

Paris, le 3 juin 2004

Dossier de presse

Premier anniversaire de la transplantation de cellules pancréatiques chez un patient atteint de diabète sévère, une première en France.

L'équipe Inserm « thérapie cellulaire du diabète » dirigée par François Pattou pratique la transplantation de cellules du pancréas responsables de la sécrétion d'insuline – les îlots de Langerhans – chez des patients atteints de formes sévères de diabète de type 1.

Aujourd'hui, un des patients traités au Centre Hospitalier et Universitaire de Lille, fête sa première année de vie « greffée ». Il est insulino-indépendant. Les résultats préliminaires obtenus par l'équipe Inserm, en partenariat avec les équipes du CHRU et l'Université de Lille 2, avec le soutien du ministère de la santé (PHRC), du Conseil Régional et de l'ANVAR, permettent de considérer cette première française comme une avancée significative dans le domaine du diabète.

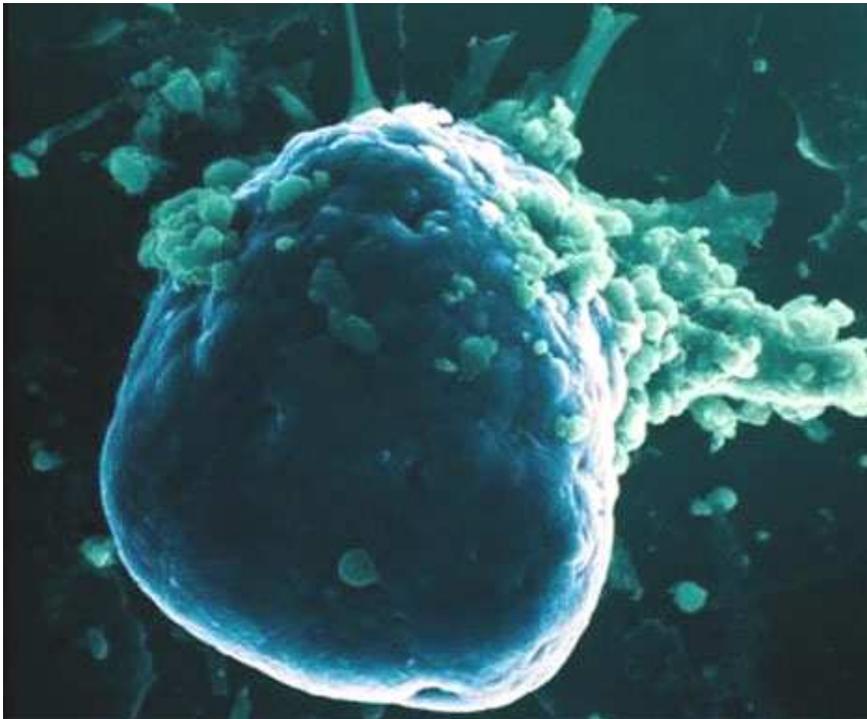
Plus de 80 ans après sa découverte, l'insulinothérapie substitutive reste la base du traitement du diabète de type 1. Cependant, « *les avancées récentes de la thérapie cellulaire constituent une promesse d'amélioration du traitement de cette maladie dans la décennie à venir* », explique François Pattou. Chez les patients atteints des formes les plus sévères de la maladie, cette approche représente une alternative potentielle aux injections quotidiennes d'insuline, et donc, une amélioration conséquente de leurs conditions de vie. Le principe de cette thérapie a été validée au cours des années 90 par les premiers essais cliniques de greffe d'îlots de Langerhans. En raison des effets secondaires potentiels des traitements immunosuppresseurs disponibles, cette technique était cependant réservée jusqu'à présent à des patients déjà greffés d'un rein et ses résultats restaient limités. L'optimisation récente des protocoles d'immunosuppression appliquée par l'équipe Inserm pourrait élargir rapidement le nombre de patients bénéficiaires, en particulier en cas de diabète sévère.

Les îlots de (Paul) Langerhans

En 1869, Paul Langerhans identifie les îlots pancréatiques. Il les décrit, à l'époque, comme des « îles » discrètes ou îlots, entourés par du tissu pancréatique exocrine, d'où le terme d'îlots de Langerhans.

