

Allocation SFD-Johnson & Johnson Diabète de 20 000 euros : « Polymorphismes et concentrations plasmatiques de la t-cadhérine (CDH13), adiponectine et néphropathie dans le diabète de type 1 »

La néphropathie diabétique est une complication vasculaire majeure chez les patients diabétiques de type 1 qui peut évoluer en maladie rénale terminale. On estime qu'environ la moitié des patients diabétiques de type 1 développent une néphropathie, ce qui augmente le risque de mortalité. Plusieurs variants génétiques modulent la susceptibilité à la maladie rénale.

L'adiponectine est une adipokine sécrétée majoritairement par les adipocytes, dotée de propriétés anti-inflammatoires, anti-athérogéniques et insulino-sensibilisatrices. En général, la concentration plasmatique d'adiponectine est élevée chez les patients diabétiques de type 1, ainsi que chez les patients atteints de néphropathie chronique, notamment diabétique. Les taux d'adiponectine plasmatique à l'inclusion sont plus élevés chez des patients diabétiques de type 1 développant une néphropathie dans l'étude prospective SURGENE.

La T-cadhérine se lie sélectivement à l'adiponectine de haut poids moléculaire (HMW) et de poids moléculaire moyen (MMW). La T-cadhérine est fortement exprimée au niveau des artères rénales. Elle est de même abondante dans les cellules vasculaires endothéliales endommagées. La T-cadhérine coexiste avec l'adiponectine dans les sites vasculaires lésés.

Dans les GWAS, les taux plasmatiques d'adiponectine sont associés, non seulement aux polymorphismes du gène de l'adiponectine (*ADIPOQ*) mais aussi aux polymorphismes du gène de la T-cadhérine (*CDH13*).

En raison des relations existant entre l'adiponectine et la néphropathie diabétique d'une part, et celles entre la T-cadhérine et l'adiponectine d'autre part, le but de cette étude est d'évaluer la relation entre les polymorphismes de *CDH13* et la néphropathie diabétique chez des patients diabétiques de type 1, en relation avec la concentration d'adiponectine plasmatique. Nous avons effectué ce travail dans deux cohortes, GENESIS et GENEDIAB, puis cherché à confirmer nos résultats dans une troisième population, SURGENE.

Résultats-Discussion

Dans GENESIS et GENEDIAB, on observe une association entre les taux d'adiponectine et la prévalence de la néphropathie diabétique et l'incidence de l'insuffisance rénale terminale (ESRD). Nous avons déjà montré que les taux élevés d'adiponectine précèdent la néphropathie chez les diabétiques de type 1 dans la cohorte SURGENE, une autre cohorte de patients diabétiques de type 1. D'autre part, dans ces mêmes cohortes, il existe des associations entre les polymorphismes de *CDH13* et la prévalence de la néphropathie diabétique établie et/ou avancée, l'incidence de l'ESRD, l'excrétion urinaire d'albumine et la pression artérielle diastolique. Ces associations génétiques ont été validées dans SURGENE, où l'on observe une association entre ces polymorphismes et la néphropathie diabétique établie et/ou avancée, mais aussi avec la progression de la néphropathie diabétique au cours du suivi.

Le mécanisme de la relation entre l'adiponectine plasmatique et la néphropathie n'est pas élucidé. L'insuffisance rénale pourrait stimuler la production d'adiponectine pour limiter les lésions endothéliales. Il est aussi possible qu'elle diminue la clairance de l'adiponectine, et le rein pourraient développer une résistance secondaire à l'adiponectine. En l'absence de maladie rénale, l'adiponectine plasmatique est associée négativement à l'albuminurie. Cependant, nos résultats sont en faveur d'un rôle délétère de l'adiponectine plasmatique dans la néphropathie diabétique. Précédemment, deux variants d'*ADIPOQ* associés à des taux

élevés d'adiponectine étaient aussi associés à un risque de néphropathie accru dans le diabète de type 2 (étude DIABHYCAR). Ces variants d'*ADIPOQ* sont également associés à un risque accru dans le diabète de type 1.

Dans notre étude, l'allèle mineur rs3865188, associé à une diminution du risque de néphropathie, est aussi associé à des faibles taux d'adiponectine plasmatique. Après ajustement sur les taux d'adiponectine plasmatique, l'association entre ce variant de *CDH13* et les symptômes rénaux disparaît. Il est donc tentant d'imaginer que la relation entre les polymorphismes de *CDH13* et la néphropathie diabétique est médiée par les taux plasmatiques de l'adiponectine.

