

> La transplantation d'îlots pancréatiques est devenue une réalité clinique en France en 2021, offrant une alternative aux patients atteints de diabète de type 1 instable ou souffrant d'hypoglycémies sévères non ressenties. Cette thérapie cellulaire implique l'implantation chez un receveur, d'îlots de Langerhans provenant de donneurs en état de mort encéphalique (allogreffe) ou d'îlots de Langerhans isolés à la suite d'une pancréatectomie (autogreffe). Cette thérapie cellulaire améliore le contrôle glycémique et réduit les complications liées au diabète. La transplantation d'îlots pancréatiques se heurte néanmoins à des défis majeurs : la disponibilité des donneurs, l'immunosuppression, et un déclin fonctionnel progressif des îlots greffés. La recherche explore différentes stratégies pour élargir cette approche, notamment la xéno greffe, les cellules souches insulino-sécrétrices hypo-immunes ou autologues, et l'immuno-protection pour ne plus susciter ni de rejet, ni de récurrence auto-immune. Ces méthodes pourraient éliminer la nécessité d'une immunosuppression, offrant ainsi une solution à long terme aux millions de patients diabétiques dans le monde. <

La transplantation d'îlots pancréatiques : un tournant majeur dans le traitement du diabète de type 1

Longtemps considérée comme une procédure expérimentale, la transplantation d'îlots pancréatiques¹ est officiellement entrée dans la pratique clinique en France à la fin de l'année 2021². Cette avancée marque

Vignette (© Julie Kerr-Conte).

¹ Les îlots pancréatiques, également connus sous le nom d'îlots de Langerhans, sont de petites structures glandulaires dispersées dans le pancréas. Chaque îlot est composé de plusieurs types de cellules endocrines qui produisent différentes hormones, notamment l'insuline, le glucagon et la somatostatine (ndlr).

² Arrêté du 5 mars 2021 modifiant l'arrêté du 19 février 2015 relatif aux forfaits alloués aux établissements de santé mentionnés à l'article L. 162-22-6 du code de la sécurité sociale. NOR : SSAH2101879A. Paru le 9 mars 2021.

La thérapie cellulaire du diabète en France

De la greffe d'îlots de Langerhans aux perspectives d'avenir

Valéry Gmyr^{1,2}, Thomas Hubert¹,
Mikaël Chetboun^{1,3}, Julien Thévenet^{1,2},
Nathalie Delalleau^{1,2}, Gianni Pasquetti^{1,2},
Marie-Christine Vantyghe^{1,4}, François Pattou^{1,3},
Julie Kerr-Conte^{1,2}



une révolution pour les patients atteints de diabète de type 1 souffrant d'une instabilité glycémique ou d'hypoglycémies sévères non ressenties, même avec une insulinothérapie stricte. Ainsi, la transplantation d'îlots pancréatiques offre aujourd'hui une alternative thérapeutique innovante [1-3] (→) aux personnes souffrant des formes les plus sévères de diabète de type 1.

En France, plusieurs unités de thérapie cellulaire, dont celles de Lille, Paris et Montpellier, sont agréées pour isoler et transplanter des îlots de Langerhans. Les équipes de Lyon et Strasbourg devraient rejoindre ce réseau d'ici la fin de 2025. Les équipes d'isolement ont également établi des conventions avec d'autres centres hospitaliers universitaires (CHU), notamment ceux de Grenoble, Toulouse, Reims, Marseille, Rennes et Nantes,

¹Recherche translationnelle sur le diabète, Université de Lille, Inserm U1190 UFR3S - Médecine, Institut Pasteur Lille, CHU Lille, Lille, France.

²Plateforme de biothérapies, Centre hospitalier et universitaire de Lille, Lille, France.

³Département de chirurgie générale et endocrinienne, Centre hospitalier et universitaire de Lille, Lille, France.

⁴Département d'endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques et nutrition, Centre hospitalier et universitaire de Lille, Lille, France.

jkerr-conte@univ-lille.fr

(→) Voir m/s n° 8-9, 2021, page 752



ce qui permet d'assurer une meilleure couverture nationale à tous les patients éligibles à la transplantation d'îlots pancréatiques.

Selon Santé publique France, 4,2 millions de Français souffraient d'un diabète sucré en 2022, un chiffre qui s'élève à 820 millions à l'échelle mondiale. Cette maladie, caractérisée par une hyperglycémie chronique, continue de progresser et touche un nombre croissant de patients. Parmi eux, environ 10 % sont atteints de diabète de type 1, une maladie auto-immune qui détruit progressivement les cellules bêta insulino-sécrétrices du pancréas³ [1] (→) (→ Voir m/s n° 8-9, 2021, page 752)

présentes dans les îlots de Langerhans, rendant les patients totalement dépendants de l'insuline pour vivre. Malgré les progrès de l'insulinothérapie depuis sa découverte en 1921, la gestion de la glycémie reste un défi pour de nombreux patients. Ceux-ci sont non seulement exposés à une hyperglycémie chronique, mais également confrontés à des épisodes d'hypoglycémie aiguë sévère, souvent asymptomatiques mais potentiellement dangereux voire mortels.

La transplantation d'îlots pancréatiques : une auto- ou allo-greffe cellulaire qui restaure une sécrétion endogène d'insuline

Dans le cadre d'une allogreffe, la transplantation d'îlots pancréatiques vise à restaurer la production d'insuline endogène, par l'implantation d'îlots de Langerhans, isolés de pancréas prélevés sur des donneurs en état de mort encéphalique, chez des patients receveurs souffrant de diabète de type 1 sévère, sous couvert d'une immunosuppression. L'allogreffe d'îlots a démontré des résultats prometteurs, notamment par l'amélioration du contrôle glycémique (Figure 1), une réduction des hypoglycémies (souvent non ressenties) et un ralentissement de l'évolution des complications liées au diabète [2-5]. Cette thérapie cellulaire est également proposée dans le cadre d'une autogreffe après une pancréatectomie partielle ou totale, suite à une intervention chirurgicale pour traiter une pathologie pancréatique bénigne [6].

