

Les différents types de greffes de pancréas

Plus de 1 000 greffes totales ou partielles de pancréas ont été réalisées chez des diabétiques, couplées presque toujours à des greffes de rein. On peut espérer actuellement obtenir de bons résultats à distance dans près de la moitié des cas. La lourdeur de l'acte opératoire, sa morbidité et la nécessité d'un traitement immunosuppresseur associé limitent cependant ces greffes aux malades très gravement atteints, nécessitant une autre greffe (le plus souvent pour insuffisance rénale). Les greffes d'îlots de Langerhans ou de cellules β , dont la tolérance nécessite également un traitement immunosuppresseur, constituent un geste chirurgical mineur mais se heurtent encore aux problèmes de préparation du greffon et de durée de vie des cellules greffées. Les pancréas bio-artificiels enfin, dans lesquels les cellules insulaires sont séparées du milieu intérieur par une membrane semi-perméable, restent à ce jour du domaine expérimental.

Patrick Vexiau

Praticien hospitalo-universitaire

Le diabète insulino-dépendant (DID) est caractérisé par une carence de sécrétion insulinaire. Il affecte, dans sa forme habituelle du sujet jeune, environ 15 % des diabétiques. Il touche probablement plus d'individus si l'on inclut des sujets secondairement insulino-dépendants. Les complications du diabète, qui en font toute la gravité, sont essentiellement liées au contrôle glycémique (pour la microangiopathie) [1] et à l'association aux autres facteurs de risques, en particulier à l'hypertension artérielle. Le traitement consiste donc en un apport d'insuline exogène, mais il est difficile de mimer de façon correcte la sécrétion endogène. Ces imperfections et l'astreinte d'un tel traitement ont donc conduit à tenter de restaurer une sécrétion interne d'insuline chez ces patients.

Problèmes généraux des greffes de tissu pancréatique

Le premier point qui différencie la greffe de pancréas des autres greffes d'organes, tient au fait que seule-

ment 1 % de la glande correspond au tissu fonctionnellement nécessaire pour la glycorégulation. En effet dans l'ensemble du pancréas exocrine se trouvent disséminés les îlots de Langerhans, responsables de la sécrétion d'insuline. De plus ce tissu exocrine, riche en enzymes protéolytiques, complique singulièrement la greffe de l'ensemble de l'organe. Ceci explique le développement du concept de greffes d'îlots de Langerhans isolés [2, 3].

Le second point particulier tient à cette seconde technique qui nécessite l'isolement d'une quantité importante d'îlots pour restaurer une sécrétion suffisante d'insuline et corriger l'hyperglycémie.

Le dernier point vient du fait que le diabète de type I, correspondant en règle au DID, est une maladie d'origine auto-immune [4], posant le problème non plus du rejet d'une hétérogreffe, mais bien d'un rejet auto-immun ; cette idée est corroborée par l'expérience de Sutherland, qui a vu se développer des rejets d'îlots après greffes faites chez des jumeaux monozygotes.

Ces deux derniers points ont enfin conduit à tenter de mettre au point

ADRESSE ET TIRÉS A PART

P. Vexiau : service de diabétologie et d'endocrinologie (Pr. Cathelineau), hôpital Saint-Louis, 1, rue Claude-Vellefaux, 75475 Paris Cedex 10, France.

RÉFÉRENCES

1. Tchobrousky G. Relation of diabetic control to development of microvascular complications. *Diabetologia* 1978 ; 15 : 143-52.
2. Sutherland DER. Pancreas and islet transplantation. I. Experimental studies. *Diabetologia* 1981 ; 20 : 161-85.
3. Sutherland DER. Pancreas and islet transplantation. II. Clinical studies. *Diabetologia* 1981 ; 20 : 435-50.
4. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 1360-8.
5. Sutherland DER, Moudry KC. Pancreas transplant registry report-1986. *Clin Transplant* 1987 ; 1 : 3-17.
6. Sutherland DER, Migliori RJ, Moudry KC. Long-term results from the pancreas transplant registry through October 1986. In : Touraine JL, et al., eds. *Transplantation and Clinical Immunology XIX*. Amsterdam : Elsevier Science Publishers BV, 1987 : 197-201.
7. Lillehei RC, Simmons RL, Najarian JS, et al. Pancreaticoduodenal allotransplantation. Experimental and clinical experience. *Ann Surg* 1970 ; 172 : 405-36.
8. Verschoor L, Hulsmans HAM, de Gruyl, et al. Endocrine function of the canine pancreas: the effect of duct ligation and transplantation of the total duct ligated pancreas. *Acta Endocrinol* 1975 ; 80 : 302-18.
9. Dubernard JM, Traeger J, Neyra P, Touraine JL, Traudiant D, Blanc-Brunat N. A new method of preparation of segmental pancreatic grafts for transplantation: trial in dogs and in man. *Surgery* 1978 ; 84 : 633-9.
10. Prieto M, Sutherland DER, Fernandez-Cruz L, Heil JB, Najarian JS. Rejection in pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1987 ; 29 : 2348-9.

des pancréas dits « bioartificiels », contenant des îlots de Langerhans, mais protégés du système immunitaire par une barrière physique. Cela permet d'utiliser du matériel xénogénique, plus facile à obtenir en grande quantité.

