



François MIFSUD, lauréat 2024 du programme CCA-Inserm Bettencourt - Dépister le diabète de type 1 pour en freiner l'évolution

Connaissez-vous le programme CCA-Inserm-Bettencourt ? Porté par l'Inserm, en partenariat avec la Fondation Bettencourt Schueller, ce dispositif donne l'opportunité à de jeunes médecins-chercheurs de débiter leur carrière hospitalo-universitaire tout en consacrant 50 % de leur temps à un projet de recherche.

François MIFSUD, médecin-chercheur à l'hôpital Cochin et lauréat 2024 du programme CCA-Inserm Bettencourt, revient sur son parcours, ses travaux ciblant le diabète de type 1 préclinique et l'impact très concret du soutien apporté par la Fondation Bettencourt Schueller.

*****Vous êtes lauréat du programme CCA-Inserm Bettencourt 2024. Que représente ce dispositif pour vous ?*****

Le clinicat est une période clé, très exigeante sur le plan clinique, qui laisse traditionnellement peu de place à la recherche. Le programme CCA-Inserm Bettencourt représente donc une opportunité décisive : il permet de préserver un temps de recherche protégé à hauteur de 50 %, tout en poursuivant une activité hospitalière. Cela transforme profondément les conditions de travail et rend possible le développement de projets scientifiques ambitieux, cohérents et inscrits dans le temps long.

Le financement ne se limite pas à mon poste : il permet aussi de compenser mon mi-temps à l'hôpital et de faire vivre l'équipe autour du projet. C'est une chance rare de pouvoir continuer à développer des projets scientifiques pointus sans renoncer au contact direct avec les patients.

*****Avant d'évoquer vos recherches, pouvez-vous revenir sur votre parcours ?*****

J'ai très tôt souhaité associer médecine et science. Dès mes premières années à la faculté de médecine de Lyon, j'ai rencontré des équipes de recherche et des mentors qui m'ont guidé dans cette voie. Mon entrée à l'École de l'Inserm en 2012 a été déterminante : elle m'a permis de réaliser un master de recherche, puis une thèse en biologie moléculaire et cellulaire lors d'une césure de mon internat en endocrinologie-diabétologie à l'AP-HP.

Cette double formation a façonné mon approche de la médecine et orienté durablement mes choix scientifiques. Je ne concevais pas d'abandonner ni le soin ni la recherche. Je me suis rapidement tourné vers les maladies métaboliques, convaincu que la compréhension fine des mécanismes moléculaires pouvait transformer concrètement la prise en charge des patients.

*****Pourquoi vous être spécialisé dans le diabète de type 1 ?*****

La survenue du diabète de type 1 est encore trop souvent perçue comme



Docteur François Mifsud, Institut Cochin, INSERM U 1016, Université Paris-Cité - © Institut Cochin

brutale et imprévisible. Dans ma pratique clinique, j'ai été marqué par la violence des circonstances de découverte de la maladie, souvent révélée lors d'hospitalisations en urgence voire en réanimation.

Pourtant, les connaissances ont énormément progressé : nous savons aujourd'hui que le processus auto-immun débute plusieurs années avant l'apparition des symptômes, parfois jusqu'à dix ans. Cette prise de conscience change tout : si l'on est capable d'identifier ces phases silencieuses, on peut envisager une prévention, un dépistage ciblé, une entrée dans la maladie beaucoup moins brutale, et l'accès à des traitements immunomodulateurs à des moments où leur efficacité est potentiellement maximale.