Reconnaissant le potentiel de cette approche thérapeutique, la Haute autorité de santé (HAS) a validé l'indication de la transplantation d'îlots pancréatiques de type «allogreffe» et «autogreffe» et son remboursement par l'assurance maladie, facilitant ainsi son accès pour les patients les plus sévèrement touchés.

En France, la transplantation d'îlots pancréatiques de type «allogreffe» est désormais proposée aux patients souffrant d'un diabète insulino-prive instable ou souffrant d'hypoglycémies non ressenties, ainsi qu'à ceux bénéficiant d'une immunosuppression suite à une transplantation rénale. Ces indications classiques sont aujourd'hui élargies aux patients dont l'enregistrement continu du glucose comporte moins de 70 % du temps dans la plage cible (0,70-1,80 g/L) (Figure 1) en dépit d'un traitement bien conduit, ainsi qu'à ceux présentant d'autres maladies auto-immunes associées à leur diabète de type 1, comme par exemple une maladie cœliaque ou une maladie rhumatoïde. Enfin, s'il est tou-

jours recommandé de tenter une insulinothérapie en boucle fermée⁴ avant une greffe d'îlots, l'échec ou le refus de ces approches plus techniques peuvent également constituer une indication de transplantation d'îlots pancréatiques, en l'absence de contre-indications telles qu'un cancer, une infection chronique ou une hépatopathie. De surcroît, le critère limitant du poids (> 80 kg ou indice de masse corporelle [IMC < 30]) semble devoir être modulé par la sensibilité du patient à l'insuline.

L'isolement des îlots de Langerhans

La transplantation d'îlots de Langerhans repose sur une série de six étapes complexes, depuis le prélèvement du pancréas jusqu'à l'implantation des cellules chez le receveur (6) [3] (Figure 2). Dans le cas d'une allogreffe, le pancréas est prélevé sur des donneurs en état de mort encéphalique [7] dans le cadre d'un don d'organes, ou sur des donneurs décédés après arrêt cardiaque dans le cadre d'un protocole dit Maastricht 3⁵ [8] (→), sous l'égide de l'Agence de la biomédecine. L'isolement des îlots de Langerhans doit

débuter dans un délai de huit heures maximum après le clampage aortique et l'arrêt cardiaque pour préserver la qualité du pancréas et faciliter l'isolement des îlots de Langerhans [9]. Après la préparation du pancréas et l'injection d'une enzyme dans le canal de Wirsung pancréatique⁶, les îlots de Langerhans sont isolés par digestion enzymatique des tissus pancréatiques. Les îlots de Langerhans sont ensuite séparés du tissu exocrine par centrifugation isopycnique⁷, permettant que seuls les îlots de Langerhans purifiés soient transplantés. Ces isolements d'îlots sont réalisés dans des unités de thérapie cellulaire accréditées par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). Avant la greffe, les îlots de Langerhans sont maintenus en culture afin de vérifier leur viabilité, leur stérilité et leur fonctionnalité [10, 11] en mesurant leur capacité de sécrétion d'insuline suite à une stimulation glucidique (Figure 3). La transplantation est ensuite effectuée dans le foie via la veine porte, par injection en radiologie sous anesthésie locale ou sous anesthé-

⁴ L'insulinothérapie en boucle fermée est un traitement constitué d'un système automatisé de délivrance d'insuline contrôlé par un algorithme qui gère à la fois le capteur mesurant en continu la glycémie et la pompe qui délivre l'insuline (ndlr).

⁵ En clinique, le terme « Protocole de Maastricht III » fait référence à une classification des conditions de prélèvement d'organes chez les donneurs après arrêt circulatoire ou arrêt cardiaque (ndlr).

⁶ Le canal de Wirsung, ou canal pancréatique principal est, chez les mammifères, le principal canal exocrine du pancréas (ndlr).

⁷ La centrifugation isopycnique est une méthode de séparation des particules basée sur leur densité de manière équilibrée, où la densité maximale dans le gradient est supérieure à la densité des particules (ndlr).

³ Les cellules bêta du pancréas sont un type de cellules endocrines situées dans les îlots de Langerhans, qui sont les régions du pancréas spécialisées dans la sécrétion d'insuline (ndlr).