En définitive, différentes techniques se discutent : la greffe d'organe (pancréas entier ou segmentaire), et la greffe d'îlots de Langerhans (libres ou sous forme de pancréas bioartificiels).

Greffes de pancréas

Il s'agit de greffes du bloc duodéno-pancréatique avec tout le pancréas ou de greffes segmentaires (corps et queue du pancréas). Celles-ci posent les mêmes problèmes que les autres greffes d'organes, c'est-à-dire en premier lieu un problème de disponibilité du greffon, puis ensuite la lourdeur d'un traitement immunosuppresseur et du suivi de la viabilité de la greffe. Il est évident que ces contraintes ne doivent pas être supérieures à celle d'un traitement conventionnel du diabète par l'insuline exogène. De plus la greffe du tissu exocrine alourdit la morbidité et la mortalité chez le receveur. Il faut donc que le bénéfice escompté soit supérieur à ces contraintes. Ceci explique que ce type de greffe soit proposé presque exclusivement à des sujets arrivés au stade d'insuffisance rénale terminale relevant d'une indication d'une greffe de rein [5, 6]. Ainsi un traitement immunosuppresseur sera de toute façon indiqué, et la greffe de pancréas pourra améliorer la qualité de vie du patient, et éviter l'apparition secondaire d'une atteinte du greffon rénal en raison de la persistance d'un état d'hyperglycémie chronique.

Cependant cette restriction a deux conséquences : d'une part cela restreint les indications à un petit nombre d'individus, d'autre part une greffe chez des sujets en insuffisance rénale, le plus souvent liée à une glomérulopathie diabétique, implique un geste lourd chez des sujets ayant fréquemment de graves complications de microangiopathies (en particulier rétinopathies), et de macroangiopathies (insuffisance coronarienne, artériopathie périphérique, hypertension artérielle). Ces

greffes se font donc chez des sujets à très haut risque vasculaire, expliquant en grande part la morbidité et la mortalité.

Techniques chirurgicales. Le prélèvement se fait sur des sujets en coma dépassé, en règle générale lors des prélèvements multiorganes. Lors de prélèvement cœur-rein-pancréas il n'y a pas de problème particulier ; il n'en est pas de même en cas de prélèvement du foie, du fait de la vascularisation des deux organes, ce qui peut conduire au prélèvement segmentaire du pancréas. Le transport du greffon doit être rapide en raison du risque important d'autolyse par les enzymes pancréatiques.

• **Greffe du pancréas entier.** Il s'agit de greffes du bloc duodéno-pancréatiques. Les sécrétions exocrines peuvent être drainées soit par duodénotomie cutanée, soit par duodéno-jéjunostomie de Roux en Y [2, 7], soit, enfin, et plus récemment, par drainage dans la vessie. Le risque est principalement septique avec possibilité d'une réaction de pancréatite très grave expliquant la mortalité opératoire plus élevée de la technique de greffe du pancréas entier. L'avantage est une meilleure survie du greffon en comparaison des résultats des greffes segmentaires.

• **Greffe segmentaire du pancréas.** Il s'agit d'une greffe corporéo-caudale des trois quarts du pancréas. Elle a l'avantage de ne pas comporter de duodénum ; la tranche pancréatique peut soit nécessiter le drainage des sécrétions exocrines, soit ne pas être drainée, nécessitant alors la sclérose du tissu exocrine par ligature du canal de Wirsung [8] ou plutôt actuellement par l'injection de néoprène dans ce canal [9]. Cependant, les îlots peuvent être à terme altérés par la réaction de fibrose, conséquence du blocage des sécrétions exocrines. Lorsque la solution du drainage est choisie, celui-ci peut se faire dans une anse intestinale, mais il expose à une activation des enzymes pancréatiques par l'entérokinase intestinale, ce qui risque de compromettre l'anastomose. Le drainage peut être fait directement dans la cavité péritonéale, ou enfin dans la vessie. Les avantages de cette dernière technique seraient de moins exposer aux risques infectieux ; surtout le geste chirurgical est relativement simple, le

