

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

La place de la greffe des îlots de Langerhans dans le traitement du diabète de type 1

MAGNÉE, Etienne

Award date:
2023

Awarding institution:
Université de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

La place de la greffe des îlots de Langerhans dans le traitement du diabète de type 1

Auteur : Magnée Etienne

Promoteur(s) : Pr Marie-Christine Vantyghem

Année académique : 2022-2023

Intitulé du master et de la finalité : Master en Sciences Pharmaceutiques à finalité spécialisée

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

Magnée Etienne

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

La place de la greffe des îlots de Langerhans dans le traitement du diabète de type 1

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à *Ampin*, le *09/08/2023*

Signature de l'Etudiant,



Table des matières

Remerciements	2
1. Liste des abréviations	3
2. Introduction	4
2.1. Introduction générale.....	4
2.2. Classification du diabète	5
2.3. Prise en charge du DT1	9
3. Isolement des îlots	17
4. Allogreffe d'îlots avec ou sans greffe de rein	18
4.1. Indication.....	18
4.2. Critères d'éligibilité.....	19
4.3. Etapes de l'allogreffe.....	20
4.4. Résultats actuels	24
4.5. Bénéfice par rapport à l'insulinothérapie	29
4.6. Complications.....	35
5. Limites actuelles et orientations futures	36
5.1. Alternative à l'immunosuppression	36
5.2. Sources alternatives d'îlots.....	37
5.3. Sites d'implantations alternatifs	38
6. Discussion	39
7. Conclusion.....	41
8. Méthodologie	42
9. Annexes	43
10. Bibliographie	51

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier ma promotrice, le Professeur Marie-Christine Vantyghem pour l'encadrement, la disponibilité et les précieux conseils que vous m'avez donnés au cours de la rédaction de ce mémoire.

Je voudrais également remercier Monsieur Romain Siriez pour m'avoir aiguillé sur ce sujet.

De plus, j'aimerais également remercier mes parents qui ont toujours été là pour me soutenir tout au long de mes études.

Et pour finir, je tiens à remercier l'ensemble des professeurs et des assistants de l'Université de Namur pour nous avoir fourni une formation de qualité dans le domaine des Sciences Pharmaceutiques.

1. Liste des abréviations

ADO : Antidiabétique oral

CITR : Registre collaboratif international de la transplantation

DCCT : Diabetes Control and Complication Trial

DG : Diabète sucré gestationnel

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

EPITA : Association européenne des greffes de pancréas et d'îlots

FDA : Food and Drug Administration

IEQ : Nombre d'équivalent îlots

IMC : Indice de masse corporelle

IPITA : Association internationale des greffes de pancréas et d'îlots

IQR : Intervalle interquartile

MAGE : Mesure de l'amplitude des excursions glycémiques

MODY : Diabète de maturité du sujet jeune

2. Introduction

2.1. Introduction générale

On estime qu'en 2021, 537 millions d'adultes souffraient de diabète dans le monde (dont 61 millions en Europe), soit environ un adulte sur dix. Durant cette même année, le diabète était à l'origine de 6,7 millions de décès dans le monde. Les prévisions actuelles font état de 643 millions d'adultes diabétiques en 2030. Ce chiffre devrait atteindre 783 millions en 2045 (Home *et al.*, 2021).

En 2021, la population belge compte 6,8 % de diabétique. Toutefois, cette donnée serait en réalité sous-évaluée, car plus une personne sur trois atteintes de diabète ne serait pas diagnostiquée ce qui porte à croire que la prévalence réelle du diabète en Belgique serait de 10 % (Sciensano, 2023).

Le diabète sucré est un trouble métabolique caractérisé par une hyperglycémie chronique. Cette hyperglycémie est la conséquence d'un défaut de sécrétion en insuline qui peut être absolu (diabète de type 1 (DT1)) ou relatif (diabète de type 2 (DT2)) et, dans ce dernier cas, souvent associé à une résistance à l'insuline (American Diabetes Association, 2013).

L'hyperglycémie est cliniquement reconnaissable car elle provoque un syndrome polyuro-polydipsique et une perte de poids, surtout présente dans le DT1. Dans le DT2, le syndrome polyuro-polydipsique comme l'amaigrissement sont occasionnellement rencontrés (Genuth, Palmer and Nathan, 2018).

Les complications aiguës d'un diabète non contrôlé peuvent être fatales. En effet, la survenue d'une hyperglycémie avec une acidocétose (secondaire à une insulino-pénie et donc plus fréquente dans le DT1) ou d'un syndrome hyperosmolaire non cétosique (liée à une déshydratation sévère le plus souvent dans un DT2) peut mettre en jeu le pronostic vital (American Diabetes Association, 2013).

L'hyperglycémie chronique générée par un diabète peut également engendrer des lésions ainsi qu'un dysfonctionnement de divers organes tels que les reins, les yeux, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins (American Diabetes Association, 2013).

Ces complications peuvent avoir un impact néfaste sur la qualité de vie. En effet, le Centre Européen d'Etude du Diabète (CEED) estime que le diabète :

- multiplie par 8 le risque d'amputation (*Les chiffres du diabète*, no date)
- multiplie par 8 le risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (*Les chiffres du diabète*, no date)

- multiplie par 9 le recours à la dialyse pour une insuffisance rénale terminale (*Les chiffres du diabète*, no date)
- est la première cause de cécité chez l'adulte (*Les chiffres du diabète*, no date)

Le diabète est donc devenu un problème de santé publique majeur car sa prévalence dans le monde augmente d'une façon similaire à celle d'une pandémie (Buysschaert and Sadikot, 2016). L'Organisation Mondiale de la Santé le qualifie d'ailleurs comme « l'un des principaux tueurs au monde » (*Les chiffres du diabète*, no date) avec le tabagisme et l'hypertension artérielle (*Les chiffres du diabète*, no date).

2.2. Classification du diabète

Le diabète peut être classé en quatre groupes à savoir le DT1, le DT2, les diabètes dits secondaires à une autre cause et le diabète sucré gestationnel.

2.2.1. Le DT1

Le DT1 représente 5 à 10 % de l'ensemble des diabètes sucrés. Lorsqu'il résulte d'une destruction auto-immune des cellules β des îlots de Langerhans (qui, *in fine*, aboutira à un défaut de sécrétion absolu en insuline), on le qualifiera de diabète à médiation immunitaire ou diabète de type 1a. Néanmoins, certains diabétiques présentent un tableau clinique de DT1 sans aucun signe auto-immun. L'étiologie de cette forme de DT1 n'étant pas connue, on le qualifiera de diabète idiopathique ou diabète de type 1b. (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2021a). Dans le cadre de ce mémoire, le DT1 fera toujours référence au diabète de type 1a.

De prime abord, le DT1 présente une physiopathologie qui semble être aisée à comprendre mais qui est en fait complexe. Cette maladie fut jadis considérée comme étant consécutive à un processus auto-immun unique médié par l'action des lymphocytes T sur les cellules β . Aujourd'hui, on considère que le déclenchement de ce processus auto-immun est le fruit d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux (DiMeglio, Evans-Molina and Oram, 2018).

Le DT1 est une maladie qui présente une composante héréditaire. On estime qu'un enfant dont un des parents est atteint de DT1 aura entre 1 et 9 % de chance d'également le développer. Certains haplotypes HLA de classe 2 impliqués dans la présentation antigénique augmentent le risque de développer un DT1 de 30 à 50 %, notamment le typage HLA DR3/4 (Insel *et al.*, 2015). D'autres typages HLA confèrent un effet protecteur. Le pourcentage restant du risque génétique peut être attribué à une soixantaine de gènes non HLA (DiMeglio, Evans-Molina and Oram, 2018).

La prévalence du DT1 et du DT2 à l'échelle mondiale croît à un rythme beaucoup plus rapide que celui de la variation génétique ce qui sous-entend que l'environnement a également un rôle majeur dans le diabète (Skyler *et al.*, 2016).

Un certain nombre d'arguments laissent penser que les infections à entérovirus prédisposeraient à un DT1, car non seulement ils provoquent une inflammation importante, mais ils présentent également une forte affinité pour les îlots pancréatiques. Par ailleurs, ce type de virus était présent dans le pancréas de certains patients lorsque le diagnostic du DT1 a été établi. Une auto-immunité pourrait également être engendrée chez la mère et chez le nouveau-né, lorsqu'une infection à entérovirus survient durant la grossesse (Rewers and Ludvigsson, 2016).

L'alimentation est un facteur environnemental qui jouerait également un rôle dans la genèse du DT1. En effet, une exposition prématurée aux céréales, au gluten ou au lait de vache serait associé à un risque accru d'auto-immunité. D'autres facteurs tels que la modification du microbiome, de faible concentration sérique en vitamine D, et le surpoids seraient également des facteurs favorisant l'apparition d'un DT1 (Rewers and Ludvigsson, 2016).

L'immunopathogénèse pourrait théoriquement être décrite de la manière suivante (Annexe 1 : Figure 1). On présume que celle-ci débute avec la présentation de peptide de cellules β par les cellules présentatrices d'antigènes. Ces cellules présentatrices d'antigène vont ensuite gagner les ganglions lymphatiques pour interagir avec des lymphocytes CD4⁺ auto-réactifs qui, *in fine*, iront activer les lymphocytes CD8⁺ auto-réactifs (A). Chaque cellule β qui expose à la surface de son complexe majeur d'histocompatibilité de classe I un peptide du soi immunogène pourra être détruite par ces lymphocytes T CD8⁺ auto-réactifs (B). La destruction des cellules β va être amplifiée, d'une part, par la libération de cytokine pro-inflammatoire et de substances réactives de l'oxygène (provenant des cellules immunitaires innées) et, d'autre part, par l'incapacité des lymphocytes T régulateurs à supprimer l'auto-immunité de manière efficace (C et D). Les lymphocytes B vont être stimulés par les lymphocytes T activés dans le ganglion afin de produire des auto-anticorps dirigés contre les protéines des cellules β . En jouant un rôle dans la pathogénèse du DT1, ils seront également utilisés comme biomarqueur pour le diagnostic du DT1 (E) (DiMeglio, Evans-Molina and Oram, 2018).

Parmi les biomarqueurs auto-immuns, on retrouve (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2021a) :

1. Les auto-anticorps dirigés contre les îlots de Langerhans
2. Les auto-anticorps anti-acide glutamique décarboxylase (GAD)
3. Les auto-anticorps anti-insuline

4. Les auto-anticorps anti-tyrosines phosphatases IA-2 et IA-2 β
5. Les auto-anticorps anti-transporteur de zinc 8 (ZnT8)

La présence de ces auto-anticorps peut être associée à différents stades du DT1. Effectivement, le DT1 est un trouble métabolique dynamique qui peut être décrit en trois stades différents. Cette « stadification » permet de prédire la progression de la maladie vers le dernier stade, le stade symptomatique. Cela offre donc la possibilité aux professionnels de santé de détecter la maladie à un stade beaucoup plus précoce de façon à pouvoir ralentir l'arrivée au stade symptomatique (Insel *et al.*, 2015).

Ces 3 stades (Annexe 2 : Figure 2) sont les suivants :

1. Le stade 1 englobe les personnes présymptomatiques normoglycémiques qui ont généré au moins deux auto-anticorps différents contre les îlots de Langerhans. La masse de cellules β fonctionnelles reste inchangée (Insel *et al.*, 2015).
Lorsque le risque de développer un DT1 a pu être identifié dès la naissance au moyen d'un dépistage génétique, on estime qu'une personne qui parvient au stade 1 a 44 % de chance d'arriver au stade 3 au cours des cinq prochaines années. Au cours des dix prochaines années, ce nombre atteindra 70 %. Le risque à vie quant à lui devient proche de 100 % (Insel *et al.*, 2015).
2. Le stade 2 englobe également les personnes présymptomatiques qui ont généré au moins deux auto-anticorps différents contre les îlots de Langerhans. Néanmoins, la normoglycémie aura laissé place à la dysglycémie, car la destruction auto-immune des cellules β entraîne une diminution de la masse de celles β fonctionnelles et donc une diminution de la sécrétion en insuline (Insel *et al.*, 2015).
Une fois arrivé au stade 2, le risque d'arriver au stade 3 au cours des cinq prochaines années est de 75 %. Le risque à vie quant à lui devient proche de 100 % (Insel *et al.*, 2015).
3. Le stade 3 est le dernier stade. Il reprend les personnes symptomatiques qui expriment les signes cliniques et les symptômes caractéristiques du DT1 (Insel *et al.*, 2015).

2.2.2. Le DT2

Le DT2 est le diabète sucré le plus fréquemment rencontré puisqu'il représente 90 à 95 % des diabètes sucrés dans le monde. Il résulte de la combinaison d'une résistance à l'insuline et d'un défaut de sécrétion relatif en insuline. L'étiologie spécifique du DT2 n'est pas connue, ce défaut de sécrétion en insuline serait d'origine métabolique (sur un fond génétique probablement multigénique) et non d'origine auto-immun (Genuth, Palmer and Nathan, 2018).

Contrairement au DT1, son apparition se fera de manière beaucoup plus insidieuse. En effet, il peut évoluer de manière silencieuse pendant de nombreuses années car la survenue des symptômes caractéristiques d'une hyperglycémie est liée à l'élévation de la glycémie au cours du temps. Celle-ci augmentant de manière lente et progressive, le diagnostic d'un DT2 est bien souvent réalisé trop tard, lorsqu'une complication grave est déjà présente. L'acidocétose, quant à elle, est rare (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2021a).

L'apparition du DT2 est favorisée par l'obésité, l'âge, la sédentarité, l'hypertension et la dyslipidémie. Les femmes ayant des antécédents de diabète sucré gestationnel ou de syndromes des ovaires polykystiques sont également plus sujettes à développer un DT2. La présence de certains gènes pourrait également favoriser la survenue du DT2. Cependant, la génétique du DT2 est encore mal comprise et fait donc l'objet de nombreuses recherches (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2021a).

2.2.3. Les diabètes secondaires à une autre cause

Les diabètes secondaires à une autre cause peuvent être divisés en 8 catégories :

1. Les anomalies monogéniques de la fonction des cellules β . Ces formes de diabète, appelés diabète de maturité du sujet jeune (MODY) surviennent à un âge précoce. Le MODY se transmet selon un mode autosomique dominant (American Diabetes Association, 2013).
2. Les anomalies génétiques de l'action de l'insuline (American Diabetes Association, 2013).
3. Les maladies pancréatiques exocrines : toute maladie qui touche le pancréas peut engendrer un diabète (pancréatite, tumeur, hémochromatose, mucoviscidose, pancréatectomie...). De manière générale, il faut que le pancréas subisse des dégâts assez importants pour que l'on observe un diabète qui soit consécutif à cette maladie (American Diabetes Association, 2013).
4. Les endocrinopathies (acromégalie, hypercorticisme) : une quantité anormalement élevée d'hormones qui ont une action antagoniste à l'insuline peut également causer un diabète (American Diabetes Association, 2013).
5. Les syndromes d'origine médicamenteuse : certains médicaments peuvent modifier la sécrétion de l'insuline ou son action (corticoïdes, immunosuppresseurs, antipsychotiques, certains anti-cancéreux de nouvelle génération ...) (American Diabetes Association, 2013).

6. Les infections : certains virus ont la capacité de détruire les cellules β des îlots de Langerhans (American Diabetes Association, 2013).
7. Les formes rares de diabète à médiation immunitaire (American Diabetes Association, 2013).
8. Autres syndromes génétiques parfois associés au diabète : de nombreux syndromes génétiques peuvent augmenter l'apparition d'un diabète, notamment les syndromes lipodystrophiques mais également le syndrome de Turner, de Klinefelter, de Down ... (American Diabetes Association, 2013).

2.2.4. Le diabète sucré gestationnel

Le diabète sucré gestationnel (DG) est défini comme « *une intolérance au glucose qui commence ou devient détectable pour la première fois pendant la grossesse* » (Choudhury and Devi Rajeswari, 2021) qui touche (selon la fédération internationale du diabète) 14% des femmes enceintes dans le monde lors du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse (Plows *et al.*, 2018).

La grossesse s'accompagne d'adaptations physiologiques et métaboliques qui causent, entre autres, une modification de la sensibilité à l'insuline. Cette résistance progressive à l'insuline est le fruit d'une augmentation de la sécrétion d'hormones locales et placentaires. L'apparition du DG est favorisée par l'obésité, les carences en micronutriments, les antécédents familiaux et l'âge élevé de la mère (Plows *et al.*, 2018).

La gravité des complications maternelles et fœtales est directement liée, d'une part, au degré d'hyperglycémie et, d'autre part, aux comorbidités propres au diabète (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2021c).

Bien souvent, les mesures hygiéno-diététiques sont suffisantes. Toutefois, l'insulinothérapie reste le premier choix lorsque celles-ci ne suffisent pas à maintenir la glycémie proche des valeurs normales (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2021c).

2.3. Prise en charge du DT1

2.3.1. L'insulinothérapie

Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif du DT1. L'insulinothérapie (associée à des programmes d'éducation structurés) est la pierre angulaire de la prise en charge du DT1. Elle consiste en l'administration sous cutanée d'insuline exogène à l'aide d'un stylo injecteur ou d'une pompe à insuline. Ces pompes peuvent être couplées à un arrêt avant hypoglycémie (boucle semi-fermée) ou fonctionner avec un algorithme en boucle fermée (Holt *et al.*, 2021).

2.3.1.1. Les différents types d'insulines

Il existe cinq catégories d'insuline différentes qui se distinguent selon leur rapidité et leur durée d'action (CBIP | *Insuline*, 2022) :

1. Les analogues insuliniques d'action ultrarapide
2. Les insulines d'action rapide
3. Les insulines d'action intermédiaire
4. Les analogues insuliniques à longue durée d'action
5. Les associations

Les analogues insuliniques à durée d'action ultrarapide agissent 10 minutes après leur administration. Son effet maximal est observé une heure après son administration tandis que leur durée d'action est comprise entre 2 et 5 heures. En cas de prise certaine de nourriture, cette insuline est administrée 15 minutes avant le repas. Lorsque la prise de nourriture est aléatoire, il est recommandé de l'utiliser en fin de repas (CBIP | *Insuline*, 2022). Les analogues insuliniques à durée d'action ultrarapide sont des insulines biosynthétiques obtenues en modifiant la position de certains acides aminés présents dans l'insuline humaine (Hirsch *et al.*, 2020).

Les insulines à durée d'action rapide agissent 20 à 30 minutes après leur administration. Leur effet maximal est observé entre 1 et 4 heures après leur administration tandis que leur durée d'action est comprise entre 6 et 8 heures. La prise de cette insuline doit être réalisée une trentaine de minute avant un repas. Les insulines à durée d'action rapide sont conçues par technologie recombinante. Elles se présentent sous la forme de solutions limpides d'insuline cristalline avec une faible concentration en zinc (CBIP | *Insuline*, 2022).

