

La greffe de cellules des îlots pancréatiques dans le traitement du diabète de type 1

PAR AMISH PARIKH, M.D., FRCPC

La greffe de cellules des îlots pancréatiques comme modalité de traitement du diabète de type 1 (DT1) a fait l'objet d'un regain d'intérêt et de nouvelles recherches au cours de ces dernières années en raison des progrès réalisés dans le domaine de la greffe. Actuellement, il existe dans le monde plus de 40 centres qui développent et appliquent cette technologie. Plus de 471 patients atteints de DT1 ont reçu une greffe de cellules des îlots pancréatiques au cours des 5 dernières années¹. L'objectif ultime de la greffe de cellules des îlots pancréatiques est de rétablir l'homéostasie glycémique, d'éviter aux patients de recevoir de l'insuline exogène, de minimiser ou d'éliminer l'emploi de médicaments anti-rejet et d'éliminer ou d'inverser les complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous résumons le développement de la greffe de cellules des îlots pancréatiques, nous décrivons les données cliniques à l'appui de cette technologie et soulignons certaines difficultés qui peuvent surgir dans ce domaine nouveau et passionnant.

La première tentative de greffe de tissu pancréatique remonte à 1893, en Angleterre, lorsqu'un garçon de 15 ans mourant d'acido-cétose diabétique reçut 3 petits greffons de pancréas implantés sous la peau, ces greffons avaient été prélevés chez un mouton fraîchement abattu². Bien que l'on ait noté une amélioration temporaire de l'excrétion urinaire de glucose avant le décès du garçon 3 jours plus tard, cette xéno-greffe a été un échec manifeste en raison de l'absence d'immunosuppression. Ultérieurement, en 1902, Ssobolew déclarait que la greffe de cellules des îlots pancréatiques était faisable³, mais sa déclaration ne suscita pas un grand intérêt tant que l'on n'a pas réalisé que l'insulinothérapie exogène n'empêchait pas la progression de complications diabétiques.

Un registre international tenu à Giessen, Allemagne, a effectué le recensement complet de tentatives cliniques antérieures de greffe de cellules des îlots pancréatiques à l'échelle mondiale (voir le site Web du Registre de greffe de cellules des îlots pancréatiques www.med-giessen.de/itr/). Le principal problème avec ces tentatives de greffe antérieures aux années '90 c'était que <10 % des patients étaient insulino-indépendants un an après la greffe⁴. Dans la majorité des cas, ces interventions incluaient un traitement anti-rejet comprenant des glucocorticoïdes, de la globuline antilymphocyte, de l'azathioprine et de la cyclosporine. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer pourquoi ces greffes réalisées antérieurement ne permettaient pas aux patients de retrouver une insulino-indépendance à long terme :

- Greffe d'une masse inadéquate de cellules des îlots pancréatiques
- La greffe de cellules des îlots pancréatiques n'a pas pris
- Les cellules des îlots pancréatiques ont été endommagées par les effets toxiques directs locaux de l'immunosuppression
- L'immunosuppression a été inefficace ; elle n'a pas permis d'éviter un rejet aigu ou chronique⁵.

Le « protocole d'Edmonton » constitue une percée majeure dans la greffe de cellules des îlots pancréatiques. Il prévoit un traitement immunosuppresseur sans



