



Transplantation de pancréas et d'îlots de Langerhans: le point en 2009 et le futur

Rev Med Suisse 2009; 5: 1266-72

N. Niclauss
P. Morel
F. Volonte
D. Bosco
T. Berney

Pancreas and islets of Langerhans transplantation: current status in 2009 and perspectives

Type 1 diabetes currently affects 15,000 patients in Switzerland with a rising incidence worldwide. Pancreas or islet of Langerhans transplantation are alternatives to intensive insulin treatment, which decreases long term complications at the cost of an increase of severe hyoglycemia. Pancreas transplantation, indicated mainly to diabetic patients with simultaneous kidney transplantation, has a high success rate, but is accompanied by high morbidity due to general surgery. Islet transplantation, a cell-therapy for type 1 diabetes, is in full development. It is mainly indicated as islet transplant alone in patients suffering from brittle diabetes, and is associated with a very low risk due to minimally invasive technique, but a lower rate of long-term success. New potential sources of beta cell replacement are beta-cell lines, stem cells and xenotransplantation.

Le diabète de type 1 touche actuellement 15 000 patients en Suisse, avec une incidence croissante globalement. La greffe de pancréas ou celle d'îlots de Langerhans sont des alternatives à l'insulinothérapie intensive qui réduit les complications tardives au prix d'une augmentation des hypoglycémies sévères. La greffe de pancréas, qui s'adresse surtout aux patients diabétiques lors d'une greffe simultanée rein-pancréas, présente un taux de succès élevé mais est accompagnée d'une morbidité importante due à l'intervention chirurgicale. La greffe d'îlots, une thérapie cellulaire du diabète de type 1, est en plein essor. Elle est surtout indiquée comme transplantation d'îlots seuls pour un diabète instable. Sa morbidité est insignifiante due à l'intervention invasive minimale, mais ses résultats à long terme sont encore moins bons. Des nouvelles sources de cellules bêta pourraient être des lignées cellulaires, des cellules souches et la xénotransplantation.

INTRODUCTION

Le diabète de type 1 est une maladie caractérisée par la destruction auto-immune complète des cellules bêta des îlots pancréatiques productrices d'insuline. Le traitement du diabète de type 1 est dominé depuis 1922 par l'insulinothérapie exogène. Celle-ci se fait par injections répétées, directes ou par l'intermédiaire de pompes sous-cutanées ou, plus récemment, de pompes implantables avec cathéter intrapéritonéal. L'insulinothérapie intensive permet de réduire l'incidence ou la progression des complications secondaires tardives du diabète de type 1, mais cela ne peut se faire qu'au prix d'une augmentation significative des épisodes hypoglycémiques sévères.¹ Alternativement, le remplacement *physiologique* des cellules bêta peut être réalisé par une greffe de pancréas ou d'îlots de Langerhans. Conceptuellement, la transplantation de pancréas n'est rien d'autre qu'une transplantation d'îlots, avec une masse de tissu transplanté beaucoup plus grande.²

INDICATIONS À LA TRANSPLANTATION

La constante augmentation de l'incidence et de la prévalence du diabète observée à travers le monde depuis plusieurs décennies concerne également le diabète de type 1. En Suisse, on peut évaluer sa prévalence actuelle à environ 15 000 patients, et son incidence à 400 nouveaux cas par année. L'indication à un *remplacement cellulaire bêta* par une transplantation de pancréas ou d'îlots de Langerhans doit être placée dans le contexte d'un déséquilibre avec le nombre de donneurs d'organes en Suisse (moins de 100 par année). L'indication à la greffe est posée en pesant les risques liés aux complications du diabète et de l'insulinothérapie, contre ceux de la procédure et de l'immunosuppression à vie.

Il est établi que les patients présentant une néphropathie diabétique terminale bénéficient d'une transplantation rénale, en termes de qualité de vie et de survie à long terme. Dans ce cas, une transplantation combinée à une greffe de rein est effectuée, soit simultanément (*simultaneous pancreas kidney* – SPK, *simulta-*

neous islet kidney – SIK), soit après la greffe de rein (*pancreas after kidney – PAK, islet after kidney – IAK*). Ces patients sont de toute façon immunosupprimés pour éviter le rejet rénal et ne présentent pas de risque augmenté lié à l'immunosuppression en cas de transplantation d'un second organe. Les complications aiguës liées à l'insulinothérapie, comme le diabète instable (*brittle diabetes*), les hypoglycémies sévères ou la perte de sensation de l'hypoglycémie (*hypoglycemia unawareness*) représentent une indication à la transplantation isolée (*pancreas transplant alone – PTA, islet transplant alone – ITA*), une procédure pour laquelle les patients sont immunosupprimés spécifiquement, et dont l'analyse risque/bénéfice doit être soigneusement menée.

