

DIABÈTE DE TYPE 1 (DT1) Cette affection auto-immune est caractérisée par une insuffisance voire une absence de sécrétion d'insuline par le pancréas, qui apparaît souvent dans l'enfance.

DIABÈTE DE TYPE 2 (DT2) Caractérisé par une mauvaise utilisation de l'insuline par les cellules de l'organisme, il apparaît à l'âge adulte. Il est souvent associé à une obésité.

PANCRÉAS Glande qui sécrète des enzymes digestives et des hormones dont l'insuline hypoglycémiante et le glucagon hyperglycémiant.

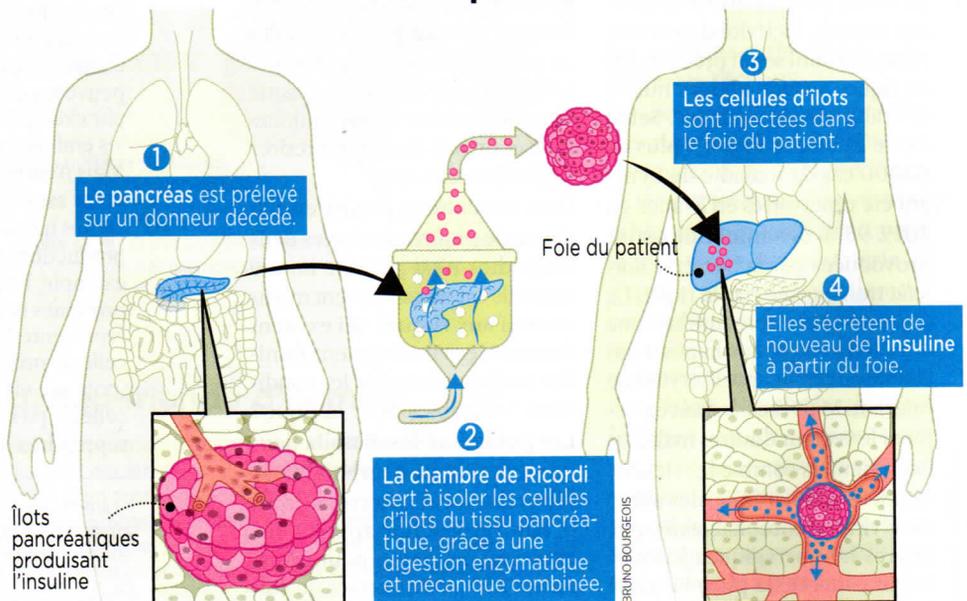
Diabète : une nouvelle thérapie pour une nouvelle vie

Grâce à la greffe d'îlots pancréatiques, désormais remboursée par l'assurance-maladie en France, les malades atteints de diabète de type 1 peuvent enfin espérer vivre normalement.

Par Sylvie Riou-Milliot

VOICI UNE BELLE MANIÈRE de fêter le centenaire de la découverte de l'insuline, en 1921 par le Canadien Frederick Banting (lire l'encadré p. 60) : les diabétiques français les plus gravement atteints vont pouvoir bénéficier d'une thérapie inédite qui leur promet une nouvelle vie (lire témoignages p. 60). Il s'agit de leur greffer des « îlots pancréatiques » (ou îlots de Langerhans), ces cellules normalement chargées de la production d'insuline dans le pancréas mais qui sont détruites chez les diabétiques du type 1 (10 % des cas, voir le lexique ci-dessus). Les tentatives pionnières de ces greffes remontent aux années 1970. Depuis le début des années 2000, elles étaient pratiquées dans le cadre de la recherche et réservées uniquement aux cas sévères de diabète de type 1, soit chez moins de 100

Comment est réalisée la transplantation





Les îlots de Langerhans (en rose) sont des cellules du pancréas qui produisent l'insuline, hormone de régulation de la glycémie. Leur destruction, par une réaction auto-immune, est à l'origine du diabète de type 1 (illustration).

patients en France. Mais la nouvelle est tombée le 5 mars : l'assurance-maladie va désormais prendre en charge leur coût. Un changement qui devrait permettre à la France de rattraper son retard. « À ce jour, l'activité reste marginale dans l'Hexagone en comparaison avec les autres pays européens », rapporte le Pr Lionel Badet, chef du service d'urologie, chirurgie de la transplantation à l'hôpital Édouard-Herriot à Lyon et président du réseau national Trepid qui regroupe depuis peu la plupart des équipes nationales impliquées dans cette approche de thérapie cellulaire.