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael's

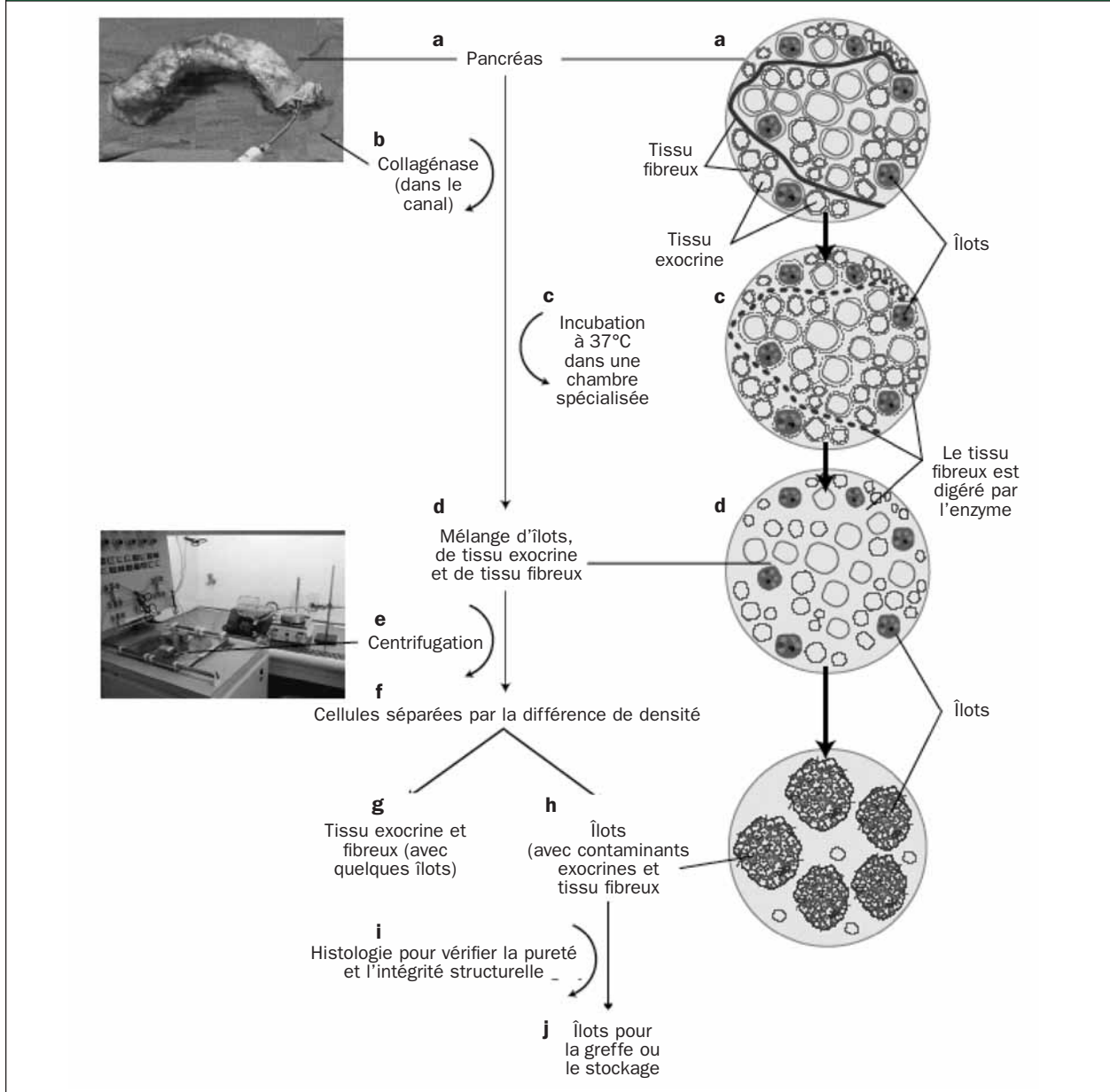
LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, *ENDOCRINOLOGIE –
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES*

GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PHD
CHRISTINE DERZKO, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
LOREN GROSSMAN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PHD
ROBERT JOSSE, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PHD, MD
LETICIA RAO, PHD
JOEL RAY, MD
WILLIAM SINGER, MD
VLAD VUKSAN, PHD
QINGHUA WANG, MD, PHD
TOM WOLEVER, MD, PHD
MINNA WOO, MD, PHD
ROBERT ZEMAN, MD

Hôpital St. Michael's
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael's, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

