



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

Transplantation d'îlots pancréatiques

Validé par le Collège le 16 juillet 2020

Descriptif de la publication

Titre	Transplantation d'îlots pancréatiques
Méthode de travail	Evaluation d'une technologie de santé
Objectif(s)	Évaluation de la sécurité, de l'efficacité et des conditions de réalisation de l'acte de transplantation d'îlots pancréatiques dans plusieurs indications en vue de son inscription à la classification commune des actes médicaux (CCAM)
Cibles concernées	Cf. chapitre 2.4.1
Demandeur	Conseil National Professionnel d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Alicia AMIGOU, chef de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjointe au chef de service : Nadia ZEGHARI-SQUALLI) Secrétariat : Louise TUIL, assistante, SEAP
Recherche documentaire	Réalisée par Marie GEORGET et Marina RENNESSON, documentalistes, avec l'aide de Juliette CHAZARENG, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs	Alicia AMIGOU, chef de projet SEAP, sous la responsabilité de Nadia ZEGHARI-SQUALLI, adjointe au chef de service, SEAP
Conflits d'intérêts	Néant
Validation	Version du 16 juillet 2020
Actualisation	
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information

5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – juillet 2020 – ISBN : 978-2-11-155640-9

Sommaire

Résumé	6
Introduction	10
1. Présentation du thème	11
1.1. Contexte médical et scientifique	11
1.1.1. Les différents types de diabète	11
1.1.2. Le diabète de type 1 instable	11
1.1.3. Le diabète secondaire	12
1.1.3.1. Survenant après une pancréatectomie	12
1.1.3.2. Induit par des maladies du pancréas exocrine	13
1.1.4. Données épidémiologiques	13
1.1.4.1. Prévalence du diabète de type 1 en France	13
1.1.4.2. Prévalence du diabète de type 3c	13
1.1.5. Complications liées au diabète	14
1.1.5.1. Complications liées au diabète de type 1	14
1.1.5.2. Complications liées au diabète secondaire	15
1.1.6. Facteurs de risque des hypoglycémies sévères	16
1.1.7. Stratégie de prise en charge des patients diabétiques de type 1 instable	16
1.1.8. Projets de recherche en cours	17
1.2. Technique à évaluer : la transplantation d'îlots pancréatiques	17
1.2.1. Description	17
1.2.1.1. Préparation d'îlots de Langerhans humains purifiés	17
1.2.1.2. Implantation des îlots	19
1.2.1.3. Autogreffe	19
1.2.2. Critères d'évaluation du résultat de la TIL	20
1.2.3. Traitement associé pour la TIL par allogreffe : l'immunosuppression	20
1.2.4. Bénéfice espéré de la TIL	21
1.2.5. Principales complications de la TIL	21
1.3. Contexte institutionnel et organisationnel	22
1.4. Données de pratique française	22
2. Méthode d'évaluation	24
2.1. Recherche documentaire, sélection et analyse	24
2.1.1. Bases automatisées de données bibliographiques	24

2.1.1.1.	Liste des bases interrogées	24
2.1.1.2.	Stratégie d'interrogation des bases et résultats	24
2.1.2.	Sites Internet	24
2.2.	Questions d'évaluation et critères d'évaluation	25
2.2.1.	Champ d'évaluation	25
2.2.2.	Critères de sélection de la littérature	25
2.2.3.	Sélection des documents identifiés	28
2.2.4.	Résumé	29
2.3.	Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée	31
2.4.	Recueil du point de vue des professionnels	31
2.4.1.	Organismes professionnels consultés	31
2.4.2.	Modalité de consultation	31
3.	Résultats de l'analyse de la littérature	33
3.1.	Allogreffe	33
3.1.1.	Analyse du rapport d'évaluation technologique de l'INESSS	33
3.1.1.1.	Présentation	33
3.1.1.2.	Qualité méthodologique	33
3.1.1.3.	Synthèse des données analysées dans le rapport de l'INESSS	33
3.1.1.4.	Données de qualité de vie	48
3.1.1.5.	Synthèse des résultats et conclusions des auteurs du rapport	49
3.1.2.	Mise à jour du rapport de l'INESSS	50
3.1.2.1.	Présentation de l'étude sélectionnée et analyse critique	50
3.1.2.2.	Résultats d'efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique	51
3.1.2.3.	Innocuité de la TIL	52
3.1.3.	Données du 10 ^{ème} rapport annuel du CITR (registre)	57
3.1.4.	Place de la TIL par allogreffe dans la stratégie de prise en charge	60
3.1.4.1.	Qualité méthodologique des recommandations	61
3.1.4.2.	Indications et place de l'allogreffe d'îlots pancréatiques dans la stratégie de prise en charge	61
3.2.	Autogreffe	64
3.2.1.	Analyse des méta-analyses	64
3.2.1.1.	Présentation	64
3.2.1.2.	Qualité méthodologique	64
3.2.1.3.	Résultats et conclusion des auteurs	65
3.2.2.	Données du CITR	70
3.2.3.	Place de la TIL par autogreffe dans la stratégie de prise en charge	71

3.2.3.1.	Qualité méthodologique	72
3.2.3.2.	Indications et place de l'autogreffe d'îlots pancréatiques dans la stratégie de prise en charge des patients avec indication de pancréatectomie totale ou étendue	72
4.	Synthèse du point de vue des parties prenantes	74
4.1.	Synthèse des réponses	74
4.1.1.	Réponses des organismes professionnels et de l'ABM	74
4.1.2.	Réponses des associations de patients	86
5.	Synthèse et conclusion	89
5.1.	TIL par allogreffe	89
5.1.1.	Efficacité et sécurité de la TIL par allogreffe chez les patients non urémiques	89
5.1.2.	Efficacité et sécurité de la TIL par allogreffe chez les patients urémiques	90
5.1.3.	Efficacité et sécurité de la TIL par allogreffe dans une population mixte (urémique et non urémique)	91
5.1.4.	Comparaison entre la TIL et la TILaR (patients non urémiques vs urémiques)	92
5.1.5.	Indications et place de l'allogreffe d'îlots pancréatiques dans la stratégie de prise en charge	93
5.2.	TIL par autogreffe	93
5.2.1.	Efficacité et sécurité de la TIL par autogreffe	94
5.2.2.	Indications et place de l'autogreffe d'îlots pancréatiques dans la stratégie de prise en charge	95
5.3.	Aspects organisationnels	95
5.4.	Conclusion et perspectives	98
	Table des annexes	101
	Références bibliographiques	190
	Abréviations et acronymes	193

Résumé

Objectif

L'objectif de ce travail était d'évaluer la sécurité, l'efficacité et les conditions de réalisation de l'acte de transplantation d'îlots pancréatiques (ou de Langerhans) (TIL) dans plusieurs indications :

- patients présentant un diabète insulino-prive (diabète de type 1) chroniquement instable avec fonction rénale conservée (allogreffe) ;
- patients présentant un diabète insulino-prive et une insuffisance rénale (le plus souvent en raison d'une néphropathie diabétique) avec indication de transplantation rénale, la TIL pouvant être simultanée ou différée (allogreffe) ;
- patients présentant un diabète insulino-prive avec greffon rénal fonctionnel et présentant un taux d'HbA1c $\geq 7\%$ ou des hypoglycémies sévères (allogreffe) ;
- patients présentant un risque de diabète insulino-pénique ou insulino-prive à la suite d'une chirurgie pancréatique étendue ou totale ou à la suite d'un traumatisme pancréatique entraînant une dévascularisation étendue ou totale du pancréas (autogreffe).

Ce travail a été mené en vue de l'inscription de la TIL à la classification commune des actes médicaux (CCAM) et sa prise en charge par le système national d'assurance maladie en France.

Méthode

L'élaboration de ce rapport a suivi une méthode rapide d'évaluation qui a consisté en :

- Une analyse de la littérature scientifique :
 - pour l'indication de la TIL par allogreffe, une analyse et une mise à jour du rapport de l'INESSS publié en 2018 (qui consiste en une revue systématique de la littérature publiée entre 2000 et 2018) a été réalisée ;
 - pour l'indication de la TIL par autogreffe, une analyse critique de la littérature synthétique publiée avant mars 2020 (sans limite de début de recherche) identifiée par une recherche systématique a été réalisée ;
- Le recueil du point de vue des parties prenantes, notamment sur les aspects organisationnels :
 - organismes professionnels : CNP d'endocrinologie, diabétologie et nutrition (CNPEDN), Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation (SFNDT), CNP de chirurgie viscérale et digestive (CNPCVD), CNP d'anesthésie-réanimation et de médecine péri-opératoire (CNP-ARMPO), CNP de vigilance et thérapeutique transfusionnelles, tissulaires et cellulaires (CNP V3TC), CNP de radiologie et d'imagerie médicale (G4) ;
 - Agence de la biomédecine (ABM) ;
 - associations de patients : Fédération française des diabétiques, France rein.

Conclusion

Sur la base de l'ensemble des données disponibles (littérature de faible niveau de preuves, recommandations professionnelles en faveur de la technique et position favorable des parties prenantes), la HAS considérant le risque lié aux hypoglycémies sévères non ressenties, le besoin pour ces patients diabétiques de bénéficier d'un meilleur contrôle glycémique et le caractère particulièrement

instable du diabète secondaire à une pancréatectomie totale, estime que la transplantation d'îlots pancréatiques (ou de Langerhans) (TIL) constitue une modalité thérapeutique dans les indications suivantes :

- patients présentant un diabète insulino-prive (diabète de type 1) chroniquement instable avec fonction rénale conservée (allogreffe) ;
- patients présentant un diabète insulino-prive et une insuffisance rénale (le plus souvent en raison d'une néphropathie diabétique) avec indication de transplantation rénale, la TIL pouvant être simultanée ou différée (allogreffe) ;
- patients présentant un diabète insulino-prive avec greffon rénal fonctionnel et présentant un taux d'HbA1c $\geq 7\%$ ou des hypoglycémies sévères (allogreffe) ;
- patients présentant un risque de diabète insulino-pénique ou insulino-prive à la suite d'une chirurgie pancréatique étendue ou totale ou à la suite d'un traumatisme pancréatique entraînant une dévascularisation étendue ou totale du pancréas (autogreffe).

En matière de place dans stratégie de prise en charge, compte tenu de l'ensemble des données et des positions recueillies, la HAS considère que :

- la TIL par allogreffe chez les patients non urémiques reste un dernier recours thérapeutique, elle fait partie de l'arsenal thérapeutique après échec d'une prise en charge optimale du diabète ;
- la TIL par allogreffe fait partie de l'arsenal thérapeutique pour les patients urémiques, une indication supplémentaire de la TIL est possible, l'allogreffe d'îlots après échec du greffon pancréatique après une double greffe rein-pancréas ;
- la TIL par autogreffe est réservée à des cas sélectionnés (enfants, patients jeunes, pancréatite chronique non alcoolique, fonction endocrine préservée, ...).

La HAS précise que la TIL doit être réalisée selon les préconisations suivantes :

- le prélèvement de pancréas doit être effectué par un chirurgien selon les recommandations techniques de prélèvement d'organes et de tissus de l'ABM, puis acheminé au centre d'isolement des îlots selon les préconisations du guide de conditionnement des organes et des échantillons biologiques de l'ABM ;
- la préparation des îlots doit être réalisée selon la procédure et avec le plateau technique décrits dans le rapport d'évaluation technologique, au sein d'une unité de thérapie cellulaire autorisée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) au sein d'établissement de santé et conformément à la réglementation en vigueur ;
- l'équipe d'isolement des îlots doit être constituée d'au minimum un ingénieur et deux techniciens ;
- la quantité d'îlots greffés, pour obtenir une réponse optimale, doit être supérieure à 10,000 IEQ/kg de poids de receveur (provenant de deux, voire trois donneurs), avec un minimum de 200 000 IEQ ou 3500 IEQ/kg de poids de receveur à chaque greffe ;
- le transport des îlots depuis le centre d'isolement vers le centre de greffe doit être réalisé dans des milieux de culture adaptés (milieu de transplantation (CMRL-1066) supplémenté en albumine humaine (20 %) et en héparine (35 unités/kg de poids corporel du receveur) et conditionnés dans un triple emballage agréé (poche perméable au gaz), à 24° C (avec contrôle continu de la température) dans un délai de 6 h à 8 h ;

- la sélection, la préparation, la greffe et le suivi des patients doivent être assurés par une équipe pluriprofessionnelle formée spécifiquement à la TIL comprenant au minimum :
 - un diabétologue ;
 - un médecin spécialiste de la transplantation (ou un diabétologue formé à la gestion de l'immunosuppression) ;
 - un chirurgien et/ou un radiologue interventionnel ;
 - une astreinte 24h/24 par les équipes de diabétologie et de transplantation ; un anesthésiste-réanimateur pour la gestion peropératoire et la surveillance postopératoire (12-24 h) en unité de soins continus de chirurgie ;
 - et les collaborateurs paramédicaux (infirmier(ère) diplômé(e) d'État (IDE) de pratique avancée, infirmier(ère) de bloc opératoire diplômé(e) d'État (IBODE), infirmier(ère) anesthésiste diplômé(e) d'État (IADE), manipulateur-trice, coordinateur-trice) ;
 - un anatomopathologiste pour affirmer rapidement la bénignité de la lésion réséquée lors d'une TIL par autogreffe ;
- le plateau technique doit être constitué, selon la voie d'abord :
 - d'une salle de radiologie interventionnelle complète (échographie, salle d'angiographie, scopie, prise de pression portale) pour la voie d'abord transhépatique ;
 - d'un bloc opératoire de chirurgie viscérale pour la voie mini-laparotomique ou d'une salle hybride ;
 - et comporter un accès au scanner 24h/24h en cas de complication postopératoire de type hémorragie ;
- selon la voie d'abord, l'opérateur qualifié est : soit i) un radiologue formé à la radiologie interventionnelle digestive et rompu aux techniques de ponction échoguidée des branches portales et de cathétérisme vasculaire (idéalement habitué aux techniques d'embolisation portale similaires dans leur approche) mais avec monitoring de la pression portale ; soit ii) un chirurgien viscéral formé et spécialisé dans le domaine de la TIL.

La HAS souligne par ailleurs la nécessité sur le plan organisationnel :

- de mettre en place un suivi du compagnonnage avec une traçabilité et le suivi des résultats par la technique du CUSUM mise en place par l'Agence de la biomédecine, par le biais des données CRISTAL qu'il convient de rendre obligatoire ;
- de disposer d'une convention avec un centre d'isolement d'îlots agréé par l'ANSM et susceptible d'assurer l'isolement et l'acheminement des îlots. Ce centre pourra être situé dans le même établissement ou dans un autre établissement ;
- de disposer, pour l'allogreffe, d'une convention avec l'ABM pour l'inscription sur la liste nationale d'attente des receveurs (CRISTAL), la gestion des organes qui leur seront proposés, le suivi des résultats des TIL ;
- de la mise en place d'une organisation structurée et vue avec les ARS entre chirurgiens hépatiques et urologues au niveau régional, appuyée par une convention avec l'Agence de la biomédecine.

La Haute Autorité de santé préconise que le choix entre les différentes modalités de traitement repose sur une décision médicale partagée entre les professionnels de santé et le patient. Cette décision doit se fonder sur une information claire et loyale des patients sur l'ensemble des modalités de

traitement disponibles en tenant compte des incertitudes relatives aux données d'efficacité et de sécurité de la TIL, notamment sur le long terme.

La Haute Autorité de santé recommande par ailleurs la réévaluation dans 5 ans de l'efficacité et de la sécurité de la TIL au regard des avancées thérapeutiques potentielles, telles que les traitements par système de délivrance d'insuline semi-automatisé, et en fonction des avancées scientifiques en matière de préparation des îlots de Langherans.

Introduction

La transplantation d'îlots de Langerhans (TIL) constitue, avec la transplantation de pancréas (organe entier), une des deux options thérapeutiques de remplacement des cellules bêta pancréatiques productrices d'insuline chez les patients atteints de diabète de type 1 (DT1). Le choix de l'une ou l'autre des deux options est fonction des caractéristiques cliniques et des préférences du patient.

Le Conseil National Professionnel d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition (CNPEDN) a saisi la HAS en juin 2018 en vue d'évaluer « la transplantation d'îlots pancréatiques ».

L'objectif de la demande est d'évaluer la sécurité, l'efficacité et les conditions de réalisation de l'acte de transplantation d'îlots pancréatiques dans plusieurs indications en vue de son inscription à la classification commune des actes médicaux (CCAM) :

- patients présentant un diabète insulino-prive (diabète de type 1) chroniquement instable avec fonction rénale conservée (allogreffe) ;
- patients présentant un diabète insulino-prive et une insuffisance rénale (le plus souvent en raison d'une néphropathie diabétique) avec indication de transplantation rénale, la TIL pouvant être simultanée ou différée (allogreffe) ;
- patients présentant un diabète insulino-prive avec greffon rénal fonctionnel et présentant un taux d'HbA1c $\geq 7\%$ ou des hypoglycémies sévères (allogreffe) ;
- patients présentant un risque de diabète insulino-pénique ou insulino-prive à la suite d'une chirurgie pancréatique étendue ou totale ou à la suite d'un traumatisme pancréatique entraînant une dévascularisation étendue ou totale du pancréas (autogreffe).

Selon le demandeur, l'objectif principal de l'allogreffe d'îlots dans les indications considérées est la maîtrise du métabolisme du diabète (hémoglobine glyquée (HbA1c) $< 7\%$), l'éviction des hypoglycémies sévères, l'amélioration du pronostic vital et de la qualité de vie du patient. La greffe permettrait de retarder les complications du diabète. Par ailleurs, selon le demandeur, une amélioration de la survie de l'organe co-greffé (rein) serait attendue en cas de transplantation rénale et de TIL simultanée ou différée.

Selon le demandeur, l'autogreffe d'îlots permettrait de prévenir ou d'atténuer le diabète post-pancréatectomie.

Par ailleurs, selon le demandeur, la prise en charge par l'Assurance maladie de la greffe d'îlots permettrait sur le plan organisationnel :

- d'assurer une bonne logistique du prélèvement de pancréas devant être acheminé vers le laboratoire de préparation d'îlots d'une part, et du transport des îlots vers le centre de greffe d'autre part ;
- de veiller à la formation des équipes professionnelles en charge de la sélection des patients, de leur prise en charge pré- et post-greffe, et de la réalisation de la greffe proprement dite.

1. Présentation du thème

1.1. Contexte médical et scientifique

1.1.1. Les différents types de diabète

Le diabète sucré est une affection métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique liée à une déficience soit de la sécrétion, soit de l'action de l'insuline, soit des deux (1).

On différencie classiquement deux principaux types de diabète : le diabète de type 1 (DT1) (dû à la destruction des cellules bêta, conduisant généralement à une carence absolue en insuline) et le diabète de type 2 (DT2) (dû à une perte progressive de sécrétion d'insuline sur fond de résistance à l'insuline), mais il existe d'autres formes spécifiques pour ce dernier, telles que :

- le diabète sucré gestationnel (diabète diagnostiqué au deuxième ou troisième trimestre de la grossesse qui n'est pas clairement un diabète déclaré) ;
- les types spécifiques de diabète dus à d'autres causes, par exemple des syndromes de diabète monogéniques (tels que le diabète néonatal et le diabète de la maturité chez les jeunes [MODY]), les maladies du pancréas exocrine (telles que la fibrose kystique et la pancréatite) et les diabètes d'origine médicamenteuse ou chimique (comme lors de l'utilisation de glucocorticoïdes, dans le traitement du VIH / SIDA ou après une transplantation d'organe) (2).

1.1.2. Le diabète de type 1 instable

Le diabète de type 1 est lié à la destruction des cellules bêta par un mécanisme auto-immun (pour la majorité des cas) ou idiopathique conduisant habituellement à un déficit absolu en insuline (3). Cette forme auto-immune survient essentiellement chez les enfants (diabète juvénile) et les adultes (diabète auto-immun latent de l'adulte (LADA)) (4).

Une faible proportion (moins de 1 %) de patients DT1 peut développer une forme particulière de diabète, appelée diabète instable, caractérisée par une variabilité glycémique extrême, associée à des événements hypoglycémiques sévères (nécessitant l'aide d'un tiers pour le resucrage) et/ou des décompensations acidocétosiques fréquentes et imprévisibles altérant la qualité de vie du patient DT1 (5, 6). L'hypoglycémie problématique est définie par deux épisodes ou plus par an d'hypoglycémie sévère ou par un épisode associé à une hypoglycémie non ressentie, une labilité glycémique extrême, une peur majeure et un comportement inapproprié (7). Par ailleurs, les données glycémiques issues des autosurveillances ou d'une mesure continue du glucose (MCG) retrouvent une variabilité glycémique sévère (6).

Trois formes cliniques de diabètes instables sont classiquement décrites :

1. le diabète instable à tendance hyperglycémique avec décompensations acidocétosiques prédominantes ;
2. le diabète instable à tendance hypoglycémique avec hypoglycémies sévères prédominantes ;
3. le diabète instable mixte avec alternance d'hypoglycémies sévères et de décompensations acidocétosiques (5).

Le risque hypoglycémique du patient diabétique peut être apprécié par deux outils :

- le score de Clarke (cf. Annexe 31.2.2) : auto-questionnaire adressé au patient visant à évaluer son degré de perception des hypoglycémies ;

- le Gold score : échelle visuelle analogique sur laquelle le patient va positionner son ressenti ou non de ses hypoglycémies (5).

Il existe par ailleurs une multitude d'indicateurs dérivés de la mesure continue du glucose mais il y a une absence de standardisation de l'expression de ces données glycémiques. Néanmoins, la Société francophone du diabète (SFD) (consensus d'experts¹) (8) proposait en 2017 de retenir trois de ces indicateurs pour chercher à quantifier la variabilité glycémique :

- la déviation standard (SD)² ;
- le coefficient de variation (CV) ;
- l'espace interquartile (IQR 25^e-75^e percentile).

La SFD considère également que « la généralisation du recours à la MCG doit conduire à positionner le temps passé dans la cible glycémique (Time in Range [TIR]) comme un nouveau critère de jugement de l'efficacité du traitement, venant compléter l'autre standard qu'est l'HbA1c ». Pour ce critère, la SFD estime qu'un objectif de 60 % du temps dans la cible 70-180 mg/dL avec moins de 10 % de temps sous 70 mg/dL est souhaitable (8).

La variabilité glycémique répond donc à une définition purement clinique basée sur l'interrogatoire et l'analyse sémiologique des accidents métaboliques (fréquence, imprévisibilité, impact sur la qualité de vie). Les outils de pratique courante pour évaluer la variabilité glycémique sont le lecteur de glycémie capillaire, la MCG à usage personnel (type Freestyle libre), la MCG professionnelle et l'évaluation de la perception des hypoglycémies (score de Clarke et Gold score)³ (5, 6).

1.1.3. Le diabète secondaire

1.1.3.1. Survenant après une pancréatectomie

La pancréatectomie totale se traduit souvent par un diabète labile nécessitant de l'insuline avec un risque élevé d'hypoglycémie. La pancréatectomie partielle (par ex., pancréatectomie distale pour les tumeurs bénignes) peut également entraîner un diabète, mais avec un risque moindre d'hypoglycémie (9).

Selon le demandeur, cette chirurgie pancréatique étendue ou totale est le plus souvent justifiée par :

- une maladie pancréatique bénigne aiguë ou chronique (pancréatite chronique, lésions canalaire, tumeurs neuroendocrines ou kystiques) ;
- un traumatisme pancréatique.

En effet, lorsque la localisation anatomique de la (ou des) lésion(s) pancréatique(s) ne permet pas une résection segmentaire du pancréas, une résection étendue ou totale est justifiée.

Toute perte, même partielle, du parenchyme pancréatique réduit en effet de façon irréversible la masse de cellules bêta fonctionnelles. Au cours d'une étude longitudinale chez des patients atteints de tumeurs pancréatiques bénignes, Menge *et al.* ont montré que la résection de 50 % du pancréas entraînait une diminution de la moitié de la sécrétion d'insuline, associée à une détérioration de la glycémie à jeun et postprandiale (10). Lorsqu'elle survient de manière chirurgicale ou traumatique, la diminution étendue, voire totale, du volume du pancréas s'accompagne inexorablement d'un

¹ Groupe de travail réunissant des experts français : CNPEDN, SFD, SFE, CODEHG, EVADIAC, FFD, AJD.

² Il s'agit de la moyenne des écarts à la moyenne des résultats obtenus (JNDES, 2017).

³ Un score de Clarke de 4, ou un Gold score > 4, témoigne d'une altération de la sensibilité aux hypoglycémies, et donc d'un risque de survenue d'hypoglycémies sévères accru.

diabète très difficile à équilibrer en raison de l'absence de mécanismes de contre-régulation d'une part, de la malabsorption d'autre part et dont la sévérité est au moins équivalente à celle du diabète de type 1 (11).

1.1.3.2. Induit par des maladies du pancréas exocrine

Le diabète pancréatique est une forme de diabète secondaire, classée par l'*American Diabetes Association* (ADA) et l'Organisation mondiale de la santé en tant que diabète de type 3c. Il fait référence au diabète dû à des maladies du pancréas exocrine : pancréatite (pancréatite aiguë, récidivante ou chronique de toute étiologie), pancréatectomie / traumatisme, néoplasie, fibrose kystique, hémochromatose et pancréatopathie fibrocalculeuse (12). La pancréatite chronique est la cause la plus couramment identifiée du diabète de type 3c. La pancréatite chronique entraîne un dommage irréversible du pancréas causé par une inflammation pancréatique. Les complications de la pancréatite chronique comprennent des lésions parenchymateuses sévères avec des changements morphologiques, y compris les calcifications et des changements fonctionnels qui sont compliqués par une mal digestion variable et progressive des nutriments, un diabète de type 3c, des syndromes douloureux et un risque accru d'adénocarcinome canalaire pancréatique. La majorité des patients finissent par développer une insuffisance pancréatique exocrine et un diabète, mais seulement un sous-ensemble développe une douleur constante (13). Les étiologies courantes de la pancréatite chronique comprennent l'alcool, les calculs biliaires, des facteurs génétiques (mutations PRSS1, SPINK1 et CFTR) et auto-immuns (14).

1.1.4. Données épidémiologiques

Selon les données du Système national des données de santé (SNDS)⁴, en 2016 plus de 3,3 millions de personnes étaient traitées pharmacologiquement pour un diabète (tous types confondus), soit 5 % de la population. Les hommes sont davantage touchés que les femmes (1,8 million d'hommes vs 1,5 million de femmes), et la fréquence du diabète augmente avec l'âge. Cette prévalence a augmenté en moyenne de 2,1 % par an sur la période 2010-2015 (1).

1.1.4.1. Prévalence du diabète de type 1 en France

Le diabète de type 1 représente environ 6 % des cas de diabète en France⁵. L'incidence du diabète de type 1 était estimée à 18,0 pour 100 000 chez les enfants de 6 mois à 14 ans entre 2013 et 2015, avec un ratio garçon/fille de 1,13 (15).

Le diabète instable affecte préférentiellement des patients jeunes (âge moyen : 26 ± 15 ans), avec un deuxième pic d'incidence autour de l'âge de 60 ans et deux tiers des patients porteurs d'un diabète instable sont des femmes (5).

1.1.4.2. Prévalence du diabète de type 3c

Le diabète de type 3c est une comorbidité fréquente de la pancréatite chronique, avec des estimations de prévalence allant de 25 % à 80 %. La prévalence de la pancréatite chronique est estimée à environ 25 pour 100 000 habitants dans les pays occidentaux, avec une prédominance masculine (huit hommes pour deux femmes) et un âge moyen au premier symptôme de 40 ans (16).

⁴ Les personnes diabétiques traitées pharmacologiquement ont été identifiées par la délivrance d'un traitement antidiabétique à au moins trois dates différentes (deux si au moins un grand conditionnement délivré) au cours de l'année.

⁵ <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2018/le-diabete-en-france-en-2016-etat-des-lieux>.

L'allongement de la durée de la maladie est un facteur de risque important de diabète secondaire à une pancréatite chronique. Dans la pancréatite héréditaire, l'âge médian d'apparition du diabète se situe entre 38 et 53 ans, mais l'âge d'apparition du diabète est moins bien caractérisé dans les formes acquises de pancréatite chronique (17).

D'autre part, la prévalence du diabète de type 3c est estimée à environ 5 à 10 % de la population des diabétiques, principalement en raison d'une pancréatite chronique (80 %). La véritable prévalence du diabète de type 3c est inconnue – les données sont rares, principalement en raison de difficultés liées à la classification précise du diabète en pratique clinique (12).

1.1.5. Complications liées au diabète

1.1.5.1. Complications liées au diabète de type 1

Au cours de son évolution, le diabète de type 1 peut engendrer de graves complications de nature microvasculaire et macrovasculaire.

Les complications microvasculaires touchent plus précisément la rétine, le rein et les nerfs périphériques.

L'évolution d'une rétinopathie peut conduire à la cécité. Le diabète est considéré comme la première cause de cécité chez les sujets de moins de 50 ans dans les pays occidentaux. La néphropathie débutante touche environ 30 % des diabétiques en France et la néphropathie évoluée (insuffisance rénale avérée) atteint 3 % des diabétiques.

La néphropathie diabétique peut conduire à l'insuffisance rénale chronique dite terminale qui nécessite la mise en place d'un traitement de suppléance (dialyse rénale, voire greffe rénale), impactant lourdement non seulement la qualité de vie mais aussi l'espérance de vie.

La neuropathie périphérique touche environ 50 % des patients après 15 ans d'évolution. Chez le patient diabétique, le risque d'amputation des membres inférieurs serait multiplié par 10 à 15.

Les complications macrovasculaires liées au diabète sont l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires. Ces dernières sont responsables d'un décès sur deux d'un patient diabétique en France⁶. Les taux d'incidence standardisés de ces complications estimée par Santé publique France pour l'année 2016 sont présentés ci-dessous.

Tableau 1. Taux d'incidence standardisés⁷ des complications liées au diabète, selon le sexe, France entière, 2016

Types de complications	Hommes (/ 100 000)	Femmes (/ 100 000)	Indice comparatif d'incidence
Infarctus du myocarde transmural	322	150	2,1
Accident vasculaire cérébral	558	404	1,4
Mise sous dialyse ou greffe rénale	139	93	1,5

⁶ ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP_5064_MINIMED%20640G_03_mai_2016_\(5064\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP_5064_MINIMED%20640G_03_mai_2016_(5064)_avis.pdf)).

⁷ Standardisation sur la structure d'âge de la population européenne 2010 : Eurostat, population EU-27 chez les personnes âgées de plus de 45 ans / Champ : France entière hors Mayotte, personnes âgées de plus de 45 ans / Source : SNDS-PMSI/DCIR ; exploitation Santé publique France.

Types de complications	Hommes (/ 100 000)	Femmes (/ 100 000)	Indice comparatif d'incidence
Amputation d'un membre inférieur	321	118	2,7
Plaie du pied	853	518	1,6

Source : sante publique France, 2018

Par ailleurs, **l'hypoglycémie non ressentie** dont la prévalence augmente avec la durée du diabète, se retrouve chez 20 à 40 % des patients avec un DT1 et augmente le risque d'hypoglycémie sévère de 6 à 20 fois. Des hypoglycémies sévères récurrentes (deux ou plusieurs épisodes par an) sont rapportées chez 21 % des patients atteints de DT1 et chez 66 % des patients avec un DT1 compliqué par des hypoglycémies non ressenties. Des hypoglycémies récurrentes peuvent causer une morbidité et une mortalité importantes. Parmi les personnes atteintes de DT1, 4 à 10 % de tous les décès sont attribués à une hypoglycémie sévère, et le risque de décès 5 ans après un épisode d'hypoglycémie sévère est multiplié par 3,4 chez ceux qui reportent des hypoglycémies sévères (7).

Concernant **le diabète instable**, le pronostic de cette forme est relativement sombre, la mortalité toutes causes de ces patients porteurs d'un diabète instable est élevée, entre 20 à 50 % selon les séries. Les causes de décès sont représentées par l'insuffisance rénale chronique terminale, les décompensations acidocétosiques et la survenue d'hypoglycémies sévères. La survenue de complications microvasculaires est également plus fréquente chez ces patients porteurs de diabète instable : après 10 ans de suivi, 67 % des patients DT1 porteurs d'un diabète instable étaient porteurs d'au moins une complication micro-angiopathique contre « seulement » 25 % dans la population de patients porteurs de diabète stable (5).

1.1.5.2. Complications liées au diabète secondaire

Concernant le diabète secondaire à une pancréatite chronique et un cancer du pancréas, les données disponibles dans la littérature sur les complications métaboliques aiguës, telles que l'hypoglycémie et l'acidocétose diabétique, dans les troubles pancréatiques sont rares. Seul Hart *et al.* (2016) (17) rapportent dans leur revue les données d'une série de 36 patients atteints de diabète associé à une pancréatite chronique, dans laquelle 78 % des personnes traitées par insuline ont signalé une hypoglycémie et 17 % une hypoglycémie sévère. Concernant les complications des organes cibles liées à ce type de diabète, les auteurs de cette même revue citent les données d'une étude prospective (18) de 54 patients atteints de diabète en raison d'une pancréatite chronique ou d'une pancréatectomie totale avec un risque de rétinopathie diabétique de 31 %, corrélé avec la durée du diabète. D'autres études de cohorte (19, 20) ont montré que ce type de patients développaient une rétinopathie diabétique (37 %), une néphropathie diabétique (29 %) et une maladie artérielle périphérique (26 %). Cependant, les auteurs étaient peu confiants quant à l'extrapolation de ces données (17).

1.1.6. Facteurs de risque des hypoglycémies sévères

Les facteurs de risque d'hypoglycémie sévère dépendent principalement de la sécrétion résiduelle en peptide C⁸, qui réduit la variabilité glycémique. La sécrétion résiduelle de peptide C est liée à l'âge du patient au début du DT1 et à la durée de la maladie. D'autres facteurs de risque comprennent la défaillance du système nerveux autonome, la sensibilité à l'insuline, l'IMC, et les facteurs génétiques et psychosociaux (7).

1.1.7. Stratégie de prise en charge des patients diabétiques de type 1 instable

La première étape de la prise en charge du diabète de type 1 instable consiste à rechercher et traiter, si elles existent, des causes organiques (telles qu'une maladie cœliaque, une insuffisance surrénalienne ou l'éviction de l'alcool, par exemple), comportementales (gestion de l'insulinothérapie par le patient), ou psychosociales (défaut d'acceptation de la maladie, peur des hyperglycémies et des complications ou, au contraire, peur des hypoglycémies, ...) (5).

Un consensus d'experts (7) a proposé en cas d'hypoglycémies problématiques, une stratégie thérapeutique (ayant pour objectif une absence d'hypoglycémie sévère au cours des 3 à 6 derniers mois et une HbA1c ≤ 8 % et un score de Clarke < 4) en quatre phases avec une réévaluation tous les 3 à 6 mois :

1. Fournir régulièrement à tous les patients DT1 sous insulinothérapie par multi-injections utilisant une automesure de la glycémie des programmes d'éducation structurés et personnalisés qui réduisent l'incidence des hypoglycémies sévères et rétablissent la perception des hypoglycémies chez une proportion significative de patients avec une altération de la perception aux hypoglycémies (niveau de preuve 1 à 2) ;
2. Ajouter une technologie de dispositif du diabète, de préférence une pompe à perfusion sous-cutanée continue d'insuline avec une automesure de la glycémie (niveau de preuve 1 à 2) ou des multi-injections journalières avec mesure en continu du glucose en temps réel (niveau de preuve 3 à 4), avec une formation appropriée, et un soutien aux patients atteints d'hypoglycémies problématiques pour réduire l'incidence des hypoglycémies sévères et maintenir ou améliorer l'HbA1c ;
3. Utiliser une pompe augmentée par capteurs (niveau de preuve 3 à 4)⁹, de préférence avec une fonction d'arrêt automatique à un seuil glycémique prédéfini (niveau de preuve 1 à 2), si disponible, ou un contact très fréquent (hebdomadaire pendant 3 à 4 mois) avec un service spécialisé en hypoglycémie (niveau de preuve 1 à 2) chez les patients dont l'hypoglycémie problématique persiste malgré une éducation structurée et l'utilisation d'autres technologies de dispositifs du diabète ;
4. Consulter le programme de transplantation à propos de l'admissibilité de patients sélectionnés présentant des problèmes persistants d'hypoglycémie pour une greffe d'îlot ou de pancréas lorsque d'autres interventions n'ont pas été efficaces et lorsque le rapport bénéfique / risque est jugé favorable (niveau de preuve 1 à 2).

⁸ Le peptide-C (peptide de connexion) est une molécule dérivée du clivage enzymatique de la pro-insuline dans l'appareil de Golgi des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Ce clivage produit en même temps de l'insuline en quantité équimoléculaire. Le peptide C, contrairement à l'insuline, n'est pas métabolisé dans le foie et est éliminé surtout par voie rénale. Chez les diabétiques de type 1, son dosage permet d'évaluer la sécrétion résiduelle d'insuline.

⁹ Si utilisation d'une pompe augmentée par capteurs sans une fonction d'arrêt automatique à un seuil glycémique prédéfini.

Les cibles des traitements individualisées doivent mettre en balance les risques de complications avec celui de l'hypoglycémie dans un effort d'atteindre le plus bas taux d'HbA1c possible sans hypoglycémies problématiques (21).

1.1.8. Projets de recherche en cours

L'avenir de la technique de remplacement des îlots de Langerhans et la généralisation de son utilisation impose de résoudre les problèmes liés à :

- la disponibilité d'organe ;
- la survie du greffon ;
- l'utilisation des immunosuppresseurs (22).

Ainsi, divers projets de recherche portant sur les trois axes suivants sont en cours :

- des sources alternatives d'îlots : cellules souches mésenchymateuses / hématopoïétiques, xénotransplantation d'îlots porcins (mais problèmes en termes de sécurité biologique) ;
- l'encapsulation des îlots pour les protéger du système immunitaire : macroencapsulation / microencapsulation ;
- l'immunomodulation.

1.2. Technique à évaluer : la transplantation d'îlots pancréatiques

1.2.1. Description

1.2.1.1. Préparation d'îlots de Langerhans humains purifiés

Le pancréas est prélevé sur un donneur décédé par un chirurgien selon les recommandations techniques de prélèvement d'organes et de tissus de l'ABM (23) puis acheminé au centre d'isolement des îlots selon les préconisations du guide de conditionnement des organes et des échantillons biologiques de l'ABM (24).

Une méthode semi-automatique d'isolement des îlots a été développée par Ricordi *et al.* (25) en 1988. Bien que ce protocole d'isolement des îlots ait été légèrement modifié au cours des dernières années, selon l'expérience de différents groupes de transplantation, les étapes de la procédure restent les mêmes (26). Elles consistent en un nettoyage du pancréas (pancréas entier provenant d'un donneur décédé), une canulation des canaux pancréatiques, une perfusion enzymatique, une distension et digestion du pancréas, suivies d'une dilution, d'une purification et d'une culture des îlots.

Cette procédure est réalisée par un ingénieur et deux techniciens (27).

Le nettoyage du pancréas consiste en une dissection d'organes et une ablation de la rate, du duodénum et de toute graisse sous-jacente (26), ainsi qu'une décontamination dans une solution contenant un antibiotique ou un antiseptique (28).

Le pancréas est ensuite divisé au niveau du col pour séparer la tête du corps et de la queue. Une canule est placée au niveau du canal pancréatique principal de chaque section (28).

L'étape suivante repose sur une perfusion du canal de Wirsung de chaque segment de pancréas par une solution contenant une collagénase, ce qui conduit à une distension du pancréas (28).

Les segments sont ensuite coupés en plusieurs morceaux et transférés dans une chambre de Ricordi contenant sept à neuf billes de silicone et remplies de solution de collagénase pour la phase

de digestion, facilitée par une agitation mécanique. Lorsque les îlots sont séparés du tissu exocrine et ne sont pas sur-digérés, de grands volumes de solution de dilution sont ensuite ajoutés au tissu pour arrêter le processus de digestion (28).

Le pancréas digéré est ensuite purifié par centrifugation (Centrifugeuse COBE 2991) en gradient de densité continu afin de séparer les îlots des tissus exocrine et canalaire. La pureté des îlots de chaque fraction est estimée par une coloration avec de la dithizone (DTZ). Les fractions purifiées sont ensuite classées par niveau de pureté (élevées (70 %), moyenne (40-69 %) et faible (30-39 %)), et celles avec la même pureté sont mise en commun (26, 28).

Une fois la procédure terminée, si la greffe n'est pas programmable en flux tendu, les îlots purifiés sont mis en culture dans un milieu à base de CMRL 1066 pendant 24 heures ou plus si besoin¹⁰.

Un schéma détaillé de la procédure de préparation des îlots figure en Annexe 1.

