



5.3

## Le diabète insulino-dépendant : la transplantation d'îlots de Langerhans

Le diabète insulino-dépendant est un problème majeur de santé publique entraînant des complications dégénératives invalidantes cardio-vasculaires, rénales et oculaires. On estime actuellement à 250 000 le nombre de patients diabétiques insulino-dépendants en France. La recherche thérapeutique dans ce domaine a pour objectif de prévenir les complications chroniques et invalidantes de la maladie, au prix d'un traitement offrant des contraintes quotidiennes minimales, une sécurité maximale et une qualité de vie optimale. On sait, grâce aux données du « Diabetes Control and Complication Trial » (DCCT) que cet objectif n'est atteint que grâce à l'obtention d'un contrôle glycémique parfait, le plus tôt possible dans l'histoire de la maladie.

L'insulinothérapie même intensive ne permet pas d'obtenir cet équilibre. Il s'agit d'un traitement contraignant, difficile à suivre pour de nombreux patients et qui s'accompagne d'une augmentation de la fréquence des accidents hypoglycémiques sévères. Ce traitement permet au mieux d'obtenir un ralentissement de l'apparition des complications dégénératives du diabète.

La transplantation pancréatique était jusqu'à un passé récent le seul traitement en mesure de rétablir un équilibre glycémique normal. Une régression significative de la néphropathie, de la neuropathie et de la microangiopathie a été rapportée après transplantation. Le résultat le plus marquant est l'amélioration de la qualité de vie des patients greffés. A la fin de l'année 2003, environ 20 000 patients diabétiques de type 1 avaient reçu une greffe de pancréas dans le monde. La survie des patients est de 98% à 1 an. Celle de la greffe est respectivement de 89%, 88% et 66% à 1 an pour les transplantations rein-pancréas simultanées, pancréas après rein et pancréas seul. Après 5 ans, environ 50% des patients restent insulino-indépendants. Malgré ses bons résultats, la transplantation pancréatique n'est pas devenue le traitement de choix du diabète de type 1, principalement en raison de la lourdeur et de la morbidité du geste opératoire qui

limitent ses indications chez les malades fragiles. La perte du greffon par complication technique est d'environ 10%.

Depuis plusieurs années il existe une autre alternative thérapeutique à l'insulinothérapie : la transplantation d'îlots de Langerhans, qui consiste à ne transplanter que les « cellules utiles » après les avoir isolées du pancréas. Cette procédure a des avantages séduisants. A la différence de la transplantation pancréatique, le geste opératoire est simple et sa morbidité est faible. Dans un avenir proche, la greffe sera susceptible d'être modifiée avant la transplantation par thérapie génique ou d'être immuno-protégée, ce qui permettrait de ne pas avoir recours à un traitement immunosuppresseur. L'avènement de cette procédure, par la diminution des risques qu'elle apporte, permettrait de voir s'accroître le nombre des candidats à la transplantation. Sa validité conceptuelle et son efficacité potentielle sont démontrées chez l'homme.

Le principal bénéfice attendu de la transplantation d'îlots de Langerhans est l'obtention d'une insulino-indépendance ce qui sous-entend la disparition des contraintes et des épisodes hypoglycémiques liés à l'insulinothérapie et à moyen terme la prévention ou la régression de certaines complications dégénératives du diabète. En l'absence d'insulino-indépendance, la fonction partielle de la greffe permet d'obtenir un meilleur contrôle glycémique avec des doses d'insuline moindres et de diminuer la fréquence et les risques d'accidents hypoglycémiques et d'acido-cétose.

A ce jour, environ 800 patients ont reçu dans le monde une transplantation d'îlots de Langerhans pour un diabète de type 1. Tous ces patients ont été transplantés dans le cadre d'essais cliniques de phase I/II. Depuis la publication des résultats de l'équipe canadienne d'Edmonton en 2000, qui rapporte actuellement 80% d'insulino-indépendance 1 an après la greffe, les centres de transplantation d'îlots de Langerhans se sont multipliés dans le monde (environ 50 centres actifs aux USA et 5 en Europe) et le nombre de

patients transplantés suit actuellement une croissance exponentielle. La première particularité de ce protocole est que les receveurs sont des patients dont le diabète est relativement jeune, qui n'ont pas d'insuffisance rénale et ne sont pas transplantés rénaux, mais dont l'instabilité glycémique et notamment la gravité des accidents hypoglycémiques met en jeu le pronostic vital. La seconde est l'utilisation d'un protocole d'immunosuppression, sans corticoïdes, comportant un anticorps anti-récepteur de l'interleukine 2, du sirolimus et du tacrolimus. Enfin, le nombre d'îlots transplantés est important (> 10000 IEQ/kg de poids du receveur), ce qui nécessite l'utilisation de deux pancréas pour obtenir l'insulino-indépendance chez un patient.

