

Le **Pr Laurence Kessler**, endocrinologue et diabétologue aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, est en charge de l'organisation de l'activité de transplantation d'îlots pancréatiques aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, centre référent pour la région Grand Est ; elle est également responsable du groupe de recherche « Dysfonctionnement d'organes et transplantation » au sein de l'unité INSERM UMR 1260 de l'Université de Strasbourg.

© REA_Jérémy Baumer

Les greffes d'îlots pancréatiques, forces et faiblesses

On connaît tout l'intérêt des greffes d'îlots sur le contrôle glycémique des patients atteints de diabète de type 1 (DT1). Reste à provisionner le stock d'îlots au-delà des dons d'organes et à s'affranchir des traitements immunosuppresseurs. Rapport d'étapes.

Dr Brigitte Blond



© REA_Jérémy Baumert

▲ Analyse au microscope de la viabilité des îlots pancréatiques humains par Amira Saidi, Doctorante à l'Inserm UMR 1260.

Les îlots isolés sont injectés soit par voie chirurgicale soit sous anesthésie locale par radiologie interventionnelle (sans incision donc) via un cathéter mis en place directement dans la veine porte (du foie). « *La seconde voie est celle qui est la plus empruntée en France* », observe-t-elle. Les îlots rejoignent ainsi le tissu hépatique pour s'y incorporer et sécréter de l'insuline, in situ, qui se distribuera dans les organes cibles, tissu adipeux, muscle, etc., en fonction des besoins.

Comme pour toute greffe, un traitement antirejet, immunosuppresseur (IS), doit être administré en deux étapes. La première, à la phase d'induction, c'est-à-dire d'injection des îlots, comporte des médicaments qui réduisent le nombre ou la fonction des lymphocytes T*. À la phase d'entretien, on recourt à d'autres molécules qui modulent elles aussi les défenses immunitaires : un traitement qui se poursuit la vie des greffons durant. Les patients reçoivent également des

82

greffes d'îlots ont été réalisées chez 34 patients en France du 1^{er} janvier 2024 au 1^{er} avril 2025 ; 90 patients sont en liste d'attente.

Rencontre

► traitements anti-inflammatoires (des anti-cytokiniques*), la greffe dans le foie produisant une réaction inflammatoire très intense. Pour que la veine porte (la voie d'abord) ne s'obstrue pas, des anticoagulants sont donnés seulement au moment de l'intervention. Et enfin, après la greffe, de l'insuline est donnée pendant quelques semaines, le temps que les îlots s'incorporent dans le foie.

Îlots réservés

Ces greffes sont indiquées (et remboursées depuis 2020) pour des patients sélectionnés, vivant avec un diabète de type 1 toujours à haute variabilité glycémique : des patients qui malgré un traitement optimal de leur diabète (multi-injections/capteur/pompe) présentent des glycémies extrêmement variables et surtout des hypoglycémies sévères (nécessitant l'intervention d'un tiers pour le resucrage) ; ou un diabète non contrôlé à l'origine d'une altération majeure de la qualité de vie.

Autre situation où la greffe peut être envisagée : quand un patient vivant

avec un diabète de type 1 souffre d'une insuffisance rénale terminale qui oblige à une greffe de rein simultanée. Ou quand le patient vivant avec un diabète de type 1 déjà greffé d'un rein doit avoir un contrôle optimal de sa glycémie pour préserver le greffon rénal. Après validation de l'indication par un diabétologue, il intègre la liste d'attente du registre CRISTAL de l'Agence de la Biomédecine. Toutefois, il y a deux contre-indications : des antécédents de cancer d'une part, en raison du risque de réactivation avec les traitements immunosuppresseurs (à discuter en fonction du type de cancer et de son ancienneté), et une maladie du foie d'autre part (cirrhose, hépatite auto-immune notamment). Le poids également peut être un facteur limitant dans la mesure où l'on doit ►

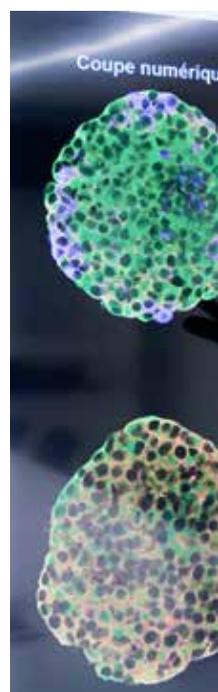
► Mise à jour de la liste des patients en attente de greffe d'îlots pancréatiques par Matthieu Heid, infirmier de coordination de greffe d'îlots.

