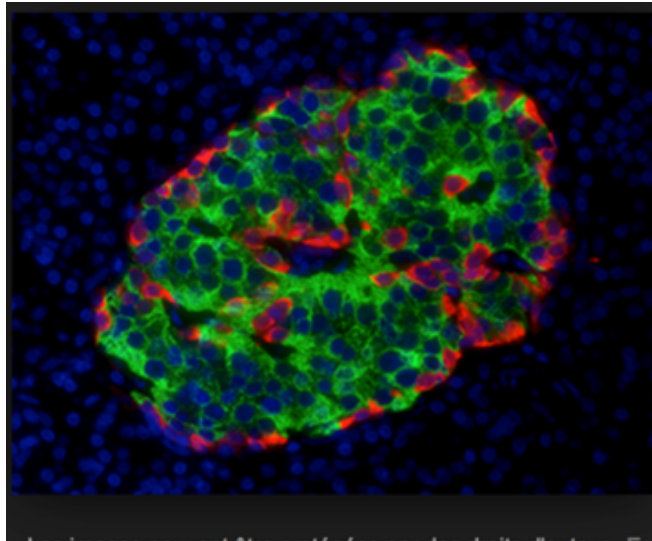


La greffe d'îlots pancréatiques pour le traitement du diabète : le passage en soin courant

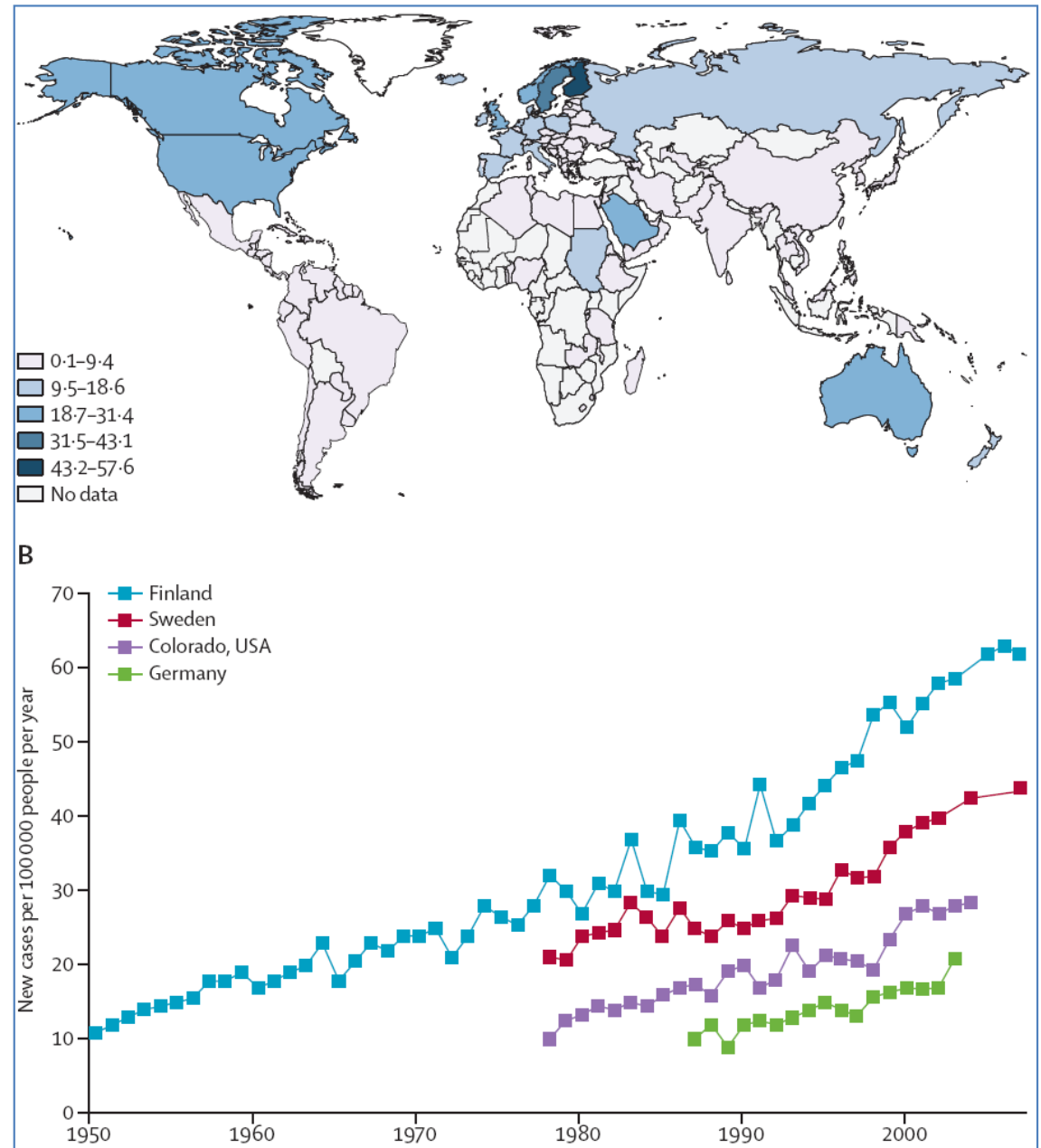
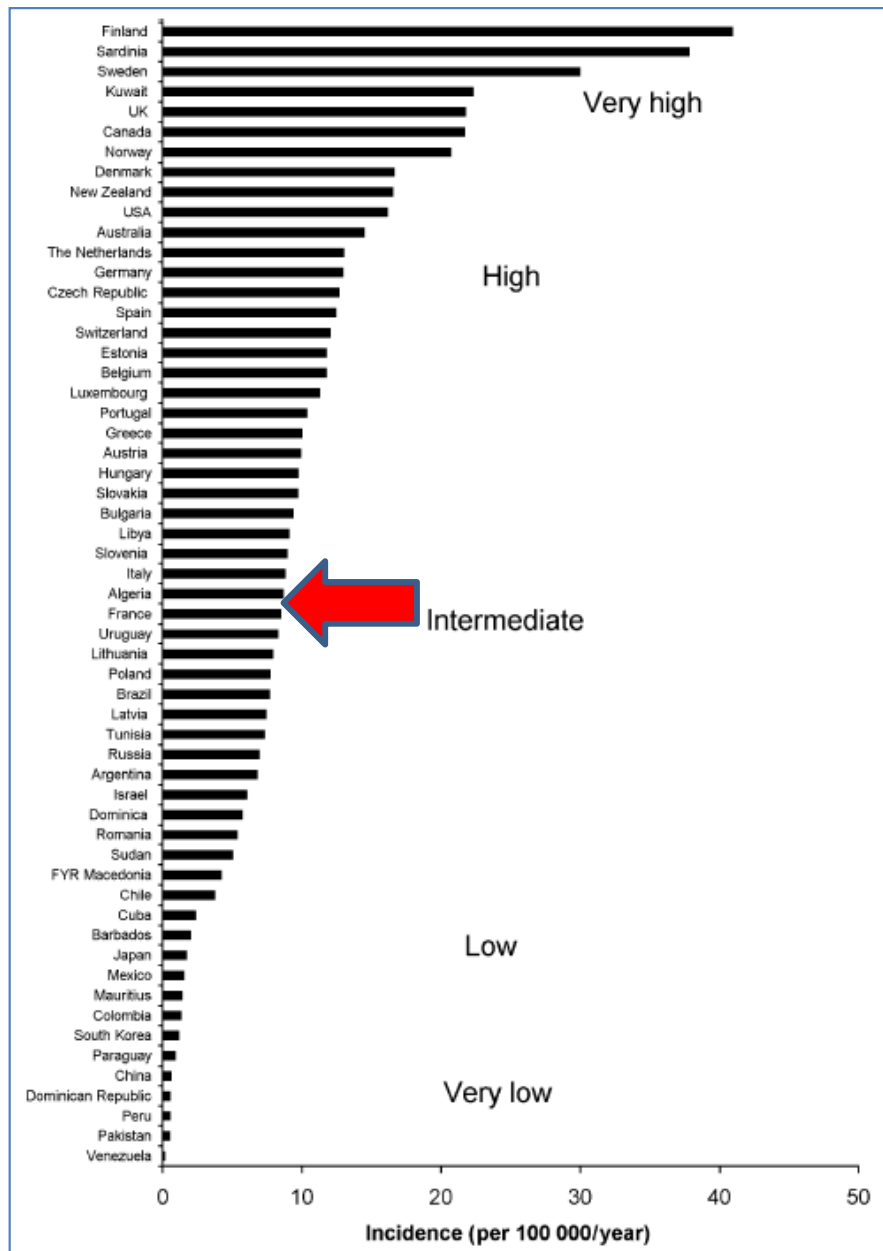


Laurence Kessler

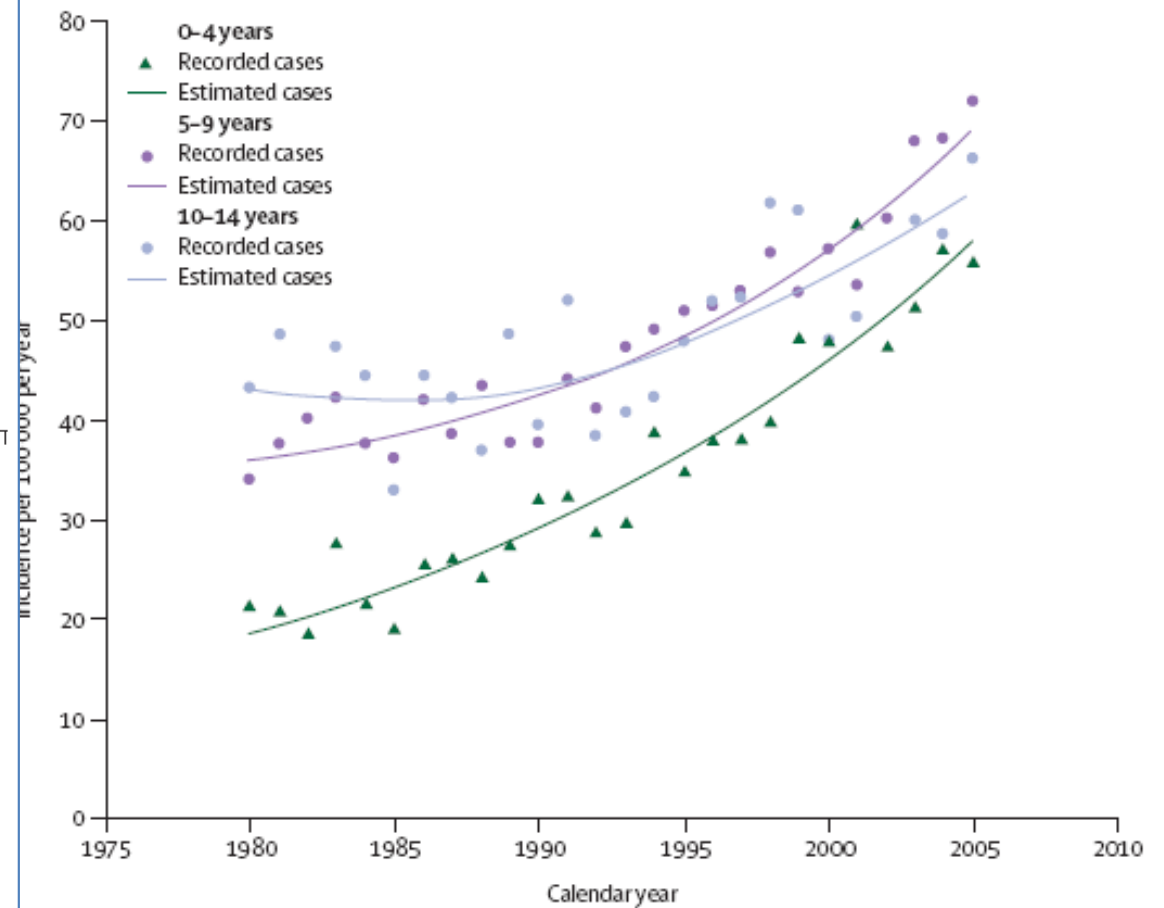
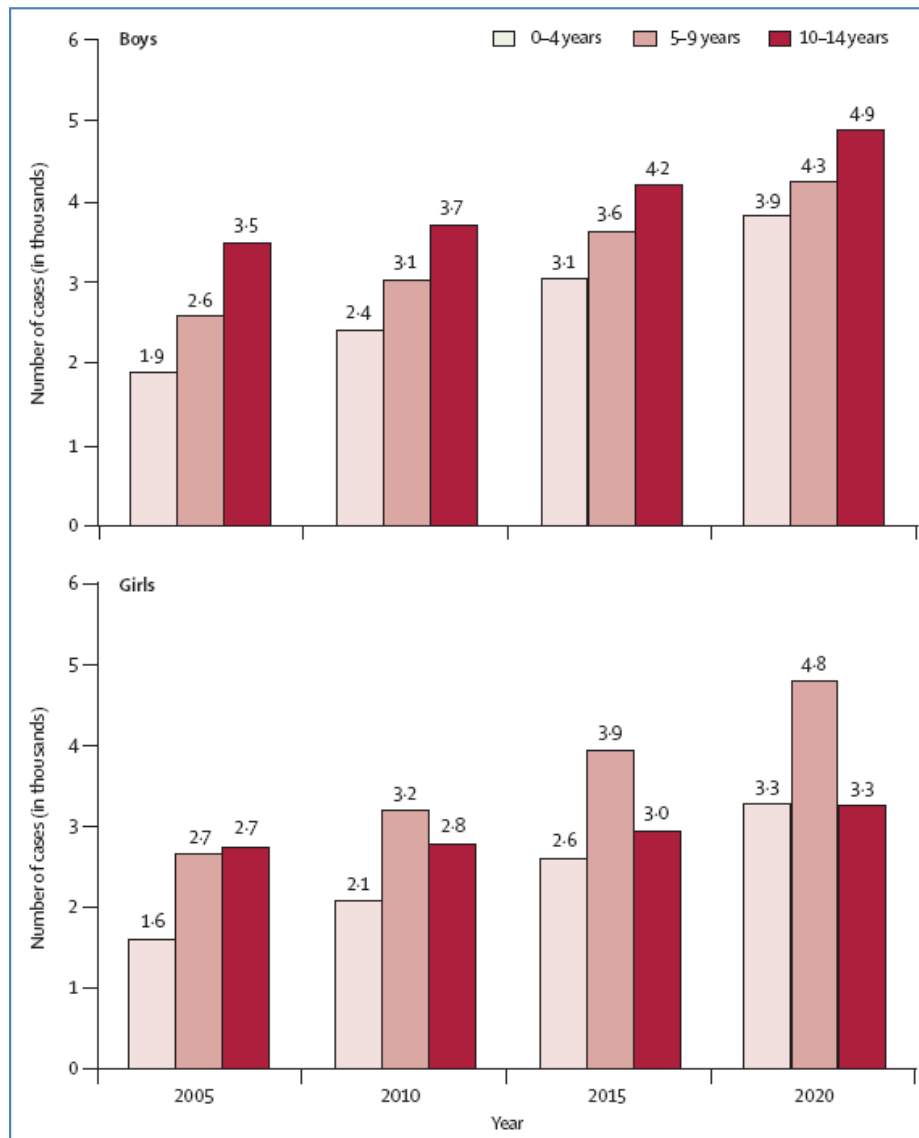
Service d'endocrinologie, diabète et nutrition
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Réunion APHAL , Mardi 23 novembre 2021 , Strasbourg

