

Paris le 3 septembre 2009

Dossier de presse

Diabète de type 1 : le succès durable de la greffe de cellules pancréatiques est confirmé

En 2004, l'équipe de recherche dirigée par François Pattou (Unité Inserm 859 « Biothérapies du diabète », Université Lille 2 / CHRU de Lille) annonçait la réussite d'une greffe de cellules pancréatiques chez un patient atteint de diabète de type I. Cinq ans après, 14 patients atteints de diabète sévère ont bénéficié de cette nouvelle thérapie cellulaire. La majorité d'entre eux garde un équilibre glycémique satisfaisant en l'absence d'injection d'insuline. Les résultats de cet essai clinique sont publiés dans la revue *Diabetes Care*, accessibles à l'adresse <http://care.diabetesjournals.org/content/32/8/1473.full.pdf+html>.

Qu'est-ce que le diabète de type 1 ?

Le diabète est considéré par l'Organisation Mondiale de la Santé comme l'épidémie du 21ème siècle. Cette maladie est due au déséquilibre entre la sécrétion d'insuline, l'hormone responsable de l'utilisation et du stockage du sucre, et les besoins de l'organisme. Le taux de sucre dans le sang (glycémie) s'élève alors et entraîne des complications, en particulier vasculaires (infarctus, artérite, accident vasculaire cérébral, atteinte de la rétine et des reins).

Dans le diabète de type 1 (ou insulino-dépendant) qui frappe souvent des enfants ou de jeunes adultes, c'est la sécrétion d'insuline qui est déficiente. La cause exacte de cette pathologie reste mal connue mais, une fois déclaré, le diabète de type 1 aboutit à la destruction des cellules responsables de la sécrétion d'insuline, les cellules beta du pancréas ou îlots de Langerhans (cf. Figure 1 page 4). Les patients deviennent alors dépendants leur vie durant de l'insuline. Malgré une hygiène de vie très stricte et plusieurs injections quotidiennes d'insuline, certains d'entre eux ne parviennent pas à équilibrer leur diabète de façon satisfaisante, ce qui justifie l'étude de nouvelles approches thérapeutiques.

En quoi consiste la greffe de cellules pancréatiques ?

L'objectif de la thérapie cellulaire est de restaurer une fonction biologique déficiente, ici la sécrétion d'insuline. La technique utilisée par les chercheurs de l'Inserm et les équipes médicales du CHU de Lille, consiste à transplanter chez le patient diabétique de nouvelles cellules pancréatiques saines. Les îlots de Langerhans sont préparés au laboratoire à partir du pancréas d'un donneur, puis administrés au patient par une perfusion dans la veine du foie, où ils vont s'implanter pour sécréter l'insuline et réguler la glycémie (cf. protocole de transplantation p5).

Quelle est l'originalité de l'étude française ?

Forts des résultats décrits en greffe d'organe, l'équipe lilloise s'est attachée à optimiser la fonction initiale du greffon, c'est-à-dire des îlots. Les chercheurs ont donc optimisé chacune des étapes de la greffe, et en particulier la sélection des donneurs, la qualité du prélèvement et de la conservation du pancréas, l'isolement des îlots, et les modalités de la greffe. Afin d'augmenter le nombre de cellules administrées, les patients ont reçu deux ou trois injections d'îlots, sur une période de 3 mois en moyenne.

Quels sont les résultats de cette étude ?

Cette étude débutée en 2003 a porté sur 14 patients (7 femmes et 7 hommes) atteints de formes sévères du diabète de type 1 et n'ayant plus aucune sécrétion résiduelle d'insuline. Agés en moyenne de 42 ans et le plus souvent diabétiques depuis plus de 25 ans, ces patients ne parvenaient plus à atteindre un équilibre glycémique satisfaisant malgré un traitement insulinique intensif par multi-injections quotidiennes ou à l'aide d'une pompe externe (voir interview patiente greffée p 6).

Après 3 à 6 ans de suivi, 11 patients (79%) gardent des îlots fonctionnels et un équilibre glycémique satisfaisant. Pour 8 d'entre eux (57%) ce résultat est possible sans aucune injection d'insuline. Les 3 patients qui ont secondairement perdu leur greffon sont revenus à leur situation antérieure, après arrêt du traitement anti-rejet.