Baertschiger et coll. ont décrit en détail les critères de sélection des donneurs et des receveurs pour la greffe de pancréas ou la greffe d'îlots.³ Il y a quelques années encore, la concurrence entre les deux types de greffes était plutôt faible, car les critères d'acceptation de pancréas et d'îlots étaient différents.⁴ Récemment, les critères d'acceptation se sont rapprochés puisque des donneurs plus âgés ou avec un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé sont acceptés pour la greffe de pancréas, alors que des donneurs plus jeunes avec des IMC plus faibles sont acceptés pour la greffe d'îlots.

GREFFE DE PANCRÉAS

Le greffon pancréatique est généralement implanté dans la fosse iliaque droite, connecté à l'artère iliaque, le drai-

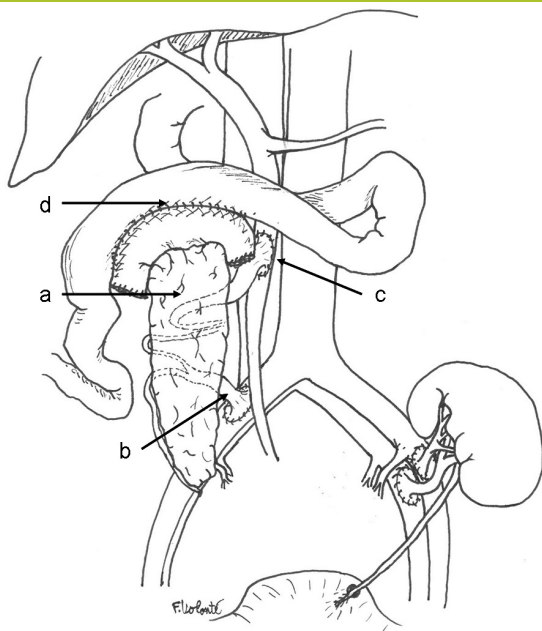


Figure 1. Transplantation du pancréas

Implantation du greffon pancréatique: le pancréas avec un segment duodénal (a) est habituellement implanté en fosse iliaque droite. L'anastomose artérielle se fait sur l'artère iliaque commune (b). Le drainage veineux est réalisé ici par une anastomose de la veine porte du greffon sur la veine mésentérique supérieure du receveur (drainage portal, (c)). Le drainage entérique des sécrétions exocrines est réalisé en anastomosant le duodenum du greffon à une anse intestinale du receveur (d).

nage veineux pouvant se faire soit dans la veine iliaque (drainage systémique), soit dans la veine mésentérique supérieure (drainage portal, plus physiologique), avec drainage entérique des sécrétions exocrines (figure 1). La première transplantation de pancréas a été réalisée en 1966 à Minneapolis aux Etats-Unis et environ 25 000 transplantations de pancréas ont été réalisées jusqu'à ce jour. Aujourd'hui, la transplantation de pancréas montre des résultats convaincants avec une survie du patient et du greffon de 95 et 80% à un an respectivement.⁵ Comparé à un traitement par perfusion intrapéritonéale d'insuline par pompe implantable, la transplantation de pancréas (SPK) montre une amélioration significative du contrôle glycémique.⁶ L'insulino-indépendance est de 80 et 70% environ à un et trois ans après la greffe (tableau 1).⁵

De nombreuses études, ces dernières années, ont révélé les bénéfices à long terme de la transplantation de pancréas. Becker et coll. ont démontré que la transplantation simultanée rein-pancréas augmente la survie des patients diabétiques avec insuffisance rénale terminale par rapport aux patients greffés d'un rein seul.⁷ De même, les patients greffés rein-pancréas ont une meilleure survie que les patients restant en liste d'attente de greffe.⁸ En outre, la greffe simultanée rein-pancréas est associée à une meilleure survie du greffon rénal que la greffe rénale seule.⁹ Fioretto et coll. ont démontré que la transplantation du pancréas peut rendre réversible une néphropathie diabétique préexistante chez des patients euglycémiques cinq ans après

