



Fiche d'information

Janvier 2017

La transplantation du pancréas et des îlots de Langerhans

1 Historique de la transplantation

En 1966, à Minneapolis (Minnesota, Etats-Unis), une équipe chirurgicale américaine, placée sous la direction de Richard Lillehei et William Kelly, pratiquait la première greffe de pancréas sur un patient. Elle était combinée à une greffe de rein. Au cours des années suivantes, les transplantations de pancréas n'ont pas été de francs succès. Il a fallu attendre 1976 et le développement d'une nouvelle technique opératoire par les chirurgiens français J.M. Dubernard et J. Traeger pour que les résultats s'améliorent.

La greffe de pancréas a été longtemps considérée comme une opération difficile dont les chances de réussite étaient faibles. Les progrès effectués dans les techniques opératoires et de traitement immunosuppresseur font que la transplantation de pancréas est aujourd'hui une thérapie reconnue en cas de diabète de type 1. Dans la majorité des cas, un rein est transplanté en même temps que le pancréas. Depuis peu, il est possible d'isoler les îlots de Langerhans dans le pancréas et de ne transplanter que ces îlots plutôt que l'organe entier. Quelques transplantations de parties de pancréas prélevées sur des personnes vivantes ont également été pratiquées, pour la première fois en 1998 dans le Minnesota par David Sutherland.

1.1 Les îlots de Langerhans : une alternative

Les îlots de Langerhans sont des amas cellulaires dans le pancréas dont la fonction est de produire des hormones essentielles comme l'insuline et le glucagon. Dès les années 1970, la transplantation de ces îlots a été considérée comme une alternative à la transplantation du pancréas, encore à un stade expérimental à cette époque. La greffe d'îlots a été rendue possible par le développement, en 1967, d'une méthode d'isolement des îlots dans le tissu pancréatique. Après des essais fructueux chez l'animal, la première transplantation autologue d'îlots a été réalisée en 1974 par David Sutherland à Minneapolis. La première greffe allogène d'îlots a eu lieu en 1977. Ces essais n'ont toutefois jamais permis aux patients de renoncer à l'apport extérieur d'insuline. Il a fallu attendre les années 1990 pour que la transplantation d'îlots connaisse un véritable essor grâce à une méthode semi-automatique d'isolement des îlots de Langerhans, mise au point par Camillo Ricordi. Enfin, en 2000, des cher-

cheurs canadiens ont développé ce que l'on appelle aujourd'hui le protocole d'Edmonton, grâce auquel la transplantation d'îlots de Langerhans permet de supprimer l'administration d'insuline chez la majorité des patients diabétiques. En 2005, la première transplantation d'îlots prélevés sur une personne vivante a été pratiquée au Japon ; en l'occurrence, une mère a fait ce don à sa fille.

En Suisse, c'est l'hôpital universitaire de Zurich qui effectue la première transplantation combinée du rein et du pancréas en 1973, suivie de celle du pancréas en 1984. En 1978, à Zurich, Felix Largiadèr réalisait en première mondiale une greffe combinée d'îlots de Langerhans et de rein. En 1980, à Zurich également, une équipe composée de MM. Largiadèr, Kolb et Binswanger réussit pour la première fois la transplantation allogène d'îlots de Langerhans. Pendant les dix premiers mois suivant la greffe, le patient n'a pas eu besoin d'insuline externe. Aujourd'hui, cette intervention est considérée comme une alternative prometteuse à la transplantation de pancréas.

2 Fonctions et pathologies du pancréas et des îlots de Langerhans

Le pancréas est une glande de couleur gris-rougeâtre, cunéiforme, pesant entre 70 et 80 grammes et mesurant entre 15 et 20 cm de long. Il est situé transversalement au milieu de l'abdomen, entre la rate et le foie et attenant à l'intestin grêle. Formé de plusieurs lobules ordonnés de manière irrégulière, le pancréas possède divers conduits excréteurs qui aboutissent dans l'intestin grêle. Le pancréas produit des enzymes digestives et des hormones. Il joue ainsi un rôle important dans la digestion et le métabolisme.

Chaque jour, 1 à 1,5 litre de sucs digestifs produits par le pancréas s'écoulent dans l'intestin grêle. Ils neutralisent le suc gastrique acide et contiennent des enzymes ayant pour rôle de dissocier les protéines, les hydrates de carbone, les acides nucléiques et les graisses présents dans la nourriture pour que le corps puisse les utiliser.