Les insulines à durée d'action intermédiaire agissent 1 à 2 heures après leur administration. Leur effet maximal est observé entre 4 et 12 heures après leur administration tandis que leur durée d'action est comprise entre 10 et 20 heures. Contrairement aux insulines à durée d'action ultrarapide et rapide qui peuvent être administrées par voie sous-cutanée et intraveineuse, les insulines à durée d'action intermédiaire peuvent être uniquement administrées par voie sous-cutanée. Les insulines à durée d'action intermédiaire sont également conçues par technologie recombinante. Elles se présentent sous la forme de suspensions d'apparence trouble qui nécessitent une homogénéisation avant utilisation. Leur concentration en zinc a été augmentée par rapport à la forme rapide et l'ajout de la protamine permet la formation de complexes zinc/protamine/insuline qui augmentent la durée d'action de l'insuline (Hirsch *et al.*, 2020; CBIP | *Insuline*, 2022).

Le début de l'action hypoglycémisante et l'effet maximal des analogues insuliniques à longue durée d'action varient selon le type d'insuline utilisée. Leur durée d'action (variant selon la dose administrée) se situe dans un intervalle allant de 24 heures (glargine) à plus de 42 heures (dégludec). De même que les insulines d'action intermédiaire, les analogues insuliniques à longue durée d'action peuvent être uniquement administrés par voie sous-cutanée (CBIP | *Insuline*, 2022). Plusieurs stratégies ont été mises en place pour obtenir une plus longue durée d'action :

- L'insuline glargine est conditionnée dans un milieu légèrement acide. Lorsqu'elle est injectée en sous-cutanée, dans un environnement où le pH est neutre, des cristaux d'insuline vont se former par précipitation. La dissolution lente de ces cristaux d'insuline confère à cette insuline une longue durée d'action (Hirsch *et al.*, 2020; CBIP | *Insuline*, 2022).
- La longue durée d'action de l'insuline détémir s'explique par sa capacité à se lier de manière importante à l'albumine (CBIP | *Insuline*, 2022).
- La longue durée d'action de l'insuline dégludec s'explique d'une part par sa capacité à pouvoir former de multiples hexamères au niveau du tissu sous-cutané et d'autre part, par sa capacité à se lier de manière importante à l'albumine (CBIP | *Insuline*, 2022).

En ce qui concerne les associations, il n'en existe que deux. La première est l'association d'insulines humaines dont une à action rapide et une insuline liée à la protamine. Les associations d'insulines humaines agissent 20 à 30 minutes après leur administration tandis que leur durée d'action est comprise entre 10 et 16 heures. Il est conseillé de l'administrer 20 à 30 minutes avant un repas. La deuxième association possible concerne l'association d'un analogue insulinique à action rapide avec le même analogue lié à une protamine. De même que les insulines à action lente, les associations peuvent être uniquement administrées par voie sous-cutanée. Les associations d'analogues insuliniques agissent 15 minutes après leur administration et leur durée d'action est comprise entre 10 et 18 heures. Ces associations se présentent sous forme de suspensions dont l'apparence est trouble. Il est donc recommandé de les agiter avant de les utiliser (CBIP | *Insuline*, 2022).

2.3.1.2. Régimes thérapeutiques

Il existe deux types d'approches concernant l'insulinothérapie à savoir l'insulinothérapie conventionnelle et l'insulinothérapie dite intensive (*Type 1 diabetes: Types of insulin therapy*, 2017).

L'insulinothérapie conventionnelle est un schéma thérapeutique basé sur l'injection biquotidienne (matin et soir) d'une association d'insuline à durée d'action intermédiaire et à durée d'action rapide de sorte que chaque injection couvre une demi-journée (Annexe 3 : Figure 3). Toutefois, cette approche thérapeutique a été progressivement remplacée par l'insulinothérapie intensive (*Type 1 diabetes: Types of insulin therapy*, 2017). En effet, la Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) a mis en avant qu'une insulinothérapie intensive ayant pour objectif de ramener le taux d'HbA1c à une valeur proche de celle d'un individu sain prévenait de façon beaucoup plus efficace les complications associées au DT1 qu'une insulinothérapie conventionnelle (The DCCT Research Group, 1987).

L'insulinothérapie intensive est considérée comme le schéma thérapeutique de référence dans le traitement du DT1. Elle est basée sur un schéma basale-prandiale qui vise à mimer la sécrétion physiologique de l'insuline. Ce schéma repose sur l'administration de deux types d'insulines (Annexe 3 : Figure 3) (Philippe, Gastaldi and Jornayvaz, 2017) :

1. L'administration une à deux fois par jour d'un analogue insulinique à longue durée d'action qui aura pour objectif de mimer la sécrétion basale d'insuline (Philippe, Gastaldi and Jornayvaz, 2017).
2. L'administration avant chaque repas d'un analogue insulinique à action ultra-rapide qui aura pour objectif de mimer la sécrétion d'insuline provoquée par l'ingestion d'aliments (Philippe, Gastaldi and Jornayvaz, 2017).
3. L'insuline de correction, quant à elle, correspond à un analogue insulinique à action ultra-rapide. Elle peut être administrée chez des patients présentant exceptionnellement une glycémie trop élevée durant la journée. Néanmoins, l'administration d'une insuline de correction mène à une réévaluation du traitement en cours, car elle devra être ajoutée à la dose d'insuline basale ou prandiale (Philippe, Gastaldi and Jornayvaz, 2017).

La quantité d'insuline à administrer va dépendre des habitudes alimentaires, de la glycémie mesurée et l'activité physique journalière du patient. L'inconvénient de cette approche est la nécessité d'une autosurveillance régulière et rigoureuse de la glycémie, car l'administration d'une quantité trop importante ou insuffisante d'insuline peut mener à une hypo ou à une hyperglycémie (*Type 1 diabetes: Types of insulin therapy*, 2017).

2.3.1.3. L'hypoglycémie

La DCCT a également mis en avant que plus on cherche à se rapprocher d'un taux d'HbA1c d'un individu sain, plus le risque d'hypoglycémie sévère augmente (The DCCT Research Group, 1987).

L'hypoglycémie est donc la complication majeure associée à la prise en charge d'un DT1, car elle peut avoir un impact considérable dans la prise en charge de celui-ci. Elle se manifeste dans un premier temps par des symptômes neurogènes (tels que des tremblements, une irritabilité, une confusion, une tachycardie ou encore une polyphagie). Dans les cas les plus graves, cela peut évoluer vers un coma voire être mortel. En effet, on estime qu'entre 4 et 6 % des décès sont consécutifs à une hypoglycémie sévère chez les patients atteints d'un DT1. La gestion de l'hypoglycémie est donc un réel challenge dans la prise en charge de celui-ci (Donner and Sarkar, 2022; ElSayed *et al.*, 2022).

L'hypoglycémie peut être classée en trois niveaux. Le niveau 1 inclut les patients ayant une glycémie comprise entre 3,0 mmol/L (54 mg/dL) et 3,9 mmol/L (70mg/dL). D'un point de vue clinique, ce niveau est considéré comme un niveau d'alerte. Il est fréquemment rencontré (plusieurs fois par semaine) chez les patients atteints d'un DT1 (Holt *et al.*, 2021).

Le niveau 2 inclut les patients ayant une glycémie inférieure à 3,0 mmol/L (54 mg/dL). Il est considéré comme cliniquement important, car c'est en deçà de cette valeur que les symptômes neuroglycopeniques commencent à apparaître (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2021b; Holt *et al.*, 2021).

L'hypoglycémie de niveau 3 ou hypoglycémie sévère nécessite une prise en charge urgente car elle est associée à une altération de l'état mental et/ou physique qui peut amener le patient dans un état comateux pouvant être mortel dans les cas les plus graves (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2021b; Holt *et al.*, 2021).

Lorsqu'un individu sain est confronté à une hypoglycémie, une régulation hormonale et comportementale va se mettre en place (Annexe 4 : Figure 4). Les mesures de régulations hormonales comprennent dans un premier temps une augmentation de la sécrétion de glucagon par les cellules α , une diminution de la sécrétion d'insuline par les cellules β , une augmentation de la sécrétion d'hormone de croissance et une augmentation de l'activité adrénergique du système sympatho-surrénalien. L'effet résultant sera une augmentation de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse au niveau du foie, une diminution de l'absorption de glucose au niveau du muscle ainsi que l'apparition des symptômes neurogènes signalant l'hypoglycémie en cours. Au niveau comportemental, les symptômes neurogènes seront responsables d'une stimulation du réflexe de la faim qui favorisera l'ingestion de glucides (Cryer, 2006, 2013).

Les personnes atteintes d'un DT1 présentent une réponse hormonale défailante vis-à-vis d'une hypoglycémie qui s'explique par un déficit de sécrétion endogène d'insuline (qui est attribuable à la perte des cellules β) ainsi qu'un déficit de sécrétion de glucagon (lié à l'absence de sécrétion

endogène d'insuline). Cela implique que la principale voie de régulation présente chez un patient atteint d'un DT1 reste la stimulation adrénergique du système sympatho-surrénalien. Cependant, les hypoglycémies iatrogènes récurrentes diminuent l'activité adrénergique du système sympatho-surrénalien en déplaçant progressivement le seuil glycémique nécessaire à son activation vers un niveau inférieur à la normale. Par conséquent, la principale mesure de régulation contre les hypoglycémies devenant de moins en moins efficace, cela engendre une réponse comportementale défaillante ainsi qu'une diminution de la perception des hypoglycémies (Cryer, 2006, 2013; Bakatselos, 2011).

La diminution de la perception des hypoglycémies présente une physiopathologie qui (bien qu'elle ne soit pas totalement élucidée) est liée à la diminution de l'activation adrénergique du système synpatho-surrénalien (Holt *et al.*, 2021). Elle est définie comme l'apparition d'une neuroglycopénie sans que les symptômes neurogéniques annonciateurs d'une hypoglycémie se soient manifestés (de Galan, 2006; Martín-Timón and del Cañizo-Gómez, 2015). Par conséquent, ces patients n'entreprendront pas les actions nécessaires pour revenir à une euglycémie. Tout comme les hypoglycémies iatrogènes récurrentes, le sommeil, la consommation d'alcool et le stress psychologique sont des facteurs favorisant l'apparition d'une diminution de la perception des hypoglycémies. Elle est présente chez 25 à 40 % des patients atteints d'un DT1, en particulier ancien, et multiplie par six le risque d'hypoglycémie sévère récurrente (Holt *et al.*, 2021).

La dysautonomie est une atteinte du système nerveux compliquant un diabète ancien (au même titre que la neuropathie) qui participe à l'altération de la perception des hypoglycémies. Ainsi, une hypoglycémie engendre, pour les hypoglycémies ultérieures, la coexistence d'une diminution de la perception d'une hypoglycémie ainsi qu'une défaillance de la réponse hormonale et comportementale vis-à-vis de celle-ci. Elle est donc responsable de la formation d'un cercle vicieux qui pérennise les hypoglycémies récurrentes (Annexe 5 : Figure 5) (Cryer, 2013).

D'autres facteurs favorisent l'apparition d'une hypoglycémie sévère chez les patients traités à l'aide d'une insulinothérapie tels que la durée du diabète (et donc un âge avancé), un faible statut socio-économique, la consommation d'alcool, la pratique sportive et la présence d'une maladie rénale chronique (Holt *et al.*, 2021).

La DCCT a su mettre en avant qu'une insulinothérapie intensive menant à un taux d'HbA1c inférieur à 7 % diminue la survenue des complications à long terme associées au DT1 (The DCCT Research Group, 1987). Toutefois, Weinstock *et al.* ont mis en évidence qu'il existait

une relation en forme de parabole entre le taux d'HbA1c et le risque d'hypoglycémie sévère montrant que ce dernier est moins élevé lorsque le taux d'HbA1c est compris entre 7 et 7,5 % (Weinstock *et al.*, 2013; Choudhary *et al.*, 2015).

2.3.2. Objectif glycémique

L'objectif de la prise en charge d'un DT1 est de déterminer un objectif glycémique permettant, d'une part, de limiter la survenue des complications associées au DT1 et, d'autre part, de préserver la perception des hypoglycémies de manière à limiter le risque d'apparition d'hypoglycémies sévères récurrentes (Choudhary *et al.*, 2015). Un taux d'HbA1c inférieur à 7 % est l'objectif glycémique à viser chez un adulte qui ne présente pas d'hypoglycémies récurrentes (ElSayed *et al.*, 2022).

Cependant, la prise en charge est individuelle, car les modalités pratiques d'une insulinothérapie intensive (dose et fréquence des administrations) dépendent de caractéristiques qui sont intrinsèques au patient (âge, poids corporel, prise de certains médicaments, comorbidités) ainsi que de son mode de vie (activité physique et régime alimentaire) (CBIP | Insuline, 2022).

2.3.3. Transplantation de pancréas et allogreffe d'îlots de Langerhans

Actuellement, la transplantation de pancréas et l'allogreffe d'îlots de Langerhans sont les seuls traitements qui permettent de remplacer les cellules β détruites par le processus auto-immun qui est à l'origine du DT1. Néanmoins, ces traitements nécessitent la mise en place d'un traitement immunosuppresseur, qui aura pour objectif de limiter l'apparition de réactions allo et auto-immunes (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019; Holt *et al.*, 2021).

Des études ont montré que sur une durée de dix ans, la transplantation de pancréas et l'allogreffe d'îlots présentent des résultats similaires en terme d'efficacité (Frédérique *et al.*, 2022). Par conséquent, le choix entre une transplantation de pancréas ou une allogreffe d'îlots doit donc tenir compte du risque associé à l'intervention mais également des caractéristiques individuelles du patient tels que son âge, son poids, sa fonction rénale et les comorbidités cardiovasculaires qu'il présente (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019).

2.3.3.1. Transplantation de pancréas

C'est en 1966 que la première greffe de pancréas a été réalisée avec succès chez un patient atteint d'un DT1. La transplantation de pancréas peut être réalisée seule ou de façon concomitante avec celle d'un rein. C'est d'ailleurs la transplantation concomitante qui est la plus fréquemment réalisée (80 %) (Bellin and Dunn, 2020). La transplantation rein-pancréas constitue le traitement de référence pour les patients de moins de 55 ans atteints d'un DT1, qui

présentent une insuffisance rénale terminale, lorsqu'aucune comorbidité sévère n'est présente. La transplantation de pancréas présente les mêmes objectifs thérapeutiques que l'allogreffe d'îlots (décrits ci-dessous) mais elle est cependant beaucoup plus invasive que cette dernière (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019).

2.3.3.2. Allogreffe d'îlots

La première allogreffe d'îlots remonte à 1972 lorsque Paul E. Lacy a été capable de restaurer la sécrétion endogène en insuline chez des rats diabétiques grâce à une perfusion d'îlots intraportale. En 1988, Camillo Ricordi a développé une méthode pour isoler les îlots pancréatiques humains qui a été utilisée par David Scharp et Paul Lacy en 1990 lors de la première allogreffe d'îlots. Celle-ci a abouti à une insulino-indépendance passagère chez un patient atteint d'un DT1. En 2000, le protocole d'Edmonton marque un tournant dans l'allogreffe d'îlots, car son utilisation sur sept patients a permis, pour chacun d'entre eux, d'acquérir une insulino-indépendance durant au moins un an. Ce protocole a démontré la nécessité, d'une part, d'évincer les corticoïdes du schéma d'immunosuppression (à cause de leur effet hyperglycémiant) et d'autre part, la nécessité de greffer une masse d'îlots plus importante que celle des essais cliniques antérieurs (Gamble *et al.*, 2018; Rickels and Robertson, 2019). L'étude de suivi, qui a duré cinq années, a montré des résultats prometteurs. En effet, Ryan *et al.* ont observé que 80 % des patients sécrétaient de manière importante le peptide-C (Ryan, Paty, Senior, Bigam, *et al.*, 2005) qui permet, d'une part, de maintenir un taux de HbA1c inférieur à 7 % et, d'autre part, de protéger le patient greffé d'une hypoglycémie sévère (Gamble *et al.*, 2018). Toutefois, seulement 10 % des patients ont conservé une insulino-indépendance (Ryan, Paty, Senior, Bigam, *et al.*, 2005).

Le protocole d'Edmonton a permis une réévaluation de la place de l'allogreffe d'îlots dans la prise en charge du DT1. Il l'a fait passer d'un traitement expérimental ayant pour objectif d'obtenir une insulino-indépendance à long terme, à un traitement intégré dans la pratique médicale courante (depuis la publication du premier essai clinique de phase trois) pour des indications spécifiques (Jin and Kim, 2017). La greffe d'îlots est ainsi remboursée en France en soins courants depuis Novembre 2021 (Frédérique *et al.*, 2022).

Ce traitement a deux objectifs :

1. Premièrement, il vise à rétablir une sécrétion endogène en insuline afin d'éviter une fluctuation importante de la glycémie (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019; Frédérique *et al.*, 2022).

2. Deuxièmement, il vise à rétablir la perception des hypoglycémies pour empêcher l'apparition d'hypoglycémies sévères récurrentes (Frédérique *et al.*, 2022).

L'objectif de ce mémoire est de déterminer la place de la greffe des îlots de Langerhans dans le traitement du DT1. Afin d'atteindre cet objectif, le reste de ce mémoire s'articulera autour de trois points. Le premier point concernera la préparation des îlots. Le deuxième point discutera des indications, des critères d'éligibilité, des étapes de la greffe, des résultats actuels, du bénéfice de l'allogreffe d'îlots par rapport à l'insulinothérapie et des complications associées à l'allogreffe d'îlots. Le troisième point sera consacré aux limites actuelles et aux orientations futures de ce traitement.

3. Isolement des îlots

Les îlots de Langerhans sont isolés à partir du pancréas d'un donneur en état de mort cérébrale selon un mode opératoire standardisé (Vantighem, de Koning, *et al.*, 2019). Aujourd'hui les îlots peuvent également provenir d'un donneur à cœur arrêté (selon les critères dits de Maastricht 3) (Berney *et al.*, 2016).

Tout d'abord, le pancréas est décontaminé en disposant ce dernier dans une solution saline équilibrée de Hanks contenant 1 g/L de céfazoline ou dans une solution iodée de povidone à 10 % (Ricordi *et al.*, 2016).

Il sera ensuite distendu après introduction d'un cathéter dans le canal de Wirsung à l'aide d'une solution de collagénase (Marfil-Garza, Shapiro and Kin, 2021).

Le pancréas fait ensuite l'objet d'une digestion enzymatique et mécanique dans la chambre de Ricordi¹, à une température de 36° C. La digestion mécanique est, quant à elle, réalisée en exerçant un mouvement de bas en haut et de gauche à droite sur la chambre, ainsi qu'en y plaçant également des billes de nitrure de silicium/métal. Cette étape est réalisée dans un circuit fermé où la solution de Hanks est constamment pompée (via une pompe péristaltique) depuis la chambre inférieure pour être réinjectée et filtrée dans la chambre supérieure jusqu'à ce que la digestion soit complète. La digestion est évaluée au long du processus en prélevant des échantillons que l'on colore avec de la dithizone² afin de mettre en évidence la morphologie et le nombre d'îlots isolés (Annexe 6 : Figure 6) (Marfil-Garza, Shapiro and Kin, 2021; Piemonti, 2022).