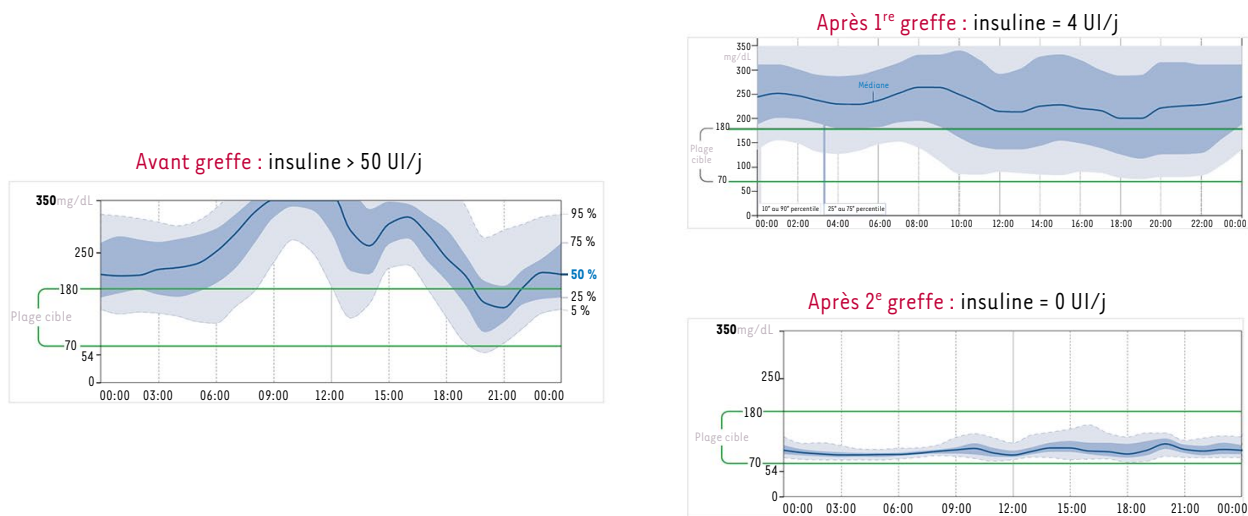


Figure 1. Holter glycémique d'une patiente lilloise ayant reçu 2 greffes d'îlots de Langerhans à 1 mois d'intervalle. Le holter permet un enregistrement continu du taux de glucose interstitiel capillaire. La glycémie normale est comprise entre 70 et 180 mg/dL (plage cible). La courbe bleue correspond à la médiane des glycémies mesurées pendant 24 heures et durant 28 jours consécutifs. Les besoins en insuline exogène de cette patiente sont passés de plus de 50 unités par jour (UI/j) et 0 après 2 greffes montrant une rémission de son diabète de type 1 sévère.

sie générale, après incision chirurgicale mini-invasive dans la fosse iliaque droite, similaire à celle pratiquée pour une appendicectomie. Cette incision permet l'insertion d'un cathéter dans une veine mésentérique, utilisé pour infuser les îlots jusqu'à la veine porte [12].

Les limites de la transplantation d'îlots pancréatiques

L'isolement des îlots de Langerhans reste très aléatoire, car il dépend de la qualité du pancréas, celle-ci varie elle-même en fonction des antécédents du donneur. Ainsi, seulement 40 % des pancréas traités permettent d'obtenir une quantité suffisante d'îlots pour envisager une greffe avec un nombre minimal de 200 000 équivalents d'îlots (IEQ, *islet equivalent*)⁸. De plus, afin d'assurer une indépendance à l'insuline prolongée, il est recommandé que chaque patient reçoive un minimum de 10 000 IEQ par kg de poids corporel du receveur, ce qui peut nécessiter jusqu'à trois injections successives d'îlots sur une période de trois mois [3, 4, 13].

Résultats cliniques et bénéfiques de la transplantation d'îlots pancréatiques

Les études cliniques ont confirmé l'efficacité de la transplantation d'îlots pancréatiques sur la base de plusieurs résultats clés :

- Elle permet une réduction de la variabilité glycémique et une stabilisation de la glycémie, permettant d'obtenir une hémoglobine glyquée (HbA1c), une mesure de la glycémie moyenne, inférieure à

7 % sans hypoglycémies sévères. Ainsi, plus de 90 % des patients transplantés sont protégés des épisodes d'hypoglycémie sévère souvent non ressentis pendant au moins deux ans après la greffe, et d'une manière générale tant que le C-peptide plasmatique est inférieur à 0,3 ng/ml.

- La transplantation d'îlots pancréatiques retarde les complications liées au diabète, notamment en protégeant la fonction rénale chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale. Une amélioration de la neuropathie diabétique notamment sensitive et des fonctions cognitives, perturbées par les hypoglycémies prolongées, a également été démontrées chez les patients greffés [12, 14]. De plus, la transplantation d'îlots pancréatiques est associée à une augmentation de l'espérance de vie, particulièrement lorsque la greffe d'îlots est combinée à une greffe de rein [15, 16].

- La transplantation d'îlots pancréatiques réduit le stress lié au diabète et améliore la qualité de vie des patients. Ceux-ci retrouvent une plus grande liberté dans leur quotidien, leur offrant une vie sans les contraintes habituelles associées au diabète, telles que le suivi régulier des glycémies et le contrôle alimentaires [4].

- Malgré l'utilisation prolongée de médicaments immunosuppresseurs, aucune augmentation significative du risque de cancer grave n'a été observée, sous couvert d'une surveillance dermatologique annuelle,

⁸ 1 IEQ correspond à un îlot d'un diamètre de 150 micromètres.



Figure 2. Schéma des étapes cliniques d'une greffe d'îlots de Langerhans : du prélèvement du pancréas à la transplantation cellulaire. Ce processus est réalisé en 6 étapes clés : **1.** le prélèvement du pancréas sur un donneur, **2.** la préparation du pancréas pour l'injection d'une endopeptidase pour décomposer le collagène pancréatique (collagénase), **3.** la digestion enzymatique pour libérer les îlots de Langerhans (IL) du parenchyme exocrine, **4.** la purification isopycnique des îlots de Langerhans en gradient de Ficoll utilisant un séparateur de cellules, **5.** l'évaluation de la préparation cellulaire par des tests de contrôles qualités (viabilité, insulinosécrétion, stérilité) et **6.** le conditionnement des îlots de Langerhans et greffe des cellules chez un receveur. Cette procédure est réalisée en moyenne sur 48 heures.

ce qui indique un rapport bénéfice-risque favorable de la transplantation d'îlots pancréatiques [17].

Ainsi, plusieurs équipes internationales ont démontré les avantages à long terme de la transplantation d'îlots pancréatiques, avec des résultats similaires [13, 18, 19]. Pour les allogreffes, on observe une indépendance à l'insuline chez près de 25 % des receveurs et une sécrétion d'insuline endogène positive chez plus de 70 % des receveurs, dix ans après les injections d'îlots de Langerhans. Toutefois, ces bénéfices thérapeutiques diminuent inexorablement avec le temps, du fait de l'absence de prolifération des îlots de Langerhans *in vivo*, ne montrant une indépendance à l'insuline que chez seulement 8 % des patients 20 ans après la greffe.