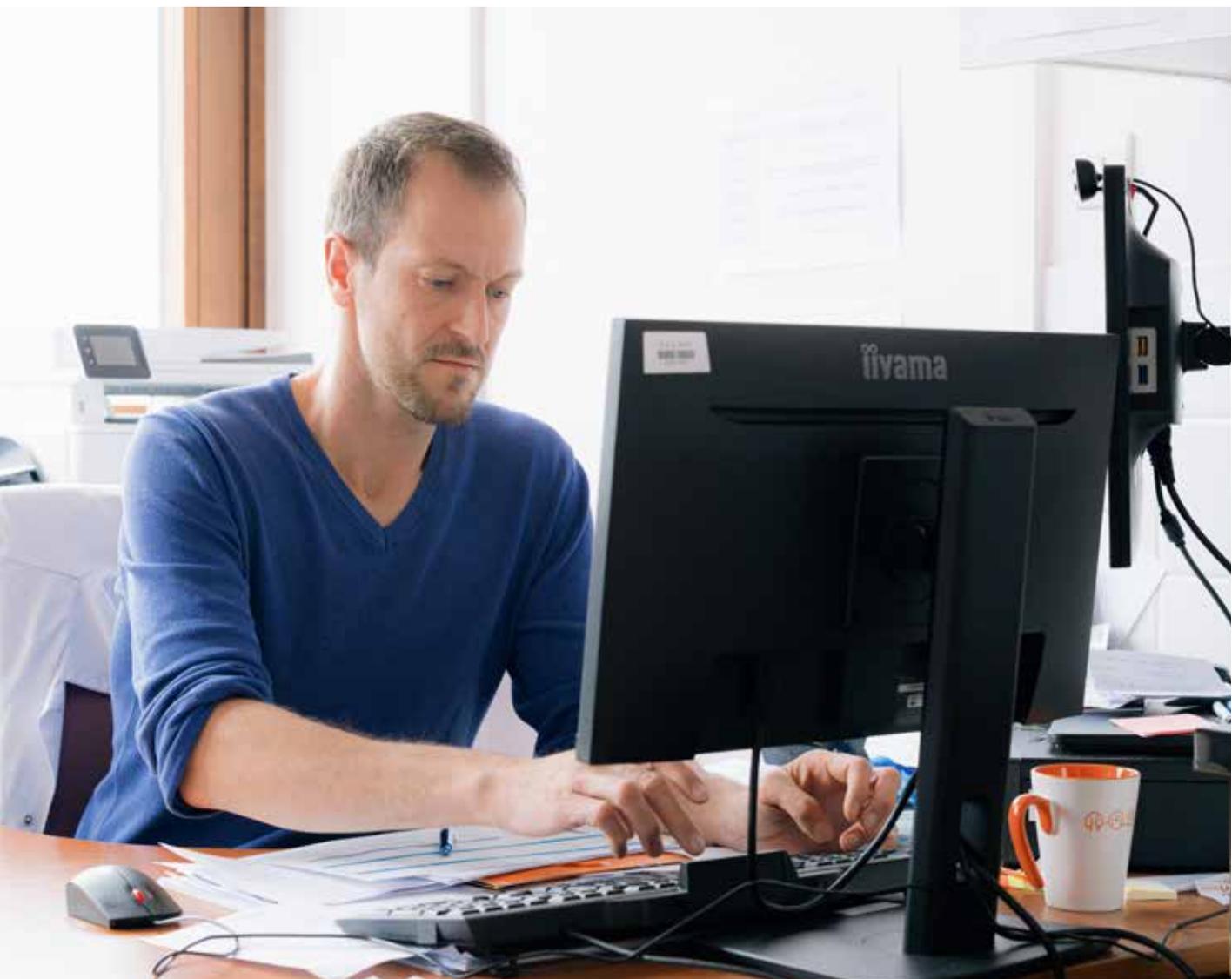


◀ Préparation des tubes par Leila Bounyar, technicienne de recherche clinique au service d'endocrinologie, diabète et nutrition, en vue de prélèvement sanguin chez un patient participant à l'étude de greffe de cellules souches embryonnaires humaines.

