

# De la transplantation d'organes à la greffe cellulaire

## From Organ Transplantation to Cell Therapy

Thierry Berney

*Service de transplantation - Département de chirurgie - Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse.*

### Résumé

Avant de se distinguer par la réalisation des premières transplantations de main et de visage, le professeur Dubernard a été l'un des pionniers de la transplantation du pancréas dans les années 1980.

Le but de la transplantation du pancréas est de remplacer les cellules bêta des îlots de Langerhans détruites par les phénomènes d'auto-immunité du diabète de type 1. Elle est pratiquée le plus souvent simultanément à une greffe de rein chez des patients présentant une néphropathie diabétique terminale et est associée à des résultats excellents à l'heure actuelle dans cette indication avec un taux d'insulino-indépendance à 5 ans de plus de 80%.

Cependant, la transplantation du pancréas est une procédure lourde et grevée d'un taux de complications élevé. Pour cette raison, la technique de transplantation d'îlots de Langerhans isolés a été développée comme une technique minimalement invasive. La procédure d'isolement et de purification des îlots est techniquement compliquée et nécessite un laboratoire dédié et un personnel entraîné. Les résultats fonctionnels sont légèrement moins bons que ceux de la greffe de pancréas, mais le taux de complication est remarquablement faible. L'indication préférée est la greffe d'îlots seuls pour la prise en charge des hypoglycémies sévères qu'elle parvient à abolir de façon quasi-parfaite.

La nécessité d'une immunosuppression à vie ainsi que la pénurie de donneurs d'organes représentent des limites empêchant d'offrir l'allotransplantation de cellules bêta (pancréas ou îlots) à tous les patients souffrant de diabète de type 1. Le développement d'un pancréas bioartificiel, immunoprivilégié et construit à partir de cellules souches ou xénogéniques, représente une potentielle solution d'avenir, dont les avancées actuelles sont discutées en conclusion de cet article.

### Mots-clés

- ◆ Transplantation
- ◆ Diabète de type 1
- ◆ Pancréas
- ◆ Îlots de Langerhans
- ◆ Pancréas bioartificiel

### Abstract

Before distinguishing himself by performing the first hand and face transplants, Professor Dubernard was one of the pioneers of pancreatic transplantation in the 1980s.

The goal of pancreatic transplantation is to replace the islet of Langerhans beta cells destroyed by autoimmunity in type 1 diabetes. It is most often performed simultaneously with a kidney transplant in patients with end-stage diabetic nephropathy. and is currently associated with excellent results in this indication, with an insulin-independence rate of more than 80% at 5 years.

However, pancreatic transplantation is an aggressive procedure with a high rate of complications. For this reason, the method of transplantation of isolated islets of Langerhans was developed as a minimally invasive procedure. The islet isolation and purification process is technically complicated and requires a dedicated laboratory and trained personnel. The functional results are slightly inferior to those of pancreas transplant, but the complication rate is remarkably low. The preferred indication is transplantation of islets alone for the management of severe hypoglycemia, which it manages to abolish almost perfectly.

The need for lifelong immunosuppression as well as the shortage of organ donors represent the limitations preventing the access to allotransplantation of beta cells (pancreas or islets) to all patients with type 1 diabetes. A bioartificial pancreas, immunoprivileged and built from stem cells or xenogenic islets, represents a potential future solution, the current advances of which are discussed in the last section of this article.

### Keywords

- ◆ Transplantation
- ◆ Type 1 diabetes
- ◆ Pancreas
- ◆ Islets of Langerhans
- ◆ Bioartificial pancreas

### Correspondance

*Professeur Thierry Berney*

*Service de transplantation - Département de chirurgie - Hôpitaux Universitaires de Genève - 4, rue Gabrielle-Perret-Gentil CH-1211 Genève 14 Suisse*

*E-mail : [thierry.berney@unige.ch](mailto:thierry.berney@unige.ch)*

### Abréviations

ESOT	European Society of Organ Transplantation
IPITA	International Pancreas and Islet Transplant Association
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
HbA1c	Hémoglobine glyquée
GRAGIL	Groupe Rhône-Alpes-Genève pour la transplantation des Îlots de Langerhans
AEC	Amniotic epithelial cells (cellules épithéliales amniotiques)

