

Une jeune patiente apprend à surveiller son diabète avec un lecteur de glycémie par bandelettes à électrodes.

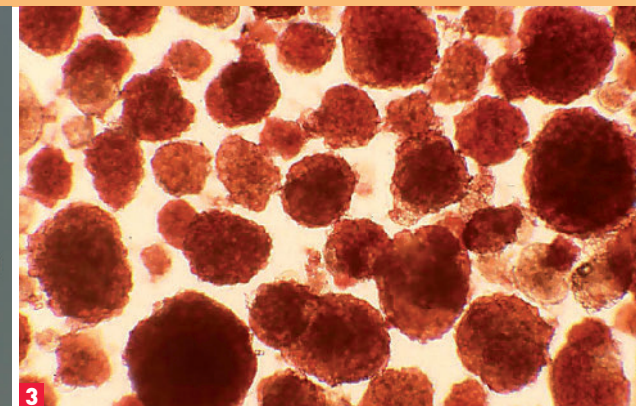


Avec les 347 millions de personnes qui en souffrent dans le monde, le diabète est le mal du siècle. De type 2 ou de type 1, le nombre de cas ne cesse d'augmenter.

Depuis la découverte de l'insuline en 1921, comment la prise en charge des malades a-t-elle évolué ? De quelles thérapies innovantes peuvent-ils déjà bénéficier ? Quelles sont les nouvelles stratégies envisagées pour enrayer ce que l'OMS considère comme l'épidémie du XXI^e siècle ? Questions qui seront abordées à Paris, le 27 février 2013, lors de la 6^e conférence mondiale sur le sujet. Nos chercheurs font le point.

DIABÈTES

Des thérapies d'avenir



© PHOTOS : INSERM/PATRICE LATRON, EPATOU/INSERM/UNIVERSITÉ LILLE 2/CHRU DE LILLE

Montpellier, 25 octobre 2011. Un homme de 53 ans, Patrick Mas, entre dans un restaurant. Commande des lasagnes, les savoure sans restriction, « *et avec délectation* », puis rejoint son hôtel. Il y passe la meilleure nuit depuis longtemps, sans angoisse. Cela ne vous semble pas extraordinaire ? Pourtant, il s'agit d'une première mondiale. En temps normal, Patrick aurait dû se piquer le doigt plusieurs fois pour y prélever une goutte de sang, afin d'en contrôler le taux de glucose grâce à une bandelette réactive, puis s'injecter de l'insuline pour essayer de maintenir une glycémie - concentration en glucose - normale. Et surtout, s'inquiéter d'une possible hypoglycémie qui pourrait le plonger dans le coma pendant la nuit. Car Patrick est diabétique. Plus précisément, il souffre du diabète de type 1, autrefois appelé diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile. Sauf que ce soir-là, il était équipé d'un pancréas artificiel.

« *Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune chronique au cours de laquelle les cellules β (bêta) [9] – l'un des types de cellules endocrines du pancréas – sont détruites de façon sélective. Or, elles sont les seules de l'organisme à produire de l'insuline, une hormone essentielle à la régulation du taux de glucose dans le sang* », expliquent les diabétologues. Ce sucre constitue le carburant unique du cerveau et la source essentielle d'énergie pour les muscles lors d'un effort intense : les cellules en ont besoin pour fonctionner. Et c'est notre alimentation qui l'apporte. Circulant dans le sang, le glucose est ensuite capté par les cellules qui vont soit le consommer, soit le stocker.

“ Le diabète de type 1 détruit les cellules du pancréas qui produisent l'insuline ,”

Lorsque tout fonctionne correctement, une augmentation de la glycémie, après les repas par exemple, active la libération d'insuline dans le sang. C'est le signal pour les cellules des tissus périphériques (foie, muscles, adipocytes) d'emmagasiner le sucre ! En son absence, le taux de glucose ne redescend pas, et c'est l'hyperglycémie... mortelle car elle provoque à terme une acidocétose qui survient lorsque les cellules, privées de glucose, utilisent une autre source d'énergie : les acides gras. Ce processus entraîne la libération de molécules qui s'accumulent de façon pathologique dans le sang et l'acidifie, conduisant à une perturbation du fonctionnement des cellules et au coma. D'ailleurs, jusqu'en 1921, date de la découverte de l'insuline, les diabétiques mouraient en quelques mois. En 1923, le prix Nobel de médecine viendra récompenser le médecin canadien Frederick Banting et le scientifique britannique John James Richard McLeod pour leur découverte. Ils partageront leur prix, avec, respectivement, l'étudiant Charles Best et le chimiste James Collip.

Du diagnostic à la technologie

« Cliniquement, le diabète se manifeste par quatre symptômes : forte envie d'uriner (polyurie), soif excessive (polydipsie), perte de poids malgré un appétit féroce et fatigue », explique Étienne Larger (☛), diabétologue à l'Hôtel-Dieu, à Paris. En effet, les reins qui filtrent le glucose dans le sang sont débordés par la glycémie trop élevée : pour