Un contrôle qualité est ensuite réalisé¹¹. Le volume du culot cellulaire obtenu doit être inférieur à 15 ml. La pureté (proportion d'îlots par rapport à d'autres types de tissus dans le matériau isolé) est évaluée tout au long des étapes de l'isolement et de la culture des îlots. Seuls les échantillons avec une pureté $\geq 30\%$ peuvent être autorisés pour la transplantation. Une numération des îlots est réalisée en déterminant, par observation microscopique d'un échantillon coloré à la DTZ, le nombre d'îlots contenu dans les préparations. Le nombre d'îlots est compté à l'aide d'un réticule micrométrique équipant l'un des oculaires du microscope. Le comptage s'exprime en nombre d'équivalent d'îlots de 150 μm de diamètre ou îlots équivalent (IEQ). La viabilité des îlots (nombre de cellules vivantes / nombre total de cellules, y compris les cellules mortes) est déterminée par l'intégrité de la membrane cellulaire. Ceci est évalué en colorant des échantillons de tissus avec deux types de colorants (diacétate de fluorescéine, qui colore les cellules viables en vert et l'iodure de propidium, qui colore les cellules endommagées en rouge), et en les examinant au microscope à fluorescence (26). Le lot d'îlots est adéquat pour la transplantation si sa viabilité est supérieure ou égale à 80 %. La fonction des îlots est évaluée en mesurant la quantité d'insuline sécrétée après incubation avec des concentrations faible et élevé de glucose et, ensuite, en calculant un index de stimulation (SI), en divisant la concentration d'insuline de l'échantillon d'îlot stimulé par un taux élevé de glucose par la concentration d'insuline de l'échantillon d'îlot stimulée par un faible taux de glucose (26). Ce test de fonctionnalité n'entre pas en compte dans la libération du produit fini car le résultat est obtenu après que la greffe ait eu lieu. La stérilité est évaluée en utilisant des flacons d'hémoculture de culture microbiologique « prêts à l'emploi ». Ces flacons servent à une procédure qualitative de culture aérobie et anaérobie et de mise en évidence des microorganismes (bactéries et levures). Chaque flacon contient un détecteur chimique, qui détecte toute augmentation en CO₂ résultant de la croissance des microorganismes, contrôlé toutes les 10 minutes par un appareil.

Si leur nombre est suffisant et leur qualité optimale, ils pourront ensuite être transplantés chez un patient. La transplantation initiale requière une quantité minimale de 200 000 IEQ (îlots équivalents) ou 3 500 IEQ/kg du poids du receveur. Les préparations d'îlots sont ensuite conditionnées dans des sacs de transfert perméables aux gaz dans du milieu CMRL 1066 additionné d'albumine humaine (20 %) et d'héparine (35 U/kg de poids corporel du receveur) et transportées aux centres de

¹⁰ Cette partie a été rédigée à partir d'un document fourni par le demandeur décrivant la procédure de préparation des îlots commune au différent centre d'isolement en France.

¹¹ Cette partie a été rédigée à l'aide des références citées dans le texte et d'un document fourni par le demandeur décrivant la procédure de préparation des îlots commune au différent centre d'isolement en France.

transplantation. La TIL doit être réalisée si possible dans les 24 heures suivant la fin de la procédure d'isolement, et pas au-delà de 72 heures (29).

1.2.1.2. Implantation des îlots

La greffe d'îlots se réalise par une procédure mini-invasive. Après cathétérisme de la veine porte par voie percutanée, sous anesthésie locale, les îlots sont injectés dans le foie, où ils vont s'implanter par voie intraportale. Il est généralement nécessaire de greffer des îlots provenant de deux, voire trois donneurs, ce qui nécessite de réaliser deux ou trois ponctions transhépatiques itératives dans un délai de quelques mois. Un traitement immunosuppresseur à vie est nécessaire.

1.2.1.3. Autogreffe

La chirurgie pancréatique et l'autogreffe d'îlots (par voie chirurgicale ou radiologique percutanée) sont deux temps bien distincts de la procédure¹².

Chirurgie de résection du pancréas

En dehors des situations de traumatisme pancréatique, la pancréatectomie (totale ou partielle) est le plus souvent programmée. Celle-ci est réalisée par une chirurgie pancréatique conventionnelle ou par coelioscopique en veillant le plus possible à la conservation splénique et à l'obtention de marges de résection saines. Lors de cette première étape, le chirurgien introduit un cathéter dans une veine du mésocôlon transverse jusqu'au tronc de la veine porte et vérifie sa position après injection de produit de contraste. Ce cathéter sera utilisé pour l'injection des îlots par voie intraportale, il est mis en place pour éviter ainsi la réalisation d'une deuxième anesthésie et d'une nouvelle mini laparotomie ou d'un geste de ponction porte par voie transcutanée. Le risque d'hémorragie en serait ainsi réduit.

Préparation et injection des îlots

Une analyse anatomopathologique du tissu prélevé est ensuite réalisée. Les fragments sains, mais qui ont dû être réséqués compte tenu de la localisation anatomique de la tumeur sont envoyés au laboratoire d'isolement dans les délais les plus rapides. Ils sont ensuite digérés par des collagénases puis purifiés par centrifugations qui permettent de séparer les cellules acineuses des cellules endocrines dans le but de maximiser la récupération des îlots tout en minimisant le volume de tissu transplanté (30).

Le lendemain, si la procédure d'isolement a permis l'obtention d'îlots de qualité suffisante (viabilité $\geq 80\%$, volume < 10 mL), l'injection des îlots au bloc opératoire se fait sous monitoring permanent de la pression porte.

Au deuxième jour, un échodoppler de la veine porte est réalisé afin de ne pas méconnaître une thrombose porte ou un hématome hépatique.

Au septième jour, une ablation du cathéter et un scanner abdomino-pelvien de contrôle sont réalisés.

Une anticoagulation préventive par héparine fractionnée est maintenue pendant toute la procédure, si celle-ci a lieu *via* le cathéter.

Sur le plan organisationnel, le geste est le plus souvent programmé (sauf en cas de traumatisme pancréatique). Une coordination entre l'équipe d'isolement d'îlots et l'équipe de chirurgie est

¹² Source : d'après la description de l'acte à évaluer sur le formulaire de saisine adressé par le CNPEDN.

nécessaire, afin que le transport du tissu pancréatique puis des îlots puisse être organisé entre le lieu d'intervention du patient et le lieu d'isolement des îlots.

1.2.2. Critères d'évaluation du résultat de la TIL

L'association internationale de transplantation de pancréas et d'îlots (IPITA) et l'association européenne de transplantation de pancréas et d'îlots (EPITA) (20, 31) ont proposé plusieurs critères de mesures du contrôle de la glycémie servant à la fois d'indication de la TIL et d'objectif thérapeutique à atteindre après remplacement des cellules bêta pancréatiques (cf. Tableau 2) :

- Optimale : HbA1c \leq 48 mmol/mol (6,5 %), une absence d'hypoglycémie sévère, une absence de besoin en insuline exogène ou autres médicaments hypoglycémisants, et une augmentation documentée des taux de peptide C comparé à avant la TIL ;
- Bonne : HbA1c $<$ 53 mmol/mol (7,0 %), une absence d'hypoglycémie sévère, une réduction de plus de 50 % par rapport à la valeur initiale du besoin en insuline ou l'utilisation de médicaments hypoglycémisants non-insuliniques, et une augmentation documentée des taux de peptide C comparé à avant la TIL ;
- Marginale : un taux d'HbA1c $<$ 53 mmol/mol (7,0 %) non atteint, la survenue de toute hypoglycémie sévère, ou une de réduction de moins de 50 % des besoins en insuline, lorsqu'il y a une augmentation documentée par rapport à avant la TIL d'un taux de peptide C atteignant $>$ 0,17 nmol/l ;
- Échec : une absence de preuve d'un impact clinique, avec un taux de peptide C \leq 0.17 nmol/l, même si quantitativement plus élevé qu'avant la TIL.

Tableau 2. Indications et objectifs des thérapies de remplacement des cellules bêta exprimés en relation avec diverses mesures du contrôle de la glycémie

Indicateurs	Indication	Cible	Idéal
HbA1c, % (mmol/mol)	$>$ 7,5 – 8,0	$<$ 7	\leq 6.5
Hypoglycémies sévères, nb d'évènements / an	Un ou plus	Aucun	Aucun
Score de Clarke ou Gold	\geq 4	$<$ 4	0-1
Temps $<$ 54 mg/dl (3,0 mmol/l), %	\geq 5	$<$ 1	0
Glycémie, déviation standard, mg/dl (mmol/l)	\geq 40	$<$ 40	Non établi
Glycémie, coefficient de variation, %	\geq 30	$<$ 30	Non établi
Temps $<$ 70 mg/dl (3,9 mmol/l), %	Non établi	$<$ 5	$<$ 5
Temps 70-180 mg/dl (3,9 - 10 mmol/l), %	Non établi	$>$ 70	$>$ 90
Temps $>$ 180 mg/dl (10 mmol/l), %	Non établi	$<$ 20- 30	$<$ 5

1.2.3. Traitement associé pour la TIL par allogreffe : l'immunosuppression

Les protocoles d'immunosuppression utilisés pour réaliser la TIL reposent sur une phase d'induction avant chaque TIL suivie d'une phase d'entretien pendant toute la vie du greffon.

Le premier protocole d'immunosuppression « protocole Edmonton » publié en 2000 pour la transplantation d'îlot incluait un anticorps anti-récepteur de l'interleukine-2 (IL-2) (inhibiteur de l'activation des lymphocytes T) avant chaque perfusion d'îlots, suivi d'une association de sirolimus (un inhibiteur mTOR) et de tacrolimus à faible dose (inhibiteur de la calcineurine) pour la phase de maintien. Des variantes à ce protocole sont utilisées depuis, telles que l'utilisation d'un sérum anti-lymphocytaire associé à un bolus de corticoïdes pour la phase d'induction de la première perfusion d'îlots suivi d'une association de mycophénolate et d'un inhibiteur de la calcineurine pour la phase d'entretien. Pour les TIL subséquentes, des anticorps anti-récepteurs de l'interleukine-2 sont utilisés pour la phase d'induction (32, 33). La combinaison d'un agent déplétant des lymphocytes T et d'un inhibiteur du TNF-alpha, avec ou sans anticorps anti-récepteur de l'interleukine-2 est également utilisée pour la phase d'induction (CITR 10th). L'ensemble des médicaments immunosuppresseurs et anti-inflammatoires pouvant être utilisés pour les phases d'induction et d'entretien de la transplantation d'îlots de Langherans est présenté en Annexe 4.

1.2.4. Bénéfice espéré de la TIL

Selon le CNPEDN¹³, les bénéfices d'une greffe d'îlots avec fonction optimale ou bonne chez des patients atteints de diabète insulino-prive transplantés ou non d'un autre organe sont :

- l'amélioration de la maîtrise métabolique du diabète, par le maintien d'une HbA1c au moins inférieure à 7 % et par l'éviction des événements d'hypoglycémie sévère ;
- l'amélioration considérable de la qualité de vie, que le patient soit ou non sevré d'insulinothérapie exogène ;
- la réduction à moyen terme du risque de progression des complications vasculaires du diabète *via* l'obtention d'un meilleur contrôle métabolique du diabète ;
- pour les patients greffés d'un rein, l'obtention d'une meilleure survie du greffon rénal en évitant la récurrence de la néphropathie diabétique sur l'organe greffé.

Le CNPEDN précise qu'il n'y a pas de risque supplémentaire lié à l'immunosuppression chronique pour la greffe d'îlots chez les patients sous traitement immunosuppresseur pour une autre transplantation d'organe en dehors de l'induction de l'immunosuppression pour les greffes différées. Néanmoins, la nécessité d'une réinduction immunosuppressive pourrait accroître le risque oncologique.

1.2.5. Principales complications de la TIL

Les principaux risques connus de la greffe d'îlots sont :

- ceux liés à la procédure d'injection d'îlots ;
- ceux liés à l'immunosuppression.

En effet, suite à la procédure, des hématomes sur le trajet de ponction ou des hématomes sous-capsulaires du foie peuvent apparaître. Une légère élévation transitoire des transaminases peut se produire pour atteindre jusqu'à la moitié des patients, mais elle se normalise généralement spontanément un mois après l'intervention (34). Plus rarement, on peut observer une thrombose d'une branche de la veine porte, le plus souvent réversible sous anticoagulant (35).

¹³ Source : d'après les éléments renseignés par le CNPEDN sur formulaire de saisine adressé à la HAS.

Concernant le traitement immunosuppresseur associé à la TIL, les complications sont principalement d'ordre cardiovasculaire, infectieux et néoplasique (35).

Par ailleurs, la greffe d'îlots de Langerhans nécessite, le plus souvent, deux ou trois donneurs différents, ce qui augmente le risque d'immunisation (anti-HLA), surtout à l'arrêt des immunosuppresseurs et pourrait rendre plus difficile l'accès à une seconde transplantation d'organe si celle-ci était nécessaire (35).

Selon le CNPEDN¹⁴, le risque d'hémorragie est moindre dans la procédure d'autogreffe, car il n'y a pas de cathétérisme percutané qui est la principale cause d'hémorragie.

1.3. Contexte institutionnel et organisationnel

La diffusion de l'acte en France est organisée et est assurée par dix centres greffeurs (Besançon, Clermont, Grenoble, Lille, Lyon, Montpellier, Nancy, Nantes, Paris, Strasbourg), sept centres partenaires et quatre laboratoires (hôpital Saint-Louis à Paris, Lille, Montpellier, Genève) d'isolement d'îlots de Langerhans à partir des donneurs prélevés en France (36). Le centre de Strasbourg n'a pratiqué que des isolements d'îlots à visée scientifique pour le moment. Le centre de Grenoble (EFS) a cessé son activité en septembre 2019. À ce jour, seul le laboratoire de Montpellier dispose de l'autorisation de production d'îlots à visée clinique en routine. Les autres centres (Paris / Strasbourg / Lille et Genève) disposent d'une autorisation de production pour la recherche.

1.4. Données de pratique française

D'après les données de l'Agence de la biomédecine, 74 patients ont reçu une TIL entre 2013 et 2018, et 434 transplantations combinées rein-pancréas ont été réalisées sur la même période (RAMS 2018 ABM).

En 2018, 28 pancréas parmi les 70 reçus à visée clinique par un laboratoire d'isolement actif ont abouti à une greffe d'îlots, soit un rendement de 41 %.

L'activité des centres de production d'îlots entre 2014 et 2018 (cf. Tableau 3) indique que la proportion des pancréas traités aboutissant effectivement à une greffe d'îlots est comprise entre 25 % et 50 %. Cette proportion varie notamment en fonction des caractéristiques des pancréas acceptés (donneurs optimaux et/ou marginaux).

Sur la période 2013 à 2019, 26 patients en moyenne en début de chaque année étaient en attente d'une transplantation d'îlots de Langerhans (cf. Tableau 4) (36).

¹⁴ Source : d'après les éléments renseignés par le CNPEDN sur formulaire de saisine adressé à la HAS.

Tableau 3. Activité des centres de production d'îlots des 5 dernières années (2014-2018)

Ville	Nb de pancréas traités (clinique)		Nb de préparations greffées	Isolements pour Recherche	Auto greffe
	Total	En moyenne			
Genève	235	47 /an	126	0	13
Lille	189	39 /an	42	90	15
Paris	63	17 /an	15	0	0
Grenoble*	14	3 /an	2	0	0
Montpellier	2		0	35	0
Strasbourg**	0		0	46	0
Total	503	106 / an	185	171	28

* le centre de Grenoble a cessé son activité fin septembre 2019

** le centre d'isolement de Strasbourg est en cours de construction

Tableau 4. Évolution de la liste d'attente et devenir des candidats en greffe d'îlots de Langerhans

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Malades restant en attente au 1er janvier de chaque année	27	19	24	23	29	32	29
Nouveaux inscrits dans l'année	15	17	11	14	18	12	
Total candidats	42	36	35	37	47	44	.
Décédés en attente dans l'année	2	0	0	0	1	0	
Sortis de liste d'attente	3	1	1	0	0	3	
Nombre de malades greffés (greffe terminée)	18	11	11	8	14	12	
Nombre total de greffons injectés*	45	31	30	26	35	29	.

Remarque : dans ce tableau les injections comprenant 2 greffons de pancréas différents comptent pour deux injections.
Données extraites de CRISTAL le 06/03/2019

Selon le CNPEDN, d'ici 2025, une centaine de patients (nécessitant le traitement de 400 pancréas) pourraient être greffés chaque année, répartis comme suit :

- 60 diabétiques insulino-prives chroniquement instables ;
- 30 diabétiques insulino-prives nécessitant un traitement immunosuppresseur en raison de la transplantation (antérieure ou simultanée à la greffe d'îlots) d'un autre organe (rein majoritairement et poumons) ;
- et 10 autogreffes après pancréatectomie.

2. Méthode d'évaluation

La méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport a été définie dans la note de cadrage de cette évaluation¹⁵. Elle est fondée sur :

- la recherche systématique de la littérature publiée entre (sans limite de dates – mars 2020) et permettant de renseigner les critères d'évaluation définis ;
- l'analyse critique des publications sélectionnées ;
- la consultation en tant que parties prenantes des conseils nationaux professionnels et des associations de patients (*via* l'envoi d'un questionnaire).

Les conclusions de l'argumentaire sont fondées sur l'ensemble des données ainsi recueillies. Ces conclusions sont validées par le Collège de la HAS.

2.1. Recherche documentaire, sélection et analyse

2.1.1. Bases automatisées de données bibliographiques

2.1.1.1. Liste des bases interrogées

Les bases bibliographiques suivantes ont été interrogées :

- Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis) ;
- The Cochrane Library (*Wiley Interscience*, États-Unis) ;
- Science Direct (Elsevier) ;
- *National Guideline Clearinghouse* (*Agency for Healthcare Research and Quality*, États-Unis) ;
- HTA Database (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) ;
- les sites Internet publiant des recommandations et/ou des rapports d'évaluation technologique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

2.1.1.2. Stratégie d'interrogation des bases et résultats

La recherche bibliographique effectuée pour ce rapport (cf. Annexe 2) a porté sur les critères et les types d'études tels que rappelés ci-dessus et précédemment définis dans la note de cadrage.

Cette recherche visait à identifier les travaux des agences d'évaluation technologique, les revues systématiques, les méta-analyses et, à défaut, les études originales.

Cette interrogation s'est faite en juin 2019, sans limite de date inférieure. Une veille documentaire a été réalisée jusqu'en mars 2020.

Cette recherche a permis d'identifier 274 documents.

2.1.2. Sites Internet

Les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique, des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ont été interrogés.

¹⁵ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/cadrage_ilots_pancreatiques.pdf

Cette interrogation s'est faite en juin 2019. Une veille documentaire a été réalisée jusqu'en mars 2020. Cette recherche a permis d'identifier dix-neuf documents. La liste des sites consultés par cette recherche figure en Annexe 2.

2.2. Questions d'évaluation et critères d'évaluation

2.2.1. Champ d'évaluation

L'évaluation porte sur la transplantation d'îlots de Langherans (TIL) par allogreffe ou autogreffe dans les indications suivantes :

- patients présentant un diabète insulino-prive (diabète de type 1) chroniquement instable avec fonction rénale conservée (allogreffe) ;
- patients présentant un diabète insulino-prive et une insuffisance rénale (le plus souvent en raison d'une néphropathie diabétique) avec indication de transplantation rénale, la TIL pouvant être simultanée ou différée (allogreffe) ;
- patients présentant un diabète insulino-prive avec greffon rénal fonctionnel et présentant un taux d'HbA1c $\geq 7\%$ ou des hypoglycémies sévères (allogreffe) ;
- patients présentant un risque de diabète insulino-pénique ou insulino-prive à la suite d'une chirurgie pancréatique étendue ou totale ou à la suite d'un traumatisme pancréatique entraînant une dévascularisation étendue ou totale du pancréas (autogreffe).

Sont exclus du champ de l'évaluation :

- les patients diabétique de type 2 ;
- les patients atteints de diabète de type 1 dont les cibles glycémiques sont atteintes ;
- les patients diabétiques de type 1 avec résistance à l'insuline ;
- les patients en surpoids (IMC > 30) ;
- les TIL au niveau de sites de perfusion autres que le foie ;
- la xénotransplantation ;
- la transplantation de cellules souches.

2.2.2. Critères de sélection de la littérature

Le résumé énoncé selon la structuration PICOT (Patients, Intervention, Comparateur, Outcomes pour critères de jugement, temps, schéma d'étude) détaille les différents critères de sélection de la littérature pour chaque question d'évaluation.

Évaluation de l'efficacité et de la sécurité de l'acte de transplantation d'îlots pancréatiques

Patients	<p>Patients adultes (> 18 ans) :</p> <ul style="list-style-type: none">– présentant un diabète insulino-prive (diabète de type 1) chroniquement instable¹⁶ avec fonction rénale conservée (allogreffe) ;– présentant un diabète insulino-prive et une insuffisance rénale (le plus souvent en raison d'une néphropathie diabétique) avec indication de transplantation rénale, la TIL pouvant être simultanée ou différée (allogreffe) ;– présentant un diabète insulino-prive avec greffon rénal fonctionnel et présentant un taux d'HbA1c $\geq 7\%$ ou des hypoglycémies sévères (allogreffe) ;– patients présentant un risque de diabète insulino-pénique ou insulino-prive à la suite d'une chirurgie pancréatique étendue ou totale ou à la suite d'un traumatisme pancréatique entraînant une dévascularisation étendue ou totale du pancréas (autogreffe)
Intervention	<ul style="list-style-type: none">– TIL seule : chez les patients présentant un diabète insulino-prive (diabète de type 1 chroniquement instable avec fonction rénale conservée) ;– TIL simultanée ou différée : chez les patients avec diabète insulino-prive et une insuffisance rénale (le plus souvent en raison d'une néphropathie diabétique) avec indication de transplantation rénale ;– TIL après greffe rénale : chez les patients avec diabète insulino-prive avec greffon rénal fonctionnel présentant un taux d'HbA1c $\geq 7\%$ ou des hypoglycémies sévères ;– autogreffe d'îlots à la suite d'une pancréatectomie
Comparateurs	<p>Selon les caractéristiques des patients :</p> <ul style="list-style-type: none">– insulinothérapie intensive associée à la mesure en continue du glucose, que cette MCG soit ou non couplée à une insulinothérapie par pompe ;– transplantation de pancréas.
Critères de jugement	<p>Efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none">– contrôle glycémique et fonctionnement des greffons : HbA1c %, nombre d'hypoglycémie sévère/an, besoin journalier en insuline, taux de peptide C. <p>Effet sur les complications liées au diabète :</p> <ul style="list-style-type: none">– microvasculaires ;– macrovasculaires.

¹⁶ En l'absence actuelle de définition normative, le CNPEDN considère le diabète instable comme la traduction d'une variabilité glycémique irréductible aboutissant à des conséquences cliniques et métaboliques invalidantes, altérant la qualité de vie, conduisant à des recours aux soins coûteux et fréquents y compris en hospitalisation, éventuellement associée à des complications évolutives du diabète, documentées au cours des 12 derniers mois (critères pris en compte détaillés dans la saisine).

	<p>Qualité de vie : DQOL et SF36.</p> <p>Sécurité : survenue de tout événement indésirable lié :</p> <ul style="list-style-type: none"> – à la procédure de greffe ; – aux îlots de Langherans ; – aux traitements du protocole thérapeutique.
Temps	Délai de suivi > 1 an
Schéma d'étude	<p>Méta-analyses ou revue systématiques ayant sélectionné le type d'études définies ci-dessous.</p> <p>ECR, études observationnelles prospectives comparatives ou non.</p> <p>Pour les données de sécurité, études observationnelles comparatives ou non, non incluses dans les revues systématiques de la littérature ou des cas rapportés documentés (case report) reportant des complications graves et/ou des décès.</p>

Définition des conditions de réalisation de l'acte de transplantation d'îlots pancréatiques

Patients	<p>Patients adultes (> 18 ans) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – présentant un diabète insulino-prive (diabète de type 1) chroniquement instable¹⁷ avec fonction rénale conservée (allogreffe) ; – présentant un diabète insulino-prive et une insuffisance rénale (le plus souvent en raison d'une néphropathie diabétique) avec indication de transplantation rénale, la TIL pouvant être simultanée ou différée (allogreffe) ; – présentant un diabète insulino-prive avec greffon rénal fonctionnel et présentant un taux d'HbA1c ≥ 7 % ou des hypoglycémies sévères (allogreffe) ; – patients présentant un risque de diabète insulino-pénique ou insulino-prive à la suite d'une chirurgie pancréatique étendue ou totale ou à la suite d'un traumatisme pancréatique entraînant une dévascularisation étendue ou totale du pancréas (autogreffe).
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> – TIL seule : chez les patients présentant un diabète insulino-prive (diabète de type 1) chroniquement instable avec fonction rénale conservée ; – TIL simultanée ou différée : chez les patients avec diabète insulino-prive et une insuffisance rénale (le plus souvent en raison d'une néphropathie diabétique) avec indication de transplantation rénale ;

¹⁷ En l'absence actuelle de définition normative, le CNPEDN considère le diabète instable comme la traduction d'une variabilité glycémique irréductible aboutissant à des conséquences cliniques et métaboliques invalidantes, altérant la qualité de vie, conduisant à des recours aux soins coûteux et fréquents y compris en hospitalisation, éventuellement associée à des complications évolutives du diabète, documentées au cours des 12 derniers mois (critères pris en compte détaillés dans la saisine).

	<ul style="list-style-type: none"> – TIL après greffe rénale : chez les patients avec diabète insulino-prive avec greffon rénal fonctionnel présentant un taux d'HbA1c $\geq 7\%$ ou des hypoglycémies sévères ; – autogreffe d'îlots à la suite d'une pancréatectomie.
Conditions de réalisation	<ul style="list-style-type: none"> – Pour la dimension organisationnelle : définition des conditions de réalisation de la TIL seule ou avec transplantation simultanée de rein notamment en ce qui concerne les aspects logistiques (constitution de l'équipe de professionnels de santé, parcours du patient, durée d'hospitalisation...), techniques (plateau technique, durée de l'intervention...), anesthésiques (durée de l'anesthésie...) et autres dispositions pour que l'acte soit réalisé dans les modalités les plus optimales possibles. – Pour la courbe d'apprentissage : définition du profil optimal de formation initiale de l'opérateur, des compétences et qualifications professionnelles propices à l'acquisition et au maintien de ces compétences techniques
Type d'études	Tous types de documents disponibles pour chaque question, notamment enquête, retours d'expérience, recommandations, rapports ou avis institutionnels ou collèges de professionnels, etc.

2.2.3. Sélection des documents identifiés

Une première sélection sur titre et résumé a permis d'écartier les documents sans lien avec le sujet. Seuls ont été retenus les rapports d'évaluation, les méta-analyses, les revues systématiques et les études originales portant sur les quatre indications à évaluer dans ce rapport.

Ont été exclues de la sélection :

- les études non originales, les revues générales, les articles hors sujet (bruit de fond des bases de données), les éditoriaux et les lettres ;
- les études originales avec un effectif de patients inférieur à dix, lorsqu'il était indiqué ;
- les études identifiées à la lecture du résumé ne répondant pas aux critères d'inclusion (PICOT) définis plus haut (cf. chapitre 2.2.2).

Ont ainsi été écartés 222 documents.

Une seconde sélection a été réalisée après une lecture in extenso des documents issus de la première sélection. Elle s'appuie sur les critères d'inclusion (PICOT) et d'exclusion cités plus haut (cf. chapitres 2.2.1 et 2.2.2).

Sur les 81 documents restants, ont été retenus *in fine* le rapport d'évaluation des technologies de santé de l'INESSS, trois méta-analyses, une étude observationnelle prospective de type avant / après, deux rapports du « *Collaborative Islet Transplant Registry* », un portant sur l'allogreffe et le second sur l'autogreffe, et six recommandations de bonne pratique.

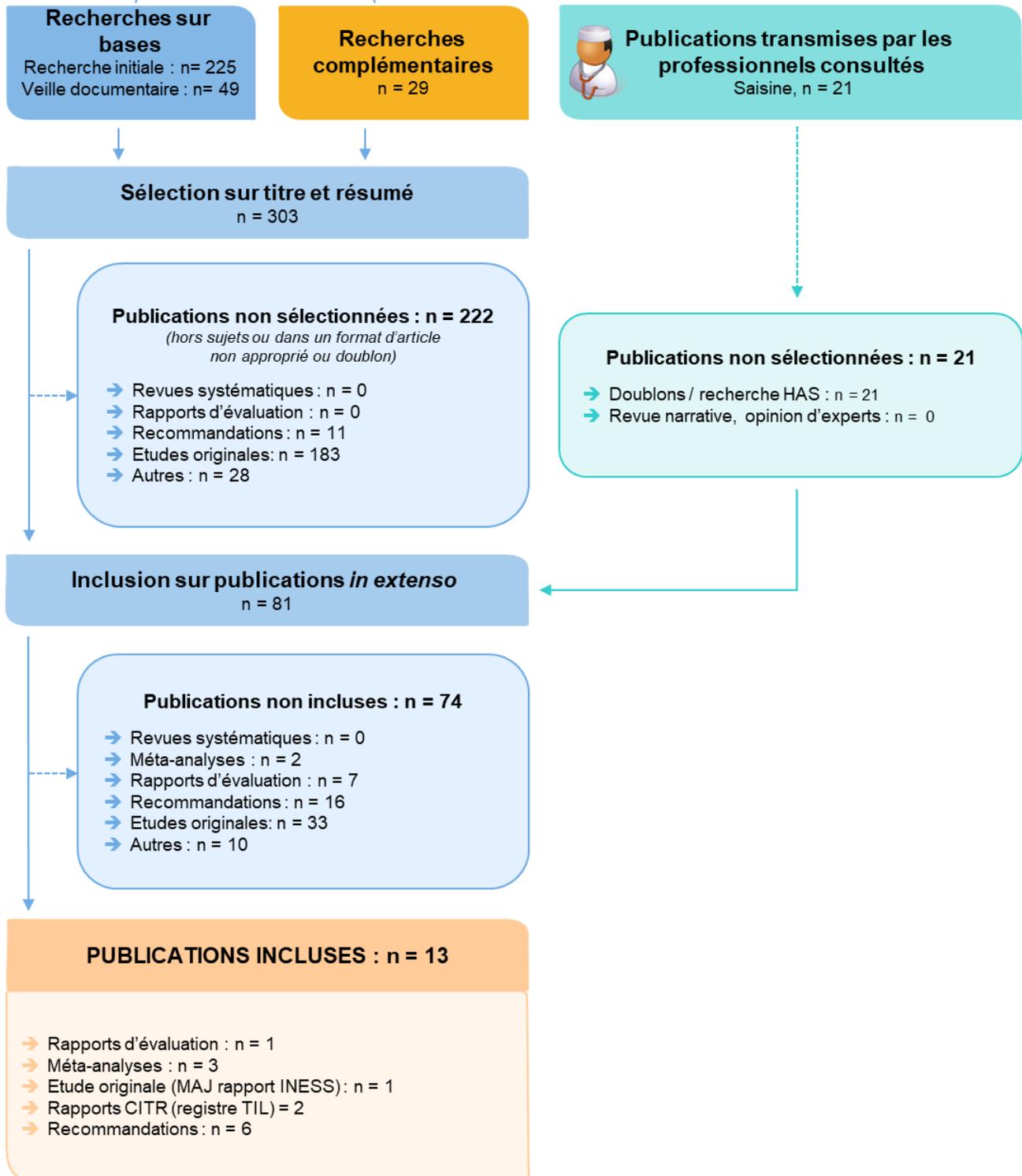
Les documents ou études exclus l'ont été pour l'un des motifs suivants :

- les études originales déjà incluses dans le rapport de l'INESSS ;
- les études originales déjà incluses dans les méta-analyses sélectionnées ;
- les études originales de moins de dix patients.

La recherche de la littérature n'a pas permis d'identifier de documents portant sur les conditions de réalisation de la transplantation d'îlots pancréatiques.

2.2.4. Résumé

L'ensemble du processus de sélection est résumé dans le schéma ci-dessous.



2.3. Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée

L'ensemble de la littérature sélectionnée a fait l'objet d'une critique méthodologique. L'analyse critique s'est appuyée sur trois grilles internationales systématisées : la grille AMSTAR 2 pour les méta-analyses¹⁸, la grille INAHTA pour l'évaluation de technologies de santé¹⁹ et sur la grille globale « grille AGREE II-GRS », limitée à quatre items (cf. Annexe 10) pour les RBP.

2.4. Recueil du point de vue des professionnels

2.4.1. Organismes professionnels consultés

Les organismes suivants ont été consultés :

1. Conseil national professionnel d'endocrinologie, diabétologie et nutrition (CNPEDN) ;
2. Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation (SFNDT) ;
3. Conseil national professionnel de chirurgie viscérale et digestive (CNPCVD) ;
4. Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation et de médecine péri-opératoire (CNP-ARMPO) ;
5. Conseil national professionnel de vigilance et thérapeutique transfusionnelles, tissulaires et cellulaires (CNP V3TC) ;
6. Conseil professionnel de radiologie française et d'imagerie médicale (G4) ;
7. Agence de la biomédecine (ABM).

Deux associations de patients ont également été interrogées :

1. Fédération française des diabétiques ;
2. France rein.

2.4.2. Modalité de consultation

Ces organismes ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013²⁰, dans le cas présent comme groupes professionnels concernés en pratique par les conséquences de ce rapport, c'est-à-dire par la réalisation ou la prescription de cet acte. Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres. Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS²¹.

En pratique, le président de chacun des organismes concernés a été directement sollicité afin que le groupe professionnel qu'il représente exprime son point de vue argumenté. Il lui a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS, ainsi qu'un exemplaire de travail du document de la HAS contenant une présentation du contexte et l'analyse bibliographique.

¹⁸ <https://amstar.ca/Amstar-2.php>.

¹⁹ http://www.inahta.org/wp-content/uploads/2014/04/INAHTA_HTA_Checklist_Fran%C3%A7ais.pdf.

²⁰ Décret n°2013-413 du 21 mai 2013. Le quatrième alinéa de ce décret dispose que : « La décision peut s'appuyer, si l'objet de l'expertise le justifie, sur la prise en compte des points de vue des « parties prenantes » (ou « parties intéressées »), c'est-à-dire des personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de cette décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences ».

<http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027434015&categorieLien=id>

²¹ Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

Cette sollicitation a été envoyée le 5 juin 2020. Les retours des parties prenantes ont eu lieu du 17 au 24 juin 2020.

Les points de vue émis par les CNP sont présentés en Annexe 12. Ces différents points de vue ont ensuite été synthétisés par la HAS dans la partie **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** de ce rapport.

3. Résultats de l'analyse de la littérature

Dans cette partie seront présentés l'analyse critique et les résultats de l'évaluation de la transplantation d'îlots de Langerhans.

3.1. Allogreffe

3.1.1. Analyse du rapport d'évaluation technologique de l'INESSS

3.1.1.1. Présentation

L'objectif de cette évaluation technologique publiée en 2018 par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) (37) était d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et l'efficacité de la transplantation d'îlots de Langerhans en intégrant, notamment, la perspective des patients et une analyse des coûts. Un rapport de l'IHE (*Institute of Health Economics*), trente-six études originales et un rapport du Registre collaboratif de transplantation d'îlots (CITR) ont été sélectionnés pour réaliser cette évaluation.

Les auteurs ont évalué la qualité méthodologique des études incluses à l'aide de grilles de lecture *ad hoc*²² et d'une approche basée sur la méthode GRADE.

Le détail des données de cette HTA est présenté en Annexe 6.

3.1.1.2. Qualité méthodologique

Dans l'ensemble, la qualité de réalisation de cette revue systématique de l'INESSS est satisfaisante, elle répond à tous les items de la grille INAHTA (cf. Annexe 5).

Néanmoins, selon l'INESSS, le niveau de preuve des données portant sur l'efficacité de la TIL était faible à modéré pour le contrôle glycémique et très faible pour l'effet de la TIL sur les complications secondaires du DT1. Le niveau de preuve des données d'innocuité de l'intervention et d'immunosuppression était faible. En effet, les schémas de ces études présentaient de nombreux biais. La majorité avait un taux d'attrition important, les résultats n'étaient pas ajustés sur les facteurs de confusions potentiels, les groupes de patients comparés étaient hétérogènes, et les protocoles d'immunosuppression différaient selon les études. En outre, ces études présentaient très peu de données à long terme sur la survie du greffon et la survie des patients.

3.1.1.3. Synthèse des données analysées dans le rapport de l'INESSS

Patients non urémiques

Présentation des études

Le rapport de l'INESSS a sélectionné et analysé quinze études ayant inclus des patients non urémiques avec une indication de transplantation d'îlots de Langerhans seule. La majorité de ces études sont des études observationnelles **de type « avant-après »**, neuf sur quinze sont prospectives, deux études sont rétrospectives et quatre études n'ont pas renseigné ce critère. Parmi ces

²² Grille de Downs et Black pour évaluer les études comparatives avec groupe témoin. Grille de l'*Institute of Health Economics* (IHE) de l'Alberta pour évaluer les séries de cas et études comparatives lorsque les indicateurs cliniques d'intérêt n'étaient pas comparés à ceux d'un groupe témoin.

études, quatre études ont comparé la TIL à l'insulinothérapie intensive (deux études) ou à la transplantation de pancréas (deux études). Aucune de ces études comparatives n'était randomisée. La majorité des études ont inclus moins de 50 patients, dont dix (10/15) moins de 30 patients et une seule étude a inclus 269 patients.

La proportion de femmes incluse dans ces études était plus importante (entre 54 % et 90 %) dans la majorité des études (11/15 études), seules trois études ont inclus entre 54 % et 57 % d'hommes et une étude n'a pas renseigné ce critère.

La moyenne ou médiane d'âge des patients inclus était autour de 50 ans pour deux études, de 40 à moins de 50 ans pour sept études, et entre 36 et 39 ans pour trois études, et non renseignée dans deux études. La majorité des études (10/15 études) ont inclus des patients avec une durée de début du diabète de type 1 comprise entre 23 et 30 ans, cette durée était de 40 ans pour deux études et trois études n'ont pas renseigné pas ce critère.

La durée de suivi des patients était comprise entre 1 et 5 ans dans la majorité des études (12/15 études), une étude avait une durée de suivi de 6 ans et seulement deux études indiquaient une durée de suivi supérieure à 5 ans.

La qualité méthodologique, était bonne pour quatre études, les autres étaient majoritairement de qualité modérée (sept études) ou faible (trois études).

Résultats d'efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique

La synthèse des données d'efficacité de la TIL chez les patients non urémiques est présentée en Annexe 6.

Greffons fonctionnels

La proportion de greffons totalement ou partiellement fonctionnels était supérieure ou égale à 80 % à 1 an de suivi ou plus (jusqu'à 5 ans) dans sept études sur les onze ayant renseigné ce critère. Le taux le plus bas observé était de 40 % à 4 ans dans une étude sur dix patients.

Parmi ces études, une seule a comparé la TIL à la transplantation de pancréas (TP) (33 TIL vs 33 TP) et a observé un taux de survie du greffon de 27 % chez les patients TIL et de 3 % pour les patients TP pour une durée de suivi supérieure ou égale à 1 an.

Taux de peptide C

Le taux de peptide C, a augmenté après l'intervention pour passer au-dessus du seuil de détection (0,3 ng/mL) dans les dix études ayant rapporté ce critère.

Dans la seule étude comparant la TIL à l'insulinothérapie intensive (ITI) (douze TIL vs dix ITI), le taux de peptide C'était significativement supérieur au groupe contrôle après l'intervention (TILs : < 1 vs ITI : > 0, $p = 0,0001$). À noter que le taux de base n'a pas été renseigné dans les deux groupes.

Hypoglycémies sévères

Deux études ont observé une diminution importante des épisodes d'hypoglycémies sévères à 1 an de suivi : pour la première étude : en pré-TIL : au moins un épisode pour 100 % des patients, et en post-TIL : 4,4 % des patients ; pour la deuxième étude : en pré-TIL : 62 % des patients et post-TIL : 20 % des patients. Une élimination des épisodes d'hypoglycémie sévère après la TIL pour tous les patients a été observée dans six études (durées de suivi entre 1 et 6 ans). Sept études n'ont pas renseigné ce critère.

Pour la seule étude comparant la TIL à l'ITI (dix TIL vs dix ITI), le nombre d'épisodes par patients-année après intervention était de zéro dans le groupe TIL et de huit dans le groupe ITI, mais le taux de base n'a pas été renseigné dans les deux groupes.

Taux d'HbA1c

Les taux d'HbA1c avant la TIL étaient compris entre 7,2 % et 7,9 % dans cinq études, supérieurs à 8 % dans six études et non renseignés dans quatre études. Ces taux d'HbA1c ont diminué de façon significative après l'intervention pour la majorité des études. Huit études sur les treize études ayant renseigné ce critère ont rapporté un taux inférieur ou égal à 6,5 %, après la TIL et dix études ont rapporté un taux inférieur ou égal à 7 %.