La fonction primaire du greffon prédit le succès à long terme

La fonction primaire du greffon est un paramètre clé de la transplantation d'îlots pancréatiques [13]. Elle désigne la capacité

fonctionnelle initiale du greffon après une certaine période post-greffe et se mesure par des biomarqueurs validés, dont les scores BETA et BETA-2⁹ [20]. Ces derniers reposent sur une combinaison de paramètres métaboliques intégrant le taux d'HbA1c, la glycémie, la concentration plasmatique du peptide C (reflet indirect de la sécrétion d'insuline par les cellules greffées) ainsi que la dose d'insuline exogène nécessaire pour maintenir une glycémie normale. La fonction primaire du greffon est évaluée précocement, dès un mois après la dernière infusion d'îlots, ce qui permet d'apprécier la fonctionnalité des îlots de

⁹ Ces scores permettent d'évaluer la fonction des îlots greffés, c'est-à-dire leur capacité à produire de l'insuline et à réguler la glycémie. Le score BETA prend en compte plusieurs paramètres cliniques et biologiques : le taux de C-peptide (un marqueur de la sécrétion d'insuline endogène) ; les besoins en insuline exogène ; le taux de HbA1c (hémoglobine glyquée) ; et la glycémie à jeun. Le score BETA-2 est une version simplifiée ou optimisée du score BETA classique, développée pour améliorer sa précision et sa facilité d'utilisation (ndlr).

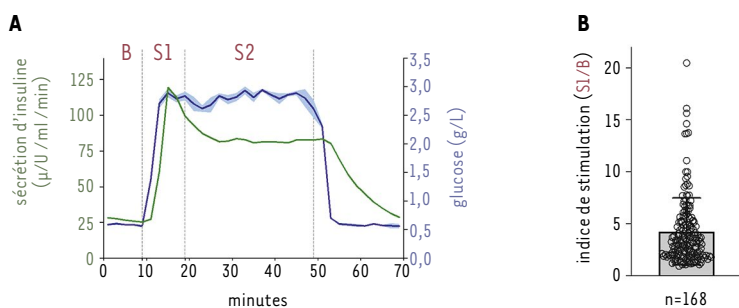


Figure 3. Contrôle in vitro de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose des îlots de Langerhans isolés. La capacité de sécrétion insulinaire de chaque préparation d'îlots de Langerhans (IL) est analysée, grâce à un test *in vitro* de stimulation glucidique (test de périfusion). **A.** Lorsque l'on stimule des îlots de Langerhans on observe parallèlement à l'augmentation de glucose (courbe bleue : 0,55 à 2,7 g/L) une augmentation de la sécrétion d'insuline (courbe verte, moyenne de $n=168 \pm \text{sem}$) en plusieurs phases : une phase de sécrétion basale (B) lorsque la concentration de glucose est basse suivie d'une augmentation rapide de la sécrétion d'insuline (S1) lorsque la concentration de glucose est haute, puis un plateau de sécrétion maintenu durant la stimulation (S2) avec un retour à la phase basale lorsque la concentration en glucose diminue. Ici l'insuline sécrétée correspond à la stimulation de 300 îlots équivalents, un nombre représentatif d'une préparation (1 IEq = 1 IL d'un diamètre de 150mm). **B.** Cette cinétique de sécrétion permet de calculer un indice de stimulation (S1/B). Pour $n=168$ donneurs différents, ces indices sont très variables inter-individuellement ($\times 20$), aussi on considère qu'un îlot de Langerhans est fonctionnel pour un indice supérieur à 1.

Langerhans greffés. Plusieurs facteurs influencent la fonction primaire du greffon, notamment les caractéristiques du donneur et du receveur, les conditions de prélèvement, les protocoles d'isolement et de culture des îlots ainsi que les modalités de transplantation, notamment l'immunosuppression [21]. Après la greffe, une diminution progressive de la fonction des cellules bêta est observée. Ce phénomène, multifactoriel reste encore mal compris. Il résulte entre autres de la réaction inflammatoire immédiate induite par l'injection intravasculaire, connue sous le nom de « *instant blood mediated inflammatory reaction* » (IBMIR), mais aussi de mécanismes d'allo- et d'auto-immunité, de la glucotoxicité, de la toxicité des immunosuppresseurs, de l'insulinorésistance et de la sénescence cellulaire. Malgré cette perte progressive de la fonction du greffon au cours du temps, plusieurs études ont démontré que la fonction primaire du greffon constituait un facteur prédictif important des résultats cliniques à long terme après la transplantation d'îlots [13]. Ainsi, une analyse rétrospective récente du registre international de transplantation d'îlots (*collaborative islet transplant registry*, CITR¹⁰) portant sur 1 210 patients atteints de diabète de type 1, ayant reçu une transplantation d'îlots pancréatiques, seule ou après une transplantation rénale, dans 39 centres internationaux, a révélé une corrélation linéaire et indépendante entre la fonction primaire du greffon mesurée 28 jours après la dernière infusion d'îlots et la survie du greffon. Une fonction primaire du greffon plus élevée

était associée à une meilleure persistance de la fonction du greffon ainsi qu'à des résultats cliniques améliorés à cinq ans [22]. Cette association s'est révélée indépendante des autres facteurs habituellement considérés comme influençant le succès de la greffe, tels que la quantité totale d'îlots transplantés, le type de receveur ou encore le protocole immunosuppresseur utilisé.

Fait notable, cette valeur prédictive de la fonction primaire du greffon ne se limite pas à la transplantation d'îlots : des résultats similaires ont été observés après transplantation pancréatique vascularisée, qu'il s'agisse d'une greffe de pancréas seul ou d'une transplantation pancréatique après une greffe rénale [22]. Ces résultats suggèrent donc que la fonction primaire du greffon pourrait constituer un biomarqueur clé pour évaluer le succès des greffes d'îlots et de pancréas, avec des implications cliniques majeures pour l'optimisation des stratégies de transplantation.