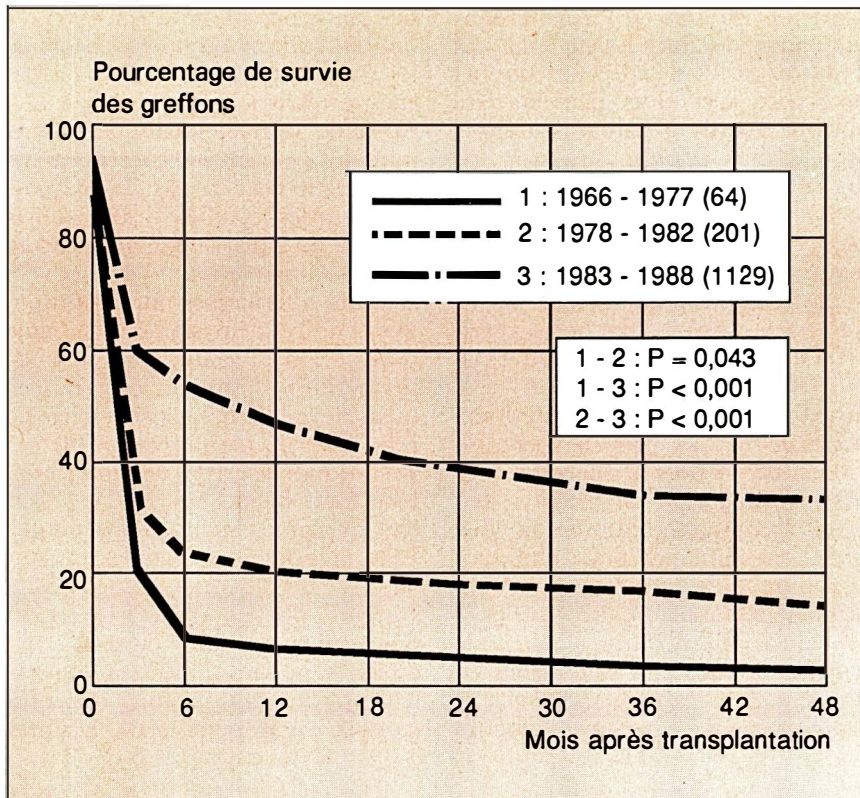


Figure 1. **Pourcentages de greffes fonctionnelles pour les périodes 1966-1977, 1978-1982 et 1983-1988** (d'après le rapport du registre, Stockholm, 1988).

greffon pouvant être placé dans la fosse iliaque en position rétropéritonéale. Enfin des travaux récents ont insisté sur la possibilité de surveiller l'état du greffon et les réactions de rejet par étude de l'amylase directement excrétée dans les urines [10, 11].

- **Greffes simples ou doubles greffes en un ou deux temps.** Les greffes du pancréas, nous l'avons vu, se font essentiellement chez des sujets en insuffisance rénale. Ceci conduit donc en règle à proposer une double greffe, rein-pancréas, et ce d'autant plus que le traitement immunosuppresseur est de toute façon indiqué pour la greffe du rein. La question alors posée est de savoir si les greffes doivent être faites en un ou en deux temps. En un temps le geste chirurgical sera plus lourd, nécessitant une anesthésie de l'ordre de six heures, mais le geste en deux temps rallonge sensiblement la durée d'hospitalisation. Enfin la chirurgie en un temps

permet éventuellement de placer les deux greffons dans la même fosse iliaque, laissant l'autre libre en cas de reprise chirurgicale et de nouvelle greffe.

La greffe de pancréas isolée pose un problème supplémentaire. En effet les marqueurs permettant un diagnostic précoce du rejet, conduisant à un traitement immunosuppresseur d'urgence, sont beaucoup plus sensibles pour le rein que pour le pancréas. En cas de greffe isolée, le retard au diagnostic du rejet pourrait expliquer de moins bons résultats que dans les cas de doubles greffes.

Données du registre de transplantation de pancréas [5, 6]. De 1966 jusqu'à octobre 1986, 1 001 greffes ont été reportées sur le registre international des transplantations de pancréas. Les dernières données du registre, rapportées à Stockholm en avril 1988, font état de 1 394 greffes (figure 1). La survie des greffons s'est

aussi progressivement améliorée, puisque à un an entre 1966-77, 1978-82, 1983-84 et 1985-86 les pourcentages de greffons fonctionnels étaient respectivement de 3 %, 21 %, 39 %, et 44 %. De la même manière la survie des patients s'est améliorée, 42 %, 72 %, 76 %, et 83 % pour les mêmes périodes. Actuellement les greffes fonctionnelles dépassent 30 % à trois ans (figure 1).

L'analyse du registre montre que la greffe du pancréas entier ou segmentaire donne des résultats identiques. La durée de conservation du pancréas avant greffe est importante : les résultats sont meilleurs lorsque celle-ci ne dépasse pas six heures. Sur le plan technique les meilleurs résultats, en particulier à moyen terme, sont obtenus après injection de polymères, plutôt qu'en réalisant un drainage des sécrétions exocrines. Les doubles greffes en un temps donnent des résultats aussi bons que les greffes en deux temps. La survie du greffon rénal chez ces patients est comparable aux données du registre des transplantations de reins (UCLA). Sur le plan de l'immunosuppression les meilleurs résultats sont obtenus par l'utilisation de la ciclosporine A, au mieux associée à l'azathioprine ou aux corticoïdes.