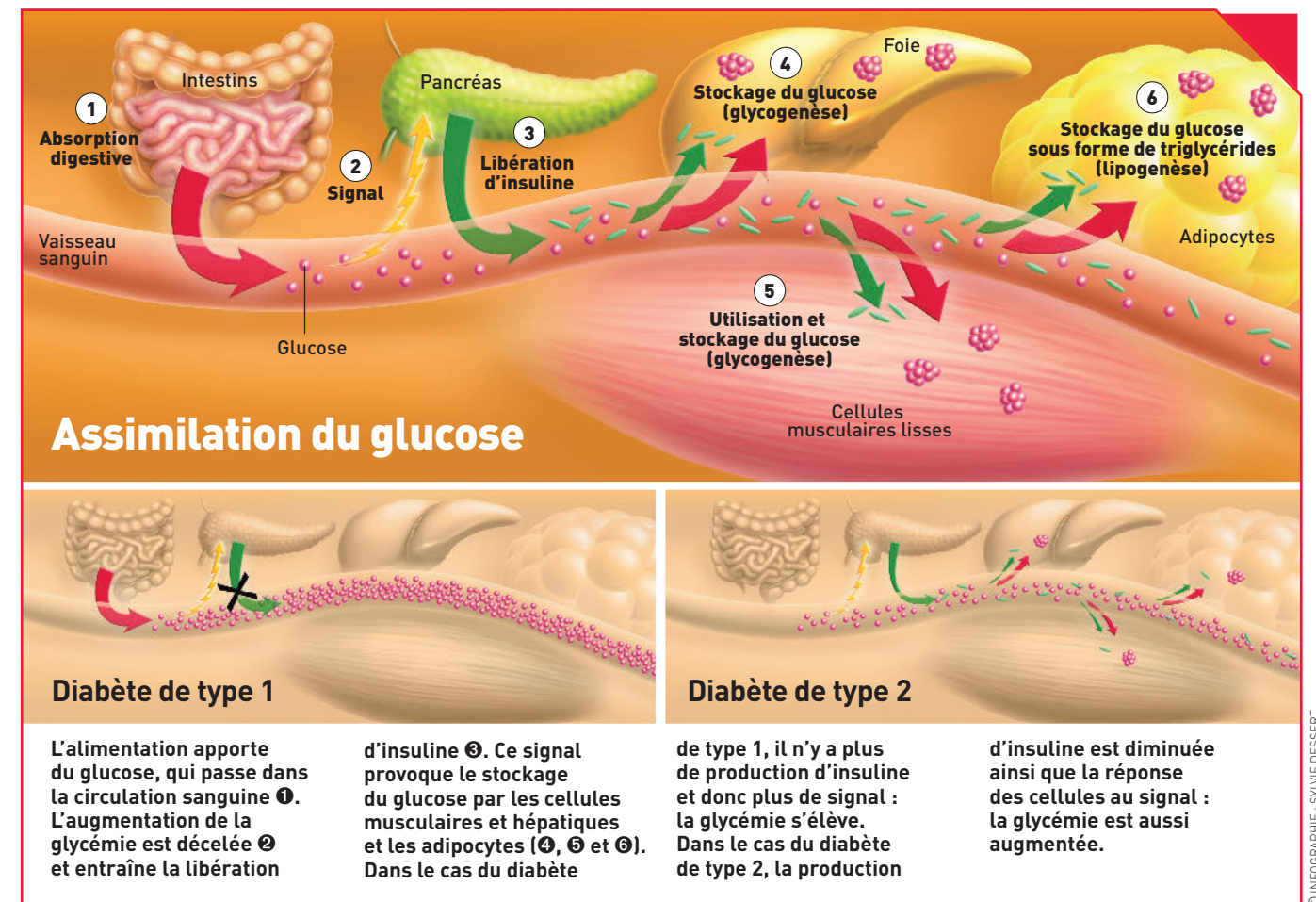
Contrôle de la glycémie grâce à un lecteur



☛ **Étienne Larger** : service de Diabétologie, Hôtel Dieu, Groupe Hospitalier Cochin-Hôtel Dieu-Broca, Paris

☛ **Bart Staels** : unité 1011 Inserm/Institut Pasteur Lille - Université Lille 2 Droit et santé, Récepteurs nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète

▣ Cobelli et al. *Diabetes Care*, septembre 2012 ; 35 (9) : e65-7 (en ligne) doi: 10.2337/dc12-0660.



éviter une trop forte concentration en glucose dans les urines, l'organisme doit utiliser plus d'eau... Et pour remplacer ce plus grand volume d'eau perdu, le malade doit boire. « C'est d'ailleurs l'observation de ce phénomène qui a donné son nom à la maladie : “dia” signifie “à travers”, en grec, et “baino”, “passer”. À l'époque, les Grecs avaient l'impression que l'eau ne faisait que traverser le corps, sans s'y arrêter », souligne le diabétologue. Le diagnostic de diabète est établi lorsque la glycémie à jeun est égale ou supérieure à 1,26 g/l, à deux reprises, ou égale ou supérieure à 2 g/l à n'importe quel moment de la journée. En détériorant les vaisseaux sanguins et les nerfs, l'hyperglycémie augmente le risque de complications graves. « Bien que les diabétiques puissent mourir de complications macrovasculaires, ce sont surtout les complications microvasculaires à long terme que l'on cherche à éviter », explique Bart Staels (☛), de l'unité Récepteurs nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète, à Lille. Les lésions de la rétine provoquées par le diabète sont, en effet, la première cause de cécité. L'atteinte rénale, qui conduit à une insuffisance chronique, nécessite le recours aux dialyses. Atteints de neuropathie (9), les patients perdent la sensibilité de l'extrémité des membres : des lésions aux

Patrick Mas a testé le pancréas artificiel

« J'ai découvert que j'étais diabétique à 39 ans, j'en ai maintenant 54. À cette époque, j'avais maigri, j'étais fatigué, j'avais souvent envie d'uriner et je buvais beaucoup d'eau. Mais ce qui m'a poussé à consulter, c'est une panne sexuelle. Je trouvais que j'étais un peu jeune pour ça ! Ma glycémie à 4,5 g/l a tout de suite alerté mon médecin et je suis passé aux injections d'insuline au bout d'un mois et demi. Au début, on tâtonne un peu pour adapter les doses en fonction des activités, des repas... C'est d'autant plus handicapant qu'en raison de mon métier je suis souvent sur la route. Le risque d'hypoglycémies reste le plus angoissant, même si j'ai la chance qu'elles me réveillent la nuit. Avant de tester le pancréas artificiel, j'avais déjà participé à différents protocoles : je suis curieux et si personne ne les suit, cela ne fera pas avancer les recherches ! J'espère que ce système pourra sortir très vite, car il facilite véritablement la vie des diabétiques, surtout celle des enfants ! »

Journée Recherche et santé – Diabète (2010)
www.rh.inserm.fr

►► pieds, non soignées car non détectées, conduisent parfois à l'amputation.

Dès la découverte de l'insuline, les injections de l'hormone vont sauver la vie de nombreux patients. Mais la maladie demeure invalidante, car il faut contrôler sa glycémie plusieurs fois par jour, calculer la dose d'insuline nécessaire, l'injecter... parfois jusqu'à 8 fois par jour !

« L'idée du pancréas artificiel remonte aux années 1970, les premières expériences en milieu hospitalier ont eu lieu simultanément en France, à Montpellier, aux États-Unis et en Allemagne », explique

Éric Renard (☛), diabétologue et directeur du centre d'investigation clinique de Montpellier. Mais seules les avancées technologiques (miniaturisation, mesure du glucose sous-cutané...) ont permis à son équipe, en collaboration avec des chercheurs des universités de Padoue et de Pavie (Italie) et celles de Virginie et de Californie (États-Unis), de mettre au point un système en boucle fermée qui automatise toutes ces étapes.