Figure 1 : Procédure pour la préparation d'îlots humains isolés¹⁰



stéroïdes associé à l'administration d'une masse optimale d'îlots par une approche trans-hépatique et percutanée dans la veine porte. Le cocktail de médicaments anti-rejet comprend le daclizumab (un anticorps monoclonal contre le récepteur de l'interleukine-2), le sirolimus, et le tacrolimus à faible dose. Lors de la publication des résultats pour la première fois en 2000, le taux d'insulino-indépendance à 1 an avait augmenté à 100 % chez les 7 patients traités⁶. En mai 2005, environ 76 patients ont été traités avec le Protocole d'Edmonton. En ce qui concerne les greffes réalisées, environ 70 % ont permis une insulino-indépendance à 1 an, mais ce taux ne s'est pas main-

tenu dans le temps, le taux d'insulino-indépendance étant d'environ 10 % à 5 ans⁷. Chez environ 80 % des patients, la fonction des cellules des îlots pancréatiques demeurent intacte (C-peptide détectable et amélioration du taux d'A_{1c}), le contrôle glycémique est relativement stable et l'hypoglycémie est significativement moins grave. La durée médiane de l'insulino-indépendance est de 15 mois.

Le Protocole d'Edmonton a été appliqué dans de nombreux centres dans le monde et il y a des cas où des cellules des îlots pancréatiques ont été isolées et greffées dans deux villes différentes^{8,9}. Cependant, le taux de succès varie d'un centre à l'autre et des

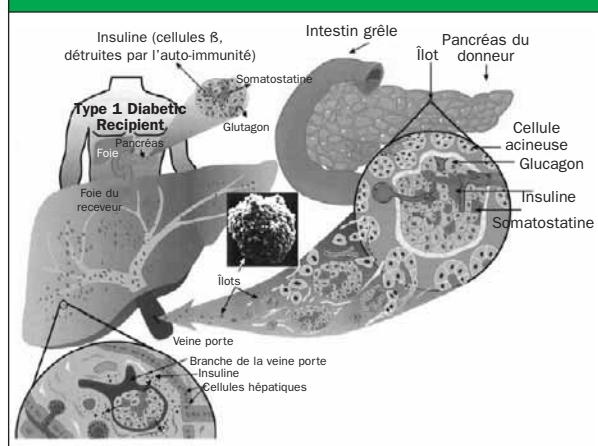
résultats significativement meilleurs ont été obtenus dans les 3 centres cliniques les plus expérimentés, qui ensemble ont rapporté que > 90 % des patients sont parvenus à un sevrage de l'insuline. L'un des facteurs clés de ce succès est la capacité à obtenir des îlots de haute qualité pour la greffe. Le raffinement des techniques inclut maintenant l'élaboration de protocoles fiables de greffe d'îlots provenant d'un seul donneur alors qu'antérieurement, les patients traités conformément au Protocole d'Edmonton recevaient des îlots provenant en moyenne de 2 (et occasionnellement de 3) donneurs. Un schéma général pour l'isolement des îlots est indiqué dans la figure 1¹⁰.

Sélection du receveur et du donneur

La sélection de donneurs et de receveurs appropriés est un aspect important de la greffe de cellules d'îlots pancréatiques. Actuellement, les principales indications de la greffe de cellules des îlots pancréatiques sont l'hypoglycémie sévère récidivante et un contrôle glycémique instable. Afin de mieux quantifier et caractériser ces problèmes, Ryan et coll.¹¹ ont élaboré un système de pointage pour l'hypoglycémie et l'instabilité glycémique. Pour l'hypoglycémie, un score HYPO a été élaboré sur la base de la fréquence, de la sévérité et du degré de méconnaissance de l'hypoglycémie. L'indice d'instabilité glycémique est calculé sur la base de la modification du taux de glucose dans le temps en utilisant les données sur les taux de glucose pendant 4 semaines. Enfin, une amplitude moyenne des oscillations de la glycémie (AMOG) a été calculée sur la base de 7 lectures de la glycémie pendant 2 jours consécutifs. Ces scores ont été déterminés chez 100 patients sélectionnés au hasard atteints de DT1 (qui ne prévoient pas subir une greffe de cellules des îlots et n'en avaient pas subie) et chez des patients avant et après une greffe de cellules des îlots. Chez les patients devant être greffés, le score HYPO moyen et l'indice d'instabilité moyen étaient significativement plus élevés que ceux obtenus chez les sujets témoins. L'indice d'instabilité était corrélé beaucoup plus étroitement à l'évaluation clinique de l'instabilité que l'AMOG. Enfin, le score HYPO moyen est devenu négligeable après la greffe. L'élaboration d'un système d'attribution de scores standardisé dans ce cas permet d'identifier les sujets qui sont les plus susceptibles d'obtenir un bienfait de la greffe de cellules d'îlots.