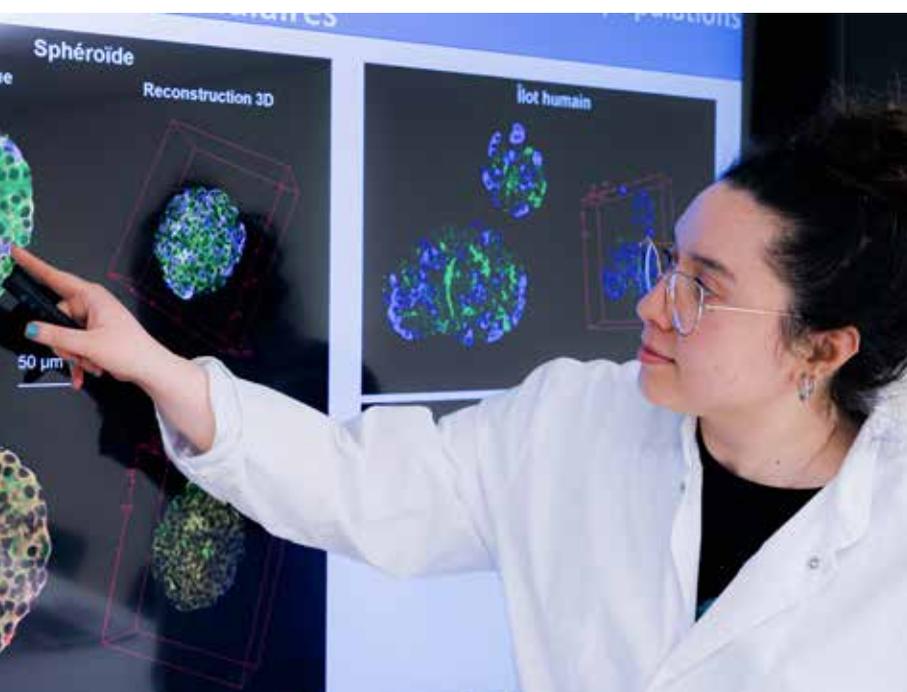


► Reconstitution 3D de sphéroïdes d'îlots composés de cellules à insuline et de cellules endothéliales. Travaux de Thèse de Science d'Amira Saidi.





© REA_Jérémy Baumert



© REA_Jérémy Baumert

Parcours d'îlots

Le pancréas et ses îlots sont prélevés au moment du don d'organes par une personne en état de mort encéphalique. Parce que fragile (il souffre rapidement du manque d'irrigation sanguine), le pancréas est aussitôt traité par digestion enzymatique dans un centre dédié pour isoler ses 200 à 400 000 îlots alors mis en culture en attendant le moment de la greffe, dans un délai d'au plus 2 à 3 jours.

► injecter 10 à 11 000 îlots par kg du receveur..., en deux et alors parfois en trois infusions. Or les îlots pancréatiques ne sont disponibles qu'au fur et à mesure et l'attente entre deux infusions peut se prolonger.

Qualité de vie en hausse

« L'objectif de la greffe n'est pas l'insulino-indépendance, insiste le Pr Kessler, mais la restauration d'un équilibre glycémique optimal, sans hypoglycémies sévères et la protection d'un éventuel greffon rénal. »

Un certain nombre de patients pourront même arrêter l'insuline. Et c'est effectivement le cas pour 95 % des personnes greffées qui, à un an de recul, ont un greffon fonctionnel (diabète équilibré, hémoglobine glyquée à moins de 6 %, sans hypoglycémies). 60 % n'ont plus besoin d'insuline et le diabète des autres requiert moins de 10 unités d'insuline par jour. À 5 ans, 75 % ont un greffon fonctionnel et 30 % sont insulino-indépendants ; à 10 ans, respectivement 60 % et 20 %.

La qualité de vie est améliorée pour tous, insulino-dépendants ou pas, dans la mesure où ils n'ont plus de hautes variations glycémiques et surtout d'hypoglycémies.

Où sont les Centres ?

Les îlots sont préparés dans des centres dédiés, producteurs d'îlots, à Lille, Paris Saint-Louis, Montpellier et un laboratoire à Genève ; Strasbourg et Lyon dans quelque temps. Les centres de greffes sont à Lille, Paris, Strasbourg, Lyon, Grenoble, Montpellier et Toulouse, bientôt Nantes et Poitiers.