## Hommage à un pionnier

Nous rendons aujourd'hui hommage au Professeur Jean-Michel « Max » Dubernard, qui était un innovateur, mais qui a également été un fédérateur, un meneur d'équipe et un enseignant. Il a été un homme qui a véritablement créé une école à Lyon, comme en témoignent ses élèves Xavier Martin, Lionel Badet et Emmanuel Morelon, mais également une école de transplantation Européenne, avec la création du cours Hesperis qu'il avait imaginé et mis sur pied avec son ami, le Professeur Henri Kreis (1).

Avant tout, il était une personnalité profondément humaine qui plaçait le patient au premier plan de toutes ses préoccupations. Malgré ses succès et sa réputation hors norme, c'était un homme et qui n'a jamais eu besoin de descendre de sa tour d'ivoire parce qu'il avait choisi de ne jamais y monter.

Nous allons parler de transplantation du pancréas parce que, avant toutes ses autres réussites, le Professeur Dubernard a été un pionnier de cette modalité de traitement du diabète juvénile. Il a reçu de nombreuses distinctions, dont le très prestigieux prix Medawar de la Transplantation Society en 2008, surtout pour les avancées représentées par ses premières greffes de main et de visage, mais également pour son implication initiale décisive dans la transplantation pancréatique. J'ai eu l'honneur de lui remettre personnellement le « Lillehei Lecture Award », dont il avait été le deuxième lauréat après le Professeur David Sutherland, au congrès de l'IPITA de 2013 à Monterey. À cette occasion, le Professeur Sutherland m'avait dit qu'après les succès initiaux très mitigés de Minneapolis, Jean-Michel Dubernard avait véritablement été le moteur qui avait permis la reprise de cette modalité, non seulement en Europe, mais également au niveau international. J'avais aussi eu le plaisir de lui remettre le « Honorary Membership Award » de l'ESOT en 2019 à Barcelone.

Il n'a pas été seulement un pionnier de la transplantation pancréatique, puisque la greffe d'îlots avait été son premier sujet de recherche alors qu'il était jeune fellow chez le célèbre Professeur Joseph Murray, futur lauréat du Prix Nobel de médecine, en 1965 à Boston (1).

## Indications au remplacement des bêta-cellulaire

La transplantation du pancréas ou la greffe d'îlots sont des techniques de remplacement des cellules bêta détruites par des phénomènes d'auto-immunité lors du développement du diabète juvénile (ou de type 1), dont le traitement de fond consiste en une insulinothérapie. La fameuse étude du Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) avait montré des résultats qui sont demeurés valides : l'impossibilité de maintenir un contrôle glycémique correct, comme le montre une hémoglobine glyquée (HbA1c) élevée, est associée à une progression plus ou moins rapide du taux de rétinopathies, mais aussi des autres complications secondaires du diabète, notamment la néphropathie et la macro-angiopathie (2). À l'inverse, si on parvient à très bien contrôler l'HbA1c, la progression des complications secondaires est contrôlée, mais, à l'inverse, on se heurte à un risque d'hypoglycémie sévère qui peut être extrêmement élevé (2).

La transplantation du pancréas ou la greffe d'îlots s'adressent donc à deux types de patients, les patients qui arrivent à une insuffisance rénale terminale et qui devront être transplantés en même temps que d'un rein, et les patients qui auront besoin d'une transplantation isolée pour prévenir, par exemple, un décès brutal sur un épisode hypoglycémique particulièrement grave (3, 4).

Le Dr Patrick Watson-Williams de Bristol, qui était en réalité un chirurgien ORL, a été le premier à avoir transplanté du tissu pancréatique, en 1893 ! Il avait traité un jeune enfant en train de mourir d'une crise acidocétosique avec des extraits de pancréas de mouton qu'il avait fraîchement prélevés et « émincés » (5). C'était une époque où l'on ne connaissait pas l'insuline, ni même l'immunologie !