Dans une étude comparant la TIL à l'ITI, à 1 an après l'intervention, le taux d'HbA1c était inférieur dans le groupe TIL : $6,4 \pm 1,6$ % par rapport au groupe ITI : $8,1 \pm 1,5$ % ($p < 0,01$), mais les taux de base n'ont pas été renseignés. Une étude comparant le TIL à la TP a montré une diminution du taux d'HbA1c à 4,5 ans, avec un taux de base à 7,2 % et un taux de 5,7 % après la TIL. Ce taux était légèrement inférieur après l'intervention dans le groupe TP (post TP : 5,5 % ; taux de base : 7,3 %).

Taux d'insulino-indépendance

Les taux de patients insulino-indépendants et les durées de suivi étaient très variables dans les treize études ayant renseigné ces critères. Six études ont rapporté des taux supérieurs ou égaux à 50 % pour des durées de suivi comprises entre 1 et 5 ans. Les sept autres études ont rapporté des taux bien moindres, compris entre 0 % et 47 %.

Parmi ces études, deux ont comparé la TIL à la TP et ont observé à 3 ans un taux inférieur à la TP pour l'une (TIL : 57 % vs TP : 76 %, $p=nr$) et un taux supérieur à la TP pour l'autre (TIL : 70 % vs TP : 60 %, $p=nr$).

Dose d'insuline

Une diminution de la dose d'insuline après la TIL a été rapportée dans cinq études ayant renseigné ce critère. Une diminution de 20 % à 95 % de la valeur pré-TIL a été rapportée dans une étude et de 57 ± 26 % dans une deuxième étude. Les trois autres études ont renseigné une diminution de la dose par patient comprise entre 0,2 et 0,5 U/kg/j.

Deux études comparant la TIL à l'ITI ont rapporté des doses inférieures d'insuline dans le groupe TIL comparé au groupe ITI (une étude : TIL : 30 UI vs ITI : 40 UI, et une étude : TIL : $0,2 \pm 0,2$ U/kg/j vs ITI : $0,4 \pm 0,2$). Cependant, les taux de bases n'ont pas été renseignés.

Résultats d'effets de la TIL sur les complications du DT1

Seulement quatre études parmi les quinze études sélectionnées ayant inclus une population de patients non urémiques avec indication d'une TIL ont rapporté des données sur les effets de la TIL sur les complications du diabète de type 1. Ces quatre études étaient prospectives, de faible effectif (entre dix et 32 patients TIL inclus), et deux d'entre elles ont comparé la TIL à l'ITI (études non randomisées).

La moyenne d'âge des patients inclus était comprise entre 37 et 50 ans pour les trois études ayant renseigné ce critère. Le délai entre le début du diabète de type 1 et l'intervention était compris entre 23 et 30 ans dans les trois études ayant renseigné ce critère.

Les durées de suivi des patients dans ces études variaient entre supérieure ou égale à 1 an et supérieure à 5 ans.

La qualité méthodologique des études était hétérogène. Une étude était de bonne qualité, deux études étaient de qualité modérée et une était de faible qualité.

La synthèse des données relatives aux effets de la TIL sur les complications du DT1 chez les patients non urémiques est présentée en Annexe 6.

Pression artérielle moyenne

Deux études ont rapporté une variation non significative de la pression artérielle moyenne entre avant et après l'intervention (une étude : post : 103,8 mm Hg, pré : 101,8, et une étude : données NR). Une des deux études comparatives n'a pas non plus montré de différence significative entre le groupe TIL et le groupe ITI après l'intervention (TIL : 103,8 vs ITI : 98,6 mm Hg).

Pression artérielle systolique et diastolique

Une étude non comparative n'a pas montré de variation significative des pressions artérielles systolique et diastolique après l'intervention. Deux études n'ont pas renseigné ces critères. Une étude comparative a montré une diminution de la pression artérielle systolique après intervention dans le groupe TIL comparé au groupe ITI (TIL : 122 ± 7 vs ITI : 130 ± 10 mm Hg, $p < 0,001$), mais la pression artérielle diastolique restait comparable dans les deux groupes (TIL : 70 ± 4 vs ITI : 73 ± 5 mm Hg).

Cholestérol

Deux études ont renseigné ce critère, elles n'ont pas montré de variation significative du taux de cholestérol chez le même patient avant et après l'intervention (une étude : Base : $183,5 \pm 12,0$ mg/dL, à 15 mois : $183,5 \pm 12,5$, une étude : taux nr), ni entre le groupe TIL et le groupe ITI pour l'étude comparative (taux à 15 mois : TIL : $183,5 \pm 12,5$ mg/dL, ITI : $172,5 \pm 11,0$, p non significatif).

Épaisseur de l'intima media des artères communes et internes

La seule étude de type avant-après ayant renseigné ce critère a montré une diminution à 12 mois (Score Z Pré à 12 mois : $-1,28 \pm 1,45$ (n=15) ; $p = 0,004$).

Débit de filtration glomérulaire

La baisse du DFG était plus lente dans le groupe TIL comparé au groupe ITI dans la seule étude ayant renseigné ce critère (DTPA²³ ≥ 3 ans : TIL : $-1,40$ ($-0,32$ à $-2,48$) vs ITI : $-3,55$ ($-1,53$ à $-5,57$) ; $p < 0,0001$).

Créatinine sérique

Dans une étude comparative, le taux de créatinine sérique après la TIL était similaire à celui du groupe ITI (TIL : $1,07 \pm 0,5$ vs ITI : $0,8 \pm 0,3$ mg/dL ; $p = 0,21$). Ce taux a diminué en dessous d'un seuil de 1,5 mg/dl chez 90 % des patients dans une étude de type avant-après.

Albumine- créatinine

Dans une étude de type avant-après, le ratio albumine-créatinine a augmenté chez environ 50 % des patients après la TIL à un taux supérieur à 30 mg/g. Les autres études n'ont pas renseigné ce critère.

²³ Diéthylène triamine penta acétate.

Neuropathie

Deux études comparatives n'ont pas montré de différence entre le groupe TIL et le groupe ITI sur la progression de la neuropathie (une étude : stabilité de la conduction nerveuse chez tous les sujets, légère amélioration non significative dans le groupe TIL ($p=0,07$) et une étude : pas de différence significative entre le groupe TIL et le groupe ITI à 15 mois sur les critères suivants : volume sanguin cérébrale moyen, rapport N-acétyl-aspartate/choline et rapport choline/créatinine par spectroscopie par résonance magnétique).

Rétinopathie

Une étude comparative a rapporté un ralentissement de la rétinopathie dans le groupe TIL comparé au groupe ITI (TIL : 51 yeux examinés, zéro avec aggravation vs ITI : 82 yeux examinés, dix avec aggravation (une RDNP²⁴ modérée, deux RDNP sévères et sept RDP²⁵) ; $p<0,01$). Les autres études n'ont pas renseigné ce critère.

Innocuité de la TIL liée à l'intervention

Huit études ayant inclus des patients non urémiques avec une indication de transplantation d'îlots de Langherans ont rapporté des données sur l'innocuité de la TIL. La majorité de ces études (6 / 8 études) étaient prospectives et deux d'entre elles ont comparé la TIL à la transplantation de pancréas (études non randomisées).

Ces études étaient pour la plupart de faible effectif (entre dix et 122 patients, TIL inclus), cinq études sur huit avaient inclus moins de 30 patients.

La moyenne d'âge des patients inclus était comprise entre 36 et 52 ans. Trois études n'ont pas renseigné cette donnée. Le délai entre le début du diabète de type 1 et l'intervention était compris entre 23 et 40 ans dans les cinq études ayant renseigné ce critère.

Les durées de suivi des patients dans ces études étaient comprises pour la majorité d'entre elles entre une durée supérieure ou égale à 1 an et 5 ans. Deux études ont rapporté des délais de suivi allant jusqu'à 6 ans et 11 ans.

La qualité méthodologique était bonne pour quatre études, et modérée pour les quatre autres.

Hémorragies

La fréquence des hémorragies liées à l'intervention était comprise entre 2,2 % et 30 % dans les quatre études non comparatives (entre dix-sept et 91 interventions selon les études). Ces hémorragies ont principalement été résolues par transfusion sanguines, une étude a rapporté le recours à une intervention chirurgicale pour deux cas (2/48 cas (4,2 %)).

Dans une étude comparant la TIL à la TP, une fréquence de 10 % des hémorragies dans le groupe TIL a été observée et aucune dans le groupe TP. Une autre étude comparative a rapporté une fréquence des hémorragies de 36 % dans le groupe TIL comparé à 15 % dans le groupe TP ($p=nr$). Cependant, ces hémorragies se sont résolues pour la plupart spontanément dans le groupe TIL tandis qu'elles ont toutes nécessité une intervention chirurgicale dans le groupe TP.

²⁴ Rétinopathie diabétique non proliférante.

²⁵ Rétinopathie diabétique proliférante.

Thrombose de la veine porte

Des cas de thrombose partielle de la veine porte à des fréquences comprises entre 0 et 7,4 % ont été rapportés dans quatre études non comparatives (entre dix-sept et 122 interventions selon les études).

Deux études comparatives ont rapporté des fréquences de thrombose de la veine porte plus faible dans le groupe TIL comparé au groupe TP (une étude : 10 % (TIL) et 20 % (TP), p=nr, et une étude : 9,1 % (TIL) et 39,3 % (TP), p=nr). Dans une de ces études, les cas de thrombose dans le groupe TP (3/15) ont conduit à une pancréatectomie. Dans l'autre étude, la résolution de ces thromboses a nécessité une intervention chirurgicale.

Atteinte hépatique

Une élévation transitoire des enzymes hépatiques (ASAT et ALAT) a été rapportée dans deux études ayant renseigné ce critère (une étude : ↑ ASAT 2 fois la normale au jour 6 pour 27 % (14/51 cas) des patients, résolu au 9^{ème} jour après la 1^{ère} TIL et ↑ ALAT > 2,5 fois la normale au 6^{ème} jour pour 43 % (22/51 cas) des patients, résolu au 12^{ème} jour post 1^{ère} TIL, et une étude : valeurs nr).

Décès

Dans une des deux études comparatives analysées, un décès (1/33 cas) a été rapporté dans le groupe TP à la suite d'une hémorragie massive d'une fistule aorto-entérique.

Autres

Deux études ont rapporté d'autres événements liés à la TIL. Il s'agissait d'un cas (1/91) d'irritation pleuro-péritonéale dans une étude et deux complications corrigées par laparotomie (2/48) dans une autre étude.

Deux études comparatives n'ont pas rapporté d'autres événements liés à l'intervention dans le groupe TIL mais de nombreux événements dans le groupe TP. Une de ces études a rapporté 27,3 % de cas de rejets, 54,5 % de cas de laparotomies subséquentes à l'intervention et 42,4 % de cas de transfusions.

Innocuité liée à l'immunosuppression

Dix études ayant inclus des patients non urémiques avec une indication de transplantation d'îlots de Langherans ont rapporté des données sur l'innocuité liée à l'immunosuppression. La majorité de ces études (8/11 études) étaient prospectives de type avant-après, et deux d'entre elles ont comparé la TIL à la transplantation de pancréas (études non randomisées).

Ces études étaient pour la plupart de faible effectif (entre dix et 121 patients, TIL inclus), sept études sur onze avaient inclus moins de 30 patients.

La moyenne d'âge des patients inclus dans les sept études ayant renseigné ce critère était comprise entre 36 et 52 ans. Le délai entre de début du diabète de type 1 et l'intervention était compris entre 23 et 40 ans dans les huit études ayant renseigné ce critère.

Les durées de suivi des patients dans ces études étaient comprises pour la majorité entre une durée supérieure ou égale à 1 an, et une durée de 5 ans. Deux études allaient jusqu'à 6 ans et 12,5 ans de suivi.

La qualité méthodologique était bonne pour cinq études et de qualité modérée pour les six autres.

La synthèse des données relatives à l'innocuité liée à l'immunosuppression chez les patients non urémiques est présentée en Annexe 6.

Atteinte rénale

Une diminution d'au moins 20 % du débit de filtration glomérulaire après l'intervention a été observée dans deux séries de cas respectivement chez 20 % (2/10) et 29 % (5/17) des patients. Quatre autres études ont également observé une diminution du DFG, significative pour deux d'entre elles (une étude : DFG à 2 ans : 82 ml/min/1,73 m² ; DFG de base : 102, p<0,0001, et une étude : DFG à 2 semaines : 72 ml/min/1,73 m², DFG de base : 90 (p<0,0001), de 1 à 5 ans : DFG stable et égal au DFG à 3 semaines). Une étude a rapporté un cas (1/48) d'épisode d'insuffisance rénale aiguë et un autre cas (1/51) de néphropathie à tacrolimus.

Une étude comparative a rapporté une diminution non significative du DFG selon une comparaison avant-après intervention dans le groupe TIL (pré : 79 ± 13,7 ; post : 72,9 ± 20,4, p=0,5) et une diminution significative dans le groupe TP (pré : 86,3 ± 18, post : 67,9 ± 25,4, p=0,025). La comparaison des deux groupes a montré une insuffisance rénale pour 10 % (1/10) des patients du groupe TIL et 33 % (5/15) des patients du groupe TP. Un plus grand nombre de cas de protéinurie a été observé dans le groupe TIL (TIL : 30 % vs TP : 6,7 %, p=nr). Une deuxième étude comparative a rapporté une aggravation de l'atteinte rénale pour 3 % des patients du groupe TIL et de 9 % des patients du groupe TP (p=nr). Une insuffisance terminale a été rapportée pour deux patients (6 %) du groupe TIL et un patient (3 %) du groupe TP (p=nr).

Anomalies hématologiques

Des anomalies hématologiques avec des fréquences comprises entre 2 % et 100 % ont été rapportées par cinq séries de cas. Il s'agissait plus précisément de cas de lymphopénie (deux études : 40 % et 47 %), d'anémie (quatre études : 5,2 %, 10 %, 47 % et 70 %), de leucopénie (deux études : 5,2 % et 100 %), de neutropénie (deux études : 4 % et 80 %), de neutropénie fébrile (une étude : 4 %) et de pancytopénie (une étude : 2 %).

Une étude comparative (dix TIL vs quinze TP) a rapporté des cas d'anémie pour 100 % des patients, de neutropénie pour 40 % et de thrombopénie pour 20 % dans chacun des deux groupes. Une deuxième étude comparative (33 TIL vs 33 TP) a rapporté un cas de purpura thrombocytopénique thrombotique dans le groupe TP et aucun cas dans le groupe TIL.

Infections

Sept séries de cas ont rapporté des cas d'infections avec des fréquences comprises entre 2 % et 30 %. Il s'agissait de cas d'infection respiratoire (deux études : 2 % et 10 %), de virémie à CMV (deux études : 9,8 % et 6,6 %), de gastro-entérite (une étude : 24 %), de pyélonéphrite (une étude : 2 %), d'infections fongiques (une étude : 30 % (trois patients sur dix) et urinaires (une étude : 10 %), de septicémie (une étude : 6,7 %), de colite à *C. difficile* (une étude : 6 %).

Deux études comparatives ont renseigné des cas d'infections virales et fongiques dans les deux groupes. Une étude a rapporté un cas (1/10) d'aspergillose pulmonaire dans le groupe TIL et deux cas (2/15) de virémie à CMV dans le groupe TP. La deuxième étude a rapporté aussi des infections à CMV réactivé (3 %) et de novo (3 %) dans le groupe TIL et une fréquence bien plus élevée (60,6 %) pour les cas de réactivation d'infection à CMV dans le groupe TP.

Néoplasies

Des cas de cancers ont été rapportés dans quatre séries de cas. Il s'agissait de trois cas (5,8 %) d'adénocarcinome, un cas (1,9 %) de mélanome, et des cas de cancer du sein (6,7 % dans une étude et 10 % dans une autre étude).

Une étude comparative a rapporté des cas de syndrome lymphoprolifératif pour 10 % (1/10) des patients du groupe TIL et 6,7 % (1/15) des patients du groupe TP.

Décès

Sur les neuf séries de cas analysées, une étude a rapporté deux décès, dont un possiblement lié à l'immunosuppression, et une étude a rapporté un décès lié à une septicémie d'origine inconnue. Trois études n'ont indiqué aucun décès et quatre études n'ont pas renseigné cette information.

Une des deux études comparatives a rapporté un décès (1/33) dans le groupe TP et aucun dans le groupe TIL.

Patients urémiques

Résultats d'efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique

Le rapport de l'INESSS a sélectionné et analysé trois études ayant inclus des patients urémiques avec une indication de transplantation d'îlots de Langherans simultanée à une greffe rénale (TILsR) ou après une greffe rénale (TILaR). Une de ces études était prospective et deux études étaient rétrospectives. Parmi ces études, une a comparé la TIL à l'insulinothérapie intensive et une autre à la transplantation de pancréas. Aucune de ces études comparatives n'était randomisée. Le nombre de patients ayant reçu une TILsR ou une TILaR dans ces études était compris entre treize et 38.

La proportion d'hommes incluse dans ces études était plus importante dans deux études avec un taux de 57 % et 62 %.

La moyenne d'âge des patients inclus était autour de 50 ans dans les trois études et le délai entre le début du diabète de type 1 et l'intervention était compris entre 36 et 40 ans.

La durée de suivi des patients était comprise entre 2 et 8 ans dans ces trois études.

La qualité méthodologique était bonne pour une étude et de qualité modérée pour les deux autres.

La synthèse des données relatives à l'efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique chez les patients urémiques est présentée en Annexe 6.

Greffons fonctionnels

Le taux de survie du greffon était de 92 % à 3 ans dans la seule étude qui a renseigné cette donnée.

Taux de peptide C

L'augmentation après l'intervention du taux de peptide C au-dessus du seuil de détection (0,3 ng/mL) a été observée dans deux études (1 étude : pré : 0,15 ng/mL, post : $1,84 \pm 1,39$ ng/mL, $p < 0,0001$ et une étude : post : $< 0,3$ pour 7,9 % des patients). La troisième étude n'a pas renseigné ce critère.

Hypoglycémies sévères

La diminution du nombre d'épisodes d'hypoglycémies sévères après la TIL a été rapportée dans les trois études. Une de ces trois études a comparé la TIL à la TP et a observé un nombre similaire

d'hypoglycémies sévères (pré : $346 \pm 445 / 100$ patients-années) dans les deux groupes avant l'intervention et moindre dans le groupe TP comparé au groupe TIL après l'intervention (TP $4,5 \pm 15,1$ vs TIL : $11,1 \pm 15,2$).

Taux d'HbA1c

Une diminution significative du taux d'HbA1c a été observée après la TIL dans les trois études. Ce taux était inférieur ou égal à 6,5 % dans deux études à 2 et 10 ans et il était de 6,7 % (durée de suivi de l'étude : 8 ans) dans la troisième étude. Une des deux études ayant comparé la TIL à l'ITI a rapporté un taux d'HbA1c inférieur après la TIL (TIL : $6,7 \pm 0,9$ % vs ITI : $7,6 \pm 1,0$ %, $p=nr$). Dans la deuxième étude ayant comparé la TIL à la TP, le taux d'HbA1c était plus élevé dans le groupe TIL après 10 ans de suivi (TIL : $6,5 \pm 0,8$ vs TP : $5,5 \pm 0,4$, $p=nr$).

Taux d'insulino-indépendance

Les taux d'indépendance à l'insuline rapportés dans ces trois études étaient de 42 % à 2 ans, et de 9 % et 9,3 % à 5 ans. Une des deux études comparatives a rapporté un taux d'insulino-indépendance à 5 ans bien supérieur pour les patients ayant reçu une greffe de pancréas (TP : 73,6 % vs TIL : 9,3 %, $p<0,001$).

Dose d'insuline

Une diminution de la dose d'insuline quotidienne après la TIL a été rapportée dans les trois études. Une des deux études comparant la TIL à la TP a rapporté une diminution de 20 % de la dose dans le groupe TIL et une diminution de plus de 80 % dans le groupe TP (taux de base : TIL : 0,48 (U/kg/j) ; TP : NR).

Résultats d'effets de la TIL sur les complications du DT1

Deux études ayant inclus une population de patients urémiques avec indication d'une TILaR ou TILsR ont rapporté des données sur les effets de la TIL sur les complications du diabète de type 1. Une de ces études était prospective, l'autre était rétrospective et les deux étaient comparatives non randomisées.

Ces études sont de faible effectif : 21 patients pour l'une et 38 pour l'autre (TIL inclus).

La moyenne d'âge des patients était d'environ 52 ans pour les deux études. Le délai entre le début du diabète de type 1 et l'intervention était compris entre environ 35 et 37 ans.

La durée moyenne de suivi des patients était de 6,4 ans dans la première étude et de 8 ans dans la deuxième étude.

La qualité méthodologique de ces deux études était modérée.

La synthèse des données relatives aux effets de la TIL sur les complications du DT1 chez les patients urémiques est présentée en Annexe 6.

Pression artérielle systolique et diastolique

Les deux études ont montré une diminution des pressions artérielles systolique (une étude : pré : $149,0 \pm 20,3$ mm Hg, post $137,9 \pm 14,7$, $p<0,05$, et une étude : pré : $147,7 \pm 14$, post : $139,7 \pm 21$, $p=nr$) et diastolique (une étude : pré : $82,1 \pm 10,6$ mm Hg, post : $74,3 \pm 8,5$, $p<0,05$, et une étude : pré : enregistrées avant et après l'intervention. Les pressions artérielles systolique restaient comparables entre les deux groupes (TIL vs ITI et TIL vs TP) après l'intervention (TIL : $137,9 \pm 14,7$ mm Hg, TP : $139,7 \pm 16,0$, $p=0,98$, et une étude : TIL : $139,7 \pm 21$, TP : $130,9 \pm 20$, $p=0,09$), excepté

pour la pression artérielle diastolique dans une étude qui était plus élevée dans le groupe TP (TIL : $74,3 \pm 8,5$, TP : $79,1 \pm 7,8$, $p=0,005$).

Cholestérol

Le taux de cholestérol a diminué dans une étude (pré : $5,1 \pm 1,2$, post : $4,3 \pm 1,0$, $p=nr$) et n'a pas varié dans l'autre étude (pré : $4,74 \pm 1,15$ mmol/l ; post : $4,46 \pm 1,13$, $p=nr$). Pour les deux études, les taux de cholestérol étaient similaires entre les groupes comparés (une étude : TIL : $4,3 \pm 1,0$ mmol/l, ITI : $4,8 \pm 1,0$, $p=0,06$, et une étude : TIL : $4,46 \pm 1,13$ mmol/l, TP : $4,27 \pm 0,82$, $p=0,40$).

IMC

L'indice de masse corporelle a diminué significativement dans une étude (pré : $24,6 \pm 4,1$ kg/m², post : $23,8 \pm 4,4$, $p<0,05$) et n'a pas varié dans l'autre étude (pré : $23,2 \pm 3,7$ kg/m², post : $22,0 \pm 3,1$, $p=nr$). Après la TIL, l'IMC des patients était inférieur à celui du groupe sous insulinothérapie intensive (TIL : $22,0 \pm 3,1$ kg/m², ITI : $25,7 \pm 4,4$, $p<0,001$) et était comparable à celui des patients ayant reçu une greffe de rein (TIL : $23,8 \pm 4,4$; TP : $23,1 \pm 3,5$, $p=0,43$).

Débit de filtration glomérulaire

Une diminution du DFG chez les patients ayant reçu une TIL simultanée à une greffe de rein ($- 13,3 \pm 13,8$ ml/min/1,73 m² à 13 ans), ainsi que chez les patients ayant reçu une transplantation de pancréas simultanée à une transplantation rénale ($- 9,5 \pm 23,2$ ml/min/1,73 m² à 13 ans) a été rapportée dans une des deux études analysées.

Innocuité de la TIL liée à l'intervention

Trois études ayant inclus une population de patients urémiques avec indication d'une TILaR ou TILsR ont rapporté des données sur les effets de la TIL sur l'innocuité de la TIL liée à l'intervention. Une de ces études était prospective, les deux autres étaient rétrospectives et deux étaient comparatives non randomisées.

Ces études étaient de faible effectif (entre 13 et 38 avec indication de TIL inclus).

La moyenne d'âge des patients était comprise entre 51 à 53 ans. Le délai entre le début du diabète de type 1 et l'intervention était compris entre environ 35 et 37 ans.

La durée moyenne de suivi des patients était de 2 ans, 6,4 ans et 8 ans.

La qualité méthodologique d'une étude était bonne et des deux autres études était modérée.

La synthèse des données relatives à l'innocuité de la TIL liée à l'intervention chez les patients urémiques est présentée en Annexe 6.

Hémorragies

Les taux d'hémorragies liées à l'intervention enregistrés dans les deux études étaient respectivement de 15,4 % (2/13 patients) et de 9 % (2/22 patients). Dans l'étude comparant la TP à la TIL, un taux plus élevé d'hémorragies liées à la procédure a été rapporté chez les patients ayant reçu une greffe de pancréas (TP : 13,9 % vs TIL : 5,2 %).

Thrombose de la veine porte

Aucun cas de thrombose de la veine porte n'a été observé dans les deux études chez les patients ayant reçu une TIL. Dans l'étude comparant la TP à la TIL, 7,5 % (7/94) des patients ayant reçu une transplantation de pancréas avaient eu une thrombose de la veine porte.

Atteinte hépatique

Aucun cas d'atteinte hépatique n'a été rapporté dans une série de cas de treize patients. Les deux autres études n'ont pas renseigné ce critère.

Décès

Un décès (1/13) par accident cérébrovasculaire ischémique a été rapporté dans une série de cas sans que la relation causale n'ait pu être clairement établie. Une autre étude a renseigné un décès dans le groupe TIL et aucun dans le groupe TP.

Autres

Une fréquence plus élevée de cas de laparotomie a été rapportée chez les patients ayant reçu une TP 41,5 % (39/94) vs 10,5 % (4/38) chez les patients ayant reçu une TIL dans une étude qui a comparé les deux procédures.

Innocuité liée à l'immunosuppression

La synthèse des données relatives à l'innocuité liée à l'immunosuppression chez les patients urémiques est présentée en Annexe 6.

Atteinte rénale

Une variation non significative du DFG à 2 ans (Pré : $43,5 \pm 12,2$ ml/min/1,73 m², à 2 ans : $48,2 \pm 11,6$, $p=0,16$) a été observée dans une étude chez les patients ayant reçu une TILaR. Une autre étude a rapporté une diminution significative du DFG à 1 an entre le groupe TILs + TILaR et le groupe TPsR en faveur de la TPsR (TILsR : $50,0 \pm 20,4$ ml/min/1,73 m², TPsR : $70,0 \pm 22,7$, $p<0,001$). Cette même étude a également rapporté une diminution du DFG à 13 ans de suivi dans les deux groupes mais la différence observée n'était pas significative. La troisième étude n'a pas renseigné ce critère.

Anomalies hématologiques

Une lymphopénie a été observée chez tous les patients ayant reçu une greffe de rein puis une TIL dans une série de cas (treize patients). Les deux autres études n'ont pas renseigné ce critère.

Infections

Deux cas de pneumonite ont été rapportés dans une série de cas de quinze patients. Une seconde étude a rapporté un nombre de dix épisodes infectieux requérant une hospitalisation sur 32,5 cas-années (IVRI²⁶ (n=4) ; infection pied diabétique (n=2) ; gastroentérites (n=2) ; IVU²⁷ (n=1) ; réactivation CMV (n=1)). Une troisième étude n'a rapporté aucun cas d'infection dans le groupe TP et n'a pas renseigné ce critère dans le groupe TIL.

Décès

Un décès (1/13) a été rapporté dans une série de cas de treize patients mais le patient présentait des antécédents cardiovasculaires. Une autre étude a rapporté un décès (1/15) dans le groupe TIL mais n'a pas renseigné ce critère dans le groupe TPsR.

²⁶ Infection des voies respiratoires inférieures.

²⁷ Infection des voies urinaires.

Population mixte

Résultats d'efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique

Le rapport de l'INESSS a sélectionné et analysé douze études ayant inclus des patients urémiques et non urémiques avec une indication de transplantation d'îlots de Langherans seule ou simultanée à une greffe de rein ou après une greffe de rein. La majorité de ces études étaient des études observationnelles prospectives (8/12 études) et quatre études étaient rétrospectives. Parmi ces études, un essai contrôlé randomisé a comparé la TIL (25 TIL ou TILaR) à l'insulinothérapie intensive (22 ITI). L'effectif de ces études était compris entre dix et 347 patients et sept études sur douze ont inclus moins de 30 patients.

La proportion de femmes était plus importante (entre 52 % et 83 % de femmes) dans la majorité des études, seule une étude a inclus plus d'hommes que de femmes (61,4 %).

La moyenne ou médiane d'âge des patients inclus était comprise entre 44 et 55 ans, cette donnée n'a pas été renseignée dans une étude.

Le délai entre le début du diabète de type 1 et l'intervention était compris entre 26 et 39 ans dans six études. Dans les six autres études ce critère n'a pas été renseigné.

Les durées de suivi des patients dans ces études étaient comprises entre 1 et 5 ans, hormis une étude rétrospective qui avait une durée de suivi de 12 ans.

La qualité méthodologique était bonne pour cinq études, de qualité modérée pour cinq autres et faible pour deux études.

La synthèse des données relatives à l'efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique dans une population mixte de patients urémiques et non urémiques est présentée en Annexe 6.

Greffons fonctionnels

Le taux de survie du greffon était supérieur à 70 % (95 % à 1 an, 73 % à 1 an et 74 % à 5 ans) dans trois études. Trois autres études ont rapporté un taux de survie du greffon inférieur ou égal à 50 % après la TIL (environ 50 % (survie moyenne : $6,6 \pm 0,8$ ans, 30 % à 3 ans et 16,7 % à 3 ans).

Taux de peptide C

Pour la quasi-totalité des patients, l'intervention a permis d'augmenter le taux de peptide C au-dessus du seuil de détection (0,3 ng/ml). Une étude n'a pas renseigné ce critère.

Dans l'essai contrôlé randomisé, le taux de peptide C dans le groupe TIL était supérieur au groupe contrôle (ITI) 6 mois après l'intervention (TIL : > 1 (lecture graphique), ITI : environ 0 (lecture graphique, $p=nr$).

Hypoglycémies sévères

Une élimination totale ou quasi-totale des hypoglycémies sévères sur une durée de 1 à 5 ans a été rapportée dans six études. Une étude a rapporté une diminution du nombre d'hypoglycémies sévères après la TIL (pré : 12 (0 – 50), post : 1 (0–3), $p < 0,001$) et une autre étude a rapporté un taux de diminution de 15,5 % après la TIL mais le taux de base n'était pas renseigné.

Taux d'HbA1c

Une diminution du taux d'HbA1c a été rapportée dans sept études. Dans trois études, le taux de base n'était pas renseigné et une étude n'a pas renseigné ce critère.

Ce taux était inférieur ou égal à 6,5 % dans cinq études et inférieur ou égal à 7 % dans dix études. L'essai comparatif contrôlé a montré une diminution significative du taux d'HbA1c après la TIL comparé à celui obtenu après 6 mois sous ITI (TIL : 5,6 % vs ITI : 8,2 %, $p < 0,0001$).

Taux d'insulino-indépendance

Les taux d'indépendance des patients à l'insuline rapportés dans ces études étaient très variables, ainsi que les durées de suivi associées à ces résultats. Quatre études ont rapporté un taux d'indépendance à l'insuline inférieur à 15 % pour des durées de suivi comprises entre 2 et 5 ans. Deux études ont montré que 42 et 43 % des patients étaient respectivement indépendants à l'insuline à un et 3 ans. Quatre études ont rapporté des taux de 59 % à 1 an, de 30 % à 3 ans, de 26 % à 5 ans, et de 66,3 % pour une durée de suivi non renseignée. Deux études n'ont pas renseigné ce critère.

Dose d'insuline

Une diminution de la dose d'insuline après l'intervention a été rapportée dans cinq études (diminution de 0,2 à 0,6 U/kg/j dans quatre études et diminution de $37,4 \pm 19,8$ à $24,3 \pm 18,1$ à 2 ans). La dose de base n'a pas été renseignée dans deux études et quatre études n'ont pas renseigné ce critère.

L'essai comparatif contrôlé a montré une diminution de la dose d'insuline plus importante après la TIL (taux de base : TIL : 0,53 et ITI : 0,46 U/kg/j) comparé à celui de l'ITI à 6 mois de suivi (TIL : $< 0,1$ vs ITI : 0,4).

Résultats d'effets de la TIL sur les complications du DT1

Seulement deux études parmi les douze études sélectionnées ayant inclus des patients urémiques et non urémiques avec une indication de transplantation d'îlots de Langherans seule ou simultanée à une greffe de rein ou après une greffe de rein ont rapporté des données sur les effets de la TIL sur les complications du diabète de type 1. Ces deux études sont prospectives et ont inclus entre dix et 88 patients.

La moyenne d'âge des patients inclus était de 44 et 49 ans. Le délai entre le début du diabète de type 1 et l'intervention n'a pas été renseigné dans ces études.

Les durées de suivi des patients dans ces études étaient de 1 et 2 ans.

La qualité méthodologique des études était modérée.

La synthèse des données relatives aux effets de la TIL sur les complications du DT1 dans une population mixte de patients urémiques et non urémiques est présentée en Annexe 6.

Cholestérol

Aucune variation du taux de cholestérol entre avant et après l'intervention n'a été observée dans les deux études analysées.

Les autres critères relatifs aux effets de la TIL sur les complications du diabète de type 1 n'ont pas été renseignés dans ces deux études.

Innocuité de la TIL

Six études ayant inclus des patients urémiques et non urémiques avec une indication de transplantation d'îlots de Langherans seule ou simultanée à une greffe de rein ou après une greffe de rein ont rapporté des données sur l'innocuité de la TIL. La majorité de ces études (5/6) étaient prospectives et une d'entre elles a comparé la TIL à l'insulinothérapie intensive (essai contrôlé randomisé).

Ces études étaient pour la plupart de faible effectif (entre 20 et 88 patients TIL inclus), quatre études sur six avaient inclus moins de 30 patients.

La moyenne d'âge des patients inclus était comprise entre 40 et 52 ans dans cinq études, elle n'a pas été renseignée dans une étude. Le délai entre le début du diabète de type 1 et l'intervention était compris entre 26 et 33 ans dans les trois études ayant renseigné ce critère.

Les durées de suivi des patients dans ces études étaient comprises entre 1 et 6 ans.

La qualité méthodologique est bonne pour deux études, modérée pour trois autres et de faible qualité pour une étude.

La synthèse des données relatives à l'innocuité de la TIL dans une population mixte de patients urémiques et non urémiques est présentée en Annexe 6.

Hémorragies

Des taux d'hémorragies compris entre 0 et 33 % ont été observés dans cinq études. Certains cas ont nécessité une transfusion sanguine (1/26 et 2/44) et/ou une laparotomie (2/44 et 2/20). Une étude n'a pas renseigné ce critère.

Thrombose de la veine porte

Des taux de thrombose de la veine porte compris entre 0 et 7 % ont été observés dans quatre études. Deux études n'ont pas renseigné ce critère.

Atteinte hépatique

Une augmentation des enzymes hépatiques a été observée dans deux études pour 2,3 % (six fois la normale) et 50 % des patients (taux de l'augmentation NR). Une étude a rapporté un cas d'hémathome pour 25 patients (4 %) et une autre étude, une stéatose chez 24,1 % des patients inclus. Deux études n'ont pas renseigné ce critère.

Décès

Seul l'essai comparatif contrôlé randomisé a rapporté un décès (1/21) dans le groupe insulinothérapie intensive en attente d'une TIL lié à un épisode d'hypoglycémie nocturne.

Autres

Une étude a rapporté un cas (4 %) d'insuffisance rénale post-TIL, un cas (4 %) d'hémothorax, un cas (4 %) d'arrêt cardiaque transitoire. Une autre étude a rapporté un cas de fistule artérioveineuse et un cas de blocage de l'intestin grêle requérant une chirurgie (2/14) dans le groupe TILs, ainsi qu'un cas d'iléus (1/12) dans le groupe TILaR. Une troisième étude a observé un cas (2,3 %) de douleur abdominale. Une quatrième étude a rapporté un cas (1/15) d'irritation de la veine porte associé à une syncope vagale et une bradycardie, ainsi qu'un cas (1/15) de ponction des voies biliaires associé à un ictère résolu spontanément.

Innocuité liée à l'immunosuppression

Quatre études ayant inclus des patients urémiques et non urémiques avec une indication de transplantation d'îlots de Langherans seule ou simultanée à une greffe de rein ou après une greffe de rein ont rapporté des données sur l'innocuité liée à l'immunosuppression. Deux études sont prospectives, et deux rétrospectives.

Ces études sont de faible effectif (entre vingt et 44 patients TIL inclus).

La moyenne d'âge des patients inclus était comprise entre 46 et 55 ans. Le délai entre le début du diabète de type 1 et l'intervention était compris entre 29 et 33 ans dans les trois études ayant renseigné ce critère.

Les durées de suivi des patients dans ces études étaient comprises entre 1 et 5 ans dans trois études et était de 12 ans dans une étude rétrospective.

La qualité méthodologique était bonne pour deux études, modérée pour une étude et de faible qualité pour la quatrième étude.

La synthèse des données relatives à l'innocuité liée à l'immunosuppression dans une population mixte de patients urémiques et non urémiques est présentée en Annexe 6.

Atteinte rénale

Une diminution significative du DFG à 1 an (TILs : pré : 90,5 (77 - 94) ml/min, post : 71,8 (59 - 89) ; $p=0,014$ et TILaR : pré : 90,5 (77 - 94), post : 71,8 (59 - 89) ; $p=0,0008$) et une insuffisance rénale aigue chez 21,2 % (10/47) des patients ont été observées dans une étude. Une autre étude a rapporté un cas (2,3 %) d'insuffisance rénale aigue résolue. Les deux dernières études n'ont pas renseigné ce critère.

Anomalies hématologiques

Un taux de 4,3 % (2/47) de lymphopénie et de 6,4 % (3/47) de leucopénie ont été rapportés dans une étude. Quatre études ont rapporté des cas de neutropénie pour 2,3 % et 36,3 % des patients. Une dernière étude a observé un taux de 2,3 % (1/44) de thrombopénie.

Infections

Un taux d'infections de 40,4 % (19/47) dont une infection à CMV (2,1 %), un cas de septicémie (2,1 %), et trois infections respiratoires (6,4 %) ont été rapportés dans une étude. Une autre étude a observé un taux d'infections de 13,6 % (6/44). Une troisième étude a observé un cas (5 %) de zona et un cas (5 %) de folliculite. La quatrième étude n'a pas renseigné ce critère.

Néoplasies

Une étude a renseigné ce critère sans rapporter de cas de néoplasie et une autre étude a rapporté un cas de maladie de Bowen (2,1 %). Deux études n'ont pas renseigné ce critère.

Décès

Seule une étude a rapporté deux décès (2/44) de patients présentant des antécédents cardiovasculaires.

Autres

Une étude a rapporté d'autres événements indésirables liés à l'immunosuppression pour 72,3 % des patients. Il s'agissait de maladies intestinales, de rejet de la transplantation, de maladies du système reproducteur, de problèmes respiratoires, d'hyperthermie, de maladies métaboliques, de maladies musculosquelettiques et de maladies de la peau et des tissus conjonctifs. Une étude a rapporté un cas de kystes ovariens (2,3 %), un cas d'ulcère buccal (2,3 %) et quatre cas d'œdème périphérique (10 %). Une dernière étude a observé un cas de neuropathie optique (2,3 %) résolu, un cas d'hypertension sévère (2,3 %) résolu avec ajustement d'antihypertenseurs, un cas de trémor (2,3 %) non résolu, un cas de microangiopathie avec insuffisance rénale aigue, un cas d'anémie hémolytique et de thrombopénie (2,3 %) résolu, et cinq cas de diarrhée (11,4 %) résolue spontanément.

3.1.1.4. Données de qualité de vie

Le rapport de l'INESSS a sélectionné et analysé le rapport de l'IHE et sept études rapportant des données sur la qualité de vie des patients après une transplantation d'îlots de Langherans seule ou simultanée à une greffe de rein ou après une greffe de rein. La majorité de ces études étaient des études prospectives (5/7 études) et trois études étaient des séries temporelles interrompues. Parmi ces études, un essai contrôlé randomisé a comparé la TIL (25 TIL ou TILaR) à l'insulinothérapie intensive (22 ITI).

Le nombre de patients ayant reçu une TIL dans ces études était compris entre onze et 48.

La proportion de femmes était plus importante (entre 52 % et 82 % de femmes) dans la majorité des études, seule une étude a inclus plus d'hommes que de femmes (63,6 %).

La moyenne ou médiane d'âge des patients inclus était comprise entre 37 et 56 ans.