Des disparités géographiques du DT1

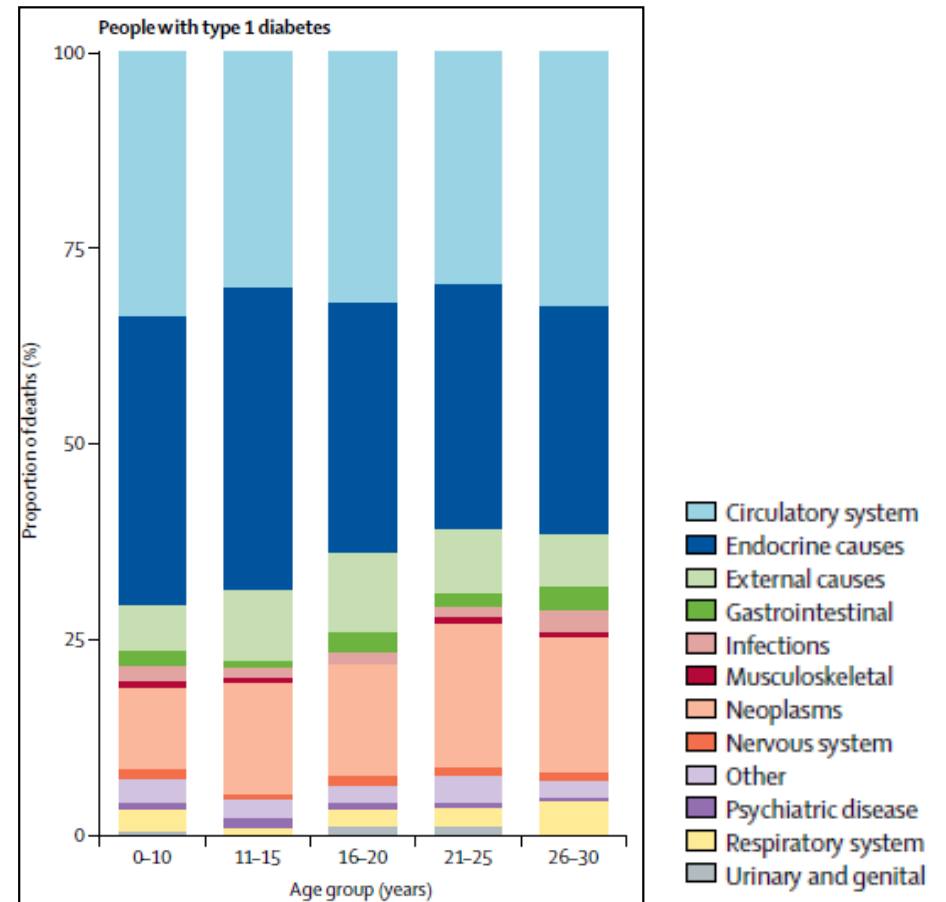
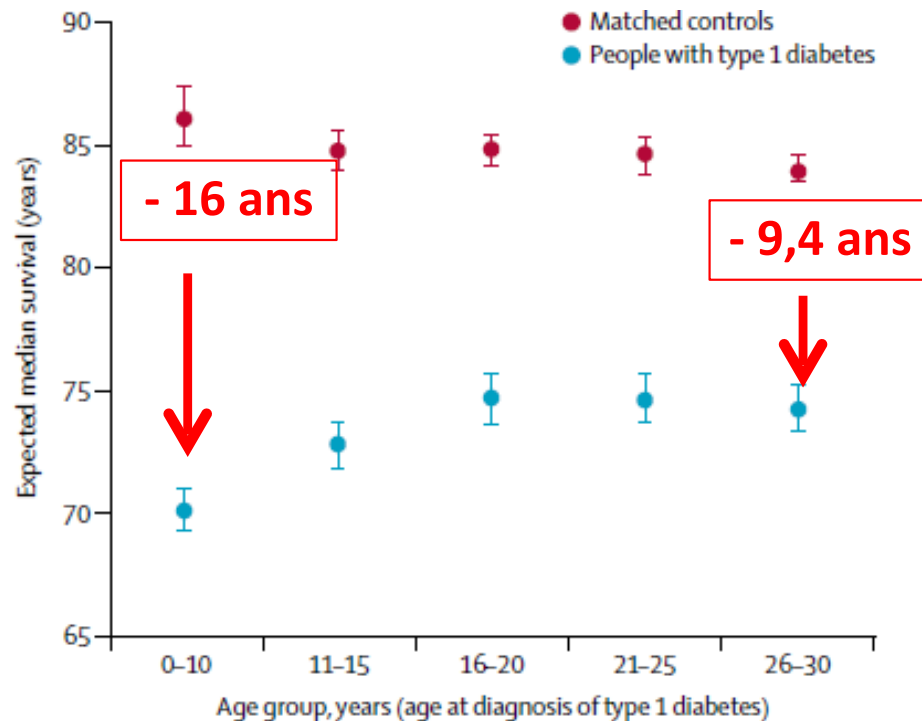


Une incidence en augmentation surtout chez l'enfant de plus en plus jeune



Espérance de vie des diabétiques de type 1

- Registre suédois du diabète: 01/01/1998 au 31/12/2012
- 27 195 DT1 , 135 178 sujets contrôles appareillés
- Décès de 959 DT1 et 1501 contrôles



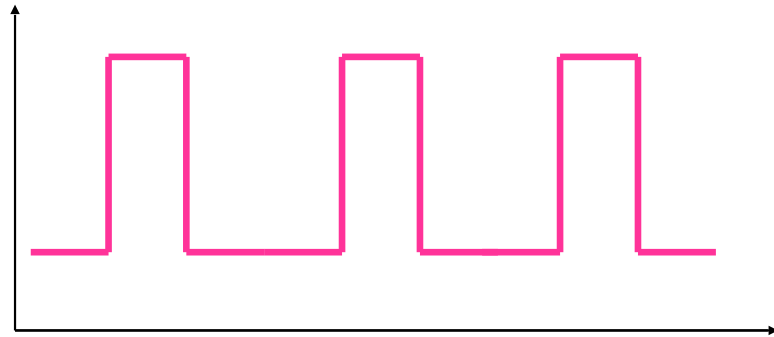
Réduction de l'espérance de vie des DT1 en lien avec les complications métaboliques aiguës et cardio vasculaires

Objectifs du traitement du diabète

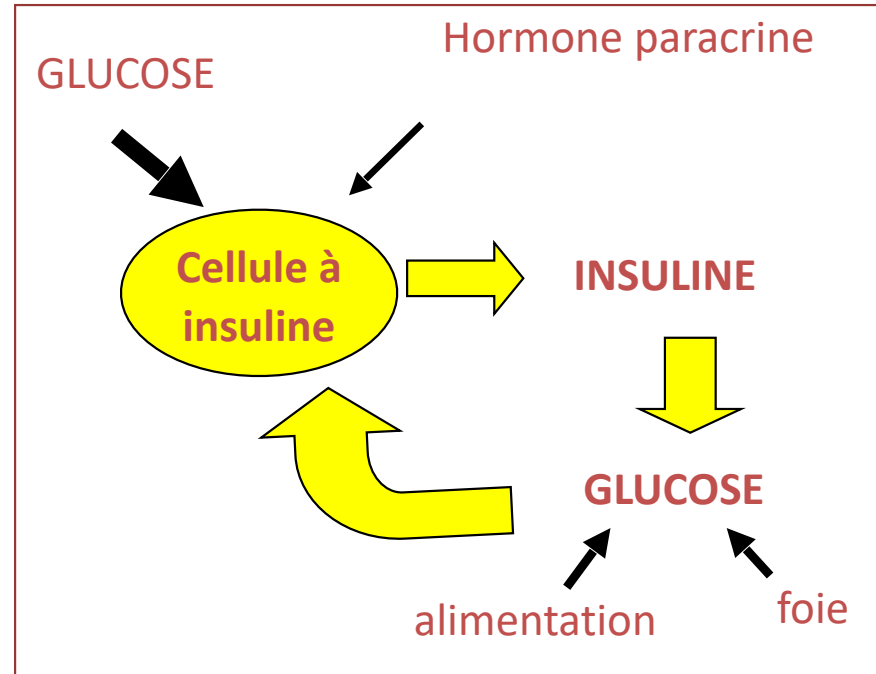
- Prévenir les complications aiguës et chroniques de la maladie afin de réduire sa morbi-mortalité
- Assurer une qualité de vie optimale
- Appliquer le traitement à une population en augmentation dans le contexte épidémiologique actuel de découverte du diabète de plus en plus tôt

Les traitements du diabète de type 1

insulinémie



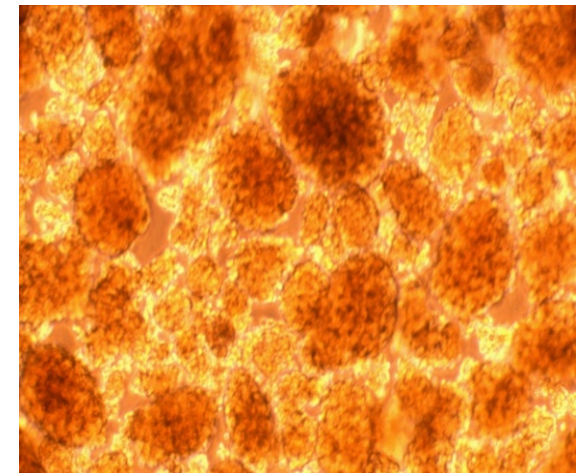
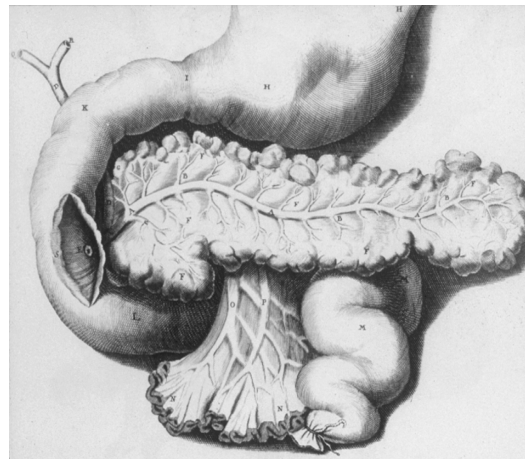
Petit déjeuner
Déjeuner
Dîner



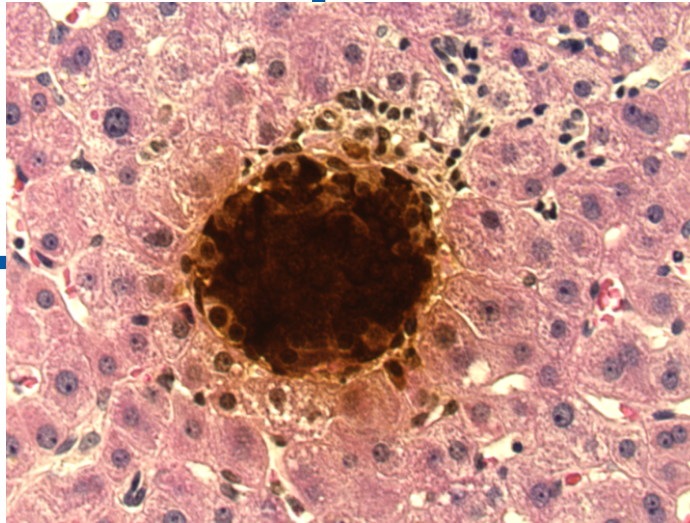
Approche artificielle



Approche biologique



Augmentation de la
source de recueil



Faible
morbidité

Avantages
immunologiques

Cryoconservation

Protocole d'Edmonton

The New England Journal of Medicine

© Copyright, 2000, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 343

JULY 27, 2000

NUMBER 4

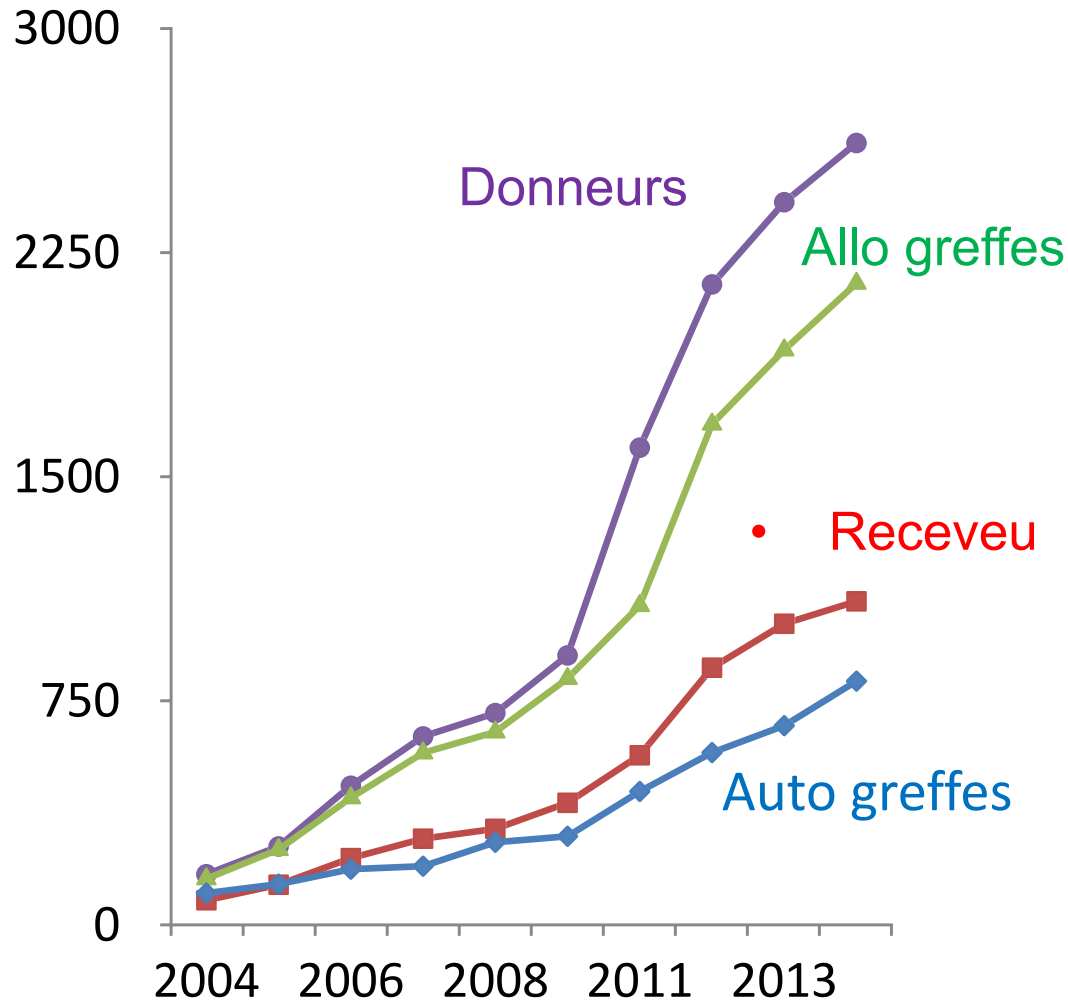


ISLET TRANSPLANTATION IN SEVEN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES
MELLITUS USING A GLUCOCORTICOID-FREE IMMUNOSUPPRESSIVE REGIMEN