Après 10 ans de greffe, la survie des personnes greffées d'îlots est augmentée par rapport à des patients sous traitement insulinaire exclusif, que ces personnes aient bénéficié d'une greffe d'îlots pour haute variabilité glycémique ou pour protéger le greffon rénal. Quant au risque de survenue de cancer, il est équivalent, greffe (et traitement immunosuppresseur combinés) ou pas, un patient vivant avec un diabète de type 1 déséquilibré générant un léger sursurrisque, du même ordre que celui rapporté avec les immunosuppresseurs (IS).

Stocks d'îlots

Le nombre d'organes disponibles et les traitements IS sont les deux principaux freins à la greffe d'îlots.

Pour accroître le recueil d'îlots/pallier le déficit d'îlots, une première piste serait les cellules souches embryonnaires humaines (des blastocytes) que l'on transforme en culture en cellules insulinosécrétrices. « Cette lignée de cellules humaines (du groupe A) a été testée avec des

« La qualité de vie est améliorée pour tous, insulino-dépendants ou pas, dans la mesure où ils n'ont plus de hautes variations glycémiques et surtout d'hypoglycémies. »

résultats hautement positifs sur 12 patients dans une étude multicentrique internationale à laquelle participent en France les CHU de Lille et Strasbourg, rapporte le Pr Kessler : 95 % sont à l'objectif glycémique. » Autre alternative aux prélèvements d'îlots, les cellules pluripotentes indifférenciées que l'on obtient à partir des cellules adipeuses (les adipocytes) et que l'on transforme en cellules β avant de les réinjecter. En utilisant les propres



Peut-on greffer à nouveau ?

Lorsque le greffon devient peu ou pas fonctionnel après plusieurs années, d'autres infusions d'îlots sont-elles envisageables ? Faute de recul suffisant, les études ne permettent pas de le dire aujourd'hui.



© REA_Jérémy Baumer

▲ Une partie de l'équipe médicale et paramédicale du Service d'endocrinologie, diabète et nutrition, impliquée dans le suivi des patients diabétiques greffés d'îlots pancréatiques. De gauche à droite : Leila Bounyar, Ilram Bousskhaf, Valérie Malcousu, Fares Bahloul, Laurence Kessler, Lena Baillet, Anne Cayrel, Angélique Squillaci, Tatiana Botokou, Matthieu Heid, Élisabeth Wintz, Luc Rakotoarisoa.

cellules du patient, on pourrait faire l'économie des traitements IS. « *Le diabète de type 1 étant une maladie auto-immune, le risque cependant est de réactiver cette auto-immunité vis-à-vis des cellules réinjectées, à surveiller par un dosage des auto-anticorps* », prévient-elle.

Dernière voie de recherche, pour éviter les traitements immunosuppresseurs : une technique de manipulation génétique utilisant des « ciseaux moléculaires » pour supprimer les gènes exprimant à la surface des cellules les antigènes HLA impliqués dans le rejet. « *Nous sommes ici au début de l'histoire, tempère-t-elle, avec des avancées suffisamment notables chez le primate pour tenter la technique chez l'Homme.* » ●

Lexique*

Cytokines

protéines solubles jouant un rôle central dans les défenses immunitaires de l'organisme en réponse à un signal de danger.

Lymphocytes T

cellules responsables du rejet

Cellule pluripotente

qualifie une cellule ayant la possibilité de donner naissance à tous les types de cellules formant le corps humain.

Que retenir

● L'objectif premier de la greffe d'îlots pancréatiques n'est pas l'insulino-indépendance, mais un équilibre glycémique optimal, sans hypoglycémies sévères.

● L'intervention est donc proposée à des patients vivant avec un diabète de type 1 à haute variabilité glycémique et présentant des hypoglycémies sévères, ou à des patients qui requièrent une greffe rénale simultanée, ou dont le greffon rénal oblige à un strict contrôle glycémique.

● Les résultats à 1, 5 et 10 ans soulignent l'efficacité des greffes d'îlots.

● Un des principaux freins (avec le traitement antirejet) est le stock limité d'îlots. Les cellules souches embryonnaires humaines ou les cellules indifférenciées obtenues à partir du tissu adipeux sont de prometteuses pistes de recherche, aujourd'hui en cours d'évaluation chez les patients vivant avec un diabète de type 1 dans le cadre d'essais cliniques.