Francesco I concertava direttamente coll'imperatore per l'investitura del ducato di Milano al suo secondogenito, il duca d'Orleans: l'imperatore invece, senza contraddire di fronte alla domanda del re, ne proponeva l'investitura per il duca di Angouleme, terzogenito di Francesco I; a condizione di formare una ferma lega contro i turchi e contro gli eretici. Francesco I acconsentiva alla lega; ma insisteva perchè fosse duca di Milano il duca di Orleans, dichiarando di rinunziare a tutti i suoi diritti sul regno di Napoli e di acconsentire, che tutti gli stati d'Italia si collegassero per garantirne il trattato. L'imperatore, che voleva tenere a bada il re, per poi fare liberamente la sua volontà, avviluppò la questione in nuove difficoltà: del che accortosi Francesco, risolse di ottenere il suo scopo per mezzo delle armi.

Perciò invase il ducato di Savoja; anche per procacciarsi così un mezzo di far valere le sue ragioni sulla contea di Nizza, sul marchesato di Saluzzo e sopra una parte della successione di Filippo duca di Savoja, suo avo materno. L'armata francese, comandata dall'ammiraglio Chabot penetrò in Italia dalla parte di Susa, nel marzo del 1536. Torino gli aprì le porte, ed il duca di Savoja fu costretto a ritirarsi a Vercelli, ove non fu molestato, perchè lo sostennero i soccorsi mandatigli da Antonio di Leva, governatore del ducato milanese.

L'imperatore, fermo nella sua risoluzione circa l'investitura di quel dominio, radunò eserciti e portò la guerra nella Francia, raccomandando ai veneziani, a tenore delle condizioni della lega, la sicurezza del territorio milanese. Ed eglino, fedeli alle promesse, unirono in fretta seimila uomini di fanteria e cinquecento cavalleggieri, ne diedero il comando al duca d'Urbino, e li mandarono a presidiare quello stato.

Infausta riusci all' imperatore la sorte delle armi nella Francia; sicchè fu costretto a retrocedere vergognosamente da quel regno. Tuttavolta lasciò le sue genti in Italia sotto il comando del marchese del Vasto, suo luogotenente generale, ed andò a Genova