Malgré l'avancée certaine que représente ce protocole, il existe un problème de reproductibilité qui souligne l'importance de l'expérience, essentiellement dans le processus d'isolement des îlots. Par ailleurs, on observe avec le temps une disparition progressive de la fonction de la greffe, l'équipe d'Edmonton rapportant une chute du taux d'insulino-indépendance à 15% à 5 ans, alors que le taux de survie de la greffe, attestée par une valeur de C-peptide sérique supérieure à 0.5 ng/ml, est de 80%.

Les équipes particulièrement avancées dans ce domaine en France sont le groupe G4 (Lille), le groupe franco-suisse GRAGIL et le Groupe Ile de France pour la Transplantation d'îlots de Langerhans (GRIIF). En 2003, a été fondée par ces 3 groupes l'association DiaCell, dont les buts sont d'harmoniser les pratiques des différentes équipes, de mettre en commun et de rendre accessibles leurs résultats dans un registre national de la transplantation d'îlots et de mettre au point des essais multicentriques. Ces trois groupes sont cependant diversement avancés dans leurs projets.

Le GRIIF représente la mise en commun des compétences des équipes de trois hôpitaux parisiens (HEGP, Pitié-Salpêtrière et Saint-Louis) dans cette thématique. Après avoir eu un avis favorable du CCPPRB, le dossier du GRIIF est en cours d'examen par l'AFSSAPS, qui devrait autoriser une application clinique prochaine. L'organisation du GRIIF est la suivante : isolements des îlots de Langerhans a lieu dans l'Unité de Thérapie Cellulaire de l'hôpital Saint-Louis. La technique utilisée est dérivée de la technique de Ricordi améliorée par l'utilisation d'un circuit de digestion fermé pour respecter les critères de bonnes pratiques recommandées par l'AFSSAPS ; les prélèvements de pancréas sont réalisés dans toute la France par les équipes chirurgicales des trois sites hospitaliers ; Il existe une liste commune au

trois centres hospitaliers des candidats à la greffe ; la greffe sera réalisée dans le service de radiologie de la Pitié ; le suivi de la greffe et de l'immunosuppression seront réalisés selon un protocole commun dans chaque site.

Le GRIIF a obtenu en 2003 un PHRC national. Deux catégories de patients diabétiques de type 1 seront inclus dans cet essai : 10 patients porteurs d'un diabète labile sévère malgré une insulinothérapie intensive et 10 patients diabétiques porteurs d'une greffe rénale fonctionnelle. Les résultats obtenus avec le premier groupe permettront de connaître notre capacité à reproduire les résultats d'Edmonton. L'analyse du second groupe permettra de connaître l'applicabilité de ce protocole chez des patients ayant un diabète plus ancien, marqué par des complications dégénératives avancées. Cette seconde population représente actuellement les candidats privilégiés à la transplantation d'îlots compte tenu du nombre important de diabétiques transplantés rénaux et du faible risque surajouté par la greffe d'îlot chez des patients déjà sous traitement immunosuppresseur pour leur greffe rénale.

Ce PHRC devrait donc débuter avant la fin de l'été 2006. L'objectif principal de l'étude est l'obtention d'une insulino-indépendance à 1 an, définie par le sevrage en insuline et une HbA1C < 6,5%. Les objectifs secondaires sont le survie de la greffe (définie par un C-peptide sérique > 0,5 ng/ml), la disparition des épisodes hypoglycémiques, la tolérance de la procédure et l'amélioration de la qualité de vie.

#### Pr Pierre CATTAN

Service de Chirurgie Digestive et Endocrinienne  
Hôpital Saint-Louis  
pierre.cattan@sls.ap-hop-paris.fr

| PHRC 2003                     |                                                                                                 |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Investigateur principal :     | Pr Pierre CATTAN (Saint-Louis)                                                                  |
| Promoteur :                   | AP-HP                                                                                           |
| Chef de projet DRRC :         | Isabelle BRINDEL                                                                                |
| Référénts                     |                                                                                                 |
| Diabétologie :                | P. VEXIAU et JF GAUTIER (Saint-Louis)<br>J.J. ALTMANN (HEGP)<br>A. GRIMALDI (Pitié-Salpêtrière) |
| Néphrologie – Transplantation | D. GLOTZ (Saint-Louis)                                                                          |
| Chirurgie - Transplantation : | B. BARROU (Pitié-Salpêtrière)<br>P. CATTAN (Saint-Louis)<br>F. ZINZINDOHOUE ((HEGP)             |
| Thérapie Cellulaire :         | J. LARGHERO (Saint-Louis)                                                                       |
| Radiologie :                  | Ph. CLUZEL (Pitié-Salpêtrière)<br>E. De KERVILER (Saint-Louis)                                  |