

# Transplantation d'îlots de Langerhans : Genève et le réseau GRAGIL

La restauration de la fonction  $\beta$ -cellulaire pancréatique est un objectif-clé pour obtenir une véritable guérison du diabète sucré de type 1 (DT1). Bien qu'encore réservée à une minorité de patients, l'allogreffe d'îlots de Langerhans représente une alternative de choix car elle est peu invasive et améliore le contrôle glycémique.

L'isolement d'îlots de Langerhans à partir de pancréas de donneur multi-organes en mort cérébrale nécessite un laboratoire spécialement dédié à la procédure et respectant les conditions de "Bonnes Pratiques de Fabrication". Techniquement, la procédure d'isolement débute par une phase de digestion enzymatique et mécanique qui permet de fractionner le pancréas en petits "morceaux" allant de quelques dizaines à quelques centaines de micromètres de diamètre. Le produit de digestion est ensuite purifié par centrifugation sur gradient de densité permettant de séparer les îlots du tissu non désiré (tissu exocrine). Bien que de nouveaux sites d'implantation soient explorés/à l'étude, le foie reste encore, à ce jour, le site privilégié pour la greffe d'îlots. En général, deux à trois préparations d'îlots (provenant de donneurs différents) sont nécessaires pour compléter une greffe.

Selon le dernier rapport du "Collaborative Islet Transplant Registry" (CITR, <http://www.citregistry.org/>, rapport 2010), entre 1999 et 2009, plus de 600 patients porteurs d'un DT1 ont reçu 1 072 infusions d'îlots allogéniques, dans plus de 35 centres. Parmi tous les patients, 17 % étaient porteurs d'une greffe rénale. À 6 mois de la dernière infusion d'îlots, 65 à 100 % des patients étaient insulino-indépendants et ce taux variait de 50 à 70 % à 3 ans, selon les centres. L'Amérique du Nord représente la plus grande densité de laboratoires permettant la préparation d'îlots de Langerhans. L'Europe, quant à elle, accueille un peu moins de 10 centres. Le laboratoire d'isolement et Transplantation Cellulaire des Hôpitaux Universitaires de Genève représente un des centres pionniers dans le domaine de la transplantation d'îlots, en Europe.



Mathieu Armanet.

La première greffe genevoise d'îlots de Langerhans a été réalisée en 1992. Cinq ans plus tard naissait le réseau GRAGIL (Groupe Rhin-Rhône-Alpes-Genève pour la transplantation des îlots de Langerhans) regroupant deux centres hospitaliers français (Grenoble et Lyon) et les Hôpitaux Universitaires de Genève, fonctionnant comme structure centralisée pour la production des îlots. Il s'agissait de la première expérience de programme de transplantation d'îlots en réseau. Rapidement, le réseau s'est élargi aux centres de Strasbourg, Besançon, Nancy, Montpellier et Clermont-Ferrand. Depuis 2009, le laboratoire de thérapie cellulaire de Grenoble (EFS-Saint-Imier) a été agréé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament comme centre d'isolement d'îlots. Il est ainsi venu renforcer la capacité de production insulaire du réseau, démontrant un réel intérêt pour la greffe d'îlots et une montée en puissance de l'activité du réseau. Ce modèle de coopération multicentrique a suscité une certaine émulation, notamment en inspirant le réseau nordique de transplantation

d'îlots réunissant tous les pays scandinaves, et centralisé à Uppsala, en Suède.

**Ceci démontre bien que la greffe d'îlots est capable de restaurer complètement la fonction  $\beta$ -cellulaire pancréatique.**

À ce jour, plus de 850 procédures d'isolement ont été réalisées à Genève. Entre 20 et 30 % de ces préparations d'îlots ont permis de greffer plus de 130 patients, dans le cadre d'essais cliniques. De par leur activité, Genève et le réseau GRAGIL se placent au deuxième rang mondial en termes d'activité de transplantation d'îlots. Une récente étude du groupe GRAGIL sur

les greffes d'îlots après reins montre une insulino-indépendance de 75 % et de 56 % un an et trois ans après la greffe, respectivement. (Toso et al., AJT, 2006). Une patiente DT1 greffée à Genève est restée plus de 12 ans complètement insulino-indépendante, faisant de cette patiente le cas d'insulino-indépendance le plus long jamais enregistré (Berney et al., AJT, 2009). Ceci démontre bien que la greffe d'îlots est capable de restaurer complètement la fonction  $\beta$ -cellulaire pancréatique. Cette modalité thérapeutique représente certainement une solution potentielle d'avenir pour le traitement du DT1.

**Mathieu Armanet**

Références:  
Berney T, Ferrari-Lacraz S, Bühler L, Oberholzer J, Marangon N, Philippe J, Villard J, Morel P. Long-term insulin-independence after allogeneic islet transplantation for type 1 diabetes: over the 10-year mark. *Am J Transplant*. 2009; 9: 419-23.  
Toso C, Baertschiger R, Morel P, Bosco D, Armanet M, Wojtuszczyzn A, Badet L, Philippe J, Becker CD, Hadaya K, Majno P, Bühler L, Berney T; GRAGIL group. Sequential kidney/islet transplantation: Efficacy and safety assessment of a steroid-free immunosuppression protocol. *Am J Transplant* 2006; 6: 1049.

**Mathieu Armanet :**

- nationalité suisse,
- toute ma carrière universitaire réalisée à Genève, Suisse.
- Thèse de doctorat en sciences (biologie) réalisée dans le Laboratoire d'isolement et Transplantation Cellulaire des Hôpitaux universitaires de Genève (directeur Pr. Thierry Berney)...un des centres pionniers dans la procédure d'isolement en Europe.
- Par la suite, intégration dans l'équipe du Pr Pierre Cattan pour diriger les procédures d'isolement d'îlots et encadrer des projets de recherche (Hôpital Saint-Louis - Laboratoire de Thérapie Cellulaire, Paris).

**Depuis 2009 le laboratoire de thérapie cellulaire de Grenoble (EFS-Saint-Imier) a été agréé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament comme centre d'isolement d'îlots.**