

Ce bulletin vous est fourni grâce au généreux soutien de Bayer.



simplesvictoires^{MC}



Bayer HealthCare
Gestion du diabète

Dans ce numéro :

- Les progrès dans le domaine des greffes d'îlots de Langerhans
- Des médicaments contre le cancer suppriment le diabète de type 1 chez les souris
- Une nouvelle démarche potentielle pour traiter les maladies oculaires d'origine diabétique

Des nouvelles dans le milieu des greffes d'îlots de Langerhans

La greffe d'îlots de Langerhans peut constituer une possibilité thérapeutique importante pour les adultes dont le diabète de type 1 n'est pas stable, c'est-à-dire les personnes qui, malgré tous leurs efforts, présentent des fluctuations importantes et imprévisibles de leur glycémie ou qui ne sont plus en mesure de sentir une baisse dangereuse de leur glycémie. Pour ces personnes, la greffe peut constituer une solution viable.

Après avoir reçu des îlots d'un pancréas de donneur, la plupart des greffés vivent une période d'autonomie d'insuline complète. Cet avantage se dissipe au fil du temps, mais la plupart des greffés constatent une amélioration à long terme du contrôle de leur glycémie et courent considérablement moins de risque de vivre des épisodes d'hypoglycémie mettant leur vie en danger.

Le taux de succès des greffes d'îlots de Langerhans continue de s'améliorer grâce aux avancées dans les protocoles des greffes, mais malheureusement, l'intervention est très limitée par une grave pénurie d'îlots de donneurs. En ce moment, seulement une centaine de patients américains reçoivent une greffe d'îlots de Langerhans chaque année.

Pour accroître le nombre et le type de personnes susceptibles de profiter d'une greffe, les scientifiques de la FRDJ s'attardent à deux grands problèmes : augmenter l'approvisionnement d'îlots greffables et trouver de meilleurs moyens, plus sécuritaires, de prévenir le rejet d'îlots greffés. Plusieurs progrès se sont récemment produits à cet égard.

Une meilleure autonomie d'insuline, une meilleure qualité de vie

Les greffés d'îlots de Langerhans doivent continuellement prendre des immunosuppresseurs pour éviter que leur organisme rejette les nouveaux îlots, même si ces médicaments peuvent provoquer des effets secondaires et être toxiques pour les cellules bêta productrices d'insuline. Cependant, grâce à un protocole immunosuppresseur modifié, des chercheurs financés par la FRDJ de l'université du Minnesota ont accru de manière remarquable le taux de réussite des greffes. Quelque 66 % des receveurs d'îlots de Langerhans de cet établissement du Minnesota conservent une autonomie d'insuline trois ans après leur greffe. De plus, même si tous les participants à l'étude présentaient une grave inconscience à l'hypoglycémie avant la greffe, aucun n'a subi de récurrence.

L'étude est l'un des quelques rapports récents aux résultats similaires et a démontré qu'en modifiant certains aspects de la greffe, on peut en améliorer le succès. Les résultats sont publiés dans l'*American Journal of Transplantation*.

Dans une étude menée à l'université de Miami, des chercheurs ont découvert que les greffes d'îlots de Langerhans étaient fortement liées à une amélioration à long terme de la qualité de vie des patients. C'est particulièrement important puisque les patients doivent prendre de puissants immunosuppresseurs jusqu'à la fin de leurs jours. Dans cette situation, les bienfaits de l'intervention doivent dépasser énormément les risques de médicaments aux importants effets secondaires. Les résultats de cette étude financée par la FRDJ ont paru dans le journal *Transplantation*.

Fait saillant :

Ces études font ressortir les bienfaits des greffes d'îlots de Langerhans comme possibilité de traitement pour certaines personnes atteintes de diabète de type 1. Par conséquent, elles soulignent l'importance de poursuivre les recherches sur les problèmes qui préviennent un plus vaste recours à l'intervention.

La greffe rétablit la sensibilisation à l'hypoglycémie

Des chercheurs financés par la FRDJ du *Diabetes Research Institute* de Miami ont démontré que la greffe d'îlots de Langerhans peut rétablir la sensibilisation à l'hypoglycémie chez la plupart des donneurs, que la greffe contribue ou non à bien réduire les besoins en insuline du patient.

Dans une étude auprès de 31 personnes atteintes du diabète de type 1, le taux d'hypoglycémie était près de quatre fois moins élevé après la greffe. D'après l'échelle d'évaluation des chercheurs, les patients qui ne faisaient pas d'hypoglycémie obtenaient un résultat de « zéro », tandis que ceux qui étaient inconscients de leur hypoglycémie obtenaient un résultat de « quatre » ou plus. Avant la greffe, les personnes à l'étude obtenaient un résultat moyen de 5,29, indicateur d'un problème évident d'hypoglycémie. Après la greffe, le résultat du groupe a chuté à 1,35.