Un rêve de diabétologue et de diabétique qui se réalise

Comment les médecins procèdent-ils ? En réalisant une manipulation astucieuse qui permet de transformer un foie en pancréas ! Mise au point dans les années 2000 selon le protocole dit d'Edmonton (Alberta, Canada), en référence à l'un des centres les plus en pointe au monde, cette approche vise à restaurer la sécrétion d'insuline. Il s'agit d'injecter directement dans la circulation veineuse du foie — l'organe cible de l'insuline qui présente l'avantage d'être fortement vascularisé — des cellules pancréatiques saines provenant d'un donneur, et capables de sécréter la précieuse hormone (voir l'infographie p. 58). En pratique, deux à trois injections d'îlots, à quelques mois d'intervalle, sont nécessaires. « C'est un peu le rêve du diabétologue et du diabétique qui se réalise », résumait lors du dernier congrès de la Société francophone du diabète, en mars, Pierre Yves Benhamou, professeur au CHU Grenoble-Alpes, l'un des chercheurs français impliqués de longue date dans cette aventure.

Rappelons que l'insuline (du latin *insula* : « île ») est la seule hor- ▶

TÉMOIGNAGES

Paroles de patients, déjà greffés ou en attente

Dorothée, 44 ans
« Pour moi ce sera une bulle d'air »



« Je suis diabétique depuis l'âge de 3 ans. Toute ma vie on m'a dit "tu verras, un jour, il y aura un traitement et tu ne te piqueras plus". Aujourd'hui, après plus de quarante ans de diabète, je me pique encore. Alors, pour les années à venir, j'aimerais pouvoir vivre normalement. Je me suis renseignée, ai obtenu les réponses à mes questions et me sens motivée. J'ai confiance dans l'équipe soignante et estime que le jeu en vaut la chandelle, même avec sa part d'inconnu. Pour moi, ça sera une bulle d'air, pour souffler enfin, un peu. »

Alain, 63 ans
« C'est une deuxième vie »



« En 1988, à 30 ans, je suis devenu très brutalement diabétique. Ma maladie a été d'emblée sévère et instable, avec de nombreuses hypoglycémies et comas malgré les pompes puis les capteurs que j'ai été parmi les premiers à tester. Avec le temps, je n'en pouvais plus, tout devenait dangereux. Pendant vingt-cinq ans, j'ai eu le sentiment d'avoir subi ma vie. Mais tout a changé en 2014 après que j'ai été greffé à Lille. Une deuxième vie a vraiment commencé pour moi. J'ai eu la chance d'être accompagné et soutenu, sept ans après je suis toujours là. »

Béatrice, 57 ans
« Je pense aux donneurs »



« Diabétique depuis l'âge de 11 ans, je me suis toujours battue pour qu'on m'admette comme malade. En 2015, je lis un article dans le journal de l'Association française des diabétiques sur ce traitement, je me suis dit que c'était ce qu'il me fallait. J'étais en bout de course, épuisée. J'ai été greffée en 2018 et suis devenue insulino-indépendante. Le parcours n'a pas été facile mais cette greffe c'est un véritable cadeau. Depuis, pas une journée ne s'écoule sans que je pense à mes donneurs, je les appelle mes petits anges. »

► mone hypoglycémiant produite par l'organisme, c'est-à-dire dont l'action est de faire baisser le taux de sucre dans le sang (glycémie), afin de le maintenir autour de 1 g par litre. Une fonction qui s'exerce en finesse puisque cette sécrétion hormonale a la particularité de

s'auto-adapter en permanence à la glycémie, qui s'élève par exemple après chaque repas, ou qui diminue après un effort physique. Les patients atteints de diabète de type 1 doivent donc régulièrement s'injecter de l'insuline par voie sous-cutanée au moyen de serin-

PHARMACOLOGIE

La mise au point d'un comprimé d'insuline : un défi difficile à relever

Nom : Insuline. Structure chimique : $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$. Depuis sa découverte en 1921 par le Canadien Frederick Banting, récompensée par le Nobel de médecine en 1923, les scientifiques rêvent de pouvoir l'administrer tout simplement par voie orale et non plus par injection sous-cutanée voire, en urgence, par intraveineuse. Hélas, impossible jusque-là, car l'insuline est détruite par les enzymes lors de son passage dans l'estomac. Néanmoins, une étude chez l'animal parue très récemment dans la revue *Chemical Science* rapporte que des chercheurs sont parvenus à protéger la précieuse hormone de l'acide gastrique en la disposant entre des nanomatériaux résistants. Tout espoir n'est peut-être pas perdu.