Le délai entre le début du diabète de type 1 et l'intervention était compris entre 23 et 48 ans dans six études. Dans une étude ce critère n'a pas été renseigné.

Les durées de suivi des patients dans ces études étaient comprises entre 6 mois et 5 ans dans quatre études.

Ces études sont difficilement comparables car elles ont utilisé neuf outils différents pour mesurer la qualité de vie, dont des questionnaires génériques tels que le SF36 (quatre études) et l'EQ-5D (deux études) et des questionnaires spécifiques au diabète tels que l'échelle de l'évaluation de la détresse du diabète (trois études), l'enquête sur la peur de l'hypoglycémie (deux études). Cinq autres outils spécifiques au diabète ont également été utilisés. Il s'agit du POMS (*Profile Of Mood States*), du BDI-II : *Beck Depression Inventory*, de l'ITSQ : *Insulin Therapy Satisfaction Questionnaire*, de l'échelle LEIPAD, et du questionnaire *Diabetes quality of life*. Chacune des sept études a utilisé au moins un de ces outils.

La qualité méthodologique était bonne pour trois études, de qualité modérée pour deux études, de faible à modérée pour une étude et faible pour une étude.

Les résultats de ces études sont reportés en Annexe 6.

Synthèse des auteurs du rapport de l'INESSS :

- Les données du rapport de l'IHE indiquent que le besoin d'informations pour prendre une décision éclairée varie selon les patients. Ces derniers espèrent être insulino-indépendants, ne serait-ce que pour une courte durée, et ils souhaitent améliorer leur bien-être et leur niveau d'énergie.
- Les patients rapportent une amélioration de leur qualité de vie après avoir reçu la TIL. En effet, ils bénéficient d'un meilleur bien-être, d'une plus grande capacité fonctionnelle et ressentent moins de symptômes dépressifs à court terme.
- Les patients ayant reçu la TIL expriment une moins grande crainte de l'hypoglycémie.
- Leur vie sociale tend à s'améliorer pour un certain temps et ils sont généralement satisfaits de l'intervention.
- Les biais relatifs aux études et la variabilité des résultats limitent la portée des conclusions.

3.1.1.5. Synthèse des résultats et conclusions des auteurs du rapport

Efficacité

- La TIL permet d'améliorer le contrôle glycémique en ce qui a trait au taux d'HbA1c et à la résolution des hypoglycémies sévères chez les patients urémiques ou non (niveau de preuve faible à modéré).
- La proportion de greffons totalement ou partiellement fonctionnels est très hétérogène. Les meilleurs résultats observés à 5 ans varient de 70 % à 80 % (analyse per protocole).
- Comparativement à la TP, la TIL permet d'obtenir un taux et une durée d'insulino-indépendance moindres.
- Les patients, urémiques ou non, nécessitant un traitement insulinique à la suite de la TIL maintiennent néanmoins un contrôle glycémique optimal, soit un taux d'HbA1c inférieur ou égal à 7 % et bénéficient d'une protection contre les hypoglycémies sévères.
- Peu d'études évaluent l'efficacité de la TIL à prévenir, à moyen ou à long terme, les complications liées au DT1 (maladies cardiovasculaires, néphropathie, rétinopathie et neuropathie) et les données disponibles sont peu concluantes (niveau de preuve très faible).

Sécurité

- Les données issues d'études indirectes indiquent un risque plus faible de complications liées à la TIL comparativement à la TP (niveau de preuve faible).
- Certaines complications sont résolues par des interventions chirurgicales ou médicales (laparotomies, transfusions). D'autres événements indésirables se résorbent spontanément (élévation transitoire des enzymes hépatiques, hémorragies mineures).
- La fréquence des effets indésirables liés à l'immunosuppression est variable. Les effets indésirables graves (néphrotoxicité, cancer) peuvent mener à l'arrêt de l'immunosuppression et, ultimement, à la perte du greffon.

Qualité de vie

La TIL pourrait améliorer la qualité de vie des patients (niveau de preuve faible).

Recommandations de l'INESSS

- L'INESSS recommande d'accorder la couverture publique de la TIL aux patients atteints de DT1 qui, malgré une prise en charge optimale, se trouvent dans une situation d'impasse thérapeutique. Il s'agit de patients qui présentent une importante labilité glycémique qui n'est pas due à une cause comportementale, mais qui est associée à des épisodes récurrents d'hypoglycémie sévère – nécessitant l'intervention d'un tiers ou une hospitalisation –, non ressentis ou ne pouvant être évités malgré une insulinothérapie intensive adéquate.
- L'INESSS recommande que les critères d'admissibilité à la TIL soient périodiquement révisés à la lumière des nouvelles données probantes disponibles. La pertinence de recourir à la TIL devra notamment être réévaluée en fonction des nouveaux traitements disponibles.
- L'INESSS recommande que l'offre de service en TIL soit soumise à une évaluation en contexte réel de soins. Un rapport d'évaluation devrait être remis chaque année au Conseil de médecins, dentistes et pharmaciens de l'établissement ainsi qu'au MSSS. Les indicateurs cliniques suivants devraient y être documentés (taux de survie du greffon ; nombre de TIL par patient ; HbA1c pré- et post-TIL ; taux d'hypoglycémies sévères pré- et post-TIL ; taux d'insulino-indépendance ; innocuité de l'immunosuppression (taux d'infection, débit de filtration glomérulaire).

- L'INESSS recommande l'élaboration d'un outil d'aide à la décision partagée, destiné aux patients admissibles à la TIL pour qu'ils puissent prendre une décision éclairée. L'outil doit permettre au patient de connaître les différentes options qui peuvent lui être offertes, y compris celle de ne rien faire ; et d'être informé des bénéfices, des incertitudes et des risques associés à chacune des options.

3.1.2. Mise à jour du rapport de l'INESSS

La recherche de la littérature a permis d'identifier et de sélectionner une étude publiée après le rapport de l'INESSS satisfaisant les critères de sélection définis (cf. 2.2.2).

3.1.2.1. Présentation de l'étude sélectionnée et analyse critique

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective monocentrique ayant inclus de façon consécutive tous les participants de deux études mono-bras de phase 2 lancées en 2003 pour évaluer à 1 an le résultat de la transplantation d'îlots, réalisée soit seule chez les patients non urémiques, soit après une greffe de rein chez les patients urémiques (33). Les patients ont reçu une TIL ou une TILaR entre mars 2003 et décembre 2012.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les résultats à 10 ans de la transplantation allogénique d'îlots de Langherans chez les patients atteints de diabète de type 1 et d'hypoglycémies non ressenties et/ou avec une greffe de rein fonctionnelle initialement inclus dans deux essais cliniques. Les objectifs secondaires étaient d'explorer les déterminants du succès à long terme de la transplantation d'îlots.

Caractéristiques des patients

Cette étude a inclus 28 patients diabétiques de type 1 (quatorze TIL seule et quatorze TIL après transplantation rénale). Pour être inclus, les patients devaient avoir un diabète de type 1 depuis au moins 5 ans et un taux de peptide < 0,3 ng/mL. Les patients non urémiques devaient présenter des épisodes d'hypoglycémies non ressenties et/ou une labilité glycémique documentée, ainsi qu'une estimation du DFG > 60 mL/min/1,73 m². Pour les patients urémiques, une greffe de rein avec fonction rénale stable, une absence d'épisode de rejet du greffon rénal et une pression artérielle normale avec ou sans utilisation d'antihypertenseurs étaient les critères de sélection. Pour ces patients, soit la greffe du pancréas avait été réalisée mais avait été suivie d'une complication non-immune nécessitant une explantation du greffon, soit la transplantation simultanée rein-pancréas n'était pas indiquée du fait d'un âge supérieur à 45 ans, de complications macroangiopathiques sévères, ou encore par choix du patient.

Les critères d'exclusion des patients sont présentés en Annexe 7.

La moyenne d'âge des patients inclus dans cette étude était de 43 ans [37 - 50]. Treize hommes pour quinze femmes (54 %) ont été inclus. Le délai moyen entre le début du diabète de type 1 et la TIL était de 28 ans [24 - 31] pour ces patients. Dix patients ont reçu deux perfusions et dix-huit patients ont reçu trois perfusions dans les 68 jours. Les patients ont reçu en moyenne un total de 13 450 IEQ/kg [10 930 - 15 280]. Pour les patients ayant reçu une TIL après une greffe de rein, le temps médian écoulé entre la greffe de rein et la TIL était de 22 mois [18 - 38].

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'indépendance à l'insuline, définie comme l'absence d'insulinothérapie exogène associée à un taux d'HbA1c inférieur ou égal 6,5 % (48 mmol/mol). Les critères

de jugement secondaires étaient la survie des patients, le taux d'incidence annuelle d'événements d'hypoglycémie sévère, la fonction du greffon (indicateur combinant : le taux de peptide C à jeun, le contrôle métabolique évalué par le taux d'HbA1c, le profil quotidien de mesure en continue du glucose, et le besoin quotidien en insuline exogène). La fonction rénale et les événements indésirables ont également été surveillés.

Traitement immunosuppresseur

Le traitement immunosuppresseur consistait en l'administration de tacrolimus un niveau cible de 3-6 ng/mL, et de sirolimus à un niveau cible de 12-15 ng/mL pendant 3 mois et de 7-10 ng/mL la première année, puis de 5-6 ng/mL après. Cinq doses d'initiation de daclizumab ont été administrées toutes les deux semaines, la première dose étant administrée 1 heure avant la première perfusion. La transplantation de rein a été réalisée selon un protocole de soins standard, c'est-à-dire, dans la plupart des cas, une administration d'anticorps antithymocytes, de mycophénolate et de tacrolimus avec un bolus initial de prednisolone. Les stéroïdes étaient progressivement diminués jusqu'à l'arrêt complet s'il n'y avait aucun signe de rejet de la greffe de rein entre 3 et 9 mois après la transplantation. Environ 12 mois après la transplantation de rein, le mycophénolate était progressivement remplacé par du sirolimus. Lorsqu'une préparation d'îlots était disponible, des anticorps anti-interleukine-2 étaient administrés à chaque perfusion d'îlots.

Durée de suivi des patients et taux de perdus de vue

La durée médiane de suivi était de 11,5 ans [8,9 - 12,9], ce qui correspond à un total de 298 années-patients. Les taux de perdus de vue à 5 ans et 10 ans étaient respectivement de 4 % et 29 %.

Qualité méthodologique de l'étude

Il s'agit d'une étude de très faible effectif (28 patients inclus), prospective avec une inclusion consécutive des patients, de type avant/après, comparant l'effet du traitement chez le même patient ce qui l'expose à un risque de biais de confusion lié à l'absence de comparateur. Dans cette étude, les mesures des critères de jugement n'ont par ailleurs pas été réalisées en aveugle.

Le risque de biais d'attrition reste limité dans cette étude car les analyses ont été conduites en intention de traiter.

Les analyses statistiques portant sur le critère de jugement principal et le taux de survie du greffon ont été stratifiées sur deux facteurs pronostics suspectés de réussite ou d'échec du traitement (type d'intervention : TILs ou TILaR et fonction primaire du greffon).

Au regard du schéma d'étude qui expose à plusieurs biais, les données issues de cette étude sont de faible niveau de preuve.

3.1.2.2. Résultats d'efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique

Greffons fonctionnels

Les taux de survie du greffon à 5 ans et 10 ans étaient respectivement de 82 % [62 - 92] et 78 % [57 - 89].

Hypoglycémies sévères

Le nombre moyen d'épisodes d'hypoglycémie sévère avant la transplantation d'îlots était de deux [1 - 5]. La TIL a permis une éviction des épisodes d'hypoglycémie sévère chez 27 patients à 5 ans de suivi et chez 20 patients à 10 ans de suivi.

Taux d'HbA1c

Une diminution significative du taux d'HbA1c a été observée après la TIL ou la TILaR (taux initial : 8,15 % [7,3 – 8,95]). Le taux d'HbA1c a augmenté au cours du temps. Il était de 5,9 % [5,5 – 6,7] à 1 an, de 6,9 % [6,1 – 7,5], et de 6,7 % [6,1 - 8] à 10 ans.

Taux d'insulino-indépendance

Les taux d'indépendance à l'insuline avec un taux d'HbA1c inférieur ou égal à 6,5 % à 5 ans et 10 ans étaient respectivement de 39 % [22 - 57] et de 28 % [13 - 45]. Parmi les cinq patients qui étaient indépendants à l'insuline à 10 ans, trois patients ont reçu des antidiabétiques oraux à 5,7 et 8 ans.

Dose d'insuline

Une diminution significative de la dose d'insuline a été observée à 1 an et 5 ans (dose de base : 0,57 UI/kg /j, à 1 an : 0 (0 - 0,04) ($p < 0,0001$), à 5 ans : 0 (0 - 0,36) ($p < 0,0001$)) et s'est maintenue à 10 ans (0,28 (0 - 0,43), $p < 0,0001$).

3.1.2.3. Innocuité de la TIL

Au cours de la 1^{ère} année, onze événements indésirables graves liés à la procédure de perfusion ont été rapportés. Six d'entre eux ont impliqué des saignements, dont trois événements potentiellement mortels après l'injection d'îlots. Ces événements ont consisté en un cas de péritonite biliaire, un cas de saignement des voies biliaires, une fistule artérioveineuse, un hématome hépatique, une thrombose partielle de la veine porte, un hémopéritoine modéré, une occlusion intestinale, une occlusion fonctionnelle, et trois hématomes de la paroi abdominale.

Innocuité liée à l'immunosuppression

Au cours de la première année suivant la transplantation, cinq événements indésirables graves liés à l'immunosuppression ont été rapportés. Il s'agissait de deux infections non opportunistes, d'un cas de troubles hématologiques, et de deux cas de diarrhée.

Après 1 an et jusqu'à 10 ans suivant la transplantation d'îlots, huit autres événements indésirables graves ont été observés. Ils ont consisté en quatre cas d'infection (deux opportunistes et deux non opportunistes) et quatre carcinomes cutanés (deux squameux et deux basaux). Trois de ces carcinomes cutanés (3/4 chez des patients TILaR) ont été traités avec succès par exérèse locale.

Fonction rénale

Une diminution non significative du DFG a été observée dans les deux groupes. Pour les patients ayant reçu une TIL seule, à 10 ans de suivi, le DFG avait diminué en moyenne de 1,1 ml/min/1,73 m² par an et pour les patients ayant reçu une TIL après greffe de rein, la diminution était de 0,9 ml/min/1,73 m² par an.

Événements indésirables graves liés aux complications du diabète

L'année suivant la TIL, un cas d'amputation de l'orteil a été rapporté.

Après la première année et jusqu'à 10 ans de suivi, onze événements macroangiopathiques liés au diabète ont été rapportés dans cette étude. Une majorité (9/11) est survenue plus de 5 ans après la 1^{ère} transplantation d'îlots. Cinq de ces événements étaient symptomatiques et sont survenus pour quatre d'entre eux chez des patients ayant reçu une TIL après une greffe de rein. Il s'agit d'un cas d'AVC (décédé plus tard), un infarctus du myocarde, un œdème pulmonaire, et de deux

amputations. Six autres événements étaient asymptomatiques et ont été trouvés par dépistage systématique annuel. Il s'agit de six épisodes ischémiques myocardiques silencieux qui ont été traités par angioplastie coronaire (stent) pour cinq cas et par pontage coronarien pour le cas restant.

Décès

Cette étude a rapporté le décès d'un patient avec une TIL et une greffe de rein fonctionnelles à la suite d'un accident vasculaire ischémique 35 mois après la TIL. Ce patient avait déjà subi une amputation de la jambe. Le taux de mortalité dans cette étude était de 0,3 % pour 100 patients/années.

Tableau 5. Présentation des résultats de l'étude

Étude	Effectif	Nb d'injections d'îlots	Durée de suivi	Taux d'indépendance à l'insuline avec HbA1c ≤ 6,5%	Survie du greffon	Nb d'événements d'hypoglycémie sévère/an	Autres critères métaboliques	Fonction rénale	Taux de perdus de vue
Vantigham et al. 2019 France	28 DT1 (14 TIL seule et 14 TILaR)	10 patients : 2 injections ; 18 patients : 3 injections dans les 68 jours	Durée médiane de suivi : 11,5 ans (8,9-12,9), correspondant à un total de 298 années-patients.	A 5 ans : 39 % [22 - 57] A 10 ans : 28 % [13 - 45] (3/5 patients ont reçu des anti-diabétiques oraux à 5,7 et 8 ans)	A 5 ans : 82 % [62 - 92] A 10 ans : 78 % [57 - 89] Pas de différence significative sur le taux de survie du greffon à 5 et 10 ans entre le groupe TILs et le groupe TILaR 6 patients ont perdu leur greffon à 7, 15, 35 et 89 mois après une TILs et 7 et 10 mois après une TILaR	Avant transplantation d'îlots : 2 [1 -5] A 5 ans : 0 (p<0,0001) A 10 ans : 0 (p<0,0001)	Amélioration durable des paramètres suivant au fil du temps : taux d'HbA1c, besoin quotidien en insuline exogène, glucose moyen, déviation standard autour du glucose moyen, et % de temps passé en l'hypoglycémie. Ces paramètres se sont légèrement détériorés avec le temps mais restaient significativement améliorés à 10 ans. Taux d'HbA1c : - Initial : 8,15 % [7,3-8,95] - à 1 an : 5,9 % [5,5-6,7] - à 5 ans : 6,9 % [6,1-7,5]	Diminution du DFG mais NS même après 10 ans : TIL seule : - 1,1 ml/min/1,73 m ² par an (-2,5 à 0,1) (comparaison avant et à 10 ans : p=0,52) TIL après greffe de rein : - 0,9 ml/min/1,73 m ² par an (-2,2 à 0,8) (comparaison avant et à 10 ans : p=0,38)	1 patient TIL seule ayant perdu son greffon perdu de vue après 5 ans de suivi et 1 patient TIL après greffe de rein perdu de vue après 6 ans suite à déménagement Taux de perdus de vue à : - 5 ans= 4 % - 10 ans= 29 %

Étude	Effectif	Nb d'injections d'îlots	Durée de suivi	Taux d'indépendance à l'insuline avec HbA1c ≤ 6,5%	Survie du greffon	Nb d'événements d'hypoglycémie sévère/an	Autres critères métaboliques	Fonction rénale	Taux de perdus de vue
							<ul style="list-style-type: none"> - à 10 ans : 6,7 % [6,1-8] Dose d'insuline (IU/kg/j) : <ul style="list-style-type: none"> - Initial : 0,57 [0,41-0,74] - à 1 an : 0 [0-0,04] - à 5 ans : 0 [0-0,36] - à 10 ans : 0,28 [0-0,43] 		

Tableau 6. Présentation des évènements indésirables observés

Étude	Effectif	Nb d'injections d'îlots	Durée de suivie	Taux de mortalité	Effets indésirables	Taux de perdus de vue
Vantghem et al. 2019 France	28 DT1 (14 TIL seule et 14 TIL après transplantation rénale)	10 patients : 2 injections ; 18 patients : 3 injections dans les 68 jours	Durée médiane de suivi : 11,5 ans (8,9-12,9), correspondant à un total de 298 années-patients	0,3 % pour 100 patients/années (décès d'un patient, avec une amputation précédente de la jambe, d'un AVC 35 mois après la transplantation d'îlots, avec greffes d'îlots et rein fonctionnelles)	<p>Au cours de la 1^{ère} année : 11 EIG liés à la procédure de perfusion : 6 d'entre eux impliquant des saignements, dont 3 évènements potentiellement mortels après injection d'îlots ; et 5 EIG (troubles hématologiques, infection non opportuniste et diarrhée) liés à l'immunosuppression.</p> <p>Après 1 an et jusqu'à 10 ans : 8 EIG liés à l'immunosuppression : 4 infections (2 opportunistes et 2 non opportunistes) et 4 carcinomes cutanés (2 squameux et deux basaux) traités avec succès par exérèse locale (3/4 chez patients TIL après rein).</p> <p>11 évènements macroangiopathiques liés au diabète : 9/11 > 5 ans après la 1^{ère} transplantation d'îlots : 5 symptomatiques, 4 chez patients TIL après rein (1 AVC décédé plus tard, 1 infarctus du myocarde, 1 œdème pulmonaire, et 2 amputations), et 6 évènements totalement asymptomatiques, trouvés par dépistage systématique annuel : 5 traités par angioplastie coronaire (stent) et un pontage coronarien.</p>	<p>1 patient TIL seule ayant perdu son greffon perdu de vue après 5 ans de suivi et 1 patient TIL après greffe de rein perdu de vue après 6 ans suite à déménagement</p> <p>Taux de perdus de vue à :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 ans = 4 % - 10 ans = 29 %

3.1.3. Données du 10^{ème} rapport annuel du CTR (registre)

Ce rapport (38) porte sur les données issues de 1 086 receveurs d'allogreffes d'îlots (877 TIL seules, 183 TIL après transplantation de rein, 24 transplantations simultanée îlots - rein et deux transplantations de rein après TIL) recueillies entre 1999 et 2015. Au total, 2 150 transplantations ont été réalisées à partir de 2 619 donneurs. Les sites nord-américains ont alimenté 55 % des données, tandis que les sites européens et australiens ont fourni 45 % des données. Parmi les patients ayant reçu une TIL seule ou une TIL après une transplantation de rein, 29 % ont reçu une seule perfusion d'îlots, 49 % en ont reçu deux, 19 % en ont reçu trois et 3 % ont reçu entre quatre et six perfusions.

La cohorte totale de 1 086 receveurs d'îlots a été suivie sur une durée moyenne de $4,2 \pm 3,5$ années, ce qui correspond à 4 583 années-personnes de suivi depuis la première perfusion.

Le CTR est chargé du recrutement et de l'audit des centres de transplantation d'îlots qui sont ensuite responsables de l'inscription des receveurs d'îlots et de la collecte des informations de suivi. Les données ont été recueillies sur la base du volontariat et du consentement des patients. Les centres participants sont encouragés à assurer une collecte prospective des données. Une partie des audits est consacrée à des vérifications de la qualité de la base de données grâce à diverses analyses ciblant les anomalies (valeurs manquantes ou incohérentes), les données en attente et les erreurs de saisie.

Les résultats du rapport de ce registre ont été générés à l'aide de modèle d'analyses statistiques univariées qui ne prennent pas en compte les facteurs de confusion potentiels et beaucoup de résultats sont présentés sans ajustement sur le risque alpha.

Selon les auteurs du registre, les données de ce rapport doivent être interprétées avec prudence car le nombre total de transplantés d'îlots reste relativement faible. Comme pour tout registre, un certain nombre de biais potentiels peuvent exister. Premièrement, tous les centres de transplantation d'îlots actifs en Amérique du Nord ou sur les sites internationaux n'ont pas soumis de données au CTR. Deuxièmement, tous les receveurs de greffe d'îlots ou toutes les procédures de perfusion n'ont pas été signalés. Troisièmement, certaines informations, en particulier sur le suivi à deux ans, peuvent être communiquées de manière sélective en fonction du protocole du centre ou d'autres décisions locales.

Ainsi, la principale limite de ce registre concerne le pourcentage des données manquantes sur les critères d'efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique qui selon la provenance des centres, les différentes périodes du registre et les durées de suivi (données présentées jusqu'à 5 ans) sont très souvent supérieures à 30 %.

Efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique

Une indépendance à l'insuline a été observée chez environ 50 % des patients TILs et TILaR à un an de la dernière transplantation et a diminué sur 5 ans de suivi, plus fortement dans le groupe TILaR (TILs : environ 30 % d'insulino-indépendants et TILaR : un peu plus de 20 %).

Une concentration de peptide C $\geq 0,3$ ng/ml a été observée chez 80 % des patients TILs après un an de suivi (taux pré-TIL : 0,1 ng/ml) après la dernière transplantation, ce taux a progressivement diminué à 45 % de patients à 5 ans. Pour les patients TILaR, le taux était légèrement inférieur, de 75 %, à un an (taux pré-TIL : 0,2 ng/ml), mais il a connu une baisse moins importante, avec 50 % des patients TILaR ayant toujours un taux de peptide C $\geq 0,3$ ng/ml après 5 ans de suivi.

Un taux d'HbA1c < 7,0 % a été maintenu chez 60 % des patients TILs (taux pré-TIL : 7,9 %) et chez environ 50 % des patients TILaR (taux pré-TIL : 8,1 %) sur une période de suivi de 5 ans.

Une absence d'évènement d'hypoglycémie sévère a été maintenue chez environ 90 % des patients TILs et TILaR sur une période de suivi de 5 ans.

Le maintien de l'HbA1c < 7,0 % avec absence d'évènement d'hypoglycémie sévère a été observé chez environ 50 % des patients TILs sur une période de suivi de 5 ans. Pour les patients TILaR, la prévalence était de plus de 30 % des patients à 5 ans

Les besoins quotidiens en insuline ont diminué de façon spectaculaire jusqu'à 5 ans de suivi après la transplantation d'îlots (dose de base : environ : 35 mg/dl, dose à 5 ans : environ 15 mg/dl), avec un retour à la hausse au-delà de 5 ans pour les deux groupes de patients (doses NR).

Types d'événements indésirables les plus souvent liés à la TIL avec ou sans transplantation du rein

Pour la TIL seule, les événements indésirables les plus fréquemment considérés comme « possiblement ou définitivement liés » à la procédure de perfusion comprennent : l'hémorragie péritonéale (n=33), l'hématome hépatique, l'hémorragie hépatique ou thrombose de la veine porte (n=23), l'augmentation de l'ASAT (n=7), l'augmentation de la phosphatase alcaline sanguine (n=19), l'augmentation de la gamma-glutamyl transférase (n=12), des tests anormaux de la fonction hépatique (n=121), un hématome / une hémorragie (n=18) et une hémorragie gastro-intestinale / péritonéale (n=35). Ceux jugés « possiblement ou définitivement liés » à l'immunosuppression incluaient : les leucopénie / lymphopénie / neutropénie / granulocytes (n=339), la diarrhée / les troubles gastro-intestinaux (n=68), la fatigue (n=13), l'inflammation des muqueuses (n=16), la maladie du greffon contre l'hôte (n=2), les infections (n=65), la pneumonite (n=10), l'augmentation de la créatininémie (n=18), les néoplasmes (n=39), les troubles / insuffisance rénaux (n=14), les troubles pulmonaires / infiltration (n=9), les troubles cutanés / éruption exfoliative (n=12) et l'hypertension (n=8).

Pour la TIL après transplantation de rein, les événements indésirables les plus fréquemment considérés comme « possiblement ou définitivement liés » à la procédure de perfusion comprennent : les troubles sanguins / leucopénie / lymphopénie / neutropénie (n=14), l'hémorragie gastro-intestinale / péritonéale (n=16), les infections (n=36) et les troubles rénaux / insuffisance / pyélonéphrite (n=15).

Pour la transplantation simultanée îlots - rein, les événements indésirables les plus fréquemment considérés comme « possiblement ou définitivement liés » à l'immunosuppression comprennent la lymphopénie (n=4) et la pneumonite (n=3). L'évènement indésirable le plus souvent jugé « possiblement ou définitivement lié » à la procédure de perfusion est l'hémorragie péritonéale (n=3).

Fréquence des évènements indésirables dans les 30 jours

Au cours des 30 premiers jours suivant la transplantation d'îlots, environ 26 % des patients ont connu un évènement indésirable (TILs : 28 %, TILaR : 22 %, TILsR : 21 %). La majorité (70 %) des évènements indésirables étaient considérés comme possiblement ou définitivement liés à la perfusion ou l'immunosuppression. La majorité des évènements indésirables étaient des anomalies du nombre de lymphocytes et des augmentations de la fonction hépatique. Très peu étaient des infections. Les cas d'hémorragies péritonéales observés au début de la période 1999-2002 ont été considérablement réduits au cours du temps.

Environ 14 % des patients ont subi un événement indésirable grave au cours des 30 premiers jours. Ces événements indésirables ont quelque peu diminué au cours du temps probablement du fait d'un certain retard de report de ces événements dans le registre.

Fréquence des événements indésirables au cours de la première année

Environ 43 % des patients (TILs : 42,4 %, TILaR : 43,2 %, TILsR : 45,8 %) ont subi un événement indésirable au cours de la première année suivant la transplantation d'îlots, période au cours de laquelle la majorité des reperfusions a été effectuée. Une baisse importante de ces événements a été observée après 2011 (2011 - 2014 : 18,5 % et 2015 - 2018 : 25 %). Environ un tiers des patients (TILs : 27,7 %, TILaR : 33,3 %, TILsR : 41,7 %) ont subi un événement indésirable grave au cours de la première année, avec une baisse importante au cours de la période la plus récente (2011 - 2014 : 13,2 % et 2015 - 2018 : 25 %).

Conséquences des événements indésirables

Dans l'ensemble, 17 % des patients n'ont pas réussi à se remettre complètement d'un événement indésirable et 11 % n'ont pas complètement récupéré après un événement indésirable lié à la procédure de transfusion ou à l'immunosuppression. Les conséquences des événements indésirables signalés se sont améliorées au cours du temps, avec moins de patients souffrant de séquelles à long terme de leurs événements indésirables après 2011. Néanmoins, cette diminution pourrait être attribuée à une sous-déclaration des événements indésirables au cours de cette période (2011-2018). Par ailleurs, de nombreux événements indésirables observés dans cette population ne sont pas clairement liés à la transplantation d'îlots, ils ne sont pas inattendus dans une cohorte de patients DT1 plus âgés présentant une comorbidité importante.

Effet de la TIL sur les transaminases

Les niveaux d'ALAT et d'ASAT augmentent généralement après la transplantation d'îlots, puis se stabilisent. L'augmentation enregistrée après 2011 est plus faible que celle de la période précédente (1999-2011). La récupération à long terme de l'ASAT semble être meilleure chez les receveurs âgés de moins de 35 ans ($p=0,002$), mais aucun effet significatif lié à l'âge n'a été observé pour l'ALAT.

Effet de la TIL sur la fonction rénale

La créatinine sérique a augmenté légèrement mais régulièrement au cours des années de suivi après la TIL initiale, à la fois pour les TIL seules (à 4 ans : 1,1 mg/dl) et les TIL après transplantation de rein (à 4 ans : 1,6 mg/dl), mais les taux initiaux étaient plus élevés chez les TIL après transplantation de rein (TILaR : 1,3 mg/dL et TILs : 0,9). Les personnes âgées de 35 ans et plus avaient également des niveaux initiaux plus élevés (< 35 ans : 0,9 mg/dl, \geq 35 ans : 1,0 mg/dl). Il n'y avait aucune différence significative selon la période, la perfusion d'IEQ ou l'immunosuppression.

La baisse du DFG après la transplantation d'îlots est à la fois statistiquement significative et cliniquement importante (TILs : pré : $88,1 \pm 0,9$, à 5 ans : $73,9 \pm 1,9$; TILaR : pré : $63,1 \pm 1,8$ L/min/1,73 m², à 5 ans : $57,8 \pm 4,9$). Les patients TIL après transplantation de rein avaient des niveaux de pré-transplantation significativement beaucoup plus faibles que les TIL seules ($p<0,001$), lesquels ont ensuite diminué à un rythme plus lent. Les niveaux initiaux étaient également plus faibles chez les patients de plus de 35 ans (< 35 ans : $99,9 \pm 2,3$; > 35 ans : $81,1 \pm 0,9$) et ont diminué à un rythme plus lent que chez les patients plus jeunes. Les niveaux de DFG étaient généralement significativement plus élevés ($p<0,0001$) chez les patients pris en charge à la fois par les inhibiteurs de mTOR et les inhibiteurs de la calcineurine (pré : $86,2 \pm 3,1$, à 5 ans : $72,3 \pm 10,5$) par rapport aux autres schémas immunosuppresseurs d'entretien (pré : $78,4 \pm 1,1$, à 5 ans : $65,7 \pm 2,1$).

Néoplasmes

Un total de 51 cas de néoplasmes ont été diagnostiqués chez 34 parmi les 1 086 receveurs d'îlots, soit l'équivalent d'environ 0,01 néoplasme par personne-année. Parmi ces 51 cas, 73 % ont été considérés comme possiblement liés à l'immunosuppression, et 6 % certainement liés. Parmi ces cas, 65 % se sont rétablis, 12 % n'ont pas récupéré et 6 % se sont rétablis avec des séquelles

Il y a eu 35 cas pour 22 patients de carcinome épidermoïde ou basal de la peau et 16 cas pour 14 patients de cancers non cutanés (quatre cas de cancer du sein, quatre cas de cancer de la thyroïde, deux cas de lymphoprolifération après transplantation et un cas de lymphome du système nerveux central, deux cas de cancer du poumon et un cas d'adénocarcinome mucineux de l'appendice).

Événements menaçant la vie du patient

Des événements mettant en danger la vie du patient se sont produits dans 13,5 % des cas de TIL seule, chez 18,0 % des TIL après transplantation de rein et dans 29,2 % des transplantations simultanées îlots- rein. Une baisse significative de ces événements a été observée au cours de la période la plus récente (2007 - 2018). La plupart de ces événements impliquaient une neutropénie et une fonction hépatique anormale. La grande majorité des patients s'est rétablie, 3 % sont décédés, 3 % ne se sont pas rétablis et 8 % ont récupéré avec des séquelles.

Décès

Il y a eu 33 décès enregistrés pour une mortalité brute de 3,0 % sur une moyenne de 4,4 ans de suivi par patient (y compris les périodes après l'échec complet de la greffe et la perte de suivi observé). Les taux de mortalité cumulés différaient significativement à la fois en fonction de la période (1999-2002 : 5,3 %, 2003-2006 : 3 %, 2007-2010 : 2,1 %, 2011-2014 : 0,3 %, 2015-2018 : 0 %) ($p=0,03$) et du type de greffe (TILs : 1,6 %, TILaR : 7,1 %, TILsR : 25 %) ($p<0,0001$). À noter que les receveurs d'une greffe simultanée rein-îlots étaient surreprésentés parmi les décès puisqu'ils ne représentaient que 2 % de la population des receveurs, mais 18 % des décès. Parmi les décès signalés chez les receveurs d'une TILsR, trois ont été considérés comme possiblement liés et trois ont été jugés définitivement liés à la transplantation d'îlots ou à l'immunosuppression.

3.1.4. Place de la TIL par allogreffe dans la stratégie de prise en charge

Quatre recommandations de bonne pratique ont défini les indications de la transplantation d'îlots pancréatiques par allogreffe, il s'agit de celles :

- de l'*American Diabetes Association* (ADA) de 2015 (7) dont l'objectif était d'élaborer des recommandations sur la prise en charge des diabètes de type 1 compliqués par des hypoglycémies problématiques ;
- de l'*Ontario Health Technology Advisory Committee* (OHTAC) de 2015 (39), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la TIL seule pour les patients atteints de diabète de type 1 non urémique et celle de la greffe d'îlot-après-rein ou de la greffe simultanée îlot-rein pour les patients atteints de diabète de type 1 urémique ;
- du *Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee* (DCCPGEC) de 2018 (9), dont l'objectif était d'élaborer des recommandations sur la transplantation chez les patients diabétiques ;
- du groupe de travail français TREPID de 2019 (32), réalisée sous l'égide de la Société francophone du diabète (SFD), la Société française d'endocrinologie (SFE), la Société

francophone de transplantation (SFT) et la Société française de néphrologie-dialyse-transplantation (SFNDT) dont l'objectif était d'informer sur les différents types de remplacement des cellules bêta, leurs rapports bénéfice / risque et les indications pour chaque type de transplantation, selon le type de diabète, son contrôle et son association avec une insuffisance rénale terminale.

Les recommandations des auteurs sont reportées en Annexe 11.

3.1.4.1. Qualité méthodologique des recommandations

La qualité méthodologique de ces recommandations évaluées selon la grille AGREE II - GRS (cf. Annexe 10) est dans l'ensemble insatisfaisante (cf. Annexe 11).

Les trois recommandations, du TREPID (32), de l'ADA et (7) et de l'OHTAC (39) qui est issue d'une évaluation de technologie de santé de ce même organisme (40), ne présentent pas leur méthode de réalisation.

Les modalités d'élaboration de la recommandation du DCCPGEC (9) reposent sur un processus de consensus des propositions du groupe de travail. Cette recommandation indique les bases de données interrogées et la période de recherche mais ne renseigne pas les équations de recherche de la littérature utilisées ainsi que les critères de sélection de la littérature et les critères de jugement.

Un système de gradation de niveau de preuve et/ou de force de recommandation est présenté dans les deux recommandations du DCCPGEC (9) et de l'ADA (7).

Dans les recommandations du TREPID, les grades ne sont pas précisés (32).

La recommandation de l'OHTAC ne décrit pas la procédure de gestion des liens d'intérêts des auteurs (40).

3.1.4.2. Indications et place de l'allogreffe d'îlots pancréatiques dans la stratégie de prise en charge

Les trois recommandations du DCCPGEC, de de l'OHTAC et du TREPID (9, 32, 39) portant sur les indications de la transplantation d'îlots ou de pancréas, ainsi que la recommandation de l'ADA (7) sur la prise en charge des diabètes de type 1 présentant des hypoglycémies sévères, ont été publiées ces cinq dernières années. **Elles sont toutes consensuelles concernant l'indication de la TIL chez les patients diabétiques de type 1 instable avec une fonction rénale conservée.** Elles proposent ainsi de considérer la TIL ou la greffe de pancréas chez ces patients mais n'indiquent cependant pas de critères de choix d'une technique par rapport à une autre, hormis les recommandations françaises de 2019 (32) (cf. ci-dessous).

Les deux recommandations canadiennes du DCCPGEC (9), de l'OHTAC (39) et les françaises du TREPID (32) **proposent de considérer la TIL ou la greffe de pancréas chez les patients diabétiques de type 1 instable avec un greffon rénal fonctionnel.**

Les recommandations canadiennes du DCCPGEC proposent de considérer une **transplantation rein-pancréas simultanée chez les patients DT1** avec une insuffisance rénale terminale pour qui une transplantation rénale est indiquée.