Tableau 1. Comparaison des caractéristiques des transplantations (Tx) du pancréas ou des îlots de Langerhans

	Transplantation pancréas	Transplantation îlots
1^{re} transplantation réalisée	1966 (Minneapolis)	1974 (Minneapolis)
Expérience globale	25 000 cas	1 400 cas
Approche chirurgicale	Laparotomie – chirurgie majeure	Radiologie interventionnelle – minimalement invasive
Insulino-indépendance		
1 an	80%	60%
3 ans	70%	15%
Fonction du greffon (C-peptide)		
1 an	80%	80%
3 ans	70%	70%
Nombre de donneurs nécessaire	1	1-4
Indication préférentielle	SPK	ITA
Complications	Fréquentes-sévères: • Thrombose • Pancréatite • Péritonite	Moins fréquentes – moins sévères: • Hémorragie • Thrombose porte
Mortalité	Faible (4%)	Exceptionnelle (≈ 0%)
Potentiel	Atteint	Exceptionnel

SPK: Simultaneous pancreas-kidney transplantation: transplantation simultanée rein-pancréas.

ITA: Islet transplant alone: transplantation d'îlots seuls.

une greffe isolée du pancréas.¹⁰ Plusieurs groupes ont étudié l'impact d'un état euglycémique après une greffe de pancréas sur la neuropathie diabétique. Une réversibilité de la polyneuropathie diabétique après une greffe simultanée rein-pancréas a été décrite par Allen et coll.¹¹ Navarro et coll. ont démontré que la progression d'une neuropathie diabétique peut être arrêtée, voire rendue réversible par une greffe pancréatique fonctionnelle.¹² Egalement, une réversibilité de la neuropathie autonome avec une normalisation de la gastroparésie après la greffe de pancréas a été démontrée.^{13,14} Les observations sur l'effet de la greffe de pancréas sur la rétinopathie quant à elle divergent. Wang et coll.¹⁵ n'ont pas observé d'effet, contrairement à Pearce et coll.¹⁶ et Giannarelli¹⁷ et coll., qui ont démontré une stabilisation de la rétinopathie chez 90% des greffées rein-pancréas et chez 86% des greffés de pancréas seul, respectivement.

GREFFE D'ÎLOTS

L'isolement des îlots de Langerhans nécessite un laboratoire entièrement dédié à la procédure et travaillant en conditions de *Bonnes pratiques de fabrication*. La procédure d'isolement se fait selon la méthode semi-automatique développée par Camillo Ricordi en 1988.¹⁸ A partir d'un pancréas prélevé sur un donneur multiorganes, la procédure d'isolement (figure 2) débute par une phase de digestion enzymatique et mécanique qui permet de fractionner le tissu pancréatique en petits éléments de quelques dizaines à quelques centaines de microns de taille. Elle est suivie par une phase de purification, par centrifugation sur gradient de densité, afin de séparer le tissu endocrine du tissu exocrine.^{18,19} La greffe d'îlots se réalise par une procédure minimalement invasive. Après cathétérisme de la veine porte par voie percutanée, sous anesthésie locale, les îlots sont injectés dans le foie, où ils vont