¹ La chambre de Ricordi qui est constituée d'une partie inférieure et supérieure séparée l'une de l'autre par un filtre qui possède un diamètre de 700 µm (Piemonti, 2022)

² La dithizone est un colorant qui marque le zinc présent dans les granules d'insuline en leur donnant une couleur rouge caractéristique (Piemonti, 2022)

Les îlots seront ensuite purifiés sur la base de leur gradient de densité. La pureté des fractions sera déterminée par une coloration à la dithizone (Ricordi *et al.*, 2016; Marfil-Garza, Shapiro and Kin, 2021).

Les fractions obtenues par purification seront ensuite mises en culture durant 12 à 72 heures dans des flasques de cultures cellulaire T-175 (Ricordi *et al.*, 2016).

Une fois le processus d'isolement des îlots terminé, la quantité appropriée d'îlots (calculée en fonction du poids du receveur) sera remise en suspension dans 40 à 60 mL de solution injectable. Dès ce moment, et après vérification de la stérilité des préparations, l'allogreffe d'îlots doit être réalisée dans les 12 heures (Piemonti, 2022).

4. Allogreffe d'îlots avec ou sans greffe de rein

4.1. Indication

Ce traitement étant associé à un traitement immunosuppresseur, il ne peut être proposé en première intention à des patients présentant un DT1 stable avec une fonction rénale non altérée (Wojtusciszyn *et al.*, 2019).

L'allogreffe d'îlots peut être réalisée seule. Néanmoins, les patients qui présentent une insuffisance rénale terminale peuvent se voir proposer une allogreffe d'îlots, qui sera réalisée de manière concomitante, ou après la greffe d'un rein puisque ces patients reçoivent déjà un traitement immunosuppresseur (Annexe 7 : Figure 7) (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019; Frédérique *et al.*, 2022).

Quelle que soit l'option choisie, un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 30 est recommandé (Wojtusciszyn *et al.*, 2019).

4.1.1. Allogreffe d'îlots seule

De nombreux patients atteints d'un DT1 atteignent leur objectif glycémique grâce à une insulinothérapie intensive. Cependant, 1 % d'entre eux sont atteints d'un DT1 instable qui est caractérisé par une importante fluctuation de la glycémie compliquée par des hypoglycémies sévères imprévisibles (responsable d'une diminution progressive de la perception des hypoglycémies) et/ou une acidocétose. Ces complications sont associées à une importante diminution de la qualité de vie et à un risque vital lié aux hypoglycémies non ressenties (Lablanche and Borot, 2016; Frédérique *et al.*, 2022).

La prise en charge d'un DT1 instable implique tout d'abord d'exclure toutes les causes organiques d'instabilité glycémique (Frédérique *et al.*, 2022). Une fois cette étape réalisée, l'insulinothérapie devra être optimisée grâce à l'utilisation de pompes à insuline qui peuvent

être couplées à un arrêt avant hypoglycémie (boucle semi-fermée) ou fonctionner avec un algorithme en boucle fermée. Cependant, l'utilisation de ces approches technologiques peut se solder par un échec thérapeutique ou ne pas être souhaité par le patient. C'est donc dans ce cas de figure, que peut être proposée une allogreffe d'îlots seule, en alternative à l'insulinothérapie intensive (Vantyghem, de Koning, et al., 2019). L'allogreffe d'îlots est donc une option thérapeutique à intégrer dans une approche par étape (Choudhary et al., 2015).

Bien qu'il soit possible de proposer une allogreffe d'îlots seule chez tout adulte souffrant d'un DT1 depuis au moins 5 ans, cette procédure est plus fréquemment réalisée chez des adultes de plus de 35 ans, qui présentent outre un diabète instable, une fonction rénale préservée (Frédérique *et al.*, 2022). En effet, chez les sujets les plus jeunes ne présentant pas de complications macroangiopathiques, une greffe de pancréas seule pourrait être en théorie proposée (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019).

4.1.2. Greffe d'îlots et rein

Les patients diabétiques âgés de moins de 55 ans qui présentent une insuffisance rénale peuvent se voir refuser la transplantation rein-pancréas en raison de la présence de comorbidités cardiovasculaires sévères. Ces patients peuvent alors bénéficier d'une allogreffe d'îlots associée à une greffe de rein qui correspond à un geste chirurgical moins lourd, même s'il doit être répété 2 ou 3 fois, jusqu'à obtention de l'insulino-indépendance. L'allogreffe d'îlots peut être réalisée de manière concomitante à la greffe d'un rein mais elle peut également être réalisée après la greffe d'un rein. Cette deuxième option permet de tirer profit du traitement immunosuppresseur déjà mis en place, mais elle nécessite que le greffon rénal soit stable et fonctionnel (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019; Wojtusciszyn *et al.*, 2019).

L'allogreffe d'îlots associée à la greffe de rein présente comme avantage d'être moins invasive que la transplantation rein-pancréas. Elle peut être proposée à des patients qui ne présentent pas de DT1 instable car ils sont déjà sous traitement immunosuppresseur (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019; Wojtusciszyn *et al.*, 2019).

4.2. Critères d'éligibilité

L'association européenne des greffes de pancréas et d'îlots (EPITA) et l'association internationale des greffes de pancréas et d'îlots (IPITA) se sont accordées pour définir les valeurs seuils suivantes, comme étant propices à une thérapie de remplacement cellulaire (Rickels *et al.*, 2018). Celles-ci sont reprises dans le tableau suivant (Tableau 1) :

Tableau 1: Valeurs seuils permettant une thérapie de remplacement cellulaire (Rickels et al., 2018)

Un taux d'HbA1c supérieur à 7,5-8%.
Au moins un épisode d'hypoglycémie sévère par an.
Un score de Clarke ³ supérieur ou égal à 4.
Les données recueillies par l'appareil mesurant continuellement la glycémie montrent que le patient est plus de 5 % du temps en hypoglycémie sévère (< 54mg/dL).
Les données recueillies par l'appareil mesurant continuellement la glycémie montrent un écart-type de la glycémie supérieur à 40 mg/dL.
Les données recueillies par l'appareil mesurant continuellement la glycémie montrent un coefficient de variation de la glycémie (écart-type de la glycémie/glycémie moyenne) supérieur à 30 %.

4.3. Etapes de l'allogreffe

4.3.1. Bilan pré-greffe

La prise en charge d'un DT1 par une allogreffe d'îlots débute par la réalisation d'un bilan pré-greffe qui a comme objectif d'établir le rapport bénéfice-risque de l'allogreffe par rapport à l'insulinothérapie intensive (qui constitue le traitement de référence dans la prise en charge d'un DT1) mais également de vérifier la faisabilité de la procédure chirurgicale (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019; Wojtusciszyn *et al.*, 2019).

Ce bilan comprend une évaluation de la perception des hypoglycémies, une analyse de la fluctuation de la glycémie au cours de la journée, l'évaluation de la fonction cardiaque (incluant un dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse et une évaluation des Dopplers vasculaires) et un état des lieux concernant la progression des complications associées au DT1. Il devra également exclure la présence d'un cancer (un bilan gynécologique chez la femme est obligatoire), d'un processus infectieux chronique (notamment dentaire) ainsi que la présence d'une pathologie rénale ou hépatique (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019; Wojtusciszyn *et al.*, 2019).

Le patient pour lequel une allogreffe d'îlots a le plus de chances de succès serait un patient non-fumeur et mince qui présente un taux d'HbA1c inférieur à 9 % car l'amélioration avant la greffe du niveau d'HbA1c permet de réduire le risque d'aggraver des complications tels que la neuropathie ou la rétinopathie lors du retour rapide à une normoglycémie après l'allogreffe d'îlots. Cette période pré-greffe peut être utilisée pour atteindre cet objectif glycémique mais

³ Le score de Clarke est un outil de diagnostic composé 8 questions dont l'objectif est d'évaluer la perception de l'hypoglycémie chez un patient. Le score attribué est compris entre 0 à 7 : un score supérieur ou égal à 4 montre une diminution de la perception des hypoglycémies (Lehmann *et al.*, 2017).

elle est également propice pour initier une perte de poids ainsi qu'un sevrage tabagique (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019; Wojtuszczyński *et al.*, 2019).

4.3.2. Implantation des îlots

L'allogreffe d'îlots peut avoir lieu lorsqu'une préparation ABO compatible contenant le nombre d'îlots équivalent (IEQ) requis (plus de 200 000) est disponible pour le receveur (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019).

L'allogreffe d'îlots utilise la voie chirurgicale ou percutanée pour perfuser les îlots au niveau hépatique. L'approche chirurgicale consiste à réaliser, sous anesthésie générale, une perfusion d'îlots via un cathéter dans la veine mésentérique inférieure, en passant par un abord de Mac Burney tandis que l'approche percutanée consiste, quant à elle, à réaliser une perfusion transhépatique percutanée guidée par voie radiologique (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019).

L'approche radiologique est moins invasive, mais elle présente un risque plus élevé de complications que l'approche chirurgicale (Frédérique *et al.*, 2022).

L'allogreffe d'îlots sera répartie sur deux à trois perfusions puisque l'insulino-indépendance requiert l'injection de plus de 10 000 IEQ/kg de poids corporel (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019).

4.3.3. Immunosuppression

L'instauration d'un traitement immunosuppresseur est nécessaire pour prévenir les réactions allo-immunes, auto-immune et l'inflammation associée à l'allogreffe. En effet, ces phénomènes peuvent être responsables d'une diminution de la masse et de la fonction des îlots perfusés au niveau hépatique (Piemonti, 2022).

L'immunosuppression comprend dans un premier temps une phase d'induction avant chaque perfusion suivie d'une phase d'entretien qui perdurera tant que le greffon sera fonctionnel (Wojtuszczyński *et al.*, 2019).

Le premier protocole immunosuppresseur qui a abouti avec succès à une insulino-indépendance est le protocole d'Edmonton. Il est constitué d'une phase d'induction qui comprend l'utilisation d'anticorps monoclonaux antagonistes du récepteur de l'interleukine 2 (ex : daclizumab⁴, basiliximab). Le basiliximab (Simulect®) est un anticorps monoclonal chimérique qui est capable de se lier au récepteur de l'interleukine 2 (antigène CD25) exprimé à la surface des lymphocytes T. L'interleukine 2, lorsqu'elle se lie à son récepteur émet un signal de

⁴ Utilisé lors du protocole d'Edmonton, il a été retiré du marché par la firme en raison d'un risque accru d'encéphalite et de méningo-encéphalite (Dummy, 2018).

prolifération des lymphocytes T. Le blocage de l'antigène CD25 par le basiliximab aura pour résultat d'empêcher la prolifération des lymphocytes T impliqué dans le rejet d'une allogreffe (European Medicines Agency, 2023b). La phase d'entretien comprend l'utilisation de sirolimus et de tacrolimus (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019). Le sirolimus (Rapamune®) se lie avec la protéine cytosolique FKPB-12 pour former un complexe FKPB-12/sirolimus capable d'inhiber la protéine mTOR. L'effet résultant sera une inhibition de l'activation des lymphocytes (European Medicines Agency, 2022b). Le tacrolimus (Advagraf®) se lie également à la protéine cytosolique FKPB-12 pour former un complexe FKPB-12/tacrolimus capable d'inhiber la calcineurine. Le blocage de la calcineurine empêche, d'une part, la formation des lymphocytes T cytotoxiques et, d'autre part, la synthèse de l'IL-2 et l'expression de son récepteur à la surface des lymphocytes (European Medicines Agency, 2022a)

Depuis le protocole initial d'Edmonton, d'autres protocoles d'immunosuppression ont été proposés ; certains d'entre-eux proposent, pour la phase d'induction, de substituer ou d'ajouter à l'antagoniste du récepteur à l'interleukine 2 d'autres agents qui provoquent une diminution de la prolifération des lymphocytes T (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019; Piemonti, 2022).

Parmi ceux-ci, on retrouve tout d'abord, les immunoglobulines anti-lymphocytaire qui sont extraites du sérum de lapin et spécifiquement dirigé contre les lymphocytes T humains. En effet, lorsqu'ils sont en présence de lymphocytes T humains, ils sont capables d'activer le complément qui, *in fine*, permettra leur destruction. Le teplizumab (Tziel®) est un anticorps monoclonal anti-CD3 humanisé qui a récemment été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) comme le premier médicament capable de ralentir la progression du DT1 vers le stade trois (Commissioner, 2022). Son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé, mais il est capable de préserver les cellules β en se liant à la chaîne epsilon des molécules CD3 présentes à la surface des lymphocytes T. Cela empêche la liaison du lymphocyte T avec son antigène et donc l'activation de ce dernier (*Teplizumab*, 2022). Ces molécules peuvent être associées dans certains protocoles avec un anti-TNF α (étanercept) à visée anti-inflammatoire (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019).

En ce qui concerne la phase d'entretien, l'association du sirolimus avec le tacrolimus peut être remplacée par l'association d'un inhibiteur des calcineurines avec du mycophénolate (Cellcept®) (Piemonti, 2022). Le mycophénolate inhibe l'inosine monophosphate déshydrogénase, une enzyme nécessaire à la synthèse de nucléotide à base de guanine. Les lymphocytes n'ont pas de voie métabolique alternative pour produire ces purines, ce qui

implique qu'en l'absence de purines, les lymphocytes sont incapables de se multiplier (European Medicines Agency, 2023a).

A l'heure actuelle, il n'y a pas de schéma immunosuppresseur universel. Les recherches concernant les stratégies et les protocoles d'immunosuppression sont en constante évolution ce qui laisse entrevoir dans les années à venir, une limitation de l'impact du traitement immunosuppresseur sur les résultats de l'allogreffe (Martin *et al.*, 2023).

4.3.4. Suivi de la greffe

Le suivi de la greffe est primordial. Il commence par des visites hebdomadaires le premier mois qui suit l'allogreffe, puis il se poursuit par des visites mensuelles durant la première année qui suit l'allogreffe. Un suivi trimestriel et un bilan annuel complet seront réalisés les années suivantes pour assurer un suivi continu (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019; Wojtuszczyzn *et al.*, 2019).

Le suivi de la greffe est axé sur la fonction et sur l'évaluation du contrôle métabolique fourni par le greffon, mais également sur le suivi des complications lié à l'immunosuppression et au DT1 (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019; Wojtuszczyzn *et al.*, 2019).

En ce qui concerne la fonction du greffon, il faut envisager un éventuel rejet de greffe lorsque survient une diminution de la sécrétion du peptide C plasmatique et une augmentation de la glycémie simultanément (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019; Wojtuszczyzn *et al.*, 2019).

L'allogreffe d'îlots est associée à l'utilisation d'agents immunosuppresseurs. Le but de ce monitoring est, d'une part, de maintenir le traitement immunosuppresseur à la dose minimale efficace capable de prévenir l'apparition de phénomène auto-immun et, d'autre part, de limiter les complications associées à l'immunosuppression. En effet, une personne sous traitement immunosuppresseur sera plus exposée aux infections opportunistes et plus vulnérable face à une infection virale latente ou *de novo*. La présence d'une leucopénie ou de signes cliniques caractéristiques oblige le soignant à réaliser des sérologies virales ou des tests de diagnostic spécifique vis-à-vis de ces infections opportunistes afin de les identifier et de les traiter rapidement. L'utilisation d'agents immunosuppresseurs expose également le patient à un risque accru de cancers. Un dépistage annuel oncologique doit être réalisé (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019; Wojtuszczyzn *et al.*, 2019; Piemonti, 2022). Il est également nécessaire d'assurer un suivi concernant les complications associées au DT1. La glycémie doit également être étroitement surveillée après la greffe d'îlots afin de progressivement interrompre l'administration d'insuline exogène durant les premières semaines post-allogreffe (Piemonti, 2022).

4.4. Résultats actuels

4.4.1. Survie des patients

Les patients ayant bénéficié d'une allogreffe d'îlots avec ou sans greffe de rein montrent après cinq ans de suivi, une survie proche de 100 %. De prime abord, elle semble plus élevée chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe d'îlots seule (car ils sont généralement moins impactés par les complications associées au DT1) par rapport à ceux qui ont bénéficié d'une greffe d'îlots et de rein. Néanmoins, on ne constate aucune différence significative entre les deux groupes après 10 ans de suivi (Vantyghem, de Koning, et al., 2019).

4.4.2. Insulino-indépendance, contrôle métabolique et hypoglycémie

Pour décrire cette section, j'ai fait le choix de sélectionner l'étude observationnelle prospective publiée par Vantyghem, Chetboun *et al.* en 2019.

Il s'agit d'une étude à deux bras parallèles réalisée en intention de traiter qui combine les participants de deux études monocentriques de phase 2 à un seul bras. Cette étude a pour objectif d'évaluer, durant 10 ans, les résultats d'une allogreffe d'îlots réalisée sur des patients atteints d'un DT1 compliqué par des hypoglycémies sévères ou ayant préalablement bénéficié d'une greffe de rein. Les allogreffes d'îlots se sont déroulées entre le 13 mars 2003 et le 12 décembre 2012 au centre hospitalier universitaire de Lille (Vantyghem, Chetboun, *et al.*, 2019).

4.4.2.1. Les patients

Au total, 28 patients (13 hommes et 15 femmes) ont été inclus dans cette étude. Avant l'allogreffe, les participants déclarent en moyenne 2 [1 ;5] hypoglycémies sévères au cours de l'année précédente ainsi qu'un taux moyen d'HbA1c égal à 8,15 % [7,3 ;8,95] (Vantyghem, Chetboun, *et al.*, 2019).

L'ensemble des patients inclus dans cette étude avaient un DT1 depuis plus de 5 ans et une concentration plasmatique en peptide C stimulé par l'arginine inférieure à 0,3 ng/mL. Le premier bras inclut les patients (n = 14) ayant bénéficié d'une allogreffe d'îlots seule. Pour être inclus dans celui-ci, les patients devaient présenter, d'une part, une diminution de la perception des hypoglycémies et/ou une importante fluctuation de la glycémie et, d'autre part, un débit de filtration glomérulaire supérieur à 60 mL/min/1,73 m². Le second bras de l'étude intègre des patients (n = 14) ayant bénéficié d'une allogreffe d'îlots après la greffe d'un rein. En effet, l'apparition de complications non-immunologiques consécutives à une greffe de pancréas (ayant mené à un retrait du greffon) ou l'impossibilité de réaliser une transplantation simultanée rein-pancréas (en raison d'un âge supérieur à 45 ans, de la présence de complications macroangiopathiques sévères ou par choix du patient) ont orienté les patients vers une allogreffe

d'îlots, après évaluation du rapport bénéfices-risques. Un greffon rénal stable fonctionnel (sans qu'aucun épisode de rejet ne se soit manifesté), une tension artérielle normale (avec ou sans traitement antihypertenseur) et une absence de protéinurie supérieure à 300mg/24h constituent les critères de sélection dans le second bras de cette étude (Vantighem, Chetboun, *et al.*, 2019).