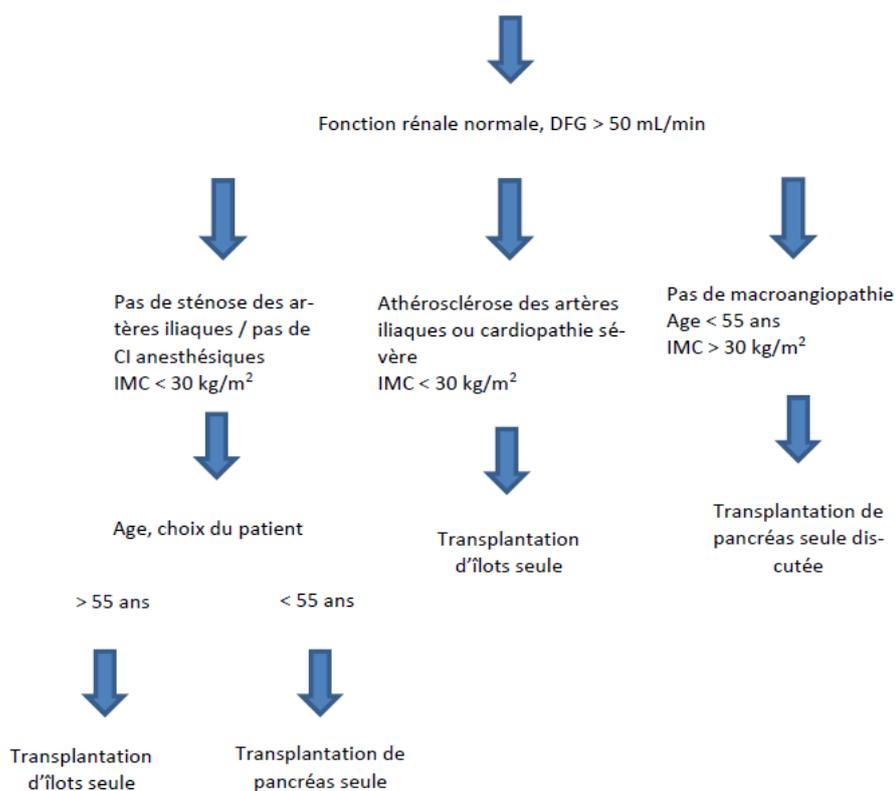
Les recommandations américaines de l'ADA (7) proposent chez les patients DT1 avec une insuffisance rénale (DFG < 30 ml/min) **soit une transplantation d'îlots ou de pancréas après une transplantation rénale, soit une transplantation simultanée rein-pancréas ou rein-îlots.**

Les recommandations françaises du TREPID de 2019 (32) détaillent pour chaque situation le choix de la technique selon les caractéristiques du patient. Trois différents algorithmes ont ainsi été établis :

Algorithme pour les patients diabétiques de type 1 instable

L'algorithme présenté ci-dessous inclue des critères de choix de la TIL ou de la transplantation de pancréas selon les caractéristiques du patient :

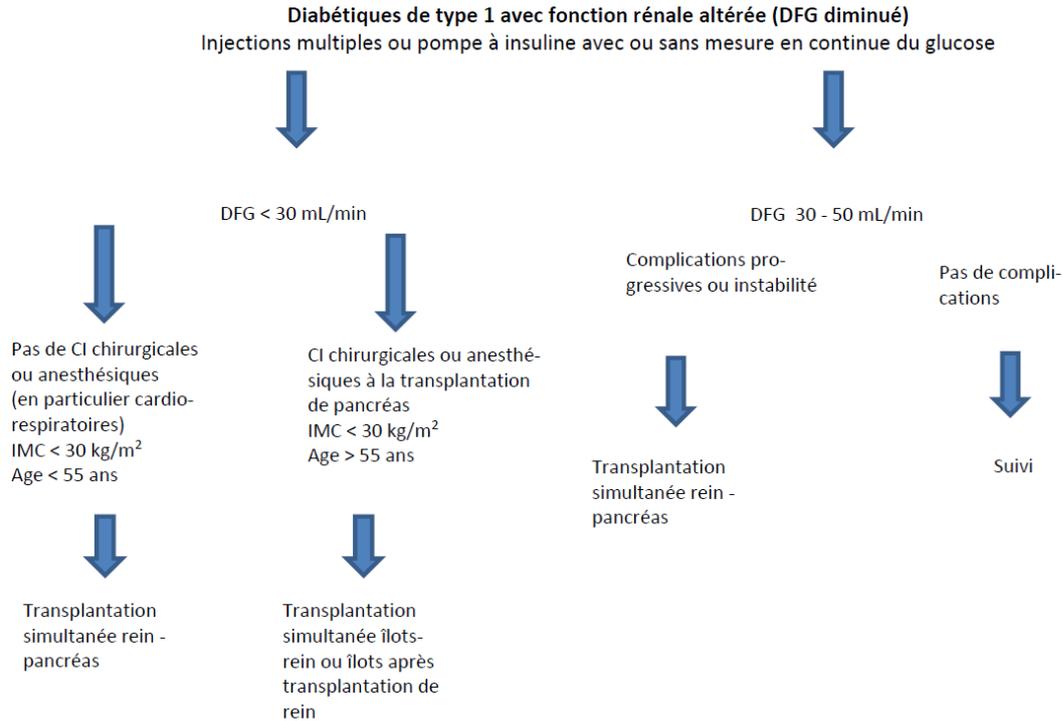
Diabétiques de type 1 avec un mauvais équilibre glycémique et/ ou des hypoglycémies sévères
Injections multiples ou pompe à insuline avec ou sans mesure en continue du glucose



Algorithme pour les patients diabétiques de type 1 avec insuffisance rénale

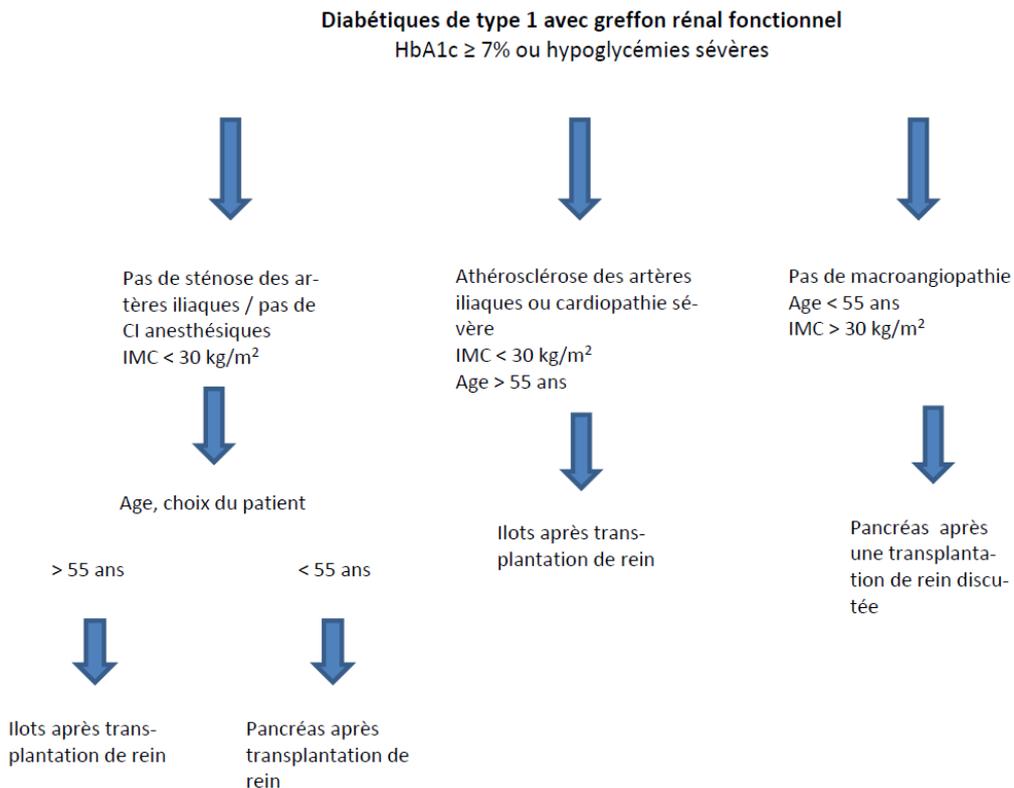
Pour les patients avec un débit de filtration glomérulaire estimé entre 30 et 50 ml/min/1,73 m², l'indication dépend de l'équilibre et des complications du diabète. Si le patient est instable avec des hypoglycémies sévères ou présente des complications progressives liées au diabète, la transplantation simultanée de rein et pancréas est indiquée en absence de contre-indications à la transplantation de pancréas. En revanche, si le patient ne présente pas de complications associées au diabète, il est recommandé de réaliser un suivi du patient (cf. ci-dessous arbre décisionnel présenté dans les recommandations françaises) (32).

Les patients diabétiques de type 1 avec débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 30 ml/min/1,73 m² doivent être évalués pour une transplantation simultanée de rein et pancréas. Si le patient présente des contre-indications à la transplantation de pancréas, il est recommandé de réaliser une transplantation simultanée îlots-rein ou îlots après transplantation de rein (cf. ci-dessous arbre décisionnel présenté dans les recommandations françaises) (32).



Algorithme pour les patients diabétiques de type 1 avec greffon rénal fonctionnel

Ces patients peuvent être orientés vers une transplantation de pancréas ou une TIL. Le choix de l'une ou de l'autre des techniques dépendant des caractéristiques et du choix du patient (cf. ci-dessous arbre décisionnel présenté dans les recommandations françaises) (32).



3.2. Autogreffe

À la suite de la recherche bibliographique et de la sélection de la littérature ainsi identifiée, trois méta-analyses ont été analysées.

3.2.1. Analyse des méta-analyses

3.2.1.1. Présentation

Trois méta-analyses ont évalué la pancréatectomie totale suivie d'une auto-transplantation d'îlots de Langherans, leur présentation détaillée figure en Annexe 7.

Une méta-analyse de 2015 (41) a inclus douze études pour un total de 677 patients (70 % de femmes) avec une moyenne d'âge de 37,7 ans et atteints d'une pancréatite chronique évoluant sur une période moyenne de 5 à 8,5 ans pour les cinq études ayant renseigné ce critère. Les indications précises de l'auto-transplantation d'îlots associée à une pancréatectomie, ainsi que les traitements antérieurs de la pancréatite reçus par les patients, n'ont pas été renseignés par les auteurs de la méta-analyse. Les durées de suivi des patients dans les études incluses étaient comprises entre un et 210 mois.

Une méta-analyse de 2019 (42) a inclus quinze études pour un total de 1 255 patients (72 % de femmes), avec une moyenne d'âge de 41 ans et atteints d'une pancréatite chronique depuis 6,6 ans en moyenne. Les auteurs de la méta-analyse ont rapporté les indications précises de l'auto-transplantation d'îlots associée à une pancréatectomie pour chaque étude incluse, ainsi que les traitements antérieurs de la pancréatite reçus par les patients. En effet, 28 % des patients ont été traités par endoscopie (11/15 études NR) et 23 % par chirurgie (4/15 études NR). Les durées de suivi des patients dans les études incluses étaient comprises entre 6 et 60 mois, hormis une pour laquelle la durée de suivi était de 138 mois.

Une méta-analyse de 2019 (Zhang) a inclus dix-sept études pour un total de 1 024 patients (69,5 % de femmes), avec une moyenne d'âge de 53 ans et atteints d'une pancréatite chronique évoluant sur une période moyenne de 5 à 8,5 ans pour les huit études ayant renseigné ce critère. Les indications précises de l'auto-transplantation d'îlots associée à une pancréatectomie, ainsi que les traitements antérieurs de la pancréatite reçus par les patients, n'ont pas été renseignés par les auteurs de la méta-analyse. Les durées de suivi des patients dans les études incluses étaient d'un à 210 mois.

3.2.1.2. Qualité méthodologique

L'analyse de la qualité méthodologique de ces trois méta-analyses a été réalisée au moyen de la grille AMSTAR (cf. Annexe 8). Une analyse plus détaillée est présentée en Annexe 9.

Dans l'ensemble, pour chacune de ces trois méta-analyses, la recherche de la littérature n'était pas exhaustive puisqu'elle n'incluait pas les études non publiées. Les études incluses étaient majoritairement des études observationnelles (pour la plupart, des séries de cas monocentriques), souvent de faible effectif et de faible niveau de preuve. Certaines études incluses dans ces méta-analyses étaient probablement exposées à un fort risque de biais de sélection des patients, puisque le caractère consécutif ou non de l'inclusion des patients dans les études n'était pas spécifié par les auteurs de ces méta-analyses.

La méta-analyse de Zhang *et al.* a sélectionné des patients atteints de pancréatite chronique qui ont été traités par pancréatectomie totale, mais également par pancréatectomie sous-totale dans une

proportion non renseignée ce qui pourrait avoir surestimé les résultats sur les critères métaboliques du diabète de cette méta-analyse du fait de tissu pancréatique résiduel.

Les études incluses dans ces trois méta-analyses présentaient beaucoup de données manquantes, notamment sur les caractéristiques des patients à l'inclusion et les critères de jugement du contrôle métabolique du diabète avant et/ou après intervention.

En outre, les critères de jugement étaient nombreux et n'étaient pas hiérarchisés. Les résultats étaient présentés sans ajustement sur le risque alpha.

Les analyses statistiques dans ces trois méta-analyses ont été réalisées à l'aide d'un modèle à effet aléatoire, compte tenu de l'hétérogénéité qui existe entre les études. Les causes de l'hétérogénéité ont été recherchées par méta-régression afin de prendre en compte les facteurs de confusion potentiels susceptibles d'impacter l'effet de l'autogreffe d'îlots à la suite d'une pancréatectomie totale, notamment sur les critères métaboliques du diabète. Néanmoins, cette exploration était limitée aux seules études ayant renseigné ces critères.

Par ailleurs, ces méta-analyses n'ont pas réalisé d'analyse de sensibilité par stratification/exclusion des études à plus fort risque de biais.

Un risque de biais de publication a été détecté par les auteurs de la méta-analyse de Kempeneers *et al.* (42), mais les deux autres méta-analyses n'en sont pas exemptes (tests non fiables).

Ainsi, les résultats de ces méta-analyses, basées sur des études à fort risque de biais (études observationnelles non comparatives, souvent de faible effectif et présentant une forte hétérogénéité entre elles), doivent être considérés, avec réserve. Elles ne permettent pas d'évaluer l'effet réel de la TIL par autogreffe.

3.2.1.3. Résultats et conclusion des auteurs

Résultat sur des critères métaboliques du diabète

Les résultats de ces méta-analyses (cf. Tableau 7) montrent les éléments suivants :

Un **taux d'indépendance à l'insuline** à un an compris entre 28 % et 33 % a été observé. A la dernière date de suivi, les résultats de ces méta-analyses étaient de 3,72 pour 100 personnes-année [1,00 - 6,44] (onze études, 268 patients) pour la méta-analyse la plus ancienne (41), de 1,31 pour 10 personnes-année [0,74 - 2,31] (onze études, suivi moyen : 31 mois) pour la méta-analyse de Kempeneers *et al.* (42) et de 11,47 pour 100 patients-année [6,79 - 21,6] (quinze études, 595 patients) pour le méta-analyse de Zhang *et al.* (43).

Les **doses d'insuline délivrées** aux patients dépendant à l'insuline dans les deux méta-analyses (41, 42) rapportant ce critère étaient similaires à la dernière date de suivi. Elles étaient comprises entre 11,6 et 25 U/j (trois études, durée de suivi NR) dans la méta-analyse de Wu *et al.* et entre 10 et 25 U/j (quatre études, suivi médian : entre 12 et 138 mois) dans la méta-analyse de Kempeneers *et al.*

Les **taux moyens ou médians d'HbA1c** à la dernière date de suivi rapportés dans les trois méta-analyses était de 7,72 % (une étude, suivi moyen : 12 mois) dans la méta-analyse de Wu *et al.*, entre 7,4 et 7,7 % (trois études, suivi médian : entre 12 et 36 mois) dans la méta-analyse de Kempeneers *et al.* et entre 6,8 % et 7,8 % (quatre études, suivi moyen : entre 12 et 36 mois, une étude suivi NR) dans la méta-analyse de Zhang *et al.*

Les taux de peptide C pendant et à la fin de la période de suivi étaient très peu rapportés dans les études incluses dans ces trois méta-analyses. Les résultats d'une étude (409 patients) à 3 ans ont été rapportés dans les deux méta-analyses de Wu *et al.* et Zhang *et al.* et ont montré que 90 % des patients avaient un taux supérieur à 0,6 ng/mL.

Aucune de ces méta-analyses n'a rapporté, comme critère de jugement secondaire, la survenue d'hypoglycémies sévères.

Taux de complications rapportés et taux de mortalité

Une seule méta-analyse (43) a rapporté des taux de complications majeures de la TIL par autogreffe à la suite d'une pancréatectomie. Les résultats des onze études (838 patients) ont montré un taux de complications moyen de 28,5 % [19,3 - 38,71], avec une forte hétérogénéité entre les études ($I^2=84,6$ %). La nature des complications n'a pas été reportée dans cette méta-analyse.

Les taux moyens de mortalité à 30 jours rapportés dans ces trois méta-analyses étaient compris entre 1,32 % et 2,1 %. Dans les deux méta-analyses de Wu *et al.* et Zhang *et al.* les taux moyens de mortalité à la dernière date de suivi étaient respectivement de 1,09 pour 100 personnes-année (onze études, 617 patients) (41) et de 2,88 pour 100 patients-année (treize études, 805 patients) (43).

Conclusions des auteurs

Les conclusions des auteurs sont les suivantes :

- Pour Wu *et al.* : « Nos résultats indiquent que l'autogreffe d'îlots est une procédure sûre pour les patients atteints de pancréatite chronique qui doivent subir une pancréatectomie. Elle peut prévenir le diabète et améliorer la qualité de vie des patients » ;
- Pour Kempeneers *et al.* : « Bien que l'auto-transplantation d'îlots après pancréatectomie semble sûre, son indication exacte et le moment optimal de l'intervention chez les patients atteints de pancréatite chronique douloureuse reste incertain. Le niveau de preuve des données actuelles n'est pas probant car les caractéristiques de base essentielles à l'analyse (c.-à-d. utilisation d'opioïdes et utilisation d'insuline) manquaient dans 40 % des études. De plus, les détails sur les traitements pris avant pancréatectomie sont manquants. Il apparaît que l'auto-transplantation d'îlots après pancréatectomie dans la pancréatite chronique peut, tout au plus, atteindre un taux de 63 % de soulagement de la douleur sans opioïdes et la plupart des patients développent un diabète. Des recherches futures devraient donc se concentrer sur la sélection des indications et le moment propice à une auto-transplantation d'îlots après pancréatectomie dans la pancréatite chronique » ;
- Pour Zhang *et al.* : « L'autogreffe d'îlots après pancréatectomie peut efficacement soulager la douleur et réduire le risque de diabète chirurgical sans augmentation de la mortalité ou de la morbidité. Même si les patients ne parviennent pas à acquérir une indépendance à l'insuline, ils peuvent améliorer considérablement leur qualité de vie. Cependant, les résultats diffèrent selon les patients atteints de pancréatite chronique. Des essais cliniques prospectifs et randomisés sont nécessaires pour évaluer d'avantage la sélection des patients et le moment de l'intervention » et une approche d'équipe multidisciplinaire est nécessaire pour évaluer les risques et les avantages avant l'opération.

Tableau 7. Présentation des résultats des méta-analyses analysées (autogreffe d'îlots)

Références	Wu et al., 2015 (41)	Kempeneers et al., 2019 (42)	Zhang et al., 2019 (43)
Nombre d'études incluses dans la méta-analyse	12 études	15 études	17 études
Nombre total de patients inclus dans la méta-analyse	677 patients, entre 5 et 409 patients par étude (9 /12 < 30 patients)	1 255 patients, entre 7 et 490 patients (6/15 études < 30 patients)	1 024 patients, nombre de patients par étude médian : 21 [5 – 409]
Intervention	Autogreffe d'îlots après pancréatectomie totale	Autogreffe d'îlots après pancréatectomie totale	Autogreffe d'îlots après pancréatectomie totale, sous-totale ou complète (> 95 %)
Comparateur	Pas de comparateur	Pas de comparateur	Pas de comparateur
Type de patients inclus dans la méta-analyse	Patients de tout âge, sexe et population définitivement diagnostiqués avec une pancréatite chronique avant de subir une autogreffe d'îlots dans le foie après une pancréatectomie totale	Patients adultes atteints de pancréatite chronique qui ont été traités par pancréatectomie totale	Patients de tous âges atteints de pancréatite chronique qui ont été traités par pancréatectomie totale, sous-totale ou complète (> 95 %), suivie d'une autogreffe d'îlots
Type d'études incluses (ECR, ...) dans la méta-analyse	11 séries de cas monocentriques ; 1 étude comparative	La plupart : études observationnelles et rétrospectives	La plupart séries de cas monocentriques, une étude avec un groupe contrôle
Analyse critique des études originales par les auteurs	Échelle de Newcastle-Ottawa : – Score de 4 : 3 études – Score de 5 : 6 études – Score de 6 : 2 études – Score de 7 : 1 étude comparative	Échelle de Newcastle-Ottawa : – Score de 3 : 2 études – Score de 4 : 1 étude – Score de 5 : 8 études – Score de 6 : 4 études	Échelle modifiée de Newcastle-Ottawa : – Score de 4 : 2 études – Score de 5 : 7 études – Score de 6 : 7 études – Score de 7 : 1 étude comparative
Critères d'évaluation en vue de la méta-analyse	Taux d'indépendance à l'insuline, mortalité et critères métaboliques	Taux d'indépendance aux opioïdes, taux d'indépendance à l'insuline, taux de mortalité, score de qualité de vie	Taux d'indépendance aux narcotiques, taux d'indépendance à l'insuline, taux de mortalité et complications majeurs
Résultats des méta-analyses	Indépendance à l'insuline (1/12 études NR) : – A 1 an (5 études, 362 patients) : 28,4 % [15,7 - 46,0, I ² =69 %] – A 2 ans (3 études, 297 patients) : 19,7 % [5,1 - 52,6, I ² =87 %]	Indépendance à l'insuline – A 1 an (4 études) : 30 % [20 - 43, I ² =82 %] – A la dernière date de suivi (11 études, suivi moyen : 31 mois) : 1,31 pour 10 personnes-année [0,74 - 2,31,	Indépendance à l'insuline : – A 1 an (8 études, 603 patients) : 33,29 % [27,77 - 39,05, I ² =32,3 %] – A la dernière date de suivi (15 études, 595 patients) : 11,47 pour 100 patients-année [6,79 – 21,6, I ² =91 %]

Références	Wu et al., 2015 (41)	Kempeneers et al., 2019 (42)	Zhang et al., 2019 (43)
	<ul style="list-style-type: none"> - A la dernière date de suivi (11 études, 268 patients) : 3,72 pour 100 personnes-année [1,00 – 6,44, I²=73 %] <p>Taux d'HbA1c (7/12 NR) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 6 mois (4 études) : entre 5,88 et 7,5 % - A 2 ans (1 étude) : 8,5 % (à 1 an : 7,7 %) - A la dernière date de suivi (1 étude, suivi : 12 mois (6,75-24)) : 7,72 % <p>Taux de peptide C (8/12 NR) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 6 mois (2 études) : 1,4 ± 0,36 et 1,7 ± 0,57 ng/ml - A 3 ans (1 étude, 409 patients) : 90 % > 0,6 ng/ml - A la dernière date de suivi (1 étude, 20 patients, suivi moyen : 12 mois) : 0,4 ng/ml <p>Dose d'insuline (5/12 NR) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 6 mois (1 étude) : 23 ± 6 U/j (à 3 mois : 17,4 ± 4,1) - A 2 ans (1 étude) : 26 U/j (à 6 mois : 19 et à 1 an : 21 U/j) - A la dernière date de suivi (3 études) : entre 11,6 et 25 U/j 	<p>I²=92 %] (dans 7 études sur 11, taux d'indépendance à l'insuline préopératoire reporté, compris entre 90 et 100 %)</p> <p>Dose d'insuline (6/11 NR) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 60 mois (1 étude) : 10 U/j (à 12 mois : 11,4) - A la dernière date de suivi (4 études, suivi médian : entre 12 et 138 mois) : entre 10 et 25 U/j <p>Taux de peptide C (9/11 NR)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux médian à 12 mois (2 études) : 0,4 et 1 ng/ml (à 60 mois : 0,6 ng/ml) <p>Taux d'HbA1c (6/11 NR) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 12 mois (2 études) : 6 et 7,8 % - A 60 mois (1 étude) : 7,1 % - A la dernière date de suivi (3 études, suivi médian : entre 12 et 36 mois) : entre 7,4 et 7,7 % <p>Qualité de vie (5 études, SF-12 et SF-36) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Échelle physique : augmentation de 27 [22 - 32] à 47 [39 - 55] - Échelle mentale : augmentation de 37 [33 - 42] à 55 [42 - 68] 	<p>Taux d'HbA1c :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 6 mois (2 études) : 5,88 % et 7,5 % - A 3 ans (1 étude) : taux médian = 6,0 % (à un an : 6,0 %, à 2 ans : 5,8 %) - A la dernière date de suivi (4 études) : taux moyen ou médian entre 6,8 % et 7,8 % <p>Taux de peptide C :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 6 mois (2 études) : taux moyen = 0,91 ng/ml et 1,7 ng/ml - A 3 ans (1 étude) : 90 % des patients > 0,6 ng/ml - A la dernière date de suivi (2 études) : taux médian = 0,4 ng/ml et 1 ng/ml <p>Indépendance aux narcotiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A la dernière date de suivi (10 études, 535 patients) : 18,11 pour 100 patients-année [5,29 - 62,04, I²=98,8 %]
Nombre d'études en commun par critères évalués	<p>Wu et Kempeneers : 5 études en commun</p> <p>Zhang et Kempeneers : 10 études en commun</p> <p>Zhang et Wu : 9 études en commun</p>		

Références	Wu et al., 2015 (41)	Kempeneers et al., 2019 (42)	Zhang et al., 2019 (43)
Complications rapportées	<p>Taux de mortalité (1/12 études NR) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 30 j (11 études, 672 patients) : 2,1 % [1,2 – 3,8, I²=0 %] - A la dernière date de suivi (11 études, 617 patients) : 1,09 pour 100 personnes-année [0,21 - 1,97, I²=64 %] 	<p>Taux de mortalité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 30 j : 2 % [1 - 4, I²=35 %] - A 1 an (5/11 NR) : 4 % [3 - 6, I²=0 %] 	<p>Mortalité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 30 j (14 études, 896 patients) : 1,32 % [0,68 -2,16, I²=0 %] - A 1 an (5 études, 717 patients) : 2,54 % [1,32 - 4,16, I²=17,6 %] - A la dernière date de suivi (13 études, 805 patients) : 2,88 pour 100 patients-année [1,75 - 4,74, I²=46,8 %] <p>Taux de complications majeures (11 études, 838 patients) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 28,5 % [19,3 - 38,71, I²=84,6 %] (varie entre 0 et 62 %)

3.2.2. Données du CITR

Ce rapport (44) est basé sur les données des receveurs d'autogreffe d'îlots enregistrés dans le Registre de transplantation d'îlots collaboratifs (CITR), des patients perfusés entre 1999 et septembre 2015, avec des données de suivi jusqu'en décembre 2016. Sur 23 sites nord-américains effectuant l'auto-transplantation d'îlots au cours de cette période, onze ont communiqué des données au CITR, ainsi que quatre centres de transplantation d'îlots européens et australiens. Ces sites ont enregistré 819 bénéficiaires d'une auto-transplantation d'îlots. Parmi ceux-ci, 754 receveurs étaient en Amérique du Nord, 63 en Europe et deux en Australie. Quatre-vingt-seize avaient moins de 18 ans et 723 avaient 18 ans ou plus au moment de leur transplantation. Huit bénéficiaires ont reçu une deuxième auto-transplantation d'îlots.

La méthode de recueil et d'analyse des données du registre sont décrites en 3.1.3. La principale limite de ce registre concerne le pourcentage des données manquantes, en particulier pour la période 1999-2010 où plus de 50 % des données d'efficacité sont manquantes, à l'exception du sexe, de l'âge et de la période.

La majorité des patients (entre 86,8 % et 100 % selon les tranches d'âge) a subi une pancréatectomie totale ou complète (≥ 95 %). La pancréatectomie a été réalisée pour traiter une pancréatite pour la majorité des patients (entre 84,2 % et 100 % selon les tranches d'âge). La durée moyenne d'évolution de la pancréatite variait de 4,3 ans à 6,8 ans selon les tranches d'âge de patients. Les taux moyens d'hémoglobine glyquée avant la pancréatectomie étaient compris entre 5,24 % et 5,61 % et les taux moyens de peptide C étaient de 1,36 à 2,25 selon les tranches d'âge. La majorité des patients avaient une glycémie à jeun comprise entre 60 et 140 mg/dl avant la pancréatectomie.

Pour la plupart des principaux paramètres métaboliques, l'interprétation des données est limitée par des niveaux de données manquantes d'environ 50 %, y compris pour l'indépendance à l'insuline et la consommation d'insuline.

D'après les données disponibles, **la dose d'insuline** après auto-transplantation d'îlots, lorsqu'elle était rapportée, ne variait pas selon l'âge, la période, les équivalents d'îlots totaux perfusés ou l'étiologie de la pancréatite. A 5 ans de suivi, la dose moyenne d'insuline par jour atteignait environ 12 mg/dl.

La durabilité de **l'indépendance à l'insuline** n'est pas significativement différente selon les groupes d'âge. Chez les 35 ans et plus, les taux d'indépendance à l'insuline ont diminué régulièrement au cours des 5 années suivant l'auto-transplantation d'îlots, très peu de patients ont conservé une indépendance à l'insuline à 5 ans. Une pancréatite chronique comme indication de l'auto-transplantation d'îlots constitue un facteur de risque de réduction d'indépendance à l'insuline. Par ailleurs, chez le 18 - \leq 35 ans, une quantité d'îlots greffés supérieure à 750 000 était associée significativement à un maintien de l'indépendance à l'insuline de 100% à 5 ans, et un nombre supérieur à 275 000 permettait une conservation de l'indépendance à l'insuline à 5 ans de suivi chez environ 70 % des patients.

Les **événements hypoglycémiques sévères** étaient pratiquement inexistants avant l'auto-transplantation d'îlots et le sont restés pendant les 5 ans de suivi dans tous les groupes d'âge.

Les **taux de peptide C** à jeun ont diminué au fil du temps après l'auto-transplantation d'îlots à la suite d'une pancréatectomie (taux de base : environ 1,2 mg/dl, taux à 5 ans : environ 0,4 mg/dl) et ont évolué différemment selon la période et l'étiologie de la pancréatite.

Les **taux d'HbA1c** variaient selon la période, le groupe d'âge, la quantité d'îlots greffés (corrélation positive) et l'étiologie de la pancréatite. La proportion de patients avec un taux d'HbA1c $\leq 7\%$ est restée très élevée ($> 95\%$) pour les jeunes enfants et les personnes âgées de 18 à 35 ans, mais était d'environ 60 % à 5 ans après la transplantation d'îlots chez les 12-18 ans et les adultes de 35 ans et plus.

La **glycémie à jeun** variait considérablement selon l'âge, la quantité d'îlots perfusée ($\geq 325\ 000$) et selon l'étiologie de la pancréatite. Les taux de glycémie compris entre 60 à 140 mg/dl ont été observés chez plus de 95 % des patients pendant 5 ans après la transplantation, dans tous les groupes d'âge sauf chez les 35 ans et plus, pour lesquels une baisse constante de la glycémie comprise entre 60 et 140 mg/dl a été observée chaque année après la transplantation, et a atteint environ 50 % à 5 ans.

Les **profils d'HbA1c et de glycémie à jeun** différaient selon l'étiologie de la maladie, notamment pour la pancréatite alcoolique pour laquelle le contrôle glycémique est moins bon à la suite d'une auto-transplantation d'îlots. La pancréatite alcoolique a déjà été associée dans la littérature à une quantité d'îlots isolés inférieure pour la transplantation et à des taux d'indépendance à l'insuline inférieurs.

Les **événements indésirables** associés à la procédure d'auto-transplantation d'îlots n'ont pas été traités dans ce rapport.

3.2.3. Place de la TIL par autogreffe dans la stratégie de prise en charge

Quatre recommandations de bonne pratique ont défini les indications de la transplantation d'îlots pancréatiques par autogreffe, il s'agit de celles :

- du *PancreasFest* (PF) de 2014 (13), dont l'objectif était de définir les indications et contre-indications de la pancréatectomie avec autogreffe d'îlots, d'évaluer le moment optimal pour réaliser la pancréatectomie avec autogreffe d'îlots et de définir le suivi des patients après la pancréatectomie avec autogreffe d'îlots ;
- du *Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee* (DCCPGEC) de 2018 (9), dont l'objectif était d'établir des recommandations sur la transplantation chez les patients diabétiques ;
- du groupe de travail TREPID de 2019 (32), réalisées sous l'égide de la Société francophone du diabète (SFD), la Société française d'endocrinologie (SFE), la Société francophone de transplantation (SFT) et la Société française de néphrologie-dialyse-transplantation (SFNDT), dont l'objectif était d'informer sur les différents types de remplacement des cellules bêta, leurs rapports bénéfice / risque et les indications pour chaque type de transplantation, selon le type de diabète, son contrôle et son association avec une insuffisance rénale terminale ;
- issues du consensus international pour la pancréatite chronique réalisées par le Groupe de travail pour les lignes directrices en collaboration avec l'*International Association of Pancreatology*, l'*American Pancreatic Association*, la *Japan Pancreas Society* et le *European Pancreatic Club* de 2020 (45), dont l'objectif était de définir les indications et les critères de la pancréatectomie avec autogreffe d'îlots.

Les recommandations des auteurs sont reportées en Annexe 11.

3.2.3.1. Qualité méthodologique

La qualité méthodologique de ces recommandations évaluées selon la grille AGREE II- GRS (cf. Annexe 10) est dans l'ensemble insatisfaisante (cf. Annexe 11).

La recommandation française du TREPID ne présente pas sa méthode de réalisation (32). Les modalités d'élaboration des trois autres recommandations reposent sur un processus de consensus des propositions du groupe de travail.

La méthode de recherche bibliographique n'est pas décrite dans les recommandations du TREPID (32), dans celles du PF (13) et celles du consensus international (45) et est peu décrite dans celles du DCCPGEC (9), cette dernière indique les bases de données interrogées et la période de recherche. Par ailleurs, aucune des quatre recommandations n'indique les équations utilisées pour la recherche de la littérature, de même qu'aucune ne définit de critères de sélection de la littérature ni de critères de jugement.

Un système de gradation du niveau de preuve et de force de recommandation est présenté dans les trois recommandations, du DCCPGEC (9), du *PancreasFest* (13) et du consensus international (45).

Dans les recommandations du TREPID les grades ne sont pas précisés (32).

La recommandation issue du consensus international (45) ne décrit pas la procédure de gestion des liens d'intérêts des auteurs.

3.2.3.2. Indications et place de l'autogreffe d'îlots pancréatiques dans la stratégie de prise en charge des patients avec indication de pancréatectomie totale ou étendue

Les deux recommandations les plus récentes, la française du TREPID (32) et la canadienne du DCCPGEC (9), considèrent que l'auto-transplantation d'îlots peut être envisagée afin de prévenir le développement du diabète chez :

- les patients subissant une pancréatectomie pour une pancréatite chronique ;
- pour la plupart des tumeurs bénignes ;
- pour une maladie pancréatique bénigne selon les recommandations canadiennes.

La recommandation française précise que dans le cas de l'autogreffe, le risque lié à l'intervention est faible et aucune immunosuppression n'est requise.

Les deux recommandations américaines, du *PancreasFest* de 2014 (13) et celles du consensus international de 2020 (45) portant sur la pancréatectomie totale et l'auto-transplantation d'îlots dans la pancréatite chronique précisent les indications et les contre-indications de la TIL par autogreffe.

Selon les auteurs de la recommandation du *PancreasFest* de 2014 (13), la principale indication de l'auto-transplantation d'îlots à la suite d'une pancréatectomie totale est : **le traitement d'une douleur rebelle chez des patients dont la qualité de vie est altérée** par une pancréatite chronique ou des pancréatites aiguës récurrentes chez qui des thérapies médicales, endoscopiques ou chirurgicales antérieures ont échoué (**niveau de preuve : 2a ; grade : B**).

Les principales contre-indications de l'auto-transplantation d'îlots à la suite d'une pancréatectomie totale sont les suivantes (niveau de preuve : 5 ; grade : D) :

- en cas d'alcoolisme actif ;

- en cas de consommation active de substances illicites ;
- une maladie psychiatrique non traitée / non maîtrisée qui pourrait altérer la capacité du patient à adhérer à sa prise en charge (réduction de la douleur, thérapie de remplacement des enzymes pancréatiques, soins du diabète et suivi clinique fréquent) ;
- les patients avec un faible réseau de soutien ont une contre-indication relative en raison du coût et de la complexité de la gestion du diabète et de la thérapie de remplacement des enzymes pancréatiques chez des patients présentant des conditions médicales spécifiques, notamment : un taux de peptide C négatif, un diabète de type 1, une thrombose de la veine porte, une hypertension portale, une maladie hépatique importante, une pathologie cardio-pulmonaire à risque élevé ou un cancer du pancréas connu.

La sévérité, la fréquence et la durée des symptômes de douleur, les besoins en stupéfiant, l'invalidité / l'altération de la qualité de vie, la fonction résiduelle des îlots, le taux de progression de la maladie et l'âge du patient doivent être pris en compte dans le choix du moment de la procédure (niveau de preuve : 5 ; grade : D).

Selon les recommandations du consensus international de 2020 (45), la pancréatectomie avec autogreffe d'îlots offre la possibilité d'une indépendance à l'insuline et semble être supérieure à la pancréatectomie seule pour le contrôle glycémique et les effets du diabète à long terme. L'option de pancréatectomie avec autogreffe d'îlots **devrait être considérée et offerte aux patients avec pancréatite chronique nécessitant une pancréatectomie (évaluation de la qualité : faible ; recommandation : faible ; accord : fort (score alpha 94 %))**.

Les contre-indications principales incluent, sans s'y limiter (évaluation de la qualité : faible ; recommandation : forte ; accord : fort (score alpha 94 %)) :

- l'alcoolisme actif ;
- la présence d'un cancer du pancréas ;
- une phase terminale de maladie systémique ;
- un statut psychiatrique ou socio-économique qui empêche la réalisation de l'opération et les soins ensuite en toute sécurité.

Les points suivants peuvent négativement impacter la masse des îlots ou la possibilité d'une indépendance à l'insuline (évaluation de la qualité : faible ; recommandation : faible ; accord : fort (score alpha 88 %)) :

- une chirurgie pancréatique antérieure ;
- une maladie pancréatique avancée, y compris des calcifications ;
- une pancréatite alcoolique ;
- une maladie éventuellement prolongée.

4. Synthèse du point de vue des parties prenantes

Le point de vue de six organismes professionnels (OP) (CNPEDN, SNFDT, CNPCVD, CNP-ARMPO, CNP V3TC et G4) et de deux associations de patients (Fédération Française des Diabétiques et France rein) ont été recueillis.

S'agissant d'une évaluation qui relève du champ de la transplantation, l'Agence de la biomédecine a également été consultée.

La consultation s'est faite au moyen d'un questionnaire qui a été adressé le 5 juin 2020 aux parties prenantes qui ont répondu entre le 17 et 24 juin 2020.

Cette consultation invitait chaque partie prenante à :

- commenter l'analyse médicale et méthodologique conduite dans ce rapport ;
- mentionner le cas échéant toute publication omise répondant aux critères de sélection définis dans les PICOT (cf. chapitre **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) ;
- répondre à des questions concernant les conditions de réalisation de la TIL et sa place dans la stratégie thérapeutique.

Les réponses *in extenso* au questionnaire figurent en Annexe 12 du rapport. Ne figure ci-dessous que la synthèse des principaux éléments de réponse.

4.1. Synthèse des réponses

Parmi les sept organismes professionnels (OP) interrogés, six ont répondu aux questions posées et un OP a fourni une réponse libre. La Société française de bio-ingénierie et de thérapie cellulaire (SFBCT) a répondu au nom du CNP V3TC. Les deux associations de patients ont répondu mais France rein a répondu librement.

4.1.1. Réponses des organismes professionnels et de l'ABM

Contenu de l'évaluation

Les populations définies dans cette évaluation vous semblent-elle appropriées au regard du contexte de pratique française ?

Selon le CNPEDN, le CNPCVD, la SFNDT, le CNPARMPO et l'ABM, les populations proposées sont appropriées au regard des indications retenues dans la littérature, et au vu de la pratique française. La SFNDT et l'ABM précisent que l'autogreffe est peu pratiquée en France par rapport à la pratique aux Etats-Unis, la pancréatectomie pour pancréatite chronique étant moins souvent réalisée en France qu'aux Etats-Unis. La SFNDT a tenu à préciser que le terme « sténose des artères rénales » utilisé dans plusieurs algorithmes n'est pas approprié. Il devrait être remplacé par « lésions vasculaires (dont calcifications) empêchant l'implantation d'un greffon pancréatique ».

Le CNPCVD a indiqué que pour l'autogreffe, il conviendrait de mieux définir la population concernée, en particulier quand l'indication est une pancréatite chronique.

Les questions et critères d'évaluation retenus vous paraissent-ils explicites et médicalement pertinents ?

Selon l'ensemble des OP et de l'ABM, les critères d'évaluation retenus sont explicites et médicalement pertinents car ils prennent en compte la balance bénéfice / risque (efficacité et sécurité).

Les recherches et sélections documentaires mises en œuvre vous semblent-elles transparentes et adaptées au périmètre d'évaluation considéré ?

Selon l'ensemble des OP, la sélection documentaire est pertinente.

Auriez-vous connaissance de publications pertinentes non prises en compte ?

La SFNDT et le CNPCVD ont cité une synthèse récente de la littérature qui, selon eux, pourrait figurer dans le rapport (Vantighem *et al.* 2019. PMID : 31533905)²⁸. Le CNPCVD a indiqué également une recommandation de juin 2020 comportant un chapitre sur l'autogreffe d'îlots^{29,30}. L'ABM a indiqué une publication mais celle-ci ne répondait pas aux critères de sélection de la littérature définis pour cette évaluation.

L'analyse présentée vous semble-t-elle précise, objective et cohérente ?

Selon l'ensemble des OP et l'ABM, l'analyse présentée est précise, objective et cohérente. L'ABM et le CNPCVD ont souligné la difficulté d'obtenir des études de bon niveau de preuve dans le domaine de la greffe. Le CNPCVD a précisé que les études randomisées multicentriques sont exceptionnelles dans le domaine de la transplantation et rappelé qu'à ce titre, la réalisation de l'étude randomisée multicentrique TRIMECO (financée dans le cadre du PHRC) comparant la TIL à son alternative sans transplantation, était déjà remarquable. Il s'agit de la seule étude de ce type dans le domaine de la TIL, et plus largement dans le champ de la transplantation.

L'objectif principal de cet argumentaire provisoire est d'établir un état des lieux précis des faits publiés concernant l'efficacité et la sécurité de la transplantation d'îlots pancréatiques. Cet objectif vous paraît-il atteint ?

L'ensemble des OP et l'ABM considèrent que l'objectif principal de cet argumentaire, qui est d'établir un état des lieux précis des faits publiés concernant l'efficacité et la sécurité de la transplantation d'îlots pancréatiques, est atteint.

Le CNPCVD a rajouté que l'état des lieux est excellent, avec une analyse objective des données publiées, soulignant la qualité hétérogène des études.

Des considérations médicales importantes ont-elles été omises ?