En conclusion, les greffes de pancréas donnent actuellement de meilleurs résultats qu'auparavant ; il n'en reste pas moins que le geste chirurgical est lourd, et que surtout le traitement immunosuppresseur, associant le plus souvent ciclosporine A et glucocorticoïdes, présente des contraintes au moins aussi importantes qu'un traitement insulinaire conventionnel. L'indication d'une greffe reste donc limitée aux sujets nécessitant une greffe de rein, ou présentant un diabète particulièrement instable et sévère. Cependant même si les indications restent limitées, elles s'élargissent progressivement du fait de l'amélioration de leurs résultats à moyen terme.

Greffes d'îlots de Langerhans

Le principe de base est simple. Puisque seulement 1 % du pancréas intervient dans la glycorégulation, il était logique de proposer la greffe uniquement de ce tissu, d'autant que la

greffe du pancréas exocrine alourdit la morbidité et la mortalité chez le receveur. La simplicité apparente du geste devrait conduire à élargir les indications; cependant, il reste la nécessité d'un traitement immunosuppresseur, lourd par lui-même [12]. Si la greffe d'îlots est couplée à une greffe de rein, cela justifie ce traitement de toute façon nécessaire; si la greffe de tissu pancréatique est isolée, il devient nécessaire d'avoir recours à une « immunoprotection » particulière. C'est ce qui a conduit à l'idée des pancréas dits « bioartificiels », dans lesquels les îlots de Langerhans sont séparés du milieu intérieur par une barrière physique, perméable aux nutriments, au glucose, et à l'insuline, mais imperméable aux immunoglobulines et bien entendu aux cellules immunocompétentes.

Problèmes communs aux greffes d'îlots. Le principal obstacle à la greffe d'îlots est lié à la difficulté

d'obtenir un bon rendement dans l'isolement des îlots. En effet, il s'agit d'obtenir le 1% de tissu fonctionnel nécessaire. Les îlots peuvent être obtenus à partir de pancréas adultes; on a recours le plus souvent à une digestion par la collagénase qui permet de détacher les îlots du pancréas exocrine [13]. Dans un deuxième temps, les îlots sont triés soit manuellement sous biomicroscope (ce qui est fastidieux: un bon expérimentateur peut isoler jusqu'à 1 000 îlots en une fois (deux ou trois heures), mais pour une greffe fonctionnelle il faut probablement au moins 100 000 îlots!), soit concentrés par centrifugation en gradient (en ficoll, saccharose, albumine bovine, etc.), soit enfin par des techniques mécaniques utilisant du Velcro[®], des peignes, des tamis, etc. Les îlots peuvent aussi être obtenus à partir de pancréas fœtaux qui sont riches en îlots et pauvres en tissu exocrine. Ces techniques ont été nettement améliorées

par la possibilité de conserver ces îlots en culture, ou mieux encore de les congeler sans altérer leurs capacités sécrétoires.

Ainsi de véritables banques d'îlots humains peuvent être constituées, en conservant ceux-ci par des moyens biologiques (greffes à des souris nues), ou plus simplement encore par cryoconservation.

D'autres alternatives ont été proposées et doivent être signalées, comme l'utilisation d'insulinomes bénins, permettant d'obtenir de grandes quantités de tissu, sans être obligé de les séparer du tissu exocrine [14].

Techniques de greffes des îlots libres. Une fois obtenus, les îlots peuvent être implantés en différents points. Plus physiologiques sont les implantations dans des zones drainées par le système porte. Ainsi l'injection d'îlots peut se faire dans la rate, directement dans un vaisseau du système porte, dans le foie, ou enfin dans la cavité péritonéale. D'autres