Les patients qui présentent au moins un des critères suivants sont exclus de l'étude : un âge inférieur à 18 ans ou supérieur à 65 ans, une albuminurie supérieure à 300 mg/24h, une maladie cardiaque instable, une infection active, un besoin quotidien en insuline supérieur à 1,2 unités/kg, des antécédents de cancer, du tabagisme, un désir de grossesse, des troubles psychiatriques et un manque d'observance (Vantighem, Chetboun, *et al.*, 2019).

4.4.2.2. *La greffe d'îlots*

L'allogreffe d'îlots a été réalisée en deux (n = 10) ou trois (n = 18) perfusions intraportale dans un délai médian de 68 jours [43 ;92]. Au total, 74 perfusions ont été réalisées, et aucune perfusion supplémentaire n'a été réalisée durant le suivi (Vantighem, Chetboun, *et al.*, 2019).

L'immunosuppression débute par une phase d'induction qui est réalisée à l'aide de 5 doses de daclizumab (1mg/kg). Cette phase commence 1 heure avant la première perfusion d'îlots, par l'administration d'une dose de daclizumab et se poursuit par l'administration, toutes les 2 semaines des doses restantes (au total 5). La phase d'induction est associée à une immunosuppression d'entretien qui est réalisée à l'aide de sirolimus (la concentration minimale cible est de 12 à 15 ng/mL pendant 3 mois, puis de 7 à 10 ng/mL durant la première année, pour arriver finalement à une concentration de 5 à 6 ng/mL) et de tacrolimus (la concentration minimale cible est de 3 à 6 ng/mL) (Vantighem, Chetboun, *et al.*, 2019).

La transplantation rénale réalisée préalablement à l'allogreffe d'îlots a suivi un protocole de soin standard qui inclut l'utilisation du mycophénolate, d'anticorps anti-thymocytes et du tacrolimus avec un bolus initial de 1 g de prednisolone. Lorsqu'aucun signe de rejet n'a été constaté, une période de 3 à 9 mois est mis à profit pour progressivement réduire l'utilisation de stéroïdes jusqu'à leur arrêt définitif. Le remplacement progressif du mycophénolate par du sirolimus a lieu environ 12 mois après la transplantation rénale (Vantighem, Chetboun, *et al.*, 2019).

4.4.2.3. *Critères de jugements*

Le critère de jugement principal de l'étude est l'insulino-indépendance qui a été défini par Vantighem *et al.* comme la capacité à maintenir une HbA1c inférieure ou égale à 6,5 % sans avoir recours à l'administration d'insuline exogène (Vantighem, Chetboun, *et al.*, 2019).

Les critères de jugements secondaires incluent la survie du patient, la fonction du greffon, le nombre d'hypoglycémies sévères par an, le contrôle métabolique et la fonction rénale (Vantyghem, Chetboun, *et al.*, 2019).

4.4.2.4. *Mesure des différents critères de jugement*

Le modèle de Kaplan-Meier a été utilisé pour estimer la fonction du greffon et l'indépendance à l'insuline au cours du temps. La fonction du greffon est déterminée par la mesure de la concentration du peptide C plasmatique (car on considère que ce dernier est fonctionnel lorsque sa concentration est supérieure ou égale à 0,3 ng/mL). Le contrôle métabolique est évalué quant à lui, grâce à la mesure de trois paramètres à savoir l'HbA1c, le profil glycémique quotidien (mesuré à l'aide d'un appareil qui mesure en continu la glycémie) et la fréquence d'administration journalière d'insuline exogène. La fonction primaire du greffon est évaluée un mois après la dernière perfusion grâce au β score⁵ tandis que la fonction rénale est suivie à l'aide du débit de filtration glomérulaire (calculé à partir de la formule du MDRD) (Vantyghem, Chetboun, *et al.*, 2019).

Les événements indésirables qui sont survenus au cours de l'étude ont été notifiés (Vantyghem, Chetboun, *et al.*, 2019).

Une p-valeur inférieure à 0,05 est considérée comme significative.

4.4.2.5. *Résultats*

La durée moyenne du suivi était de 11,5 ans (écart interquartile (IQR) [8,9 ;12.9]). Le taux de mortalité global était, quant à lui, de 0,3 %, car un décès consécutif à un accident cardiovasculaire a été notifié après 35 mois de suivi chez un patient ayant reçu une allogreffe d'îlots après la greffe d'un rein. Au terme de 5 années de suivi, 27 patients avaient effectué toutes les visites de contrôles annuelles tandis que 20 patients les ont effectuées au terme des 10 années de suivi. En effet, la fonction du greffon d'îlots décline au cours du temps ce qui explique que 6 patients ont perdu leur greffon d'îlots malgré le traitement immunosuppresseur (Vantyghem, Chetboun, *et al.*, 2019).

En moyenne, 91 jours étaient nécessaires (IQR [61 ;115]) après la première perfusion d'îlots, pour atteindre l'insulino-indépendance chez les vingt-huit patients (Vantyghem, Chetboun, *et al.*, 2019).

Le modèle de Kaplan-Meier estime que le critère de jugement principal a été atteint par 39 % des patients après 5 ans (IC à 95 % [22 ;57]) tandis que 28 % (IC à 95 % [13 ;45]) des patients

⁵ Le détail du calcul est décrit à l'annexe 8

l'ont atteint après 10 ans (Figure 8A). Ces estimations ne diffèrent pas de manière significative entre les deux groupes « îlots seuls » et « îlots après rein » (Figure 8B) (Vantghem, Chetboun, *et al.*, 2019).

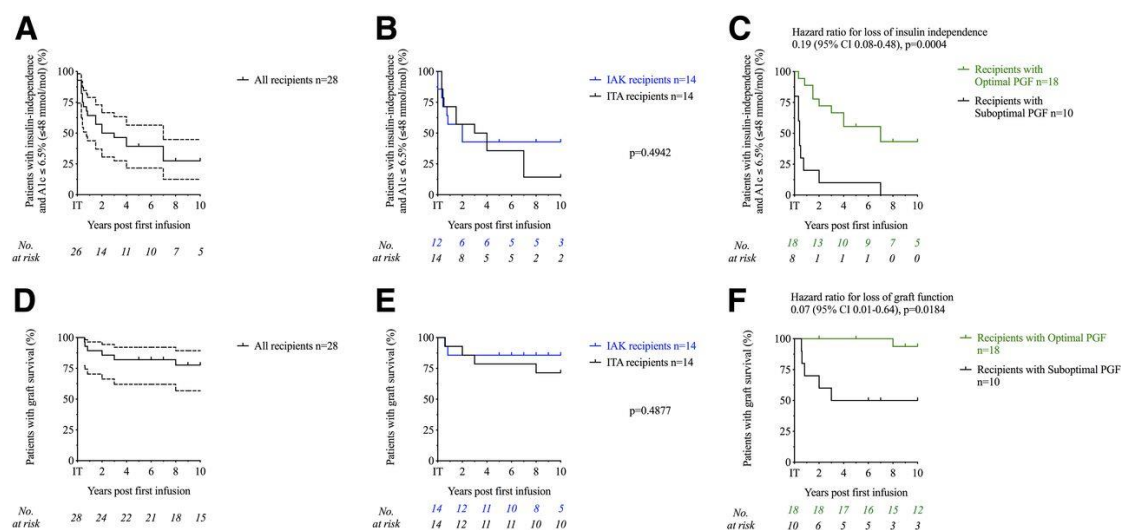


Figure 8: Estimations de Kaplan-Meier concernant : (A) l'insulino-indépendance dans l'entièreté de la cohorte ; (B) l'insulino-indépendance dans chacun des 2 groupes ; (C) l'insulino-indépendance selon la fonction primaire du greffon ; (D) le taux de survie du greffon des patients ; (E) le taux de survie du greffon dans chacun des 2 groupes ; (F) le taux de survie du greffon selon la fonction primaire de celui-ci (Vantghem, Chetboun, *et al.*, 2019). NB : ITA : islet transplantation alone = greffe d'îlots seule ; IAK : islet-after kidney transplantation : greffe d'îlots après rein. La fonction primaire du greffon (Primary graft function= PGF) est définie par le β -score (un score de fonction du greffon entre 0 et 8) 1 mois après la dernière injection d'îlots. La PGF est dite optimale lorsque le β -score est supérieure ou égale à 7.

La durée médiane du critère de jugement principal est plus élevée pour les patients dont la fonction primaire du greffon était optimale (6 ans ; IQR [1,9;10]) par rapport à ceux qui présentent une fonction primaire sous-optimale (0,4 ans ; IQR [0,2;1,1] ; hazard ratio = 0,19, IC à 95 % [0,08;0,48] ; $p = 0,0004$; Figure 8C) (Vantghem, Chetboun, *et al.*, 2019).

Selon les estimations du modèle de Kaplan-Meier, le taux de survie du greffon de l'ensemble des participants était de 82 % (IC 95 % [62;92]) après 5 ans de suivi tandis qu'il était de 78 % (IC 95 % [57;89]) après 10 ans de suivi (Figure 8D). Les estimations du modèle de Kaplan-Meier montrent également que le taux de survie du greffon ne diffère pas de manière significative entre les deux groupes (HR 0,55 [0,1;3] ; $p = 0,4877$; Figure 8E). En effet, après cinq ans de suivi, le taux de survie était égal à 79 % (IC 95 % [47;93]) pour les patients ayant bénéficié d'une allogreffe d'îlots seule tandis qu'il était égal à 86 % (IC 95 % [54;96]) pour les patients ayant bénéficié d'une allogreffe d'îlots après la greffe de rein. Après 10 ans de suivi, le taux de survie du greffon était égal à 71 % (IC 95 % [41;88]) pour les patients ayant bénéficié d'une allogreffe d'îlots seule tandis qu'il restait égal à 86 % (IC 95 % [54;96]) pour les patients ayant bénéficié d'une allogreffe d'îlots après la greffe de rein. La durée médiane du taux de survie du greffon était de 10 ans (IQR [8;10]) pour les patients qui présentent un greffon avec une fonction primaire optimale tandis qu'elle était de 4,5 ans pour les patients qui présentent

un greffon avec une fonction primaire sous-optimale (HR 0,07 [0,01 ;0,64], $p= 0,0184$; Figure 8F)) (Vantighem, Chetboun, *et al.*, 2019).

Les résultats métaboliques ont été repris sous forme de tableau à l'annexe 9. Ces résultats mettent en avant que l'allogreffe d'îlots protège de manière significative l'entière de la cohorte contre les hypoglycémies sévères, car aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été déclaré durant l'étude. L'HbA1c diminue de manière significative au cours du temps bien que l'on constate une augmentation de 0,8 % entre la première (5,9 % [5.5 ;6.7]) et la dixième année (6,7 % [6,1 ;8]) de suivi. En ce qui concerne le débit de filtration glomérulaire, il diminue de manière non significative dans les deux groupes, bien que cette diminution soit légèrement plus importante pour les patients ayant bénéficié d'une allogreffe d'îlots seule. En effet, le débit de filtration glomérulaire diminue en moyenne de 1,1 mL/min/1,73m² par an dans le groupe de patient ayant bénéficié d'une allogreffe d'îlots seule tandis qu'il diminue en moyenne de 0,9 mL/min/1,73m² par an dans le groupe de patient ayant bénéficié d'une allogreffe d'îlots après la greffe de rein. Les autres paramètres métaboliques ont tous été améliorés de façon significative bien qu'ils se soient légèrement détériorés au cours du temps (Vantighem, Chetboun, *et al.*, 2019).

4.4.3. Résultats de l'allogreffe d'îlots sur les complications du diabète

L'allogreffe d'îlots a également pour objectif de ralentir la progression des complications associées au DT1 (Vantighem, de Koning, *et al.*, 2019).

En ce qui concerne la néphropathie, l'amélioration du contrôle métabolique conféré par l'allogreffe d'îlots surpasse le risque de néphrotoxicité associé à l'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine. L'étude de suivi à 10 ans conduite par Vantighem *et al.* a mis en avant une réduction du débit de filtration glomérulaire non significative au cours du temps (qui était cependant plus importante pour les patients traités par une allogreffe d'îlots seule). Par conséquent, il est nécessaire de mettre en place un monitoring rigoureux du traitement immunosuppresseur pour prévenir l'apparition de complications rénales à long terme (Vantighem, Chetboun, *et al.*, 2019; Vantighem, de Koning, *et al.*, 2019).

L'étude de cohorte prospective menée par Thompson *et al.* a comparé la progression de la rétinopathie chez des patients traités par une allogreffe d'îlots par rapport à ceux qui ont été traités par insulinothérapie : les patients ayant bénéficié d'une allogreffe d'îlots ont une réduction significative du risque de progression de la rétinopathie ainsi qu'une meilleure stabilisation de cette dernière par rapport à ceux qui sont traités par une insulinothérapie intensive (Thompson *et al.*, 2011)

Le bénéfice de l'allogreffe d'îlots par rapport à l'insulinothérapie intensive sur la neuropathie n'est pas clair. En effet, des études ont comparé la vitesse de conduction nerveuse chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe d'îlots par rapport à ceux qui sont traités par une insulinothérapie intensive. Certaines d'entre elles montrent une amélioration significative de la vitesse de conduction nerveuse (et donc de la neuropathie) chez les patients traités par une allogreffe tandis que d'autres études mettent uniquement en avant une stabilisation de la vitesse de conduction dans les 2 groupes (Thompson *et al.*, 2011; Fensom *et al.*, 2016). Cette différence est en partie liée à la gravité initiale de la neuropathie. Lorsqu'elle n'est pas trop sévère initialement, les vitesses de conduction nerveuse à l'électromyogramme, notamment sensitives s'améliorent (Vantyghem *et al.*, 2014).

Le registre collaboratif international de la transplantation (CITR) montre que l'allogreffe d'îlots stabilise les complications macroangiopathiques. Cependant, une amélioration significative de certains marqueurs de risque cardiovasculaire tels que l'épaisseur de l'intima-média carotidienne et les calcifications coronariennes peut être observée chez des patients ayant bénéficié d'une allogreffe d'îlots par rapport à la situation pré-greffe (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019; Wojtusciszyn *et al.*, 2019).

4.5. Bénéfice par rapport à l'insulinothérapie

L'essai TRIMECO est un essai contrôlé randomisé (RCT) multicentrique de phase trois en *open label* qui s'est déroulé dans quinze hôpitaux universitaires français entre le 8 juillet 2008 et le 29 novembre 2013. C'est le seul RCT publié à ce jour qui compare l'efficacité de l'allogreffe d'îlots par rapport à l'insulinothérapie en ce qui concerne l'amélioration des paramètres métaboliques chez les patients atteints d'un DT1 qui déclarent des hypoglycémies sévères ou une labilité glycémique importante après avoir préalablement bénéficié d'une greffe de rein (Lablanche *et al.*, 2018).

4.5.1. Les patients

Les patients inclus dans cette étude sont des adultes âgés de 18 à 65 ans qui présentent d'une part un DT1 depuis plus de 5 ans et d'autre part une concentration plasmatique en peptide C stimulé par l'arginine inférieure à 0,1 ng/mL. Bien que des programmes d'éducation et une insulinothérapie optimisée aient été mis en place, ces patients n'ont pas été capable d'obtenir un contrôle glycémique optimal (Lablanche *et al.*, 2018).

Afin de pouvoir bénéficier d'une allogreffe d'îlots, ces patients doivent également présenter une importante fluctuation de la glycémie associée à au moins deux épisodes d'hypoglycémie

sévère par an (qui entraînent une importante diminution de la qualité de vie) ou une diminution de la perception des hypoglycémies (Lablanche *et al.*, 2018).

Les patients atteints d'un DT1 qui ont préalablement bénéficié d'une greffe de rein peuvent directement se voir proposer une allogreffe d'îlots. Cependant, ils doivent présenter un greffon rénal fonctionnel (avec un débit de filtration glomérulaire supérieur à 50 mL/min/1,73m² et/ou une protéinurie inférieure à 500mg/J), et une importante labilité glycémique ou une diminution de la qualité de vie causée par les complications associées au DT1 (Lablanche *et al.*, 2018).

Les patients qui présentent au moins un des critères suivants sont exclus de l'étude : un besoin journalier en insuline exogène supérieur à 0,85 UI/kg, un IMC supérieur à 30 kg/m² (Lablanche *et al.*, 2018).

4.5.2. Randomisation et intervention

Un logiciel informatique a été utilisé pour randomiser les patients (selon un ratio 1:1) dans l'un des deux groupes de l'étude. Le premier groupe inclut les patients qui vont immédiatement bénéficier d'une allogreffe d'îlots (n=26) tandis que le second groupe inclut les patients traités d'abord par une insulinothérapie, si possible en pompe pendant les premiers mois, puis par une allogreffe d'îlots 12 mois après la randomisation (n=24) (Lablanche *et al.*, 2018).

Les patients inclus dans le groupe bénéficiant directement de l'allogreffe ont reçu 11 000 IEQ/kg de poids corporel répartis en une à trois perfusions. L'immunosuppression débutait par une phase d'induction qui est réalisée à l'aide de thymoglobuline pour la première perfusion et de basiliximab associé à de l'étanercept et de la pentoxifylline pour la deuxième et troisième perfusion. La phase d'induction est suivie d'une phase d'entretien qui est réalisée à l'aide de mycophénolate et de tacrolimus (Lablanche *et al.*, 2018).

Les patients inclus dans le groupe suivant une insulinothérapie ont été traités par de l'insuline durant 6 mois avant de pouvoir bénéficier d'une allogreffe d'îlots. L'objectif était d'obtenir une HbA1c inférieure à 7 % sans provoquer l'apparition d'hypoglycémie sévère. L'atteinte de cet objectif nécessite de la part de l'investigateur une adaptation des doses d'insuline à administrer tous les 3 mois. Au cours des 6 premiers mois, ces patients devaient quotidiennement réaliser au minimum 4 mesures capillaires de leur glycémie, compter les glucides qu'ils consomment et appliquer une insulinothérapie flexible. Un traitement au moyen d'une pompe à insuline a été proposé pour les patients traités à l'aide d'injections quotidiennes multiples lorsque ceux-ci l'acceptaient (Lablanche *et al.*, 2018).

Douze mois après la première perfusion d'îlots, des évaluations cliniques et métaboliques vont être réalisées sur l'entièreté de la cohorte pour évaluer les résultats de l'allogreffe (Lablanche *et al.*, 2018).