En ce qui concerne la sélection des donneurs, dans une analyse rétrospective de 326 pancréas, O'Gorman et le Groupe d'Edmonton¹² ont élaboré un algorithme pour évaluer la qualité du donneur et la qualité du pancréas, afin de déterminer la faisabilité d'isoler des cellules d'îlots. Comme on pouvait s'y attendre, il y avait une forte association entre les points obtenus par

Figure 2 : Greffe de cellules des îlots pancréatiques¹⁴



le donneur (score de 0 à 100) et les résultats de l'isolement. Les facteurs qui ont été pris en considération pour déterminer le score incluaient l'âge du donneur, la durée de l'ischémie froide, l'indice de masse corporelle, la cause du décès, la durée du séjour à l'hôpital, le taux sérique d'amylase ou de lipase, la glycémie, l'équipe locale ou éloignée d'approvisionnement en organes, les taux de vasopresseur et d'autres renseignements médicaux, incluant l'hypertension et les antécédents de consommation d'alcool et de tabagisme. Les facteurs liés au pancréas même incluaient la qualité de l'approvisionnement, l'intégrité et la qualité de l'emballage, la taille, la teneur en lipides et toute lésion occasionnée durant le prélèvement ou la préservation. L'élaboration d'un tel système d'attribution de scores permet de déterminer plus facilement quels sont les donneurs admissibles comparativement à ceux qui ne le sont pas et de prédire les résultats potentiels de l'isolement de cellules des îlots, ce qui, nous l'espérons, peut aider à améliorer les résultats cliniques.

Autres paramètres

Il est essentiel d'assurer la fonction appropriée du greffon après la greffe. Ryan et coll. ont élaboré un score, appelé score bêta, afin de fournir une mesure intégrée du bon fonctionnement des cellules bêta après la greffe¹³. Le système d'attribution des scores qu'ils proposent attribue 2 points respectivement pour une glycémie normale, un taux d'A_{1c} normal, un taux de C-peptide stimulé normal et la non utilisation d'insuline exogène ou d'un agent hypoglycémique oral. Par conséquent, le score varie de 0 à 8 et est étroitement corrélé avec la glycémie 90 minutes après un repas-test mixte standard. Lors du suivi, le score, a augmenté après la première greffe et s'est maintenu à la même valeur pendant une période allant jusqu'à 5 ans, ce qui démontre le bon fonctionnement continu

des cellules β , greffées. En utilisant cette échelle, le score β moyen après un suivi de 5 ans ($n = 4$ sujets) était de 4 sur 8.

En utilisant le protocole d'Edmonton, l'insulino-indépendance après la greffe a permis de rétablir la production d'insuline endogène chez de nombreux sujets et par conséquent, d'arrêter l'insulinothérapie. La perfusion d'une masse appropriée d'îlots est essentielle et réalisée par la transplantation d'îlots dans la veine porte par voie transhépatique et percutanée (figure 2¹⁴). L'insulino-indépendance chez ces patients a été associée à la normalisation du taux d' A_{1c} et à un contrôle glycémique quasi-normal. Cependant, malgré cela, la greffe de cellules des îlots pancréatiques intrahépatique n'a pas entraîné une correction de la contre-régulation ni du défaut de la reconnaissance des symptômes¹⁵. En particulier, il n'y a pas eu d'amélioration de la réponse au glucagon et à l'épinéphrine et de la reconnaissance des symptômes hypoglycémiques, contrairement aux études sur la contre-régulation chez les receveurs de greffe de pancréas, qui ont montré une amélioration précoce et soutenue de la réponse de l'hypoglycémie au glucagon et à l'épinéphrine, ainsi qu'une amélioration de la reconnaissance des symptômes d'hypoglycémie¹⁶.