Impact médico-économique

En France, l'évaluation médico-économique de la transplantation d'îlots pancréatiques reste complexe. Elle dépend de multiples facteurs tels que la disponibilité des greffons, les coûts associés à la procédure et les bénéfices cliniques observés à long terme. Ainsi, le coût d'une greffe d'îlots de Langerhans est élevé. Une étude menée dans le consortium GRAGIL (Groupe Rhône-Alpes, Rhin et Genève pour la transplantation d'îlots de Langerhans) a estimé le coût moyen d'une greffe à environ 77 745 euros, incluant l'isolement des cellules, l'hospitalisation et le suivi du patient. Les principaux postes de dépenses concernent l'isolement des îlots (30 %), la gestion des effets indésirables (24 %), les traitements médicamenteux (14 %) et l'hospitalisation (13 %) [23]. Malgré ces coûts, une étude rétrospective menée au CHU de Lille a montré que la transplantation d'îlots pancréatiques améliore la survie des patients diabétiques ayant reçu une greffe rénale, avec une réduction de 56 % de la mortalité sur une période de 27 ans. En outre, seuls 30 % des patients ayant bénéficié d'une greffe d'îlots ont dû reprendre une dialyse, contre 45 % dans le groupe témoin [15]. En France, la greffe d'îlots de Langerhans reste en développement, avec environ 80 greffes pratiquées annuel-

¹⁰ Voir <https://citregistry.org>



lement, un chiffre en constante progression. Bien que le coût initial reste élevé, les bénéfices cliniques, notamment la réduction de la mortalité et l'amélioration de la qualité de vie, justifient une prise en charge par l'assurance maladie. Néanmoins, des obstacles persistent : la rareté des donneurs de pancréas, la complexité de l'isolement des îlots de Langerhans et la nécessité d'un traitement immunosuppresseur à vie pour prévenir le rejet, qui expose les patients à divers effets secondaires. Pour rendre ces approches plus accessibles, des efforts continus sont donc nécessaires afin d'optimiser les protocoles d'isolement des îlots, de réduire les coûts et d'améliorer les bénéfices cliniques à long terme.

L'autogreffe d'îlots de Langerhans : une alternative à la chirurgie pancréatique

L'autogreffe des îlots de Langerhans est une procédure spécifique généralement proposée aux patients atteints de pancréatite chronique sévère, pour lesquels une pancréatectomie totale ou partielle est indiquée. Si cette procédure ne permet pas toujours d'éviter l'apparition d'un diabète post-chirurgical, elle permet d'améliorer le contrôle glycémique et la qualité de vie, avec environ 30 % des patients devenant indépendants de l'insuline deux ans après l'intervention chirurgicale [6, 24]. Actuellement, cette intervention est remboursée en France pour les maladies pancréatiques bénignes, toutefois, des indications plus larges, dans le cadre de la résection de tumeur localisée du pancréas sont en cours d'évaluation [25].

Défis et perspectives de la transplantation d'îlots pancréatiques

Malgré ses succès, la transplantation d'îlots pancréatiques est confrontée à des obstacles : une disponibilité limitée des donneurs, entraînant un accès restreint à la greffe, une perte progressive des îlots transplantés, nécessitant la reprise potentielle d'un traitement antidiabétique puis d'une insulinothérapie, et une immunosuppression à vie, avec ses effets secondaires et son risque accru d'infections opportunistes et de néoplasies.

Pour dépasser ces limites, plusieurs axes de recherches sont explorés (Figure 4), notamment la reprogrammation des cellules pancréatiques en cellules bêta [26] (→), l'utilisation de cellules (→ Voir m/s n° 8-9, souches différenciées en îlots pancréatiques [27], 2013, page 749

l'utilisation des cellules pluripotentes autologues [28] et les xéno-greffes [29, 30], principalement issues de porcs génétiquement modifiés [31]. Ces approches visent à contourner la pénurie de donneurs et à éliminer la nécessité d'une immunosuppression.

Une étude très récente a montré que, chez 12 patients atteints de diabète de type 1 ayant reçu une injection intra-hépatique d'îlots cellulaires dérivés de cellules souches, cette approche a permis de guérir 10 des 12 participants (soit 83 %), avec une indépendance à l'insuline un an après l'injection des cellules [32]. Toutefois, ce protocole nécessitait une thérapie immunosuppressive pour prévenir le rejet cellulaire.

La nécessité d'une source alternative d'îlots de Langerhans et l'optimisation des protocoles d'immunosuppression constituent les prochains défis à relever pour démocratiser cette thérapie. Une approche innovante consiste à modifier génétiquement les cellules pour les rendre « hypo-immunes », c'est-à-dire capables d'échapper aux attaques du système immunitaire [33]. L'avenir de la transplantation d'îlots pancréatiques pourrait ainsi reposer sur l'usage de cellules souches hypo-immunes ou de cellules dérivées des propres cellules du patient (*induced pluripotent stem-cells*, iPSC autologues), une piste encore expérimentale mais porteuse d'espoir. Des essais cliniques sont en cours pour tester cette stratégie et plusieurs équipes ont déjà breveté leur propre protocole de cellules universelles hypo-immunes. Sana Biotechnology¹¹ a notamment démontré l'efficacité de cellules souches différenciées en îlots pancréatiques hypo-immuns et mène actuellement un essai pilote sur des îlots humains primaires hypo-immuns transplantés chez les patients diabétiques sans immunosuppression.