2.1 Indispensables îlots pour le métabolisme du sucre

Les îlots de Langerhans ne constituent qu'un à deux pourcents des cellules du pancréas. Ils produisent des hormones, l'insuline et le glucagon, qui régissent le métabolisme du sucre dans l'organisme. Ces cellules se regroupent en petits agrégats qui sont disséminés dans l'ensemble de la glande comme des îles dans la mer, d'où leur nom. Ces agrégats comprennent plusieurs types de cellules : les cellules alpha et bêta étant les plus importantes. Les cellules alpha produisent le glucagon, l'hormone qui provoque la libération du sucre dans le sang par les cellules du foie; les cellules bêta produisent l'insuline, l'hormone qui provoque l'absorption du sucre dans les cellules et qui fait ainsi baisser le taux de glycémie.

3 Pathologies du pancréas et des îlots

Outre quelques dysfonctions ou malformations congénitales rares du pancréas, on distingue essentiellement quatre pathologies : l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique du pancréas, le cancer du pancréas et le diabète de type 1. Les trois premières maladies citées provoquent des lésions du pancréas dans son ensemble et à des degrés divers et limitent ainsi son fonctionnement. Il est parfois nécessaire de retirer d'importantes parties du pancréas, ou même tout l'organe. Le cancer du pancréas est une maladie redoutable car il est difficile de le détecter à un stade précoce ; l'opération a alors lieu à un moment où le cancer est déjà très évolué. Le diabète de type 1, quant à lui, est une maladie auto-immune. Dès le plus jeune âge, le système immunitaire détruit les îlots de Langerhans qui produisent l'insuline dans le pancréas.

Une lésion du pancréas entraîne une baisse de la production de sucs digestifs et de la sécrétion d'hormones, en particulier d'insuline. Des troubles de la digestion et des carences nutritionnelles découlent de la diminution des sucs digestifs. Par ailleurs, sans insuline, les cellules de l'organisme ne parviennent plus à assimiler le sucre (glucose) qui constitue leur source d'énergie. Le sucre s'accumule alors dans le sang, ce qui se traduit par une augmentation de la glycémie (taux de sucre sanguin) et provoque une perte de poids rapide accompagnée d'une sensation de soif extrême. Les complications aiguës comprennent l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale et l'approvisionnement insuffisant des cellules, pouvant entraîner une perte de connaissance, voire la mort. En outre, un tiers environ des diabétiques de type 1 développent des maladies associées apparaissant après plusieurs dizaines d'années de maladie : modifications des vaisseaux sanguins liées à un risque accru d'infarctus du myocarde, affections rénales sévères ou altération des vaisseaux oculaires, pouvant entraîner une augmentation de la pression intraoculaire et parfois la cécité.

3.1 Traitement à l'insuline

Les enzymes digestives peuvent aujourd'hui être substituées par des médicaments. Toute augmentation de la glycémie provoquée par la maladie pancréatique doit être traitée : un régime pauvre en sucre et la prise d'antidiabétiques oraux peuvent suffire à faire baisser un taux de glycémie légèrement augmenté. Un traitement à base d'insuline est cependant souvent nécessaire, surtout en cas de diabète de type 1. On dispose aujourd'hui de différents types d'insuline qui permettent un traitement adapté aux besoins spécifiques de chaque cas. Les diabétiques de type 1 ne survivent que grâce à des injections quotidiennes d'insuline. Le fin réglage de la dose d'insuline en fonction des besoins de l'organisme est très important. Même les patients dont le diabète semble bien maîtrisé par l'insuline ne sont jamais à l'abri d'une crise d'hypoglycémie grave.

La transplantation du pancréas (ou d'îlots de Langerhans) est surtout indiquée en cas de diabète difficile à contrôler par des médicaments. De plus, le diabète peut affecter la fonction rénale. Dans ce cas, une transplantation combinée du rein et du pancréas est envisagée. En cas de diabète de type 2, maladie beaucoup plus fréquente que le diabète de type 1, la transplantation n'entre pas en ligne de compte. Dans cette variante de la pathologie, les cellules de l'organisme ne peuvent plus répondre correctement à l'insuline libérée par le pancréas (résistance à l'insuline). Dans ce cas de figure, les risques liés à la transplantation sont trop importants par rapport au traitement habituel à base d'insuline.