Cependant, les patients ont beaucoup moins peur de souffrir d'hypoglycémie après la greffe de cellules des îlots pancréatiques qu'avant celle-ci et cela, pendant une période de 1 à 3 mois après la greffe¹⁷.

Les complications de la greffe de cellules des îlots pancréatiques incluent l'hémorragie liée à l'intervention pour créer un accès à la veine porte et la thrombose de la veine porte – toutes deux étant rares. Les complications liées au traitement anti-rejet incluent l'hypercholestérolémie nécessitant un traitement avec une statine, l'ulcération buccale sévère, l'hypertension et des résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique. Aucun cas de troubles lymphoprolifératifs ou d'infection par le cytomégalovirus ou de décès associés à cette intervention n'a été rapporté après la greffe¹⁸. Il existe des données chez l'animal suggérant que les îlots intraportaux ont un effet potentiellement négatif sur les cellules hépatiques adjacentes¹⁹. On ne sait pas encore si ce phénomène se traduit par des conséquences cliniques négatives chez les êtres humains. Le Groupe d'Edmonton a également rapporté que des perfusions successives de cellules des îlots sont associées à une pression portale accrue lorsque l'on

compare la pression portale avant la perfusion avec celle après la perfusion²⁰.

Des recherches seront probablement bientôt effectuées pour comparer les résultats à long terme de la greffe pancréatique avec ceux de la greffe de cellules des îlots pancréatiques. En ce qui concerne la greffe pancréatique, il existe des données démontrant qu'un greffon pancréatique qui fonctionne bien permet de prévenir la néphropathie diabétique et qu'une fonction pancréatique normale pendant 5 ans peut inverser les changements pathologiques associés à la néphropathie diabétique²¹. Certaines études sur la greffe pancréatique ont également montré une amélioration dans l'incidence de la rétinopathie²²⁻²⁴ et de la neuropathie²⁵⁻²⁷.

La greffe de cellules des îlots pancréatiques chez les enfants

Il existe une augmentation de l'incidence du DT1 dans le monde, en particulier chez les enfants²⁸. Le traitement du DT1 chez les enfants présente des défis et étant donné la morbidité associée à son diagnostic dans la population pédiatrique, certains ont suggéré que la greffe de cellules des îlots pancréatiques devrait être envisagée comme modalité thérapeutique chez les enfants²⁹. Cependant, plusieurs questions importantes liées à la greffe sont apparues, à savoir :

- La masse de cellules des îlots pancréatiques sera-t-elle suffisante à mesure que l'enfant grandit ?
- Quel impact la greffe de cellules des îlots pancréatiques aura-t-elle sur la qualité de vie et l'adhésion au traitement à long terme ?
- La greffe de cellules des îlots pancréatiques sera-t-elle un succès dans la population pédiatrique, étant donné les différences dans le système immunitaire entre les enfants et les adultes ?
- Quel est le potentiel tératogène et l'impact sur les capacités de reproduction ?
- Une immunosuppression à vie est-elle nécessaire ?

Défis futurs

Il reste plusieurs difficultés à surmonter dans ce domaine nouveau et captivant, le plus important étant le petit nombre de donneurs. On pense qu'actuellement, la greffe de cellules des îlots pancréatiques n'offre un avantage qu'à environ 0,5 % des receveurs potentiels. Les pays tels que le Japon ont un accès limité aux donneurs d'organes cadavériques³⁰. La transplantation de