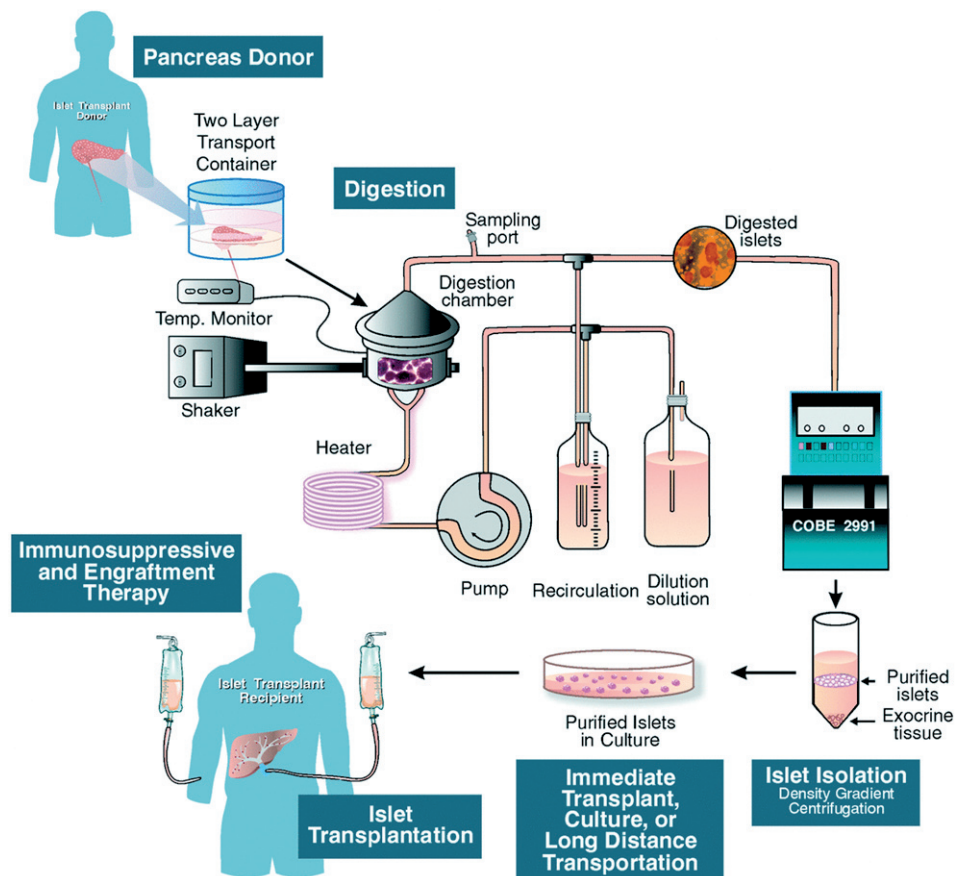


Figure 2. Isolement et transplantation d'îlots: du donneur au receveur

Le pancréas est prélevé d'un donneur multiorganes. Il est d'abord soumis à une phase de digestion, durant laquelle il est réduit en petits éléments par une action enzymatique et mécanique. Le tissu pancréatique digéré passe ensuite par une phase de purification, durant laquelle les îlots sont isolés du tissu exocrine et ductal par centrifugation sur un gradient de densité. Finalement, après une courte phase de culture, les îlots peuvent être transplantés dans le foie du receveur, par voie intraportale et par un accès percutané.

Reproduite avec autorisation. Merani and Shapiro,³⁹ *Clinical Science* 2006;110:611-25.

© The Biochemical Society (www.biochemj.org).



s'implanter par voie intraportale.¹⁹

La première transplantation d'îlots a été réalisée en 1974 à Minneapolis, et les résultats ont été très médiocres jusqu'au développement de la méthode de Ricordi, qui a permis d'observer les premiers cas d'insulino-indépendance. La publication du protocole d'Edmonton²⁰ en 2000 a représenté une avancée majeure dans le domaine de la transplantation d'îlots de Langerhans, rapportant pour la première fois des taux d'insulino-indépendance à un an proches de ceux de la greffe de pancréas. Ces résultats ont été obtenus dans des procédures de transplantation d'îlots seuls (ITA) chez des patients diabétiques de type 1 non urémiques. Des procédures plus codifiées de sélection des donneurs, d'isolement et de transplantation, une transplantation séquentielle d'îlots avec au moins deux donneurs successifs par receveur pour obtenir une masse plus importante d'îlots (> 10 000 îlots/kg) et une immunosuppression sans stéroïdes ont été utilisées pour atteindre ce résultat. Les résultats du protocole d'Edmonton ont été reproduits dans plusieurs centres²¹ et ont permis d'obtenir un taux d'insulino-indépendance à un an de 69%, alors qu'il était de 14% seulement avant 1999.²² Cependant, l'insulino-indépendance décline sur le long terme, pour atteindre 24% et 10% à trois et cinq ans après la greffe, respectivement.^{22,23} A trois ans après la greffe, 64% des patients maintiennent tout de même une fonction du greffon, définie par un C-peptide positif.²² Il est remarquable que, chez des patients receveurs d'îlots seuls avec un C-peptide détectable, l'incidence d'épisodes hypoglycémiques sévères diminue de 75% avant la greffe pour quasiment disparaître après la greffe.²² Trois études récentes, dont l'une prospective, ont démontré la supériorité, en termes de qualité du contrôle métabolique et de prévention des complications secondaires du diabète, d'une greffe d'îlots fonctionnelle, même sans insulino-indépendance, sur l'insulinothérapie intensive administrée selon les meilleures pratiques cliniques et sur l'insulinothérapie par pompe implantable.^{24,25} Le groupe Milan a comparé les résultats des greffes d'îlots réussies, c'est-à-dire avec un C-peptide positif pendant un an ou plus après la transplantation, avec échecs représentés par une perte totale du greffon d'îlots (C-peptide négatif). Les greffes réussies étaient associées à une meilleure survie des patients (IAK; 90% vs 45% à 7 ans),²⁶ une meilleure fonction cardiovasculaire (IAK),²⁶ une meilleure survie et une meilleure fonction des greffons rénaux (IAK),²⁷ et une amélioration de la rétinopathie (ITA).²⁸