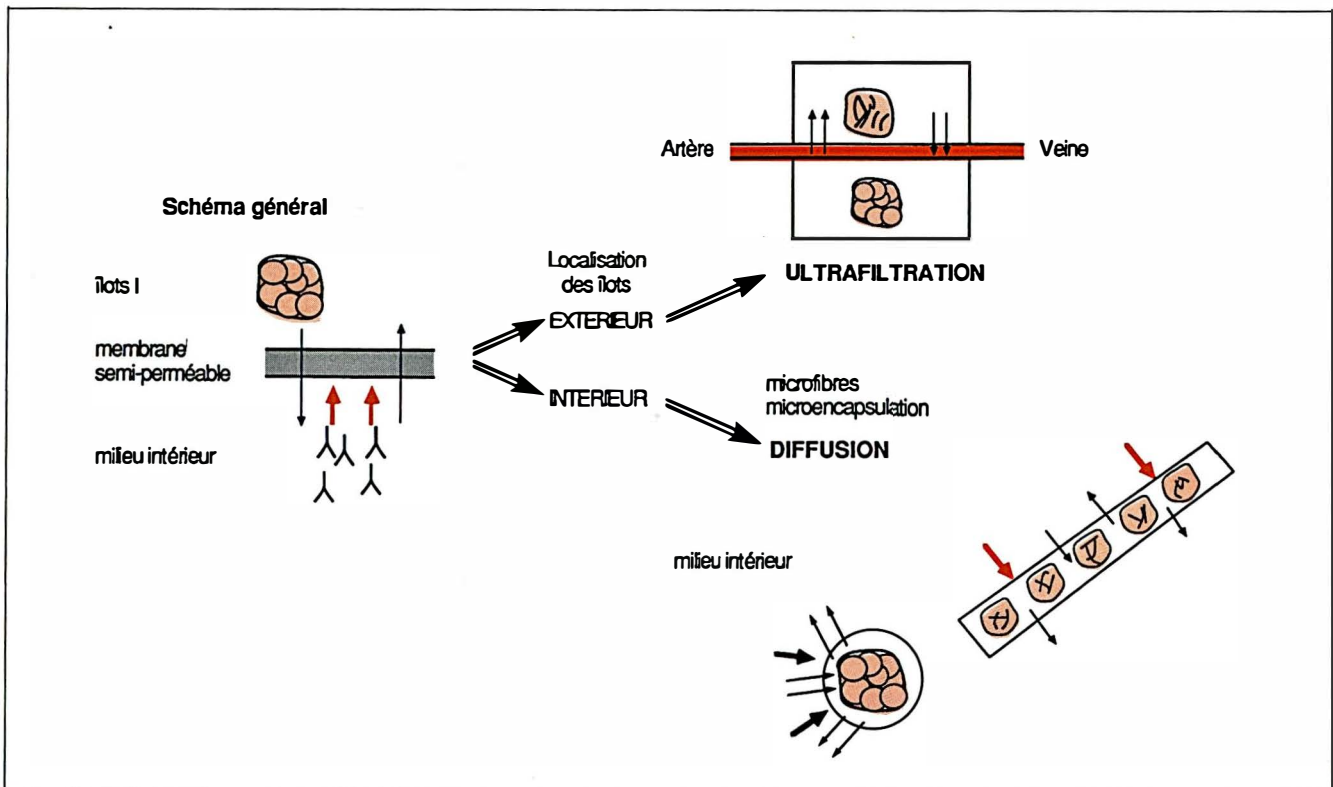


Figure 2. **Différents types de pancréas bio-artificiels.** Dans les pancréas bio-artificiels, la membrane semi-perméable interposée entre les îlots (représentés en rose) et le milieu intérieur laisse passer les nutriments, les hormones polypeptidiques de petit poids moléculaire (insuline, etc.), mais pas les anticorps ou les cellules immunologiquement compétentes. I = îlots de Langerhans; flèches rouges = absence de diffusion (anticorps, cellules immunocompétentes); flèches fines noires = diffusion (nutriments, insuline, glucose, etc.).

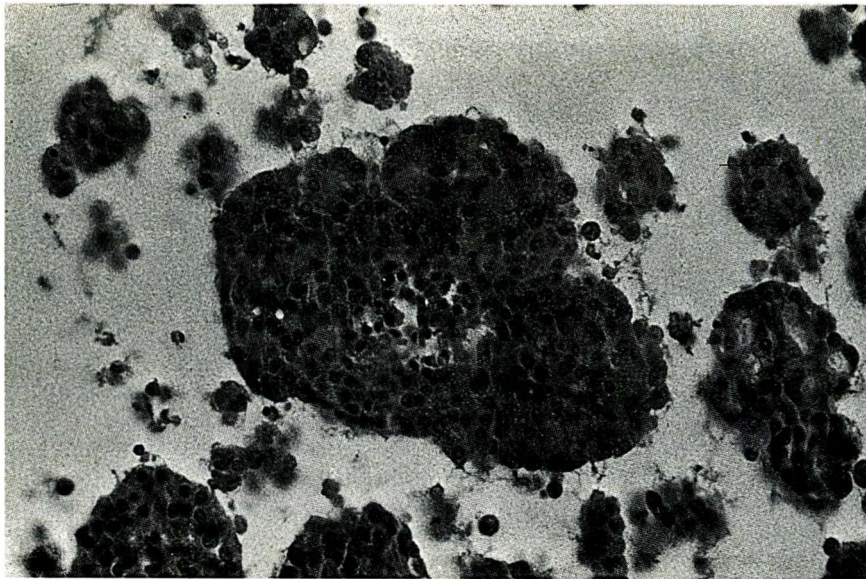


Figure 3. **Îlots humains complètement purifiés prêts à être transplantés** (avec l'aimable autorisation de J.J. Altman).