4.5.4. Critères de jugements

Le critère de jugement principal de cette étude est la proportion de patient qui présente un β -score modifié supérieur ou égal à 6. Étant donné qu'un peptide C stimulé négatif donne un β -score global égal à 0, la mesure du β -score a nécessité une adaptation de ce dernier en utilisant, dans les deux groupes, un β -score modifié qui ne donne pas un score global égal à 0 lorsque le peptide C stimulé est négatif. Lors du « *primary endpoint* », le β -score modifié était mesuré 6 mois après la première perfusion d'îlots dans le groupe ayant directement bénéficié de l'allogreffe d'îlots tandis qu'il était mesuré 6 mois après la randomisation dans le groupe traité par une insulinothérapie (Lablanche *et al.*, 2018).

Les critères de jugement secondaires incluent l'HbA1c, la concentration du peptide C stimulé, la glycémie à jeun, un score composite associant une HbA1c inférieure à 7 % associée à l'absence d'hypoglycémies sévères et la qualité de vie (évaluée à l'aide du SF-36 et du *Diabetes Quality of Life*). Ces critères de jugement secondaires étaient mesurés 6 mois après l'allogreffe dans le groupe qui bénéficie immédiatement de l'allogreffe tandis qu'ils seront mesurés 6 mois après la randomisation dans le groupe qui a suivi une insulinothérapie intensive (Lablanche *et al.*, 2018).

Douze mois après la première perfusion d'îlots, ces critères de jugements secondaires vont de nouveau être mesurés dans l'entièreté de la cohorte. Durant le « *secondary endpoint* », la mesure de l'amplitude des excursions glycémiques (MAGE) et du score de Clarke sera également effectué (Lablanche *et al.*, 2018).

En ce qui concerne l'HbA1c, Lablanche *et al.* ont suivi les recommandations de l'*American Diabetes Association* en fixant la valeur seuil à 7 %. Quant à l'insulino-indépendance, elle a été définie par Lablanche *et al.* comme « la capacité à maintenir une HbA1c inférieure à 7%, une glycémie postprandiale à 2 heures inférieure à 10 mmol/L sans insuline exogène, et un peptide C à jeun ou stimulé supérieur ou égal à 0,17 nmol/L » (Lablanche *et al.*, 2018).

Les coûts liés à chaque intervention ont été enregistrés pour la réalisation future d'une étude coût-efficacité (étude STABILOT) (Lablanche *et al.*, 2018).

Les événements indésirables qui sont survenus entre la randomisation et le douzième mois après la première perfusion d'îlots ont été notifiés et surveillés (Lablanche *et al.*, 2018).

4.5.3. Résultats

Les 50 patients inclus dans cette étude ont été répartis de manière aléatoire entre le groupe bénéficiant directement d'une allogreffe d'îlots (n=26) et celui traité par une insulinothérapie (n=24). Trois patients n'ont pas pu bénéficier de l'intervention qui leur était proposée (à la suite d'un retrait de leur consentement (n=2) ou de la présence d'un critère d'exclusion (n=1)) ce qui implique qu'au terme de 6 mois de suivi, le β -score modifié a été mesuré sur 47 patients. Au terme des 12 mois de suivi, ce dernier a été mesuré chez 46 patients, car un décès consécutif à une hypoglycémie nocturne prolongée a été constaté (Lablanche *et al.*, 2018).

Cette étude comporte d'une part un « *primary endpoint* » qui a lieu 6 mois après la randomisation pour le groupe traité par une insulinothérapie ou 6 mois après la première perfusion d'îlots pour le groupe qui a directement bénéficié d'une allogreffe d'îlots et d'autre part un « *secondary endpoint* » qui a lieu 12 mois après la première perfusion d'îlots pour l'ensemble de la cohorte (Lablanche *et al.*, 2018).

Au « *primary endpoint* », la durée moyenne du suivi était de 184 jours (IQR [181 ;186]) pour le groupe ayant directement bénéficié de l'allogreffe d'îlots tandis qu'elle était de 185 jours

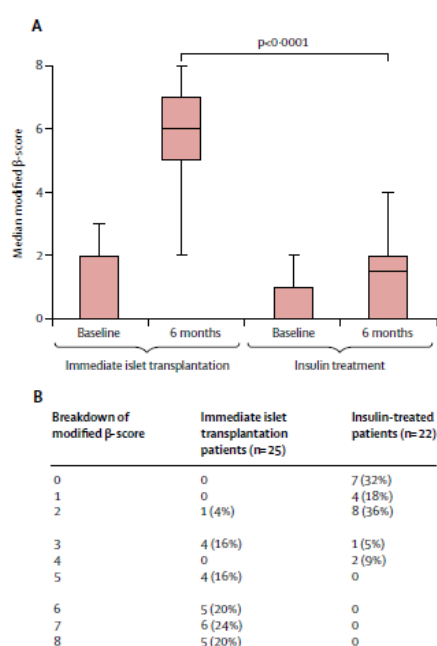


Figure 9 : β -score modifié au début de l'étude et au « *primary endpoint* » (Lablanche *et al.*, 2018)

(IQR [172 ;201]) pour le groupe traité par une insulinothérapie intensive (Lablanche *et al.*, 2018).

Au départ, chaque groupe présente un nombre équivalent de patients (n=13) dont le β -score modifié est égal à 0 et aucun patient ne montre un β -score modifié supérieur ou égal à 6. Au « *primary endpoint* », la proportion de patients qui présente un β -score modifié supérieur ou égal à 6 a augmenté de façon significative dans le groupe de patients ayant bénéficié directement d'une allogreffe d'îlots par rapport au groupe ayant été traité par une insulinothérapie (64 % (IC 95% [43 ;82]) vs 0 % (IC 95 % [0 ;15]) ; $p < 0,0001$; Figure 9) (Lablanche *et al.*, 2018).

Le β -score modifié médian quant à lui était égal à 0 dans les 2 groupes au départ de l'étude (IQR [0 ;1] vs IQR [0 ;2]). Au « *primary endpoint* », le groupe traité par une insulinothérapie intensive présente un β -score modifié médian qui est égal à 1,5 (IQR [0 ;2]) tandis que le groupe ayant directement bénéficié d'une allogreffe d'îlots montre un β -score modifié médian qui est égal à 6 (IQR [5 ;7]). Il a donc augmenté de façon

significative dans les 2 groupes par rapport au score mesuré au début de l'étude ($p = 0,0091$ vs $p < 0,0001$; Figure 10) (Lablanche *et al.*, 2018).

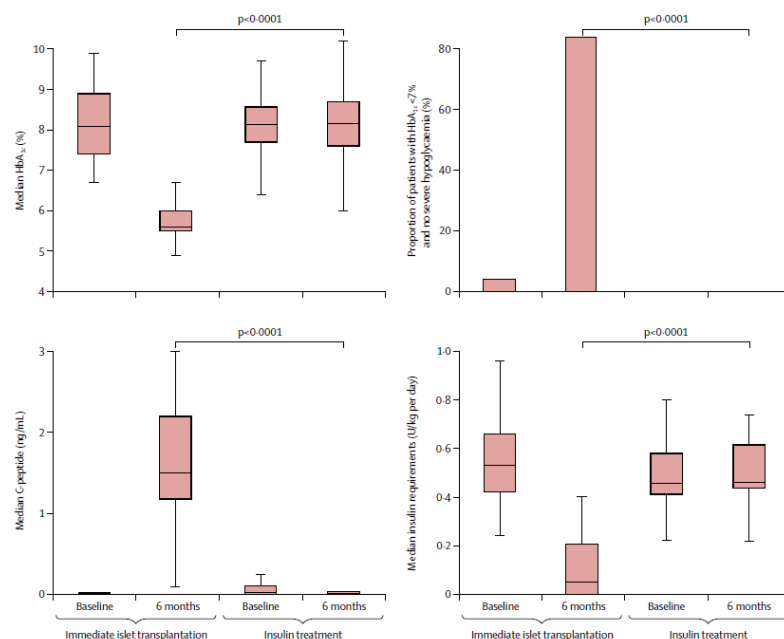


Figure 10 : Critères de jugements secondaires au « primary endpoint » (Lablanche *et al.*, 2018)

Les résultats des critères de jugements secondaires du « primary endpoint » ont été repris en annexe 10. Ces résultats montrent que l'allogreffe diminue de façon significative l'HbA1c (5,6 % vs 8,2 % ; $p < 0,0001$; Figure 10) ainsi que le nombre annuel d'hypoglycémies sévères (0 (IQR [0 ;0]) vs 2 (IQR [0 ;4] ; $p < 0,0002$) et non sévères (0 (IQR [0 ;0]) vs 5 (IQR [0 ;17]) ; $p < 0,0003$) par rapport à

l'insulinothérapie (Lablanche *et al.*, 2018).

La proportion de patients qui présente une HbA1c inférieure à 7 % sans hypoglycémie sévère est significativement plus élevée dans le groupe ayant directement bénéficié d'une allogreffe d'îlots par rapport au groupe traité par une insulinothérapie (84 % (IC à 95% [64 ;96]) vs 0 % (IC à 95 % [0 ;15]) ; $p < 0,0001$; Figure 10) (Lablanche *et al.*, 2018).

L'insulino-indépendance (telle que définie par les auteurs de l'étude) a été atteinte par 44 % des patients qui ont bénéficié directement de l'allogreffe d'îlots 6 mois après la première perfusion d'îlots ($p = 0,0004$) (Lablanche *et al.*, 2018).

Ces résultats montrent donc une amélioration significative de tous les paramètres métaboliques (à l'exception de la glycémie à jeun) dans le groupe ayant directement bénéficié de l'allogreffe d'îlots par rapport au groupe traité par une insulinothérapie (Lablanche *et al.*, 2018).

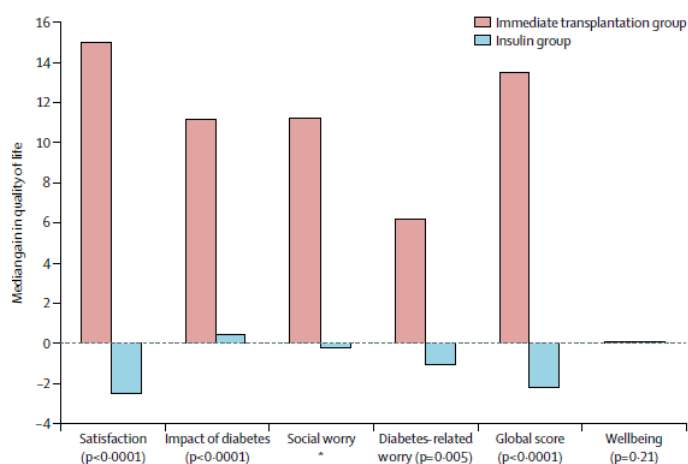


Figure 11 : Mesure de la qualité de vie gagnée à l'aide du questionnaire Diabetes Quality of Life (Lablanche et al., 2018)

la perception générale de la santé ($p = 0,008$) ainsi que de la perception de l'amélioration de l'état de santé ($p = 0,0006$) dans le groupe ayant bénéficié directement d'une allogreffe d'îlots par rapport à celui qui a été traité par une insulinothérapie (Lablanche et al., 2018).

Le « *primary endpoint* » a également évalué le coût médian de l'allogreffe d'îlots qui s'élève à 52 240 € (IQR [46 392 ; 77 506]). Ce montant inclut le prélèvement du pancréas (4641 € ; IQR [3855 ; 5651]), l'isolement des îlots (33 568 € ; IQR [29 851 ; 52 210]), le séjour hospitalier (7751 € ; IQR [6981 ; 10 471]), le coût des médicaments utilisés (5612 € ; IQR [4177 ; 7984]) (dont 5208 € pour les médicaments immunosuppresseurs ; IQR [3055 ; 7220]) et le suivi hospitalier (1009 € ; IQR [3,84 ; 4520]). Le coût médian de l'insulinothérapie s'élève quant à

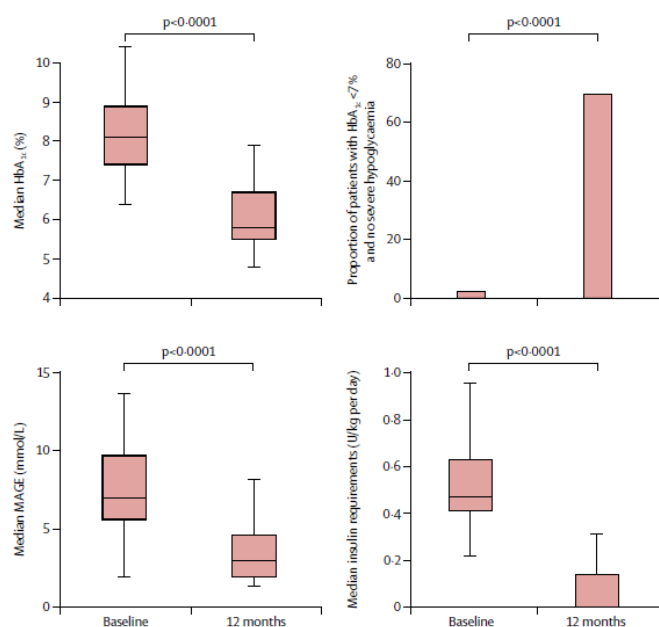


Figure 12 : Critères de jugements secondaires au « *secondary endpoint* » (Lablanche et al., 2018)

Au « *primary endpoint* », le questionnaire du *Diabetes Quality of Life* montre une amélioration significative de tous les critères mesurés (à l'exception du bien-être et de l'inquiétude sociale) dans le groupe ayant directement bénéficié d'une allogreffe d'îlots par rapport au groupe traité par une insulinothérapie (Figure 11). Le questionnaire SF-36 montre pour sa part, une amélioration significative de

lui à 184,99 € (IQR [48 ; 699.63]) (Lablanche et al., 2018).

Au « *secondary endpoint* », la durée moyenne du suivi pour l'ensemble de la cohorte était de 368 jours (IQR [364 ; 373]) et la proportion de patient de la cohorte qui présente un β -score modifié supérieur ou égal à 6 a augmenté de façon significative (63 % (IC à 95 % [48 ; 77]) vs 0 % ; $p<0,0001$) (Lablanche et al., 2018).

Les résultats des critères de jugements secondaires du « *secondary endpoint* » ont été repris dans l'annexe 10. Ces résultats montrent que l'allogreffe d'îlots diminue de façon significative l'HbA1c (5,8 % (IQR, [5,5 ;6,7]) vs 8,1 % (IQR, [7,4 ;8,9]) ; $p < 0,0001$; Figure 12) ainsi que le nombre annuel d'hypoglycémies sévères (0 (IQR [0 ;0]) vs 2 (IQR [0 ;4] ; $p < 0,0001$) et non sévères (0 (IQR [0 ;0]) vs 10 (IQR [4 ;17]) ; $p < 0,0001$) dans l'entière de la cohorte. De plus, une proportion significativement plus élevée de patient de la cohorte montre une HbA1c inférieure à 7 % sans hypoglycémie sévère (70 % (IC à 95 %, [54 ; 82]) vs 2 % (IC à 95 % [0 ;11]) ; $p < 0,0001$; Figure 12) (Lablanche et al., 2018).

L'insulino-indépendance (telle que définie par les auteurs de l'étude) a été atteinte par 59 % des patients qui ont bénéficié directement de l'allogreffe d'îlots 12 mois après la première perfusion d'îlots ($p < 0,0001$) tandis que le MAGE et le score de Clarke diminuaient également de façon significative ($p < 0,0001$ et $p < 0,0001$ respectivement ; Figure 12) dans l'ensemble de la cohorte. Un score de Clarke médian égal à 0 montre que la perception des hypoglycémies a été rétablie au sein de la cohorte (Lablanche *et al.*, 2018).

4.6. Complications

Il est essentiel de distinguer les complications associées à la procédure d'implantation de celles qui résultent de l'utilisation d'agents immunosuppresseurs (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019).

L'allogreffe d'îlots est une procédure qui présente intrinsèquement un risque d'hémorragie. Par ailleurs, celui-ci est amplifié par l'utilisation d'héparine qui est pourtant nécessaire pour, d'une part, limiter le risque de thrombose de la veine porte et, d'autre part, pour optimiser la survie des îlots. On estime que le taux d'hémorragie hépatique associé à l'allogreffe d'îlots est de l'ordre de 10 %. La thrombose de la veine porte est une complication peu fréquente (moins de 5 %) qui semble liée à l'injection d'un important volume d'îlots ou à l'augmentation de la pression intraportale lors de l'injection d'îlots (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019; Wojtuszczyński *et al.*, 2019).

La nécessité d'utiliser des agents immunosuppresseurs augmente le risque d'être confronté à des infections opportunistes (aspergillose, pneumocytose, cytomégalovirus, ...), à des cancers (principalement cutanés de type basocellulaire) et à une infection liée au virus d'Epstein-Barr qui peut engendrer des lymphomes. L'impact des infections opportunistes peut être limité à l'aide d'un traitement prophylactique. Le co-trimoxazole sera utilisé contre le pneumocystis tandis que le valganciclovir (Rovalcyte®) sera employé pour prévenir/traiter les infections à cytomégalovirus et empêcher la réactivation du virus Epstein-Barr durant les premiers mois

post-greffe). Les mesures de prévention contre les cancers cutanés incluent, d'une part, une limitation de l'exposition au soleil, l'usage d'écrans solaires indice 50 et, d'autre part, une consultation annuelle chez un dermatologue (Vantighem, de Koning, *et al.*, 2019; Piemonti, 2022).

Lors de l'étude observationnelle menée par Vantighem *et al.*, 11 évènements indésirables graves liés à la procédure d'injection ont été notifiés au cours de la première année post-allogreffe. Parmi ces évènements indésirables, 6 ont entraîné des hémorragies dont 3 pouvaient potentiellement menacer le pronostic vital. L'annexe 11 reprend les détails des évènements indésirables liés à la procédure d'injection 1 an post-allogreffe (Vantighem, Chetboun, *et al.*, 2019).

Cinq évènements indésirables graves consécutifs à l'immunosuppression ont été notifiés durant la première année post-allogreffe. Ils incluent 1 cas de troubles hématologiques, 2 cas d'infections non-opportunistes et 2 cas de diarrhées. Quant à la période qui s'étale entre la première année qui suit la greffe jusqu'à la dixième année de suivi, 8 évènements indésirables graves ont été notifiés. Parmi ces derniers, on relève 2 cas d'infections opportunistes, 2 cas d'infections non opportunistes et 4 cas de cancer cutané (2 carcinomes épidermoïdes et 2 carcinomes baso-cellulaires) dont 75 % traités avec succès par excision chirurgicale locale (Vantighem, Chetboun, *et al.*, 2019).