EXPÉRIENCE GENEVOISE EN TRANSPLANTATION D'ÎLOTS

En 1992, la première greffe d'îlots de Langerhans était effectuée aux Hôpitaux universitaires de Genève. En 1997, le réseau GRAGIL (groupe Rhin-Rhône-Alpes-Genève pour la transplantation des îlots de Langerhans) était né par un accord entre deux Centres hospitaliers universitaires français (Grenoble, Lyon) d'une part, et un Hôpital universitaire suisse (Genève) d'autre part, fonctionnant comme structure centralisée pour la procédure d'isolement des îlots. Il s'agissait de la première expérience de programme de transplantation d'îlots en réseau. Les avantages d'un tel

réseau sont évidemment de profiter de l'expérience d'un centre déjà établi, et donc d'éviter une courbe d'apprentissage difficile, de limiter les coûts de la procédure, et d'élargir le pool de donneurs de pancréas ainsi que l'accessibilité de la procédure aux candidats à la greffe.^{29,30} Rapidement, le réseau GRAGIL s'est élargi aux Centres hospitaliers universitaires de Strasbourg, Besançon, Nancy, Dijon, Montpellier, Marseille et Clermont-Ferrand. Le modèle GRAGIL a suscité une certaine émulation, notamment en inspirant le Réseau nordique de transplantation d'îlots incorporant tous les pays scandinaves, et centralisé à Uppsala en Suède.

A ce jour, plus de 650 isolements d'îlots ont été effectués à Genève. Au total, 109 patients ont reçu une allogreffe d'îlots. Selon la dernière mise à jour (mars 2009) du Collaborative islet transplant registry (CITR) qui collige les transplantations d'îlots réalisées depuis 1999, Genève et le réseau GRAGIL se placent au deuxième rang mondial en termes d'activité de transplantation d'îlots. Les résultats d'une étude genevoise de greffes d'îlots après rein montrent une insulino-indépendance de 75% et 56% et une fonction du greffon de 88% et 73% un et trois ans après la greffe, respectivement.³¹ Une patiente diabétique de type 1 greffée à Genève (IAK) est insulino-indépendante depuis plus de douze ans, ce qui représente la plus longue insulino-indépendance jamais rapportée.³²

GREFFE DE PANCRÉAS VERSUS GREFFE D'ÎLOTS

Les excellents résultats fonctionnels de la greffe de pancréas doivent être mis en perspective avec une morbidité importante du geste chirurgical, avec un risque élevé de re-laparotomie (32%), de pancréatite du greffon (20%), de thrombose vasculaire du greffon (6%) et de mortalité (4%).³³ La plupart des décès périopératoires sont dus à des problèmes cardiovasculaires et à des infections (1,9% et 0,9% des patients greffés, respectivement).⁸

Ceci rend la greffe de pancréas plus risquée pour des patients présentant une pathologie cardiovasculaire significative.

Selon le CITR, la transplantation d'îlots est grevée d'une incidence d'effets indésirables graves de 23%, dont l'élévation transitoire des transaminases (16%), l'hémorragie au point de ponction (7%), la thrombose de la veine porte (2%) et les douleurs abdominales (1%). Il reste à discuter si l'élévation passagère des transaminases et les douleurs abdominales suite au geste sont véritablement des effets indésirables graves. Le risque qu'une complication requière une intervention médicale ou chirurgicale est en fait de 1,5%, et le risque de laparotomie pour complication de 0,3%. Contrairement à la greffe de pancréas, la mortalité à un an est nulle (tableau 1).²²