Qu'apporte de nouveau cette étude ?

De tels résultats, observés au long cours chez la majorité des patients, n'avaient encore jamais été rapportés. Cette étude a également montré pour la première fois le rôle crucial de la fonction initiale des îlots sur leur survie à distance. En effet, tous les patients qui présentaient un équilibre glycémique optimal un mois après la greffe gardent aujourd'hui des îlots fonctionnels. Ces patients ont pourtant bénéficié d'un traitement anti-rejet classique.

« Nos travaux montrent que la thérapie cellulaire du diabète est efficace et que la fonction initiale des cellules greffées est l'un des éléments clés de son succès durable. Pour l'instant, cette nouvelle approche thérapeutique reste cependant réservée aux formes de diabète les plus instables pour lesquelles le pronostic vital est engagé » précisent François Pattou et Marie-Christine Vantyghem.

Quelles étaient les difficultés rencontrées jusqu'alors ?

Grâce à l'utilisation de nouveaux traitements anti-rejet, les premiers succès ont permis au début des années 2000 de valider le principe de la greffe d'îlots chez les patients atteints de diabète de type 1 sévère. L'épuisement des îlots greffés semblait cependant inexorable chez la majorité des patients après la première année, aboutissant à la perte progressive du greffon. La cause la plus fréquemment évoquée pour expliquer ces résultats finalement décevants était la réaction immunitaire (rejet) du receveur contre les îlots transplantés et l'insuffisance des traitements anti-rejet.

Quels obstacles limitent encore la thérapie cellulaire du diabète ?

La nécessité d'un puissant traitement antirejet reste un frein important. Ce traitement impose en effet une surveillance attentive pour détecter et traiter rapidement les complications infectieuses et tumorales (cutanées en particulier) favorisées par la diminution des défenses immunitaires.

Pour l'instant, le bénéfice observé semble largement compenser les risques liés à la greffe. Seul le suivi au long cours d'un plus grand nombre de patients permettra cependant de

répondre à cette question. C'est l'objet du registre international financé par le « National Institute of Health » américain (www.citregistry.org) afin de colliger les résultats de 9 équipes réalisant ce type de greffe aux USA et dans trois centres européens (Lille, Genève, et Milan).

Le deuxième obstacle au développement à plus grande échelle de la greffe d'îlots est la faible disponibilité des pancréas humains issus des dons d'organes coordonnés par l'Agence de Biomédecine. Plusieurs travaux récents laissent cependant entrevoir la possibilité de produire au laboratoire de grandes quantités de cellules bêta humaines, en particulier à partir de cellules souches embryonnaires.

Concrètement, quelles seront les suites de cette étude ?

L'équipe lilloise conduit actuellement une étude similaire pour une autre catégorie de patients, chez lesquels le diabète a déjà détruit les reins et justifie une greffe rénale.

Avec l'autorisation de l'Afssaps (l'organisme qui encadre en France la thérapie cellulaire), les chercheurs vont débiter en septembre un nouvel essai clinique qui testera un nouveau traitement susceptible d'améliorer l'implantation et la survie des îlots.

Une étude multicentrique est également prévue avec les autres équipes réalisant ce type de greffe en France (Besançon, Grenoble, Lyon, Montpellier et Strasbourg, en collaboration avec Genève) afin de comparer le rapport risques/ bénéfice et le coût de la greffe d'îlots à ceux des traitements classiques. Si les résultats sont positifs, la greffe d'îlots pourrait alors devenir une alternative reconnue pour le traitement des formes les plus sévères du diabète.

Enfin, un consortium international associant 18 équipes, dont l'unité 859, vient d'obtenir le soutien de la Commission Européenne pour les 5 prochaines années afin de développer à plus grande échelle la thérapie cellulaire du diabète et envisager en particulier la greffe de cellules issues de cellules souches embryonnaires.

Qui a participé à cette étude ?

L'unité 859 est une équipe de recherche multidisciplinaire de l'Inserm et de l'Université de Lille-Nord de France, composée de 17 personnes. Son objectif est le développement de nouvelles approches thérapeutiques du diabète basées sur les biothérapies. L'unité 859 est aussi une des trois équipes fondatrices d'**EGID**, un institut européen de recherche sur le diabète, créé cette année à Lille (*voir encadré*).