Cette expérience avait été publiée dans le British Medical Journal de 1894. À la fin de cet article, Watson-Williams écrivait que « la possibilité de traiter le diabète pancréatique par le moyen de greffe de pancréas est certain de recevoir beaucoup d'attention dans le futur immédiat » (5). Il ne s'était trompé que sur la notion de l'immédiateté.

## Techniques et résultats de la transplantation du pancréas

La première greffe de pancréas a été réalisée à Minneapolis en 1966 et depuis cette date la technique chirurgicale a évolué, mais a invariablement dû tenir compte du drainage des sécrétions exocrines de la glande (6), qui se réalise actuellement par l'intermédiaire d'un court segment de duodénum que l'on laisse connecter au greffon pancréatique. Le pancréas ayant 2 artères, l'artère mésentérique supérieure pour la tête et l'artère splénique pour la partie gauche, un greffon d'interposition « en Y » prélevé sur la bifurcation artérielle iliaque du donneur, y est connecté, permettant ainsi la confection d'une anastomose artérielle unique chez le receveur, au niveau de l'artère iliaque commune en général (7). On peut choisir de faire un drainage veineux qu'on appelle systémique, c'est-à-dire de drainer la veine porte du greffon pancréatique sur la veine cave du receveur, ou alors un drainage portal, plus physiologique, qui consiste à drainer la veine porte du greffon sur la veine mésentérique supérieure du receveur (7). L'insuline va alors avoir un effet de « premier passage » dans le foie, que l'on n'observe pas avec un drainage systémique. Quant au drainage exocrine, on réalise le plus souvent actuellement un drainage appelé « entérique », dans lequel le moignon duodénal du greffon pancréatique est anastomosé sur l'intestin du receveur (7). Auparavant, et ceci se fait parfois encore dans des situations particulières, on anastomosait le moignon duodénal sur la vessie, ce qui permettait de mesurer l'amylasurie, qui était un témoin de la fonction du pancréas et permettait ainsi, en cas de brusque diminution, le dépistage précoce d'un éventuel rejet, autrement difficile à reconnaître à temps (6).

Les résultats de la transplantation du pancréas dépendent du type de transplantation. Les meilleurs résultats sont obtenus pour la greffe simultanée du pancréas et du rein avec, à 5 ans, 85 % de greffons pancréatiques fonctionnels. Pour la greffe de pancréas seul, elle est d'environ 50 %, probablement en raison de la plus grande difficulté de dépister le rejet lorsqu'on ne dispose pas du rein comme témoin. Globalement, la survie des greffons pancréatiques est de 70 % (8).

En ce qui concerne l'impact de la greffe de pancréas sur la survie des patients, les patients demeurant en liste d'attente pour une transplantation simultanée rein-pancréas, ont une survie à 10 ans de 25 %. Le diabétique de type 1 est le patient qui a la mortalité en dialyse la plus élevée de toutes les indications à la dialyse. Par contre, après une greffe de rein-pancréas, ou de

pancréas après rein pour les patients qui disposent d'un donneur vivant pour le rein, la survie des patients est de plus de 75 % à 10 ans (9).

## Innovation en transplantation pancréatique

La transplantation à partir de donneur vivant a été un développement innovant dans la greffe du pancréas, qui a en fait été initialement rapportée dans les années 80. Cette expérience a été initiée à Minneapolis (10), mais s'est développée dans des pays d'Asie comme le Japon ou la Corée, où le nombre de donneurs en mort encéphalique est extrêmement faible pour des raisons culturelles (11). La survie des greffons à 10 ans est globalement équivalente pour les pancréas obtenus de donneurs vivants ou décédés. Dans une période plus récente, la survie des greffons pancréatiques à 1 an et à 10 ans était meilleure pour le donneur vivant que pour le donneur décédé (10, 12).

