



Synergie entre équipes

Une plateforme de recherche **sur les îlots**

EN RÉSUMÉ

Une plateforme de recherche fondamentale dédiée aux îlots de Langerhans vient de voir le jour à Paris, soutenue par l'AFD. Ces cellules du pancréas produisent l'insuline qui fait défaut aux diabétiques. Pour mener de précieuses expériences sur les causes et les traitements du diabète, elles peuvent être isolées à partir d'organes prélevés sur des donneurs en état de mort cérébrale. La nouvelle structure regroupe le Laboratoire de thérapie cellulaire de l'hôpital Saint-Louis, spécialisé dans leur extraction, et les principales équipes de recherche d'Île-de-France qu'il approvisionne en îlots. Ces universités, organismes scientifiques et institutions de soins explorent aussi bien la production de cellules pour traiter les patients, que le métabolisme ou la génétique. L'enjeu de leur rapprochement est de susciter une émulation scientifique entre elles, de mutualiser la recherche de financements, de renforcer la visibilité de leurs résultats et de définir des règles de diffusion des îlots.

FRANÇOIS BARROT

La recherche sur le diabète fait parfois d'une pierre deux coups... Ainsi, un laboratoire parisien est devenu l'épicentre des travaux scientifiques sur les îlots de Langerhans¹ en Île-de-France, en préparant son agrément comme centre de greffe à visée thérapeutique. Il regroupe désormais autour de lui toutes les équipes de la région impliquées dans des recherches fondamentales sur ce sujet, au sein d'une plateforme soutenue par l'AFD.

Difficile isolement des îlots

L'histoire commence il y a plus de cinq ans, alors que quatre hôpitaux franciliens² décident de développer la transplantation de cellules insuli-

nosécrétrices pour les patients diabétiques de type 1 et confient cette tâche au Laboratoire de thérapie cellulaire de l'hôpital Saint-Louis. Cette technique qui permet de ne remplacer que la partie défaillante du pancréas, est prometteuse au plan clinique. Mais elle est également très complexe et reste réservée aux malades dont la glycémie est dangereusement déséquilibrée. Seuls deux centres en France étaient jusqu'à présent autorisés à la pratiquer par les instances sanitaires, l'un à Lille et l'autre à Grenoble. D'autres villes de France collaborent depuis de nombreuses années avec le laboratoire de Genève. Il s'agit en effet de parvenir à isoler les îlots, des amas microscopiques de cellules, du reste de

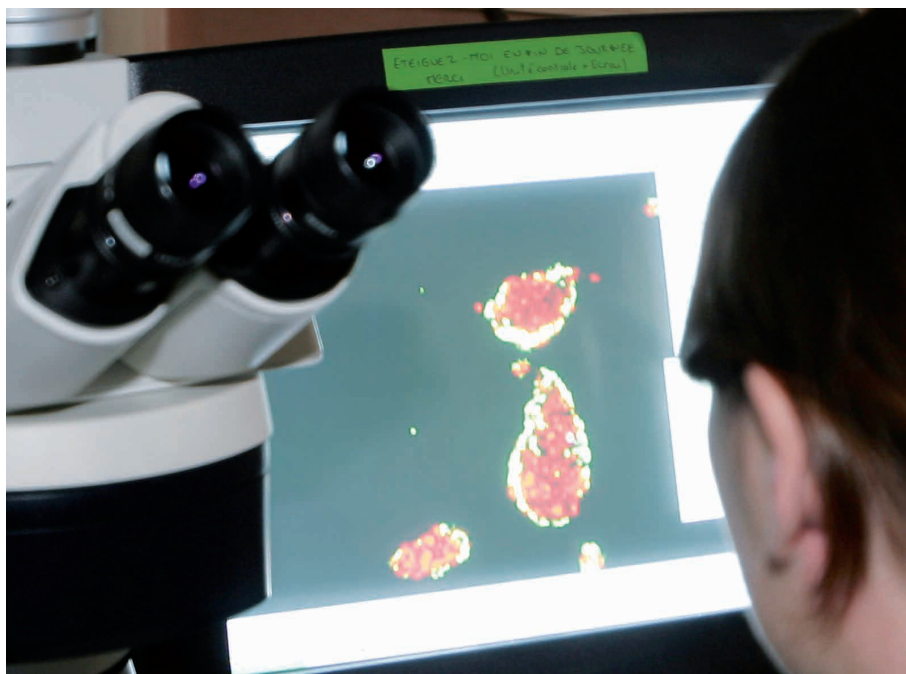
l'organe prélevé sur un donneur en état de mort cérébrale. « *La difficulté tient au fait qu'il est très délicat de les extraire sans les abîmer* », explique le Pr Pierre Cattan, spécialiste de ces greffes et responsable du laboratoire parisien et de la nouvelle plateforme. Le pancréas compte environ un million d'îlots de Langerhans³, lesquels ne représentent que 1 à 2 % de la masse cellulaire de l'organe. Leur isolement est réalisé dans un circuit de digestion artificiel, avec le concours d'une enzyme, la collagénase.