5. Limites actuelles et orientations futures

5.1. Alternative à l'immunosuppression

Le système immunitaire va générer une réponse dirigée contre les îlots greffés afin de les détruire. En effet, ceux-ci vont devoir faire face à une réaction inflammatoire instantanée à médiation sanguine, à une réaction de rejet immunitaire et à une réactivation auto-immune. L'allogreffe requiert l'utilisation d'agents immunosuppresseurs pour, d'une part, prévenir l'apparition de l'ensemble de ces réactions et, d'autre part, pour limiter dans le temps la perte de fonction des îlots greffés. Toutefois, l'immunosuppression est également un facteur limitant de l'allogreffe d'îlots, car elle expose davantage le patient à des infections opportunistes et à des cancers (principalement cutané de type basocellulaire) (Brusko, Russ and Stabler, 2021).

L'encapsulation des îlots est une technique qui a le potentiel de prévenir la destruction des îlots greffés par le système immunitaire sans que l'utilisation d'agents immunosuppresseur soit nécessaire. Le but de cette technique est de former une membrane semi-perméable autour de l'îlot greffé qui permet la diffusion de l'oxygène, des nutriments, du glucose et de l'insuline

tout en empêchant l'entrée des cellules immunitaires capables de reconnaître les antigènes étrangers présent à la surface des îlots greffés (Annexe 12 : Figure 14) (Marikar et al., 2022).

Deux types d'encapsulation sont possibles : la microencapsulation et la macroencapsulation. La microencapsulation consiste à emprisonner des îlots de manière individuelle dans des capsules sphériques constituées de polymères naturels (alginate) ou synthétique (polyéthylène glycol) tandis que la macroencapsulation consiste à encapsuler des îlots dans un dispositif capable de s'anastomoser avec des vaisseaux sanguins (Marikar *et al.*, 2022; Martin *et al.*, 2023). Toutefois, la microencapsulation d'îlots est confrontée à deux problèmes majeurs à savoir l'hypoxie du greffon et la fibrose péri-capsulaire. L'hypoxie du greffon est la conséquence d'une diffusion non optimale de l'oxygène à travers la membrane de la microcapsule tandis que la fibrose péri-capsulaire est causée par l'accumulation de macrophages ou de fibroblastes à la surface de la membrane des microcapsules. En effet, l'accumulation de ces cellules à la surface des îlots microencapsulés perturbe les échanges d'oxygène et de nutriments à travers la membrane ce qui engendre une diminution progressive de la fonction et de la survie des cellules microencapsulées (Marikar *et al.*, 2022; Martin *et al.*, 2023).

5.2. Sources alternatives d'îlots

La quantité de matériel disponible est l'un des facteurs limitants de l'allogreffe d'îlots. Le développement d'un processus permettant de générer des îlots à la demande de manière non limitée favoriserait la réalisation de cette dernière à une plus grande échelle. Les îlots porcins pourraient être une source d'îlots alternative intéressante puisqu'ils sont disponibles en quantité abondante. Cependant, en plus du risque théorique de transmettre une zoonose, ils présentent également une barrière immunologique plus élevée par rapport aux tissus allogéniques. Cela engendre, d'une part, un risque plus élevé de rejet hyperaigu et d'autre part, une utilisation plus intensive d'agents immunosuppresseurs que pour l'allogreffe. L'idée d'utiliser des îlots porcins génétiquement modifiés avec une immunogénicité et une charge virale moindre fait actuellement son chemin (Rickels and Robertson, 2019; Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019).

Deux essais cliniques de phase 1-2 ont montré des avancées dans la découverte d'une source d'îlots alternative. L'essai Viacyte est un essai de phase 1-2 qui repose sur l'implantation de dispositifs de macroencapsulation contenant des cellules d'endoderme de pancréas. Il a pour objectif d'évaluer l'innocuité et le contrôle métabolique conféré par ce dispositif. L'analyse d'une cohorte de 15 patients sur une durée de 1 an montre des besoins réduits en insuline de 20 %, une augmentation de la sécrétion de peptide C en réponse au repas, une HbA1c inférieure à

7,0 %, une meilleure perception des hypoglycémies et une augmentation de 13 % du temps dans l'intervalle glycémique cible. Il montre également une bonne tolérance locale (sans formation de tératome) ainsi que l'absence d'effets indésirables graves malgré la présence d'un traitement immunosuppresseur (Ramzy *et al.*, 2021).

En février 2021, Vertex a démarré un essai clinique multicentrique de phase 1-2 pour le VX-880. Il s'agit d'une thérapie de remplacement cellulaire expérimentale qui est basée sur l'implantation des dérivés de cellules souches pancréatiques allogéniques productrice d'insuline en intraportal. Ce traitement nécessite néanmoins la mise en place d'un traitement immunosuppresseur pour protéger les cellules contre un rejet immunitaire. Les deux premiers patients de la phase B, qui ont été suivis durant une période de 12 mois, sont devenus insulino-indépendants. Ils ont également montré, durant cette période de suivi, une absence d'hypoglycémie sévère ainsi qu'un taux d'HbA1c inférieure à 7 %. Cette diminution de l'HbA1c était au moins de 1 % par rapport à la valeur mesurée initialement au début de l'étude. Ces deux patients ont également passé plus de 95 % du temps dans l'intervalle glycémique cible, ce qui est nettement supérieur à l'objectif recommandé par l'*American Diabetes Association* (qui vise à atteindre au moins 70 % de temps passé dans cet intervalle). Le VX-880 est un dispositif qui présente une bonne tolérance avec des effets indésirables légers à modérés (Vertex Pharmaceuticals, 2023b).

Le VX-264 est un autre essai de Vertex qui a reçu, en mars 2023, l'approbation de la FDA pour son lancement clinique. Il s'agit également d'une thérapie de remplacement cellulaire qui utilise les mêmes cellules que le VX-880, mais avec comme principale différence que ces dernières seront encapsulées dans un dispositif. Par conséquent, un traitement immunosuppresseur ne sera pas nécessaire. Cet essai clinique, réalisé de manière séquentielle, compte actuellement 17 patients (Vertex Pharmaceuticals, 2023a).

Très récemment, un article a aussi fait état de l'isolement possible des îlots à partir de donneurs ayant demandé une euthanasie (De Paep *et al.*, 2022).

5.3. Sites d'implantations alternatifs

Les îlots sont des cellules de petites tailles qui peuvent donc être implantées dans de nombreux endroits. Actuellement, le foie est le site d'implantation le plus efficace. Néanmoins, son accès est difficile et le suivi de la greffe par des examens non invasifs est également difficile, car ces appareils ne disposent pas de la résolution requise pour la détection de cellules de petites tailles (Brusko, Russ and Stabler, 2021; Piemonti, 2022).

Le site d'implantation idéal doit combiner 2 paramètres : la facilité d'accès et une importante vascularisation. La facilité d'accès est nécessaire pour permettre une surveillance optimale du greffon tandis qu'une importante vascularisation est requise, d'une part, pour assurer un apport en oxygène et en nutriments suffisant au fonctionnement des îlots et, d'autre part, pour permettre à ceux-ci de détecter le glucose de manière efficace (afin de sécréter de l'insuline en réponse à une augmentation de la glycémie) (Brusko, Russ and Stabler, 2021).

Des études cliniques et pré-cliniques ont été réalisées pour évaluer d'autres sites d'implantations tels que le site intramusculaire et le site sous cutané. Bien qu'ils puissent être des sites d'implantations d'intérêt de part leur facilité d'accès, ils présentent une vascularisation insuffisante pour le bon fonctionnement des îlots. Dès lors, la mise en place de dispositif améliorant la délivrance en oxygène serait obligatoire pour permettre une survie et un fonctionnement optimal des îlots greffés dans ces sites d'implantations (Vantyghem, de Koning, *et al.*, 2019; Brusko, Russ and Stabler, 2021).

D'autres essais précliniques ont été tentés dans l'épiploon (Nijns *et al.*, 2023).

6. Discussion

L'essai TRIMECO a démontré que l'allogreffe d'îlots fournissait à court terme, un contrôle métabolique ainsi qu'une qualité de vie supérieure à l'insulinothérapie chez les patients atteints d'un DT1 instable ou ayant préalablement bénéficié d'une greffe de rein. Parmi les bénéfices métaboliques notables, nous pouvons mettre en avant la capacité de l'allogreffe à maintenir un taux d'HbA1c inférieur à 7 %, à protéger contre les hypoglycémies sévères et non sévères ainsi que l'augmentation significative du β -score modifié (permettant à une proportion significative de la cohorte d'obtenir un score supérieur ou égal à 6) (Lablanche *et al.*, 2018).

Ces résultats métaboliques ont été confirmés lors de l'étude observationnelle à très long terme en intention de traiter menée par Vantyghem *et al.* en 2019. Cependant, parmi les 5 patients insulino-indépendant au terme des 10 années de suivi, trois recevaient des antidiabétiques oraux (Vantyghem, Chetboun, *et al.*, 2019). Il est également important de mentionner que cette étude a été réalisée avant la publication du consensus de l'EPITA/IPITA qui définit l'insulino-indépendance comme « *la capacité à maintenir une HbA1c à 6,5 % sans insuline exogène ni traitement antidiabétique oral* » (Lablanche *et al.*, 2021). De ce fait, on peut vraisemblablement penser que le taux d'insulino-indépendance mesuré selon les normes actuelles, serait nettement inférieure à celui qui a été rapporté par les auteurs de cette étude. Néanmoins, la prise d'un antidiabétique oral (ADO) est beaucoup moins contraignante qu'une insulinothérapie optimisée et le fait d'exclure les ADO de la définition du succès d'une greffe surtout à long terme peut se

discuter. L'étude observationnelle rétrospective menée par Lablanche *et al.* en 2021 a tenu compte de la définition de l'insulino-indépendance décrite dans ce consensus. Ils ont mesuré un taux d'insulino-indépendance de 4,8 % (IC à 95 % [0,1 ;23,8]) sur une période de 10 ans. Ce qui est effectivement beaucoup plus faible (Lablanche *et al.*, 2021). Vantyghem *et al.* ont également mis en avant que la durée médiane de l'insulino-indépendance et du taux de survie du greffon étaient associés à une fonction primaire optimale (β -score supérieur à 6), ce qui vient d'être confirmé dans le registre du CITR, montrant l'importance de la masse cellulaire greffée en termes d'obtention d'une fonction du greffon et de l'insulino-indépendance à long terme, garant d'une amélioration significative de l'équilibre métabolique et d'une disparition des hypoglycémies sévères (Vantyghem, Chetboun, *et al.*, 2019).

L'objectif final de l'allogreffe d'îlots est un sujet qui est encore soumis à débat. Certains auteurs vont associer le succès de la greffe avec l'insulino-indépendance tandis que le consensus IPITA/EPITA, le groupe de travail TREPID et la FDA considère que cet objectif est atteint lorsqu'on parvient à maintenir un taux d'HbA1c inférieur à 7 %, sans hypoglycémie sévère. Toutefois, il existe une relation entre la durée de l'insulino-indépendance et la quantité d'IEQ injecté, ou plus exactement de la fonction primaire du greffon. En effet, une insulino-indépendance et un contrôle métabolique optimale à long terme seront associés à une importante quantité d'IEQ injecté (alors que la quantité de matériel disponible est limitée) (Lablanche *et al.*, 2018, 2021).

Actuellement, le coût lié à l'isolement des îlots et au suivi de la greffe est également non négligeable. Les données économiques disponibles concernant la greffe d'îlots sont assez limitées, car elles sont issues de modèles mathématiques. De plus, et il n'existe aucune donnée concernant le nombre d'IEQ idéal à injecter pour obtenir un rapport coût/efficacité optimal. Les données recueillies lors de l'essai TRIMECO seront utilisées dans l'étude STABILOT pour estimer le coût réel de l'allogreffe d'îlots afin de déterminer si les coûts liés à l'allogreffe ne surpassent pas les améliorations métaboliques conférées par celle-ci (Lablanche *et al.*, 2018).

Les deux études présentées dans le cadre de ce mémoire présentent toutes les deux des limites. L'étude menée par Vantyghem *et al.* est une étude monocentrique qui a été réalisée sur un faible échantillon sans groupe témoin. De ce fait, il est difficile de savoir si l'amélioration du contrôle métabolique outrepassé les complications associées à l'allogreffe, tandis que les conclusions tirées sur la fonction rénale sont limitées. De plus, l'étude étant monocentrique, les résultats peuvent différer dans une autre population (Vantyghem, Chetboun, *et al.*, 2019). L'étude menée par Lablanche *et al.* a également été réalisée sur un faible échantillon en *open label*. L'étude

ayant été menée sans aveugle, cela a pu influencer l'observance du groupe traité par une insulinothérapie car ils ont été informés, dès le début de l'étude, qu'ils bénéficieraient d'une allogreffe d'îlots dans le futur. L'étude a démarré en 2008 ce qui implique que les outils technologiques employés de nos jours en appui à l'insulinothérapie, étaient utilisés par un nombre limité de patient. Bien que ces dispositifs aient montré leur efficacité pour prévenir les hypoglycémies sévères de ce type de population, aucune étude n'a comparé les outils technologiques modernes (boucle fermée, toutefois non adaptée à tous les patients) par rapport à l'allogreffe d'îlots (Lablanche *et al.*, 2018).

7. Conclusion

Le DT1 est un trouble métabolique consécutif à une destruction, le plus souvent auto-immune des cellules β des îlots de Langerhans. La prise en charge du DT1 en première intention repose sur l'administration de l'insuline. L'insulinothérapie est associée à un risque d'hypoglycémie maîtrisé par la majorité des patients. Cependant, malgré les avancées technologiques, certains patients présentent une importante fluctuation de la glycémie associée à des hypoglycémies sévères récurrentes, raison pour laquelle un traitement alternatif basé sur le remplacement des cellules β (allogreffe d'îlots) est aujourd'hui proposée.

Les données de sécurités concernant l'allogreffe sont rassurantes car aucun décès lié à la procédure où a l'immunosuppression n'a été constaté au cours des 2 études analysées dans le cadre de ce mémoire. Actuellement, bien que l'allogreffe d'îlots offre un contrôle métabolique supérieur à l'insulinothérapie (comprenant la capacité à maintenir un taux d'HbA1c inférieur à 7 % et à empêcher la survenue d'hypoglycémies sévères), elle doit être intégrée dans une approche par étape, car il s'agit d'une option thérapeutique de dernière ligne qui ne peut qu'être réalisée que sur une population très sélectionnée en raison de la nécessité d'utiliser des agents immunosuppresseurs. C'est dans ces conditions qu'elle est aujourd'hui remboursée dans un certain nombre de pays notamment européens.

L'application de ce traitement à une plus large partie de la population requiert de trouver des solutions durables concernant la disponibilité des îlots, l'immunosuppression ainsi qu'un processus d'isolement des îlots moins onéreux. Une fois ces barrières levées, rien ne nous empêche de penser que cette option thérapeutique représente les prémices d'un traitement curatif du DT1.

8. Méthodologie

La réalisation de ce mémoire a nécessité la consultation de plusieurs bases de données.

La première base de données est « Pubmed » afin de trouver des articles en lien avec l'allogreffe des îlots de Langerhans dans la prise en charge du DT1. Pour ce faire, j'ai utilisé comme mots clés dans le « MESH » : « Islets of Langerhans Transplantation" AND "Diabetes Mellitus, Type 1" pour écarter tous les articles concernant l'autotransplantation. De nombreux articles sont apparus (2459) et j'ai fait le choix de me concentrer sur les articles les plus récents même si certains articles plus anciens ont également retenu mon attention, car ils étaient pertinents et appropriés pour la réalisation de ce mémoire. Ce MESH utilisé comme base pour la recherche a également pu être croisé avec d'autres mot clés tel que « indication », « complication » pour compléter les sections qui y sont associées.

Les recommandations concernant la prise en charge du DT1 ont été trouvées sur le site de « *American Diabetes Association* » qui publie et met à jour régulièrement les dernières recommandations concernant la prise en charge du DT1. L'« *American Diabetes Association* » comprend également une guidance concernant la prise en charge du DT1 avec une hypoglycémie problématique.

Par ailleurs, des articles ont été fournis par ma promotrice Mme Marie-Christine Vantighem.

9. Annexes

Annexe 1 : Immunopathogénèse du DT1

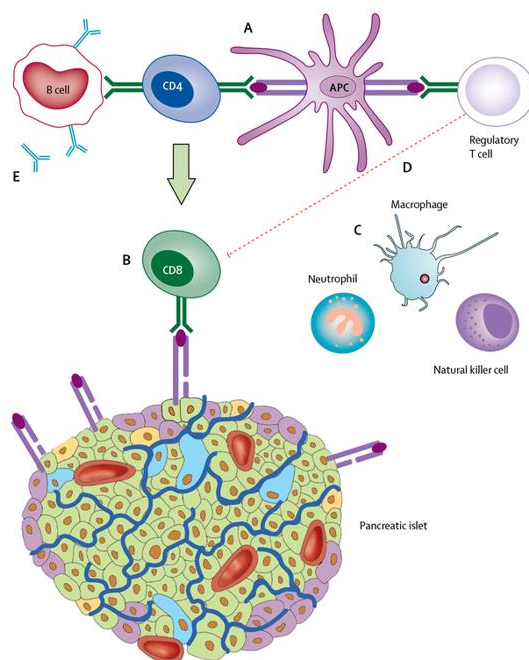


Figure 1 : Immunopathogénèse du DT1 (DiMeglio, Evans-Molina and Oram, 2018)

Annexe 2 : Les différents stades du DT1

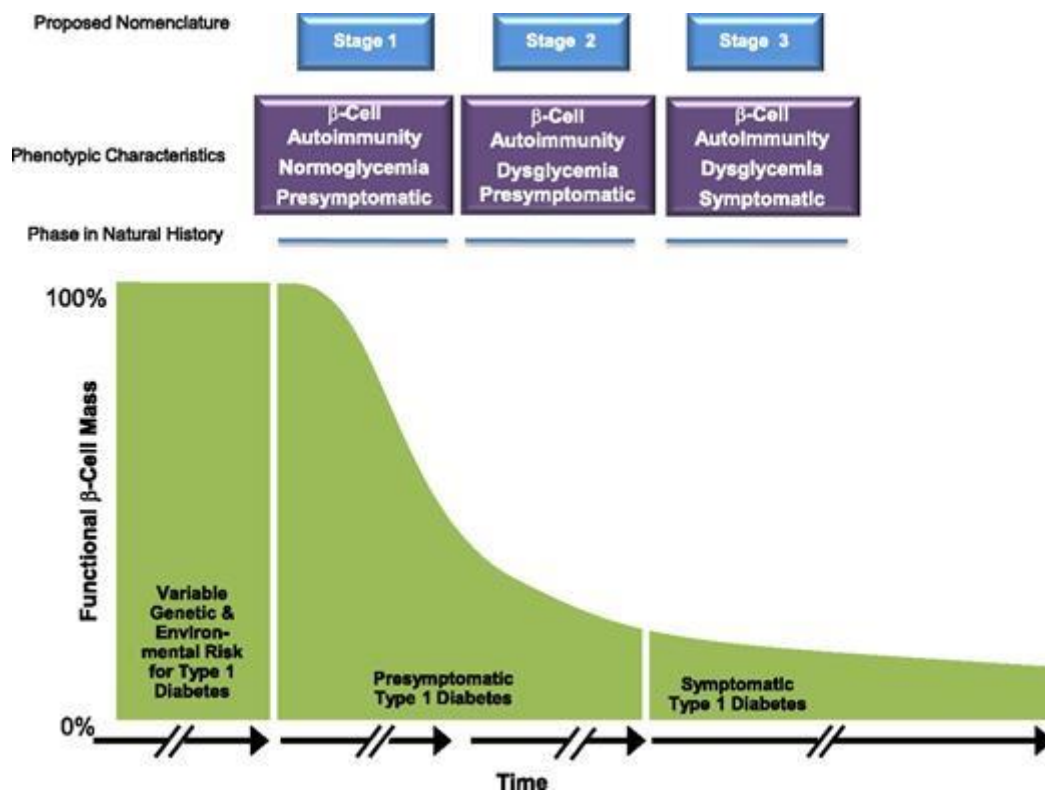


Figure 2 : Les différents stades du DT1 (Insel et al., 2015)