L'ABM a indiqué qu'au vu de l'ensemble des cohortes issues de différents centres, un effet centre aurait pu être intéressant à analyser.

Le CNPEDN a indiqué qu'il est bien précisé que la TIL resterait un dernier recours thérapeutique mais qu'elle doit absolument faire partie de l'arsenal thérapeutique après échec d'une prise en charge optimale du diabète. Ce dernier recours doit aujourd'hui aussi prendre en considération

²⁸ Cette revue de la littérature ne comporte pas de recherche systématique de la littérature et ne répond donc pas aux critères de sélection de la littérature de cette évaluation.

²⁹ Abu-El-Hajja M. *et al.* The role of total pancreatectomy with islet autotransplantation in the treatment of chronic pancreatitis: A report from the International Consensus Guidelines in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 20 (2020) 762-771.

³⁰ Cette recommandation a été prise en compte dans la partie Résultats du rapport portant sur l'analyse des RBP portant sur l'autogreffe.

l'avancée thérapeutique potentiellement indiquée chez les patients candidats à la TIL que sont les traitements par système de délivrance d'insuline semi-automatisé dont les premiers modèles commencent à être disponibles en France. Le CNPEDN considère que ce point mérite d'être souligné de même que celui de la possibilité du recours à une allogreffe d'îlots après échec du greffon pancréatique après une double greffe rein-pancréas.

Place de la transplantation d'îlots dans la stratégie de prise en charge

TIL par allogreffe

La SFNDT et le CNPEDN proposent les mêmes indications pour la TIL par allogreffe que celles présentées dans ce rapport. La SFNDT précise que le souhait du patient est à prendre en compte également dans la décision. Le CNPEDN précise que pour les patients non urémiques, l'indication posée doit être validée par une RCP incluant une équipe experte dans la TIL.

Le CNPCVD indique être d'accord avec les indications proposées dans le rapport, ainsi que la hiérarchisation par rapport à la greffe d'organe.

L'ABM considère que les difficultés chirurgicales de la greffe d'organes positionnent maintenant les îlots comme une alternative dans la stratégie thérapeutique.

TIL par autogreffe

Selon l'ensemble des OP, l'indication de la TIL par autogreffe concerne les patients nécessitant une pancréatectomie étendue ou totale à la suite d'une pathologie pancréatique bénigne (aiguë ou chronique) et traumatisme.

Le CNPCVD a souligné le caractère particulièrement instable du diabète secondaire à une pancréatectomie totale. En l'absence de TIL, la fréquence et la gravité des hypoglycémies constituent un risque majeur qui contribue au risque de mortalité au décours de cette intervention. Le CNPCVD a toutefois précisé que les indications de pancréatectomies totales ou subtotaux sont rares en France. Pour les tumeurs bénignes, l'objectif doit être de préserver au maximum le parenchyme pancréatique. Les indications de pancréatectomies totales doivent rester exceptionnelles. Pour la pancréatite chronique, le rôle de la chirurgie et en particulier de la pancréatectomie totale, pour le traitement des formes hyperalgiques, est limité. Ainsi, selon le CNPCVD, l'auto-transplantation d'îlots doit être réservée à des cas sélectionnés (enfants, patients jeunes, pancréatite chronique non alcoolique, fonction endocrine préservée...). En pratique, le principal frein au développement clinique de l'autogreffe après pancréatectomie est la capacité d'isolement des îlots. Dès que l'organisation développée pour mettre en œuvre l'allogreffe permettra d'offrir cette possibilité en France, il est logique de la développer parallèlement à l'allogreffe.

La SFNDT considère également qu'il est nécessaire de préciser les indications de la pancréatectomie pour pancréatite chronique et notamment le type de patient éligible. La SFNDT a par ailleurs ajouté qu'une fois la pancréatectomie réalisée, la faible incidence d'effets secondaires liée à TIL en regard des résultats obtenus sur le contrôle métabolique font de cette indication un très bon rapport bénéfice / risque.

Mise en œuvre dans l'organisation des soins

La recherche de la littérature n'a pas permis d'identifier de documents décrivant les aspects organisationnels. Une telle littérature existe-t-elle ? Si non, pouvez-vous expliquer pourquoi

Le CNPEDN et le CNPARMPO ont indiqué qu'ils n'avaient pas connaissance de littérature sur l'organisation des soins. Le CNPEDN a précisé que cette organisation des soins s'est mise en place en France depuis une vingtaine d'années avec un réseau collaboratif permettant des pratiques communes, des études cliniques.

D'après la SFNDT, les aspects organisationnels sont très différents selon les pays et dépendent aussi des populations, du prélèvement d'organes et des organismes qui en ont la charge. La SFNDT a indiqué qu'il existe une organisation multidisciplinaire nationale francophone innovante et active entre les centres de greffe et les centres d'isolement avec un regroupement des moyens pour une meilleure efficacité autour de l'Agence de la biomédecine. Elle a par ailleurs précisé qu'il existe plusieurs publications, émanant de groupes français, européens et américains, montrant la faisabilité et l'efficacité d'une démarche de consortium mettant en relation les équipes de prélèvement, les centres de préparation d'îlots et les services de transplantation dont un chapitre consacré à ces aspects dans l'ouvrage³¹ publié par Elsevier en 2020.

L'ABM a indiqué qu'effectivement ce sont plus les aspects techniques d'isolement des îlots qui sont décrits dans la littérature. L'ABM constate que certains prélèvements ne peuvent se faire par défaut logistique des équipes, notamment concernant la durée de transport, l'indisponibilité les week-ends, ...

Par ailleurs, la France est en partie dépendante de la banque de Genève, ce qui montre la difficulté organisationnelle et probablement aussi en termes de formation.

Selon le CNPCVD, les aspects organisationnels de la TIL sont notamment décrits dans un article de synthèse récent publié par Vantghem *et al.* en 2019³² et dans plusieurs articles qui décrivent plus spécifiquement les aspects organisationnels liés à l'isolement centralisé des îlots et leur greffe dans des centres distants³³. Le CNPCVD a également cité l'ouvrage indiqué par la SFNDT (cf. ci-dessus).

Quels sont selon votre organisme les conditions et les délais optimaux de transports des îlots pancréatiques du centre de préparation des îlots vers le centre pratiquant la transplantation ?

Selon la SFNDT et le CNPCVD, les îlots peuvent être transportés depuis le centre d'isolement vers le centre de greffe, dans des milieux de culture adaptés et conditionnés dans un triple emballage agréé, à 24° C (avec contrôle continu de la température). Dans ces conditions, le maintien de la qualité des îlots durant au moins 6 heures a été validé dans le cadre des essais précédents. Si nécessaire pour des raisons logistiques, et sous réserve d'une nouvelle validation, cette durée pourrait être augmentée jusqu'à 12 heures.

Le CNPEDN a rapporté les données des recommandations de la SFD de 2019 qui indiquent un délai maximal de 8 heures. Une fois isolés, les îlots peuvent être maintenus quelques heures en incubateur. Ainsi, le geste de greffe est faisable dans un délai de 24 à 48 heures après la procédure d'isolement.

³¹ « *Transplantation, Bioengineering, and Regeneration of the Endocrine Pancreas* ».

³² Vantghem *et al.*, Lancet 2019. PMID: 31533905.

³³ Aux Etats-Unis pour l'allogreffe (PMID : 14966428 PMID: 17391141), comme l'autogreffe (PMID : 25494212), en France (PMID : 26068866) , au Royaume Uni (PMID : 27004135), ou en Scandinavie (PMID : 11406242).

L'ABM a expliqué que pour les organes, les délais sont contraints à 6 heures en général, auquel il faut ajouter la période d'ischémie « tiède » sur table ce qui n'est pas le cas pour les îlots. Néanmoins, ce point devrait être tracé par l'agence avec un suivi annuel.

Quelle est selon votre organisme la quantité (en équivalent d'îlots par kg (IEQ/kg)) minimale d'îlots requise pour obtenir une réponse optimale ?

L'ensemble des OP ont indiqué qu'il est nécessaire de greffer les îlots provenant de deux voire trois donneurs.

Selon la SFNDT, le CNPCVD et le CNPARMPO, les données actuelles de la littérature indiquent que la quantité requise d'îlots pour obtenir une réponse optimale (insulino-indépendance) est > 10,000 IEQ/kg de poids de receveur. Le CNPCVD précise qu'une préparation d'îlots obtenue est greffée quand elle contient plus de 200 000 IEQ ou 3 500 IEQ/kg de poids de receveur.

Le CNPEDN cite une masse d'îlots requise un peu plus élevée, issue d'un consensus international, à 11 000 îlots-équivalents/kg de poids corporel du receveur.

Concernant la transplantation d'îlots pancréatiques seule ou après une greffe de rein, pourriez-vous définir :

- la qualification de l'opérateur qui pratique la transplantation d'îlots pancréatiques seule ou après une greffe de rein (spécialité : chirurgie viscérale, ...) ;
- le nombre de personnes dans l'équipe et leurs qualifications ;
- le plateau technique ;
- la durée de l'intervention.

La synthèse des différents éléments recueillis des différentes PP est décrite ci-dessous :

Qualification de l'opérateur

Selon la technique retenue pour l'accès à la veine porte (abord chirurgical ou percutané), l'opérateur qui réalise la greffe est soit :

- un chirurgien viscéral formé et spécialisé dans le domaine de la TIL ;
- un radiologue expert en radiologie interventionnelle digestive, formé aux techniques de ponction échoguidée des branches portales et de cathétérisme vasculaire (idéalement habitué aux techniques d'embolisation portale similaires dans leur approche) ;
- un radiologue interventionnel rompu aux techniques de ponction hépatique et de cathétérisme vasculaire, en particulier un cathétérisme portal transhépatique réalisé dans d'autres indications, mais avec monitoring de la pression portale. De ce fait, la courbe d'apprentissage est très rapide.

Le CNPEDN a indiqué que les centres français réalisant la TIL ont élaboré une procédure radiologique standardisée lors d'essais cliniques (TRIMECO et STABILOT).

Nombre de personnes dans l'équipe et leurs qualifications

- un diabétologue ;
- au moins deux médecins transplantateurs en charge de l'immunosuppression d'induction et de maintenance selon le CNPEDN (et un selon le CNPCVD et la SFNDT) ;
- un anesthésiste ;

- des collaborateurs paramédicaux (coordinateur-trice, IBODE, IADE, manipulateur-trice, IDE) ;
- un néphrologue ;
- un radiologue ;
- un biologiste de laboratoire d'histocompatibilité, selon la SFNDT.

Les équipes de diabétologie et de transplantation doivent pouvoir assurer les soins intensifs et une surveillance pendant les 24 premières heures post-greffe.

Un anesthésiste-réanimateur est nécessaire pour la gestion peropératoire et surveillance postopératoire (12-24 h en USC chirurgicale).

Plateau technique

- un bloc opératoire de chirurgie viscérale ;
- et/ou une salle de radiologie interventionnelle complète (échographie, scopie, prise de pression portale) ;
- une salle d'angiographie.

Durée de l'intervention

Selon la procédure, la durée d'intervention est comprise entre 30 minutes et 2 heures.

- Selon le CNPCVD et la SFNDT cette durée est généralement inférieure à 2 heures, y compris le temps de préparation et d'anesthésie.
- Selon le CNPEDN, la durée de la procédure de greffe est de 30 à 45 minutes.
- Selon le G4 et le CNPARMPO, la durée de l'intervention est de l'ordre de 1 h 30.

Concernant la transplantation d'îlots pancréatiques simultanée à la greffe de rein, pourriez-vous définir :

- la qualification de l'opérateur qui pratique la transplantation d'îlots pancréatiques simultanée à la greffe de rein (spécialité : chirurgie viscérale, ...) ;
- le nombre de personnes dans l'équipe et leurs qualifications ;
- le plateau technique ;
- la durée de l'intervention.

Le CNPEDMM et le CNPCVD ont proposé une réponse identique à la question précédente.

La SFNDT et le CNPARMO ont proposé la même réponse qu'à la question précédente, avec en plus un urologue pour la greffe de rein et une durée de l'intervention prolongée liée à la greffe de rein (notion de 3 heures voire plus, y compris le temps de préparation et d'anesthésie). Selon le CNPARMPO, un anesthésiste est nécessaire pour la surveillance postopératoire en USC chirurgicale 24 h de la reprise de fonction du greffon rénal et des complications postopératoire (hémorragique, thrombotique).

L'ABM a indiqué que la question sera à revoir lors de la réforme des régimes d'autorisation qui est en cours au niveau de la DGOS et pour la greffe avec l'Agence de la biomédecine.

Concernant l'autogreffe d'îlots pancréatiques, pourriez-vous définir :

- la qualification de l'opérateur qui pratique l'autogreffe d'îlots pancréatiques (spécialité : chirurgie viscérale, ...) ;
- le nombre de personnes dans l'équipe et leurs qualifications ;
- le plateau technique ;
- la durée de l'intervention.

Selon la SFNDT et le CNPCVD :

- **Qualification de l'opérateur** : l'accès à la veine porte est réalisé par abord chirurgical, au décours immédiat de la pancréatectomie ou différé. L'opérateur qui réalise la greffe est un chirurgien viscéral ;
- **Le nombre de personnes dans l'équipe et leur qualification** : l'équipe médicale doit aussi comprendre un diabétologue, un radiologue (selon la SFNDT), un anesthésiste et leur collaborateurs paramédicaux (IBODE, IADE, Manipulateur, IDE) ;
- **Plateau technique** : un bloc opératoire et/ou une salle de radiologie interventionnelle ;
- **Durée de l'intervention** : généralement inférieure à 2 heures, y compris le temps de préparation et d'anesthésie.

Selon le CNPEDN, l'autogreffe présente un certain nombre de particularités :

- l'intervention est le plus souvent programmée, sauf traumatisme pancréatique ;
- au cours de l'intervention, le chirurgien met en place un cathéter dans une veine du mésocôlon transverse jusqu'au tronc de la veine porte qui sera utilisé pour l'injection des îlots ;
- après chirurgie pancréatique, les fragments sains réséqués sont envoyés au laboratoire d'isolement dans les délais les plus rapides ;
- puis injection, dans un deuxième temps, des îlots une fois ceux-ci isolés ;
- ablation du cathéter dans un troisième temps après vérification de l'absence de thrombose porte par échodoppler.

La réponse est identique à celle de la question pour la TIL seule ou après greffe de rein mais avec les particularités suivantes :

- il n'y a pas de nécessité d'intervention d'un radiologue interventionnel ;
- besoin d'un anatomopathologiste averti et disponible pour affirmer rapidement la bénignité de la lésion réséquée.

Il précise néanmoins que pour l'autogreffe, les données actuelles de la littérature se réfèrent uniquement aux patients porteurs de pancréatite chronique. L'indication de l'autogreffe lors de pathologies tumorales bénignes et *a fortiori* malignes reste encore à préciser.

L'ABM a indiqué que les conditions doivent être spécifiques à une équipe pratiquant aussi la chirurgie pancréatique.

Du point de vue de votre organisme, existe-t-il des modalités d'anesthésie spécifiques à la TIL en fonction des indications (TIL seule, TIL simultanée à une greffe de rein, TIL après une greffe de rein, autogreffe d'îlots) ?

Selon la SFNDT et le CNPCVD, les modalités de l'anesthésie (générale ou locorégionale) ne sont pas spécifiques à la TIL, ni à la voie d'abord retenue. Elles sont décidées après concertation entre les membres de l'équipe médicale, en accord avec le patient.

L'ABM a précisé que les modalités d'anesthésie doivent être protocolisées et revues en consultation d'anesthésie préopératoire selon l'état général et les comorbidités du patient.

Le CNPEDN a précisé que la ponction transhépatique préalable au cathétérisme portal est effectuée sous anesthésie locale, selon des procédures de radiologie interventionnelle, identiques à celles d'une ponction-biopsie hépatique. Une sédation simple et courte sans intubation est parfois nécessaire pour accompagner le geste du radiologue interventionnel. Si un cathétérisme portal doit être effectué par abord chirurgical, alors une anesthésie générale est nécessaire. Dans le cadre de l'autogreffe il n'y a pas de nécessité d'anesthésie spécifique puisque le geste est réalisé par l'intermédiaire d'un cathéter posé lors de l'anesthésie justifiée par le geste chirurgical de pancréatectomie.

Le CNPARMPO propose :

- pour les TIL seules ou TIL après greffe de rein : une sédation vigile selon un protocole établi dans le service ;
- pour la TIL simultanée à une greffe de rein : pas de modalités particulières comparativement à une greffe rénale seule mais selon le protocole du service.

Le protocole d'anesthésie (anesthésie générale ou sédation) est discuté avec l'ensemble de l'équipe médicale.

Du point de vue de votre organisme, existe-t-il des conditions de réalisation spécifiques à la TIL en fonction des indications (TIL seule, TIL simultanée à une greffe de rein, TIL après une greffe de rein, autogreffe d'îlots) ?

Selon la SFNDT et le CNPCVD, les conditions de réalisation de la TIL **sont similaires entre l'allogreffe et l'autogreffe**. L'allogreffe est en revanche conditionnée par le prélèvement d'organe donc non programmable (24 h d'avance). La mise en culture des îlots permet une programmation dans les 48 heures après la proposition du greffon. L'autogreffe est quant à elle conditionnée par la pancréatectomie et donc généralement programmée plusieurs semaines en avance (sauf pancréatectomie en urgence pour traumatisme ou complication chirurgicale). Le CNPCVD a rajouté que pour la TIL seule ou après greffe rénale, la voie percutanée est privilégiée, l'injection est réalisée par un radiologue, sous anesthésie locale avec une simple sédation, dans une salle de radiologie interventionnelle ou une salle hybride. Pour la TIL simultanée, l'injection est réalisée au bloc opératoire, sous anesthésie générale après cathétérisme d'une veine iléale ou colique. Le geste est réalisé par l'équipe chirurgicale.

L'ABM a indiqué également que lorsque la TIL est réalisée par voie percutanée, une simple sédation et une anesthésie locale ou une anesthésie générale en fonction du patient sont requises. Une anesthésie générale est nécessaire lorsque la TIL est réalisée par un cathétérisme d'une veine iléale par mini laparotomie. L'ABM a précisé un point sur les problématiques liées aux prélèvements simultanés de plusieurs organes (refus de prélèvements de pancréas par les urologues lors de prélèvements de rein). Elle explique ne pas avoir réussi à mettre en place une organisation fluide du

prélèvement pancréatique en France, qui repose actuellement uniquement sur quelques équipes. Un travail avec la DGOS sur la mutualisation du prélèvement doit reprendre.

Selon le CNPARMPO, les conditions de réalisation de la TIL sont similaires pour la TIL seule et la TIL après greffe de rein.

Du point de vue de votre organisme, quels sont les aspects techniques ou logistiques à mettre en place (constitution de l'équipe de professionnels de santé, parcours du patient, durée d'hospitalisation...) pour que la transplantation d'îlots pancréatiques se fasse dans des conditions optimales ?

Selon la SFNDT, à l'image de la greffe pancréatique, une équipe pluri professionnelle ayant la charge de la sélection, de la préparation, de la greffe et du suivi des patients est nécessaire au déroulement optimal de la greffe d'îlots. Cette équipe doit comprendre :

- une équipe de diabétologie afin de proposer le meilleur traitement et de mettre le patient sur liste d'attente et de faire le suivi post-injections, et des radiologues interventionnels, un chirurgien formé, des paramédicaux multidisciplinaires. L'ensemble devant être formés à la TIL ;
- une équipe de médecins experts dans le maniement et l'adaptation des traitements immunosuppresseurs, dans l'évaluation psychologique de la greffe et dans l'éducation thérapeutique ;
- une équipe de suivi de greffe rénale et des complications ;
- une équipe de soins continus ou de réanimation en cas de complications graves ;
- un accès au plateau technique pour la greffe (bloc opératoire ou salle interventionnelle de radiologie), des laboratoires de microbiologie et spécialisés en immunologie de la transplantation pour le suivi des rejets (laboratoire d'histocompatibilité, anatomopathologie) ;
- une convention avec un centre d'isolement d'îlots agréé par l'ANSM et susceptible d'assurer l'isolement et l'acheminement des îlots. Ce centre pourra être situé dans le même établissement ou dans un autre établissement. Pour l'allogreffe, une convention avec l'Agence de Biomédecine pour l'inscription sur la liste nationale d'attente des receveurs (CRISTAL), la gestion des organes qui leur seront proposés, le suivi des résultats des TIL ;
- une équipe de coordination de prélèvement et de transplantation.

La durée moyenne d'hospitalisation est de 7 à 10 jours.

Selon le CNPCVD, la TIL nécessite la mise en place d'une organisation comprenant :

- une équipe pluriprofessionnelle qui aura la charge la sélection, la préparation, la greffe et le suivi des patients. Cette équipe comprendra au minimum un diabétologue et un médecin spécialiste de la transplantation (ou un diabétologue formé à la gestion de l'immunosuppression), un chirurgien et/ou un radiologue interventionnel, un anesthésiste et leur collaborateurs paramédicaux (IDE de pratique avancée, IBODE, IADE, manipulateur-trice, coordinateur-trice). L'ensemble de ces professionnels devront avoir reçu une formation spécifique à la TIL ;
- l'accès non programmé à un secteur d'hospitalisation conventionnelle, disposant de chambres seules et n'accueillant pas de malades infectés ;
- l'accès au plateau technique (bloc opératoire et/ou une salle de radiologie interventionnelle) et à un service de réanimation en cas de complications ;

- une convention avec un centre d'isolement d'îlots agréé par l'ANSM et susceptible d'assurer l'isolement et l'acheminement des îlots. Ce centre pourra être situé dans le même établissement ou dans un autre établissement ;
- pour l'allogreffe, une convention avec l'Agence de la biomédecine prévoyant l'inscription sur la liste nationale d'attente des receveurs (CRISTAL), la gestion des organes qui leur seront proposés, et le suivi des résultats des TIL ;
- le parcours du patient comprendra une consultation initiale, un suivi de bilan pré-greffe réalisé pour partie en soins externes et/ou en hospitalisation, la greffe elle-même qui nécessitera une hospitalisation durant environ une semaine (greffe et adaptation de l'insulinothérapie et du traitement immunosuppresseur). Le suivi par l'équipe pluriprofessionnelle, hebdomadaire les 3 premiers mois, mensuel la première année, trimestriel par la suite, avec une évaluation annuelle plus complète, s'avère nécessaire, ainsi qu'une astreinte téléphonique 24/7.

Selon le CNPEDN, l'équipe de diabétologie assure les modalités de prise en charge avant et après la greffe pour :

- le suivi du patient depuis au moins 12 mois et ayant bénéficié d'un programme d'éducation thérapeutique qui a pour objectif la gestion optimale du diabète ;
- la recherche des causes de l'instabilité glycémique et leur correction par des mesures thérapeutiques : lipodystrophie, malabsorption, maladie coéliqua, gastroparésie, insuffisance surrénale, infection dentaire, prise excessive d'alcool ;
- s'assurer de l'adhésion optimale du patient et de ses aidants quant à l'administration d'insuline et l'autosurveillance glycémique ;
- la mise en place des technologies thérapeutiques avancées du diabète (pompe couplée à une MCG, y compris maintenant en système de délivrance d'insuline semi-automatisé) ;
- le suivi post-greffe tant au niveau ajustement thérapeutique du diabète, mais aussi surveillance du traitement immunosuppresseur.

L'expérience des centres réalisant la TIL suggère une durée d'hospitalisation d'environ 8 jours.

Selon l'ABM, il faut une organisation structurée et vue avec les ARS entre chirurgiens hépatiques et urologues au niveau régional, appuyée par une convention avec l'Agence de la biomédecine.

Selon le G4, il faudrait la possibilité pour les médecins demandeurs de la TIL de joindre au moins un des radiologues identifiés pour le geste à tout moment en dehors des circuits habituels des demandes courantes de geste en urgence. S'agissant d'une activité très spécialisée, peu fréquente et d'occurrence imprévisible, le bon fonctionnement de la TIL ne repose que sur un accord tacite entre médecins pour répondre au mieux à la demande.

Selon le CNPARMPO, le plateau technique doit comporter un accès au scanner 24h/24h en cas de complication post opératoire de type hémorragie. Le patient nécessite une surveillance en USC chirurgicale en post opératoire immédiat (24 h) afin d'équilibrer la glycémie et de surveiller les complications hémorragiques (hémopéritoine, hématome sous-capsulaire du foie) et thrombotiques post procédure. Le CNPARMPO a souligné la nécessité de réaliser un protocole intra service sur la gestion des glycémies en peropératoire et postopératoire. La durée d'hospitalisation en l'absence de complication est d'environ une semaine.

Expérience et formations requises

Quelles sont les formations sur la technique de transplantation d'îlots de Langherans qui sont accessibles aux opérateurs en France (universitaires, compagnonnage, ...) ?

L'ABM considère que cette question relève plus des sociétés savantes et indique qu'il existe une formation initiale par l'EFPMO insuffisante mais nécessaire au début. L'Agence de la biomédecine a proposé des formations de niveau 2 appuyées par des écoles de chirurgies à Lyon et Nantes. Elle a précisé que ces formations existaient aussi au niveau européen.

La SFNDT et le CNPCVD ont indiqué que les équipes françaises de TIL sont réunies au sein du groupe TREPID³⁴ depuis 2013. Ces équipes peuvent accueillir et accompagner les professionnels pour les former à la TIL. Des formations en transplantation et notamment au prélèvement de pancréas sont également organisées par la SFT. La SFNDT a mentionné l'existence d'une plateforme de e-learning sur la greffe d'îlots sur le site d'Elsevier Masson. Le CNPCVD a également cité le groupe NICE (*Network of Islet Cell transplantation in Europe*), qui organise régulièrement des workshops de formation continue sur l'isolement des îlots et la TIL au niveau européen.

Le G4 a indiqué l'existence d'une formation au geste technique des TIL sur système de simulation organisée à Lyon par le Dr Alice Koenig³⁵.

Le cas échéant, quelles devraient être les évolutions importantes qu'il conviendrait de souligner concernant la formation (formalisation, diplômes spécifiques, autre) ?

La SFNDT et le CNPCVD considèrent que dans le cadre de la formation continue, la participation régulière des membres de l'équipe aux associations professionnelles dédiées à la TIL, au niveau national (TREPID) et international (EPITA ; IPITA) apparaît nécessaire / doit être encouragée, ainsi que la formation des plus jeunes internes. Le CNPCVD estime que la formalisation de cette formation sous la forme d'un Diplôme Inter Universitaire apparaît souhaitable et qu'il faudrait probablement ajouter dans les DU de transplantation existant, un enseignement plus important sur la greffe d'îlots.

L'ABM indique qu'un suivi du compagnonnage avec une traçabilité leur paraît nécessaire. Le suivi des résultats par la technique du CUSUM est mise en place par l'Agence de la biomédecine, par le biais des données CRISTAL qu'il convient de rendre obligatoire.

Selon le G4, il n'y a pas de formalisation ni de diplôme nécessaire.

Quelles observations souhaitez-vous formuler concernant la courbe d'apprentissage (par exemple, en termes de nombre d'actes de TIL nécessaires avant la pratique sans supervision) ?

Selon la SFNDT et le CNPCVD, la TIL ne nécessite pas de compétence supplémentaire particulière pour un opérateur qualifié, chirurgien viscéral et/ou radiologue interventionnel. La participation à deux procédures de greffes apparaît néanmoins souhaitable avant la pratique non supervisée d'une TIL. Le CNPCVD ajoute que pour un radiologue interventionnel formé, la voie d'abord percutanée ne pose pas de difficulté particulière. De même, un chirurgien transplantateur n'a pas besoin d'une formation spécifique pour réaliser une injection dans le territoire portal.

³⁴ (<https://www.sfndt.org/node/320>).

³⁵ alice.koenig@chu-lyon.fr.

Le CNPEDN considère qu'en radiologie interventionnelle, la courbe d'apprentissage peut être rapide, les professionnels de santé étant déjà aguerris au geste de cathétérisme portal, s'y ajoutant uniquement le monitoring de la pression portale.

L'ABM indique que leur préférence porte sur une évaluation de la qualité des résultats plutôt que la définition d'un seuil.

Le G4 considère que deux ou trois TIL suffisent pour un radiologue formé à la radiologie interventionnelle.

Clarté et lisibilité du rapport provisoire

La SFNDT et le CNPCVD n'ont pas apporté de remarque sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire. L'ABM considère le rapport très clair. Le CNPEDN juge l'analyse de la littérature très complète et très pertinente.

Remarques libres

L'ABM a indiqué que la xéno greffe paraît se développer rapidement en termes de recherche ; y compris aux Etats-Unis et non uniquement dans les pays asiatiques.

La SFNDT a souligné l'importance de pouvoir proposer aux patients diabétiques de type 1 toutes les possibilités de suppléance de leur dysfonction pancréatique en rapport avec les possibilités médicales ou chirurgicales, indications de greffes et leur souhait. La TIL est un atout thérapeutique innovant considérable et déjà disponible dans de nombreux pays dans le monde, permettant d'éviter des décès liés à l'hypoglycémie non ressentie chez ces patients au diabète instable et dont le pronostic vital peut être en jeu. Pour se développer, elle a aussi besoin que le prélèvement pancréatique s'intensifie. Le niveau des publications et l'expertise des équipes francophones impliquées dans la greffe d'îlots et la qualité de leurs résultats bien démontrée dans la seule étude randomisée disponible (étude TRIMECO) montrent que la TIL est arrivée à un stade de développement permettant de passer en pratique de routine en France. Ce transfert de la recherche vers la routine permettra d'augmenter le nombre de TIL réalisées et de pérenniser une technique qui permet :

1. de sauver la vie de patients avec diabète instable menaçant le pronostic vital, avec une contre-indication à la transplantation pancréatique ;
2. d'améliorer considérablement l'équilibre glycémique des patients avec diabète de type 1 avec échec des techniques substitutives conventionnelles et des patients transplantés rénaux avec diabète de type 1.

Pour le CNPCVD, il paraît important de souligner que le pronostic vital peut être mis en jeu dans les situations justifiant les indications de la TIL, notamment en raison du risque d'hypoglycémie sévère et non ressentie liée au diabète instable (allogreffe) ou après pancréatectomie (autogreffe). Bien que ce risque soit difficile à objectiver dans des essais randomisés, le CNPCVD a noté que plusieurs publications ont fait état de décès de patients candidats à la TIL, alors qu'ils étaient en attente de leur greffe, y compris en France (Lablanche *et al.*, 2018 Lancet Diabetes Endocrinol. PMID: 29776895). Il est ainsi essentiel de pouvoir proposer à des patients jeunes ayant un diabète très déséquilibré, l'ensemble des possibilités thérapeutiques. La greffe d'îlots en améliorant le contrôle glycémique de ces patients, permet d'améliorer leur qualité de vie et de diminuer leur mortalité. Il

apparaît essentiel de permettre l'accès des patients français à ces techniques innovantes, déjà disponibles dans de nombreux pays dans le monde.

Selon la SFBCT, il conviendra de réévaluer très régulièrement l'approche au regard des avancées scientifiques en termes de préparation. Celles-ci portent en particulier sur l'encapsulation des îlots et sur l'immunomodulation avec des cellules stromales mésenchymateuses. Ainsi, la greffe d'îlots va certainement évoluer prochainement et gagner en efficacité. Les gains porteront sur la diminution de la dose d'îlots à greffer (car actuellement 50 % des îlots sont détruits à l'injection, d'où la nécessité de greffer une grande quantité d'îlots provenant de deux, voire trois pancréas). L'amélioration de la survie post-greffe est un enjeu majeur qui permettrait de réduire le nombre d'isolements à faire pour un patient (donc envisager une baisse des coûts). Le procédé d'isolement des îlots et la procédure de greffe sont amenés à évoluer avec le temps en attendant l'obtention de cellules différenciées à partir d'iPS.

Les indications de la TIL sont bien définies, ainsi que les critères de succès et de suivi des patients traités, pour justifier que cette technique soit inscrite à la classification commune des actes médicaux (CCAM). Il conviendra de soutenir par une indemnisation adaptée les laboratoires de thérapie cellulaires procédant à l'isolement et la purification des îlots pancréatiques. Cette technique étant peu diffusée car très lourde à mettre en place, le facteur limitant pourrait très vite venir d'un nombre insuffisant de personnel qualifié pour cette transformation très technique.

4.1.2. Réponses des associations de patients

Seule la Fédération française des diabétiques a répondu au questionnaire. L'association France rein a fourni une réponse libre.

Information du patient de recueil de consentement

Lorsqu'une transplantation d'îlots pancréatiques est envisagée, l'information donnée au patient sur les alternatives disponibles (transplantation de pancréas si non contre-indiquée/ poursuite de l'insulinothérapie intensive) vous semble-t-elle claire et adaptée pour permettre une prise de décision partagée ? Le recueil de consentement est-il réalisé dans les conditions optimales ?

La FFD indique qu'en l'état actuel des pratiques et de la réglementation, de telles décisions sont toujours prises par une équipe de soins complète au cours d'une RCP. En l'espèce, il s'agit d'une solution souvent extrême (en quatrième ligne). De fait, les différentes options font l'objet d'échanges et de discussions approfondies préalables avec le patient.

Il s'agit d'un acte invasif susceptible de complications décrites dans le résultat des études (hémorragies, thrombose), quelle que soit la voie utilisée (percutanée, coelio-chirurgie ou laparotomie). Il est donc essentiel que les risques et les conditions de cette indication fassent l'objet d'une information complète et d'une décision partagée comme pour tout acte invasif.

Les effets indésirables et les complications liés à ces traitements doivent faire l'objet d'une information complète et être pris en compte dans la décision partagée prise en concertation.

Cette question ne se posera pas en cas de greffe autologue ou de manière différente en cas de greffe associée (reins, cœur, ...), situation où le traitement est de toutes les manières déjà indiqué. Les études actuelles ne permettent pas de déterminer le risque de ce traitement au long cours.

Attentes des patients

Existe-t-il des attentes et/ou des demandes des patients concernant les techniques de remplacement des îlots de Langerhans ?

Les patients concernés par une telle intervention sont en demande d'accessibilité « de droit commun », avec une prise en charge par l'Assurance maladie, dans le cadre d'un dispositif pérenne qui ne soit plus expérimental. Ils souhaitent en outre pouvoir en bénéficier indépendamment de leur lieu de vie ou de leur équipe de suivi. Cette alternative thérapeutique doit par ailleurs faire l'objet d'une information systématique et complète (avantages/inconvénients, bénéfices/risques) à tous les patients qui pourraient en bénéficier.

Qualité de vie des patients ayant bénéficié d'une transplantation d'îlots pancréatiques

Quels sont les retours d'expérience des patients de votre association ayant pu bénéficier d'une transplantation d'îlots pancréatiques ?

Compte tenu du très petit nombre de patients ayant bénéficié de la transplantation (90 pour toute la France pour le pancréas et environ 30 pour les îlots en 2018), la Fédération n'a pas été en capacité d'explorer les attentes et ressentis des patients, comme elle a coutume de le faire pour d'autres stratégies ou dispositifs. Dans le cadre de cette sollicitation, la Fédération a toutefois pris le temps de mener un entretien semi-directif avec un patient diabétique de type 1 ayant bénéficié d'une TIL en 2019 (voir compte rendu de l'entretien semi-directif en Annexe 12).

Autres

Souhaitez-vous formuler des observations complémentaires sur le sujet de la transplantation d'îlots pancréatiques ?

La FFD a formulé plusieurs points de discussion :

- La perspective de généralisation des dispositifs en « système de délivrance d'insuline semi-automatisé » externes ne peut pas être considérée comme une alternative de même niveau pour ces patients très instables dont les risques principaux sont ceux d'hypoglycémies sévères et répétées ;
- La mise en place d'une pompe implantable avec cathéter intrapéritonéal se heurte à deux difficultés : celui du risque infectieux pour les dispositifs mixtes pompe externe et cathéter interne et celui de la pénurie pour la pompe implantable en l'attente d'un développement hypothétique d'un nouveau modèle. De plus, ces modèles de pompes ne règlent pas le problème des hypoglycémies ;
- Il existe également une petite catégorie de patients, présentant un diabète insulino-dépendant très instable et totalement opposés à l'idée d'être appareillés avec un dispositif type pompe. Cette exigence particulière doit pouvoir être retenue dans les éléments de la discussion de l'indication. Pour ces patients, il s'agit véritablement d'un enjeu de vie ou de mort ;
- À moyen terme, l'espoir de voir se développer des méthodes de multiplications ou cultures de cellules d'îlots de Langerhans ne semble plus paraître illusoire et pourrait être une solution thérapeutique pour des millions de patients insulino-dépendants, à condition que la collectivité permette dès maintenant de développer et d'enrichir ces procédures. Cette perspective constitue un intérêt de santé publique majeur ;

- En outre, même si les procédures de prélèvement, de conditionnement, d'implantation, de suivi du traitement immunosuppresseur sont en elles même complexes par rapport à la mise en place d'une insulinothérapie intensive, d'une éducation thérapeutique, il semble que la diminution des contraintes en cas de succès de l'implantation représente un allègement organisationnel considérable. Cela est valable pour les patients mais aussi pour leur entourage en termes d'amélioration de la qualité de vie ;
- Il est indispensable de faire rentrer cette technique dans le domaine courant avec les réserves et recommandations habituelles d'indications et de conditions de réalisations qui permettront à l'Agence de la biomédecine de sélectionner et d'agréeer les centres, afin qu'un accès à cette technique soit diffusé en France de manière plus équitable en termes d'accès ;
- Pour ce faire, il faut que les centres agréés soient en capacité d'augmenter leur production pour satisfaire à une demande équitable ;
- Il est nécessaire d'évaluer à plus long terme les impacts sur la qualité de vie, ainsi que les effets secondaires du traitement immunosuppresseur pour les patients qui n'en nécessiteraient pas par ailleurs.

France Rein considère que la greffe des îlots de Langherans est une option thérapeutique qui peut être envisagée chez des patients diabétiques insulino-requérants qu'on ne parvient pas à équilibrer. Toutefois, il est nécessaire d'en encadrer les indications et surtout, d'expliquer au patient ses avantages et ses inconvénients. Comme pour toute autre greffe, les patients doivent être informés qu'il ne s'agit pas d'une thérapeutique qui amènera la guérison mais qu'ils continueront à être soumis à un suivi et des traitements permanents. Cette greffe est particulièrement intéressante chez les patients greffés rénaux dont la maladie initiale est le diabète (actuellement, 48 % des patients incidents IRC) puisqu'ils ne nécessitent pas de thérapeutique immunosuppressive supplémentaire.

5. Synthèse et conclusion

Ce travail évalue la sécurité, l'efficacité et les conditions de réalisation de l'acte de transplantation d'îlots pancréatiques dans plusieurs indications en vue de son inscription à la classification commune des actes médicaux (CCAM) :

- Patients présentant un diabète insulino-prive (diabète de type 1) chroniquement instable avec fonction rénale conservée (allogreffe) ;
- Patients avec diabète insulino-prive et une insuffisance rénale (le plus souvent en raison d'une néphropathie diabétique) avec indication de transplantation rénale, la TIL pouvant être simultanée ou différée (allogreffe) ;
- Patients avec diabète insulino-prive avec greffon rénal fonctionnel présentant un taux d'HbA1c $\geq 7\%$ ou des hypoglycémies sévères (allogreffe) ;
- Patients présentant un risque de diabète insulino-pénique ou insulino-prive à la suite d'une chirurgie pancréatique étendue ou totale ou à la suite d'un traumatisme pancréatique entraînant une dévascularisation étendue ou totale du pancréas (autogreffe).

La méthode d'évaluation repose d'une part sur une analyse critique des données de la littérature scientifique identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites et d'autre part sur le point de vue des organismes professionnels, recueilli par questionnaire écrit.

5.1. TIL par allogreffe

Les données portant sur l'allogreffe sont issues d'un rapport de l'INESSS publié en 2018, d'une étude observationnelle prospective publiée en 2019 et des données du registre du CITR.

Dans l'ensemble, la qualité de réalisation de la revue systématique de l'INESSS est satisfaisante mais les études incluses étaient pour la plupart de faible effectif, hétérogènes (caractéristiques des patients, protocoles d'immunosuppression, ...) et avec des schémas exposant à de nombreux biais (facteurs de confusion, attrition, ...). En outre, très peu d'études ont rapporté des données comparatives et des données à long terme sur la survie du greffon et la survie des patients. Ainsi, le niveau de preuve des données portant sur l'efficacité de la TIL est faible à modéré pour le contrôle glycémique et très faible pour l'effet de la TIL sur les complications secondaires du DT1. Le niveau de preuve des données d'innocuité de l'intervention et d'immunosuppression est faible

Les données issues de l'étude prospective sont de faible niveau de preuve (étude de type avant/après, faible effectif, biais de confusion, absence d'aveugle, ...).