L'ultime révolution pourrait bien venir d'une autre approche : celle des cellules souches autologues. À ce jour, l'utilisation de cellules souches pluripotentes [33-35] dérivées de patients atteints de diabète de type 1 ou de formes monogéniques est restée peu explorée, en raison de son coût et de la complexité des protocoles. Pourtant, en 2024, une équipe chinoise dirigée par H. Deng (Université de Pékin, Chine) a créé la surprise en parvenant à guérir une patiente souffrant d'un diabète de type 1, en utilisant ses propres cellules [28]. Cette équipe a réussi à reprogrammer des adipocytes en îlots de Langerhans par induction chimique (CiPSC). Cependant, cette patiente bénéficiait aussi d'une immunosuppression suite à une greffe de foie [28, 34].

Désormais, un débat s'installe : les cellules souches hypo-immunes seront-elles la clé de la thérapie cellulaire du diabète ? Ou faudra-t-il privilégier les cellules autologues pour garantir une compatibilité parfaite ? Bien qu'elles soient dérivées des propres cellules d'un patient, les thérapies basées sur les cellules souches pluripotentes induites (iPSC) pourraient tout de même provoquer des réponses immunitaires [35]. Parmi les facteurs contribuant à cette immunogénicité potentielle figurent les anomalies génétiques et épigénétiques survenant au cours du processus de reprogrammation et de différenciation, ainsi que la présence éventuelle de cellules indifférenciées résiduelles. Ainsi, il demeure prudent de poursuivre la surveillance des réponses immunitaires potentielles dans tous les essais cliniques.

¹¹ <https://ir.sana.com>

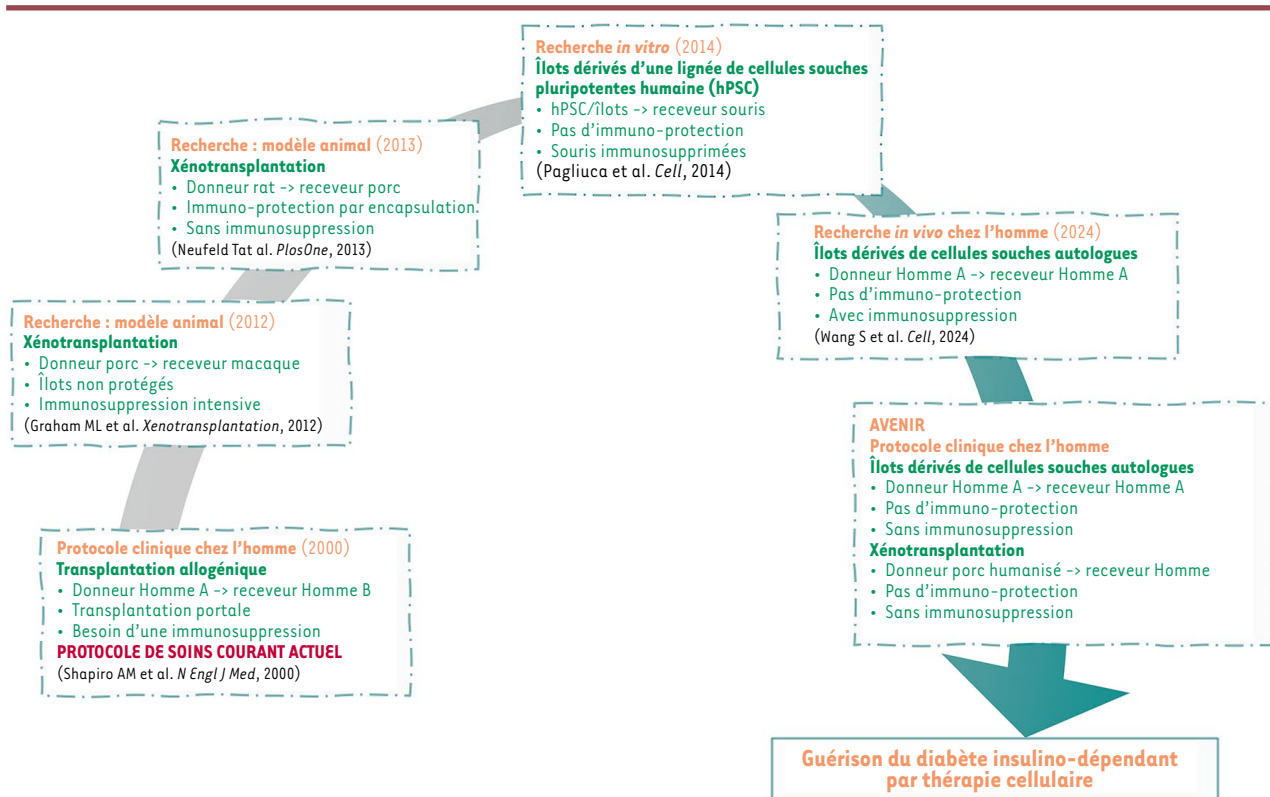


Figure 4. Évolution de la greffe d'îlots de Langerhans. Schéma représentant l'évolution de la greffe d'îlots pancréatiques depuis 2000. La greffe d'îlots de Langerhans (IL) a connu une essor important suite aux résultats de l'équipe canadienne d'Edmonton en 2000. Depuis 2021, en France, ce protocole clinique est reconnu par l'assurance maladie pour le traitement du diabète de type 1 sévère. Afin de pallier le faible nombre de dons d'organes pour l'obtention de pancréas, de nombreuses études en recherche clinique ont développé de nouveaux protocoles utilisant des organes prélevés chez les animaux pour réaliser des xénotreffes d'îlots de Langerhans ou des cellules souches transformées en îlots de Langerhans. Dans tous les cas, ces îlots de Langerhans doivent être protégés du système immunitaire du receveur. L'avenir de cette thérapie cellulaire sera de proposer aux personnes atteintes de diabète de type 1 un protocole ne nécessitant pas de traitements immunosuppresseurs et utilisant des cellules souches autologues ou des îlots purifiés à partir d'un pancréas animal humanisé.