Les îlots occupent 2 % du volume pancréatique total. Ils renferment majoritairement des cellules bêta, et alpha qui secrètent respectivement de l'insuline et du glucagon.

L'action principale de l'insuline est de provoquer l'entrée du glucose dans les tissus et d'abaisser la gluconéogenèse hépatique (la synthèse de glucose, dans le foie). Le glucagon stimule, pour sa part, la glycogénolyse (décomposition du glycogène en glucose), en cas d'hypoglycémie.



Copyright F. Pattou

Un îlot de Langerhans contient environ mille cellules beta et ne mesure que quelques dixièmes de mm. Il faut en greffer entre 500 000 et un million pour restaurer l'insulino sécrétion satisfaisante chez un patient diabétique.

Le diabète de type 1 est une affection dans laquelle les cellules du pancréas responsables de la production d'insuline sont détruites de façon irréversible par un processus auto-immun. Il en résulte un déficit absolu en insuline ce qui nécessite un traitement à vie par injections pluriquotidiennes d'insuline (d'où l'ancien terme de diabète insulino-dépendant). Il survient plutôt chez l'enfant ou chez le jeune adulte. Mais de plus en plus de cas sont diagnostiqués à l'âge adulte.

Un protocole en plusieurs étapes

La méthode appliquée par l'équipe de François Pattou consiste à greffer des îlots préparés à partir de pancréas de donneurs en état de mort cérébrale. L'isolement de ces îlots, qui représentent 2 % environ du volume total du pancréas soit seulement quelques millilitres de cellules, se fait grâce à des enzymes spécifiques. Dans l'essai démarré en 2003 par l'équipe lilloise avec l'aval de l'AFSSAPS, les patients transplantés étaient diabétiques et transplantés rénaux (5 patients) ou atteints de diabète sévère (3 patients). Une fois isolés, les îlots sont injectés par voie percutanée ou chirurgicale au niveau de la veine porte du foie (cf. schéma p. 3). La greffe elle-même prend généralement moins d'une heure.

Les patients bénéficient du protocole d'immunosuppression dit « d'Edmonton » car issus des travaux pionniers effectués au Canada. Les greffes sont répétées une ou deux fois jusqu'à obtenir une quantité totale d'îlots transplantés équivalente à 10 000 îlots par kg.

L'isolement et la préparation des cellules pancréatiques, assurées à Lille par le Dr Julie Kerr-Conte, constituent actuellement la principale difficulté de ce protocole. Grâce à son savoir-faire dans le domaine technologique et méthodologique, l'équipe de François Pattou est aujourd'hui la seule structure française à y parvenir. « *La maîtrise de l'isolement des îlots conditionne le développement clinique de cette nouvelle approche thérapeutique* » précise d'ailleurs François Pattou.

L'autre enjeu essentiel pour la réussite de la greffe est le suivi attentif de la fonction des cellules greffées et l'adaptation du traitement immunosuppresseur. Les patients sont suivis au CHRU de Lille par les équipes de la clinique d'Endocrinologie (Dr Marie Christine Vantuyghem) et de Néphrologie (Pr Christian Noel).

En raison des effets secondaires potentiels de l'immunosuppression au long cours, l'allogreffe d'îlots ne peut pour l'instant être proposée au terme d'une évaluation complète qu'à un petit nombre de patients, atteints des formes les plus sévères du diabète de type, restant mal équilibrés malgré l'optimisation de l'insulinothérapie.

En mai 2003, pour la première fois en France, un patient diabétique suivi depuis trois ans au CHRU de Lille a bénéficié de ce protocole. Un an plus tard, grâce à la sécrétion d'insuline assurée par les îlots transplantés, son équilibre glycémique est toujours normalisé. Il n'a plus présenté d'hypoglycémie depuis la greffe.

Le point de départ pour des études à plus large échelle

Si l'évaluation un an après la greffe confirme, pour les autres patients greffés depuis, ces résultats préliminaires positifs, l'équipe lilloise envisage de proposer l'allogreffe d'îlots à un nombre croissant de patients.