Annexe 3 : Régime thérapeutique

Representative relative attributes of insulin delivery approaches in people with type 1 diabetes ¹			
Injected insulin regimens	Flexibility	Lower risk of hypoglycemia	Higher costs
MDI with LAA + RAA or URAA	+++	+++	+++
Less-preferred, alternative injected insulin regimens			
MDI with NPH + RAA or URAA	++	++	++
MDI with NPH + short-acting (regular) insulin	++	+	+
Two daily injections with NPH + short-acting (regular) insulin or premixed	+	+	+
Continuous insulin infusion regimens	Flexibility	Lower risk of hypoglycemia	Higher costs
Hybrid closed-loop technology	+++++	+++++	+++++
Insulin pump with threshold/predictive low-glucose suspend	++++	++++	++++
Insulin pump therapy without automation	+++	+++	++++

Figure 3 : Régime thérapeutiques (Holt et al., 2021) NB : LAA : long-acting insulin analog = analogue insulinique à longue durée d'action ; RAA : rapid-acting insulin analog = insuline à durée d'action rapide ; URAA : ultra-rapid-acting insulin analog = analogue insulinique à durée d'action ultrarapide

Annexe 4 : Mesure de régulation hormonale et comportementale

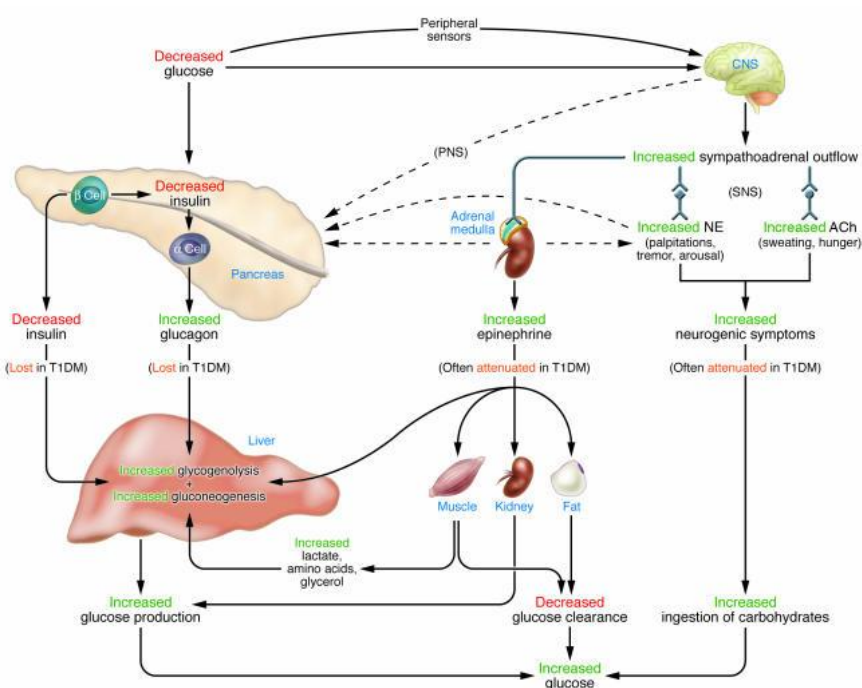


Figure 4 : Mesures de régulation hormonale et comportementale contre l'hypoglycémie (Cryer, 2006) NB : SNS : sympathetic nervous system = système nerveux sympathique ; SNP : parasympathic nervous system = système nerveux parasympathique ; NE : norepinephrine = noradrénaline ; Ach : acetylcholine = acétylcholine ; α cell : pancreatic islet α cells = cellule α des îlots pancréatiques ; β cell : pancreatic islet β cells = cellule β des îlots pancréatiques

Annexe 5 : Dysautonomie

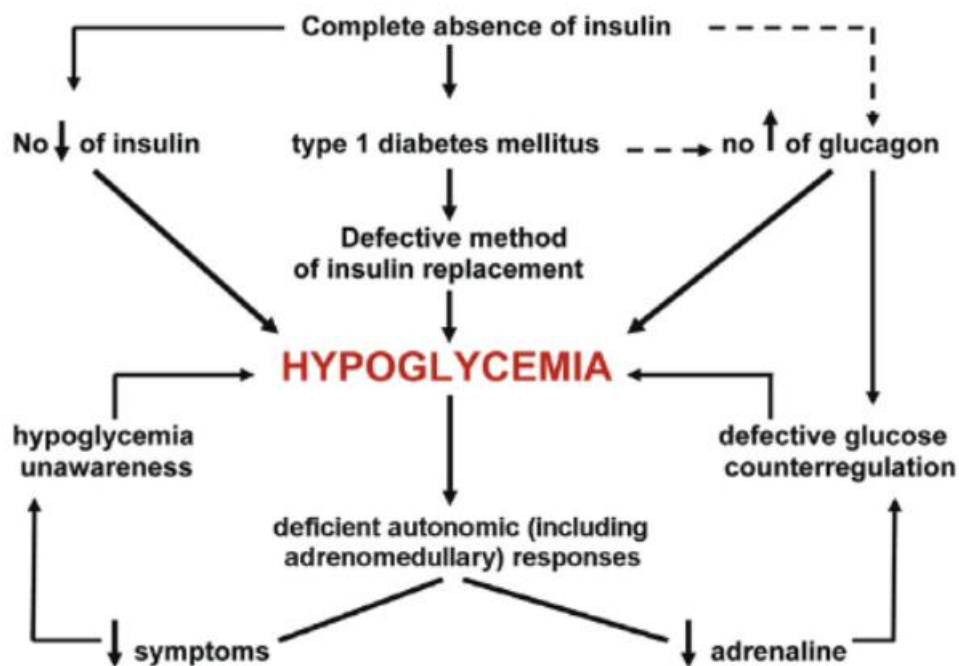


Figure 5: Cercle vicieux provoqué par la dysautonomie (Bakatselos, 2011)

Annexe 6 : Isolement des îlots

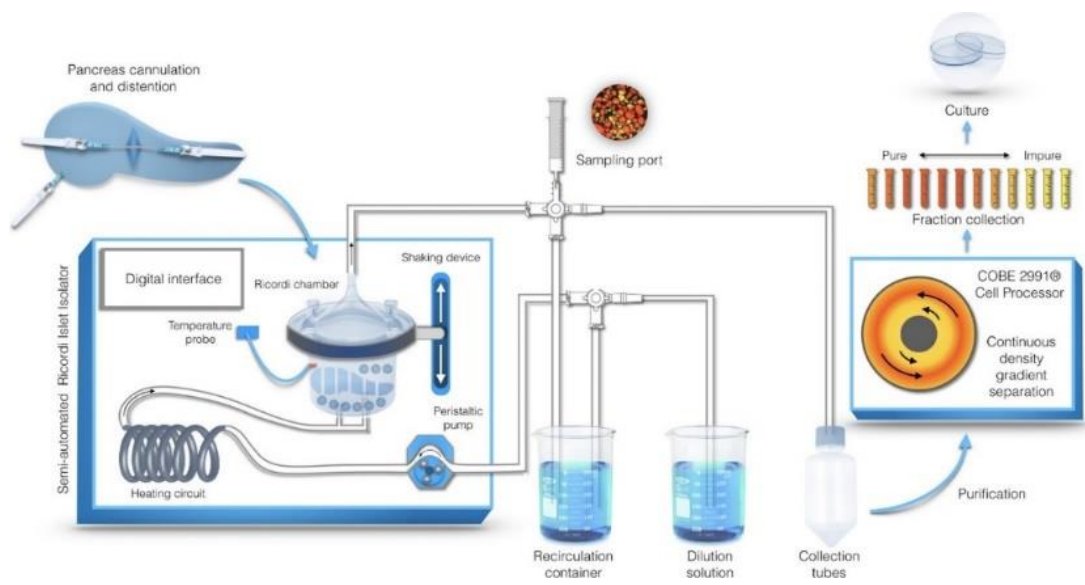


Figure 6: Processus d'isolement des îlots (Marfil-Garza, Shapiro and Kin, 2021)

Annexe 7 : Prise de décision pour allogreffe d'îlots

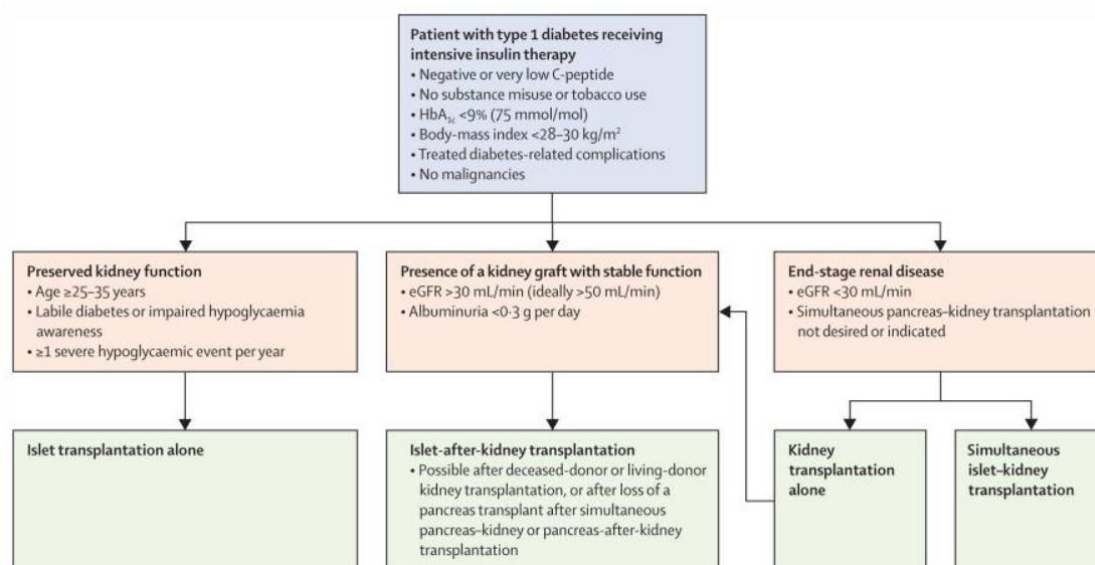


Figure 1: Algorithme de prise de décision pour l'allogreffe d'îlots (Vantyghem, de Koning, et al., 2019) NB : . eGRF = débit de filtration glomérulaire estimé

Annexe 8 : Calcul du β -score

Le β -score est un score composite qui évalue 4 paramètres à savoir la glycémie à jeun, le taux d'HbA1c, l'utilisation quotidienne d'insuline exogène ou d'antidiabétiques oraux et la concentration en peptide C stimulé. Chaque paramètre se voit attribuer un score compris entre 0 et 2. Lorsque la concentration plasmatique en peptide C stimulé est inférieure à 0,1 nmol/L, le score général vaut 0 (Ryan, Paty, Senior, Lakey, et al., 2005).

Tableau 2: Score attribuée à chaque paramètre qui compose le B-score (Ryan, Paty, Senior, Lakey, et al., 2005)

Paramètres	Score de 2	Score de 1	Score de 0
Glycémie à jeun (mmol/L)	< 5,5	Entre 5,6 et 6,9	≥ 7,0
HbA1c	≤ 6,1	Entre 6,2 et 6,9	≥ 7,0
Utilisation quotidienne d'insuline exogène (UI/kg) ou d'antidiabétiques oraux	0	Entre 0,01 et 0,024 et/ou sans utilisation d'antidiabétique oraux	≥ 0,25
Peptide C stimulé (ng/mL)	≥ 0,3	Entre 0,1 et 0,29	< 0,1

Annexe 9 : Résultats métaboliques de Vantghem et al. 2019

Tableau 3: Résultats métaboliques à 1, 5 et 10 ans de suivi (Vantghem, Chetboun, et al., 2019)

	Valeurs de base	1 an	p-1 an vs base	5 ans	p-5 ans vs base	10 ans	p-10 ans vs base
Patient suivi	28	28	<0.0001	27			20
Nombre d'hypoglycémie sévère au cours de l'année précédente	2 [1 ;5]	0 [0 ;0]	<0.0001	0 [0 ;0]	<0.0001	0 [0 ;0]	<0.0001
HbA1c (%)	8.1 [7.3 ;8.9]	5.9 [5.5 ;6.7]	<0.0001	6.9 [6.1 ;7.5]	<0.0001	6.7 [6.1 ;8.0]	0.0009
Besoin en insuline exogène (UI/kg/jour)	0.57 [0.4 ;0.74]	0 [0 ;0.04]	<0.0001	0 [0 ;0.36]	<0.0001	0.28 [0 ;0.43]	<0.0001
Glycémie moyenne (mg/mL)	146 [131 ;208]	112 [102 ;133]	<0.0001	126 [110 ;144]	<0.0001	118 [113 ;154]	0.0007
Ecart-type de la glycémie (mg/mL)	63 [45 ;77]	22 [15 ;41]	<0.0001	29 [17 ;52]	<0.0001	40 [18 ;54]	<0.0001
Période durant laquelle la glycémie est inférieure à 70 mg/mL (%)	9 [3 ;16]	0 [0 ;5]		1 [0 ;3]	<0.0001	3 [0 ;9]	0.0012
Débit de filtration glomérulaire (mL/min/1,73m ²)	68 [59 ;84]	68 [55 ;81]	0.8883	64 [51 ;80]	0.7926	54 [43 ;91]	0.252

Annexe 10 : Résultats au « *primary endpoint* » et au « *secondary endpoint* » de Lablanche et al. 2018

« *Primary endpoint* »

Tableau 4: Résultats des critères de jugements secondaires au « *primary endpoint* » (Lablanche et al., 2018)

Critère de jugement	Allogreffe d'îlots	Insulinothérapie	p-valeur	Figures
HbA1c médian	5,6 % (IQR non fourni)	8,2 % (IQR non fourni)	p < 0,0002	Figure 10
Glycémie médiane à jeun	5,9 mmol/L (IQR [5,2 ;6,7])	5,9 mmol/L (IQR [5,2 ;6,7])	p = 0,92	
Proportion de patient qui présente une HbA1c < 7 % sans hypoglycémie sévère	84 % (IC à 95% [64 ;96])	0 % (IC à 95 % [0 ;15])	p < 0,0001	Figure 10
Nombre médian d'hypoglycémie sévère par an	0 (IQR [0 ;0])	2 (IQR [0 ;4])	p < 0,0002	
Proportion de participant sans hypoglycémie sévère	92 % (IC à 95 % [74 ;99])	36 % (IC à 95 % [17 ;59])	p < 0,0001	
Nombre médian d'hypoglycémie non sévère par an	0 (IQR [0 ;0])	5 (IQR [0 ;17])	p = 0,0003	
Besoin médian en insuline	Donnée chiffrée non fournie		p < 0,0001	Figure 10
Concentration médiane en peptide C	Donnée chiffrée non fournie		p < 0,0001	Figure 10

« Secondary endpoint »

Tableau 5: Résultats des critères de jugements secondaires au « secondary endpoint » (Lablanche et al., 2018)

Critère de jugement	Entièreté de la cohorte	Valeur de base avant l'étude	p-valeur	Figures
HbA1c médian	5,8 % (IQR, [5,5 ;6,7])	8,1 % (IQR, [7,4 ;8,9])	p < 0,0001	Figure 12
Glycémie médiane à jeun	5,7 mmol/L (IQR, [5,2 ;7,3])	9,1 mmol/L (IQR, 5,9 ;13,0)	p = 0,0002	
Proportion de participant qui présente une HbA1c < 7 % sans hypoglycémie sévère	70 % (IC à 95 %, [54 ; 82])	2 % (IC à 95 % [0 ;11])	p < 0,0001	Figure 12
Nombre médian d'hypoglycémie sévère par an	0 (IQR [0 ;0])	2 (IQR [0 ;4])	p < 0,0001	
Proportion de participant sans hypoglycémie sévère	85 % (IC à 95 % [71 ;94])	34 % (IC à 95 % [21 ;49])	p < 0,0001	
Nombre médian d'hypoglycémie non sévère par an	0 (IQR [0 ;0])	10 (IQR [4 ;17])	p < 0,0001	
Besoin médian en insuline	Donnée chiffrée non fournie		p < 0,0001	Figure 12
Index MAGE	Donnée chiffrée non fournie		p < 0,0001	Figure 12
Score de Clarke médian	0 (IQR [0 ;0])	5 (IQR [3 ;5])	p < 0,0001	
Insulino-indépendance	59 % (IC à 95% [43 ;73])	0%	p < 0,0001	

Annexe 11 : Evènements indésirables notifiés 1 an après l'allogreffe

FIRST YEAR POST- ISLET TRANSPLANTATION SAEs	No. of events
<i>Procedure related SAEs</i>	
Biliary peritonitis	1 [£]
Biliary tract bleeding	1 [£]
Arteriovenous fistula	1 [£]
Liver hematoma	1 [£]
Partial portal vein thrombosis	1
Moderate hemoperitoneum	1 [£]
Intestinal occlusion	1
Functional occlusion	1
Abdominal wall hematoma	3
<i>Immunosuppression related SAEs</i>	
Malignant tumour	0
Non-opportunistic infections	2
Opportunistic infections	0
Haematological disorders (leukopenia...)	1
Diarrhea	2
<i>Diabetes complications related SAEs</i>	
Amputations	
Toe	1
Foot	0
Leg	0
Stroke	0
Cardiac Events	0
1 TO 10 YEARS POST- ISLET TRANSPLANTATION SA	No. of patients

Figure 13: Evènements indésirables liés à la procédure d'injection 1 an post-allogreffe (Vantghem, Chetboun, et al., 2019)

Annexe 12 : Encapsulation des îlots

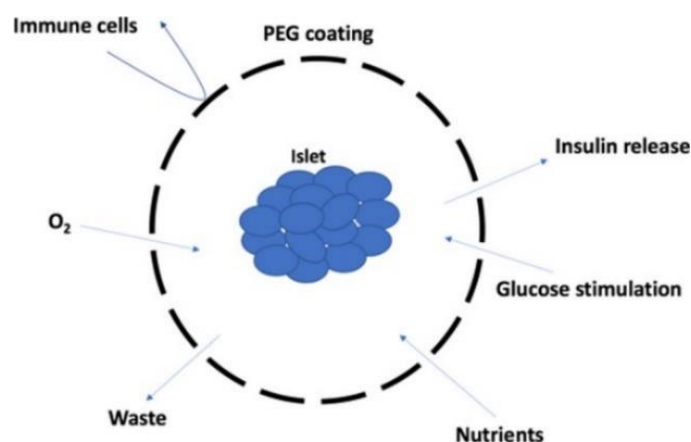


Figure 14: Schéma de l'encapsulation d'un îlot (Marikar et al., 2022)

10. Bibliographie

American Diabetes Association (2013) ‘Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus’, *Diabetes Care*, 36(Supplement_1), pp. S67–S74. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc13-S067>.