D'autres stratégies sont, depuis de nombreuses années, en cours de développement, comme l'encapsulation des îlots de Langerhans. Celle-ci vise à éviter le traitement immunosuppresseur, en entourant les îlots de Langerhans transplantés d'une membrane semi-perméable qui les protège de la réaction immunitaire de l'hôte tout en permettant de détecter la glycémie ambiante et de maintenir la sécrétion de l'insuline. Dans cette approche, on distingue :

- la micro encapsulation où les îlots de Langerhans sont encapsulés individuellement ou en petits groupes dans de minuscules capsules (souvent entre 100 et 500 microns de diamètre) faites de matériaux comme l'alginate¹² par exemple [36] ;
- de la macro encapsulation où les îlots de Langerhans sont placés dans des dispositifs médicaux de plus grande taille, composés de membranes synthétiques laissant passer nutriments et insuline [37].

Ces dispositifs peuvent accueillir plusieurs millilitres de culot cellulaire et à l'inverse des îlots de Langerhans microencapsulés peuvent être explantés en cas de complications, car les îlots encapsulés sont greffés directement sous la peau ou dans la cavité abdominale. Cependant, les résultats cliniques demeurent décevants, en raison de problèmes liés à l'hypoxie des cellules greffées, à l'absence de vascularisation suffisante et à un délai de réponse glycémique retardé [38].

Conclusion

La transplantation d'îlots pancréatiques constitue aujourd'hui, en France, une avancée thérapeutique innovante et prometteuse pour les patients souffrant de diabète de type 1 les plus sévères et résistants aux traitements conventionnels. Bien que cette thérapie permette dans certains cas, une amélioration marquée

¹² L'acide alginique et ses dérivés les alginates sont des polysaccharides obtenus à partir d'algues brunes : les laminaires ou les fucus (ndlr).



du contrôle glycémique et une disparition des épisodes d'hypoglycémie sévère, son usage reste limité à une population très restreinte, du fait de la complexité de la procédure, du faible nombre de donneurs et de la nécessité d'un traitement immunosuppresseur à vie. Toutefois, cette biothérapie apporte un bénéfice réel en termes de qualité de vie et de stabilité métabolique. Les recherches en cours, notamment sur les techniques d'encapsulation cellulaire et les sources alternatives d'îlots (cellules souches, xéno greffes), ouvrent la voie à une démocratisation de cette thérapie dans les années à venir. Finalement, le diabète de type 1 est avant tout une maladie auto-immune, et combattre cette récurrence auto-immune chez les receveurs après greffe d'îlots ou greffe de cellules transformées reste la clé du problème. L'issue de cette bataille scientifique déterminera l'avenir de la médecine régénérative appliquée au diabète, offrant, à terme, une perspective de guérison à des millions de patients dans le monde. ♦

SUMMARY

Cell therapy of diabetes in France: from islet transplantation to future perspectives

Pancreatic islet transplantation (PIT) became a clinical reality in France in 2021, providing a groundbreaking alternative for patients with type 1 diabetes (T1D) suffering from lability or severe hypoglycemic unawareness. This cellular therapy involves implanting insulin-producing islets from brain-deceased donors (allograft) or after pancreatectomy (autograft), significantly improving glucose control and reducing diabetes-related complications. However, PIT faces major challenges, including limited donor availability, lifelong immunosuppression, and progressive islet loss. Researchers are now exploring alternative approaches, such as stem cell-derived islets and xenografts, to overcome these obstacles and expand access to this promising therapy. The future of PIT may hinge on the success of hypo-immune stem cell-derived insulin secreting islets or autologous grafts that would avoid rejection and autoimmune recurrence in the absence of immunosuppressive drug treatment, paving the way for a long-term solution for millions of diabetic patients worldwide. ♦

REMERCIEMENTS

Nous remercions : 'Programme d'Investissement d'Avenir' (European Genomic Institute for Diabetes, ANR-10-LABX-0046), Université de Lille, Fondation de la recherche médicale (EQU202303016330 PATTOU, Prix Line-Renaud et Loulou-Gasté), le Conseil régional Hauts-de-France (CPEr Tech Sante AAP2022), Association pour la recherche sur le diabète (KERR-CONTE, PATTOU), l'Agence de la biomédecine, Direction de la recherche et de l'innovation du CHU de Lille, les patients et les familles des donneurs.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Fischer KL, Jaffredo M, Lang J, Raoux M. Cellules α et β du pancréas: meilleures ennemies ou partenaires pour la vie ? *Med Sci (Paris)* 2021; 37 : 752-8.
2. Vantghem MC, de Koning EJP, Pattou F, Rickels MR. Advances in beta-cell replacement therapy for the treatment of type 1 diabetes. *Lancet* 2019; 394 : 1274-85.
3. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes

mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *The New Engl JMed* 2000; 343 : 230-8.

