Passa P, Aubert R, Weekers L, Rigalleau V, Bauduceau B, Bekherras A, Roussel R, Dussol B, Rodier M, Marechaud R, Lefebvre, PJ, Marre M; Genesis France-Belgium Study. Different patterns of insulin resistance in relatives of type 1 diabetic patients with retinopathy or nephropathy: the Genesis France-Belgium Study. *Diabetes Care*. 2004 Nov;27(11):2661-8.
- Roussel R, Tregouet DA, Hadjadj S, Jeunemaitre X, Marre M. Investigation of the human ANP gene in type 1 diabetic nephropathy: case-control and follow-up studies. *Diabetes*. 2004 May;53(5):1394-8.

- Fumeron F, Aubert R, Siddiq A, Betoulle D, Pean F, Hadjadj S, Tichet J, Wilpart E, Chesnier MC, Balkau B, Froguel P, Marre M; Epidemiologic Data on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) Study Group. Adiponectin gene polymorphisms and adiponectin levels are independently associated with the development of hyperglycemia during a 3-year period: the epidemiologic data on the insulin resistance syndrome prospective study. *Diabetes*. 2004 Apr;53(4):1150-7.
- Marre M, Lievre M, Chatellier G, Mann JF, Passa P, Menard J; DIABHYCAR Study Investigators. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ*. 2004 Feb 28;328(7438):495. Erratum in: *BMJ*. 2004 Mar 20;328(7441):686.

### Notes

### Mots clés

Cardiovasculaire, diabétologie, dyslipidémies, néphrologie, nutrition.