La découverte, en 1921, de l'insuline a valu le prix Nobel au Canadien Frederick Banting.

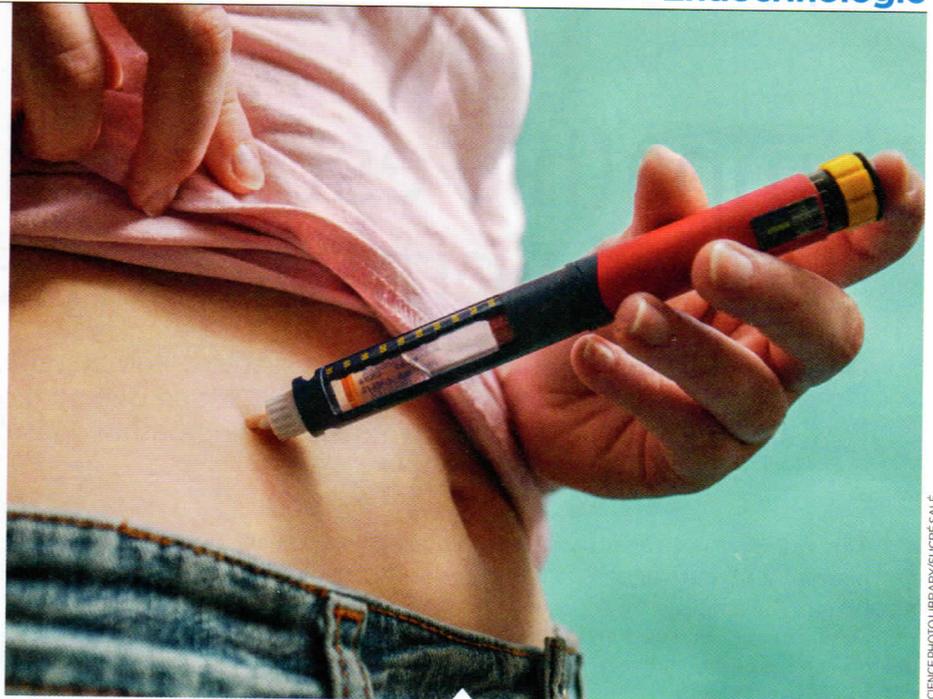
gues, de « stylos » ou de pompes qui peuvent être reliées depuis peu à des capteurs de glucose (lire l'encadré p. 61). Mais parfois, il est impossible d'équilibrer le diabète, la glycémie faisant un perpétuel yo-yo. Résultat : des malaises fréquents avec, à court terme, des risques de coma, et, à long terme, des complications nombreuses et graves (cécité, maladies cardiovasculaires, insuffisance rénale...).

25 % des patients libres de toute injection dix ans après

« Les candidats aux greffes sont toujours des patients à la qualité de vie très altérée en raison du caractère instable et sévère de leur diabète », précise la Dr Sandrine Lablanche, diabétologue au CHU Grenoble-Alpes. Qui poursuit : « Après plusieurs décennies de travaux, ce feu vert est un soulagement et une grande satisfaction. Maintenant, nous sommes prêts. Reste aux diabétologues à identifier parmi leurs patients les plus à même à bénéficier de cette approche pour les adresser aux différents centres spécialisés.* » « L'objectif est de pouvoir greffer environ 150 patients par an », assure le Pr Francois Pattou, chirurgien au CHU de Lille et l'un des pionniers de cette aventure qui a réalisé la première greffe en France en 2003. Avec son équipe, il a aussi publié en 2019 dans la revue *Diabetes Care* les premiers résultats démontrant que, dix ans après la greffe, 75 % des îlots étaient toujours fonctionnels et que 25 % des patients sont désormais totalement libres de toute injection. Mais « il n'est pas encore possible de prédire pour qui cette insulino-indépendance sera atteinte », détaille Françoise Pattou, même si de meilleurs résultats sont observés chez les plus jeunes et les femmes.