« Le dispositif est composé d'un capteur inséré sous la peau, qui mesure en continu le taux de glucose. Les informations sont transmises à un système informatique contenu dans une sorte de smartphone. Un algorithme calcule alors automatiquement la dose d'insuline nécessaire et ajuste le débit de la pompe à insuline, également insérée sur l'abdomen. » Alors que des essais de pancréas artificiel avaient déjà été tentés, la prouesse des équipes est d'avoir réussi à miniaturiser,

et ainsi rendre ambulatoire, le système informatique. C'est grâce à cette miniaturisation que Patrick Mas, notre patient, a pu sortir pour essayer l'appareil. « Il s'agissait d'un test de faisabilité », souligne le diabétologue. Nos collaborateurs de l'université de Padoue l'ont également mis en œuvre le même jour, avec le même succès. » Fin 2012, ce sont

20 patients qui devraient avoir fait l'expérience d'une sortie d'un jour ! Et si tout se passe bien, plusieurs dizaines de volontaires expérimenteront l'équipement, chez eux, pendant plusieurs semaines, entre 2014 et 2015 ! « Les parents d'enfants

diabétiques, dont les nuits sont sources de stress, attendent la mise sur le marché de ce système avec impatience », souligne Éric Renard. En effet, si la dose d'insuline injectée est trop forte, le malade risque l'hypoglycémie. Or, la nuit, elle peut passer inaperçue, et les parents, angoissés, vont se relever plusieurs fois pour vérifier que tout va bien. « Les patients adultes, qui, de leur côté, n'osent pas s'injecter trop d'insuline, seront tout aussi rassurés par l'usage d'un tel appareil », estime le professeur.

Le choix de la greffe

À côté du pancréas artificiel, la méthode la plus naturelle pour pallier le déficit en insuline serait de remplacer les cellules détruites. C'est l'option choisie par François Pattou (☛), chirurgien au CHRU de Lille et directeur de l'équipe Biothérapies du diabète. « Les cellules β productrices d'insuline sont regroupées en amas - les îlots de Langerhans - du nom du biologiste allemand qui les a découverts - au sein du pancréas : il y en a environ 500 000, qui, tels les musiciens d'un orchestre symphonique, assurent une exquise régulation de la glycémie en s'adaptant en temps réel. Les injections d'insuline, même bien contrôlées, ne permettent pas d'obtenir la même qualité », raconte le chirurgien. Après la découverte de l'insuline, ce n'est que dans la seconde moitié du XX^e siècle que les greffes prennent leur essor. Dans les années 1970, des travaux publiés dans la revue Science font état d'une greffe d'îlots de Langerhans dans le foie, couronnée de succès... chez le rat. Il faudra attendre les années 2000 pour que la technologie soit applicable à l'homme ! Ici, à Lille, nous avons commencé en 1998. Depuis, nous avons notamment amélioré les techniques d'isolement des îlots, et bénéficié de la mise au point de nouveaux traitements anti-rejet. » Pourquoi isoler les îlots et ne pas greffer le pancréas en entier ? « Parce qu'ils ne représentent qu'un volume comparable à celui contenu dans un dé à coudre, un peu comme des raisins dans une brioche : il est inutile de s'encombrer de tout le pancréas. » Surtout que celui-ci recèle des enzymes digestives qu'il ne faudrait pas libérer accidentellement dans le corps du patient !

Jusqu'ici, la greffe se faisait dans le foie, en injectant les cellules directement dans la veine porte qui se projette dans l'organe : « Le foie est bien vascularisé et d'accès relativement aisé », explique François Pattou. La technique s'est tellement développée que, dans certains pays, l'acte est pris en charge par l'assurance-maladie. Mais



Dans la plate-forme de biothérapies de l'unité lilloise dirigée par François Pattou et Julie Kerr-Conte, les îlots de Langerhans sont isolés à partir des pancréas, puis analysés d'un point de vue génétique et histologique.

pas encore en France. « Nous avons désormais des résultats à cinq ans après l'intervention, voire à huit ans : 80 % des greffons sont fonctionnels. La moitié des patients n'ont donc plus besoin de se faire des injections d'insuline ! Quand la greffe est optimale, il est impossible de distinguer les variations glycémiques du patient de celles d'une personne non diabétique ! »

Mais les incertitudes sur le traitement immunosuppresseur et le devenir au long cours de la greffe rendent les indications assez drastiques. « Il se pose une vraie question bénéfice/risque », souligne Marie-Christine Vantyghem, diabétologue de l'équipe. De plus, pour que le greffon soit suffisant, un patient doit recevoir les îlots prélevés sur trois donneurs en mort cérébrale. La liste d'attente peut donc être longue. Les malades qui sont en droit d'espérer bénéficier de cette thérapie cellulaire doivent avoir une longue histoire de diabète, ne plus ressentir les hypoglycémies et donc avoir plus de risques de tomber dans le coma.

Depuis peu, l'équipe teste un nouveau site d'injection inattendu : les muscles de l'avant-bras ! Et ça marche : les cellules greffées assurent leur fonction de régulation de la glycémie, l'insuline pouvant rejoindre la circulation

« Les malades greffés n'ont plus besoin de s'injecter de l'insuline »

sanguine tout comme si elle était sécrétée dans le pancréas. « Cette localisation allie simplicité d'accès et bonne vascularisation. Surtout, cela nous permet d'observer les îlots grâce

à un radiomarqueur spécifique, contrairement à ceux qui s'implantent dans le foie », insiste François Pattou.

La détection sélective des cellules est d'importance pour le chercheur : « Nous sommes à l'interface du laboratoire et de la clinique : les résultats de nos greffes nous fournissent des données exploitées en recherche... pour optimiser les greffes ! » Cinq patients ont déjà bénéficié de cette implantation originale d'îlots de Langerhans, après ablation de leur pancréas, avec un suivi de deux ans pour la première patiente. ►►

Bruno Castel a testé la greffe d'îlot de Langerhans

« Après 30 ans de diabète de type 1, je ne ressentais plus les hypoglycémies, pourtant de plus en plus nombreuses. Je devais tout le temps contrôler mon taux de glucose pour être certain qu'il était correct. J'ai reçu la troisième et dernière greffe en janvier 2012 : une dizaine de jours plus tard, je n'avais plus besoin d'insuline ! Alors, même si la greffe est un peu douloureuse, les résultats sont énormes ! »

☛ Éric Renard : unité 661 : Inserm/ Université Montpellier 1/CNRS UMR 5203 - Université Montpellier 2, Institut de génomique fonctionnelle, équipe Déterminants et correction de la perte de sécrétions d'insuline dans le diabète et CIC 1001 pluri-thématique, hôpital Saint-Éloi, Montpellier

☛ François Pattou : unité 859 Inserm - Université Lille 2 Droit et santé, Biothérapies du diabète

■ S. Masala et al. *PLoS One*, octobre 2011 ; (6) 10 : e26931

■ M. Scotto, G. Alfonso et al. *Diabetologia*, juillet 2012 ; 55 (7) : 2026-31



Patrick Mas, pionnier du pancréas artificiel.