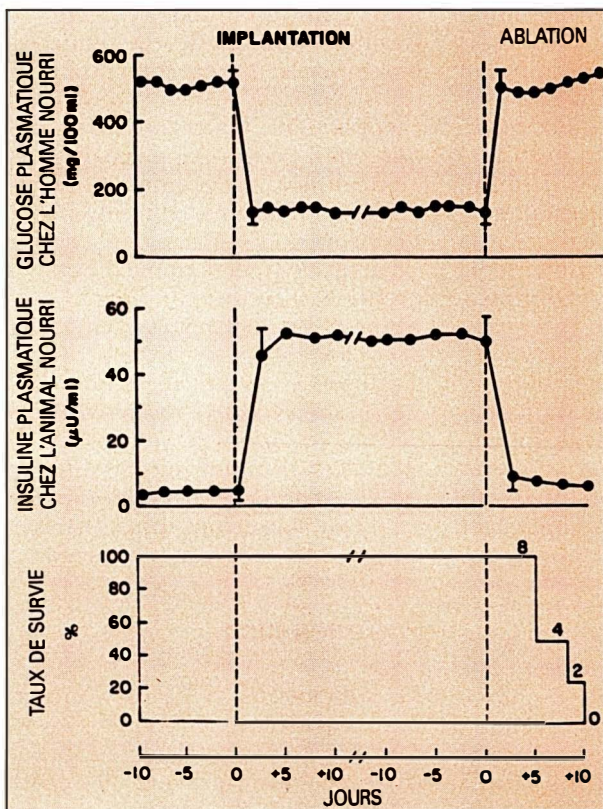


Figure 4. **Glycémie, insulinémie et survie de rats diabétiques (par streptozotocine) recevant un pancréas bio-artificiel (fibres creuses) et secondairement dégreffés** [18] (avec l'aimable autorisation de J.J. Altman).

abords ont été proposés, en particulier la greffe d'îlots sous la capsule rénale, ce qui permet un contrôle plus aisé de ceux-ci.

Dans ces techniques, reste le problème de la tolérance immunologique du greffon. Un traitement immunosuppresseur classique peut être proposé, utilisant en particulier

la ciclosporine A. Cependant si cela est justifié en cas de greffe rénale couplée, cela limite les greffes isolées d'îlots.

D'autres alternatives ont été envisagées, comme l'immunoaltération obtenue *in vitro* sur les îlots avant la transplantation [15]. Lors de la greffe d'îlots, de nombreux types de

cellules autres que les cellules β sont en fait apportés. Il s'agit de cellules endocrines (α , pp, D), de cellules endothéliales, enfin de cellules immunocompétentes (lymphocytes de passages, macrophages) qui ont été rendues responsables d'une activation des mécanismes d'immunisation. De nombreuses techniques ont été proposées pour éliminer ces cellules : culture en milieu enrichi en oxygène, passage à basse température, ou plus récemment tri des cellules β après avoir obtenu une suspension de cellules à partir des îlots grâce à un *cell sorter** (Pipellers, communication personnelle).

Enfin il a été proposé d'éviter les greffes HLA compatibles, pour limiter les risques de rejet auto-immun. L'absence de sélection du donneur devrait faciliter le prélèvement.

Résultats des greffes d'îlots. Ces résultats sont encore décevants. A notre connaissance, il y a eu plusieurs centaines de tentatives de greffes de ce type (environ 500) dans les dix dernières années. Cependant les données du registre ne sont que très fragmentaires, en particulier pour de nombreuses tentatives de greffes qui auraient été effectuées en Chine (12 auraient permis un arrêt de l'insulinothérapie sur 242 pratiquées). Quelques rares cas ont permis un sevrage prolongé en insuline chez le receveur. Le plus souvent la technique se solde par un échec ou tout au mieux par une réduction des besoins en insuline exogène. Un cas particulier doit être signalé : il s'agit des tentatives d'autogreffes qui ont pu être proposées chez des sujets ayant une pancréatite chronique hyperalgique, ou encore nécessitant une pancréatectomie totale pour une autre affection et chez qui une autogreffe a pu être réalisée [16].

Pancréas bioartificiels

Les difficultés à obtenir de grande quantité d'îlots et les problèmes d'immunogénicité ont conduit à concevoir les pancréas bioartificiels. En effet l'existence d'une barrière physique permet alors de se passer d'une immunosuppression, et surtout permet l'utilisation d'îlots d'ori-

* *Cell sorter* : trieur de cellules automatique.