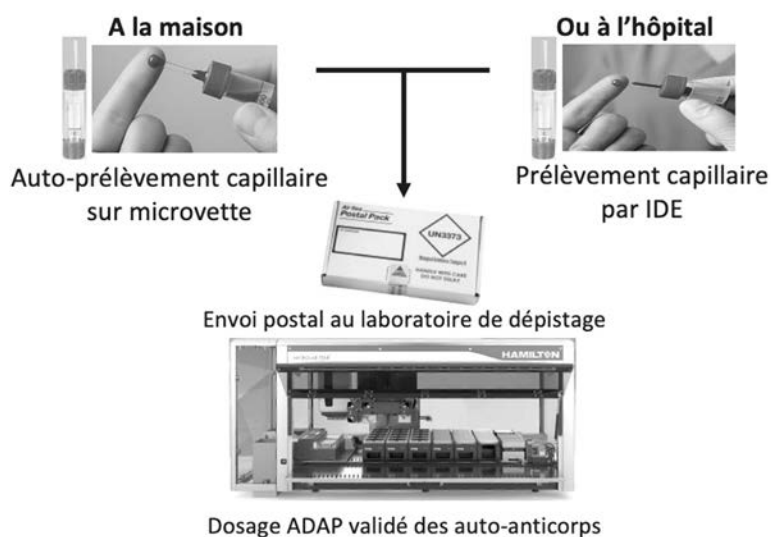
*****Quelles sont les spécificités du diabète de type 1 ?*****

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune : les lymphocytes détruisent progressivement les cellules bêta du pancréas qui produisent l'insuline, rendant nécessaire un traitement par insuline à vie. Il se distingue ainsi du diabète de type 2, où l'insulinorésistance et des mécanismes métaboliques complexes sont en jeu. Contrairement à une idée reçue, le diabète de type 1 n'est pas seulement une maladie de l'enfant : en France, près de la moitié des cas sont diagnostiqués après l'âge de 28 ans.

Sa prévalence est estimée entre 0,3 et 0,5 % de la population et elle est en augmentation, notamment chez les enfants, ce qui interroge sur le rôle des facteurs environnementaux. L'absence de registre dédié chez l'adulte dans notre pays complique cependant l'obtention de chiffres très précis.

*****Vous travaillez sur le diabète de type 1 préclinique. De quoi s'agit-il ?*****

Le diabète de type 1 préclinique correspond à une phase silencieuse de la



Projet PRET1D - Simplifier le dépistage du diabète de type 1 grâce au dosage des auto-anticorps à domicile - © Institut Cochin

maladie, durant laquelle l'auto-immunité est déjà installée mais sans signe clinique et sans hyperglycémie. Des auto-anticorps, marqueurs de ce processus, sont détectables dans le sang alors que la sécrétion d'insuline reste suffisante pour maintenir une glycémie normale.

Cette phase peut durer plusieurs années, parfois jusqu'à dix ans. Elle constitue une fenêtre d'intervention majeure, tant pour anticiper la maladie que pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

*****Quel est l'objectif central de votre projet de recherche, lauréat du programme CCA Inserm Bettencourt ?*****

Notre objectif est de prédire la vitesse d'évolution du diabète de type 1 chez les personnes à risque ou stade préclinique. Nous cherchons à élaborer un score de prédiction temporel permettant d'identifier les patients susceptibles d'évoluer rapidement vers un diabète déclaré, afin de leur proposer des interventions immunomodulatrices au moment le plus pertinent.

Concrètement, nous travaillons sur des prélèvements sanguins chez des individus qui présentent des auto-anticorps positifs, sans diabète clinique, en nous focalisant sur les lymphocytes T CD8, directement impliqués dans la destruction des cellules bêta. Nous utilisons des technologies de pointe, comme le séquençage sur cellules uniques et des approches multiomiques appliquées à des cohortes internationales. L'objectif est de corrélérer ces données moléculaires fines à l'évolution clinique des patients.

*****Comment s'organise votre activité entre clinique et laboratoire ?*****

Je partage mon temps entre le service de diabétologie de l'hôpital Cochin et un laboratoire de l'Institut Cochin (unité Inserm 1016), « Dialogue immuno-endocrine dans le diabète ».