© CHRU DE MONTPELLIER

► Lorsque les symptômes du diabète de type 1 se manifestent, 70 à 90 % de la masse fonctionnelle des cellules β sont déjà détruits. « Ce qu'on sait du diabète de type 1, c'est qu'il s'agit d'une maladie auto-immune au cours de laquelle les lymphocytes T, des cellules du système immunitaire chargées de détruire normalement les cellules étrangères, reconnaissent, par erreur, les cellules β , ce qui entraîne leur destruction. Mais, et c'est important, on ne connaît pas la nature des facteurs déclenchant cette perte de la tolérance aux antigènes des cellules β », commente Roberto Mallone (☞), de l'unité Immunologie et génétique du diabète de type 1, à Paris. Certes, il existe une prédisposition génétique, mais l'environnement joue à hauteur de 50 %, puisque parmi des jumeaux monozygotes, lorsque l'un des deux développe un diabète de type 1, l'autre a environ 50 % de risque d'en déclarer un aussi.

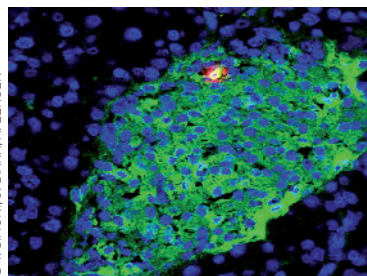
De l'importance de la géographie

Quels sont donc les facteurs environnementaux qui peuvent déclencher ou accélérer l'apparition du diabète de type 1 ? Les infections bactériennes pourraient-elles jouer un rôle ? Dans des travaux publiés il y a un an, Roberto Mallone et son équipe montrent que c'est le cas d'une mycobactérie. *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP) provoque, chez le bétail, une maladie inflammatoire intestinale. Transmissible à l'homme principalement par le lait, l'infection à MAP est asymptomatique. Mais elle suscite une réponse immunitaire dirigée contre plusieurs protéines mycobactériennes. Or, l'une d'elles, MAP3865c, présente une homologie de séquence protéique avec ZnT8, une protéine transporteur de zinc exprimée par les cellules β pancréatiques. Pour son étude, le chercheur s'est intéressé aux diabétiques de type 1 vivant en Sardaigne. En effet, cette région affiche une prévalence importante de la maladie, en opposition avec le gradient nord-sud habituellement observé : les pays scandinaves sont plus touchés par le diabète de type 1 que le sud de l'Europe. Par ailleurs, les patients de l'île italienne présentent une forte contamination à MAP. Au cours de ses travaux, Roberto Mallone a ainsi mis en évidence que l'anticorps anti-MAP3865c reconnaît également la protéine ZnT8. « Ce mécanisme de mimétisme moléculaire, au cours duquel une protéine des cellules β est confondue avec une protéine mycobactérienne, pourrait accélérer le développement du diabète de type 1 chez les personnes infectées par MAP », conclut le chercheur. Toujours dans l'unité Immunologie et génétique du diabète de type 1, Agnès Lehuen (☞) décortique les processus moléculaires à l'œuvre au cours du diabète, avant le déclenchement de la maladie. Ses outils ? Des souris. Notamment les très utiles NOD, pour *Non Obese Diabetic*. Ces dernières développent spontanément un diabète de type 1, « considéré comme très proche de la maladie humaine ». Récemment, deux membres de son équipe, Julien Diana et Yannick Simoni, ont publié leurs travaux dans *Nature Medicine*. Ils mettent en lumière le rôle des cellules du système immunitaire inné dans