Par ailleurs, le geste n'est pas anodin et nécessite ensuite, comme dans toute greffe, la prise d'un traitement immunosup-

presseur à vie qu'il faut surveiller de près en raison de ses risques d'infections ou de cancers. De plus, de nombreuses limites freinent encore le développement de la technique : le manque de donneurs, des organes parfois trop dégradés, la nécessité d'un nombre d'îlots important (au moins 10 000 îlots par kilo de poids corporel du receveur) pour assurer une greffe fonctionnelle sur le long terme. Ce qui se traduit par la « nécessité d'avoir recours à deux à trois pancréas de donneurs pour une seule greffe », précise Lionel Bodet. Qui poursuit : « Si on veut greffer plus de patients, il va falloir plus de pancréas et il sera nécessaire que toutes les équipes de transplantateurs s'y attellent. »



L'auto-injection d'insuline par voie sous-cutanée, que les malades de diabète de type 1 doivent effectuer très régulièrement afin d'équilibrer leur glycémie (taux de sucre dans le sang), est supprimée par la greffe.

SCIENCE PHOTO LIBRARY/SUCRE SALE

DISPOSITIFS MÉDICAUX

Des capteurs permettent une délivrance automatisée d'insuline

Tout est parti d'un véritable bond technologique survenu dans les années 2000 : l'arrivée des capteurs de glucose permettant une mesure continue ambulatoire du glucose dans le sang. Appelés à tort « pancréas artificiels », ils sont toujours associés à une pompe externe à insuline et à un algorithme. Ils permettent une délivrance automatisée de l'insuline en fonction des variations de la glycémie. Selon les systèmes, l'algorithme est soit placé dans la pompe, soit dans un boîtier informatique indépendant (un smartphone) qui reçoit le signal du capteur avant de transmettre un signal

de commande à la pompe. Pour mieux accompagner les praticiens et les patients dans cette révolution technologique, la Société francophone du diabète (SFD) a publié en 2020 un document de consensus destiné aux médecins précisant les indications. Mais attention, « ces systèmes ne sont ni magiques ni totalement autonomes et nécessitent toujours l'intervention du patient au moment des repas et en cas d'activité physique », précisait, unanimes, les experts réunis lors du récent congrès de la SFD. À ce jour, les résultats des études cliniques qui rapportent une diminution

de moitié du temps passé en hypoglycémie, devront être confirmés par l'utilisation dans la vie de tous les jours. Quatre industriels, les français Diabeloop, les américains Medtronic et Tandem ainsi que le britannique Camdiab ont développé des systèmes utilisables à partir de l'âge de 6 ans et dont le remboursement par l'assurance-maladie est à l'étude. Dans tous les cas, mieux vaut être motivé, formé et pas réfractaire aux nouvelles technologies ! S'ils ne s'adressent pour l'instant qu'aux patients diabétiques de type 1, les constructeurs visent à terme aussi ceux de type 2.

Autre axe de recherche et d'amélioration, trouver d'autres cibles que le foie pour faciliter l'opération. Des essais prometteurs sont déjà en cours avec un muscle situé dans l'abdomen, l'omentum. Mais les chercheurs prévoient aussi de s'affranchir du traitement immunosuppresseur. Une start-up française, Adocia, a développé un hydrogel capable de maintenir l'activité des cellules tout en les protégeant du rejet. D'autres (Viacyte, Vertex) misent sur les cellules souches pour produire directement des cellules bêta et ont aussi lancé des études chez l'homme. Reste également à démontrer l'avantage médico-économique de la greffe. L'essai Stabilot (coordonné au CHU Grenoble Alpes par la Dr Sandrine Lablanche) doit justement comparer l'impact économique de la transplantation d'îlots avec l'approche par pompe pourvues de capteurs chez ses 30 patients. Réponse fin 2022. ■

* Grenoble, Lille, Lyon, Montpellier, Nancy, Nantes, Paris, Strasbourg, Toulouse.