greffons pancréatiques provenant de donneurs vivants est faisable, mais peut entraîner des complications graves, incluant des fistules pancréatiques, une pancréatite, une infection de plaie, une hémorragie et des laparotomies à répétition³¹. Cependant, les travaux récemment publiés par Matsumoto³² ont montré que la greffe de cellules des îlots pancréatiques de la partie distale du pancréas de donneurs vivants peut être suffisante pour inverser le diabète et permettre une insulino-indépendance chez le receveur. Par exemple, ils ont greffé des cellules des îlots pancréatiques d'une femme âgée de 56 ans (après une pancréatectomie distale) à sa fille de 27 ans atteinte de diabète de DT1 et chez qui le contrôle de la glycémie était instable. Les greffons ont fonctionné immédiatement et la receveuse est devenue insulino-indépendante 22 jours après l'intervention. Cependant, les résultats à long terme de la greffe de cellules des îlots pancréatiques de donneurs vivants n'ont pas encore été déterminés.

Les progrès dans le domaine de la pharmacologie sont constants et axés sur la réduction des médicaments anti-rejet pris et la diminution du risque de tumeur maligne et d'infection subséquentes. Les nouveaux progrès dans la compréhension du système immunitaire et de la tolérance aideront également à réduire l'incidence du rejet possible (pour une revue récente, voir Goodnow³³). Enfin, on poursuit les recherches pour identifier d'autres sources de tissu qui peuvent non seulement produire de l'insuline, mais également être sensibles au glucose. Les possibilités incluent les cellules souches embryonnaires humaines, les cellules souches adultes, les hépatocytes génétiquement modifiés et les cellules de la muqueuse intestinale, la thérapie génique et la xéno greffe. Toutes ces possibilités présentent plusieurs difficultés techniques et éthiques qui doivent être surmontées.

En résumé, les indications actuelles de la greffe de cellules des îlots pancréatiques incluent une hypoglycémie sévère méconnue et un contrôle de la glycémie très instable, malgré une tentative d'optimiser l'insulinothérapie. Des informations détaillées pour les patients et les professionnels de la santé sont fournies à l'adresse : <http://www.med.ualberta.ca/islet/>

Le Dr Amish Parikh est un endocrinologue qui exerce actuellement au Trillium Health Centre, Toronto, Ontario.

Références:

- Shapiro AM, Lakey JR, Paty BW, Senior PA, Bigam DL, Ryan EA. Strategic opportunities in clinical islet transplantation. *Transplantation* 2005;79(10):1304-7.
- Williams P. Notes on diabetes treated with extract and by grafts of sheep's pancreas. *BMJ* 1894;2:1303.
- Sobolew LW. Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Secretion der Bauchspeicheldrüse. (In German). *Archiv für pathologische und Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin* 1902;168:91-128.
- Brendel M, Hering B, Schulz A, Bretzel R. International Islet Transplant Registry report. Giessen, Germany: University of Giessen, 1999:1-20.
- Lakey JR, Burridge PW, Shapiro AM. Technical aspects of islet preparation and transplantation. *Transpl Int* 2003;16(9):613-32.
- Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000;343(4):230-8.
- Ryan EA, Paty BW, Senior PA, et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005;54(7):2060-9.
- Goss JA, Schock AP, Brunicaudi FC, et al. Achievement of insulin independence in three consecutive type-1 diabetic patients via pancreatic islet transplantation using islets isolated at a remote islet isolation center. *Transplantation* 2002;74(12):1761-6.
- Barshes NR, Lee T, Goodpasture S, et al. Achievement of insulin independence via pancreatic islet transplantation using a remote isolation center: a first-year review. *Transplant Proc* 2004;36(4):1127-9.
- Titus T, Badet L, Gray DW. Islet cell transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus: perspectives from the present and prospects for the future. *Expert Rev Mol Med* 2000;2000:1-28.
- Ryan EA, Shandro T, Green K, et al. Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. *Diabetes* 2004;53(4):955-62.
- O'gorman D, Kin T, Murdoch T, et al. The standardization of pancreatic donors for islet isolation. *Transplant Proc* 2005;37(2):1309-10.
- Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Lakey JR, Bigam D, Shapiro AM. Beta-score: an assessment of beta-cell function after islet transplantation. *Diabetes Care* 2005;28(2):343-7.
- Lakey JR, Burridge PW, Shapiro AM. Technical aspects of islet preparation and transplantation. *Transpl Int* 2003;16(9):613-32.
- Paty BW, Ryan EA, Shapiro AM, Lakey JR, Robertson RP. Intrahepatic islet transplantation in type 1 diabetic patients does not restore hypoglycemic hormonal counterregulation or symptom recognition after insulin independence. *Diabetes* 2002;51(12):3428-34.
- Kendall DM, Rooney DP, Smets YF, Salazar Bolding L, Robertson RP. Pancreas transplantation restores epinephrine response and symptom recognition during hypoglycemia in patients with long-standing type I diabetes and autonomic neuropathy. *Diabetes* 1997;46(2):249-57.
- Johnson JA, Kotovych M, Ryan EA, Shapiro AM. Reduced fear of hypoglycemia in successful islet transplantation. *Diabetes Care* 2004;27(2):624-5.
- Shapiro AM, Nanji SA, Lakey JR. Clinical islet transplant: current and future directions towards tolerance. *Immunol Rev* 2003;196:219-36.
- Hirschberg B, Mog S, Patterson N, Leconte J, Harlan DM. Histopathological study of intrahepatic islets transplanted in the nonhuman primate model using Edmonton protocol immunosuppression. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(12):5424-9.
- Casey JJ, Lakey JR, Ryan EA, et al. Portal venous pressure changes after sequential clinical islet transplantation. *Transplantation* 2002;74(7):913-5.
- Larsen JL. Pancreas transplantation: indications and consequences. *Endocr Rev* 2004;25(6):919-46.
- Scheider A, Meyer-Schwickerath E, Nusser J, Land W, Landgraf R. Diabetic retinopathy and pancreas transplantation: a 3-year follow-up. *Diabetologia* 1991;34(Suppl 1):S95-S99.