5.1.1. Efficacité et sécurité de la TIL par allogreffe chez les patients non urémiques

Les résultats d'efficacité et de sécurité de la TIL par allogreffe chez les patients non urémiques sont issus du rapport de l'INESSS :

- un taux moyen de greffons totalement ou partiellement fonctionnels supérieur ou égal à 80 % à 5 ans de suivi dans plus de la moitié des études ;
- une élimination des épisodes d'hypoglycémie sévère ou une diminution importante après la TIL (entre 1 et 6 ans de suivi) chez tous les patients ;

- une diminution significative du taux d'HbA1c ($\leq 7\%$) après la TIL (entre 1 an et 5 ans de suivi) dans la majorité des études ;
- un taux de patients insulino-indépendants $\geq 50\%$ entre 1 et 5 ans de suivi (deux études à 5 ans de suivi) dans la moitié des études.

Les principales complications rapportées dans les études sont les suivantes :

- hémorragies liées à l'intervention (principalement résolues par transfusions sanguines), à des taux compris entre 2,2 % à 30 % ;
- thrombose partielle de la veine porte à des taux compris entre 0 et 7,4 % selon les études ;
- élévation transitoire des enzymes hépatiques (ASAT et ALAT) résolue spontanément ;
- diminution du débit de filtration glomérulaire supérieure ou égale à 20 % après l'intervention (entre 1 et 5 ans de suivi) pour l'ensemble ou une partie des patients (20 % et 29 %) dans quatre études ;
- anomalies hématologiques à des taux compris entre 2 % et 100 % selon les études ;
- infections à des taux compris entre 2 % et 30 % selon les études ;
- cas de cancers à des taux compris entre 1,9 % et 10 % selon les études ;
- trois décès rapportés dans deux études totalisant 66 patients.

Comparaison entre la TIL et la TP chez les patients non urémiques

Les données issues des études comparant l'efficacité de la TIL à la TP sur le contrôle glycémique ne sont pas concluantes mais suggèrent néanmoins les éléments suivants :

- un taux d'hémorragies plus élevé dans le groupe TIL comparé au groupe TP mais moins sévères (résolution spontanée pour la plupart ou résolues par intervention chirurgicale) ;
- des taux de thrombose de la veine porte plus faibles et moins sévères dans le groupe TIL comparé au groupe TP ;
- une aggravation de l'atteinte rénale plus fréquente dans le groupe TP comparé au groupe TIL ;
- une fréquence plus élevée de cas de réactivation d'infection à CMV dans le groupe TP comparé à la TIL.

5.1.2. Efficacité et sécurité de la TIL par allogreffe chez les patients urémiques

Les résultats d'efficacité et de sécurité de la TIL par allogreffe chez les patients urémiques sont issus du rapport de l'INESSS :

- un taux de survie du greffon de 92 % à 3 ans (une étude) ;
- une diminution du nombre d'épisodes d'hypoglycémies sévères entre 2 et 8 ans après la TIL chez l'ensemble des patients ou une majorité de patients (une étude) ;
- une diminution significative du taux d'HbA1c ($\leq 6,7\%$) entre 2 et 10 ans de suivi ;
- peu de patients (9 %) ont maintenu une indépendance à l'insuline à 5 ans.

Les principales complications rapportées dans les études sont les suivantes :

- hémorragies liées à l'intervention avec des taux rapportés compris entre 9 % et 15,4 % des patients ;
- thrombose partielle de la veine porte, aucun cas n'a été observé ;

- laparotomie, une seule étude a rapporté un taux de 10,5 % ;
- une diminution du DFG d'en moyenne $13,3 \pm 13,8$ mL/min à 13 ans observée dans une étude ;
- des infections ont été rapportées dans deux études (une étude : pneumonies (2/15), une étude : dix épisodes infectieux requérant une hospitalisation/ 32,5 cas-années) ;
- deux décès rapportés dans deux études totalisant 63 patients.

Comparaison entre la TIL et la TP chez les patients urémiques

Les données d'une seule étude comparant la TIL à la TP suggèrent de meilleurs résultats sur le contrôle glycémique et la conservation de la fonction rénale pour la TP, mais avec des fréquences plus élevées d'évènements indésirables liés à l'intervention de type hémorragies, thromboses de la veine porte et laparotomies.

5.1.3. Efficacité et sécurité de la TIL par allogreffe dans une population mixte (urémique et non urémique)

Ces résultats sont issus du rapport de l'INESSS et de l'étude observationnelle.

Dans le rapport de l'INESSS, les principales données d'efficacité rapportées sont les suivantes :

- un taux de survie du greffon compris entre 50 % et 95 % en fonction de la durée de suivi des patients (entre 1 an et 6,6 ans en moyenne), sauf pour une étude (30 % à 3 ans) ;
- une diminution du taux d'HbA1c (≤ 7 %, voire $\leq 6,5$ % selon les études) sur une durée de suivi de 6 mois à 5 ans pour la majorité des études ;
- une diminution significative ou une élimination totale ou quasi-totale des hypoglycémies sévères sur une durée de suivi de 1 à 5 ans ;
- un taux de patients insulino-indépendants entre 1 et 5 ans de suivi, très variables selon les études (de 6,6 % à 66,3 %).

L'étude observationnelle a rapporté sur une durée plus longue de suivi, les données ci-dessous :

- un taux de survie du greffon maintenu chez environ 80 % des patients à 10 ans ;
- une diminution significative du taux d'HbA1c inférieur à 7 % à 10 ans de suivi ;
- une éviction des épisodes d'hypoglycémie sévère chez la majorité des patients à 10 ans de suivi ;
- plus d'un tiers des patients (39 %) ont maintenu une indépendance à l'insuline avec un taux d'HbA1c inférieur ou égal à 6,5 % à 10 ans de suivi.

Les principales complications rapportées dans les études analysées dans le rapport de l'INESSS sont les suivantes :

- une seule étude a rapporté une diminution significative du DFG à 1 an avec une insuffisance rénale aigue chez 21 % des patients ;
- des hémorragies à des taux compris entre 0 et 33 % nécessitant dans certains cas une transfusion sanguine ;
- des thromboses de la veine porte à des taux compris entre 0 et 7 % selon les études ;
- des évènements indésirables liés à l'intervention (insuffisance rénale post-TIL, hémothorax, arrêt cardiaque transitoire, fistule artérioveineuse, blocage de l'intestin grêle, iléus, ...) à des taux inférieurs à 13 % ;

- des anomalies hématologiques à des taux compris entre 2,3 % et 36,3 % ;
- des infections à des taux compris entre 10 % et 40 % ;
- des événements indésirables liés à l'immunosuppression à des fréquences variant entre 14 % et 72 % ;
- un cas de cancer à un taux de 2,1 % dans une seule étude ;
- deux décès (2/44 patients) chez des patients présentant des antécédents cardiovasculaires rapportés dans une seule étude.

Les principales complications rapportées dans l'étude observationnelle sont :

- au cours de la 1^{ère} année suivant la transplantation : 39 % des patients ont subi un événement indésirable grave lié à la procédure de perfusion, 18 % un événement indésirable grave lié à l'immunosuppression et 4 % un événement macroangiopathique lié au diabète ;
- après 1 an et jusqu'à 10 ans : 29 % des patients ont subi des événements indésirables graves liés à l'immunosuppression et 39 % des événements macroangiopathiques liés au diabète (82 % survenus après 5 ans). La TIL n'a pas eu de répercussion significative sur le DFG. Le taux de mortalité dans cette étude était de 0,3 % pour 100 patients/années.

Comparaison entre la TIL et l'ITI dans une population mixte (urémique et non urémique)

Les données d'un essai contrôlé randomisé analysé dans le rapport de l'INESSS comparant la TIL à l'ITI montrent de meilleurs résultats sur le contrôle glycémique avec la TIL. Néanmoins, 72 % des événements indésirables rapportés étaient liés à l'immunosuppression.

Le seul décès (1/47) rapporté était lié à un épisode d'hypoglycémie nocturne enregistré dans le groupe insulinothérapie intensive chez un patient en attente d'une TIL.

5.1.4. Comparaison entre la TIL et la TILaR (patients non urémiques vs urémiques)

Ces données sont issues du registre CITR, elles montrent :

- une meilleure efficacité de la TILs sur le contrôle glycémique comparé à la TILaR ;
- une meilleure indépendance à l'insuline (à 5 ans) chez 30 % des patients TILs vs 20 % des patients TILaR ;
- un meilleur maintien de l'HbA1c < 7,0 % (sur 5 ans), avec absence d'événement d'hypoglycémie sévère chez 50 % des patients TILs vs 30 % des patients TILaR ;
- une absence d'événement d'hypoglycémie sévère maintenue sur 5 ans, comparable dans les deux populations (90 % de patients TILs et TILaR).

Les principales complications relevées dans l'ensemble de la cohorte rapportées dans le registre sont les suivantes :

- une baisse du DFG après la transplantation d'îlots à la fois statistiquement significative et cliniquement importante a été observée ;
- environ 0,01 cas de néoplasme par personne-année ont été rapportés ;
- environ 26 % des patients ont connu un événement indésirable au cours des 30 premiers jours suivant la transplantation d'îlots et environ 43 % des patients au cours de la première année ;
- une baisse importante de ces événements a été observée après 2011. Ces événements ont été graves pour environ un tiers des patients au cours de la première année ;

- des événements mettant en danger la vie du patient se sont produits dans 13,5 % des cas de TIL seule, chez 18,0 % des TILaR et dans 29,2 % des TILsR. La grande majorité des patients s'est rétablie, 3 % sont décédés, 3 % ne se sont pas rétablis et 8 % ont récupéré avec des séquelles. Les TILsR étaient surreprésentés parmi les décès puisqu'ils ne représentaient que 2 % de la population de receveurs, mais 18 % des décès

5.1.5. Indications et place de l'allogreffe d'îlots pancréatiques dans la stratégie de prise en charge

Quatre recommandations de bonne pratique, de qualité méthodologique insatisfaisante, ont défini les indications de la transplantation d'îlots pancréatiques par allogreffe.

Les quatre recommandations sont consensuelles concernant l'indication de la TIL chez les patients diabétiques de type 1 instable avec une fonction rénale conservée. Elles proposent ainsi de considérer la TIL ou la greffe de pancréas chez ces patients.

Deux recommandations **proposent de considérer la TIL ou la greffe de pancréas chez les patients diabétiques de type 1 instable avec un greffon rénal fonctionnel.**

Une recommandation propose de considérer une **transplantation rein-pancréas simultanée chez les patients DT1** avec une insuffisance rénale terminale pour qui une transplantation rénale est indiquée.

Une recommandation propose chez les patients DT1 avec une insuffisance rénale (DFG < 30 ml/min) **soit une transplantation d'îlots ou de pancréas après une transplantation rénale, soit une transplantation simultanée rein-pancréas ou rein-îlots.**

Seule la recommandation française du TREPID de 2019 détaillait pour chaque situation, la modalité technique à privilégier selon les caractéristiques du patient.

Les PP consultées ont émis les avis suivants concernant les indications de la TIL par allogreffe :

- les indications proposées dans le rapport d'évaluation sont conformes à la pratique professionnelle ;
- la TIL reste un dernier recours thérapeutique, elle doit faire partie de l'arsenal thérapeutique après échec d'une prise en charge optimale du diabète ;
- une allogreffe d'îlots est possible après échec du greffon pancréatique après une double greffe rein-pancréas ;
- il est nécessaire d'évaluer à plus long terme les impacts sur la qualité de vie, ainsi que les effets secondaires du traitement ;

5.2. TIL par autogreffe

Les données portant sur l'autogreffe sont issues de trois méta-analyses publiées entre 2015 et 2019 et des données du registre du CITR.

Les données d'efficacité et de sécurité de la pancréatectomie totale suivie d'une autogreffe d'îlots de Langherans sont issues de trois méta-analyses. Les études incluses étaient majoritairement des études observationnelles (pour la plupart, des séries de cas monocentriques), souvent de faible effectif et de faible niveau de preuve. Certaines études incluses dans ces méta-analyses étaient probablement exposées à un fort risque de biais de sélection des patients. Dans chaque méta-

analyse, les études incluses présentaient une forte hétérogénéité entre elles. Ces études présentaient beaucoup de données manquantes, notamment sur les caractéristiques des patients à l'inclusion et les critères de jugement du contrôle métabolique du diabète avant et/ou après intervention. En outre, les critères de jugement étaient nombreux et n'étaient pas hiérarchisés. Les résultats étaient présentés sans ajustement sur le risque alpha.

L'interprétation des données du registre du CITER est limitée, pour la plupart des principaux paramètres métaboliques, par des niveaux de données manquantes d'environ 50 %.

5.2.1. Efficacité et sécurité de la TIL par autogreffe

Les résultats de trois méta-analyses analysées montrent :

- Le taux d'indépendance à l'insuline à 1 an est compris entre 28 % et 33 %. A la dernière date de suivi, les résultats de ces méta-analyses sont de 3,72 pour 100 personnes-année [1,00 - 6,44], de 1,31 pour 10 personnes-année [0,74 - 2,31] et de 11,47 pour 100 patients-année [6,79 - 21,6].
- Les taux moyens ou médians d'HbA1c à la dernière date de suivi sont compris entre 6,8 % et 7,8 % pour des durées de suivi comprises entre 12 et 36 mois.
- Aucune de ces méta-analyses n'a rapporté de données sur la survenue d'hypoglycémies sévères.
- Une seule méta-analyse a rapporté un taux de complications majeures moyen de 28,5 % [19,3 - 38,71]. La nature des complications n'a pas été reportée dans cette méta-analyse.
- Les taux moyens de mortalité à 30 jours rapportés sont compris entre 1,32 % et 2,1 % et à la dernière date de suivi sont respectivement de 1,09 pour 100 personnes-année et de 2,88 pour 100 patients-année dans deux méta-analyses.

Le registre CITER a inclus, de 1999 à 2015, 819 bénéficiaires d'une autogreffe d'îlots (88 % \geq 18 ans).

La majorité des patients (entre 86,8 % et 100 % selon les tranches d'âge) ont subi une pancréatectomie totale ou complète (\geq 95 %). Les taux moyens d'hémoglobine glyquée avant la pancréatectomie étaient compris entre 5,24 % et 5,61 %.

- Les taux d'indépendance à l'insuline ont diminué régulièrement au cours des 5 années suivant l'autogreffe d'îlots, peu de patients ont conservé une indépendance à l'insuline à 5 ans (18 - 35 ans : environ 25 %, \geq 35 ans : environ 30 %).
- La proportion de patients avec un taux d'HbA1c \leq 7 % est restée très élevée (> 95 %) chez les personnes âgées de 18 à 35 ans, mais était d'environ 60 % à 5 ans après l'autogreffe d'îlots chez les adultes de 35 et plus.
- Les événements hypoglycémiques sévères étaient pratiquement inexistantes avant l'autogreffe d'îlots et le sont restés pendant les 5 ans de suivi dans tous les groupes d'âge.

Les événements indésirables associés à la procédure d'autogreffe d'îlots n'ont pas été traités dans le rapport issu de ce registre.

5.2.2. Indications et place de l'autogreffe d'îlots pancréatiques dans la stratégie de prise en charge

Patients avec indication de pancréatectomie totale ou étendue

Quatre recommandations de bonne pratique, de qualité méthodologique insatisfaisante, ont défini les indications de la transplantation d'îlots pancréatiques par autogreffe.

Deux recommandations considèrent que l'auto-transplantation d'îlots peut être envisagée afin de prévenir le développement du diabète chez les patients subissant une pancréatectomie :

- pour une pancréatite chronique ;
- pour une maladie pancréatique bénigne.

Une recommandation considère que la principale indication de l'auto-transplantation d'îlots à la suite d'une pancréatectomie totale est **le traitement d'une douleur rebelle chez des patients dont la qualité de vie est altérée** par une pancréatite chronique ou des pancréatites aiguës récurrentes chez qui des thérapies médicales, endoscopiques ou chirurgicales antérieures ont échoué (**niveau de preuve : 2a ; grade : B**).

Une recommandation sur la pancréatite chronique propose que l'autogreffe d'îlots **soit considérée et offerte aux patients avec pancréatite chronique nécessitant une pancréatectomie (évaluation de la qualité : faible ; recommandation : faible ; accord : fort (score alpha 94 %))**.

Les PP consultées ont émis les avis suivants concernant les indications de la TIL par autogreffe :

- en l'absence de TIL, la fréquence et la gravité des hypoglycémies constituent un risque majeur, lié au caractère particulièrement instable du diabète secondaire à une pancréatectomie totale, qui contribue au risque de mortalité au décours de cette intervention ;
- la TIL par autogreffe doit donc être réservée à des cas sélectionnés (enfants, patients jeunes, pancréatite chronique non alcoolique, fonction endocrine préservée...) ;
- il est nécessaire d'évaluer à plus long terme les impacts sur la qualité de vie, ainsi que les effets secondaires du traitement.

Les PP ont par ailleurs précisé que les données actuelles de la littérature portant sur l'autogreffe se réfèrent uniquement aux patients porteurs de pancréatite chronique. L'indication de l'autogreffe lors de pathologies tumorales bénignes et *a fortiori* malignes reste encore à préciser.

5.3. Aspects organisationnels

Ces aspects organisationnels ont principalement été rapportés par les différentes parties prenantes consultées.

Sur l'information des patients :

- comme pour toute autre greffe, les patients doivent être informés qu'il ne s'agit pas d'une thérapeutique qui amènera la guérison mais qu'ils continueront à être soumis à un suivi et des traitements permanents ;
- les effets indésirables et les complications liés à ces traitements doivent faire l'objet d'une information complète et être pris en compte dans la décision partagée prise en concertation avec le patient.

Sur la qualification des opérateurs, en fonction de la voie d'abord, il peut s'agir de :

- une équipe de radiologie interventionnelle digestive rompue aux techniques de ponction échoguidée des branches portales et de cathétérisme vasculaire (idéalement habitué aux techniques d'embolisation portale similaires dans leur approche) mais avec monitoring de la pression portale ;
- ou une équipe de chirurgie viscérale formée et spécialisée dans le domaine de la TIL.

Sur les aspects organisationnels, préparation et greffe d'îlots, équipes et plateau technique requis :

- le prélèvement de pancréas : doit être effectué par un chirurgien selon les recommandations techniques de prélèvement d'organes et de tissus de l'ABM puis acheminé au centre d'isolement des îlots selon les préconisations du guide de conditionnement des organes et des échantillons biologiques de l'ABM ;
- la préparation des îlots : l'isolement des îlots de Langherans doit être réalisé au sein d'une unité de thérapie cellulaire autorisée par l'ANSM et réalisée selon le protocole semi-automatisé de Ricordi et al. modifié et suivi des étapes de contrôle de qualité des lots (cf. 1.2.1.1) ;
- l'équipe d'isolement des îlots doit être constituée d'au minimum un ingénieur et deux techniciens ;
- le plateau technique d'isolement des îlots doit comporter au minimum une chambre de digestion Ricordi avec sonde de surveillance de la température (37° C) et agitateur, une pompe péristaltique pour assurer la circulation des solutions dans le système, un serpentin chauffant dans un bain-marie à 50° C, et une centrifugeuse (COBE 2991 cell processor) ;
- la quantité d'îlots greffés pour obtenir une réponse optimale, doit être supérieure à 10,000 IEQ/kg de poids de receveur (provenant de deux, voire trois donneurs), avec un minimum de 200 000 IEQ ou 3500 IEQ/kg de poids de receveur à chaque greffe ;
- le transport des îlots depuis le centre d'isolement vers le centre de greffe doit être réalisé dans des milieux de culture adaptés (milieu de transplantation (CMRL-1066) supplémenté en albumine humaine (20 %) et en héparine (35 unités/kg de poids corporel du receveur) et conditionnés dans un triple emballage agréé (poche perméable au gaz), à 24° C (avec contrôle continu de la température) dans un délai de 6 h à 8 h ;
- le plateau technique de greffe :
 - doit disposer d'une équipe pluriprofessionnelle formée spécifiquement à la TIL ayant la charge de la sélection, de la préparation, de la greffe et du suivi des patients comprenant au minimum :
 - un diabétologue ;
 - un médecin spécialiste de la transplantation (ou un diabétologue formé à la gestion de l'immunosuppression) ;
 - un chirurgien et/ou un radiologue interventionnel ;
 - la nécessité d'une astreinte H 24 par les équipes de diabétologie et de transplantation ; un anesthésiste-réanimateur pour la gestion peropératoire et la surveillance postopératoire (12-24 h) en unité de soins continus de chirurgie ;
 - et les collaborateurs paramédicaux (IDE de pratique avancée, IBODE, IADE, manipulateur-trice, coordinateur-trice) ;

- la nécessité de la présence d'un anatomopathologiste pour affirmer rapidement la bénignité de la lésion réséquée lors d'une TIL par autogreffe ;
- la nécessité de protocoliser les modalités d'anesthésie qui doivent être décidées après concertation de l'équipe médicale, selon l'état général et les comorbidités du patient (anesthésie générale ou sédation), et en accord avec le patient (sauf dans le cadre de l'autogreffe qui ne nécessite pas d'anesthésie spécifique) ;
- le plateau technique doit selon les PP correspondre en fonction de la voie d'abord à :
 - une salle de radiologie interventionnelle complète (échographie, salle d'angiographie, scopie, prise de pression portale) pour la voie d'abord transhépatique ;
 - ou un bloc opératoire de chirurgie viscérale pour la voie mini-laparotomique ;
 - ou une salle hybride ;

et comporter un accès au scanner 24h/24h en cas de complication postopératoire de type hémorragie ;

➔ Fréquence de suivi des patients :

- la nécessité d'un suivi par l'équipe pluriprofessionnelle, hebdomadaire les 3 premiers mois, mensuel la première année, trimestriel, par la suite avec une évaluation annuelle plus complète, ainsi qu'une astreinte téléphonique 24/7.

Par ailleurs, il est nécessaire sur le plan organisationnel :

- de mettre en place un suivi du compagnonnage avec une traçabilité et le suivi des résultats par la technique du CUSUM mise en place par l'Agence de la biomédecine, par le biais des données CRISTAL qu'il convient de rendre obligatoire ;
- de disposer d'une convention avec un centre d'isolement d'îlots agréé par l'ANSM et susceptible d'assurer l'isolement et l'acheminement des îlots. Ce centre pourra être situé dans le même établissement ou dans un autre établissement ;
- de disposer, pour l'allogreffe, d'une convention avec l'ABM pour l'inscription sur la liste nationale d'attente des receveurs (CRISTAL), la gestion des organes qui leur seront proposés, le suivi des résultats des TIL ;
- de la mise en place d'une organisation structurée et vue avec les ARS entre chirurgiens hépatiques et urologues au niveau régional, appuyée par une convention avec l'Agence de la biomédecine.

Dans la perspective de nouvelles options thérapeutiques, il convient de préciser que :

- La perspective de généralisation des dispositifs en « système de délivrance d'insuline semi-automatisé » externes ne peut pas être considérée comme une alternative de même niveau pour ces patients très instables dont les risques principaux sont ceux liés aux hypoglycémies sévères et répétées ;
- La mise en place d'une pompe implantable avec cathéter intrapéritonéal se heurte à deux difficultés : celui du risque infectieux pour les dispositifs mixtes pompe externe et cathéter interne et celui de la pénurie pour la pompe implantable en l'attente d'un développement hypothétique d'un nouveau modèle. De plus ces modèles de pompes ne règlent pas le problème des hypoglycémies ;
- Par ailleurs, il existe également une petite catégorie de patients, présentant un diabète insulino-dépendant très instable et totalement opposés à l'idée d'être appareillés avec un dispositif type pompe. Cette exigence particulière doit pouvoir être retenue dans les éléments de

la discussion de l'indication. Pour ces patients, il s'agit véritablement d'un enjeu de vie ou de mort ;

- Il conviendra de réévaluer très régulièrement l'approche au regard des avancées scientifiques en termes de préparation des îlots. Celles-ci portent en particulier sur l'encapsulation des îlots et l'immunomodulation avec des cellules stromales mésenchymateuses. Ainsi, la greffe d'îlots va certainement évoluer prochainement et gagner en efficacité.

5.4. Conclusion et perspectives

Sur la base de l'ensemble des données disponibles (littérature de faible niveau de preuves, recommandations professionnelles en faveur de la technique et position favorable des parties prenantes), la HAS considérant le risque lié aux hypoglycémies sévères non ressenties, le besoin pour ces patients diabétiques de bénéficier d'un meilleur contrôle glycémique et le caractère particulièrement instable du diabète secondaire à une pancréatectomie totale, estime que la transplantation d'îlots pancréatiques (ou de Langerhans) (TIL) constitue une modalité thérapeutique dans les indications suivantes :

- patients présentant un diabète insulino-prive (diabète de type 1) chroniquement instable avec fonction rénale conservée (allogreffe) ;
- patients présentant un diabète insulino-prive et une insuffisance rénale (le plus souvent en raison d'une néphropathie diabétique) avec indication de transplantation rénale, la TIL pouvant être simultanée ou différée (allogreffe) ;
- patients présentant un diabète insulino-prive avec greffon rénal fonctionnel et présentant un taux d'HbA1c $\geq 7\%$ ou des hypoglycémies sévères (allogreffe) ;
- patients présentant un risque de diabète insulino-pénique ou insulino-prive à la suite d'une chirurgie pancréatique étendue ou totale ou à la suite d'un traumatisme pancréatique entraînant une dévascularisation étendue ou totale du pancréas (autogreffe).

En matière de place dans stratégie de prise en charge, compte tenu de l'ensemble des données et des positions recueillies, la HAS considère que :

- la TIL par allogreffe chez les patients non urémiques reste un dernier recours thérapeutique, elle fait partie de l'arsenal thérapeutique après échec d'une prise en charge optimale du diabète ;
- la TIL par allogreffe fait partie de l'arsenal thérapeutique pour les patients urémiques, une indication supplémentaire de la TIL est possible, l'allogreffe d'îlots après échec du greffon pancréatique après une double greffe rein-pancréas ;
- la TIL par autogreffe est réservée à des cas sélectionnés (enfants, patients jeunes, pancréatite chronique non alcoolique, fonction endocrine préservée, ...).

La HAS précise que la TIL doit être réalisée selon les préconisations suivantes :

- le prélèvement de pancréas doit être effectué par un chirurgien selon les recommandations techniques de prélèvement d'organes et de tissus de l'ABM puis acheminé au centre d'isolement des îlots selon les préconisations du guide de conditionnement des organes et des échantillons biologiques de l'ABM ;
- la préparation des îlots doit être réalisée selon la procédure et avec le plateau technique décrits dans le rapport d'évaluation technologique, au sein d'une unité de thérapie cellulaire

autorisée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) au sein d'établissement de santé et conformément à la réglementation en vigueur ;

- l'équipe d'isolement des îlots doit être constituée d'au minimum un ingénieur et deux techniciens ;
- la quantité d'îlots greffés, pour obtenir une réponse optimale, doit être supérieure à 10,000 IEQ/kg de poids de receveur (provenant de deux, voire trois donneurs), avec un minimum de 200 000 IEQ ou 3500 IEQ/kg de poids de receveur à chaque greffe ;
- le transport des îlots depuis le centre d'isolement vers le centre de greffe doit être réalisé dans des milieux de culture adaptés (milieu de transplantation (CMRL-1066) supplémenté en albumine humaine (20 %) et en héparine (35 unités/kg de poids corporel du receveur) et conditionnés dans un triple emballage agréé (poche perméable au gaz), à 24° C (avec contrôle continu de la température) dans un délai de 6 h à 8 h ;
- la sélection, la préparation, la greffe et le suivi des patients doivent être assurés par une équipe pluriprofessionnelle formée spécifiquement à la TIL comprenant au minimum :
 - un diabétologue ;
 - un médecin spécialiste de la transplantation (ou un diabétologue formé à la gestion de l'immunosuppression) ;
 - un chirurgien et/ou un radiologue interventionnel ;
 - une astreinte 24h/24 par les équipes de diabétologie et de transplantation ; un anesthésiste-réanimateur pour la gestion peropératoire et la surveillance postopératoire (12-24 h) en unité de soins continus de chirurgie ;
 - et les collaborateurs paramédicaux (infirmier(ère) diplômé(e) d'État (IDE) de pratique avancée, infirmier(ère) de bloc opératoire diplômé(e) d'État (IBODE), infirmier(ère) anesthésiste diplômé(e) d'État (IADE), manipulateur-trice, coordinateur-trice) ;
- un anatomopathologiste pour affirmer rapidement la bénignité de la lésion réséquée lors d'une TIL par autogreffe ;
- le plateau technique doit être constitué, selon la voie d'abord :
 - d'une salle de radiologie interventionnelle complète (échographie, salle d'angiographie, scopie, prise de pression portale) pour la voie d'abord transhépatique ;
 - d'un bloc opératoire de chirurgie viscérale pour la voie mini-laparotomique ou d'une salle hybride,et comporter un accès au scanner 24h/24h en cas de complication postopératoire de type hémorragie ;
- selon la voie d'abord, l'opérateur qualifié est : soit i) un radiologue formé à la radiologie interventionnelle digestive et rompu aux techniques de ponction échoguidée des branches portales et de cathétérisme vasculaire (idéalement habitué aux techniques d'embolisation portale similaires dans leur approche) mais avec monitoring de la pression portale ; soit ii) un chirurgien viscéral formé et spécialisé dans le domaine de la TIL.

La HAS souligne par ailleurs la nécessité sur le plan organisationnel :

- de mettre en place un suivi du compagnonnage avec une traçabilité et le suivi des résultats par la technique du CUSUM mise en place par l'Agence de la biomédecine, par le biais des données CRISTAL qu'il convient de rendre obligatoire ;

- de disposer d’une convention avec un centre d’isolement d’îlots agréé par l’ANSM et susceptible d’assurer l’isolement et l’acheminement des îlots. Ce centre pourra être situé dans le même établissement ou dans un autre établissement ;
- de disposer, pour l’allogreffe, d’une convention avec l’ABM pour l’inscription sur la liste nationale d’attente des receveurs (CRISTAL), la gestion des organes qui leur seront proposés, le suivi des résultats des TIL ;
- de la mise en place d’une organisation structurée et vue avec les ARS entre chirurgiens hépatiques et urologues au niveau régional, appuyée par une convention avec l’Agence de la biomédecine.

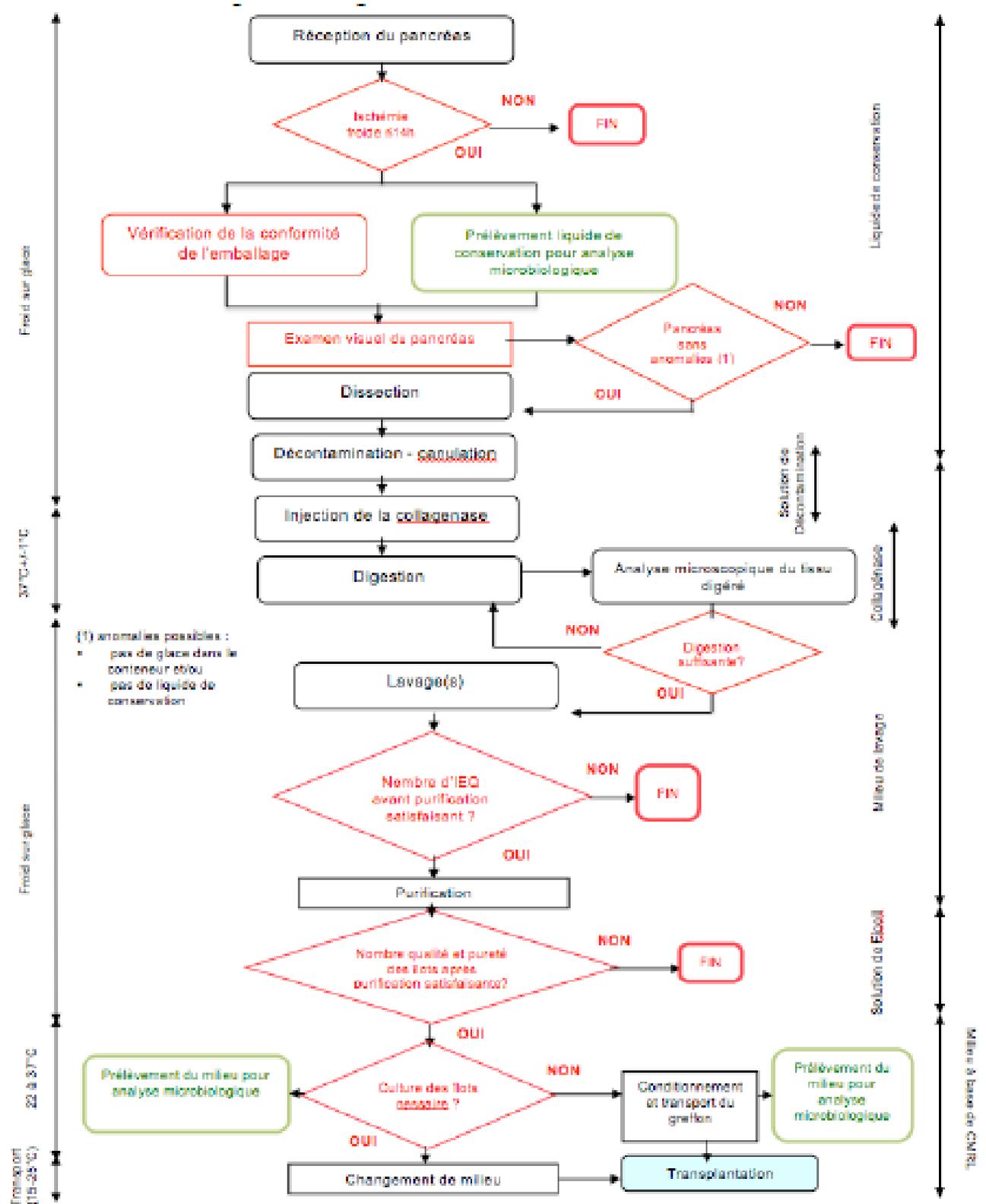
La Haute Autorité de santé préconise que le choix entre les différentes modalités de traitement repose sur une décision médicale partagée entre les professionnels de santé et le patient. Cette décision doit se fonder sur une information claire et loyale des patients sur l’ensemble des modalités de traitement disponibles en tenant compte des incertitudes relatives aux données d’efficacité et de sécurité de la TIL, notamment sur le long terme.

La Haute Autorité de santé recommande par ailleurs la réévaluation dans 5 ans de l’efficacité et de la sécurité de la TIL au regard des avancées thérapeutiques potentielles, telles que les traitements par système de délivrance d’insuline semi-automatisé, et en fonction des avancées scientifiques en matière de préparation des îlots de Langherans.

Table des annexes

Annexe 1.	Schéma détaillé de la production des îlots	102
Annexe 2.	Recherche documentaire	103
Annexe 3.	Score de Clarke	106
Annexe 4.	Liste des médicaments utilisés pour l'induction et le maintien de la TIL	107
Annexe 5.	Grille INHATA	108
Annexe 6.	Présentation des résultats du rapport de l'INESSS	109
Annexe 7.	Présentation de l'étude de Vantghem et al.	120
Annexe 8.	Grille d'évaluation AMSTAR 2 : méta-analyses (autogreffe)	121
Annexe 9.	Présentation des méta-analyses analysées (autogreffe d'îlots)	123
Annexe 10.	Check-list de la grille AGREE II-GRS	129
Annexe 11.	Présentation des recommandations analysées	130
Annexe 12.	Point de vue des parties prenantes	138

Annexe 1. Schéma détaillé de la production des îlots



Annexe 2. Recherche documentaire

1 - Bases de données bibliographiques

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et/ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française.

Le tableau 1 présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans la base de données Medline. Le nombre total de références obtenues par interrogation de cette base de données bibliographiques est 300.

Tableau 8. Stratégie de recherche dans la base de données Medline

Type d'étude / sujet		Période
Termes utilisés		
Transplantation et îlots de Langerhans : Recommandations, conférences de consensus		Sans limite – 10/03/2020
Étape 1	(MJMESH.EXACT("Islets of Langerhans Transplantation") OR ti,ab(Pancreas PRE/2 islet PRE/2 transplantation) OR ti,ab(pancreatic PRE/2 islet PRE/2 transplantation) OR ti,ab(Islet* PRE/2 Langerhans PRE/2 Transplantation) OR ti,ab(Islet* PRE/2 transplantation) OR ti,ab(islet* PRE/2 transplant) OR ti,ab(islet* PRE/2 cell* PRE/2 transplantation))	
ET		
Étape 2	(TI(consensus) OR TI(guideline[*1]) OR TI(position PRE/0 paper) OR TI(recommendation[*1]) OR TI(statement[*1]) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline))	
Transplantation et îlots de Langerhans: Méta-analyses et revues systématiques		Sans limite – 10/03/2020
Étape 1		
ET		
Étape 3	(TI(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI(metaanalys[*3]) OR TI(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI(systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 review[*3]) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev))	
Transplantation et îlots de Langerhans: Essais contrôlés (randomisés et non randomisés)		Sans limite – 10/03/2020
Étape 1		

Type d'étude / sujet		Période
Termes utilisés		
ET		
Étape 4	(TI,AB(random*) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(singleblind method) OR DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(randomized controlled trial))	

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract ; ta : journal title ; pt : publication type ; !: explosion du terme générique ;
ot : mots clés de l'auteur ; sc :concept supplémentaire

2 – Liste des sites consultés

- Académie de médecine
- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Haute Autorité de santé - HAS

- *Adelaide Health Technology Assessment - AHTA*
- *Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ*
- *Alberta Heritage Foundation for Medical Research - AHFMR*
- *BC Guideline - British Columbia Guidelines and Protocols Advisory Committee*
- *BC transplant*
- *California Technology Assessment Forum - CTAF*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH*
- *Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee*
- *Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMéF*
- *Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE*
- *Centre for Reviews and Dissemination - CRD databases*
- *Clinical Practice Guidelines database- CPG infobase*
- *CMA Infobase*
- *Cochrane Library*
- *College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA*
- *Diabetes Canada*
- *European Network for Health Technology Assessment*
- *Guidelines International Network – GIN*
- *Health Services Technology Assessment Text - HSTAT*
- *Health Technology Assessment – International - HTAi*
- *Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI*
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA*

- *Interventional Procedures – Surgical - ASERNIP-S*
- *Medical Services Advisory Committee - MSAC*
- *National Guideline Clearinghouse - NGC*
- *National Health and Medical Research Council - Australian Clinical Practice Guidelines Portal - NHMRC*
- *National Institute for Health and Care Excellence Guidance - Technology appraisals - NICE*
- *National Institute for Health and Care Excellence - Evidence search - NHS Evidence*
- *National Institute for Health Research - Health Technology Assessment programme - NIHR-HTA*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN*
- *The International Pancreas and Islet Transplant Association - IPITA*
- *Tripdatabase - Turning Research into Practice*
- *U.S. Preventive Services Task Force - USPSTF*

Annexe 3. Score de Clarke

Détermination du score de Clarke évaluant le degré de perception des hypoglycémies :

1. Choisissez l'affirmation qui vous correspond le mieux (une seule réponse).

- «J'ai toujours des symptômes quand ma glycémie est basse.»
- «J'ai parfois des symptômes quand ma glycémie est basse.»
- «Je n'ai jamais de symptômes quand ma glycémie est basse.»

2. Lorsque votre glycémie est basse, avez-vous moins de symptômes que dans le passé?

- oui non

3. Au cours des six derniers mois, combien de fois avez-vous eu des hypoglycémies sévères au cours desquelles vous vous êtes senti confus, désorienté, pas en état de vous prendre en charge, sans pour autant perdre conscience?

- jamais 1 ou 2x une fois tous les deux mois tous les mois plus de 1x par mois

4. Combien d'hypoglycémies sévères ayant entraîné une perte de connaissance, des convulsions ou ayant nécessité une injection de glucagon ou de glucose avez-vous eu l'année dernière?

- aucune 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 ou plus

5. Au cours des quatre dernières semaines, combien de fois votre glycémie est-elle descendue en dessous de 3,9 mmol/l en étant accompagnée de symptômes?

- jamais 1-3x 1x par semaine 2-3x par semaine 4-5x par semaine presque tous les jours

6. Au cours des quatre dernières semaines, combien de fois votre glycémie est-elle descendue en dessous de 3,9 mmol/l sans être accompagné de symptômes?