4. Marfil-Garza BA, Hefler J, Verhoeff K, et al. Pancreas and islet transplantation: comparative outcome analysis of a single-centre cohort over 20-years. *Ann Surg* 2023; 277 : 672-80.
5. Lablanche S, Vantghem MC, Kessler L, et al. Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycaemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation (TRIMECO): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6 : 527-37.
6. Rickels MR, Robertson RP. Pancreatic islet transplantation in humans: recent progress and future directions. *Endocr Rev* 2019; 40 : 631-68.
7. Hubert T, Arnalsteen L, Jany T, et al. Technique of pancreatic procurement for pancreatic islet isolation. *Ann Chir* 2005; 130 : 384-90.
8. Maglio M, Goudot FX. Le prélèvement d'organes de type Maastricht 3 – Du discours bioéthique au langage ordinaire. *Med Sci (Paris)* 2023; 39 : 975-80.
9. Hubert T, Gmyr V, Arnalsteen L, et al. Influence of preservation solution on human islet isolation outcome. *Transplantation* 2007; 83 : 270-6.
10. Kerr-Conte J, Vandewalle B, Moerman E, et al. Upgrading pretransplant human islet culture technology requires human serum combined with media renewal. *Transplantation* 2010; 89 : 1154-60.
11. Pasquetti GT, J. Chetboun, M. Apete, et al. In vivo quality control of human islets in the immunodeficient mouse to predict islet function in man: a retrospective study in 87 clinical transplants. In : Elsevier, ed. *Transplantation, Bioengineering, and Regeneration of the Endocrine Pancreas* 2019; 711-724.
12. Caiazzo R, Vantghem MC, Raverdi V, et al. Impact of procedure-related complications on long-term islet transplantation outcome. *Transplantation* 2015; 99 : 979-84.
13. Vantghem MC, Chetboun M, Gmyr V, et al. Ten-year outcome of islet alone or islet after kidney transplantation in type 1 diabetes: a prospective parallel-arm cohort study. *Diabetes Care* 2019; 42 : 2042-9.
14. Mailliez A, TERNYNCK C, JANNIN A, et al. Cognitive outcome after islet transplantation. *Transplant Direct* 2023; 9 : e1493.
15. Maanaoui M, Lenain R, Foucher Y, et al. Islet-after-kidney transplantation versus kidney alone in kidney transplant recipients with type 1 diabetes (KAIK): a population-based target trial emulation in France. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024; 12 : 716-24.
16. Isenberg JS, Kandeel F. Can islet transplantation possibly reduce mortality in type 1 diabetes. *Cell Transplant* 2025; 34 : 9636897241312801.
17. Perrier Q, Jambon-Barbara C, Kessler L, et al. Impact of islet transplantation on diabetes complications and mortality in patients living with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2025; 48 : 1007-15.
18. Marfil-Garza BA, Imes S, Verhoeff K, et al. Pancreatic islet transplantation in type 1 diabetes: 20-year experience from a single-centre cohort in Canada. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10 : 519-32.
19. Catarinella D, Melzi R, Mercalli A, et al. Long-term outcomes of pancreatic islet transplantation alone in type 1 diabetes: a 20-year single-centre study in Italy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025; 13 : 279-93.
20. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, et al. Beta-score: an assessment of beta-cell function after islet transplantation. *Diabetes Care* 2005; 28 : 343-7.
21. Chetboun M LMK, Gmyr V et al. Optimizing primary graft function in islet allotransplantation: The Lille experience. In: *Transplantation, Bioengineering, and Regeneration of the Endocrine pancreas* : Academic Press, 2020 : 637-43.
22. Chetboun M, Drumez E, Ballou C, et al. Association between primary graft function and 5-year outcomes of islet allogeneic transplantation in type 1 diabetes: a retrospective, multicentre, observational cohort study in 1210 patients from the Collaborative Islet Transplant Registry. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11 : 391-401.
23. Guignard AP, Oberholzer J, Benhamou PY, et al. Cost analysis of human islet transplantation for the treatment of type 1 diabetes in the Swiss-French Consortium GRAGIL. *Diabetes Care* 2004; 27 : 895-900.
24. Chinnakotla S, Beilman GJ, Vock D, et al. Intraportal Islet Autotransplantation independently improves quality of life after total pancreatectomy in patients with chronic refractory pancreatitis. *Ann Surg* 2022; 276 : 441-9.
25. Piemonti L, Melzi R, Aleotti F, et al. Autologous pancreatic islet cell transplantation following pancreatectomy for pancreas diseases other than chronic pancreatitis: a 15-y study of the milan protocol. *Transplantation* 2024; 108 : 1962-75.
26. Vieira A, Druelle N, Courtney M, et al. Reprogrammation des cellules pancréatiques en cellules β . *Med Sci (Paris)* 2013; 29 : 749-55.

27. Balboa D, Barsby T, Lithovius V, et al. Functional, metabolic and transcriptional maturation of human pancreatic islets derived from stem cells. *Nature Biotechnol* 2022; 40 : 1042-55.
28. Wang S, Du Y, Zhang B, et al. Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient. *Cell* 2024; 187 : 6152-64 e18.
29. Matsumoto S, Matsumoto K. Clinical islet xenotransplantation: development of isolation protocol, anti-rejection strategies, and clinical outcomes. *Cells* 2024; 13.
30. Piemonti L, Citro A, Tomajer V, et al. Pig xenotransplantation in beta cell replacement: addressing challenges and harnessing potential for type 1 diabetes therapy. *Transpl Int* 2024; 37 : 13122.
31. Mallapaty S, Kozlov M. The science behind the first pig-organ transplant trial in humans. *Nature* 2025; 638 : 303-4.
32. Reichman TW, Markmann JF, Odorico J, et al. Stem Cell-Derived, Fully Differentiated Islets for Type 1 Diabetes. *N Engl JMed* 2025 Jun 20.
33. Berney T, Bellini MI, Montserrat N, et al. Reflecting on an intense year for transplant international. *Transpl Int* 2022; 35 : 11118.
34. Wang Y, Peng F, Yang Z, et al. A rapid chemical reprogramming system to generate human pluripotent stem cells. *Nat Chem Biol* 2025.
35. Scheiner ZS, Talib S, Feigal EG. The potential for immunogenicity of autologous induced pluripotent stem cell-derived therapies. *J Biol Chem* 2014; 289 : 4571-7.
36. Strand BL, Coron AE, Skjak-Braek G. Current and Future Perspectives on Alginate Encapsulated Pancreatic Islet. *Stem Cells Transl Med* 2017; 6 : 1053-8.
37. Cooper-Jones B, Ford C. CADTH horizon scans islet replacement therapy for insulin-dependent diabetes. In: *CADTH Issues in Emerging Health Technologies*. Ottawa (ON)2016 : 1-9.
38. Desai T, Shea LD. Advances in islet encapsulation technologies. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16 : 338-50.

TIRÉS À PART
J. Kerr-Conte



**Avec m/s, vivez en direct
les progrès et débats
de la biologie et de la médecine**

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org