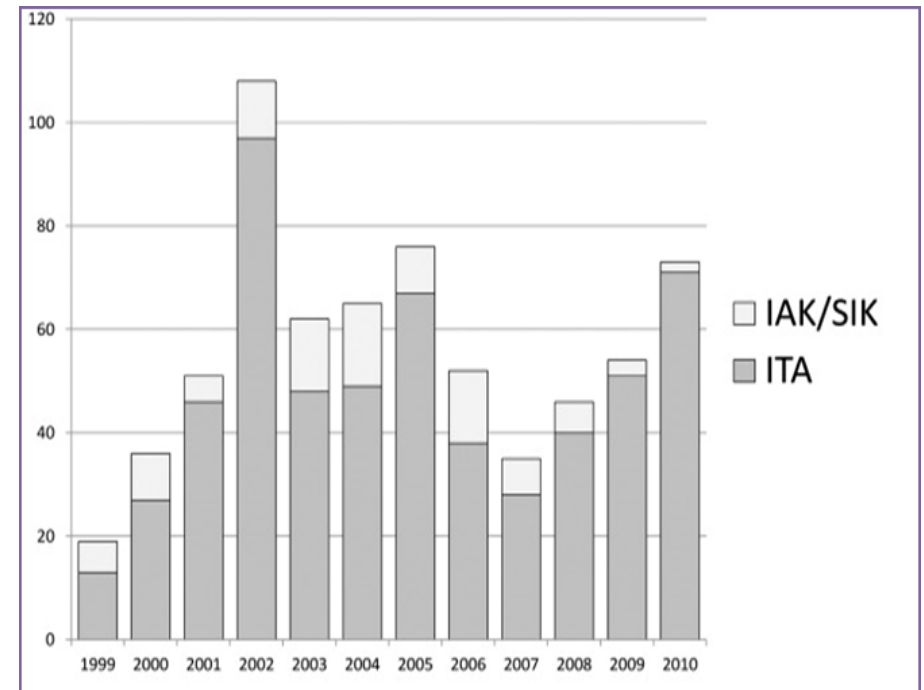
A.M. JAMES SHAPIRO, M.B., B.S., JONATHAN R.T. LAKEY, PH.D., EDMOND A. RYAN, M.D., GREGORY S. KORBUTT, PH.D.,
ELLEN TOTH, M.D., GARTH L. WARNOCK, M.D., NORMAN M. KNETEMAN, M.D., AND RAY V. RAJOTTE, PH.D.

- Diabétique type 1 à grande instabilité glycémique
- Injection intra-portale par ponction percutanée trans-hépatique d'au moins 10 000 îlots/kg (1 à 3 pancréas)
- Protocole d'immuno suppression sans corticoïde

Données du Registre

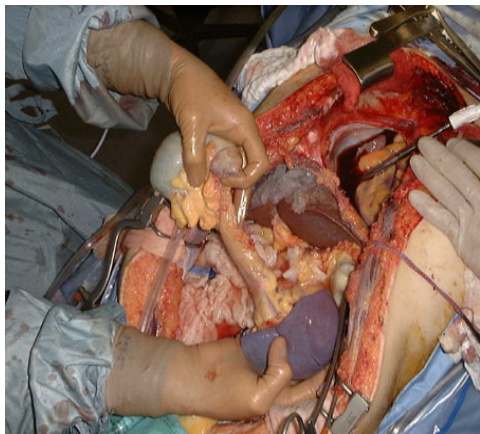


Répartition des allogreffes d'îlots



- 80%: ITA: Islet transplantation alone
- 20% IAK/SIK: islet after kidney / simultaneous islet kidney

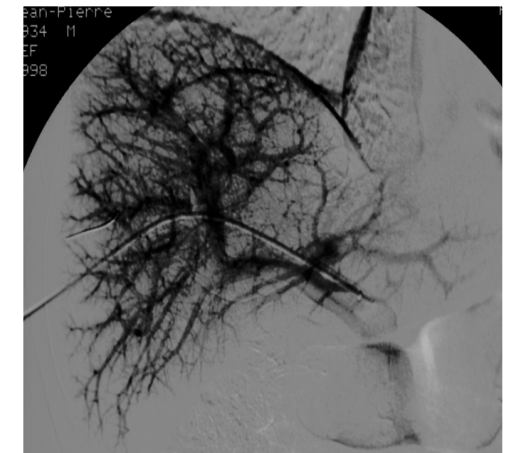
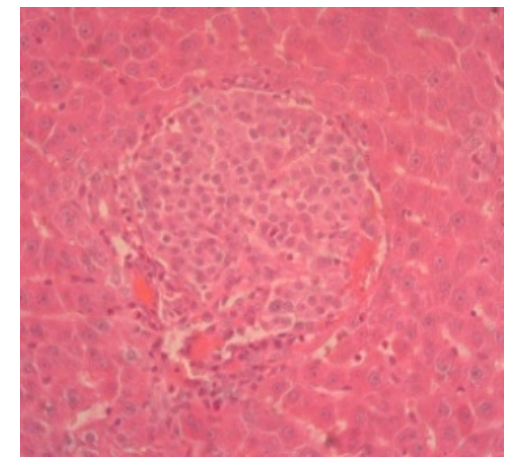
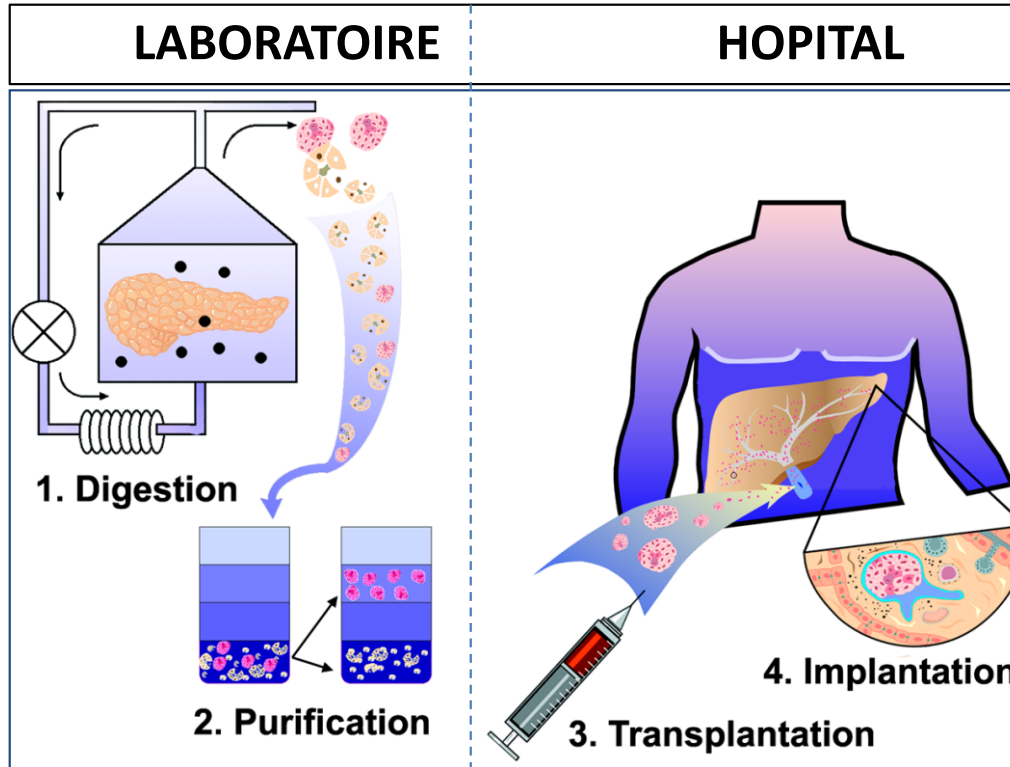
Procédure d'isolement et d'injection des îlots



Ischémie froide 6 à 12h



200 000 à 400 000 îlots



Portographie



Culture 2 à 3 jours



Transport < 5 heures



10 à 13 000 îlots /kg : 2 injections

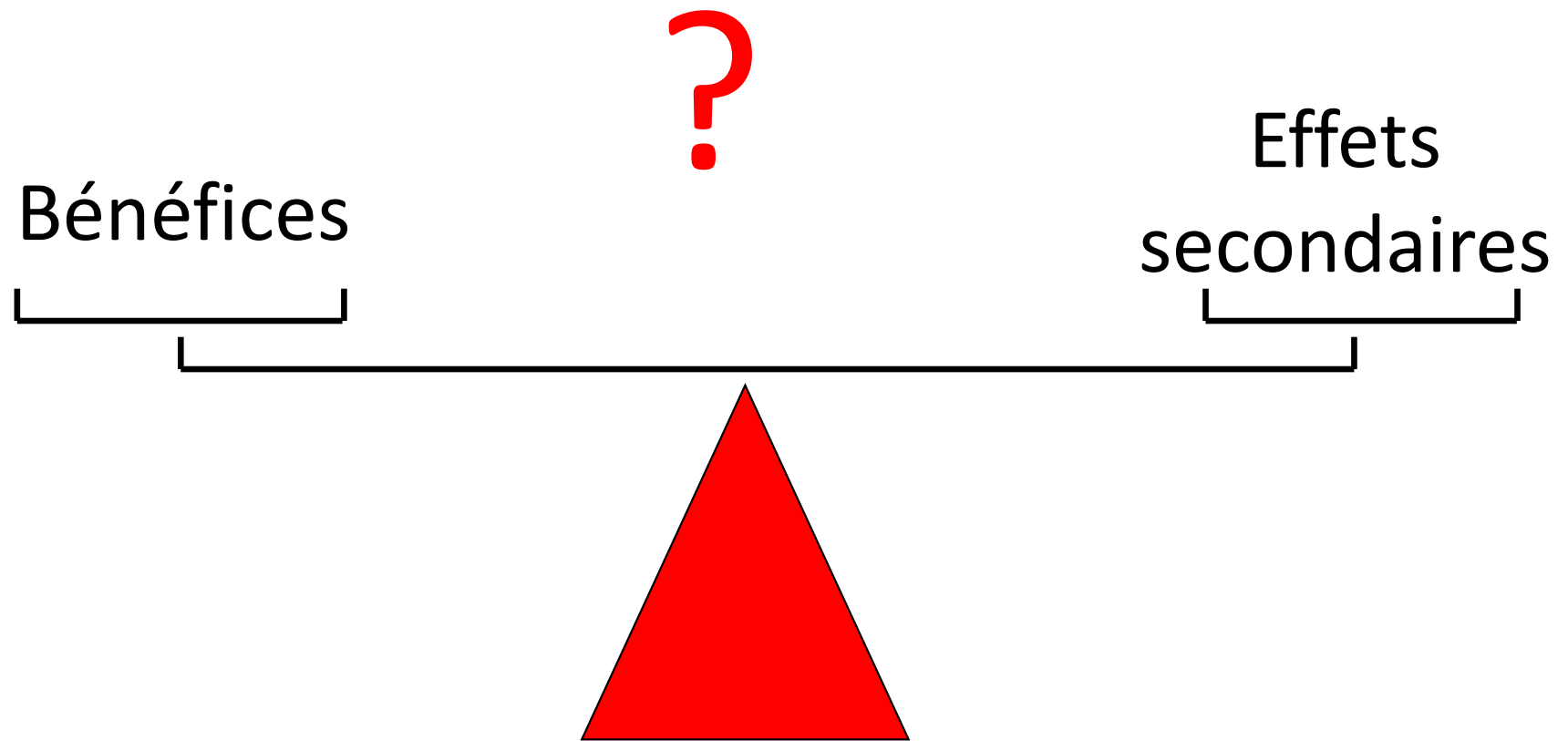
Traitement immuno suppresseur et adjuvant

Traitement d'induction

- **Thymoglobuline** : pendant 5J débutée à J-2
- **Anti TNF α** : Embrel à J0, 3, 6, 9
- **Héparine** à visée anti coagulante pendant 2jours puis prophylaxique pendant 5 jours

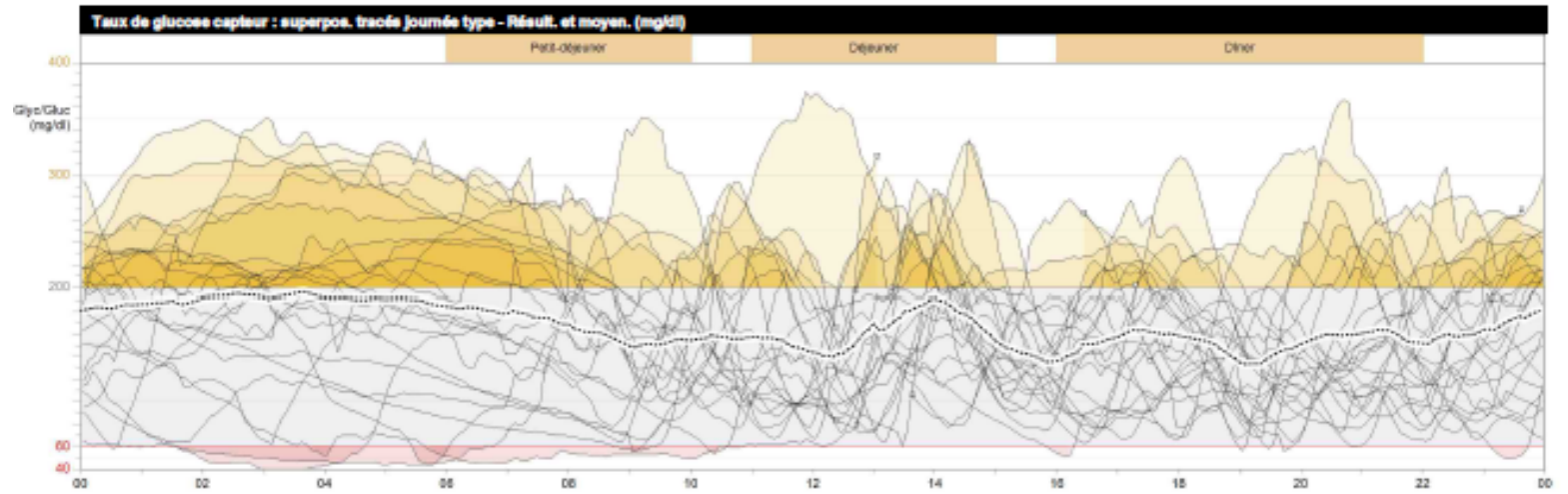
Traitement d'entretien

- **Tacrolimus** :
 - TR: 9 à 12 mg/L pendant 3 mois
 - Puis 6 à 9 mg/L
- **MMF**: 2x1gr/J ou dose maximale tolérée