RÉFÉRENCES

11. Nghiem DD, Gonwa TA, Corry RJ. Metabolic monitoring in renal-pancreatic transplant with urinary pancreatic exocrine diversion. *Transplant Proc* 1987 ; 29 : 2350-1.
12. Barker C, Naji A, Silvers W. Immunologic problems in islet transplantation. *Diabetes* 1980 ; 29 : 86-92.
13. Lacy P, Kostianorsky M. Method for the isolation of intact islets of Langerhans from the rat pancreas. *Diabetes* 1967 ; 16 : 35-9.
14. Altman JJ, Houlbert D, Callard P, et al. Long-term plasma glucose normalization in experimental diabetic rats with macroencapsulated implants of benign human insulinomas. *Diabetes* 1986 ; 35 : 625-33.
15. Lucy P. Experimental immunoalteration. *World J Surg* 1984 ; 8 : 169-78.
16. Najarian JS, Sutherland DERn Baumgartner D, et al. Total or near total pancreatectomy and islet autotransplantation for treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg* 1980 ; 192 : 526-42.
17. Reach G, Jaffrin M. Les pancréas bioartificiels *médecine/sciences* 1986 ; 2 : 87-93.
18. Altman JJ, Bruzzo F, Desplanque N, et al. Étude anatomique et fonctionnelle du tissu pancréatique endocrine inclus dans des fibres creuses. In : Journées de diabétologie. Paris : Flammarion médecine, 1982 : 169-79.
19. Lim F, Sun AM. Microencapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas. *Science* 1980 ; 210 : 908-10.
20. Reach G, Poussier Ph, Sausse A, Assan R, Itoh M, Gerich JE. Functional evaluation of a bioartificial pancreas using isolated islets perfused with blood ultrafiltrate. *Diabetes* 1981 ; 175 : 296-301.

gine xénogénique beaucoup plus faciles à obtenir en grande quantité. **Types de pancréas bioartificiels** (figure 2). Il en existe deux grands types : les chambres de diffusion, les îlots étant à l'intérieur entourés par la membrane qui les sépare du milieu intérieur du receveur ; le principe inverse consiste à faire passer le sang du receveur à l'intérieur de cette fibre ou chambre, les îlots étant alors à l'extérieur de la membrane.

Dans tous les cas le système doit répondre à plusieurs impératifs. Il doit permettre une survie prolongée des îlots, en conservant leurs caractères fonctionnels, ou au moins permettre un accès facile pour leur remplacement. La membrane ou la fibre physique utilisées doivent être biocompatibles, et en particulier éviter l'apparition d'une fibrose qui viendrait compromettre le fonctionnement biologique du système. Enfin les échanges entre les îlots et le milieu intérieur du receveur doivent être rapides pour permettre une réponse adaptée des îlots aux modifications métaboliques du receveur.

Le principe des chambres de diffusion est limité par la diffusion elle-même qui est lente, fonction de la distance qui sépare les îlots de la membrane. Pour limiter cet inconvénient les principes utilisés doivent diminuer au maximum cette distance. Il peut s'agir de microfibrilles de polymère polyacrylique qui, implantées dans le péritoine de rat diabétiques, ont pu ainsi, *in vivo*, corriger l'hyperglycémie [18] (figures 3 et 4). En effet ces microfibrilles dans lesquelles se trouvent les îlots permettent une diffusion rapide entre ceux-ci et le milieu intérieur. Une autre technique consiste à « microencapsuler » les îlots en utilisant une membrane d'alginate [19]. Ces microcapsules qui contiennent quelques îlots seront d'autant plus efficaces qu'elles seront petites, ce qui facilite la diffusion rapide. Ces différents systèmes ont fait leur preuve quant à leur efficacité à laisser passer les nutriments et l'insuline, et à l'opposé, à empêcher le passage des immunoglobulines et des cellules immunocompétentes.

Le principe inverse consiste donc à faire passer le sang du receveur à l'intérieur du système. Le plus souvent il s'agit d'un court-circuit arté-

rio-veineux passant à l'intérieur des fibres ou entre deux membranes permettant une ultrafiltration reposant sur le même principe que celui d'un rein artificiel. L'ultrafiltration permet un échange beaucoup plus rapide entre le milieu intérieur et les îlots. Ceci donne alors de bons résultats quant à la cinétique de réponses des îlots aux modifications métaboliques survenant chez le receveur [20]. **Techniques d'implantation.** Celles-ci sont relativement simples : implantations des microfibrilles dans la cavité péritonéale, utilisation d'un court-circuit artério-veineux. Les limitations actuelles de ces techniques sont liées d'une part à la durée de survie et de réponses fonctionnelles des îlots, et d'autre part aux problèmes de tolérance du système : fibrose surtout pour les fibres, problèmes de coagulation dans les systèmes d'ultrafiltration.

Résultats des greffes de pancréas bioartificiels. A notre connaissance il n'y a pas eu à ce jour d'utilisation chez l'homme. Cependant ces techniques ont permis la normalisation glycémique chez des animaux rendus diabétiques par la streptozotocine.

En théorie, ces systèmes ont l'énorme avantage de limiter au maximum les problèmes immunologiques, permettant éventuellement d'envisager des xéno greffes sans même nécessiter d'utilisation de traitement immunosuppresseurs conventionnels. Cela devrait en faire une technique de choix, et pourrait même faire envisager des greffes chez des diabétiques à un stade beaucoup plus précoce, avant toute complication vasculaire.