Frank et coll. ont comparé les deux types de greffe en termes d'efficacité, risques et analyse des coûts. Dans leur série, la transplantation d'îlots était inférieure à la transplantation de pancréas en termes de restauration d'une normoglycémie durable. Bien que la transplantation d'îlots soit associée à une moindre morbidité et une plus courte durée d'hospitalisation, elle semblait être plus coûteuse que la transplantation de pancréas entier.³⁴ Une autre étude plus



récente a montré au contraire que la greffe d'îlots (*SIK*) offrait une qualité de contrôle glycémique similaire à la greffe de pancréas (*SPK*). Le meilleur taux d'insulino-indépendance après la greffe de pancréas étant compensé par le risque plus élevé de complications chirurgicales.³⁵ D'une manière générale, le paradigme de l'insulino-indépendance comme unique critère de succès de la greffe d'îlots est remis en question, et l'on pourrait plutôt envisager la qualité du contrôle glycémique et la disparition des hypoglycémies comme un but à atteindre mieux adapté, surtout chez les patients diabétiques instables et greffés d'îlots seuls (ITA), qui constituent actuellement la vaste majorité des receveurs d'un greffon d'îlots de Langerhans.³⁶

FUTUR

Au vu de ses très bons résultats, le potentiel de la greffe de pancréas semble avoir été actuellement atteint. En revanche, la greffe d'îlots présente un potentiel de développement énorme pour le futur proche ou lointain. Tout d'abord, plusieurs mécanismes responsables de la perte progressive des greffons d'îlots au cours du temps ont été identifiés et des stratégies visant à les pallier sont en développement. Sans entrer dans les détails des stratégies employées, le CITER rapporte une nette tendance à l'amélioration du taux de patients capables de maintenir une insulino-indépendance.²² Bellin et coll. ont récemment rapporté que l'insulino-indépendance peut être maintenue plus de trois ans après la greffe chez 60% avec un traitement anti-inflammatoire et immunosuppresseur consistant en étanercept et thymoglobuline (induction) et ciclosporine et évérolimus (maintenance).³⁷

Au-delà de la marge d'amélioration des résultats actuels de la greffe d'îlots, son potentiel réside surtout dans les perspectives d'application de cette modalité de thérapie cellulaire du diabète à d'autres sources de cellules ou tissus capables de synthétiser et relâcher l'insuline de façon régulée. En effet, la transplantation allogénique, qu'elle soit d'îlots ou de pancréas, ne pourra en aucun cas représenter une source suffisante de tissu producteur d'insuline pour la globalité de la population diabétique de type 1. De nombreuses recherches sont actuellement menées dans le but de contrôler les phénomènes de rejet ou de récurrence auto-immune menaçant les greffons de pancréas ou d'îlots sans immunosuppression à long terme. Si une telle *tolérance immunologique* est un jour atteinte, une source *illimitée* de tissus ou cellules productrices d'insuline devra être disponible.

Les nouvelles sources de cellules bêta pourraient être des lignées cellulaires bêta, des tissus obtenus à partir de cellules souches ou des îlots xénogéniques, c'est-à-dire obtenus d'autres espèces animales que l'homme.³⁸

La recherche sur la xénotransplantation a beaucoup progressé ces dernières années, et des résultats encourageants ont été obtenus dans des modèles de transplantation d'îlots porcins chez des singes diabétiques, au prix d'une immunosuppression lourde il est vrai, mais ne comportant pas de myélo-ablation. La génération de lignées cellulaires bêta, sécrétant l'insuline de façon régulée, mais génétiquement modifiées pour présenter un potentiel de

multiplication illimitée, mais conditionnellement réversibles, présente un grand intérêt.

Les cellules souches pourraient être une autre source pour créer des cellules productrices d'insuline. Des cellules souches embryonnaires comme des cellules souches adultes ont le potentiel de se développer en différentes lignées cellulaires. Des cellules souches embryonnaires murines et humaines, ainsi que des cellules progénitrices pancréatiques (cellules souches adultes) ont pu être transformées en cellules sécrétrices d'insuline. Plusieurs problèmes restent à résoudre, notamment visant à obtenir des quantités de tissu endocrine suffisantes ou à contrôler leur tumorigénicité, sans parler des problèmes éthiques posés par les cellules souches embryonnaires. Le potentiel de différenciation ou de transdifférenciation de cellules progénitrices adultes pourrait être exploité afin de transplanter aux patients diabétiques des cellules productrices d'insuline autologues, c'est-à-dire obtenues à partir de leurs propres tissus, et donc non exposées au rejet immunologique.