Il s'agit évidemment d'une greffe segmentaire, puisque l'on doit laisser la tête du pancréas chez le donneur pour éviter la survenue obligatoire d'un diabète pancréatoprive (12). La sélection des donneurs est évidemment extrêmement méticuleuse, afin d'éviter principalement les problèmes de développement d'un diabète secondaire. Pour la reconstruction, on anastomose le pancréas sur une anse intestinale en Y, avec une pancréato-jéjunostomie comme pour une procédure de Whipple, et des anastomoses vasculaires identiques à la situation du donneur décédé (13). Il est intéressant de noter qu'un certain nombre de transplantations pancréatiques avaient été réalisées selon cette technique pour les pancréas de donneurs décédés dans les années pionnières (6).

Cette technique a été davantage développée par le prélèvement du pancréas chez le donneur vivant par voie laparoscopique, déjà en 1999, toujours à Minneapolis (14), puis par le prélèvement robotique, dont le premier a eu lieu à Chicago en 2005 (15). Finalement, les premières transplantations pancréatiques réalisées intégralement par voie robotique, ont été effectuées à Pise en 2010 par Ugo Boggi (16).

## Greffe des îlots de Langerhans : concepts et résultats

L'innovation ultime de la transplantation du pancréas est probablement représentée par la greffe d'îlots de Langerhans. « Max » Dubernard aimait dire que la greffe de pancréas était en fait une greffe d'îlots vascularisés. Il avait d'ailleurs imaginé, pour limiter les complications liées aux fuites pancréatiques qu'on connaît bien en cas de chirurgie du pancréas, d'injecter du néoprène, une résine synthétique, dans le canal pancréatique, aboutissant à l'atrophie complète du tissu exocrine et transformant ainsi le greffon en un organe vascularisé réduit à sa partie endocrine (17). Il s'agissait également, remarquait-il volontiers, d'une greffe composite, qui l'a amené par la suite aux transplantations de la main et du visage.

Comme pour la transplantation du pancréas, la première greffe d'îlots de Langerhans chez l'homme a été réalisée en 1974 à Minneapolis, décidément pionnière dans le domaine (18).

Techniquement, le pancréas d'un donneur décédé est prélevé et préservé avant d'être soumis d'une part à un processus de digestion enzymatique par de la collagénase, mais également à un choc mécanique dans une chambre de digestion dans laquelle il a été placé, pour aboutir à la dissociation du tissu pancréatique. A la fin de ce processus, on obtient un digestat de pancréas, qui contient des îlots mais également du tissu exocrine en petits éléments, qu'il va falloir purifier. Ce tissu est purifié par centrifugation sur un gradient de densité, car le tissu endocrine est moins dense que le tissu exocrine. Finalement, après une période de maintien dans un incubateur, les îlots purifiés sont transplantés après avoir été conditionnés dans une poche comme pour une transfusion sanguine. Par un abord percutané, on va accéder à la veine porte et injecter lentement les îlots dans le foie, où ils vont s'implanter (19).

La procédure d'isolement des îlots de Langerhans est une procédure techniquement compliquée et requérant un équipement et un personnel dédié et hautement spécialisé. La préparation des îlots permet par contre leur transport après conditionnement et leur transplantation à distance. Le réseau GRAGIL a été constitué en 1997, autour du centre de Genève servant de laboratoire centralisé isolant les îlots pour les autres membres du réseau. Ce réseau franco-suisse comprenait au départ les centres universitaires de Grenoble, Lyon, Strasbourg et Besançon, et s'est par la suite agrandi. Dans le modèle de fonctionnement de GRAGIL, Genève reçoit les pancréas, isole les îlots et les renvoie dans le centre où le receveur le plus urgent ou le mieux compatible est identifié (20). Ce modèle a parfaitement fonctionné, et les résultats de la greffe d'îlots à 10 ans de GRAGIL ont été récemment publiés, dans la seule étude, certes rétrospective, présentant des résultats en termes réels. Une fonction des greffons d'îlots d'environ 60 % à 10 ans a été observée, résultat identique pour les greffes d'îlots seuls (hypoglycémies graves) que pour les greffes d'îlots après rein (insuffisance rénale terminale et donneur vivant de rein). Une diminution significative de l'HbA1c, a été obtenue jusqu'à 10 ans post-greffe, ainsi que pour la glycémie à jeun, et les besoins en insuline qui sont abaissés sans forcément maintenir l'insulino-indépendance chez tous les patients (21).