La greffe d'îlots de Langerhans poursuit le même but que la transplantation du pancréas. Mais comme elle ne concerne que les cellules nécessaires à la production d'insuline, il est possible d'éviter les complications qui sont liées à la greffe complète du pancréas. Toutefois, les perspectives de rester indépendant d'un traitement à l'insuline à long terme sont moins bonnes lors d'une transplantation d'îlots que lors d'une transplantation de tout l'organe.

4 Opération et suivi

En raison des problèmes immunologiques et chirurgicaux, la greffe de pancréas a été longtemps considérée comme une expérience clinique. Mais grâce aux meilleures techniques opératoires, elle est devenue une thérapie reconnue. Dans la majorité des cas, un rein est transplanté en même temps que le pancréas. La greffe combinée constitue aujourd'hui le meilleur traitement pour les patients atteints de diabète de type 1 (insulinodépendants) et d'insuffisance rénale (imminente ou nécessitant déjà une dialyse).

Le nouvel organe est placé dans la région inguinale gauche ou droite, sans ablation de l'ancien organe. Les vaisseaux du greffon sont reliés aux vaisseaux pelviens du receveur. Pour assurer l'écoulement du suc digestif produit par le pancréas, un tronçon d'intestin grêle prélevé avec le pancréas chez le donneur est relié à l'intestin grêle du receveur.

La complication la plus fréquente après une greffe de pancréas est la pancréatite (inflammation du

pancréas). Une pancréatite légère est décelable après pratiquement chaque greffe mais est habituellement bien maîtrisée. Comme lors d'autres transplantations, la prise à vie de médicaments contre un rejet de l'organe (immunosuppresseurs) est nécessaire après une greffe de pancréas. Si l'opération réussit, les injections d'insuline et les mesures du taux de glycémie ne sont plus nécessaires, au bout d'un certain temps. La greffe permet aussi d'enrayer l'évolution des dommages organiques liées au diabète.

4.1 Progrès grâce au protocole d'Edmonton

Depuis l'introduction du protocole d'Edmonton, on procède surtout à des greffes d'îlots de Langerhans chez des patients qui ne parviennent pas à percevoir suffisamment tôt les chutes de la glycémie. Un autre critère de transplantation est l'insuffisance rénale liée au diabète chez les patients ayant déjà reçu ou allant recevoir un nouveau rein.

Avant de procéder à la greffe proprement dite, les îlots de Langerhans sont séparés du reste du tissu pancréatique et purifiés. Dans le cadre de ce processus qui dure plusieurs heures, on commence par incuber l'organe avec une enzyme qui le détruit partiellement. Pour que l'enzyme puisse pleinement déployer son effet, on place le pancréas dans une chambre de digestion à température contrôlée. L'organe se divise peu à peu en petites parties sous l'action de l'enzyme d'une part, et d'un agitateur mécanique d'autre part. Une fois ce processus achevé, les îlots de Langerhans sont séparés du tissu pancréatique par centrifugation. Cette technique n'est actuellement pas une opération de routine, et il faut beaucoup d'expérience pour la mener à bien.

Du fait des difficultés techniques liées à cette procédure, la transplantation d'îlots n'est pas encore très fréquente. Un seul pancréas ne fournit pas toujours assez d'îlots de Langerhans ; il faut habituellement deux ou trois pancréas pour une même transplantation.

4.2 Faibles risques lors d'une transplantation d'îlots

La greffe d'îlots de Langerhans elle-même comporte peu de risques. Sa réalisation ne nécessite qu'une anesthésie locale. Le patient ne séjourne que brièvement à l'hôpital. Les îlots de Langerhans sont injectés par un cathéter à travers la paroi abdominale dans la veine porte, laquelle achemine le sang vers le foie. De là, ils arrivent dans les petits vaisseaux du foie où ils se fixent. Les cellules des îlots de Langerhans produisent donc désormais de l'insuline dans le foie.

Les risques opératoires principaux sont les hémorragies au point de ponction et les thromboses (caillot sanguin) dans la veine porte. Pour éviter un rejet, les patients doivent prendre, toute leur vie durant, des médicaments immunosuppresseurs, comme pour toute autre transplantation d'organe.

Informations complémentaires

Office fédéral de la santé publique OFSP
Section Transplantation
CH-3003 Berne
Tél. +41 58 463 51 54
transplantation@bag.admin.ch
www.bag.admin.ch/transplantation-fr

Cette publication paraît également en allemand et en italien.