CONCLUSION

La greffe de pancréas ainsi que la greffe d'îlots de Langerhans présentent une modalité de remplacement physiologique de la fonction endocrine pour les patients diabétiques de type 1. La greffe de pancréas est grevée d'une morbidité significativement plus élevée que la greffe d'îlots, mais ses résultats fonctionnels sont encore nettement meilleurs en termes d'insulino-indépendance à long terme. La greffe de pancréas s'adresse principalement aux patients diabétiques ayant perdu leur fonction rénale simultanément à une greffe de rein. La greffe d'îlots, par contre, est en plein essor. Elle représente une option intéressante pour les patients non urémiques présentant un diabète instable, ainsi que pour les patients diabétiques de type 1 présentant des comorbidités ne permettant pas d'envisager une greffe de pancréas. L'intérêt de la transplantation d'îlots est renforcé par le fait qu'un maintien partiel, c'est-à-dire sans insulino-indépendance, de la fonction endocrine du greffon est associé à une stabilisation du contrôle glycémique ainsi que du développement des complications secondaires classiques du diabète. ■

Implications pratiques

- > La décision de réaliser une transplantation de pancréas ou d'îlots doit être prise en pesant les risques liés aux complications secondaires du diabète et à l'insulinothérapie contre ceux liés à la procédure de transplantation et l'immunosuppression à vie
- > L'indication principale à une greffe de pancréas est l'insuffisance rénale terminale sur néphropathie diabétique, et implique une greffe simultanée rein-pancréas
- > La greffe d'îlots s'adresse surtout aux patients présentant un diabète instable avec des hypoglycémies sévères et non ressenties ou, combinée à une greffe de rein, aux patients diabétiques en insuffisance rénale terminale présentant des risques cardiovasculaires exagérés



Adresses

Drs Nadja Niclauss et Domenico Bosco
Laboratoire d'isolement et de transplantation cellulaire
CMU, 1211 Genève 4

Pr Philippe Morel
Dr Francesco Volonte
Services de chirurgie viscérale et de transplantation
Département de chirurgie
HUG, 1211 Genève 14

Pr Thierry Berney
Services de chirurgie viscérale et de transplantation
Département de chirurgie
HUG et
Laboratoire d'isolement et de transplantation cellulaire
CMU, 1211 Genève 4
thierry.berney@hcuge.ch