Actuellement, la greffe d'îlots de Langerhans permet d'obtenir un bon contrôle glycémique, mais le plus souvent sur le long terme avec une fonction d'îlots qu'on peut qualifier de partielle (attestée par la détection de peptide C circulant), puisqu'une fraction significative des patients doit reprendre une insulinothérapie. Remarquablement, pour une large majorité des patients, de l'ordre de 80 %, on parvient à abolir les épisodes hypoglycémiques souvent même avec une fonction relativement médiocre. Il faut noter que pour atteindre ces résultats, l'administration de deux à trois injections d'îlots (donc 2-3 donneurs) par receveur est nécessaire (21-23).

L'essai clinique TRIMECO est une étude franco-suisse multicentrique, qui a inclus le réseau GRAGIL et le centre de Lille. Il s'agissait d'une étude randomisée, contrôlée de phase 3 à deux bras, qui a inclus 50 patients recrutés dans 15 centres dans les indications d'îlots seuls ou îlots-après-rein. Les patients ont été randomisés 1 : 1 entre une mise en liste d'attente immédiate *versus* retardée de 6 mois pour le groupe contrôle. Le critère de jugement principal était le bêta-score à 6 mois, comparé entre le groupe transplanté vs le groupe contrôle sous insulinothérapie intensive. Le bêta-score est un score de fonction du greffon d'îlots développé à Edmonton, allant de 0 à 8 (8, représentant une fonction parfaite) et calculé sur la base de 4 paramètres : les besoins en insuline, l'HbA1c, la glycémie à jeun et le peptide C circulant.

Le critère de jugement principal était significativement meilleur dans le groupe traité (6 vs 1 ;  $p < 0.001$ ) Les besoins en insuline à 6 mois étaient nettement diminués (0.05 U/kg/jr vs 0.45 U/kg/jr ;  $p < 0.0001$ ), de même que l'HbA1c (5.6% vs 8.2% ;  $p < 0.0001$ ) qui était normalisée. La proportion de patients qui avaient une HbA1c < 7 % en l'absence d'événements hypoglycémiques était de 92 % vs 0 % (24).

Parmi les critères de jugement secondaires, les patients des 2 groupes ont été étudiés à 1 an après greffe, chacun étant son propre témoin : l'HbA1c et les besoins en insuline étaient significativement meilleurs avec un taux d'insulino-indépendance à 1 an de 59%. La proportion de patients ayant une HbA1c < 7% en l'absence d'hypoglycémie était de 70 % (24). Au final, les résultats sont fonctionnellement un peu moins bons que ceux de la greffe de pancréas, mais pour une procédure qui est globalement beaucoup moins invasive et qui offre des bénéfices même en l'absence d'insulino-indépendance.

## Limites de l'allogreffe pour le diabète de type 1

L'allogreffe de tissus producteurs d'insuline (pancréas, îlots) se heurte à deux problèmes majeurs qui rendent ces modalités applicables seulement à une population très sélectionnée de patients. Les résultats en sont excellents, mais il existe un excès de patients diabétiques de type 1 par rapport au nombre de donneurs d'organes disponibles. La nécessité d'une immunosuppression chronique oblige également à peser les risques de l'immunosuppression contre les bénéfices de la greffe. Nous proposons donc actuellement à nos patients un modèle dans lequel la transplantation de pancréas ou d'îlots allogénique permet le traitement d'une minorité de patients, alors que l'on souhaiterait pouvoir offrir un modèle où l'on peut offrir une guérison pour tous.

## Vers le pancréas bioartificiel

Le principal mérite de la greffe d'îlots est qu'elle est un modèle pour la thérapie cellulaire du diabète du futur, et peut mener au développement du pancréas bioartificiel. Le concept de pancréas bioartificiel repose sur l'implantation au patient diabétique, dans un site à déterminer, une « construction » comprenant des cellules produisant de l'insuline de façon régulée, qui peuvent être allogéniques, xénogéniques, ou issues de cellules souches par exemple. Ces cellules devront être intégrées dans un matériau synthétique ou biologique, en utilisant une stratégie de bio ingénierie et d'encapsulation qui peut être une macro-capsule, une microcapsule ou une nano-capsule (25).