De façon frappante, cette amélioration s'est vérifiée chez tous les patients, c'est-à-dire non seulement chez ceux qui ne prenaient plus d'insuline, mais également chez ceux qui ont dû recommencer à prendre de l'insuline ou qui n'avaient jamais pu arrêter d'en prendre après la greffe. Les résultats de l'étude, financée par la FRDJ, sont publiés dans *Diabetes Care*.

Fait saillant :

Une nouvelle étude confirme d'un point de vue statistique que la greffe d'îlots de Langerhans rétablit souvent la sensibilisation à l'hypoglycémie, même si l'autonomie d'insuline à long terme n'est pas maintenue après la greffe.

Des greffes de donneurs dont la glycémie est supérieure à la normale peuvent être positives

Des chercheurs du programme clinique de greffes d'îlots de Langerhans de l'université de l'Alberta à Edmonton ont révélé que les greffes d'îlots au moyen de cellules de donneurs dont la glycémie était élevée sont tout de même bénéfiques pour les greffés.

Dans les cas cités, les îlots ont été isolés de donneurs dont le taux d'A1c était légèrement élevé, soit 6,3 % et 7,9 %. (Le seuil d'acceptation de pancréas de donneurs varie selon les centres, mais en général, il est plus faible que ces valeurs.) Même si on a isolé moins de cellules bêta du donneur ayant un taux d'A1c plus élevé, les deux greffes ont été bénéfiques pour les receveurs. En effet, le greffé qui a reçu des îlots du donneur ayant le taux d'A1c le plus faible n'a plus besoin d'insuline depuis quatre ans. Celui qui a reçu les îlots au taux d'A1c plus élevé a pu réduire ses besoins en insuline de 56 %. On trouve les résultats de l'étude, financée partiellement par la FRDJ, dans le journal *Transplantation*.

Fait saillant :

Selon les données préliminaires, on pourrait élargir les critères de sélection de pancréas de donneurs pour inclure des donneurs dont le taux d'A1c est légèrement élevé, ce qui pourrait accroître de manière mesurable l'approvisionnement en îlots de Langerhans pouvant être greffés.

L'efficacité de l'encapsulation des îlots de Langerhans est démontrée

Des chercheurs ont utilisé une nouvelle technique d'encapsulation pour réussir à greffer des îlots de Langerhans

sans avoir à utiliser de puissants immunosuppresseurs après l'intervention. La technique, évaluée dans des modèles animaux, fait appel à une capsule à membrane qui protégeait les îlots de Langerhans greffés contre les attaques du système immunitaire tout en permettant aux nouvelles cellules bêta de rétablir une glycémie normale. La FRDJ a financé partiellement l'étude, qui a eu lieu à l'université Vanderbilt de Nashville, au Tennessee, et dont les résultats ont été publiés dans le journal *Transplantation*.

Fait saillant :

L'étude donne l'espoir que cette nouvelle technique d'encapsulation réussisse chez les personnes atteintes du diabète de type 1.

Un nouveau foyer potentiel pour implanter des îlots de Langerhans

Les îlots greffés sont actuellement infusés directement dans la veine portale du foie, mais selon les recherches, il ne s'agit pas là du foyer idéal pour la greffe. Dans des essais effectués sur des animaux, des scientifiques du *Diabetes Research Institute* de Miami ont démontré que le pli épiploïque, un repli de tissu situé dans la cavité abdominale, constitue un foyer prometteur pour la greffe.

Les îlots de Langerhans étaient implantés dans un échafaudage synthétique et biodégradable. Il leur fallait plus de temps pour se greffer que les îlots implantés dans le foie, mais ils finissaient pas assurer la même fonction. La greffe d'îlots à ce nouveau foyer d'implantation a réduit les besoins en insuline de 66 % à 92 %, de même que les taux d'A1c. Les résultats de l'étude, financée par la FRDJ, sont publiés dans l'*American Journal of Transplantation*.

Fait saillant :

La recherche confirme la possibilité de greffer des îlots de Langerhans dans d'autres foyers importants.

Des médicaments contre le cancer suppriment le diabète chez les souris

Des chercheurs financés par la FRDJ de l'université de la Californie à San Francisco (UCSF) ont établi que deux médicaments utilisés couramment contre le cancer peuvent bloquer et supprimer le diabète de type 1 chez les souris. L'étude, publiée dans les *Proceedings of the National Academy of Sciences*, était dirigée par Jeffrey Bluestone, Ph. D., directeur du centre du diabète de l'UCSF et expert dans le domaine de l'auto-immunité.

Les médicaments, commercialisés sous le nom de Gleevec et Sutent, ont empêché les souris de développer le diabète de type 1 et assuré une rémission chez 80 % des souris déjà diabétiques. Les deux médicaments fonctionnent en bloquant un type d'enzyme qui déclenche la croissance et la division cellulaires et participe activement à l'inflammation.