Bibliographie

- 1 * The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977.
- 2 Kandaswamy R, Sutherland DE. Pancreas versus islet transplantation in diabetes mellitus: How to allocate deceased donor pancreata? *Transplant Proc* 2006;38:365.
- 3 ** Baertschiger R, Morel P, Berney T. La transplantation d'îlots de Langerhans ou de pancréas dans le traitement du diabète de type I. *Rev Med Suisse* 2006;2:1462.
- 4 Ris F, Toso C, Veith FU, et al. Are criteria for islet and pancreas donors sufficiently different to minimize competition? *Am J Transplant* 2004;4:763.
- 5 www.iptr.umn.edu/ Website of the International pancreas transplant registry. Last accessed: March 30, 2009.
- 6 Kessler L, Passemard R, Oberholzer J, et al. Reduction of blood glucose variability in type I diabetic patients treated by pancreatic islet transplantation. *Diabetes Care* 2002;25:2256.
- 7 Becker BN, Brazy PC, Becker YT, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type I diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000;57:2129.
- 8 Gruessner RW, Sutherland DE, Gruessner AC. Mortality assessment for pancreas transplants. *Am J Transplant* 2004;4:2018.
- 9 * Israni AK, Feldman HI, Probert KJ, et al. Impact of simultaneous kidney-pancreas transplant and timing of transplant on kidney allograft survival. *Am J Transplant* 2005;5:374.
- 10 * Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998;339:69.
- 11 Allen RD, Al-Harbi IS, Morris JG, et al. Diabetic Neuropathy after pancreas transplantation: Determinants of recovery. *Transplantation* 1997;63:830.
- 12 Navarro X, Sutherland DE, Kennedy WR, et al. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1997;42:727.
- 13 Hathaway DK, Abell T, Cardoso S, et al. Improvement in autonomic and gastric function following pancreas-kidney versus kidney-alone transplantation and the correlation with quality of life. *Transplantation* 1994;57:816.
- 14 Cashion AK, Holmes SL, Hathaway DK, et al. Gastroparesis following kidney/pancreas transplant. *Clin Transplant* 2004;18:306.
- 15 Wang Q, Klein R, Moss SE, et al. The influence of combined kidney-pancreas transplantation on the progression of diabetic retinopathy: A case series. *Ophthalmology* 1994;101:1071.
- 16 Pearce IA, Ilango B, Sells RA, et al. Stabilisation of diabetic retinopathy following simultaneous pancreas and kidney transplant. *Br J Ophthalmol* 2000;84:736.
- 17 Giannarelli R, Coppelli A, Sartini MS, et al. Pancreas transplant alone has beneficial effects on retinopathy in type I diabetic patients. *Diabetologia* 2006;49:2977.
- 18 Ricordi C, Lacey PE, Finke EH, et al. Automated method for isolation of human pancreatic islets. *Diabetes* 1988;37:413.
- 19 Berney T, Buhler LH, Caulfield A, et al. Transplantation of islets of Langerhans: New developments. *Swiss Med Wkly* 2002;132:671.
- 20 Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type I diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000;343:230.
- 21 Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006;355:1318.
- 22 www.citregistry.org/ Website of the Collaborative islet transplant registry. Last accessed: March 30, 2009.
- 23 Ryan EA, Paty BW, Senior PA, et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005;54:2060.
- 24 Vantyghem MC, Marcelli-Tourvieille S, Fermon C, et al. Intraperitoneal insulin infusion versus islet transplantation: Comparative study in patients with type I diabetes. *Transplantation* 2009;87:66.
- 25 Warnock GL, Thompson DM, Meloch RM, et al. A multi-year analysis of islet transplantation compared with intensive medical therapy on progression of complications in type I diabetes. *Transplantation* 2008;86:1762.
- 26 Fiorina P, Folli F, Bertuzzi F, et al. Long-term beneficial effect of islet transplantation on diabetic macro-/microangiopathy in type I diabetic kidney-transplanted patients. *Diabetes Care* 2003;26:1129.
- 27 Fiorina P, Folli F, Zerbini G, et al. Islet transplantation is associated with improvement of renal function among uremic patients with type I diabetes mellitus and kidney transplants. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2150.
- 28 Venturini M, Fiorina P, Maffi P, et al. Early increase of retinal arterial and venous blood flow velocities at color doppler imaging in brittle type I diabetes after islet transplant alone. *Transplantation* 2006;81:1274.
- 29 Berney T, Benhamou PY, Kessler L, et al. Islet transplantation in multicenter networks: The GRAGIL example. *Curr Opin Organ Transplant* 2004;9:72.
- 30 Kempf MC, Andres A, Morel P, et al. Logistics and transplant coordination activity in the GRAGIL swiss-french multicenter network of islet transplantation. *Transplantation* 2005;79:1200.
- 31 Toso C, Baertschiger R, Morel P, et al. Sequential kidney/islet transplantation: Efficacy and safety assessment of a steroid-free immunosuppression protocol. *Am J Transplant* 2006;6:1049.
- 32 ** Berney T, Ferrari-Lacraz S, Bühler L, et al. Long-term insulin-independence after allogeneic islet transplantation for type I diabetes: Over the 10-year mark. *Am J Transplant* 2009;9:419.
- 33 Wullstein C, Drognitz O, Woeste G, et al. High levels of C-reactive protein after simultaneous pancreas-kidney transplantation predict pancreas graft-related complications and graft survival. *Transplantation* 2004;77:60.
- 34 Frank A, Deng S, Huang X, et al. Transplantation for type I diabetes: Comparison of vascularized whole-organ pancreas with isolated pancreatic islets. *Ann Surg* 2004;240:631.
- 35 Gerber PA, Pavlicek V, Demartines N, et al. Simultaneous islet-kidney vs pancreas-kidney transplantation in type I diabetes mellitus: A 5 year single centre follow-up. *Diabetologia* 2008;51:110.
- 36 Lehmann R, Spinass GA, Moritz W, Weber M. Has time come for new goals in human islet transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:1096.
- 37 Bellin MD, Kandaswamy R, Parkey J, et al. Prolonged insulin independence after islet allotransplants in recipients with type I diabetes. *Am J Transplant* 2008;8:2463.
- 38 * Bonner-Weir S, Weir GC. New sources of pancreatic beta-cells. *Nat Biotechnol* 2005;23:857.
- 39 Merani S, Shapiro AM. Current status of pancreatic islet transplantation. *Clin Sci (Lond)* 2006;110:611.

* à lire

** à lire absolument