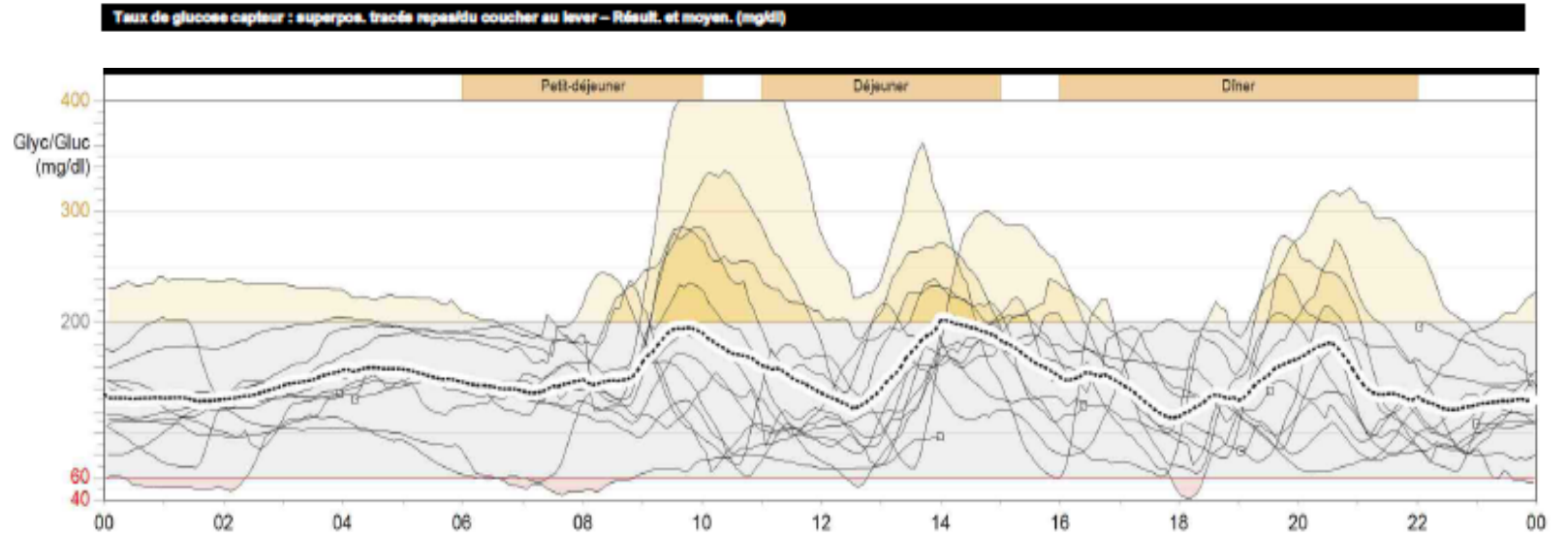


Mesure continue du glucose

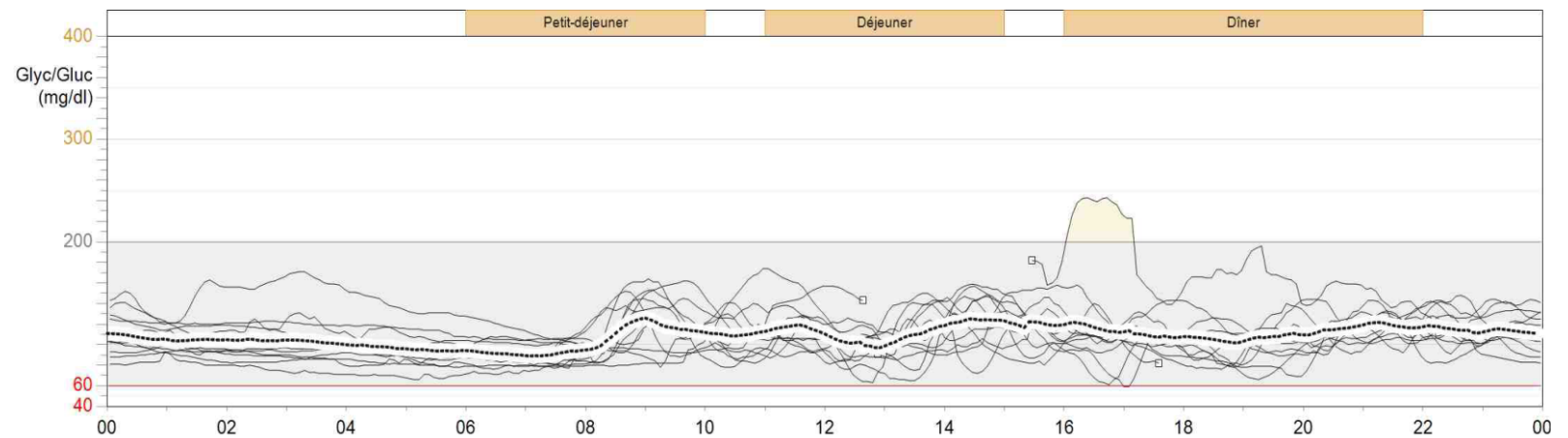
Avant greffe
Pompe externe +
capteur



Après 1^{ère}
injection d' îlots

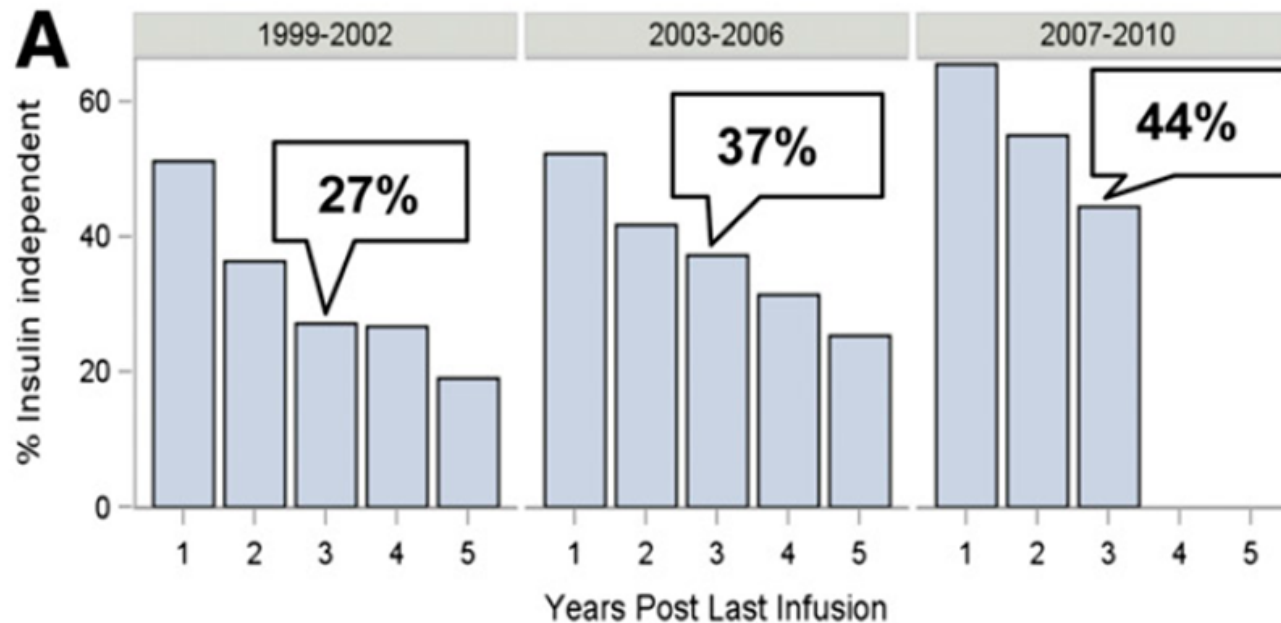


Après 2^{ème}
injection d' îlots



Improvement in Outcomes of Clinical Islet Transplantation: 1999-2010

Augmentation du nb d'îlots greffé: 12 000 îlots /Kg



Thymoglobuline
Anti TNF : Etanercept

Les critères d'efficacité de la greffe d'îlots

➔ l'insulino indépendance n'est pas le seul critère d'efficacité

Transplant International

REVIEW

Defining outcomes for β -cell replacement therapy in the treatment of diabetes: a consensus report on the Igl's criteria from the IPITA/EPITA opinion leaders workshop

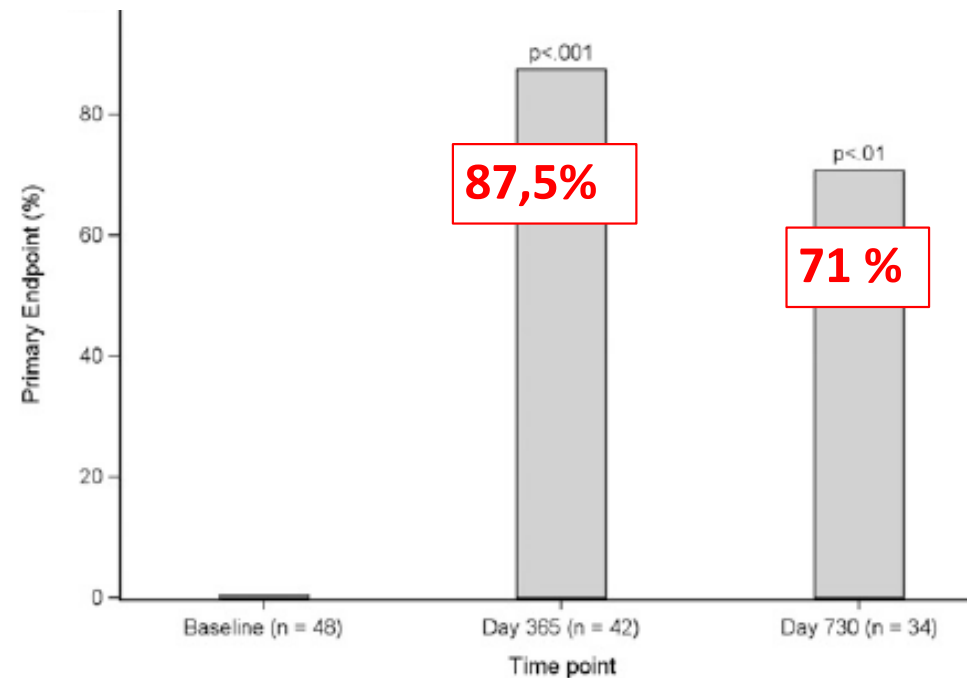
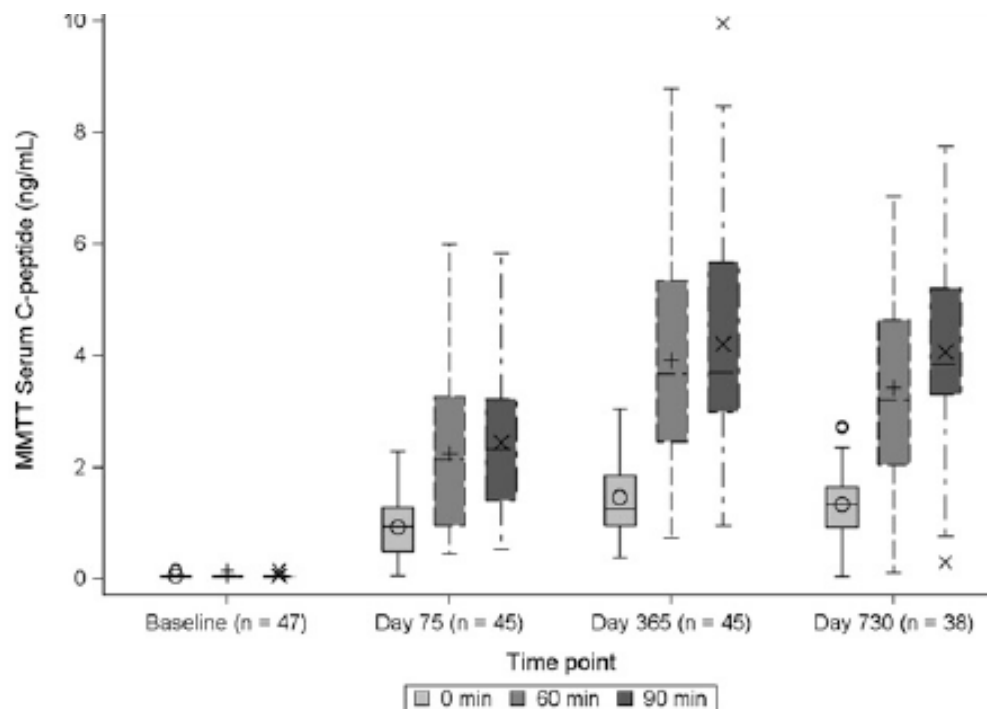
β -cell graft functional status	HbA _{1c} , % (mmol/mol)*	Severe hypoglycemia, events per year	Insulin requirements, U/kg/day	C-peptide	Treatment success
Optimal	≤6.5 (48)	None	None	>Baseline†	Yes
Good	<7.0 (53)	None	<50% baseline‡	>Baseline†	Yes
Marginal	Baseline	<Baseline§	≥50% baseline	>Baseline†	No¶
Failure	Baseline	Baseline**	Baseline	Baseline††	No

Phase 3 Trial of Transplantation of Human Islets in Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia

Diabetes Care 2016;39:1230–1240 | DOI: 10.2337/dc15-1988

Bernhard J. Hering,¹ William R. Clarke,²
 Nancy D. Bridges,³ Thomas L. Eggerman,⁴
 Rodolfo Alejandro,⁵ Melena D. Bellin,⁶
 Kathryn Chaloner,^{2†}
 Christine W. Czarniecki,³
 Julia S. Goldstein,³
 Lawrence G. Hunsicker,²
 Dixon B. Kaufman,⁷ Olle Korsgren,⁸
 Christian P. Larsen,⁹ Xunrong Luo,¹⁰

- 48 Patients with DT1 and impaired awareness of hypoglycemia: 23%: MDI, 33%: insulin pump and 44%: insulin pump with CGM
- Primary end point: HbA1c < 7% and freedom from severe hypoglycemic events