Des réserves pour plusieurs laboratoires

Pour les chercheurs parisiens commence alors un long cycle d'essais répétés, d'améliorations succes-

sives, pour parvenir à maîtriser le procédé. Ils doivent produire des isollements de qualité et de quantité suffisamment constante pour passer à l'étape clinique. Pendant des années, ils vont ainsi traiter des pancréas collectés pour la recherche (voir l'encadré « Donner ses organes pour la recherche »), non utilisables pour soigner des patients, et affiner leur technique sur une centaine d'organes, à raison de 20 à 25 annuellement. L'autorisation officielle de passer aux essais cliniques de greffe viendra en 2011.

Tout au long de cette étape de mise au point de la technique, ils fournissent en îlots de Langerhans les principaux laboratoires d'Île-de-France qui les utilisent pour leurs travaux. « *Nous avons fédéré autour de nous des équipes très diverses dont le point commun est l'usage d'îlots humains pour des recherches autour du diabète* », raconte le spécialiste. Parmi elles, l'une mène des travaux sur l'infection des cellules bêta par un virus de l'herpès (on soupçonne en effet ce dernier d'être responsable d'une forme de diabète spécifique aux populations d'origine africaine). Une autre équipe explore les mécanismes de matu-



© Photos : Pierre Aulief pour l'AFD

La transplantation reste réservée aux malades dont la glycémie est dangereusement déséquilibrée.

ration des cellules bêta. Une autre encore travaille sur l'influence de certains gènes impliqués dans la survenue de la maladie. Le laboratoire de l'hôpital Saint-Louis subvient aussi aux besoins en îlots d'un groupe explorant les méca-

nismes de signalisation entre les systèmes digestifs et neuronaux et leur impact sur le métabolisme. Il fournit également une équipe explorant les capacités d'une molécule naturelle, connue pour protéger le fœtus de la destruction



.....BRÈVES..... BRÈVES..... BRÈVES..... LOÏC LEROUX

CONSÉQUENCES DE L'ABUS DE GLUCOSE-FRUCTOSE



© Phovoir

→ *Le sirop de maïs à forte teneur en fructose* (sirop glucose-fructose) est très souvent utilisé dans les boissons gazeuses, les glaces ou les biscuits. Or le fructose apporte autant de calories que le sucre alimentaire (saccharose) ou que le glucose mais n'induit pas aussi rapidement la satiété.

Utilisé parfois comme édulcorant ou pour donner un meilleur aspect aux aliments, le sirop de glucose-fructose issu du maïs est très utilisé dans certains pays. Des chercheurs américains et anglais viennent de mettre en évidence que, dans les pays

qui utilisent une grande quantité de ce sirop, la prévalence d'un diabète de type 2 est de 7,8 % en moyenne, contre 6,7 % pour les pays qui en consomment moins. Ils en concluent que dans les pays fortement consommateurs de ce sirop, le risque de développer un diabète est 20 % supérieur aux pays qui en consomment le moins.

Selon ces chercheurs, l'augmentation de l'utilisation de ce sirop au 20^e siècle serait le principal facteur nutritionnel impliqué dans l'augmentation du nombre de cas de diabète dans le monde, indépendamment de l'obésité.

Source : *Global Public Health*, 27 nov. 2012



Donner ses organes pour la recherche

Dura lex, sed lex* : les organes prélevés à des fins thérapeutiques ne peuvent pas être utilisés pour la recherche sans l'accord explicite de la famille du donneur. Mais, malheureusement, les circonstances dramatiques dans lesquelles s'obtiennent lesdites autorisations ne sont pas toujours propices à rentrer dans ces subtilités des règles de biomédecines. Et très souvent, seul l'assentiment à des fins de greffe est demandé ou obtenu. Les scientifiques qui ont besoin de cellules, de tissus et d'organes pour faire progresser les techniques du futur, sont souvent les oubliés du système de prélèvement. Selon eux, ils convient d'informer et d'éduquer le public et les équipes médicales en ce sens, afin que le « don pour la science » devienne un réflexe comme l'est le don pour la vie.

* La loi est dure, mais c'est la loi.

▶▶▶ par le système immunitaire de la mère, à prévenir les effets autoimmuns du diabète de type 1. Et il approuve des travaux sur les mécanismes de croissance de la cellule bêta et sur des stratégies pour les sauver en cas de diabète précoce. On retrouve enfin, parmi les partenaires recevant les isolats produits à Paris, l'équipe du Dr Scharfmann qui développe des lignées immortalisées de cellules bêta (voir *Équilibre* n° 284).