American Diabetes Association Professional Practice Committee (2021a) ‘2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022’, *Diabetes Care*, 45(Supplement_1), pp. S17–S38. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>.

American Diabetes Association Professional Practice Committee (2021b) ‘6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2022’, *Diabetes Care*, 45(Supplement_1), pp. S83–S96. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc22-S006>.

American Diabetes Association Professional Practice Committee (2021c) ‘15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2022’, *Diabetes Care*, 45(Supplement_1), pp. S232–S243. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc22-S015>.

Bakatselos, S.O. (2011) ‘Hypoglycemia unawareness’, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 93, pp. S92–S96. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(11\)70020-1](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(11)70020-1).

Bellin, M.D. and Dunn, T.B. (2020) ‘Transplant strategies for type 1 diabetes: whole pancreas, islet and porcine beta cell therapies’, *Diabetologia*, 63(10), pp. 2049–2056. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05184-7>.

Berney, T. *et al.* (2016) ‘Utilization of organs from donors after circulatory death for vascularized pancreas and islet of Langerhans transplantation: recommendations from an expert group’, *Transplant International*, 29(7), pp. 798–806. Available at: <https://doi.org/10.1111/tri.12681>.

Brusko, T.M., Russ, H.A. and Stabler, C.L. (2021) ‘Strategies for durable β cell replacement in type 1 diabetes’, *Science (New York, N.Y.)*, 373(6554), pp. 516–522. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.abh1657>.

Buysschaert, M. and Sadikot, S. (2016) ‘LE DIABÈTE EN BELGIQUE ET DANS LE MONDE : QUO VADIS?’ *Louvain Med.* Available at: <https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/lmed-01-2016-03-buysschaert.pdf> (Accessed: 3 August 2023).

CBIP | *Insuline* (2022) *CBIP*. Available at: <https://www.cbip.be/fr/chapters/6?frag=4184> (Accessed: 31 October 2022).

Choudhary, P. *et al.* (2015) ‘Evidence-Informed Clinical Practice Recommendations for Treatment of Type 1 Diabetes Complicated by Problematic Hypoglycemia’, *Diabetes Care*, 38(6), pp. 1016–1029. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc15-0090>.

Choudhury, A.A. and Devi Rajeswari, V. (2021) ‘Gestational diabetes mellitus - A metabolic and reproductive disorder’, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 143, p. 112183. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112183>.

Commissioner, O. of the (2022) *FDA Approves First Drug That Can Delay Onset of Type 1 Diabetes*, *FDA*. *FDA*. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-can-delay-onset-type-1-diabetes> (Accessed: 27 January 2023).

Cryer, P.E. (2006) ‘Mechanisms of sympathoadrenal failure and hypoglycemia in diabetes’, *Journal of Clinical Investigation*, 116(6), pp. 1470–1473. Available at: <https://doi.org/10.1172/JCI28735>.

Cryer, P.E. (2013) ‘Mechanisms of Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes’, *New England Journal of Medicine*. Edited by D.L. Longo, 369(4), pp. 362–372. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1215228>.

De Paep, D.L. *et al.* (2022) ‘Utility of Islet Cell Preparations From Donor Pancreases After Euthanasia’, *Cell Transplantation*, 31, p. 09636897221096160. Available at: <https://doi.org/10.1177/09636897221096160>.

DiMeglio, L.A., Evans-Molina, C. and Oram, R.A. (2018) ‘Type 1 diabetes’, *Lancet (London, England)*, 391(10138), pp. 2449–2462. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5).

Donner, T. and Sarkar, S. (2022) ‘Insulin – Pharmacology, Therapeutic Regimens, and Principles of Intensive Insulin Therapy’, in K.R. Feingold *et al.* (eds) *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278938/> (Accessed: 28 December 2022).

Dummy, C. (2018) *Informations récentes mars 2018: guselkumab, ocrélizumab, atézolizumab, préparation d’acide acétylsalicylique non gastro-résistante en prévention cardio-vasculaire, paracétamol à libération modifiée, clodronate comprimés, carbonate de lithium comprimés à 250 et 500 mg, daclizumab, aprotinine, CBIP*. Available at: <https://cbip.be/fr/informations-recentes-mars-2018-guselkumab-ocrelizumab-atezolizumab-preparation-dacide-acetylsalicylique-non-gastro-resistante-en-prevention-cardio-vasculaire-paracetamol-a-liberation-modi/> (Accessed: 7 August 2023).

ElSayed, N.A. *et al.* (2022) ‘6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes—2023’, *Diabetes Care*, 46(Supplement_1), pp. S97–S110. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc23-S006>.

European Medicines Agency (2022a) ‘Advagraf: EPAR - Informations sur le produit’. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advagraf-epar-product-information_fr.pdf (Accessed: 14 March 2023).

European Medicines Agency (2022b) ‘Rapamune: EPAR - Informations sur le produit’. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rapamune-epar-product-information_fr.pdf (Accessed: 14 March 2023).

European Medicines Agency (2023a) ‘Cellcept: EPAR - Informations sur le produit’. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cellcept-epar-product-information_fr.pdf (Accessed: 1 April 2023).

European Medicines Agency (2023b) ‘Simulect: EPAR - Informations sur le produit’. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simulect-epar-product-information_fr.pdf (Accessed: 14 March 2023).

Fensom, B. *et al.* (2016) ‘Islet cell transplantation improves nerve conduction velocity in type 1 diabetes compared with intensive medical therapy over six years’, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 122, pp. 101–105. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.10.011>.

Frédérique, D. *et al.* (2022) ‘Diabète de type 1 et greffe d’îlots pancréatiques : désormais remboursée !’

de Galan, B.E. (2006) ‘Pathophysiology and management of recurrent hypoglycaemia and hypoglycaemia unawareness in diabetes’, 64(8).

Gamble, A. *et al.* (2018) ‘The journey of islet cell transplantation and future development’, *Islets*, 10(2), pp. 80–94. Available at: <https://doi.org/10.1080/19382014.2018.1428511>.

Genuth, S.M., Palmer, J.P. and Nathan, D.M. (2018) ‘Classification and Diagnosis of Diabetes’, in C.C. Cowie *et al.* (eds) *Diabetes in America*. 3rd edn. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568014/> (Accessed: 10 September 2022).

Hirsch, I.B. *et al.* (2020) ‘The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choices’, *Endocrine Reviews*, 41(5), pp. 733–755. Available at: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa015>.

Holt, R.I.G. *et al.* (2021) ‘The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)’, *Diabetes Care*, 44(11), pp. 2589–2625. Available at: <https://doi.org/10.2337/dci21-0043>.

Home *et al.* (2021) ‘IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition’. Available at: <https://diabetesatlas.org/> (Accessed: 28 July 2022).

Insel, R.A. *et al.* (2015) ‘Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association’, *Diabetes Care*, 38(10), pp. 1964–1974. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc15-1419>.

Jin, S.-M. and Kim, K.-W. (2017) ‘Is islet transplantation a realistic approach to curing diabetes?’, *The Korean Journal of Internal Medicine*, 32(1), pp. 62–66. Available at: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.224>.

Lablanche, S. *et al.* (2018) ‘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’, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(7), pp. 527–537. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30078-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30078-0).

Lablanche, S. *et al.* (2021) ‘Ten-year outcomes of islet transplantation in patients with type 1 diabetes: Data from the Swiss-French GRAGIL network’, *American Journal of Transplantation*, 21(11), pp. 3725–3733. Available at: <https://doi.org/10.1111/ajt.16637>.

Lablanche, S. and Borot, S. (2016) ‘Prise en charge du patient porteur d’un diabète de type 1 instable’, *Médecine des Maladies Métaboliques*, 10(4), pp. 329–333. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(16\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(16)30120-1).

Lehmann, R. *et al.* (2017) ‘Groupe de travail de la SSED, l’ASD et la SSML’.

Les chiffres du diabète (no date) *Centre européen d’étude du Diabète*. Available at: <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/les-chiffres/> (Accessed: 27 July 2022).

- Marfil-Garza, B.A., Shapiro, A.M.J. and Kin, T. (2021) 'Clinical islet transplantation: Current progress and new frontiers', *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 28(3), pp. 243–254. Available at: <https://doi.org/10.1002/jhbp.891>.
- Marikar, S.N. *et al.* (2022) 'Microencapsulation-based cell therapies', *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79(7), p. 351. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04369-0>.
- Martin, D. *et al.* (2023) 'Whole-Organ Pancreas and Islets Transplantations in UK: An Overview and Future Directions', *Journal of Clinical Medicine*, 12(9), p. 3245. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm12093245>.
- Martín-Timón, I. and del Cañizo-Gómez, F.J. (2015) 'Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients', *World Journal of Diabetes*, 6(7), pp. 912–926. Available at: <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i7.912>.
- Nijns, J.R. *et al.* (2023) 'Comparison of Omentum and Subcutis as Implant Sites for Device-Encapsulated Human iPSC-Derived Pancreatic Endoderm in Nude Rats', *Cell Transplantation*, 32, p. 09636897231167323. Available at: <https://doi.org/10.1177/09636897231167323>.
- Philippe, J., Gastaldi, D.G. and Jornayvaz, D.F.R. (2017) 'Guide médical de prise en charge du diabète en milieu intra-hospitalier', p. 28.
- Piemonti, L. (2022) 'Islet Transplantation', in K.R. Feingold *et al.* (eds) *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278966/> (Accessed: 22 January 2023).
- Plows, J.F. *et al.* (2018) 'The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus', *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), p. 3342. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>.
- Ramzy, A. *et al.* (2021) 'Implanted pluripotent stem-cell-derived pancreatic endoderm cells secrete glucose-responsive C-peptide in patients with type 1 diabetes', *Cell Stem Cell*, 28(12), pp. 2047–2061.e5. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2021.10.003>.
- Rewers, M. and Ludvigsson, J. (2016) 'Environmental risk factors for type 1 diabetes', *The Lancet*, 387(10035), pp. 2340–2348. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30507-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30507-4).
- Rickels, M.R. *et al.* (2018) 'Defining Outcomes for β -cell Replacement Therapy in the Treatment of Diabetes: A Consensus Report on the Iglis Criteria From the IPITA/EPITA Opinion Leaders Workshop', *Transplantation*, 102(9), p. 1479. Available at: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002158>.
- Rickels, M.R. and Robertson, R.P. (2019) 'Pancreatic Islet Transplantation in Humans: Recent Progress and Future Directions', *Endocrine Reviews*, 40(2), pp. 631–668. Available at: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00154>.
- Ricordi, C. *et al.* (2016) 'National Institutes of Health–Sponsored Clinical Islet Transplantation Consortium Phase 3 Trial: Manufacture of a Complex Cellular Product at Eight Processing Facilities', *Diabetes*, 65(11), pp. 3418–3428. Available at: <https://doi.org/10.2337/db16-0234>.
- Ryan, E.A., Paty, B.W., Senior, P.A., Bigam, D., *et al.* (2005) 'Five-Year Follow-Up After Clinical Islet Transplantation', *Diabetes*, 54(7), pp. 2060–2069. Available at: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.7.2060>.

Ryan, E.A., Paty, B.W., Senior, P.A., Lakey, J.R.T., *et al.* (2005) ‘ β -Score : An assessment of β -cell function after islet transplantation’, *Diabetes Care*, 28(2), pp. 343–347. Available at: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.2.343>.

Skyler, J.S. *et al.* (2016) ‘Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis’, *Diabetes*, 66(2), pp. 241–255. Available at: <https://doi.org/10.2337/db16-0806>.

Teplizumab (2022). Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06606> (Accessed: 21 July 2023).

The DCCT Research Group (1987) ‘Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): Results of Feasibility Study. The DCCT Research Group’, *Diabetes Care*, 10(1), pp. 1–19. Available at: <https://doi.org/10.2337/diacare.10.1.1>.

Thompson, D.M. *et al.* (2011) ‘Reduced Progression of Diabetic Microvascular Complications With Islet Cell Transplantation Compared With Intensive Medical Therapy’, *Transplantation*, 91(3), p. 373. Available at: <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31820437f3>.

Type 1 diabetes: Types of insulin therapy (2017) *InformedHealth.org [Internet]*. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279338/> (Accessed: 27 December 2022).

Vantyghem, M.-C. *et al.* (2014) ‘Improvement of Electrophysiological Neuropathy After Islet Transplantation for Type 1 Diabetes: A 5-Year Prospective Study’, *Diabetes Care*, 37(6), pp. e141–e142. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc14-0320>.

Vantyghem, M.-C., de Koning, E.J.P., *et al.* (2019) ‘Advances in β -cell replacement therapy for the treatment of type 1 diabetes’, *The Lancet*, 394(10205), pp. 1274–1285. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31334-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31334-0).

Vantyghem, M.-C., Chetboun, M., *et al.* (2019) ‘Ten-Year Outcome of Islet Alone or Islet After Kidney Transplantation in Type 1 Diabetes: A Prospective Parallel-Arm Cohort Study’, *Diabetes Care*, 42(11), pp. 2042–2049. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc19-0401>.

Vertex Pharmaceuticals (2023a) *Vertex Announces FDA Clearance of Investigational New Drug Application for VX-264, a Novel Encapsulated Cell Therapy for the Treatment of Type 1 Diabetes | Vertex Pharmaceuticals*. Available at: <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/vertex-announces-fda-clearance-investigational-new-drug> (Accessed: 13 July 2023).

Vertex Pharmaceuticals (2023b) *Vertex Presents Positive VX-880 Results From Ongoing Phase 1/2 Study in Type 1 Diabetes at the American Diabetes Association 83rd Scientific Sessions | Vertex Pharmaceuticals*. Available at: <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/vertex-presents-positive-vx-880-results-ongoing-phase-12-study> (Accessed: 13 July 2023).

Weinstock, R.S. *et al.* (2013) ‘Severe Hypoglycemia and Diabetic Ketoacidosis in Adults With Type 1 Diabetes: Results From the T1D Exchange Clinic Registry’, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(8), pp. 3411–3419. Available at: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1589>.

Wojtusciszyn, A. *et al.* (2019) ‘Indications for islet or pancreatic transplantation: Statement of the TREPID working group on behalf of the Société francophone du diabète (SFD), Société française d’endocrinologie (SFE), Société francophone de transplantation (SFT) and Société

française de néphrologie – dialyse – transplantation (SFNDT)', *Diabetes & Metabolism*, 45(3), pp. 224–237. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.07.006>.

En 2021, on estime que 537 millions d'adultes dans le monde sont diabétiques. Le diabète sucré est un trouble métabolique caractérisé par une hyperglycémie chronique consécutive à un défaut de sécrétion en insuline. L'insulinothérapie associée à des programmes d'éducation structurés représente le traitement de première ligne du DT1.

La complication la plus fréquemment rencontrée lors d'une insulinothérapie est l'hypoglycémie qui est bien souvent maîtrisée et prise en charge avec succès grâce aux moyens technologiques dont on dispose. Cependant, ces approches technologiques peuvent aboutir à un échec thérapeutique pour les patients qui présentent une importante fluctuation de la glycémie compliquée par des hypoglycémies sévères imprévisibles (DT1 instable). L'allogreffe d'îlots seule est une solution possible pour les patients atteints d'un DT1 instable. Elle peut également être réalisée de façon concomitante ou après la greffe d'un rein lorsque la transplantation simultanée rein-pancréas est impossible.

L'essai TRIMECO est le premier RCT qui a comparé l'efficacité de l'allogreffe d'îlots par rapport à l'insulinothérapie dans ce type de population. Les résultats fournis par cet essai ont montré que l'allogreffe d'îlots procure, à court terme (1 an), un contrôle métabolique ainsi qu'une qualité de vie supérieure à l'insulinothérapie. L'étude observationnelle en intention de traiter publiée par Vantyghem et *al.* en 2019 a confirmé ces résultats métaboliques sur le long terme (10 ans). L'allogreffe d'îlots est actuellement intégrée dans une approche par étape comme traitement de dernière ligne car l'utilisation d'agents immunosuppresseurs oblige à limiter son utilisation sur une population très sélectionnée.

L'application de ce traitement à une plus large partie de la population requiert de trouver des solutions durables concernant la disponibilité des îlots, l'immunosuppression, ainsi qu'un processus d'isolement des îlots moins onéreux. Ce n'est qu'une fois ces barrières levées, que l'on pourra entrevoir l'idée que cette option thérapeutique représente les prémices d'un traitement curatif du DT1.

In 2021, there were an estimated 537 million adults with diabetes worldwide. Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycaemia resulting from a defect in insulin secretion. Insulin therapy associated with structured education programs represents the first line treatment of T1D.

The most frequent complication encountered during insulin therapy is hypoglycaemia, which is very often successfully controlled and managed thanks to the technological means at our disposal. However, these technological approaches can lead to therapeutic failure for patients who present with a significant fluctuation in glycaemia complicated by unpredictable severe hypoglycaemia (unstable T1D). Islet allograft alone is a possible solution for patients with unstable T1D. It can also be performed concomitantly or after kidney transplantation when simultaneous kidney-pancreas transplantation is impossible.

The TRIMECO trial is the first RCT to compare the efficacy of islet allograft versus insulin therapy in this type of population. The results provided by this trial showed that the islet allograft provided short-term (1 year) metabolic control as well as a quality of life superior to insulin therapy. The intention-to-treat observational study published by Vantyghem et al. in 2019 confirms these metabolic results over the long term (10 years). The islet allograft is currently integrated in a step-by-step approach as a last treatment because the use of immunosuppressive agents makes it necessary to limit its use to a very selected population.

The application of this treatment to a larger part of the population requires finding sustainable solutions regarding islet availability, immunosuppression and a less expensive islet isolation process. It is only once these barriers have been lifted that we can see the idea that this therapeutic option represents the beginnings of a curative treatment for T1D.