Les cellules souches sont probablement la source « infinie » de cellules productrices d'insuline la plus proche de la réalisation clinique. À partir de cellules-souches embryonnaires, on a été capable de différencier des amas cellulaires qui ressemblent à des îlots, et produisent de l'insuline, du glucagon et de la somatostatine. Plusieurs étapes intermédiaires sont nécessaires, et en particulier passant par des étapes de précurseurs pancréatiques endocrines, n'ayant pas encore atteint une différenciation finale (26). Deux compagnies basées aux Etats-Unis ont commencé des essais cliniques avec ces types de cellules (27).

La compagnie ViaCyte a complété un premier essai clinique utilisant leurs cellules PEC-01, soit des cellules-précurseurs pancréatiques développées à partir de cellules-souches embryonnaires, et encapsulée dans une structure en poly-tetra-fluoroéthylène (PTFE). Ces petits pancréas bioartificiels ont été implantés sous la peau de patients diabétiques, sans immunosuppression. Ce premier essai (NCT04678557) a démontré la survie des cellules après 2 ans de suivi, mais également une absence de réelle fonction systémique et une biocompatibilité nettement suboptimale (28). Un second essai (NCT03163511) a été initié, dans lequel le même pancréas bioartificiel est percé de trous (système ouvert) afin qu'une néovascularisation puisse y pénétrer pour oxygéner ces cellules et améliorer la biocompatibilité. Une immunosuppression est évidemment requise. Des résultats préliminaires ont montré une fonction marginale de ces greffons (29). Les résultats finaux sont attendus, mais ces deux études représentent néanmoins une preuve de concept et ont démontré la possibilité que des cellules dérivées de cellules-souches peuvent se développer en cellules productrices d'insuline et survivre *in vivo*.

La compagnie Vertex a quant à elle lancé cette année un essai clinique (NCT04786262) dans lequel des pseudo-îlots fonctionnels et également obtenus à partir de cellules souches embryonnaires (cellules VX-880) seront injectés dans la veine porte afin de tester leur fonctionnalité avant de passer par un stade d'encapsulation.

## Génération d'organoïdes producteurs d'insuline

L'approche suivie à l'Université de Genève pour le développement d'un pancréas bioartificiel passe par la génération d'organoïdes pour le composant sécrétant l'insuline. Nous avons décidé d'utiliser des dérivés de la membrane amniotique, obtenue à partir de placentas de grossesses à terme, matériel disponible en grandes quantités et ne posant pas de problème éthique. Les cellules amniotiques épithéliales sécrètent des facteurs angiogéniques, et ont des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et de caractéristiques cellules souches. De plus, elles possèdent une matrice extra-cellulaire quasiment identique à celle des îlots de Langerhans (30).

Les organoïdes sont composés de cellules bêta, de cellules épithéliales amniotiques (AEC) et de cellules endothéliales réagrégées en structures sphéroïdiques. Elles sont intégrées dans un hydrogel, également produit à partir de membrane amniotique, en utilisant une stratégie de macro-encapsulation. Le pancréas bioartificiel ainsi fabriqué sera greffé idéalement en sous-cutané ou dans une poche épiploïque.

Les premières étapes de ce projet ont déjà été réalisées et publiées. Nous avons généré des organoïdes rudimentaires, composés uniquement de cellules endocrines d'îlots dissociées et d'AECs, et les avons transplantés à des souris diabétiques, parvenant ainsi à normaliser leur glycémie de façon plus efficace qu'avec des îlots natifs (31). Nous avons ensuite testé notre hydrogel en y incorporant des îlots entiers, ce qui a également permis la réversion rapide du diabète chez 100 % des animaux, alors qu'avec des îlots seuls ou incorporés dans un hydrogel contrôle, on obtenait seulement à 60 % de correction prolongée du diabète (32). Ces résultats ne sont que les premiers éléments d'un projet global qui consistera à transplanter un pancréas bioartificiel composé d'organoïdes, incorporant des cellules insulino-sécrétantes obtenues de cellules souches, des AECs et des cellules endothéliales, incorporés à l'intérieur de notre hydrogel produit à partir de la membrane amniotique (33).