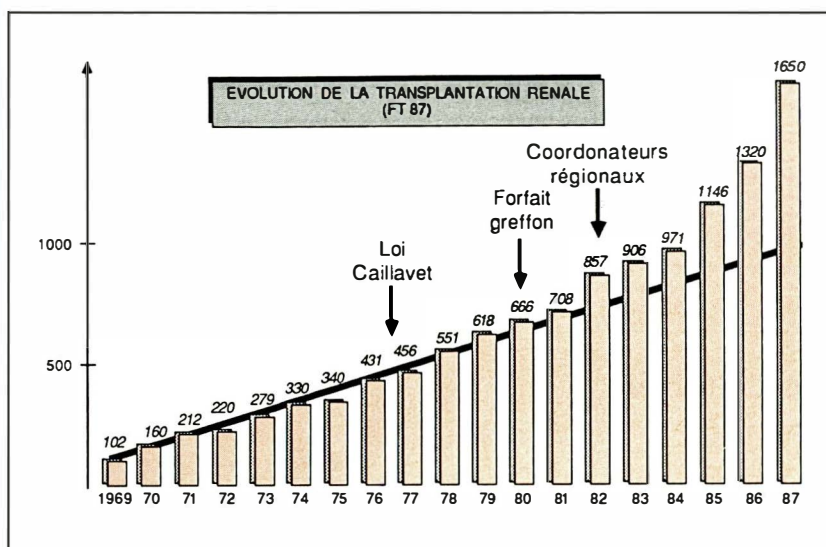
Conclusion

Le principe des greffes de pancréas commence à être bien codifié. Cependant les greffes totales ou segmentaires de pancréas restent des gestes chirurgicaux et médicaux lourds, limitant leurs indications et leur diffusion. Les greffes d'îlots et les pancréas bioartificiels sont sur le plan théorique beaucoup plus facilement envisageables. Cependant les écueils pratiques à leur réalisation chez l'homme en font des techniques de recherche séduisantes qui devraient être une voie thérapeutique du traitement substitutif de demain ■

Summary

The diabetic long term complications are dependent on the chronic hyperglycemia. To improve the metabolic control in insulin-dependent diabetes, various surgical graft techniques have been proposed. The first pancreas transplant was performed with the whole pancreas and duodenum. Then segmental pancreatic grafts were used. The exocrine secretions can be suppressed by ductal ligation or injection with neoprene, or derived by enteric bladder drainage. The grafts are essentially limited to patients with end stage renal disease, necessitating simultaneous kidney transplant. However, the grafts in these high risk patients entails high morbidity and mortality. The treatment by conventional immunosuppressive therapy as ciclosporine A and azathioprine is necessary. These difficulties explain the new approach by islet cell transplantations. The free islet cell transplantation is limited by the inability to isolate sufficient number of islet to sustain a reversal of hyperglycemia. Moreover this technics necessitates to use immunosuppressive therapy. The new concept of « bioartificial pancreas » allows an immunological protection and the use of xenografts. The islet cells are separated from the internal medium by physical barrier. The diffusion (chambers, microfibers, microencapsulated islets) or the ultrafiltration are used. These different techniques are encouraging and the progressive improvement in functional graft survival should extend the pancreas graft indications.

Un développement exponentiel des transplantations cardiaques, hépatiques, pancréatiques



La pratique du prélèvement multi-organe, les succès spectaculaires de survie des greffes — apparus avec l'ère de la ciclosporine, puissant immunosuppresseur — la meilleure définition des indications ont présidé à l'expansion considérable de ces types de greffes.

Des transplantations doubles (rein/pancréas) (cœur/poumon) se sont récemment développées. Si un équilibre par rapport à la demande semble atteint pour les transplantations hépatiques, les estimations pour les autres organes, surtout les transplantations cardiaques mettent en évidence une large proposition d'indications encore non satisfaites.

La plupart des transplantations, quel que soit l'organe greffé,

connaissent des résultats en amélioration constante avoisinant 70 % de survie du greffon à long terme. Surtout en cas de pré-immunisation (anticorps HLA développés après transfusions, grossesse ou rejet de greffes antérieures), il est recommandé de respecter la compatibilité HLA A, B, DR : un gain de 25 % peut être noté entre les greffes les plus compatibles (5 ou 6 antigènes partagés) et les plus incompatibles (pas d'antigène partagé entre donneur et receveur) dans la série de transplantation rénale de France-Transplant, quelle que soit la largeur de l'anticorps (anticorps actif contre un nombre plus ou moins grand de déterminants antigéniques).

J. Hors

Remerciements

Je remercie pour leurs conseils les docteurs J.J. Altman et P. Teillac.

FT = France-Transplant