Cependant, d'après les modèles animaux de cardiopathie, une invalidation du gène *CDH13*, entraînant un déficit en T-cadhérine, est lié à des taux très élevés d'adiponectine plasmatique, par manque de fixation de l'adiponectine au niveau tissulaire. On pourrait supposer que les allèles de *CDH13*, associés à des faibles taux d'adiponectine, pourraient être aussi associés à une expression augmentée de la T-cadhérine et à une augmentation de la liaison tissulaire d'adiponectine. Dans ce cas, une diminution des taux d'adiponectine pourrait correspondre à une liaison augmentée et aboutir par la suite à un captage tissulaire plus importante de l'adiponectine. Si l'adiponectine avait un rôle délétère sur le rein, le variant de *CDH13* associé à une baisse de l'adiponectine devrait être associé à une augmentation du risque. Nous observons l'inverse. Ceci peut signifier que l'adiponectine peut jouer un rôle délétère sur le rein mais sans passer par la liaison à la T-cadhérine. Une autre possibilité est que la relation du polymorphisme avec l'adiponectine circulante est modifiée par les effets propres du diabète de type 1. En effet, dans notre étude dans la population générale et le diabète de type 2, la relation entre adiponectine et variant de *CDH13* est inversée. De plus, le polymorphisme de *CDH13* rs11646213, associé à la néphropathie, est aussi associé à l'adiponectine dans l'étude précédente, mais pas dans celle-ci.

La T-cadhérine pourrait aussi agir indépendamment de l'adiponectine au niveau rénal. La T-cadhérine joue un rôle fonctionnel dans la différenciation des podocytes et dans la formation du réseau capillaire glomérulaire.

Les variants étudiés sont dans le promoteur du gène de la T-cadhérine et pourraient être associés à l'expression du gène. Nous avons mesuré la T-cadhérine plasmatique liée aux micro-particules circulantes dans ces cohortes. Cependant, les résultats ne suivent pas la loi normale et sont encore en cours d'analyse. Nous espérons avec eux évaluer la relation entre adiponectine et t-cadhérine, et l'apparition de la néphropathie chez les sujets atteints de diabète de type 1.

En conclusion, les variants génétiques de *CDH13* sont associés à la prévalence et à l'incidence de la néphropathie diabétique chez des sujets diabétiques de type 1, ainsi qu'à la progression vers des stades sévères de la maladie et à l'incidence de l'ESRD. L'association du variant rs3865188 et des phénotypes étudiés aux taux plasmatiques d'adiponectine, suggère que ce dernier pourrait expliquer ces associations comme phénotype intermédiaire.

Communications/publications issues de ces travaux

Article soumis à *Nephrology, Dialysis and Transplantation* (janvier 2017)

Nicolas A, Mohammedi K, Bastard J-P, Fellahi S, Bellili-Muñoz N, Roussel R, Hadjadj S, Marre M, Velho G, **Fumeron F**: T-cadherin gene variants are associated with nephropathy in subjects with type 1 diabetes

Doctorat en Sciences, Ecole doctorale 394, Physiologie, Physiopathologie et Thérapeutique, Sorbonne Universités UPMC Paris VI :

Anthony **NICOLAS** : Polymorphismes du gène de la T-cadhérine (*CDH13*), récepteur de l'adiponectine, dans les diabètes et leurs complications ; soutenu le 8 septembre 2016

Communications aux Congrès et Abstracts

Congrès de la Société Francophone du Diabète (SFD) Diabète 2015. Bordeaux, 24-27 mars 2015

- A1. ***Nicolas A**, Mohammedi K, Bellili-Muñoz N, Roussel R, Marre M, Velho G, **Fumeron F**. Polymorphismes du gène de la t-cadhérine (CDH13) et néphropathie dans le diabète de type 1. *Diabetes Metab* **2015**;41 (suppl 1): A19

European Diabetes Epidemiology Group – EDEG. Chantilly, 25th – 28th April 2015

- A2. ***Nicolas A**, Mohammedi K, Bellili-Muñoz N, Roussel R, Hadjadj S, Marre M, Velho G, **Fumeron F**. T-cadherin gene (CDH13) polymorphisms and nephropathy in subjects with type 1 diabetes

28th Annual General meeting in the European Diabetic Nephropathy Study Group (EDNSG). Gentofte, Denmark, May 22-23 2015

- A3. ***Nicolas A**, Mohammedi K, Bellili-Muñoz N, Roussel R, Hadjadj S, Marre M, Velho G, **Fumeron F**. T-cadherin gene (CDH13) polymorphisms and nephropathy in subjects with type 1 diabetes

51th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Stockholm, Sweden, 14 - 18 September, 2015

- A4. **Nicolas A**, Mohammedi K, Bellili-Muñoz N, Roussel R, Hadjadj S, Marre M, Velho G, **Fumeron F**. T-cadherin gene (CDH13) polymorphisms and nephropathy in subjects with type 1 diabetes. *Diabetologia* **2015**; 58 (suppl 1):S529.

*=communications orales