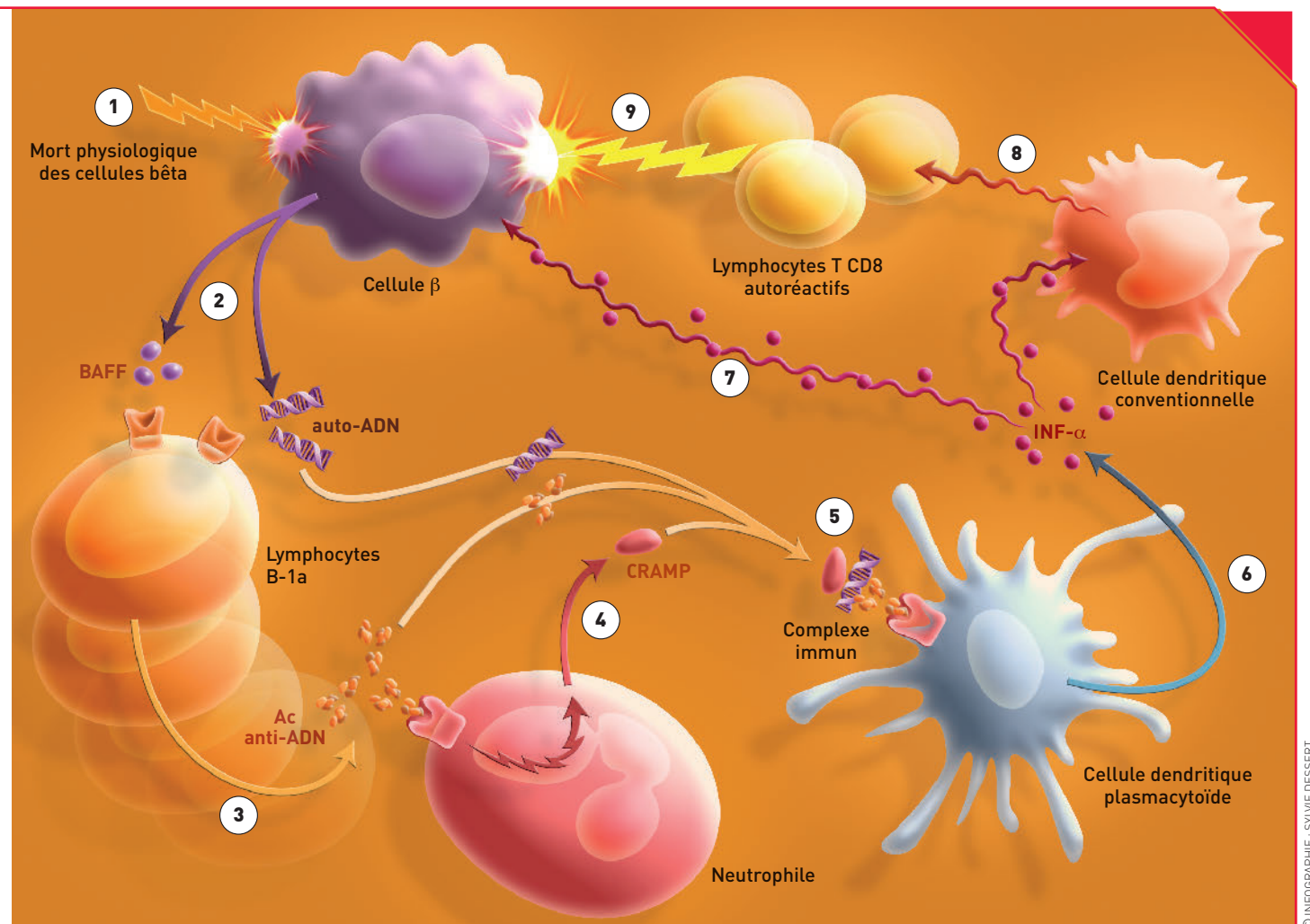
Sans macrophages, l'engrenage est fatal

Au cours du développement, les cellules β pancréatiques meurent : un phénomène normal ❶, d'apoptose, qui se produit notamment pendant le sevrage du lait maternel. « On sait que ce processus de remodelage du pancréas a aussi lieu chez l'homme », précise Agnès Lehuen. Face à ces cellules mortes, les macrophages, des cellules du système immunitaire inné, surgissent. Leur mission : absorber les restes cellulaires pour faire place nette. Sauf que chez les souris NOD, ils sont déficients : les débris s'accumulent alors, libérant des fragments d'ADN et une cytokine, BAFF ❷, qui vont recruter des lymphocytes B particuliers, autres cellules du système immunitaire. Ces LB-1a libèrent alors des anticorps anti-ADN ❸, qui vont activer les neutrophiles, d'autres cellules du système immunitaire inné. « Ce sont parmi les premières cellules du sang à arriver sur le site d'une infection. » Les neutrophiles produisent alors un peptide, CRAMP ❹, qui a la particularité de se lier à l'ADN. CRAMP, ADN et anticorps anti-ADN forment alors un complexe moléculaire ❺, qui à son tour, va activer les cellules dendritiques plasmacytoïdes ❻. Leur activation entraîne la libération d'une molécule de la famille des cytokines, l'interféron-alpha (IFN- α) ❼. « L'une de ses actions est de faire augmenter l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité I (CMH I) ❽ à la surface des cellules β ❿. » En effet, en temps normal, les cellules β en expriment très peu, rendant leur reconnaissance par des lymphocytes T CD8 difficile, ce qui les protège donc de leur effet destructeur. Ici, en exposant le CMH I, elles se rendent visibles aux lymphocytes T CD8 qui ont, de plus, été activés, via le même interféron et un autre type de cellules dendritiques ⓫. Les LT CD8 s'attaquent alors en masse aux cellules β ⓬.

le développement de la maladie (voir schéma), ce qui pourrait conduire à de nouvelles pistes thérapeutiques. Ces résultats sont la suite de ceux de l'équipe, qui avait déjà montré qu'une infection, virale cette fois, pouvait protéger du diabète des souris NOD, par le biais des cellules NKT (lymphocytes T Natural Killer) ❶. Pourtant, une infection virale conduit généralement à la libération d'une molécule pro-inflammatoire, l'interféron α . Suivant le mécanisme décrit par les auteurs, les lymphocytes T dirigés contre les cellules β devraient aussi être stimulés. Sauf que dans le cas d'une infection virale, les cellules NKT produisent de l'interleukine-10 (IL-10). Et cette molécule a pour effet de rendre les cellules dendritiques tolérantes : en produisant un facteur de différenciation particulier, le TGF- β , elles transforment les lymphocytes T dirigés contre les îlots de Langerhans en lymphocytes T régulateurs,



© Y. SIMONI, J. DIANA, A. LEHUE



© INFOGRAPHIE : SYLVIE DESERT

qui vont enrayer la possible réaction auto-immune. « Une des pistes de traitement serait de disposer de molécules capables de stimuler les cellules NKT pour assurer une protection contre le déclenchement de la réaction auto-immune », explique Agnès Lehuen. Surtout que ces NKT sont très préservées d'une espèce à l'autre chez les mammifères et qu'elles ne présentent pas de polymorphisme. Leur étude chez la souris est donc facilement transposable chez l'homme. Cependant, outre que ces approches moléculaires de

« Un calcul bénéfice/risque difficile pour les essais cliniques »

la maladie restent très en amont des applications, il est difficile de conduire des essais pour tester des molécules sur le plan clinique, car la complexité des mécanismes et la finesse de leur régulation rend complexe le choix d'un traitement. « Contrairement au cancer, où les patients n'ont malheureusement plus de choix thérapeutique, le calcul du bénéfice/risque pour des patients à risque de diabète est difficile à faire. Il est d'ailleurs ardu de trouver des financements », regrette la chercheuse. Pour étudier au mieux les interactions entre cellules β et système immunitaire, Raphaël Scharfmann (☞), du Centre de ►►

À gauche, un îlot pancréatique (fluorescence verte) et, au milieu, zoom sur un neutrophile (jaune) produisant une molécule activatrice (rouge). À droite, les lymphocytes T cytotoxiques (mauve) entourent l'îlot.

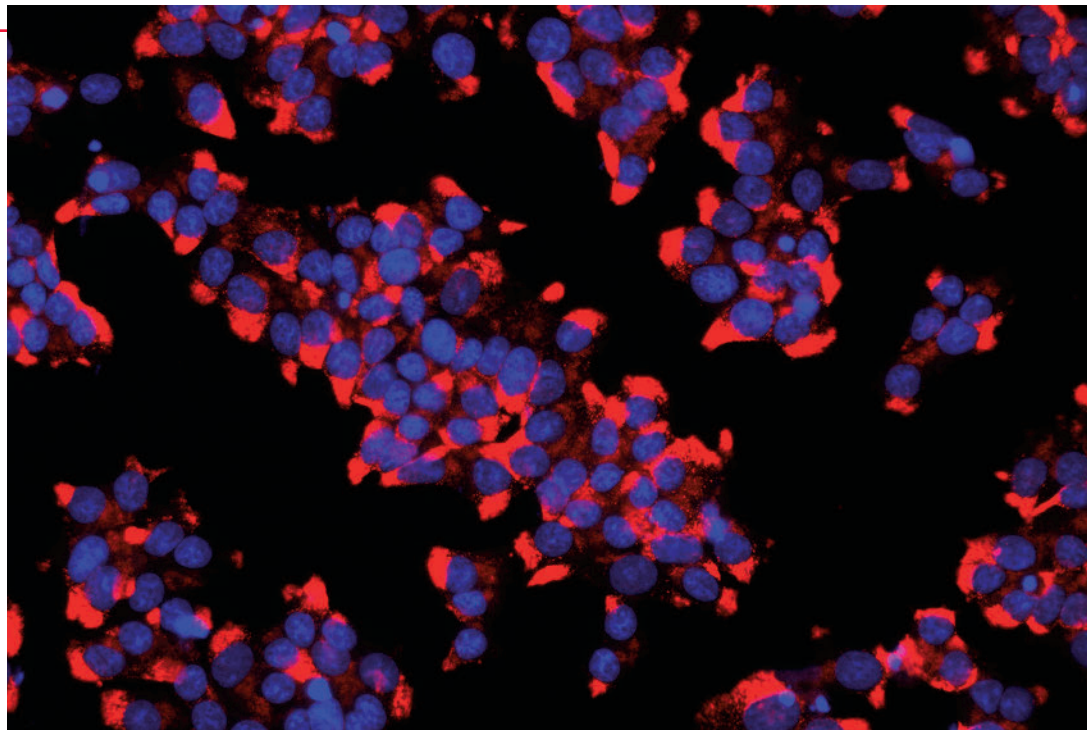
☞ Roberto Mallone*, Agnès Lehuen : unité 986 Inserm - Université Paris Descartes, Immunologie et génétique du diabète de type 1, génétique multifactorielle en endocrinologie pédiatrique
* équipe Avenir Immune staging and intervention in T1D