Cette étude a été coordonnée par **Francois Pattou** (Chirurgien, greffe), **Marie-Christine Vantghem** (Endocrinologue, évaluation et suivi des patients), **Julie Kerr-Conte** (Biologiste, préparation des îlots), et **Christian Noel** (Néphrologue, immunologie) et menée en étroite collaboration avec les équipes médicales et la *Fédération de recherche clinique* du CHU de Lille.

EGID

L'Unité « Biothérapies du diabète » dirigée par le Pr François Pattou (Université Lille 2- CHRU de Lille – Inserm) fait partie des 3 équipes lilloises fondatrices d'EGID, **European Genomic Institute for Diabetes**, Institut européen de recherche sur le diabète.

Le CNRS, l'Inserm, l'Université Lille 2, le CHRU de Lille et l'Institut Pasteur de Lille ont uni leurs forces en mai dernier pour créer EGID, premier institut de recherche en France dédié spécifiquement au diabète, à l'obésité et aux facteurs de risques associés.

Au sein de cet institut, les chercheurs du CNRS, de l'Inserm et de l'Université Lille 2 mutualisent leurs compétences pour identifier les facteurs de risques du diabète et comprendre les mécanismes d'apparition de ses complications. Il s'agit de prévenir la survenue de cette maladie invalidante et de mieux traiter les patients.

Un bâtiment dédié à EGID sera édifié à l'horizon 2012 sur le campus hospitalo-universitaire pour concentrer sur un même site les recherches menées à Lille sur le diabète et y accueillir des équipes de chercheurs de niveau international.

Comment cette étude a-t-elle été financée ?

La thérapie cellulaire n'étant pas encore prise en charge par l'assurance maladie, cette étude a été financée par le ministère de la Santé, dans le cadre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC). Les chercheurs de l'unité 859 bénéficient aussi du soutien du Conseil régional du Nord-Pas de Calais, de la Commission européenne, de l'Agence de Biomédecine, de l'ALFEDIAM, et d'associations caritatives françaises (Fondation de l'Avenir, Association pour la Recherche sur le Diabète -ARD-) et américaine (*Juvenile Diabetes Research Fondation*).