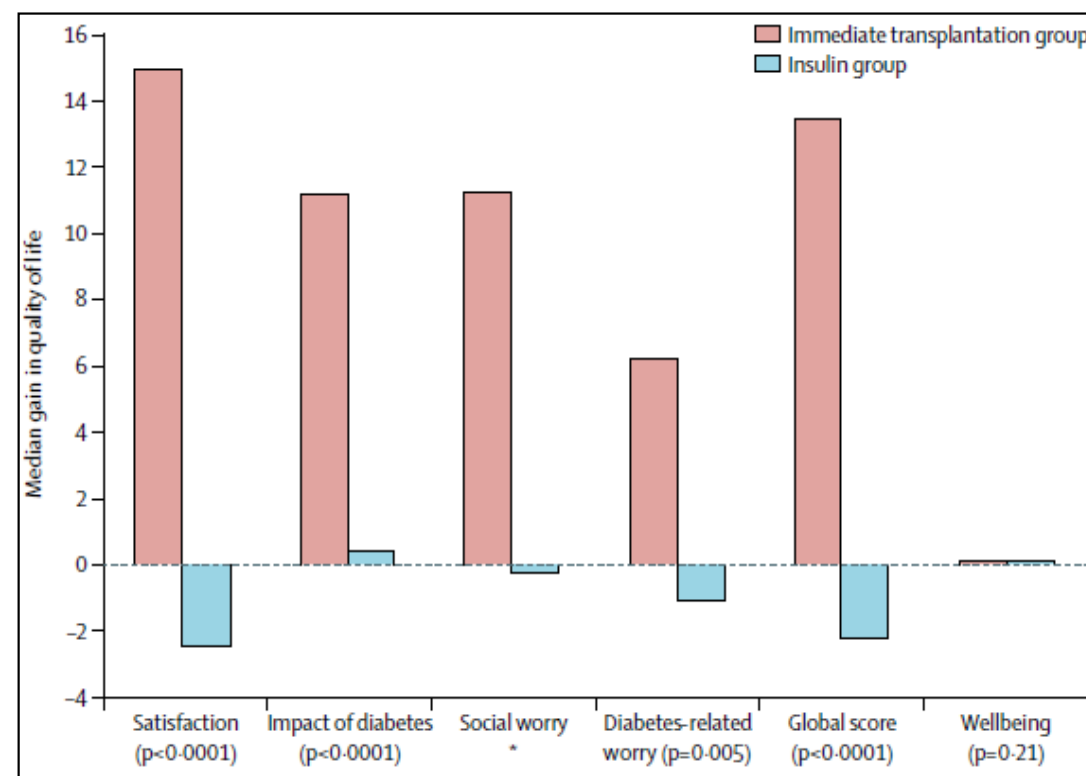
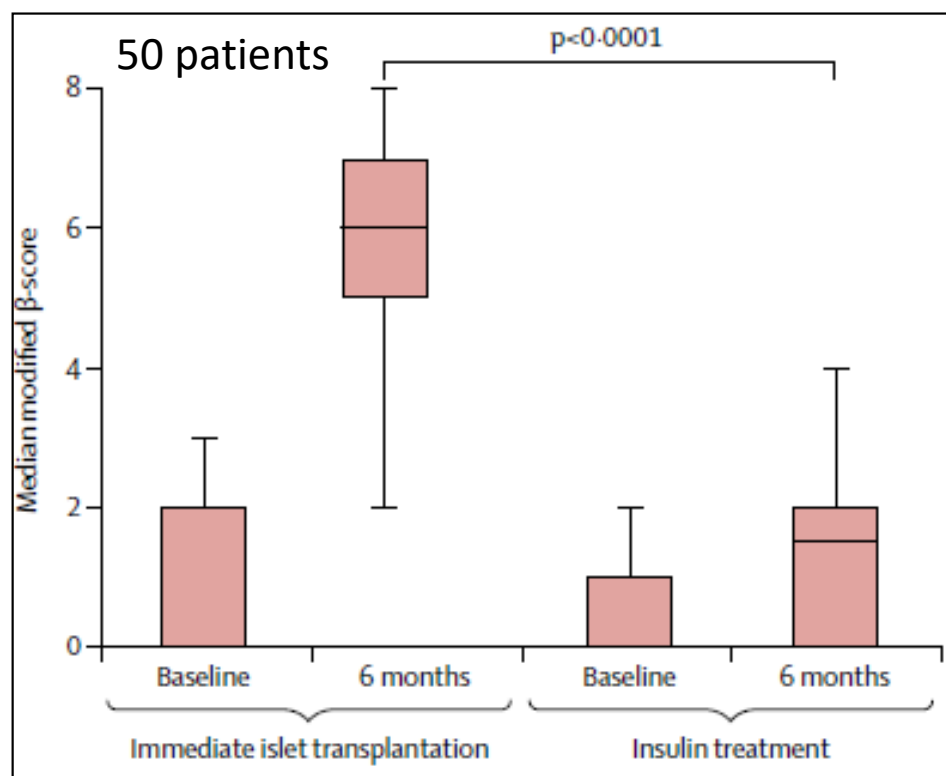


Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycaemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation (TRIMECO): a multicentre, randomised controlled trial

Sandrine Lablanche, Marie-Christine Vantyghem, Laurence Kessler, Anne Wojtusciszyn, Sophie Borot, Charles Thivolet, Sophie Girerd, Domenico Bosco, Jean-Luc Bosson, Cyrille Colin, Rachel Tetaz, Sophie Logerot, Julie Kerr-Conte, Eric Renard, Alfred Penformis, Emmanuel Morelon, Fanny Buron, Kristina Skaare, Gwen Grguric, Coralie Camillo-Brault, Harald Egelhofer, Kanza Benomar, Lionel Badet, Thierry Berney, François Pattou, Pierre-Yves Benhamou, on behalf of the TRIMECO trial investigators*

β Score : score composite métabolique

Qualité de vie

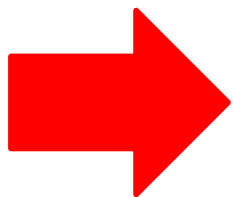


Effets indésirables

	Immediate islet transplantation group			Insulin group			Total (n=46)*	
	Waiting list for transplantation (n=25)	First infusion to 6 months (n=25)	6-12 months after first infusion (n=25)	Baseline to 6 months after randomisation (n=22)	Waiting list for transplantation (n=22)	First infusion to 6 months (n=21)*		6-12 months after first infusion (n=21)*
Infections and infestations	0	5 (20%)	4 (16%)	1 (5%)	2 (10%)	4 (19%)	4 (19%)	20 (43%)
Gastrointestinal disorder	0	7 (28%)	4 (16%)	0	0	6 (29%)	1 (5%)	18 (39%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (4%)	5 (20%)	3 (12%)	0	0	7 (33%)	0	16 (35%)
Procedural complication	0	5 (20%)	0	0	0	4 (19%)	0	9 (20%)
Nervous disorders	2 (8%)	2 (8%)	0	0	0	2 (10%)	2 (10%)	8 (17%)
Renal and urinary disorders	2 (8%)	1 (4%)	0	0	0	3 (14%)	0	6 (13%)
Cardiac disorders	0	1 (4%)	0	0	2 (10%)	2 (10%)	0	5 (11%)
Metabolism and nutrition disorders	0	1 (4%)	1 (4%)	0	2 (10%)	2 (10%)	2 (10%)	6 (13%)

Data are number of patients (%). Serious adverse events that occurred in more than 10% of patients in either group are reported. * Number of patients differs from baseline because one patient in the insulin group died while on the islet transplantation waiting list.

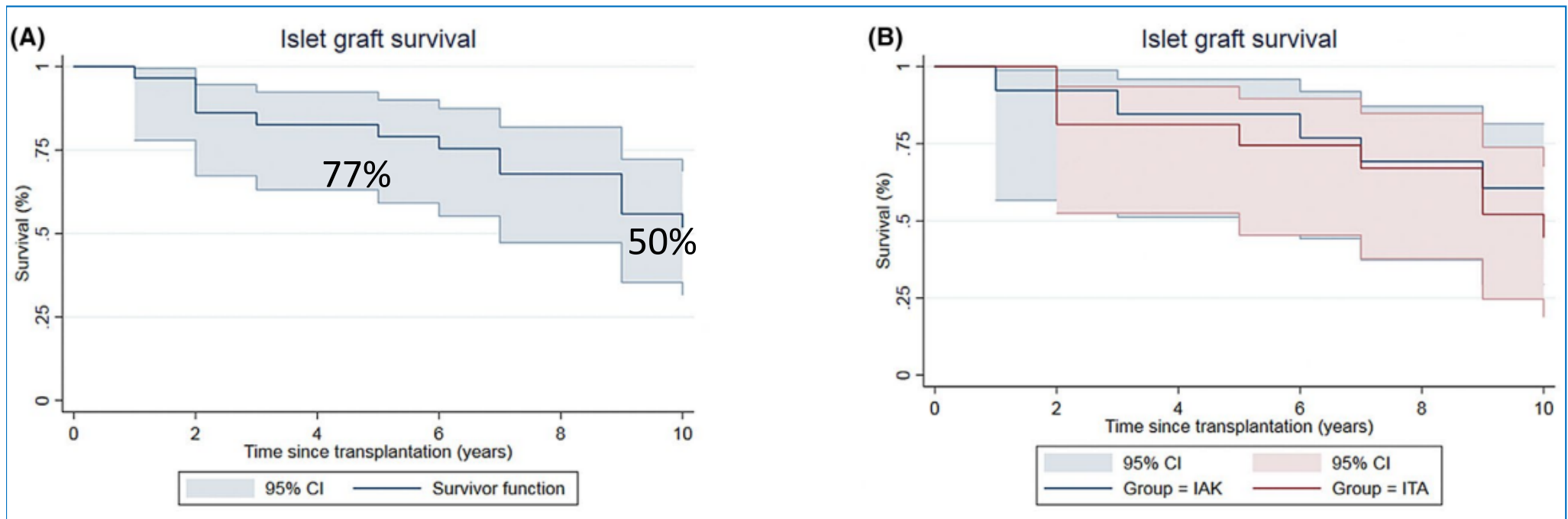
Table 3: Serious adverse events



1 patient décédé d' hypoglycémie sévère dans le groupe insuline

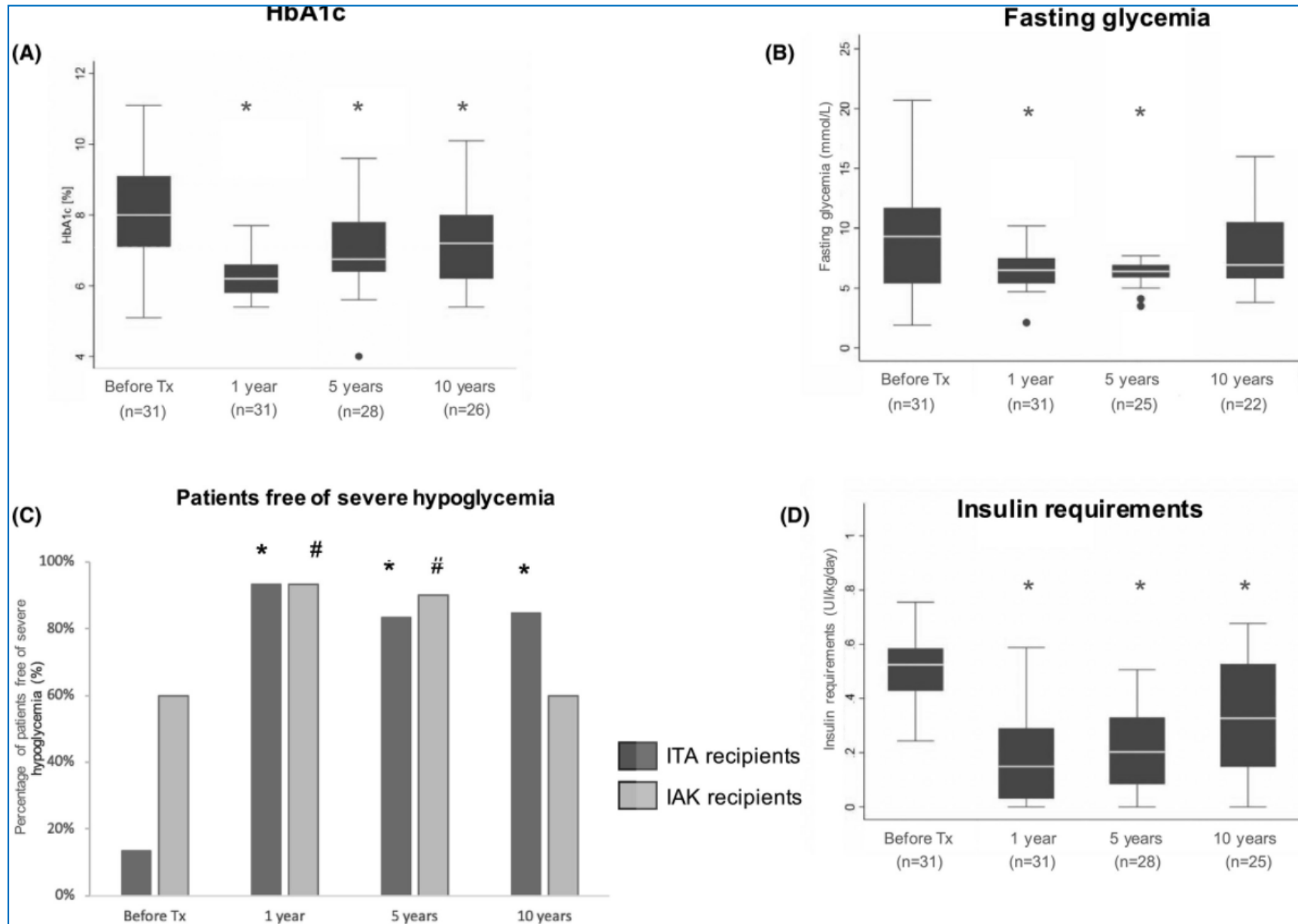
Evaluation de l'efficacité à 10 ans de la greffe d'îlots pancréatiques

- Groupe GRAGIL: Septembre 2003 à avril 2010
- 44 DT1 inclus: 24 ITA et 20 IAK
- 6 décès: mélanome (n=1), K pancréas (n=1) AVC (n=2), IDM (n=1), mort subite (n=1),