☞ Raphaël Scharfmann : unité 845 Inserm - Université Paris-Descartes, Centre de recherche Croissance et signalisation

■ J. Diana et al. *The Journal of Experimental Medicine*, 11 avril 2011 ; 208 (4) : 729-45

■ J. Diana, Y. Simoni et al. *Nature Medicine*, 16 décembre 2012 (en ligne)
doi : 10.1038/nm.3042

Dans cette lignée de cellules β humaines, les noyaux sont colorés en bleu et l'insuline contenue dans les cellules est visualisée en rouge.



© UNITÉ 845 INSERM, CNRS-UMRS975, ENDOCELLS SARL

►► recherche Croissance et signalisation, à Paris, a relevé le défi de créer des cellules β pancréatiques humaines. Avec ses collaborateurs, il a introduit, dans un fragment de pancréas fœtal humain, un gène « immortalisant ». L'idée ingénieuse a été de le placer sous le contrôle d'un promoteur spécifique des cellules β . Concrètement, bien que le gène en question puisse s'intégrer dans n'importe quelle cellule, il ne sera exprimé que dans les cellules β , seules alors à bénéficier de l'immortalité. Ainsi, elles se multiplient à l'infini, sans mourir. Le tissu pancréatique est ensuite transplanté dans l'organisme d'une souris immunodéficiente, ce qui permet la différenciation et l'amplification des cellules β matures. Après plusieurs mois, une tumeur se forme :

les cellules qui la composent sont amplifiées en culture afin d'obtenir des lignées stables exprimant tous les gènes d'une cellule β . Peut-on espérer les greffer ? Et pallier ainsi le manque de donneurs ? Pour Raphaël Scharfmann, ce n'est pas l'objectif. « Le pancréas est une boîte noire, pour laquelle de nombreuses questions restent non résolues : quelles sont les personnes chez qui les cellules β vont être

détruites dans le cas du diabète de type 1 ? Comment protéger la masse fonctionnelle de ces précieuses cellules ? En réalité, nous connaissons mal la cellule β humaine », insiste le chercheur. On ignore combien il y a de cellules β chez un individu : une étude réalisée sur des pancréas prélevés sur des personnes décédées a montré que leur quantité pouvait varier d'un facteur 1 à 10 de l'une à l'autre ! Pour lui, on ne sait même pas si les cellules β d'un centenaire sont les mêmes que celles de sa jeunesse ! C'est donc tout l'intérêt de ces lignées, source reproductible de cellules identiques que l'on peut étudier. EndoCells, la *start-up* créée par Raphaël Scharfmann et ses collaborateurs, Paul Czernichow et Philippe Ravassard, permet de distribuer ces cellules dans les laboratoires du monde entier, qui peuvent ainsi tester des traitements, que ce soit dans le cas du diabète de type 1 ou celui de type 2.

Autres processus, autre diabète

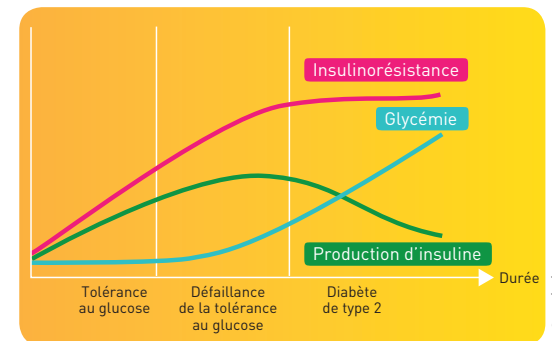
Car n'oublions pas qu'à côté du diabète de type 1 au cours duquel les cellules β sont détruites par le système immunitaire, celui de type 2 fait, lui aussi, des ravages. Il représente d'ailleurs environ 90 % des cas de diabète. Quelles sont leurs différences ? Elles sont nombreuses et pourtant, les recherches montrent que certains patients mélangent des caractéristiques des deux. Également déterminé par une glycémie élevée, le diabète de type 2 est, cependant, dû à d'autres mécanismes physiopathologiques : une défaillance relative de la production d'insuline et une sensibilité amoindrie des tissus périphériques (foie, muscles) à l'action de l'hormone.

Là où les injections d'insuline règlent tout, ou presque,

dans le cas du type 1, ici, elles ne sont pas toujours la solution. Avant que la pathologie se déclare, la phase pré-diabétique peut durer des années. Les tissus périphériques ne répondant pas correctement à l'insuline, le pancréas en augmente sa production : la glycémie reste correcte. Mais les choses se gâtent quand le pancréas ne peut plus suivre !

Le premier traitement consiste à assurer un meilleur équilibre alimentaire et à faire de l'exercice. Car ce diabète de type 2 est fortement associé à l'obésité, à la réduction des dépenses énergétiques et au vieillissement. Sans compter une forte composante génétique. Lorsque ces premières actions ne permettent pas de réduire la glycémie, tout un arsenal thérapeutique est à disposition des patients. Généralement utilisée en première intention, la metformine a pour but de diminuer la résistance des cellules à l'insuline. Son mécanisme d'action n'est pas très bien connu, mais elle inhibe également la production de glucose par le foie (néoglucogenèse). D'autres médicaments peuvent ensuite être associés. Qu'ils soient oraux ou injectables, leur objectif est de moduler les mécanismes d'activation de la cellule β par le glucose (voir schéma). De leur côté, les sulfonylurées, médicaments oraux,