23. Koznarova R, Saudek F, Sosna T, et al. Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. *Cell Transplant* 2000;9:903-908.
24. Landgraf R, Nusser J, Muller W, et al. Fate of late complications in type I diabetic patients after successful pancreas-kidney transplantation. *Diabetes* 1989;38(Suppl 1):33-37.
25. Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, Sutherland DE, Najarian JS. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1990;322: 1031-1037.
26. Solders G, Tyden G, Persson A, Groth CG. Improvement of nerve conduction in diabetic neuropathy. A follow-up study 4 yr after combined pancreatic and renal transplantation. *Diabetes* 1992;41: 946-951.
27. Muller-Felber W, Landgraf R, Scheuer R, et al. Diabetic neuropathy 3 years after successful pancreas and kidney transplantation. *Diabetes* 1993;42:1482-1485.
28. Hodges C. Diabetes. Childhood incidence. *Nurs Times* 1997;93(1): 40-2.
29. Hathout E, Lakey J, Shapiro J. Islet transplant: an option for childhood diabetes? *Arch Dis Child.* 2003;88(7):591-4.
30. Matsumoto S, Tanaka K, Strong DM, Reems JA. Efficacy of human islet isolation from the tail section of the pancreas for the possibility of living donor islet transplantation. *Transplantation* 2004;78(6): 839-43.
31. Gruessner RWG, Sutherland DER. Living donor pancreas transplantation. *Transplant Rev* 2002;16:108-19.
32. Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, et al. Insulin independence after living-donor distal pancreatectomy and islet allotransplantation. *Lancet* 2005;365(9471):1642-4.
33. Goodnow CC, Sprent J, de St Groth BF, Vinuesa CG. Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. *Nature* 2005;435(7042):590-7.