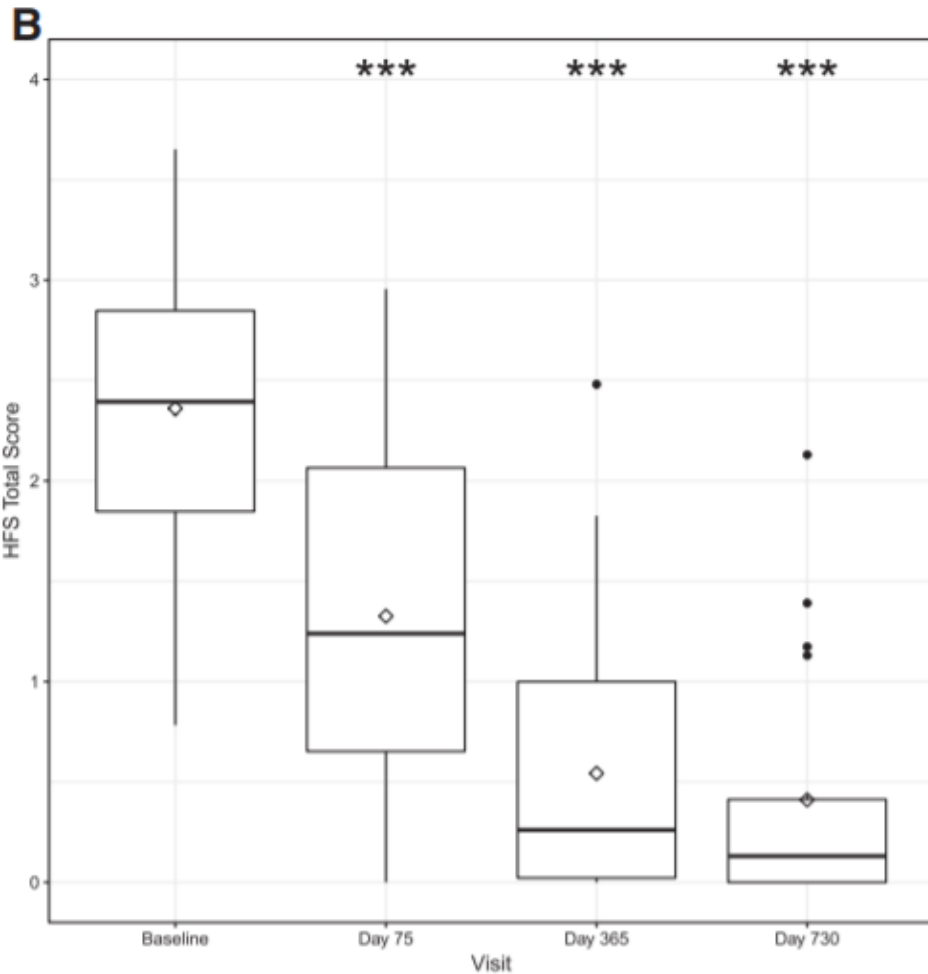
Survie du greffon: C peptide > 0,5ng/ml

Résultats métaboliques

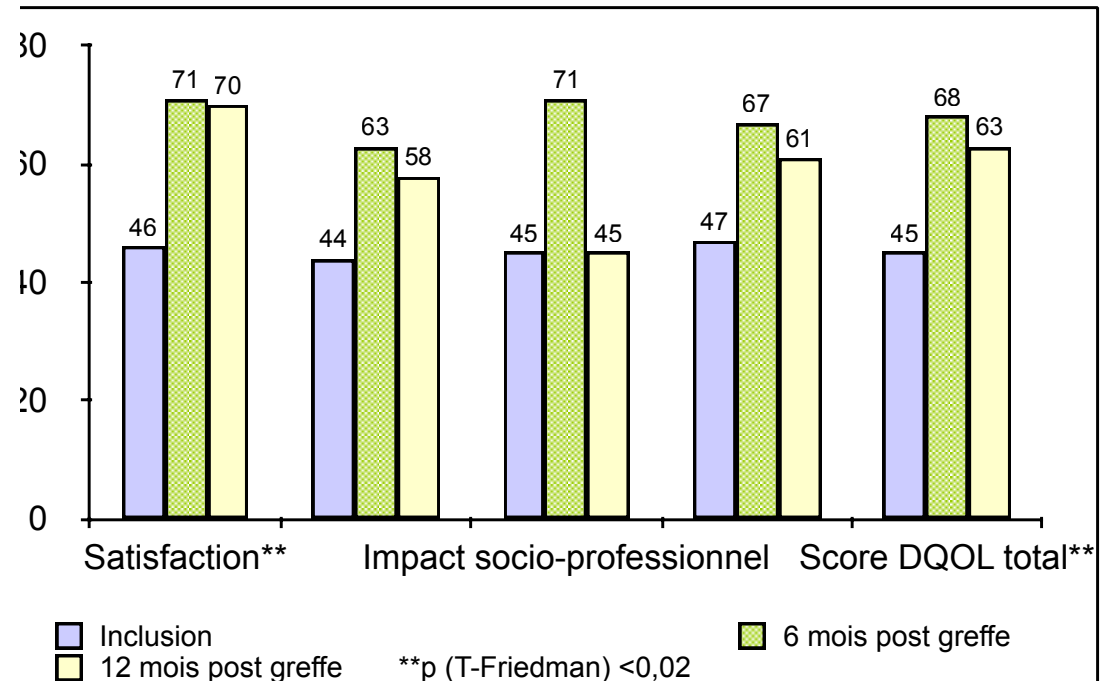


Une amélioration de la qualité de vie malgré la reprise du traitement insulinaire

IMPACT DES HYPOGLYCEMIES



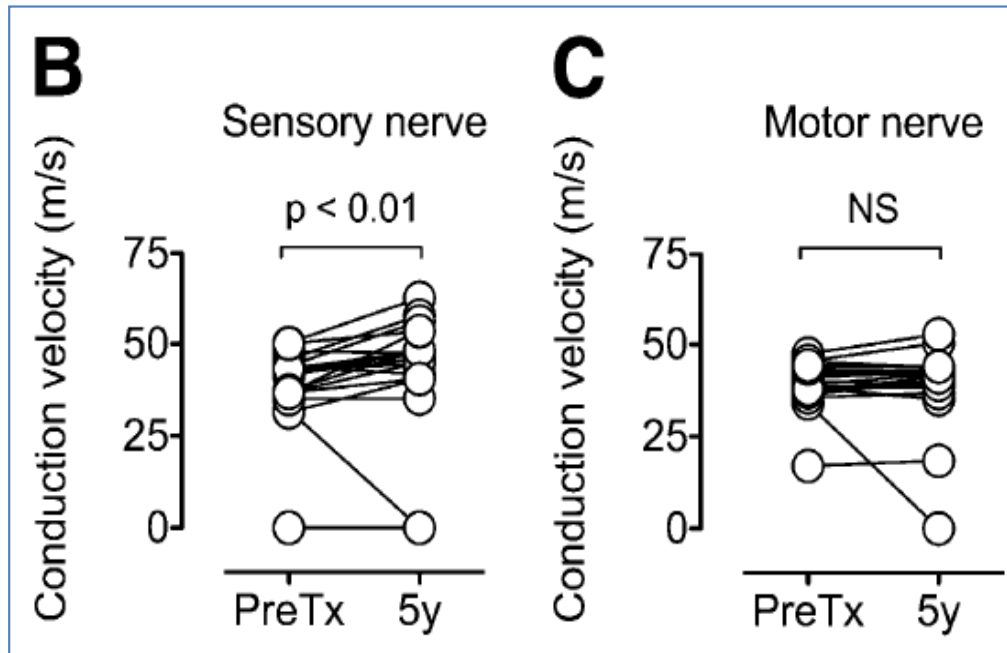
Foster ED et al, Diabetes Care, 2018



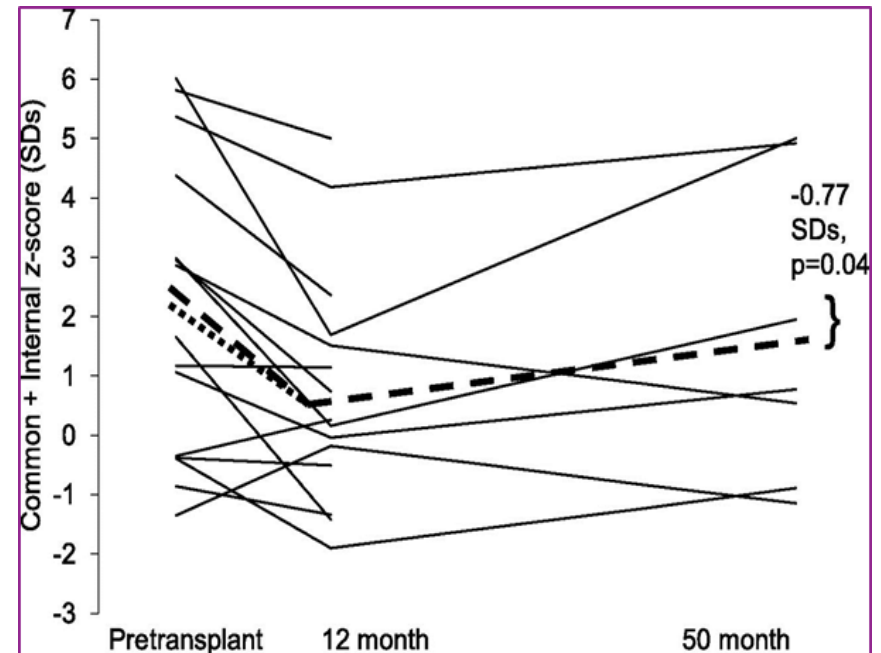
Benhamou PY et al, Diabetic Med, 2009

Effet de la greffe sur les complications dégénératives

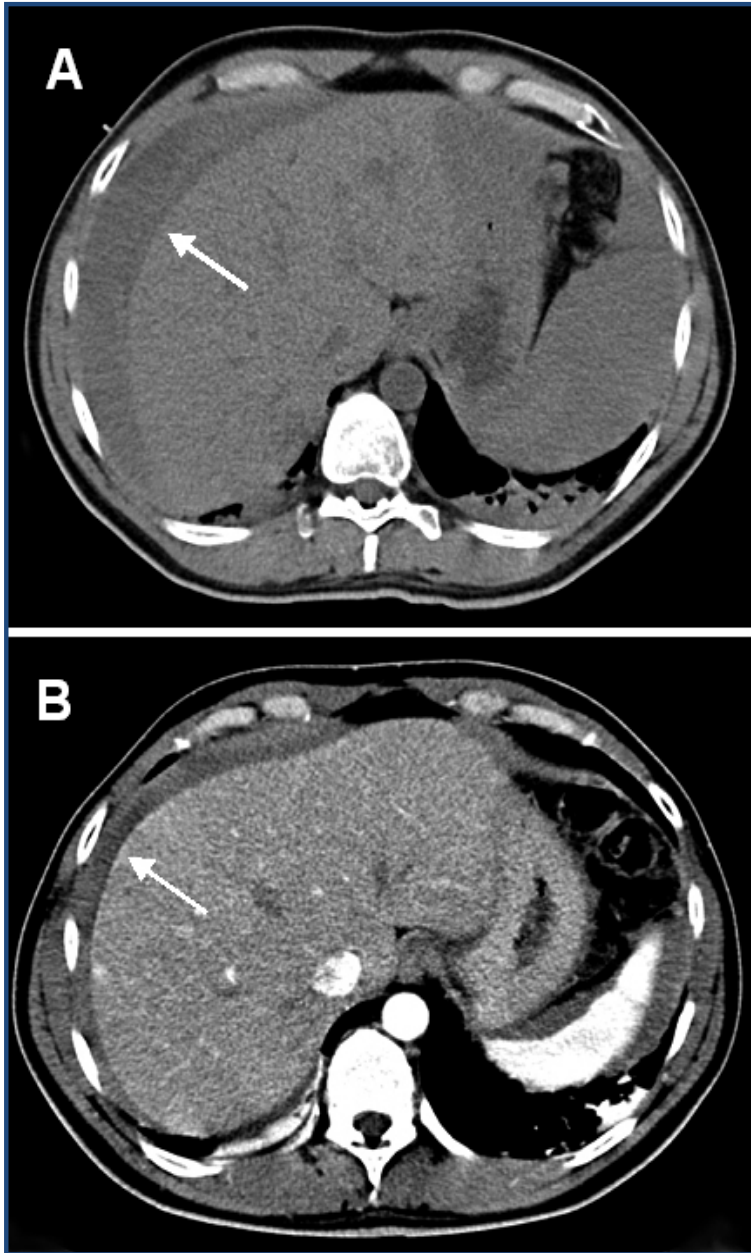
Neuropathie périphérique



Epaisseur intima media carotidienne



Une morbidité faible mais non nulle de la procédure de greffe d'îlots



- Hémorragie au point de ponction: 6 à 10 %
- Thrombose porte : 2 %
- Bonne expertise RX
- Protocole d'héparinothérapie mieux défini
- Colle biologique le long du trajet percutané

Protection rénale de la greffe d'îlots malgré le traitement immunosuppresseur

Etude	n	type de greffe	Durée	Évolution rénale DFG ml/min
Senior PA et al, Am J Transplant, 2007	41	ITA	4 ans	- 0,4 ml/ min/mois
Lablanche S et al, Diabetes Care 2015	44	ITA -IAK	5 ans	Stable
Caiazza R et al Trans plantation , 2015	53	ITA-IAK	5 ans	Stable
Peixoto E et al Diabetes Care , 2016	12	ITA	10 ans	Stable
Vantyghem MC et al Diabetes Care, 2020	33	ITA-IAK	10 ans	Stable
Lablanche S et al Am J Transplant 2021	44	ITA-IAK	10 ans	Stable



Collaborative Islet Transplant Registry

Tenth Annual Report

Les effets secondaires en lien avec l'immunosuppression



- **Troubles digestifs:** diarrhée, anorexie
- **Troubles hématologiques:** leucopénie, anémie
- Aftoses, oedème
- **Infection:** CMV, herpes
- **Néoplasmes:**
 - 51 néoplasmes chez 34/1086 receveurs
 - 73 % possiblement en lien avec l'IS, et 6 % secondaire à l'IS
 - 35 tumeurs cutanées
 - 2 lymphomes

Diabète secondaire

Mucoviscidose

- **Allogreffe d'îlots**
- Greffe combinée poumon îlots
- Insuffisance respiratoire terminale avec diabète déséquilibré

Post pancréatectomie

- **Auto greffe d'îlots**
- Tumeur bénigne du pancréas
- Pancréatite chronique sévère ou idiopathique

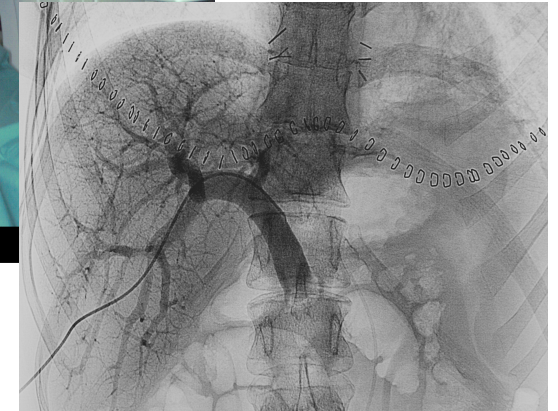
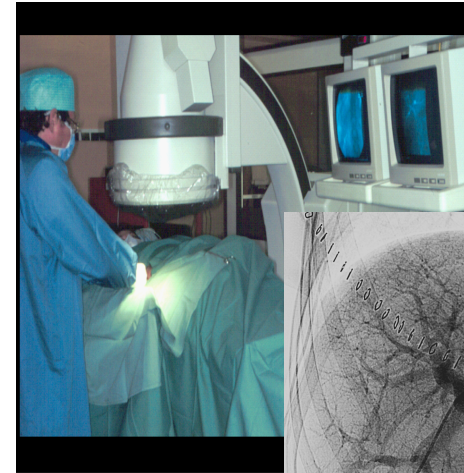
Greffe poumon îlots



