

« Les vaisseaux des îlots de Langerhans dans le diabète de type 2 ».

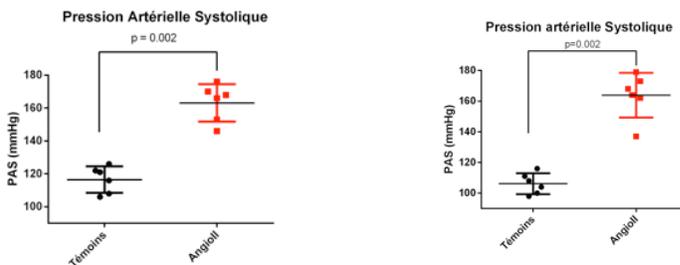
Etat des lieux et projets

Le travail de recherche sur les vaisseaux des îlots de Langerhans dans le diabète de type 2 a débuté en janvier 2016 ; il est conduit par le Dr Laure Alexandre, interne sous la direction du Pr Etienne Larger et du Dr Raphael Scharfmann, avec l'aide du Dr Latif Rachdi. Il a fait l'objet du travail expérimental de Master 2 de Laure Alexandre, qui le poursuivra à partir de l'automne 2017 dans le contexte d'une thèse d'université qu'elle effectuera dans le même laboratoire sur la même thématique.

Le premier temps du travail a été la mise en place d'un modèle de lésions vasculaire chronique, et pour des raisons de simplicité, le premier modèle étudié a été la perfusion chronique d'angiotensine 2.

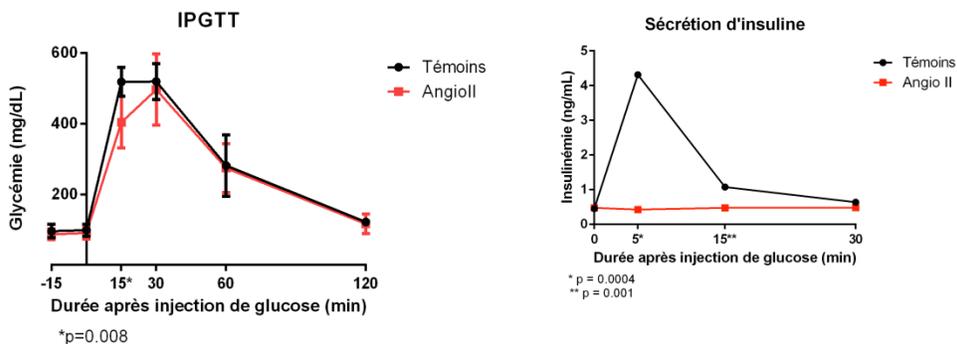
Des souris ont été traitées pendant 2 ou 4 semaines par une perfusion chronique d'angiotensine 2 ou par une solution contrôle, administrés au moyen d'une minipompe Alzet.

La figure montre les pressions artérielles des souris traitées et contrôles à deux et à 4 semaines



Après 4 semaines de traitement l'aspect macroscopique et le poids du cœur, des reins et du pancréas apparaissait normal. (Ces organes ont été prélevés en vue d'une quantification de la densité vasculaire, qui reste à faire).

La figure montre les tests de tolérance au glucose à 4 semaines de traitement des animaux contrôles et traités (figure de gauche) et la sécrétion d'insuline (pic précoce) des mêmes animaux (figure de droite)



Ainsi l'hypertension artérielle induite par la perfusion d'insuline a altéré la sécrétion d'insuline sans dégrader la tolérance au glucose ni la sensibilité à l'insuline (test de tolérance à l'insuline). La quantification de la masse Bêta du pancréas n'a pas montré de différence entre les animaux traités et les animaux contrôles. La quantification des vaisseaux de moyen calibre après coloration des cellules musculaires lisses par l'actine n'a pas montré d'anomalie de la lumière ni de la paroi des artérioles. La quantification des capillaires intransulaires est en cours, après la mise au point d'une méthode de quantification des vaisseaux intra-insulaires : cette partie expérimentale s'est avérée délicate car les protocoles de marquage des cellules endothéliales utilisés dans la littérature n'ont pas donné des résultats crédibles et reproductibles. Par une collaboration avec le laboratoire de B Carlsson (Uppsala) puis avec le laboratoire de H Heimberg (Bruxelles) deux protocoles de marquage ont pu donner des marquages satisfaisants.

Cependant ce modèle nous a montré ses limites, en particulier par l'absence d'anomalie structurelles des îlots. La suite du projet s'oriente donc vers :

- 1/ l'étude de temps plus long d'hypertension artérielle par la perfusion d'angiotensine 2
- 2/ l'étude de modèles d'ischémie chronique, par ligature des artères pancréatiques, un protocole expérimental qui sera établi avec le Dr C Capito, Chirurgien pancréatique dans un hôpital d'enfant (Necker, Paris)
- 3/ Par l'étude de modèles d'hypoxie chronique chez l'animal entier (collaboration avec le Pr C Planès).
- 4/ Par l'étude de modèles d'athérosclérose (souris ApoE KO), en collaboration avec l'équipe d'A Tedgui et Z Mallat (HEGP, Paris).