Le travail de cette équipe Inserm de recherche et d'innovations technologiques et méthodologiques (ERIT-M) marque le point de départ possible au lancement d'essais cliniques de plus grande ampleur. D'autres patients ont depuis en effet été transplantés avec une technique identique à Lyon, Strasbourg et Grenoble, en collaboration avec l'hôpital universitaire de Genève pour la préparation des îlots. L'ensemble des équipes françaises réunies au sein du groupe DIACELL ont récemment reçu le soutien de l'ALFEDIAM (Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et du Métabolisme) pour analyser en commun leurs résultats et confirmer la reproductibilité de cette nouvelle approche thérapeutique en France. D'autres essais portant sur un nombre plus élevé de patients,

pourront alors être entrepris pour comparer l'efficacité de la thérapie cellulaire à celle de l'insulinothérapie exogène chez les patients atteints de diabète sévère et étudier ses effets à plus long terme sur les complications du diabète.

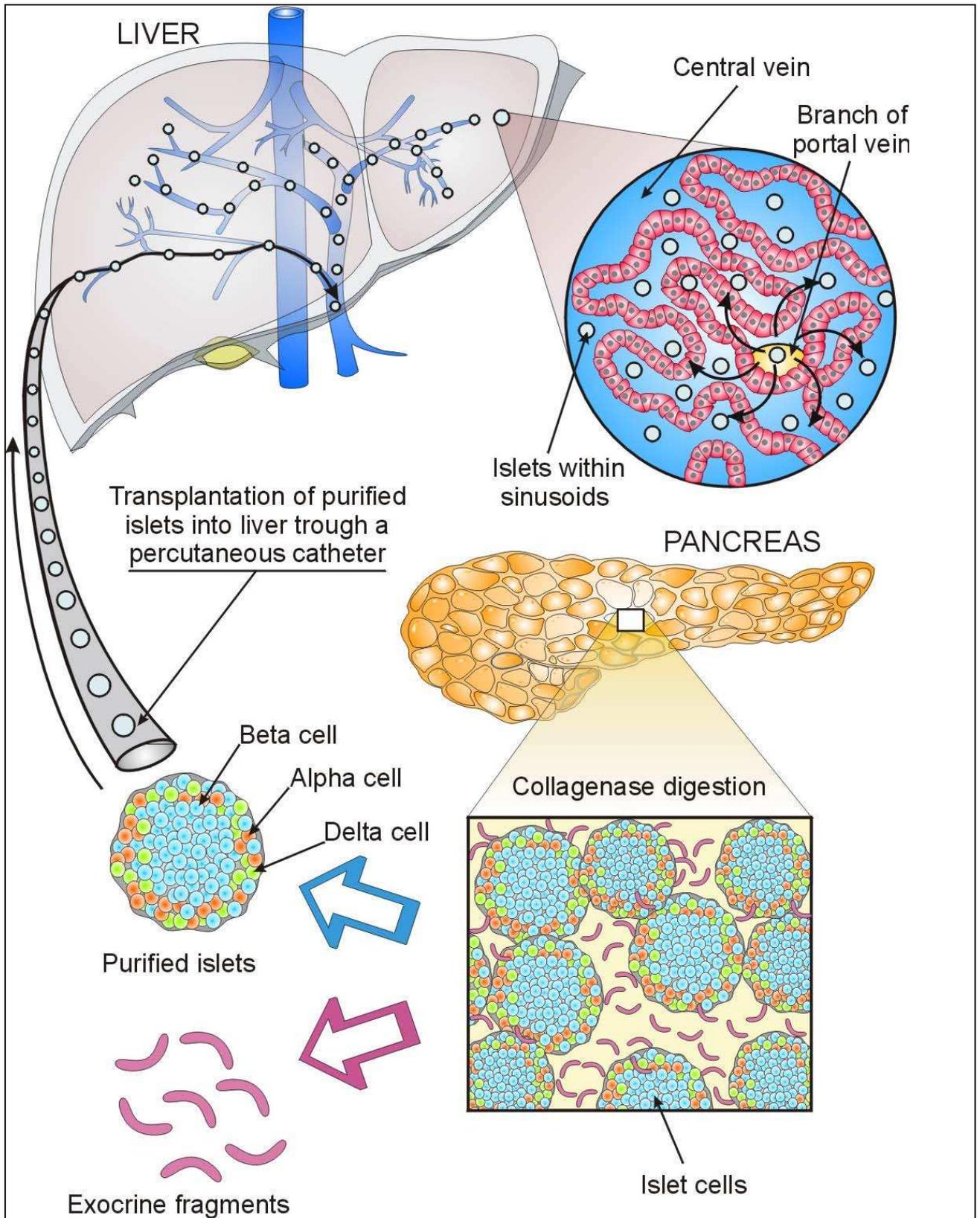
Ces travaux innovants, à la croisée de la recherche fondamentale de pointe, du savoir-faire technologique et de leurs applications cliniques démontre l'intérêt de la mise en commun des compétences. Cette recherche sur le diabète, maladie très courante, ouvre aussi de larges perspectives pour le champ naissant de la thérapie cellulaire.