L'équipe clinique rassemble une dizaine de cliniciens, et le laboratoire regroupe plus de vingt personnes autour de projets centrés sur l'auto-immunité et la cellule bêta. Cette proximité géographique et scientifique permet un dialogue permanent entre observation clinique, questions de terrain et développement d'outils de médecine de précision.

*****Vous accordez une place importante au dépistage. Quels dispositifs développez-vous ?*****

Aujourd'hui, le dépistage nécessite une prise de sang, non remboursée par la sécurité sociale, alors même que les personnes ne présentent aucun signe clinique. Nous travaillons sur des modalités simplifiées, avec des prélèvements capillaires réalisables à domicile et envoyés par courrier à notre laboratoire, de façon à rendre ce dépistage accessible à grande échelle et coût-efficace.

Dans un premier temps, au sein d'un projet national nommé PRET1D, nous ciblons les apparentés au premier degré de patients atteints de diabète de type 1 – parents, enfants, frères, sœurs – chez qui le risque est multiplié par dix. Cette population, à la fois restreinte et fortement à risque, est idéale pour déployer les premières stratégies de dépistage, réaliser une preuve de concept, et affiner nos outils de prédiction.

*****Revenons sur l'accompagnement de la Fondation Bettencourt Schueller. Au-delà de l'aide financière, quel soutien vous apporte-t-elle ?*****

Au-delà du soutien financier, la Fondation apporte une reconnaissance institutionnelle et une stabilité très précieuse. Elle soutient durablement la formation de cliniciens-chercheurs capables de faire le lien entre recherche fondamentale et pratique médicale. Les financements sont flexibles, permettant l'acquisition de matériel, l'accueil d'étudiants ou l'accès à des plateformes mutualisées, ce qui est déterminant pour faire avancer des projets très technologiques comme le nôtre. Sans ce programme, mener de front un clinicat et un projet de recherche de cette ampleur aurait été impossible.

*****Comment envisagez-vous l'évolution de la recherche sur le diabète de type 1 ?*****

Les cinq à dix prochaines années devraient voir la généralisation du concept de diabète de type 1 préclinique, avec un dépistage dans des populations de plus en plus larges et l'arrivée d'outils de prédiction de plus en plus fins. Les approches d'immunomodulation, les thérapies cellulaires et la médecine

de précision vont progressivement permettre de changer le cours de la maladie à partir de ces phases précoces.

En parallèle, la dimension sociétale – prévention, organisation du dépistage, accompagnement des familles – deviendra centrale, car il faudra repenser le parcours de soins dès l’annonce d’un risque. C’est précisément là que le dialogue entre cliniciens, chercheurs, autorités de santé et associations de patients sera déterminant.

Quel message souhaitez-vous adresser aux patients, aux familles et aux jeunes chercheurs ?

Aux patients et à leurs proches, je souhaite dire que la recherche progresse rapidement et ouvre des perspectives concrètes. Aux jeunes chercheurs, je rappellerais que les parcours mêlant clinique et recherche sont exigeants, mais absolument essentiels pour faire avancer la médecine, et qu’ils sont désormais mieux soutenus grâce à des programmes comme le CCA-Inserm-Bettencourt.

Pour ma part, je souhaite continuer à exercer cette double activité, à suivre les patients sur le long terme et à transmettre aux étudiants le goût de cette interface entre science et clinique.

C’est ce lien entre la pratique clinique et l’expérimentation en laboratoire que la Fondation Bettencourt Schueller contribue à renforcer, et c’est à cet interface que naissent, selon moi, une grande partie des innovations médicales de demain.

Pour en savoir plus :

Mallone et al, Dépistage et prise en charge du diabète de type 1 préclinique, stade 1–2. Prise de position d’experts français, Médecine des Maladies Métaboliques, Volume 18, Issue 5, 2024, Pages 405-432, ISSN 1957-2557, <https://doi.org/10.1016/j.mmm.2024.06.003>. (www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1957255724001494)

S. DENIS

© La Gazette du Laboratoire