↑
Prélèvement
du bloc bi
pulmonaire et
pancréas du
même donneur
↓



Greffe pulmonaire Extubation

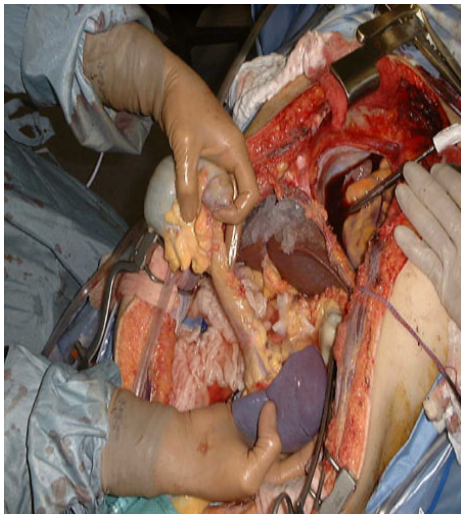


transplantation des îlots

10 jours



Diminution des corticoïdes



→
Isolement
des îlots et
culture

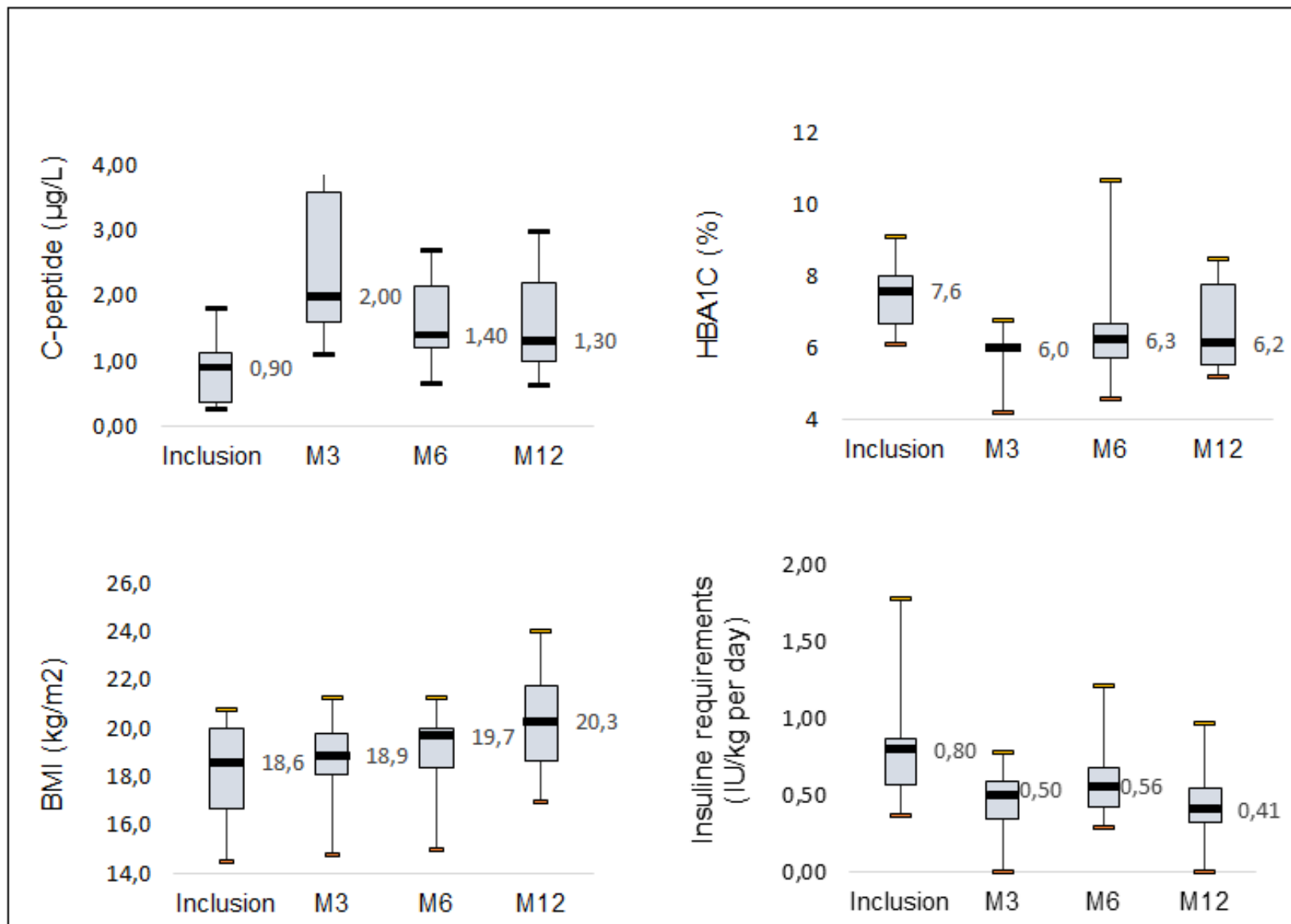


→
> 100 000
îlots



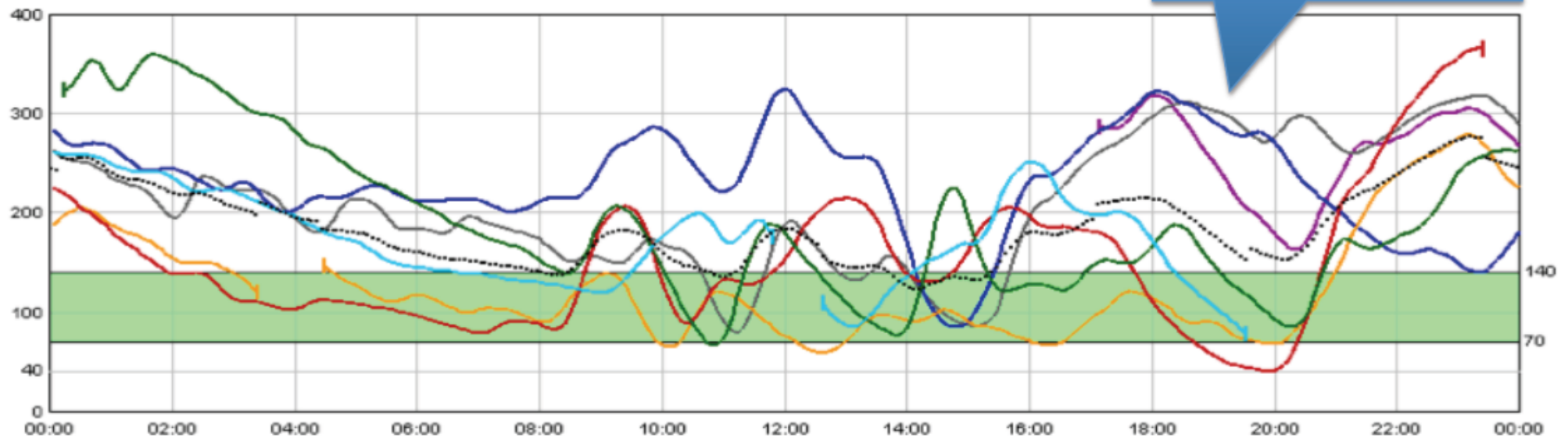
Immuno suppression: Steroids, Basiliximab, Tacrolimus, MMF

Evolution des paramètres métaboliques après greffe îlots poumon

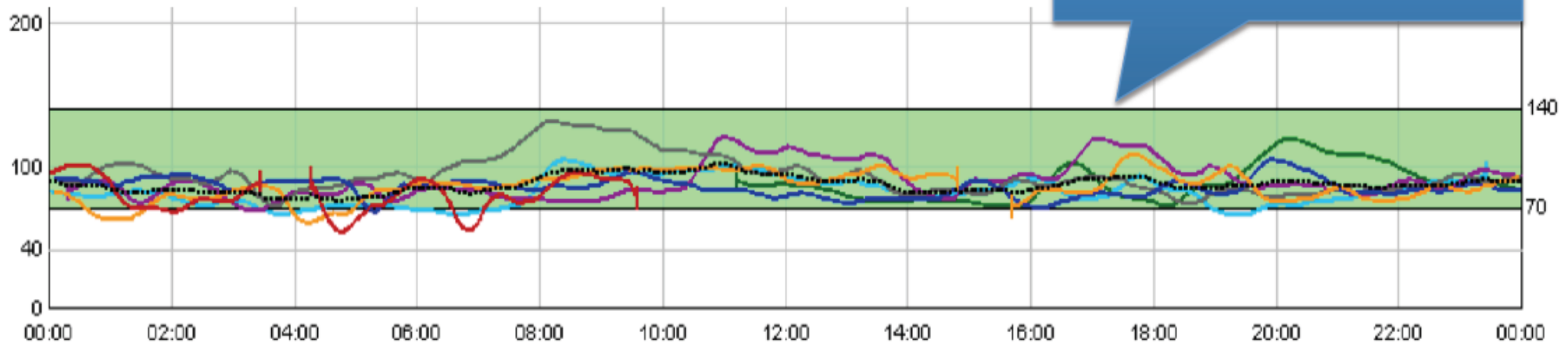


Continuous glucose monitoring

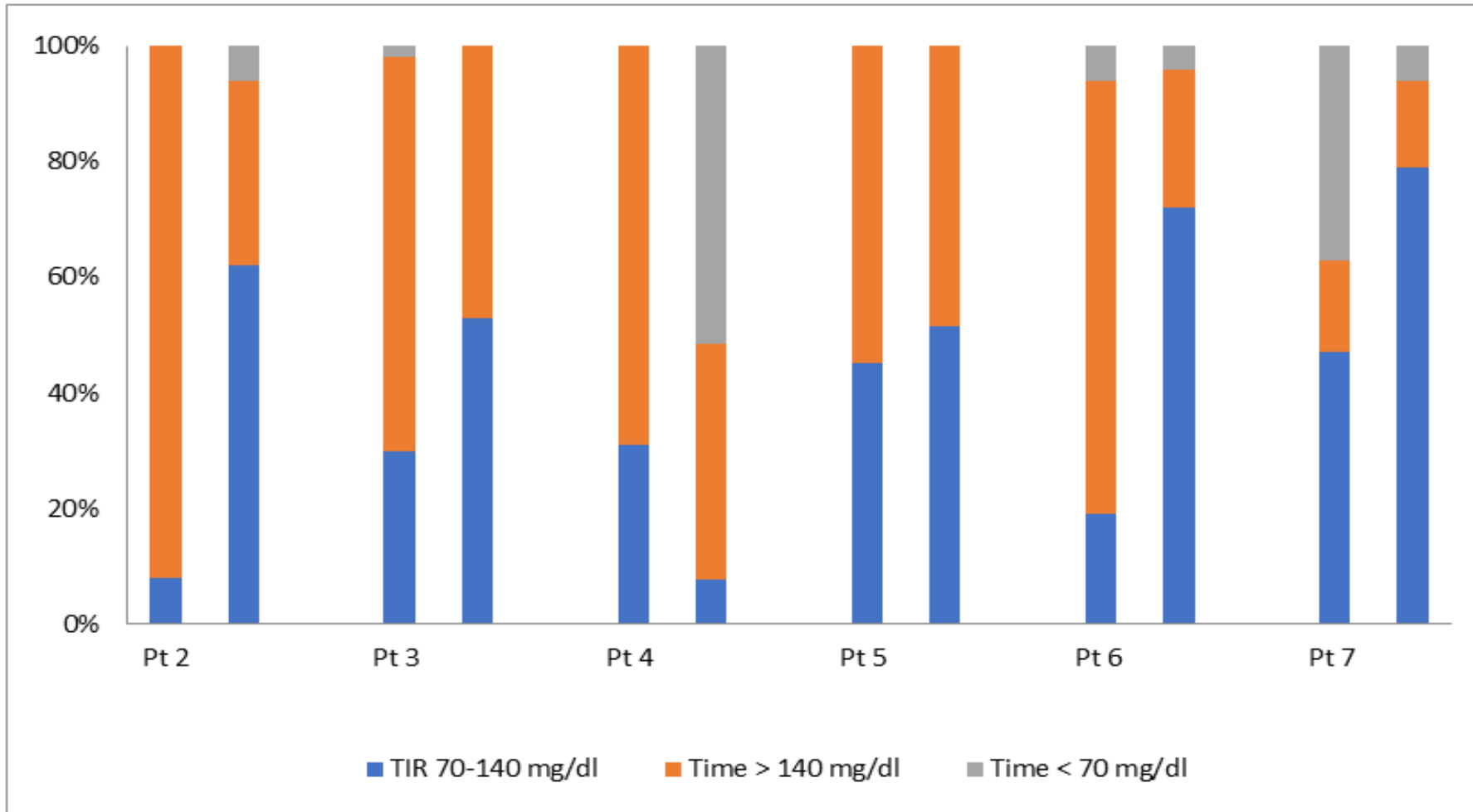
Before transplantation



6 months after transplantation

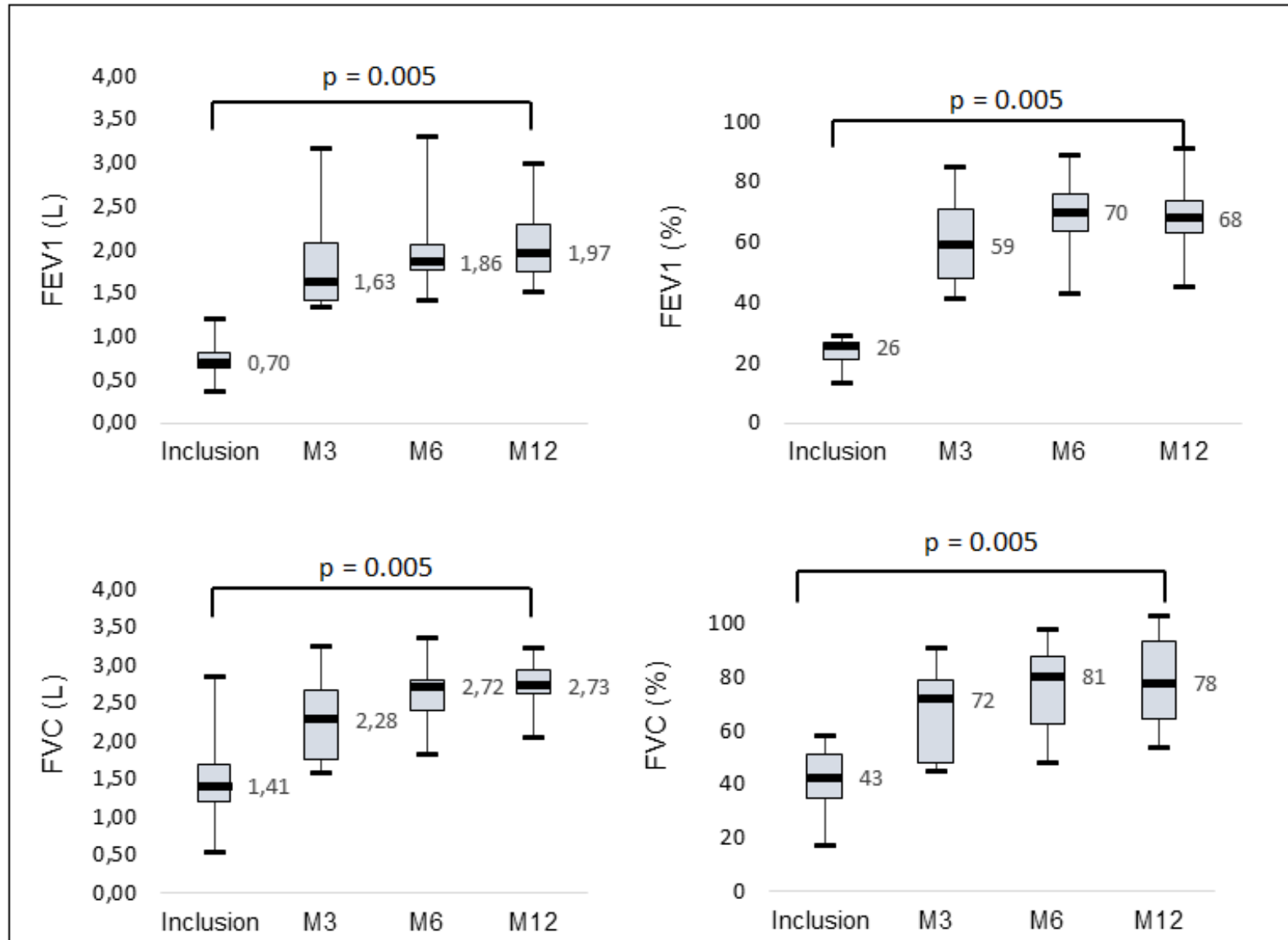


Mesure continue du glucose après greffe poumon îlots (n=6)