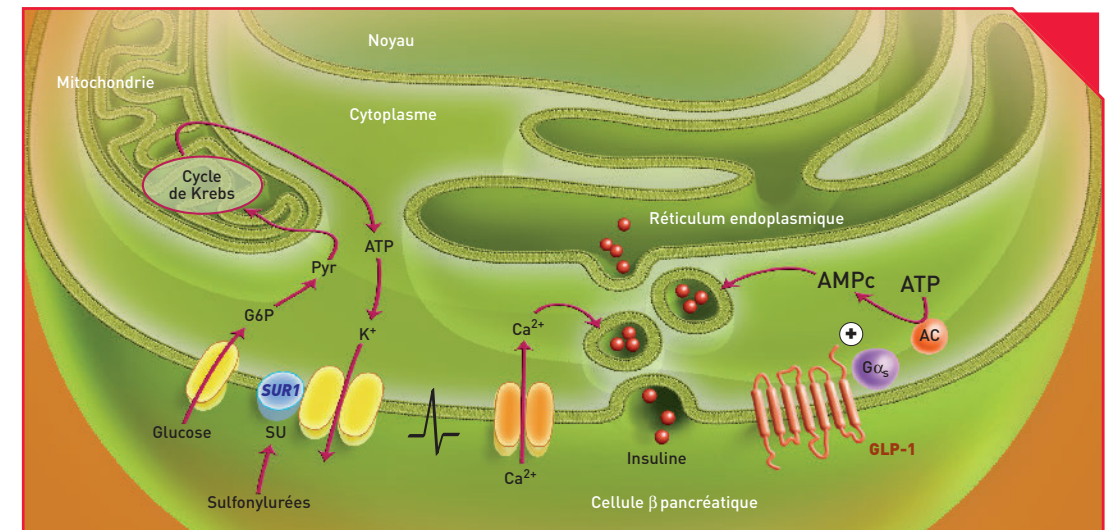
“ Le premier traitement consiste à assurer un meilleur équilibre alimentaire et à faire de l'exercice „



© FRÉDÉRIQUE KOULIKOFF/INSERM

Avant de développer un diabète de type 2, le malade passe par plusieurs stades.

bloquent les canaux potassiques ATP-dépendants, ce qui provoque la dépolarisation de la membrane des cellules β , l'entrée de calcium et la sécrétion d'insuline. « Ces médicaments provoquent de façon puissante la sécrétion d'insuline mais agissent indépendamment du glucose », précise Stéphane Dalle (☛), directeur de l'équipe Physiopathologie de la cellule β pancréatique de l'Institut de génomique fonctionnelle, à Montpellier. L'autre piste est de potentialiser l'effet du glucose. C'est là qu'intervient le GLP-1, pour *glucagon like peptide-1*. ►►



Mécanisme d'activation de la cellule β par le glucose

Le glucose pénètre par diffusion facilitée dans la cellule bêta pancréatique. Il entre dans la voie de la glycolyse qui produit du pyruvate (Pyr). L'intégration de ce dernier dans le cycle de Krebs produit de l'ATP, la molécule énergétique des cellules. L'augmentation de la

concentration en ATP dans la cellule ferme les canaux à potassium (K^+). Ce qui a comme conséquence d'inverser la polarité de la membrane et de permettre l'ouverture des canaux à calcium (Ca^{2+}). Ces derniers entrent dans la cellule et active la libération d'insuline.

En cas de diabète de type 2, l'absorption de sulfonylurées (SUR1) permet de bloquer artificiellement la sortie des ions K^+ et donc de libérer de l'insuline. Une autre voie d'action passe par l'activation de la GLP-1, impliquée dans le mécanisme qui active la sécrétion d'insuline.

© INFOGRAPHIE : SYLVIE DESSERT

Stéphane Dalle : unité 661 Inserm/ Université Montpellier 2/CNRS UMR 5203 - Université Montpellier 1

P. Ravassard et al. *The Journal of Clinical Investigation*, 1^{er} septembre 2011 ; 121 (9) : 3589-97

J. Rahier et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, novembre 2008 ; 10 Suppl 4 : 32-42

EN CHIFFRES

LE DIABÈTE EN FRANCE

- **Plus de 3 millions** de diabétiques, dont environ 90 % de type 2,
- la prévalence augmente de **5,4 %** par an depuis 2000,
- **plus de 9 000** personnes amputées,
- **plus de 12 000** personnes hospitalisées pour infarctus du myocarde,
- près de **3 000** nouveaux cas d'insuffisance rénale terminale par an.

A. Fagot-Campagna, I. Romon, S. Fosse, C. Roudier. *Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France – Synthèse épidémiologique*. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, novembre 2010, 12 p.

EGID, premier institut de recherche dédié au diabète

Créé en 2009, le projet EGID (*European Genomic Institute for Diabetes*) est le premier institut de recherche en France dédié spécifiquement au diabète et ses complications. Le lancement de ce projet a été rendu possible par la complémentarité des compétences de trois équipes fondatrices* dirigée respectivement par Bart Staels, Philippe Froguel (☞) et François Pattou. Principale mission d'EGID : identifier les facteurs de risque du diabète, mieux comprendre les mécanismes d'apparition de ses complications, prévenir la survenue de cette maladie invalidante et mieux traiter les patients. L'institut a obtenu le label de laboratoire d'excellence (Labex) dans le cadre du « Programme Investissements d'Avenir » et bénéficie du soutien de l'Europe, de l'État et des collectivités territoriales (conseil régional et Lille Métropole Communauté urbaine) pour la construction d'un bâtiment qui l'accueillera en 2015.

☞ <http://egid.univ-lille2.fr>

☞ Philippe Froguel : UMR 8199 CNRS/Pasteur/Université Lille 2, Génomique et maladies métaboliques

* (UMR 1011 « Récepteurs nucléaires, maladies cardiovasculaires et athérosclérose », l'UMR 8199 CNRS/Pasteur/Université Lille 2, Génomique et maladies métaboliques dirigée par le Pr Philippe Froguel et l'UMR 859 « Thérapies cellulaires du diabète »)

►► Cette hormone, une incréline, stimule en conditions normales la sécrétion d'insuline, inhibe celle du glucagon - l'hormone libérée par les cellules α du pancréas, à l'action inverse de celle de l'insuline -, ralentit l'évacuation du contenu de l'estomac et induit une sensation de satiété. Sa spécificité ? Elle est produite par les cellules L de l'intestin, situées dans l'iléon, et est rapidement dégradée par une enzyme, la dipeptidylpeptidase-4, (DPP-4). Le GLP-1 potentialise la sécrétion d'insuline en réponse au glucose. Les firmes pharmaceutiques ont adopté deux stratégies : soit le développement d'analogues stables non dégradés du GLP-1, soit celui d'inhibiteurs de la DPP-4.