Ces perspectives peuvent sembler utopiques, mais l'utopie est une idée avec laquelle « Max » Dubernard a beaucoup joué, qu'il se faisait un plaisir de tenter d'atteindre, et dont il a parfois démontré qu'elle ne méritait pas son nom. Si les développements récents que je vous ai présentés, aux niveaux clinique et expérimental, réalisent un jour leur potentiel complet, on le devra en grande partie au pionnier qu'a été « Max » Dubernard.

## Conflits d'intérêts

Aucun.

## Remerciements

À Madame Christine Widmer pour l'excellente aide dactylographique.

## Références

1. Martin X, Badet L, Morelon E, Berney T. Obituary: Jean-Michel "Max" Dubernard (1941-2021). *Transpl Int.* 2021;34(9):1740-1.
2. Group DCaCTR, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-86.
3. Niclauss N, Meier R, Bedat B, Berishvili E, Berney T. Beta-Cell Replacement: Pancreas and Islet Cell Transplantation. *Endocr Dev.* 2016;31:146-62.
4. Choudhary P, Rickels MR, Senior PA, Vantyghem MC, Maffi P, Kay TW, et al. Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2015;38(6):1016-29.
5. Williams PW. Notes on diabetes treated by extracts of sheep's pancreas. *Br Med J.* 1894;19:1303-4.
6. Squifflet JP, Gruessner RW, Sutherland DE. The history of pancreas transplantation: past, present and future. *Acta Chir Belg.* 2008;108(3):367-78.
7. Berney T, Badet L. Pancreas transplantation. In: Oniscu G, Forsythe JLR, Pomfret EA, editors. *Transplantation Surgery.* Berlin: Springer; 2019. p. 461-84.
8. Kandaswamy R, Stock PG, Miller J, Skeans MA, White J, Wainright J, et al. OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Pancreas. *Am J Transplant.* 2021;21 Suppl 2:138-207.
9. Fridell JA, Niederhaus S, Curry M, Urban R, Fox A, Odorico J. The survival advantage of pancreas after kidney transplant. *Am J Transplant.* 2019;19(3):823-30.
10. Sutherland DE, Radosevich D, Gruessner R, Gruessner A, Kandaswamy R. Pushing the envelope: living donor pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012;17(1):106-15.
11. Choi JY, Jung JH, Kwon H, Shin S, Kim YH, Han DJ. Pancreas Transplantation From Living Donors: A Single Center Experience of 20 Cases. *Am J Transplant.* 2016;16(8):2413-20.
12. Kirchner VA, Finger EB, Bellin MD, Dunn TB, Gruessner RW, Hering BJ, et al. Long-term Outcomes for Living Pancreas Donors in the Modern Era. *Transplantation.* 2016;100(6):1322-8.
13. Sharma S, Barrera K, Gruessner RWG. Surgical techniques for living donor pancreas transplantation. In: Orlando G, Piemonti L, Ricordi C, Stratta RJ, Gruessner RWG, editors. *Transplantation, Bioengineering and Regeneration of the Endocrine Pancreas.* 1. London: Academic Press; 2020. p. 81-95.
14. Tan M, Kandaswamy R, Sutherland DE, Gruessner RW. Laparoscopic donor distal pancreatectomy for living donor pancreas and pancreas-kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5(8):1966-70.
15. Horgan S, Galvani C, Gorodner V, Bareato U, Panaro F, Oberholzer J, et al. Robotic distal pancreatectomy and nephrectomy for living donor pancreas-kidney transplantation. *Transplantation.* 2007;84(7):934-6.
16. Boggi U, Signori S, Vistoli F, D'Imporzano S, Amorese G, Consani G, et al. Laparoscopic robot-assisted pancreas transplantation: first world experience. *Transplantation.* 2012;93(2):201-6.
17. Dubernard JM, Traeger J, Gelet A, Martin X, Pozza G, Secchi A, et al. Clinical experience with 31 pancreatic allografts in man. *Horm Metab Res Suppl.* 1983(13):59-62.