Résumé scientifique d'intérêt connexe

Suivi de cinq ans après une greffe clinique d'îlots

RYAN EA, PATY BW, SENIOR PA ET AL. EDMONTON, ALBERTA
 La greffe d'îlots permet de rétablir la fonction des cellules bêta endogènes chez les sujets atteints de diabète de type 1. Soixante cinq patients ont reçu une greffe d'îlots à Edmonton le 1er novembre 2004. Leur âge moyen était de $42,9 \pm 1,2$ ans, la durée moyenne du diabète était de $27,1 \pm 1,3$ ans et 57 % étaient des femmes. La principale indication était l'hypoglycémie problématique. Quarante quatre patients ont reçu une greffe d'îlots réussie, c'est-à-dire sont parvenus à une insulino-indépendance et trois autres patients ont reçu > 16 000 îlots équivalents (IE)/kg, mais sous demeurés sous insuline et l'on considère que la greffe était réussie. Ceux qui sont devenus insulino-indépendants ont reçu au total $799\ 912 \pm -30\ 220$ EI ($11\ 910 \pm 469$ EI/kg). Cinq sujets sont devenus insulino-indépendants après une greffe. Cinquante deux patients ont reçu deux greffes, et 11 sujets ont reçu trois greffes. Chez les patients dont la greffe a réussi, un suivi de 5 ans a révélé la présence du C-peptide après la greffe chez la majorité (environ 80 %), mais seulement une minorité (environ 10 %) sont demeurés insulino-indépendants. La durée médiane de l'insulino-indépendance était de 15 mois (gamme interquartile 6,2-25,5). Le taux d'HbA1c était bien contrôlé chez ceux qui n'étaient pas sous insuline (6,4 % [6,1-6,7]) et chez ceux qui recevaient à nouveau de l'insuline, mais dont le taux de C-peptide était positif (6,7 % [5,9-7,5]) et était plus élevé chez ceux présentant une dysfonction totale du greffon (9,0 % [6,7-9,3]) ($p < 0,05$). Ceux qui ont repris leur insulinothérapie n'étaient pas plus résistants à

l'insuline que ceux qui n'étaient plus sous insuline et ont eu besoin de la moitié de la dose d'insuline quotidienne qu'ils recevaient avant la greffe, mais l'augmentation du taux de C-peptide en réponse à un repas-test standard était plus faible ($0,44 \pm 0,06$ vs $0,76 \pm 0,06$ nmol/L, $p < 0,001$). Le score hypoglycémique et l'indice d'instabilité se sont significativement améliorés après la greffe. Dans les 128 interventions réalisées, une hémorragie s'est produite chez 15 sujets et une thrombose de la branche de la veine porte s'est produite chez 5 sujets. Les complications du traitement immunosuppresseur comprenaient des ulcères buccaux, la diarrhée, l'anémie et les kystes ovariens. Parmi les 47 patients dont la greffe avait réussi, 4 ont nécessité une photocoagulation rétinienne au laser ou une vitrectomie et 5 patients atteints de microalbuminurie ont développé une macroprotéinurie. Le besoin de plusieurs antihypertenseurs a augmenté de 6 % avant la greffe à 42 % après la greffe, alors que l'emploi de statines a augmenté de 23 à 83 % après la greffe. On n'a noté aucun changement dans les scores obtenus au neurothésiomètre avant la greffe comparativement à après la greffe. En conclusion, la greffe d'îlots peut améliorer l'instabilité glucosique et les problèmes associés à l'hypoglycémie. La sécrétion de C-peptide a été maintenue chez la majorité des sujets pendant une période allant jusqu'à 5 ans, bien que la plupart aient repris de l'insuline. Les résultats, bien que prometteurs, soulignent la nécessité d'augmenter la disponibilité des îlots transplantables, d'améliorer la prise de greffe d'îlots, de préserver la fonction des îlots et de réduire l'immunosuppression toxique.

Diabetes 2005;54(7):2060

Réunions scientifiques à venir

19 au 22 octobre 2005

9^e Conférence professionnelle et réunion annuelle de l'Association canadienne du diabète/Société canadienne d'endocrinologie et métabolisme

Edmonton, AB

Renseignements : Tél. : (416) 408-7077

Fax : (416) 363-7455

Site web : www.diabetes.ca

6 novembre 2005

Endocrinology in Primary Care Practice

Toronto, ON

Renseignements : Tél. : (416) 978-2719

Courriel : ce.med@utoronto.ca

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr Raphaël Bélanger, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

sanofi-aventis