“ Développer des outils thérapeutiques pour préserver ou restaurer la masse fonctionnelle des cellules β ”

« La metformine reste la base du traitement médicamenteux du diabète de type 2 : avec les sulfonylurées, ce sont les médicaments les plus prescrits, explique le diabétologue parisien, Étienne Larger. Cependant les nouvelles classes médicamenteuses permettent de nouvelles combinaisons thérapeutiques et aident à la personnalisation des prescriptions, avec prise en compte des coûts et risques (prise de poids, hypoglycémie...). »

Décrypter les mécanismes

Dans la même logique que Raphaël Scharfmann, Stéphane Dalle et son équipe tentent de dresser le portrait d'une cellule β pancréatique saine. « Une étape primordiale afin de développer des outils thérapeutiques qui viseraient à préserver ou restaurer la masse fonctionnelle des cellules β pancréatiques, insiste-t-il. On ignore encore exactement les mécanismes qui conduisent à l'altération de la sécrétion d'insuline dans les stades précoces du diabète. Il nous faut donc approfondir nos connaissances sur les processus moléculaires et cellulaires qui contrôlent la fonction et la survie de ces cellules. »

Stéphane Dalle travaille sur des stratégies anti-inflammatoires. En effet, dans le cas du diabète de type 2, les adipocytes, cellules de stockage de la graisse, hypertrophiés à cause de l'excès de graisse, libéreraient des cytokines pro-inflammatoires, qui agissent sur les cellules β . Ces dernières produiraient d'ailleurs elles-mêmes l'interleukine-1 β . Ces molécules ont un effet immédiat sur le système immunitaire : attirer des macrophages qui vont s'en prendre, à tort, aux cellules β , et les détruire. L'idée du chercheur ?

Cibler une enzyme-kinase qui serait le point de convergence des différentes cytokines pro-inflammatoires pour l'inhiber. Son équipe aurait d'ailleurs mis la main sur un inhibiteur pharmacologique et envisage la création d'une *start-up* pour la développer et la commercialiser.

Court-circuiter l'estomac

Agrafage vertical pour créer une petite poche gastrique

Estomac

Court-circuit biliaire et pancréatique

Anse intestinale alimentaire

Diminuer l'apport calorique et court-circuiter l'estomac sont les premiers effets de la chirurgie bariatrique. Mais d'autres phénomènes semblent agir pour expliquer la rémission du diabète de type 2 observée chez les patients opérés.

© INFOGRAPHIE - SYLVIE DESSERT



© PATRICK ALLARD/REA

Un bon équilibre alimentaire, la première mesure pour se préserver du diabète de type 2

Un autre type de médicaments permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline dans les tissus périphériques, il s'agit des thiazolidinediones (TZD). Ils activent ainsi spécifiquement un récepteur présent dans nos cellules : le PPAR γ . Comme tous les récepteurs nucléaires, celui-ci transmet des signaux permettant de moduler l'expression de gènes cibles. Ceux dont PPAR γ régulent l'expression sont impliqués dans le métabolisme des sucres et des graisses. Bart Staels et son équipe lilloise, décryptent, entre autres, les mécanismes moléculaires exacts de cette voie d'activation. Des recherches d'autant plus utiles que les TZD ont été suspendus du marché français par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). En cause, les risques cardiovasculaires que comporterait l'utilisation de la rosiglitazone et les effets éventuels sur le cancer de la vessie de l'autre type de TZD, la pioglitazone. Découpler les effets positifs de l'activation de PPAR γ de ses effets négatifs est donc un enjeu de taille. Avec son équipe, il a aussi mis en évidence le rôle d'un autre type de récepteur nucléaire : PPAR β/δ . Il a montré que son activation potentialise l'effet de la GLP-1, cette hormone sécrétée par les cellules L de l'intestin. Trouver des ligands (☞) capables de les activer sélectivement serait ainsi une nouvelle piste thérapeutique.

Une thérapie radicale

Cette GLP-1 qui revient régulièrement dans les stratégies innovantes serait justement à l'œuvre dans une autre thérapie du diabète : la chirurgie métabolique. L'idée ? Modifier l'anatomie digestive. Initialement, ces techniques

avaient pour but de réduire l'apport alimentaire pour faire perdre du poids à des patients obèses. L'une d'elles, connue sous le nom de *by-pass*, consiste à court-circuiter l'estomac. Rapidement, les médecins se sont aperçus que, chez les patients obèses diabétiques, cette technique semblait offrir une rémission du diabète ! « Et ce, avant même qu'il y ait perte de poids ! », souligne François Pattou. L'une des hypothèses pour expliquer cet effet tient au fait que, dans le cas du *by-pass*, les aliments arrivent directement dans l'intestin, où ils viennent stimuler la production des incrélines de façon différente que lors de l'absorption normale. Une autre explication fait intervenir le microbiote, l'ensemble des bactéries qui colonisent notre tube digestif : en modifiant le circuit du tube digestif, on modifie également les interactions. Aujourd'hui, un vaste essai clinique est en cours pour comparer l'effet du traitement chirurgical et celui des traitements par médicaments. Car si la diminution de la glycémie est réelle, l'acte chirurgical n'en demeure pas moins risqué.

Ainsi, de nombreuses pistes d'action pour contrer les diabètes sont étudiées par des chercheurs de multiples disciplines. Certaines semblent prometteuses, mais seront-elles suffisantes pour enrayer le fléau ? Réponse dans une dizaine d'années ? ■

Type 1 ou type 2 ? Des signes cliniques pas si évidents

« De façon caricaturale, le diabète de type 1 est défini par une sensibilité à l'insuline normale et une carence absolue en insuline. Quant au diabète de type 2, on le définit par une sécrétion altérée de l'insuline et une résistance des cellules à son action », explique Étienne Larger. Cependant, l'existence de personnes présentant les signes cliniques d'un type 2 ainsi que des auto-anticorps, plutôt révélateurs d'une maladie auto-immune, met à mal cette dichotomie simpliste.

Pour ces patients, on parle de diabète LADA (pour diabète auto-immun latent de l'adulte). Et qu'en est-il du diabète gestationnel ? « Il apparaît généralement en fin de grossesse : la femme enceinte a souvent soif et sa glycémie augmente », note Éric Renard. S'il disparaît à la fin de la grossesse, il est cependant révélateur des limites du pancréas à s'adapter à une insulino-résistance (transitoire dans le cas de la grossesse). Il annonce donc la possibilité d'un diabète permanent de type 2 lorsque s'installe une résistance définitive liée à l'âge, l'obésité, l'inactivité... « Une femme qui en a souffert doit donc être surveillée, maintenir une alimentation saine ainsi qu'une activité physique », souligne Étienne Larger.

REVU & corrigé

Science&Santé n° 11, p. 22-33
Grand Angle
« Épigénétique »
Edith Heard est directrice de l'unité mixte Génétique et biologie du développement Institut Curie/CNRS UMR 3215/unité Inserm 934 - UPMC

Science&Santé n° 11, p. 42, crédit photo : Inserm/Patrice Latron

☞ Séminaires de formation Ketty Schwartz de l'Inserm sur l'inflammation et l'auto-immunité : www.inserm.fr/associations-de-malades