Selon les chercheurs, l'un des résultats les plus prometteurs provient du fait que le Gleevec assure une rémission soutenue chez la plupart des souris, bien après la fin du traitement.

L'étude a été menée dans le cadre du réseau d'immunotolérance, un consortium de recherche international financé par la FRDJI. La FRDJI continuera de suivre les progrès réalisés dans ce domaine et d'explorer le potentiel de transférer ces résultats en traitements.

Fait saillant :

D'après Teodora Staeva, Ph. D., directrice de la planification stratégique du programme d'auto-immunité de la FRDJI, ces constatations laissent supposer que certains médicaments utiles contre le cancer pourraient représenter une importante démarche thérapeutique pour les personnes atteintes de diabète de type 1 nouvellement diagnostiquées.

Un nouveau traitement potentiel contre la rétinopathie

Comme on pouvait le lire dans le journal *Hypertension*, des chercheurs financés par la FRDJI du *Joslin Diabetes Centre* de Boston, en collaboration avec ActiveSite Pharmaceuticals, Inc., dont le siège social se trouve à San Francisco, ont repéré une nouvelle démarche prometteuse pour traiter la rétinopathie diabétique.

Dans une étude menée sur des rats, les scientifiques ont pu empêcher les fuites des vaisseaux sanguins de la rétine, qui représentent une cause importante de rétinopathie, en inhibant l'action d'une enzyme précise. (L'inhibiteur utilisé est mis au point par ActiveSite Pharmaceuticals.) Edward Feener, Ph. D., chercheur dans le domaine de la biologie des cellules vasculaires du *Joslin Diabetes Centre* et professeur agrégé de médecine à la faculté de médecine de Harvard, dirigeait les recherches.

La rétinopathie diabétique est la principale complication du diabète. C'est également la plus grave, cette maladie évolutive endommage les tissus situés dans le fond de l'œil, provoquant ainsi une enflure de la rétine de même que la destruction et les fuites des petits vaisseaux sanguins de la rétine. Elle finit par provoquer des troubles de la vision, et dans sa forme la plus avancée, elle peut provoquer une perte visuelle modérée à grave et la cécité.

« Cette étude est une étape pivot pour comprendre l'importance des inhibiteurs enzymatiques dans les maladies oculaires et la possibilité qu'ils favorisent un traitement sécuritaire et efficace de la rétinopathie diabétique, affirme Barbara Araneo, directrice de

la recherche sur les complications à la FRDJI. Il faudra mener d'autres études pour déterminer le potentiel thérapeutique du composé d'ActiveSite, mais la recherche souligne la pertinence potentielle de ce traitement dans les maladies microvasculaires d'origine diabétique. »

Pour bloquer l'action de l'enzyme ciblée (la kallibréine), les chercheurs ont administré l'inhibiteur à des rats atteints d'hypertension, un facteur de risque connu de rétinopathie. Ils ont découvert que l'inhibiteur peut réduire les fuites des vaisseaux sanguins de la rétine à hauteur de jusqu'à 70 %, un résultat extrêmement favorable. Le traitement abaisse également l'hypertension des animaux, un autre facteur contribuant aux maladies oculaires d'origine diabétique.

Dans une recherche précédente menée au *Joslin Diabetes Centre*, le docteur Feener et son équipe avaient établi que l'inhibiteur enzymatique constituait une cible thérapeutique potentielle pour les personnes atteintes de rétinopathie diabétique. Ces récentes observations ajoutent une pièce au casse-tête.

« Cette étude récente ouvre la voie à de nouvelles possibilités de réduire les fuites des vaisseaux sanguins, explique le docteur Feener. Les résultats sont encourageants, mais il faudra d'autres travaux pour comprendre le rôle de la kallibréine dans d'autres fonctions de la rétine et d'autres complications du diabète qui peuvent se produire conjointement avec la rétinopathie diabétique. »

Tamie Chilcote, Ph. D., vice-présidente de la division des découvertes d'ActiveSite Pharmaceuticals, corrobore ces constatations : « Nous avons hâte de mener d'autres études en collaboration avec le docteur Feener pour mieux établir le potentiel thérapeutique de ce composé et d'autres inhibiteurs plasmatiques de la kallibréine dans le traitement de la rétinopathie. » La FRDJI surveille activement cette recherche importante afin d'en garantir la progression et de contribuer à repérer toute possibilité d'accélérer ces succès initiaux. La priorité consiste à mener des expériences similaires sur des souris, le modèle de diabète de type 1 le plus semblable aux humains. ■

Fait saillant :

Cette recherche précise davantage que la kallibréine joue un rôle important dans l'apparition de la rétinopathie diabétique et démontre qu'en bloquant l'activité, on pourrait prévenir ou traiter la rétinopathie chez les personnes atteintes du diabète.



ENSEMBLE, NOUS POUVONS
maîtriser le diabète
simplesvictoires™

 Bayer HealthCare
Diabetes Care