De nouvelles recherches et de nouvelles perspectives pour les malades

La restauration d'une sécrétion endogène d'insuline constitue un progrès majeur pour le traitement des patients atteints des formes les plus sévères du diabète de type 1, difficiles à équilibrer par l'insulinothérapie et présentant un risque élevé de complications. Si l'efficacité des traitements immunosuppresseurs et leur bonne tolérance au long cours se confirment, la thérapie cellulaire pourrait intéresser un nombre croissant de patients. En raison du nombre limité de donneurs, la description d'une source plus abondante de cellules insulino sécrétrices conditionnera cependant son développement à plus large échelle.

Avec le développement de nouvelles stratégies de lutte contre le rejet immunitaire, la recherche sur la culture des cellules β et/ou leur production à partir de cellules souches, embryonnaires ou adultes, constitue un enjeu majeur pour la décennie à venir.

A plus long terme, ces recherches qui laissent aussi entrevoir la possible régénération des cellules insulino sécrétrices du patient lui même, pourraient ouvrir une voie nouvelle pour le traitement du diabète de type 1 et la médecine régénérative.



Le protocole de transplantation

Le pancréas prélevé chez un donneur est digéré par une enzyme qui permet d'isoler les îlots du reste du tissu pancréatique. Les îlots, qui contiennent des cellules beta et alpha en majorité, sont perfusés via un cathéter posé au niveau de la veine porte du foie.

Copyright Inserm

De la greffe d'organe à la greffe de cellule

Depuis la fin des années 80, la greffe de pancréas entier, combinée à une greffe de rein (les patients atteints de forme sévère de diabète présentant également souvent une insuffisance rénale) a prouvé son efficacité à 5 ans dans 70 à 80% des cas.

Les résultats d'études publiés depuis 2000 suggèrent que la transplantation de cellules du pancréas (îlots), pourrait remplacer avantageusement la transplantation de l'organe entier. Les cellules prélevées sur les pancréas de donneurs en état de mort cérébrale, sont administrées par voie percutanée ou chirurgicale. Relativement peu invasive, la thérapie cellulaire nécessite néanmoins le recours aux immunosuppresseurs, ces molécules indispensables à la « prise » de greffe mais souvent source d'effets secondaires.

Apparues dans les années 90, les prémises du protocole actuel de transplantation allogénique (greffe entre même espèce) alors proposé exclusivement aux patients déjà porteur d'une greffe rénale, ne portaient guère à l'optimisme : moins de 10% de succès était rapportés. En 2000 pourtant, James Shapiro et son équipe (Université d'Edmonton, Canada) parviennent à un succès spectaculaire (100%) chez 7 patients grâce à un nouveau protocole d'immunosuppression, dénué de corticoïdes.

Contact presse Inserm :

Séverine Ciancia
Tel : 01 44 23 60 86
Fax : 01 45 70 76 81
Mél : presse@tolbiac.inserm.fr