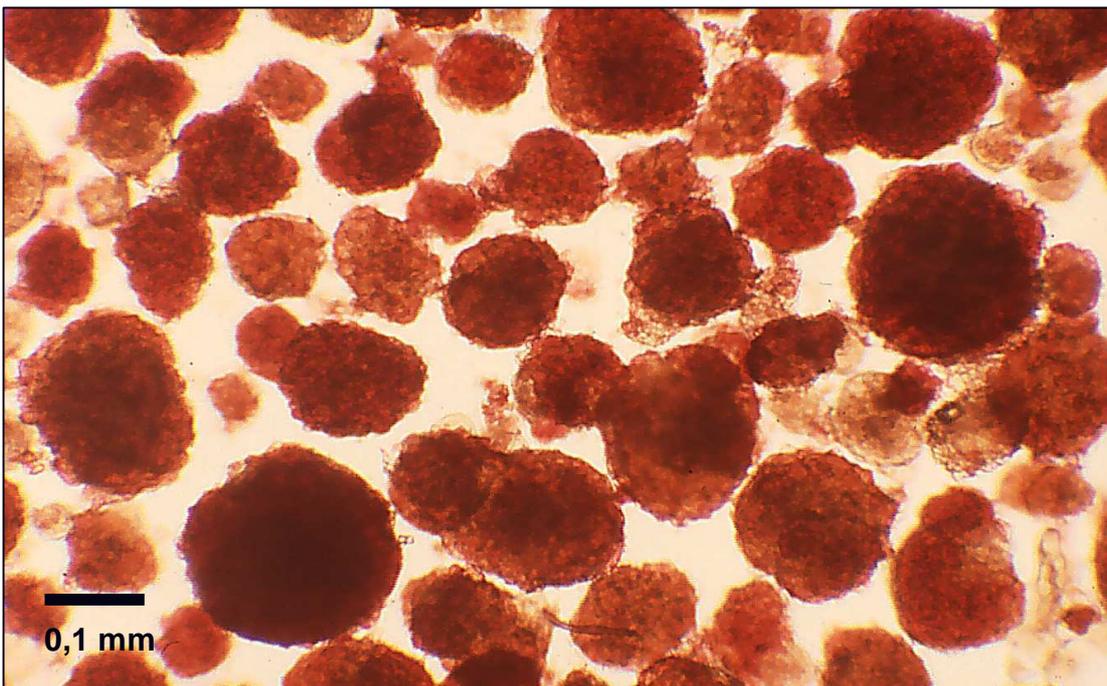
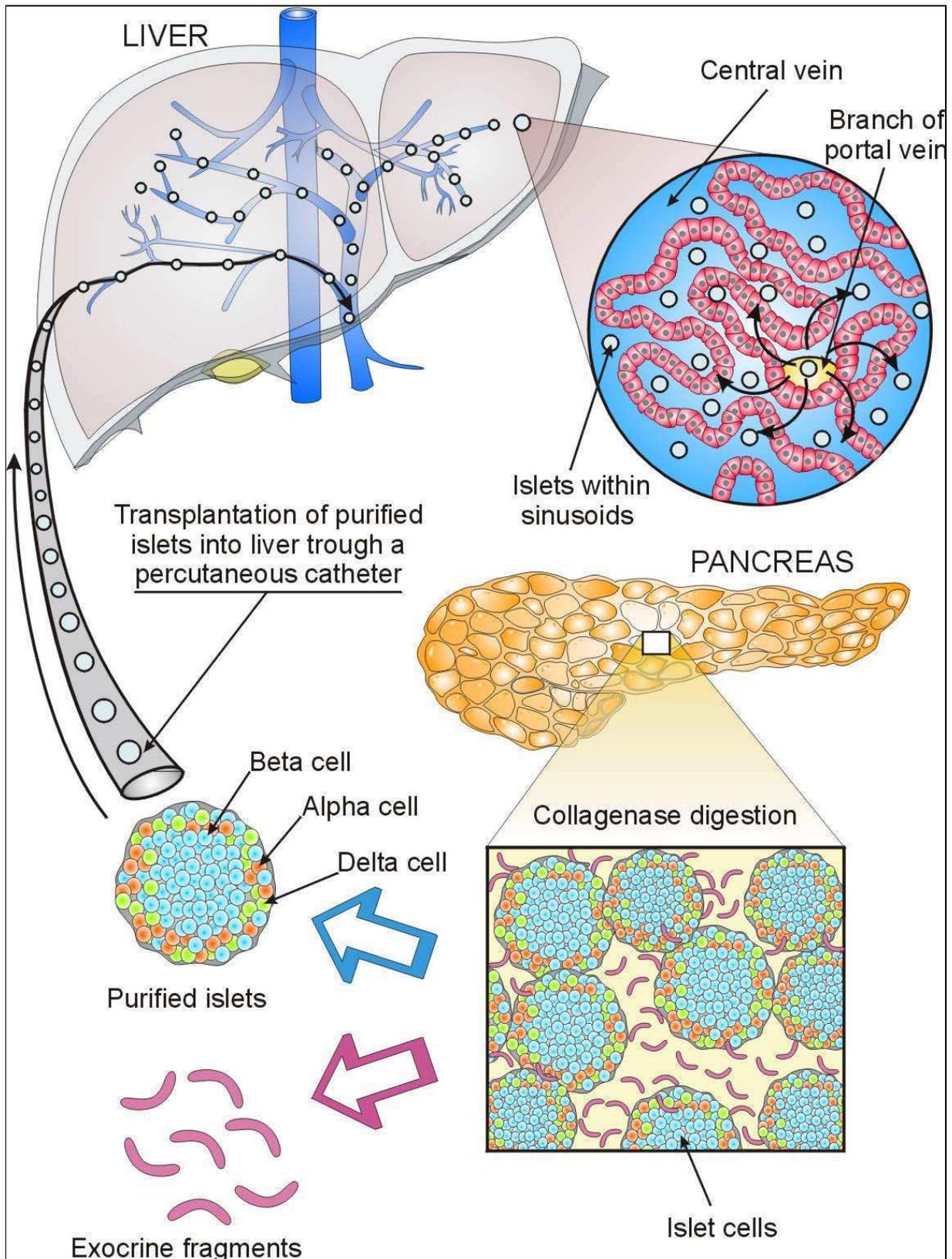


Figure 1 (en haut) : Les cellules bêta sont regroupées sous la forme de petits îlots au sein du pancréas (îlots de Langerhans). Bien qu'elles n'occupent au total qu'un volume de quelques mm³, ces

cellules assurent la totalité de la sécrétion d'insuline. Leur destruction est à l'origine du diabète de type 1.