Création d'une banque de cellules bêta

Pour capitaliser sur cette collaboration ancienne, les scientifiques ont décidé de la pérenniser en fondant une structure formelle autour du laboratoire de l'hôpital Saint-Louis : la Plateforme de recherche sur les îlots de Langerhans en Île-de-France. « *L'idée est d'associer ces équipes, pour soutenir la dynamique des travaux sur les îlots* », indique le Pr Cattan.

.....BRÈVES..... BRÈVES..... BRÈVES..... Loïc LEROUX

POIDS DE NAISSANCE ET DIABÈTE DE TYPE 2

© MichaelBlackburn / iStock



→ Une équipe de chercheurs britanniques de l'université d'Oxford a étudié la corrélation entre le poids à la naissance et le métabolisme adulte. En effet, on sait qu'un faible poids du nouveau-né augmente le risque

de développer un diabète. Pour cela, ils ont compilé les résultats de 43 études, prenant en compte plus de 70 000 personnes.

Ils ont ainsi trouvé quatre nouveaux variants (ou polymorphismes) associés au poids à la naissance, parmi

lesquels deux sont impliqués dans la régulation de la sécrétion d'insuline, et un est lié à l'hypertension artérielle. Cette découverte montre que les facteurs génétiques ont une influence sur le poids à la naissance aussi importante, selon les auteurs, que le tabagisme maternel, qui, on le sait bien, entraîne un petit poids à la naissance.

Bien sûr, la génétique n'explique pas tout. Le poids à la naissance résulte en fait d'une interaction entre un environnement (alimentaire, comportemental ou hormonal) et la génétique.

Source : *Nature Genetics*, 2 déc. 2012

►►► Il s'agit tout à la fois de mutualiser les financements nécessaires aux isollements à vocation scientifique, de partager des connaissances et de stimuler la synergie entre les partenaires, d'accroître la visibilité sur ces recherches et de créer une banque de cellules pancréatiques. Ainsi, parallèlement à ses futures activités pour les transplantations - elles devraient commencer effectivement en 2013 -, le laboratoire a obtenu les autorisations pour continuer de produire des îlots pour la recherche. Les travaux scientifiques requièrent en réalité beaucoup moins de cellules que les greffes. Chaque expérience n'en nécessite que 5 000 à 20 000, alors qu'il faut au moins en donner 5 000 par kilogramme aux patients transplantés pour qu'ils retrouvent une insulinoindépendance. « *En contribuant à cette initiative collective en faveur de la recherche fondamentale, l'AFD fait un bon calcul, conclut le spécialiste. Elle soutient ainsi les travaux de toutes les équipes impliquées* ». ■

1. Amas de cellules bêta productrices de l'insuline dans le pancréas.
2. Hôpital Saint-Louis, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, hôpital européen Georges Pompidou et hôpital du Kremlin-Bicêtre.
3. Entre 750 000 et 1,5 million selon les individus.



© Foodmaster / Fotolia

De la chirurgie aux isollements d'îlots

Chirurgien viscéral pratiquant dans les hôpitaux parisiens depuis le début de sa carrière, le Pr Pierre Cattan s'est très tôt intéressé aux transplantations d'organes. Logiquement, il a poursuivi son cursus médical par un diplôme de troisième cycle en la matière, avant de mener des recherches sur le diabète aux États-Unis et de soutenir une thèse universitaire consacrée aux pathologies métaboliques et hormonales. Ce faisant, il s'est imposé comme un spécialiste des greffes d'îlots et des techniques d'isolement préalables. Il dirige à l'hôpital Saint-Louis depuis plusieurs années des travaux scientifiques destinés à améliorer leur préparation, à augmenter leur disponibilité (voir *Équilibre* n° 277) et à étendre ainsi leurs indications cliniques.

BRÈVES.....

BRÈVES.....

BRÈVES.....

Loïc LEROUX



© Ivanmatteev / iStock

RESTRICTION DE SOMMEIL ET RÉSISTANCE À L'INSULINE

→ *De nombreux travaux ont lié la restriction de sommeil* avec l'augmentation du risque d'apparition d'un diabète et de l'insulinorésistance. Une étude récente fournit quelques bases moléculaires à ce phénomène.

Une équipe de Chicago a soumis sept personnes d'un âge moyen de 24 ans à un régime de sommeil particulier. Durant quatre jours, une partie dormait 4 heures et demie par nuit et une autre 8 heures et demie. Les régimes et l'activité physique étaient contrôlés durant cette période. À la fin de ce travail, des biopsies de tissus adipeux ont été analysées pour vérifier l'état d'une protéine, la pAKT, qui est activée par l'insuline. La difficulté de l'activation témoigne d'une insulinorésistance.

Ainsi, ces scientifiques ont montré qu'il fallait trois fois plus d'insuline pour activer cette protéine chez les patients ayant peu dormi que chez les autres.

Source : *Ann. Intern. Med.*, 16 oct. 2012