18. Sutherland DE, Matas AJ, Najarian JS. Pancreas and islet transplantation. *World J Surg.* 1977;2(1):185-95.
19. Merani S, Shapiro AM. Current status of pancreatic islet transplantation. *Clin Sci (Lond).* 2006;110(6):611-25.
20. Kempf MC, Andres A, Morel P, Benhamou PY, Bayle F, Kessler L, et al. Logistics and transplant coordination activity in the GRAGIL Swiss-French multicenter network of islet transplantation. *Transplantation.* 2005;79(9):1200-5.
21. Lablanche S, Borot S, Wojtuszczyzn A, Skaare K, Penfornis A, Malvezzi P, et al. Ten-year outcomes of islet transplantation in patients with type 1 diabetes: Data from the Swiss-French GRAGIL network. *Am J Transplant.* 2021; online ahead of print.
22. Vantyghem MC, Chetboun M, Gmyr V, Jannin A, Espiard S, Le Mapihan K, 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(11):2042-9.
23. Vantyghem MC, Raverdy V, Balavoine AS, Defrance F, Caiazzo R, Arnalsteen L, et al. Continuous glucose monitoring after islet transplantation in type 1 diabetes: an excellent graft function (beta-score greater than 7) is required to abrogate hyperglycemia, whereas a minimal function is necessary to suppress severe hypoglycemia (beta-score greater than 3). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):E2078-83.
24. Lablanche S, Vantyghem MC, Kessler L, Wojtuszczyzn A, Borot S, Thivolet C, 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(7):527-37.
25. Iacovacci V, Ricotti L, Menciasci A, Dario P. The bioartificial pancreas (BAP): Biological, chemical and engineering challenges. *Biochem Pharmacol.* 2016;100:12-27.
26. Migliorini A, Nostro MC, Sneddon JB. Human pluripotent stem cell-derived insulin-producing cells: A regenerative medicine perspective. *Cell Metab.* 2021;33(4):721-31.
27. de Klerk E, Hebrok M. Stem Cell-Based Clinical Trials for Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:631463.
28. Henry RR, Pettus J, Wilensky J, Shapiro AMJ, Senior PA, Roep B, et al. Initial Clinical Evaluation of VC-01TM Combination Product—A Stem Cell-Derived Islet Replacement for Type 1 Diabetes (T1D). *Diabetes.* 2018;67:138-OR.
29. Shapiro AMJ, Thompson D, Donner TW, Bellin MD, Hsueh W, Pettus JH, et al. Insulin Expression and Glucose-Responsive Circulating C-Peptide in Type 1 Diabetes Patients Implanted Subcutaneously with Pluripotent Stem Cell-Derived Pancreatic Endoderm Cells in a Macro-Device. 2019; Preprint available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3501034> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3501034>.
30. Wassmer CH, Berishvili E. Immunomodulatory Properties of Amniotic Membrane Derivatives and Their Potential in Regenerative Medicine. *Curr Diab Rep.* 2020;20(8):31.
31. Lebreton F, Lavallard V, Bellofatto K, Bonnet R, Wassmer CH, Perez L, et al. Insulin-producing organoids engineered from islet and amniotic epithelial cells to treat diabetes. *Nat Commun.* 2019;10(1):4491.
32. Bellofatto K, Lebreton F, Wassmer CH, Hasany M, Khatri R, Hanna R, et al. Islets loaded in hydrogel derived from human amniotic membrane reverse diabetes in immunodeficient mice. *Transpl Int.* 2021;34:179.
33. Wassmer CH, Lebreton F, Bellofatto K, Bosco D, Berney T, Berishvili E. Generation of insulin-secreting organoids: a step toward engineering and transplanting the bioartificial pancreas. *Transpl Int.* 2020;33(12):1577-88.