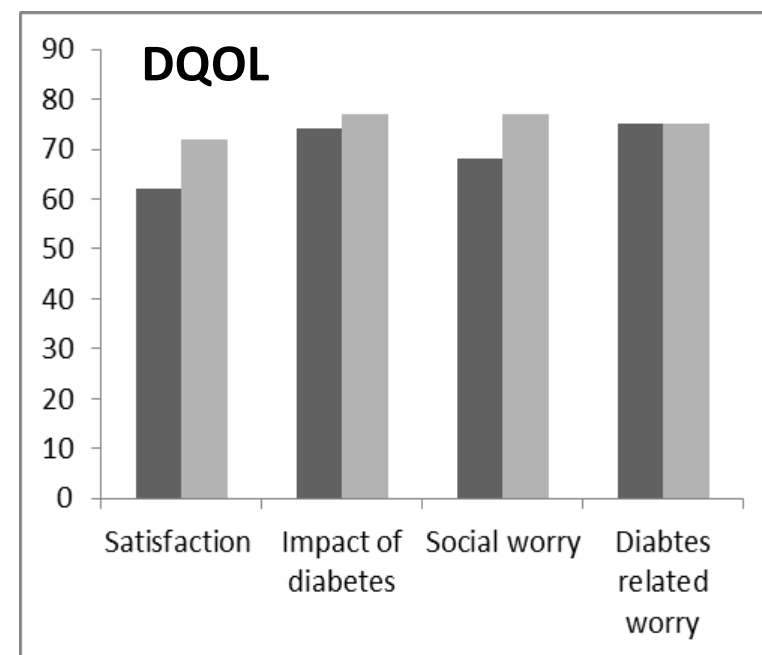
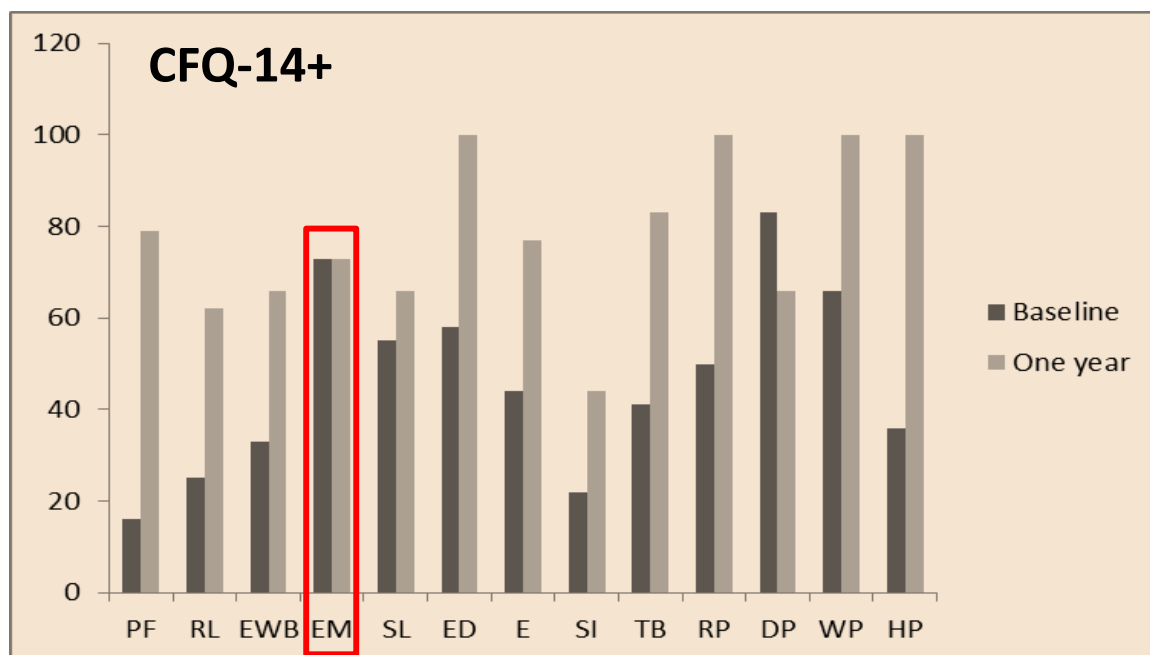


Glucose variability	TO	One year
CV (%)	39 ± 12	35 ± 7
MAGE (mg/dL)	122 ± 34	83 ± 27

Evolution of de la fonction respiratoire après greffe îlots poumon

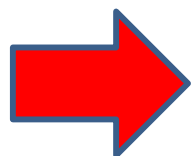


Etude de la qualité de vie



- Amélioration des composantes physiques
- Pas de modification des composantes mentales

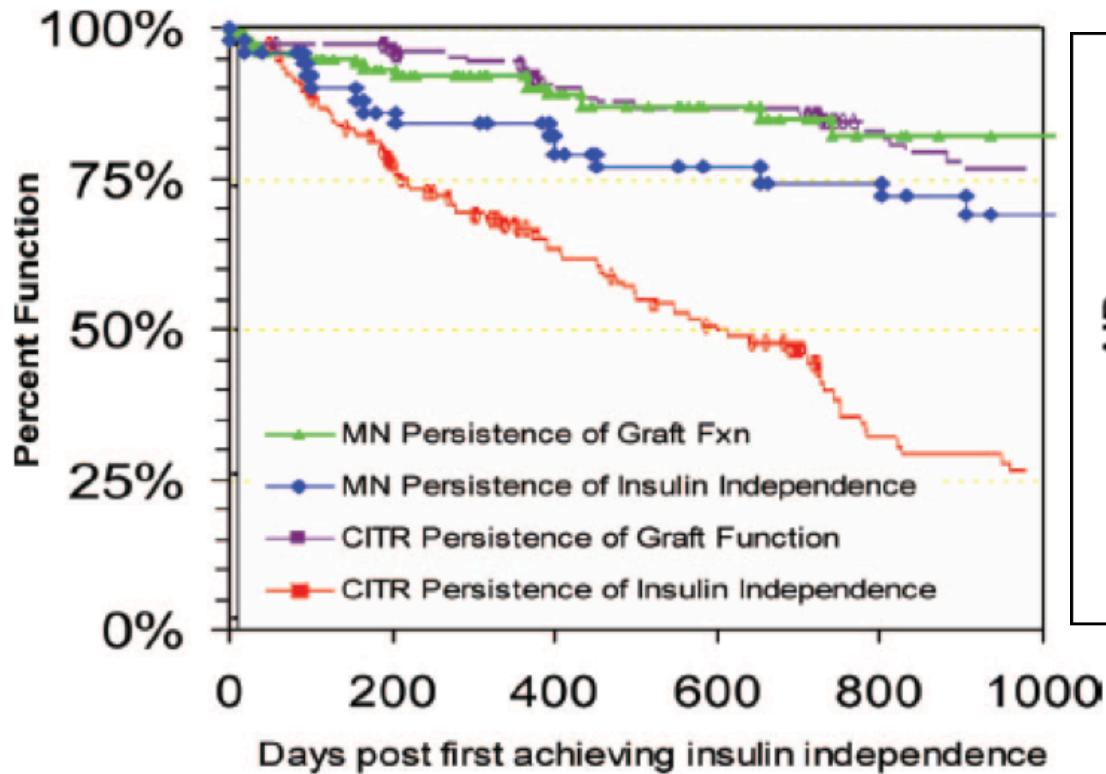
Effets secondaires



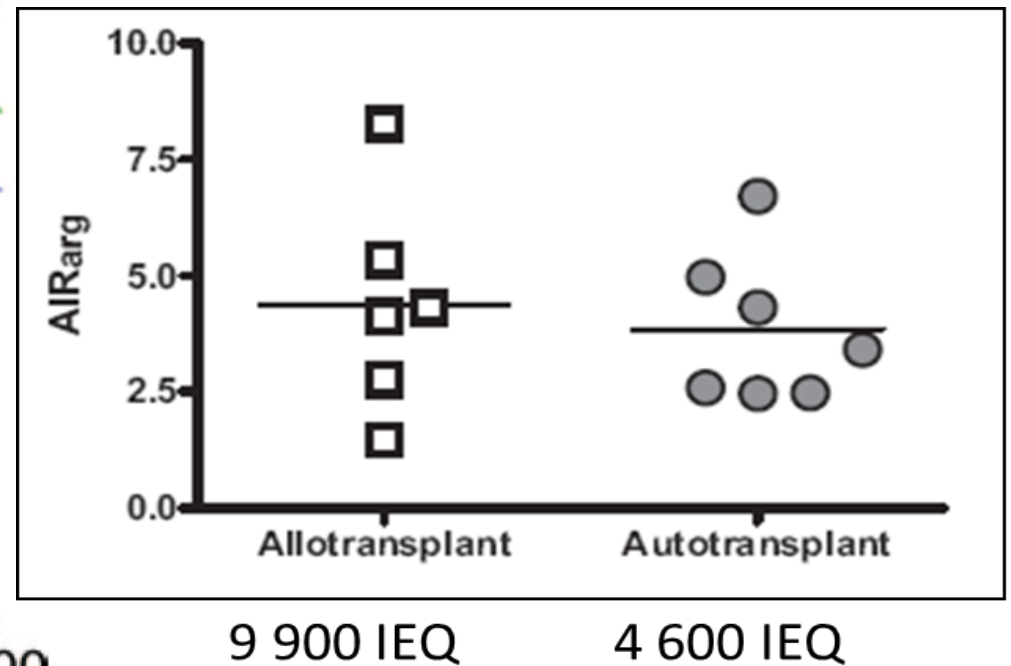
Pas de complication en lien avec l'injection intra portale des îlots

	0-1 month	1-12 months	TOTAL
Number of adverse events AE n (%)	133 (45 %)	164 (55%)	296 (100%)
Number of non-serious adverse AE n (%)	97 (33%)	132 (44%)	229 (77%)
Number of serious AE, n (%)	39 (14%)	28 (9%)	67 (23%)
Infections and infestations (n)	9	9	18
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (n)	8	4	12
Vascular disorders (n)	9	0	9
Gastrointestinal disorders (n)	1	4	5
Immune system disorders (n)	1	3	4
Renal and urinary disorders (n)	2	2	4
Cardiac disorders n (%)	3	0	3
Others (general , nervous nutrition disorders...	6	6	11

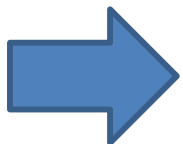
Diabète secondaire post pancréatectomie



Sutherland DER, Transplantation, 2014



Bellin MD, Transplantation, 2011



Une meilleure efficacité de l'auto greffe d'îlots avec moins d'îlots

Les indications de la greffe d'îlots

- **Allogreffe d'îlots**

- Diabétique de type 1

- à grande variabilité glycémique et hypoglycémies sévères

- Insuffisant rénal avec coronaropathie avancée

- Greffe îlots après greffe rénale

- Greffe simultanée îlots –rein

- Diabète secondaire à la mucoviscidose

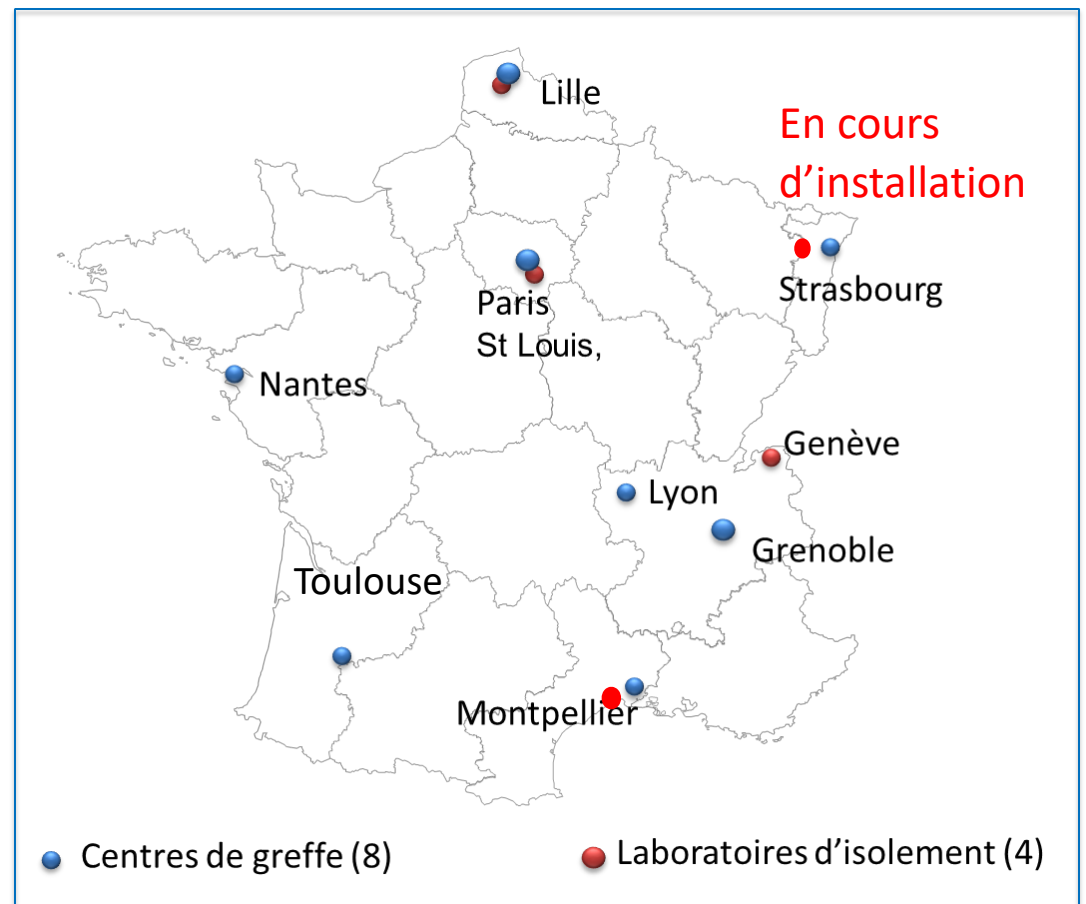
- Greffe simultanée îlots-poumon

- **Autogreffe**

- Diabète secondaire post pancréatectomie pour tumeur bénigne du pancréas

Greffe d'îlots pancréatiques pour le traitement du DT1 à grande variabilité et/ou greffé du r

- JO: 18 Juillet 2020: passage de la greffe d'îlots en soin courant
- 30 mars 2021: GHS 8940
- JO : 8 mai 2021: dépôt dossier ARS pour centre greffeur îlots
- Centre greffeurs d'îlots et unités de production d' îlots





Laboratoire d'isolement d'îlots

Genève: T Berney, D Bosco, A Andreas

Lille: J Kerr-Conte, F Pattou

Strasbourg: K Bouzakri, M Pinget

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Service de diabétologie

M Munch, L Rakotoarisoa, A Graff (IDE coordinatrice greffe îlots)

F Fall Mostaine, L Bounyar, L Amoura , A Oussa

Service de transplantation hépatique

P Bachelier, F Faitot, C Besch

Service de radiologie interventionnelle

M Greget, I Enescu

Service de néphrologie

S Ohlmann, F Heibel

Service d'anesthésie réanimation

J Potecher, G Mahodau

Coordinatrices de prélèvement et de transplantation