Figure 2 et 3. Les îlots sont administrés au receveur au cours d'une brève intervention par simple perfusion dans la veine du foie (veine porte).



Le protocole de transplantation (*Copyright Inserm*)

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.

Témoignage d'une patiente greffée en 2005

Christelle F. est l'une des patientes à avoir pu bénéficier d'une greffe d'îlots de Langerhans dans le cadre de l'essai clinique mené à Lille. Opérée en mars 2005, elle est insulino-indépendante depuis quatre ans et demi.

Depuis combien de temps êtes-vous diabétique ?

Je suis diabétique depuis l'âge de 10 et demi et j'en ai 46 aujourd'hui. J'ai donc vécu 30 ans au rythme des injections d'insuline. Le diabète a toujours fait partie de mon quotidien, il ne m'a toutefois pas empêché de travailler (je suis devenue infirmière) et de vivre normalement. Pendant toutes ces années, les effets secondaires du diabète se sont manifestés régulièrement sous forme d'hémorragies de la rétine. Ces complications sont bien connues des médecins et bien traitées si elles sont prises à temps.

Qu'est-ce qui a déclenché la greffe d'îlots ?

En 2000, les choses ont commencé à s'aggraver. Je faisais des crises d'hypoglycémie de manière répétée. Dans ces moments là, vous ne contrôlez plus les mouvements de votre corps et votre langage devient incohérent. Si votre organisme ne reçoit pas de sucre très rapidement, vous risquez de tomber dans le coma. Cela pouvait m'arriver sur mon lieu de travail, mais également au volant de ma voiture. J'ai dû cesser de travailler.

Malgré les multiples contrôles quotidiens de glycémie (jusqu'à dix par jour), mon diabète était devenu instable et dangereux pour ma santé. En mars 2005, j'ai donc pu bénéficier d'une première greffe d'îlots dans le cadre de l'essai clinique mené par François Pattou. Il en a fallu trois espacées de quelques mois pour que je devienne totalement insulino-indépendante.

Et aujourd'hui ?

J'ai pu reprendre mon activité professionnelle en janvier 2006, quelques mois seulement après la dernière greffe. Je suis insulino indépendante depuis 4 ans et demi. Ma qualité de vie s'est nettement améliorée même si le traitement anti rejet que je dois suivre me rend plus vulnérable aux infections et virus. Cette opération a changé énormément de choses pour moi, mais ce n'est pas un coup de baguette magique. Je suis suivie régulièrement à l'hôpital et peut-être qu'un jour je vais devoir reprendre des injections d'insuline. J'insiste donc beaucoup auprès des jeunes diabétiques que je rencontre pour qu'ils n'oublient pas les gestes essentiels quotidiens. C'est pour le moment la seule solution de prise en charge durable de la maladie.

Pour en savoir plus :

□ **Source**

Primary Graft Function, Metabolic Control, and Graft Survival After Islet Transplantation.

***Diabetes Care* 2009 Aug;32(8):1473-8.**

doi: 10.2337/dc08-1685

Marie-Christine Vantyghem, Julie Kerr-Conte, Laurent Arnalsteen, Geraldine Sergent, Frederique Defrance, Valery Gmyr, Nicole Declerck, Violeta Raverdy, Brigitte Vandewalle, Pascal Pigny, Christian Noel, et Francois Pattou.

Affiliations :

Unité Inserm 859 « Biothérapies du Diabète »
Université de Lille-Nord de France, Faculté de médecine
CHRU de Lille (Chirurgie, Endocrinologie et Métabolisme, Néphrologie et Transplantation)
IMPRT (Plate forme de Biothérapies)
European Genomic Institute for Diabetes (EGID)

□ **Contact chercheur :**

François Pattou
Unité Inserm 859 « Biothérapies du diabète »
Tel : 03 20 44 42 73
Email : fpattou@univ-lille2.fr

<http://www.univ-lille2.fr/ilots>

□ **Contacts presse :**

Priscille Rivière- Séverine Ciancia
Email : presse@inserm.fr
Tel : 01 44 23 60 98