- jamais 1-3x 1x par semaine 2-3x par semaine 4-5x par semaine presque tous les jours

7. Jusqu'à quelle valeur votre glycémie doit-elle chuter pour que vous en perceviez les symptômes?

- 3,3 – 3,8 mmol/l
- 2,8 – 3,3 mmol/l
- 2,2 – 2,7 mmol/l
- en dessous de 2,2 mmol/l

8. Pouvez-vous identifier avec fiabilité que votre glycémie est basse sur la base de vos symptômes?

- jamais rarement parfois souvent toujours

Détermination du score de Clarke évaluant le degré de perception des hypoglycémies:

Questions 1 – 4: Toutes les réponses sauf la première = 1 point

Questions 5 et 6: Si la réponse 5 < la réponse 6 = 1 point

Question 7: Réponses 3 et 4 = 1 point

Question 8: Les 3 premières réponses = 1 point

0 point: minimum

7 points: maximum

➔ 4 points ou plus : perception réduite de l'hypoglycémie

Annexe 4. Liste des médicaments utilisés pour l'induction et le maintien de la TIL

Famille de médicaments	Classe de médicaments	DCI
Agents déplétants des lymphocytes T	Anticorps monoclonaux	Alemtuzamab (Campath)
	Anticorps monoclonaux anti CD3	Teplizumab (hOKT3y-1-ala-ala)
	Anticorps polyclonaux	Anti-thymocyte Sérum anti-lymphocytaire
Inhibiteurs de l'activation des lymphocytes T	Antagoniste de l'interleukine 2	Daclizumab
		Basiliximab
Inhibiteurs de la réplication	Analogues de l'ADN	Azathioprine
	Antimétaboliques	Mycophénolate mofétil / acide mycophénolique
	Inhibiteurs de mTor	Sirolimus Everolimus
Inhibiteurs de la migration des lymphocytes	Inhibiteurs de la liaison de LFA-1	Efalizumab (Raptiva)
		Immunoglobulines
Bloqueur sélectif de la costimulation	Anticorps monoclonal anti CD28	Belatacept/Abatacept
Inhibiteurs de la calcineurine	Anticalcineurines	Cyclosporine
		Néoral
		Tacrolimus
Agents déplétants des lymphocytes B	Agents déplétants des lymphocytes B	Rituximab
Anti-inflammatoires	Corticostéroïdes	Stéroïdes
	Antagonistes des récepteurs de l'interleukine 1 (IL 1RA)	IL 1R
		Déoxyspergualine
	Inhibiteurs du TNF- alpa	
Etanercept		

Source : Collaborative Islet Transplant Registry, 2017 (38)

Annexe 5. Grille INHATA

Rapport d'évaluation	INESSS 2018 (37)		
	Oui	Partiellement	Non
Préliminaires			
1. Présence de coordonnées permettant d'obtenir des informations complémentaires ?			x
2. Identification des auteurs ?	x		
3. Déclaration sur les conflits d'intérêts ?	x		
4. Indication d'une validation externe du rapport ?	x		
5. Bref résumé en langage non technique ?	x		
Pourquoi ?			
6. Question posée et contexte de l'évaluation ?	x		
7. Indication du champ de l'évaluation ?	x		
8. Description de la technologie de santé évaluée ?	x		
Comment ?			
9. Détails sur les sources d'information ?	x		
10. Informations sur le choix des éléments d'évaluation ?	x		
11. Informations sur l'interprétation des données recueillies ?	x		
Quoi ?			
12. Présentation des résultats de l'évaluation ?	x		
13. Interprétation des résultats de l'évaluation ?	x		
Implications			
14. Présentation des conclusions de l'évaluation ?	x		
15. Énoncé des conséquences médico-légales ?			x
16. Énoncé clair des conclusions de l'évaluation ?	x		
17. Suggestions d'actions complémentaires ?	x		

Annexe 6. Présentation des résultats du rapport de l'INESSS

Auteur, année, référence, pays	INESSS, 2018 (37)
Type	Revue systématique (plusieurs bases de données) de la littérature sur la période janvier 2000 - janvier 2018, validation par les pairs (lecture par comité consultatif et experts externes), interrogation de patients.
Objectifs	Évaluer l'efficacité, l'innocuité et l'efficience de la transplantation d'îlots de Langerhans en intégrant, notamment, la perspective des patients et une analyse des coûts.
Sélection littérature	Sélection et analyse de la qualité des études par deux évaluateurs indépendants ; données extraites validées par au moins un professionnel associé au projet.
Critères d'inclusion	<p>Population : patients atteints de DT1 avec glycémie non contrôlée (labilité glycémique) ; patients âgés de 18 ans et plus; patients urémiques et non urémiques.</p> <p>Intervention : transplantation allogénique d'îlots de Langerhans seule ; transplantation allogénique d'îlots-reins simultanée; transplantation allogénique d'îlots après une greffe rénale.</p> <p>Comparateurs : greffe du pancréas seule; greffe pancréas-reins simultanée; greffe pancréas après greffe rénale; insulinothérapie intensive; traitements précités sur cohorte historique.</p> <p>Résultats d'intérêts :</p> <ul style="list-style-type: none"> – contrôle glycémique évalué par : hémoglobine glyquée; taux de peptide C ; – événements d'hypoglycémie grave; sevrage insulinique (dose d'insuline et durée de l'insulino-indépendance); fonctionnement des greffons ; – complications liées au diabète : atteintes cardiovasculaires et facteurs de risque; neuropathies ; néphropathies ; rétinopathies ; – complications chirurgicales : hémorragies intrapéritonéales ; thrombose de la veine porte ; anomalies hépatiques ou rénales ; décès ; autres (p. ex., transfusions sanguines, hospitalisation, chirurgies supplémentaires, infections nosocomiales) ; – complications de l'immunosuppression : anomalies de la fonction rénale ; anomalies hématologiques ; infections ; néoplasies ; substitution ou arrêt de l'immunosuppression. <p>Type de publication : études cliniques; séries de plus de dix cas ; rapports d'ETMIS ; guides de pratique ; revues systématiques avec ou sans méta-analyse.</p>
Critères d'exclusion	Population : patients atteints de DT1 dont les cibles glycémiques sont atteintes ; patients atteints de DT2 ; patients atteints de pancréatite ; patients âgés de moins de 18 ans.

	<p>Intervention : autogreffe ; xénotransplantation ; transplantation de cellules souches ou de cellules progénitrices de cellules β ; transplantation de pancréas artificiel ; techniques de prélèvement, de préservation ou de préparation et de transplantation du pancréas et des îlots de Langerhans.</p> <p>Comparateur : hypoglycémisants oraux.</p> <p>Résultats d'intérêts : marqueurs biochimiques de l'évolution des greffons ; facteurs d'influence sur la préparation et la conservation des îlots (histocompatibilité donneur / receveur, âge du donneur) ; résultats d'intérêt de la TIL pour des sites d'injection autres que la veine porte.</p> <p>Type de publication : éditoriaux ; commentaires aux auteurs ; résumés de conférences ; études in vitro ; études sur les animaux.</p>
Temps de suivi	Suivi des patients pour un minimum d'un an.
Indications	Transplantation allogénique d'îlots de Langerhans seule ; transplantation allogénique d'îlots-reins simultanée ; transplantation allogénique d'îlots après une greffe rénale chez des patients atteints de DT1 avec glycémie non contrôlée (labilité glycémique) urémiques et non urémiques âgés de 18 ans et plus.
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> ➔ greffe du pancréas seule ; ➔ greffe pancréas-reins simultanée ; ➔ greffe pancréas après greffe rénale ; ➔ insulinothérapie intensive ; ➔ traitements précités sur cohorte historique.
Nombre d'études incluses	1 HTA de l'IHE de 2013, 36 études originales, un rapport ETMIS, un rapport CITR
Critères de jugement	<p>Contrôle glycémique évalué par :</p> <ul style="list-style-type: none"> – hémoglobine glyquée ; – taux de peptide C ; – événements d'hypoglycémie grave ; – sevrage insulinique (dose d'insuline et durée de l'insulino-indépendance) ; – fonctionnement des greffons. <p>Complications liées au diabète :</p> <ul style="list-style-type: none"> – atteintes cardiovasculaires et facteurs de risque ; – neuropathies ; – néphropathies ;

	<ul style="list-style-type: none"> - rétinopathies. <p>Complications chirurgicales :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hémorragies intrapéritonéales ; - thrombose de la veine porte ; - anomalies hépatiques ou rénales ; - décès ; - autres (p. ex., transfusions sanguines, hospitalisation, chirurgies supplémentaires, infections nosocomiales). <p>Complications de l'immunosuppression :</p> <ul style="list-style-type: none"> - anomalies de la fonction rénale ; - anomalies hématologiques ; - infections ; - néoplasies ; - substitution ou arrêt de l'immunosuppression.
<p>Revue systématique de l'IHE (études de 2000 à 2010)</p>	<p>Six études comparatives non randomisées, quatorze séries de cas et une revue systématique incluant deux études comparatives non randomisées et douze séries de cas (qualité des études de faible à modérée).</p> <p>Les auteurs concluent que le taux d'insulino-indépendance obtenu grâce à la TIL est significativement plus faible que celui obtenu avec la TP, et qu'il diminue avec le temps. Cependant, les besoins en insuline exogène sont réduits et le contrôle glycémique se maintient à des taux comparables à ceux de la TP. La TIL permet de prévenir les hypoglycémies sévères, même lorsque l'insulino-indépendance n'est pas atteinte. Le risque d'événements indésirables liés à la TIL est moins élevé que celui lié à la TP.</p> <p>Finalement, les résultats des études sur l'effet de la TIL sur les complications du DT1 ne sont pas concluants.</p>
<p>Résultats</p>	<p>Résultats d'efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➔ Patients non urémiques (études avant/après l'intervention), quinze études (entre dix et 269 patients inclus ; 14/15 études < 50 patients) ; TILs : <ul style="list-style-type: none"> - Greffons fonctionnels : onze études (quatre NR) : 6/11 : $\geq 80\%$ à 1 an ou plus (jusqu'à 5 ans), taux le plus bas : 40 % à 4 ans ; - Peptide C : dix études (cinq NR) : \uparrow au-dessus du seuil de détection ; - Hypoglycémies sévères : huit études (sept NR) : $\downarrow\downarrow$ ou élimination hypo ; - HbA1c : treize études (deux NR), taux de base NR dans trois études, diminution significative pour la majorité des études, 8/13 : $\leq 6,5\%$ après TIL et 10/13 $\leq 7\%$; - Insulino-indépendance : treize études (deux NR), très variable et critères renseignés dans les études avec des durées de suivi variables, 6/13 : $\geq 50\%$ (durées de suivi comprise entre 1 et 5 ans) - Dose d'insuline : six NR, deux études taux de base NR, diminution rapportée dans six études. ➔ Patients urémiques et populations mixte (études avant/ après l'intervention), quatorze études (entre dix et 347 patients inclus : 11/14 < 50 patients) :

- Greffons fonctionnels : sept études (sept NR) : 4/7 : > 70 % à 1 an ou plus (jusqu'à 5 ans pour 1 étude) ; 3/7 : ≤ 50 % ;
- Peptide C : douze études (deux NR) : ↑ au-dessus du seuil de détection, deux études : variation NS mais une étude incluait des patients avec un DT1 de courte durée ;
- Hypoglycémies sévères : 10/14 études (quatre NR), taux de base NR dans quatre études : cinq études : élimination hypo sur durée de 1 à 5 ans et quatre études diminution du nombre d'hypoglycémies après la TIL ;
- HbA1c : NR dans une étude et taux de base NR dans trois études, 10/13 études : diminution significative, 8/13 : ≤ 6,5% après TIL et 11/13 ≤ 7 % ;
- Insulino-indépendance : deux NR, très variable et critère renseigné dans les études avec des durées de suivi variables, six études < 15 %, trois études : 42-43 % ;
- Dose d'insuline : deux NR et taux de base NR dans quatre études, sept études diminution.

➔ Comparaison à l'ITI ou la TP (sept études) :

- quatre études (dont une ECR), comparateur = ITI (injections multiples ou pompe à insuline) :
- taux de survie du greffon : une étude (trois NR) : 90 % à 1 an ;
- peptide C : deux études (deux NR) : supérieur au groupe contrôle après intervention ;
- hypoglycémies sévères : trois études (une NR), taux de base NR dans deux études : une étude : diminution, trois études : presque plus d'hypoglycémies ;
- HbA1c : taux de base NR dans une étude, diminution après intervention par rapport à avant et par rapport au comparateur : entre 5,6 % (à 6 mois) et 6,7 % ;
- insulino-indépendance : trois études (une NR) : une étude : à 1 an : 70 %, une étude : à 1 an : 59 %, une étude : à 5 ans : 9 %.
- Dose d'insuline : taux de base NR dans trois études, une étude pré : 0,54 (ITI : 0,46), à 6 mois <0,1 (ITI : 0,4).

➔ Trois études, comparateur = TP :

- Taux de survie du greffon : deux études (une NR) : 60 à 70 % à 3 ans, 27 % (temps de suivi ≥ 1 an)
- Peptide C : deux études (une NR) : taux de base et comparateur NR : une étude : 6, 1 ± 2 à 7, 3 ± 5,6 ng/ml à 6 mois et une étude : 1,3 ± ng/ml
- Hypoglycémies sévères : deux études (une NR), une étude : 0 (taux de base NR), une étude : 11,1 ± 15,2 / 100 patients-années (pré : 346 ± 445, groupe TP : post : 4,5 ± 15,1)
- HbA1c : deux études (une NR) : taux de base entre 7,2 et 8,0 % : diminution : à 4,5 ans : 5,7 % (TP : 5,5 %) et à 10 ans : 6,5 % ± 0,8 (TP : 5,5 % ± 0,4)
- Insulino-indépendance : une étude : à 3 ans : TILs : 57 % vs TP : 76 %, une étude : à 3 ans : TILs : 70 % vs TP : 60 %, une étude : à 5 ans : TIL : 9,3 % vs TP : 73,6 %
- Dose d'insuline : une étude (deux NR) : taux de base NR : TIL : ↓ 20 %, TP : ↓ > 80 %

Résultats d'effets de la TIL sur les complications du DT1 :

→ Patients urémiques (trois études) et populations mixte (quatre études) (études avant/ après l'intervention), sept études (entre 10 et 88 patients inclus : 6/7 < 30 patients) :

- Pression artérielle moyenne : cinq NR, deux études TIL seule : pas de variation
- Pression artérielle systolique et diastolique : quatre NR, une étude TIL seule : pas de variation, deux études TILsR et TILaR : ↓
- Cholestérol : une NR, une étude TILsR et TILaR : ↓, cinq études (deux TILs et trois populations mixte) : pas de variation
- IMC : cinq NR, deux études population mixte : une pas de variation et une ↓
- Épaisseur de l'intima media des artères communes et internes : six NR, une étude TILs : ↓ à 12 mois
- Débit de filtration glomérulaire : six NR, une étude TILsR et TILaR : ↓ pour TILsR
- Créatinine sérique : cinq NR, deux études TILs : une pas de variation et une ↓
- Albumine- créatinine : six NR : une étude TILs : ↑ chez environ 50 %

→ Comparaison à l'ITI ou la TP (quatre études) :

- Pression artérielle moyenne : trois NR, une étude TIL = ITI
- Pression artérielle systolique : une NR, une étude : TIL = ITI, une étude : TIL < ITI, une étude : TIL = TP
- Pression artérielle diastolique : une NR, deux études : TIL = ITI, une étude : TIL < TP
- Cholestérol : une NR, trois études : TIL = ITI
- IMC : deux NR, deux études : TIL < ITI, TIL = TP
- Débit de filtration glomérulaire : deux NR, deux études : TIL < ITI, TIL = TP
- Créatinine sérique : trois NR, une étude : TIL = ITI
- Neuropathie : deux NR, deux études : TIL = ITI
- Rétinopathie ; trois NR, une étude : TIL < ITI

Complications rapportées

Innocuité de la TIL :

→ Patients non urémiques (deux études) et patients urémiques et populations mixte comparaison à un groupe témoin (ITI ou TP), quatorze études (entre 10 et 347 patients inclus : 11/14 < 50 patients) :

Patients non urémiques (deux études, 25 et 66 patients)

- Hémorragies : une étude : 10 % (TILs) et 0 (TPs), une étude : 36 % (10/12 mineurs) (TILs) et 15 % (5/5 majeures) (TPs)
- Thrombose de la veine porte : une étude : 10 % (TILs) et 20 % (TPs), une étude : 9,1 % (TILs) et 39,3 % (TPs)
- Atteinte hépatique : une étude NR, une étude : 0 % (TILs et TPs)
- Décès : une étude NR, une étude : 0 % (TILs) et 3 % (1/33 TPs)
- Autres : une étude : 0 % (TILs) et multiples événements (TPs), une étude : 0 (TILs) et TPs : 27,3 % de rejets, 54,5 % de laparotomie, 42,4 % de transfusions

Patients urémiques et populations mixte (quatre études, entre 22 et 88 patients TIL inclus) :

- Hémorragies : une étude NR, une étude : post-intervention : 4 %, péritonéale : 4 %, une étude : 9 %, une étude : 5,2 % (TIL) et 13,9 % (TP)

- Thrombose de la veine porte : deux études NR, une étude : 4 %, une étude : 0 (TIL) et 7,5 % (TP)
- Atteinte hépatique : deux études NR, une étude : 4 % (hématome), une étude : 24,1 % (stéatose) (TILaR et TILs)
- Décès : trois études NR, une étude : 1/38 (TIL) et 0 % (TP), une étude : 4,8 % (1/21) dû à une hypoglycémie nocturne (ITI)
- Autres : deux études NR, une étude : 4 % insuffisance rénale post-TIL, 4 % hémithorax, 4 % arrêt cardiaque transitoire, 4,8 % (1/21) dû à une hypoglycémie nocturne (ITI), une étude : 10,5 % laparotomie (TIL), 41,5 % laparotomie (TP)

➔ Patients non urémiques (six études) (études avant/après l'intervention) (entre 10 et 122 patients inclus : 3/6 < 30 patients) :

- Hémorragies : deux études NR, quatre études : 2,2 %, 9 % dont transfusion pour 3/5, 17,6 % dont transfusion pour 2/3, et 30 %
- Thrombose de la veine porte : deux études NR, quatre études : 0,6 %, 6 % et 7,4 %
- Atteinte hépatique : quatre études NR, une étude : 27 % ↑ ASAT et 43 % ↑ ALAT, une étude : ↑ transitoire ASAT et ALAT
- Autres EI : quatre études NR, une étude : 1,1 % (1/91) irritation pleuro-péritonéale, une étude : 4,2 % (2/48) complications corrigées par laparotomie

➔ Population mixte (trois études) (études avant/après l'intervention) (entre 20 et 44 patients inclus : 2/3 < 30 patients) :

- Hémorragies : trois études : TILs : 7 % et TILaR : 16 % dont une transfusion (1/2), 15,6 % dont trois transfusions (3/7), et 33 %
- Thrombose de la veine porte : une étude NR, deux études : TILs : 7 % et TILaR : 0 %, 2,3 %
- Atteinte hépatique : une étude NR, une étude : 2,3 % ↑ ASAT et 2,3 % ↑ ALAT, une étude : 50 % ↑ ASAT et 50 % ↑ ALAT
- Autres EI : trois études : TILs : 14,3 %, TILaR : 8,3 %, 2,3 % (douleur abdominale), 13,3 %

Innocuité liée à l'immunosuppression :

➔ Patients non urémiques (deux études) et patients urémiques (une étude comparaison à un groupe témoin (TP ou TPpR) (entre 25 et 132 patients inclus : 1/3 < 30 patients) :

- Atteinte rénale : trois études : une étude : ↓ NS groupe TILs et ↑ significative groupe TPp, une étude : NR 4/33 cas aggravation de l'atteinte rénale groupe TILs, une étude : différence significative à 1 an entre groupe TILs + TILaR et groupe TPpR en faveur de la TPpR
- Anomalies hématologiques : une étude NR, une étude : anémie : 100 % (10/10), neutropénie 40 % (4/10) et thrombopénie 20 % (2/10) dans chacun des deux groupes ; une étude : purpura thrombocytopénique thrombotique 3 % (1/33) dans groupe TPp, rien dans groupe TILs
- Infections : une étude : NR groupe TIL et 0 % groupe TPpR ; une étude : 10 % (1/10) aspergillose pulmonaire groupe TILs et virémie CMV 13,3 % (2/15) groupe TPp, une étude : CMV : réactivé 3 % (1/33) et de novo 3 % (1/33) groupe TILs et CMV : réactivé 60,6 % (20/33) et de novo 3 % (1/33) groupe TPp
- Néoplasies : deux études NR, une étude : syndrome lymphoprolifératif : 10 % (1/10) groupe TILs et 6,7 % (1/15) groupe TPp
- Décès : une étude NR, une étude : 0 % groupe TILs et 3 % (1/33) groupe TP, une étude : 6,7 % (1/15) groupe TILsR et TILaR et NR groupe TPpR

- ➔ Patients non urémiques (neuf études) (études avant/après l'intervention) (entre 10 et 121 patients inclus :5/9 < 30 patients) :
 - Atteinte rénale : trois études NR, six études : deux études : ↓ > 20 % pour 20 % (2/10) et 29 % (5/17) des patients, quatre études : ↓
 - Anomalies hématologiques : quatre études NR, cinq études : lymphopénie : deux études : 40 % (4/10) et 47 % (7/17) ; anémie : quatre études : 10 % (1/10), 5,2 % (1/19), 47 % (8/17) et 70 % (7/10) ; leucopénie : deux études : 5,2 % (1/19) et 100 % (10/10) ; neutropénie : deux études : 4 % (2/48) et 80 % (8/10) ; neutropénie fébrile : une étude : 4 % (2/48) ; pancytopenie : une étude : 2 % (1/48)
 - Infections : deux études NR, sept études : respiratoire : 10 % (1/10) ; virémie à CMV : 9,8 % (5/51) et 6,6 % (8/121), gastro-entérite : 24 % (9/37), pneumonie : 2 % (1/48), pyélonéphrite : 2 % (1/48), fongiques : 30 % (3/10), urinaires : 10 % (1/10), septicémie : 6,7 % (1/15), colite à *C. difficile* : 6 % (1/17)
 - Néoplasies : cinq études NR, quatre études : une étude : 0 %, une étude : adénocarcinome : 5,8 % (3/51), mélanome 1,9 % (1/51), une étude : cancer du sein 25 % (1/4), une étude : cancer du sein : 6,7 % (1/15)
 - Décès : quatre études NR, cinq études : trois études : zéro cas, une étude : deux cas (un possiblement lié à l'immunosuppression), une étude : un cas (septicémie d'origine inconnue)

- ➔ Patients urémiques ou population mixte (six études) (études avant/ après l'intervention) (entre 11 et 47 patients inclus :3/6 < 30 patients) :
 - Atteinte rénale : trois études NR, trois études : une étude : ↓ significative à 1 an groupe TILs et groupe TILaR et insuffisance rénale aigue : 21,2 % (10/47) ; une étude : variation NS à 2 ans pour TILaR, une étude : insuffisance rénale aigue résolue : 2,3 % (1/44)
 - Anomalies hématologiques : une étude NR, cinq études : lymphopénie : deux études : 4,3 % (2/47) et 100 % (13/13) ; leucopénie : une étude : 6,4 % (3/47) ; neutropénie : quatre études : 10,6 % (5/47), 2,3 % (1/44) ; 2,3 % (1/44), % NR ; thrombopénie : une étude : 2,3 % (1/44)
 - Infections : deux études NR, une étude : pneumonite : 13,3 % (2/15), une étude : 40,4 % (19/47) dont CMV (2,1 %), septicémie (2,1 %), respiratoire (6,4 %) ; une étude : 13,6 % (6/44) (nature NR), une étude : dix épisodes/32, cinq cas-années requérant une hospitalisation
 - Néoplasies : quatre études NR, deux études : une étude : 0, une étude : maladie de Bowen : 2,1 % (1/47)
 - Décès : quatre études NR, une étude : un cas (1/13) (antécédents cardiovasculaires), une étude : deux cas (2/44) (antécédents cardiovasculaires)

Qualité de vie

Revue systématique de l'IHE : malgré l'hétérogénéité des études, certains points communs sont observés. Selon la revue systématique de l'IHE, la TIL pourrait avoir des effets positifs sur les patients, dont une diminution de la crainte de l'hypoglycémie et une amélioration de certains aspects de la qualité de vie et de l'état de santé général jusqu'à 3 ans après l'intervention. Les patients rapportent également les inconvénients vécus à la suite de la TIL, tels que des douleurs à court terme, des effets indésirables liés aux immunosuppresseurs et un état dépressif dû à la perte de la fonction du greffon.

Sept études originales publiées après le rapport de l'IHE :

Questionnaires :

SF- 36 : quatre études : une étude (groupe TIL : n=25, groupe ITI : n=22) : comparaison à 6 mois entre le groupe TIL et le groupe ITI : ↑ santé générale perçue (p=0,008) et ↑ perception de l'état de santé (p<0,001), pas de différence significative sur les autres scores entre les deux groupes ; une étude (n=27) : résultats du suivi jusqu'à 5 ans post-TIL (n=27) : les scores sur la capacité physique fluctuent et ont

tendance à : ↑ lors de la 1^{ère} année ; et ↓ entre les 2^{ème} et 5^{ème} années, le fonctionnement social des patients s'améliore durant la 1^{ère} année puis se détériore significativement durant les 5 années de suivi ($p = 0,004$) ; une étude ($n = 11$) : composantes de la santé physique (moyenne) : entre 56,6 et 64,0 (population générale suédoise ($n = 8\ 930$) : entre 74,8 et 87,9) ; composantes de la santé mentale (moyenne) : patients : entre 43,6 et 69,3 (population générale : entre 68,8 et 88,6) ; une étude ($n = 48$) : ↑ de la santé physique et santé mentale au fil du temps globalement.

Hypoglycemia Fear Survey (HFS) : trois études : une étude ($n = 27$) : ↓ des scores de la sous-échelle comportementale ($p < 0,001$), ↓ des scores de la sous-échelle de la peur de l'hypoglycémie post-TIL, comme l'utilisation de l'insuline ($p < 0,001$), si ↑ de l'utilisation de l'insuline, ↑ légère des scores moyens HFS, l'utilisation d'insuline semble directement liée aux scores de HFS ; une étude ($n = 48$) : ↓ des scores des deux sous-échelles entre le début de l'étude et après 75, 365 et 730 de la TIL initiale ($p < 0,0001$), une étude ($n = 11$) : patients suédois ($n = 10$) : $24,8 \pm 11,9$, patients DT1 grave des Etats-Unis ($n = 108$) : 66 ± 15 , partie qualitative : post TIL : sentiment de liberté (absence d'injections d'insuline et d'hypoglycémie, expérience de spontanéité), amélioration du bien-être (meilleure capacité physique et mentale, reprise de contrôle et de pouvoir sur différentes situations de la vie quotidienne, nouvelle possibilité pour le contrôle de l'hypoglycémie), en paix avec le présent et le futur (espoir de préserver la qualité de vie, conscience de la vulnérabilité, croyance dans le futur).

EuroQol-5D : deux études : une étude ($n=27$) : ↑ de la qualité de vie liée à la santé à 1 an, 2 ans et 3 ans ($p = 0,002$) ; une étude ($n= 48$) : échelle analogique de la santé globale et cinq dimensions de l'état de santé : mobilité, auto-gestion de la santé, activités habituelles, douleur / inconfort et anxiété / dépression) dont les réponses peuvent servir à identifier la préférence de soins des patients : ↑ santé globale à 365 et à 730 jours ($p < 0,0001$), cinq dimensions : pas de changement statistiquement ($p=N.S.$) ou cliniquement significatif.

Diabetes Distress Scale (DDS) : deux études : une étude ($n= 27$) : sous-échelles : fardeau émotionnel, détresse liée aux relations interpersonnelles, à la relation avec le médecin, au régime : pas d'effet significatif pour les quatre sous-échelles, une étude ($n= 48$) : ↓ du score total de l'échelle et des scores des quatre sous-échelles entre le début de l'étude (avant la TIL) et à 75, à 365 et à 730 jours de la TIL initiale ($p \leq 0,0013$), ↓ cliniquement significative pour : score total de l'échelle, scores sur le fardeau émotionnel et la détresse liée au régime (entre le début et tous les temps de suivi) et scores sur la détresse liée aux relations interpersonnelles et à la relation avec le médecin (entre le début et 365 ou 730 jours).

Diabetes Quality of Life : une étude (groupe TIL : $n= 25$, groupe ITI : $n= 22$) : Comparaison à 6 mois entre les deux groupes : ↑ satisfaction ($p < 0,0001$) ; ↓ impact du diabète au quotidien ($p < 0,0001$), ↓ inquiétude liée au diabète ($p=0,005$), ↑ score global de la qualité de vie ($p < 0,0001$), tendance ↓ inquiétude socio-professionnelle (p NR), score du bien-être : pas de différence entre les deux groupes ($p= 0,21$).

Beck Depression Inventory (BDI-II) : une étude ($n= 27$) : ↓ de la dépression à 1 an, 2 ans et 3 ans ($p= 0,003$).

LEIPAD : une étude (TIL $n= 12$, en attente : $n= 10$) : anxiété et dépression : TIL : $1,2 \pm 0,8$ vs groupe en attente : $3,5 \pm 1,9$; $p = 0,02$, différence non significative entre les deux groupes pour : capacité physique fonctionnelle, fonctionnement cognitif, fonctionnement social, fonctionnement sexuel, soins personnels (self-care), satisfaction face à la vie.

Test POMS (profile of mood state) : une étude (TIL $n = 12$, en attente : $n = 10$) : Dépression et abattement : TIL : $2,6 \pm 2,4$ vs groupe en attente : $9,2 \pm 5,6$; $p = 0,02$, confusion : TIL : $2,6 \pm 2,4$ vs groupe en attente : $9,2 \pm 5,6$; $p = 0,04$, différence non significative entre les deux groupes sur : tension et anxiété, activité et vitalité, colère et hostilité, et fatigue et inertie.

	<p>ITSQ (Insulin Therapy Satisfaction Questionnaire) : une étude : résultats en faveur du groupe post-TIL (score SUIITO ≥ 10) : dix-sept patients : contrôle de la glycémie : $p < 0,001$, contrôle hypoglycémique : $p=0,01$, inconvénients du régime. Bien que la prise d'insuline exogène soit nécessaire, les patients semblent plus satisfaits de leur traitement que ceux n'ayant pas reçu la TIL.</p> <p>Entrevue semi-structurée : une étude ($n= 16$) : après la TIL : l'hypoglycémie sévère a été réduite ou éliminée, au moins à court terme ; les bénéfices ne durent pas pour tous les patients, certains ont été temporairement sans insuline, bien que tous utilisaient des pompes à insuline ou des injections lors des consultations, les espoirs de presque tous les bénéficiaires de la TIL ont été réalisés, au moins au début, avec un bien-être psychologique et une énergie considérablement améliorés.</p> <p>Synthèse des auteurs sur les données de qualité de vie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les données du rapport de l'IHE indiquent que le besoin d'informations pour prendre une décision éclairée varie selon les patients. Ces derniers espèrent être insulino-indépendants, ne serait-ce que pour une courte durée, et ils souhaitent améliorer leur bien-être et leur niveau d'énergie. - Les patients rapportent une amélioration de leur qualité de vie après avoir reçu la TIL. En effet, ils bénéficient d'un meilleur bien-être, d'une plus grande capacité fonctionnelle et ressentent moins de symptômes dépressifs à court terme. - Les patients ayant reçu la TIL expriment une moins grande crainte de l'hypoglycémie. - Leur vie sociale tend à s'améliorer pour un certain temps et ils sont généralement satisfaits de l'intervention. - Les biais relatifs aux études et la variabilité des résultats limitent la portée des conclusions.
<p>Analyse critique selon les auteurs</p>	<p>Grille de Downs et Black pour évaluer les études comparatives avec groupe témoin.</p> <p>Grille du rapport d'évaluation de l'<i>Institute of Health Economics</i> (IHE) de l'Alberta pour évaluer les séries de cas et études comparatives lorsque les indicateurs cliniques d'intérêt n'étaient pas comparés à ceux d'un groupe témoin.</p> <p>Appréciation du niveau de preuve des données de la littérature par une approche basée sur celle proposée par le groupe de travail GRADE.</p> <p>Niveau de preuve sur les indicateurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du contrôle glycémique : faible à modérée ; - des complications secondaires du DT1 : très faible ; - de l'innocuité de l'intervention : faible ; - de l'innocuité de l'immunosuppression : faible ; - de la qualité de vie : faible. <p>Validité des résultats portant sur l'efficacité de la TIL chez les patients atteints d'un DT1 instable limitée par le niveau de preuve, qui varie de très faible à modéré : nombreux biais dans les designs des études ; taux d'attrition important dans la majorité des études incluses (cohortes de patients et comparaisons indirectes avec un groupe témoin) ; résultats non ajustés sur les facteurs confusionnels ; hétérogénéité dans les groupes de patients comparés ; et grande variabilité dans les protocoles d'immunosuppression.</p> <p>Très peu de données à long terme sur la survie du greffon et la survie des patients.</p>
<p>Conclusions</p>	<p>Efficacité clinique :</p>

- La TIL permet d'améliorer le contrôle glycémique en ce qui a trait au taux d'HbA1c et à la résolution des hypoglycémies sévères chez les patients urémiques ou non (niveau de preuve faible à modéré).
- La proportion de greffons totalement ou partiellement fonctionnels est très hétérogène. Les meilleurs résultats observés à 5 ans varient de 70 % à 80 % (analyse per protocole).
- Comparativement à la TP, la TIL permet d'obtenir un taux et une durée d'insulino-indépendance moindres.
- Les patients, urémiques ou non, nécessitant un traitement insulinique à la suite de la TIL HbA1c maintiennent néanmoins un contrôle glycémique optimal, soit un taux d'HbA1c $\leq 7\%$ et bénéficient d'une protection contre les hypoglycémies sévères.
- Peu d'études évaluent l'efficacité de la TIL à prévenir, à moyen ou à long terme, les complications liées au DT1 (maladies cardiovasculaires, néphropathie, rétinopathie et neuropathie) et les données disponibles sont peu concluantes (niveau de preuve très faible).

Innocuité :

- Les données issues d'études de comparaison indirecte indiquent un risque plus faible de complications liées à la TIL comparativement à la TP (niveau de preuve faible).
- Certaines complications sont résolues par des interventions chirurgicales ou médicales (laparotomies, transfusions). D'autres événements indésirables se résorbent spontanément (élévation transitoire des enzymes hépatiques, hémorragies mineures).
- La fréquence des effets indésirables liés à l'immunosuppression est variable. Les effets indésirables graves (néphrotoxicité, cancer) peuvent mener à l'arrêt de l'immunosuppression et, ultimement, à la perte du greffon.

Qualité de vie perçue par les patients :

Données de la littérature :

- Le besoin d'informations pour prendre une décision éclairée varie selon les patients. Ces derniers espèrent devenir insulino-indépendants grâce à la TIL, ne serait-ce que pour une courte durée, et ils souhaitent améliorer leur bien-être et leur niveau d'énergie.
- Les patients rapportent une amélioration de leur qualité de vie à la suite de la TIL (niveau de preuve faible). En effet, ils ont tendance à avoir un plus grand bien-être, une plus grande capacité fonctionnelle et moins de symptômes dépressifs à court terme. Leur vie sociale tend à s'améliorer pour un certain temps et ils sont généralement satisfaits de l'intervention.

Données expérientielles :

- Les patients consultés indiquent que leur niveau de satisfaction à l'égard de leur traitement est variable, qu'il s'agisse de l'insulinothérapie par injections multiples ou par pompe à insuline ou de la TIL.
- Certains patients portent des espoirs peu réalistes sur la TIL; notamment, ils pensent pouvoir guérir du diabète.
- Les principaux facteurs qui influencent leur décision sont le stade de la maladie, le rapport entre les risques et les bénéfices cliniques, ainsi que le soutien de la famille et des proches.
- La plupart des patients disent préférer la TIL à la TP car elle leur semble moins risquée.

RECOMMANDATION 1 : L'INESSS recommande d'accorder la couverture publique de la TIL aux patients atteints de DT1 qui, **malgré une prise en charge optimale**, se trouvent dans une situation **d'impasse thérapeutique**. Il s'agit de patients qui présentent une importante labilité glycémique qui n'est pas due à une cause comportementale, mais qui est associée à des épisodes récurrents d'hypoglycémie sévère – nécessitant l'intervention d'un tiers ou une hospitalisation –, non ressentis ou ne pouvant être évités malgré une insulinothérapie intensive adéquate.

RECOMMANDATION 4 : L'INESSS recommande que les critères d'admissibilité à la TIL soient périodiquement révisés à la lumière des nouvelles données probantes disponibles. La pertinence de recourir à la TIL devra notamment être réévaluée en fonction des nouveaux traitements disponibles.

RECOMMANDATION 5 : L'INESSS recommande que l'offre de service en TIL soit soumise à une évaluation en contexte réel de soins. Un rapport d'évaluation devrait être remis chaque année au Conseil de médecins, dentistes et pharmaciens de l'établissement ainsi qu'au MSSS. Les indicateurs cliniques suivants devraient y être documentés :

- taux de survie du greffon ;
- nombre de TIL par patient ;
- HbA1c pré- et post-TIL ;
- taux d'hypoglycémies sévères pré- et post-TIL ;
- taux d'insulino-indépendance ;
- innocuité de l'immunosuppression (taux d'infection, débit de filtration glomérulaire) ;
- coût par patient.

RECOMMANDATION 6 : L'INESSS recommande l'élaboration d'un outil d'aide à la décision partagée, destiné aux patients admissibles à la TIL pour qu'ils puissent prendre une décision éclairée.

L'outil doit permettre au patient :

- de connaître les différentes options qui peuvent lui être offertes, y compris celle de ne rien faire ;
- d'être informé des bénéfices, des incertitudes et des risques associés à chacune des options.

Remarques de la HAS

Beaucoup de données manquantes, faibles effectifs, hétérogénéité des temps de suivi, un seul ECR, pas de critère de jugement principal, multiples critères de jugement sans ajustement sur le risque alpha.

Annexe 7. Présentation de l'étude de Vantghem et al.

Présentation de l'étude analysée

Étude	Effectif	Design de l'étude	Objectifs de l'étude	Commentaires
Vantghem et al., 2019 (33) France	28 DT1 (14 TIL seule et 14 TIL après transplantation rénale)	Étude de cohorte prospective avec deux bras parallèles	Évaluer les résultats à 10 ans de la TIL chez des patients atteints de DT1 et d'hypoglycémies non ressenties et/ou avec une greffe de rein fonctionnelle	Étude prospective monocentrique. Inclusion consécutive des patients Transplantation d'îlots entre 2003 et 2012. Facteurs associés en régression univarié à taux d'indépendance à l'insuline avec HbA1c \leq 6,5 % à 10 ans : fonction primaire du greffon optimale, sexe féminin, durée prolongée du diabète, volume (îlots-équivalents/Kg de poids corporel) transplanté. Facteurs associés en régression univarié à taux de survie du greffon à 10 ans : fonction primaire du greffon optimale, durée prolongée du diabète.

Critères d'inclusion et d'exclusion des patients

Étude	Effectif	Design de l'étude	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Vantghem et al., 2019 (33) France	28 DT1 (14 TIL seule et 14 TIL après transplantation rénale)	Étude de cohorte prospective avec deux bras parallèles	DT1 > 5 ans, C peptide < 0,3 ng/mL Patients non urémiques : hypoglycémies non ressenties et / ou labilité glycémique documentée et estimation DFG (DFGe) > 60 ml / min / 1,73 m ² . Patients urémiques : greffe de rein avec fonction rénale stable, pas d'épisode de rejet du greffon rénal et pression artérielle normale avec ou sans utilisation d'antihypertenseurs. Pour ces patients, refus de transplantation simultanée rein-pancréas car âge > 45 ans, ou complications d'une macroangiopathie sévère, ou choix du patient, ou greffe de pancréas réalisée mais suivie d'une complication non-immune nécessitant une explantation du greffon	Age < 18 ou > 65 ans, IMC \geq 28 kg / m ² , albuminurie > 300mg/24 h, artérite instable ou maladie cardiaque, infection active, besoin quotidien en insuline > 1,2 unités/kg, antécédents de tumeur maligne, tabagisme, désir de grossesse, troubles psychiatriques et manque d'observance

Annexe 8. Grille d'évaluation AMSTAR 2 : méta-analyses (autogreffe)

Questions	Wu et al., 2015 (41)	Kempeneers et al., 2019 (42)	Zhang et al., 2019 (43)
Les questions de recherche et les critères d'inclusion de la revue comprenaient-ils les éléments de PICO ?	Oui	Oui	Oui
Le rapport de la revue contenait-il un énoncé explicite selon lequel les méthodes de la revue ont été établies avant sa réalisation, et le rapport justifiait-il tout écart important par rapport au protocole ?	Oui	Oui	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils expliqué leur choix des modèles d'étude inclus dans la revue ?	Non	Non	Non
Les auteurs de la revue ont-ils eu recours à une stratégie exhaustive pour leur recherche de littérature ?	Partiellement (plusieurs bases de données + recherche manuelle mais pas de recherche des études non publiées)	Partiellement (plusieurs bases de données + recherche manuelle mais pas de recherche des études non publiées)	Partiellement (plusieurs bases de données + recherche manuelle mais pas de recherche des études non publiées)
Les auteurs de la revue ont-ils réalisé la sélection des études en double ?	Oui	Oui	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils effectué la récupération des données en double ?	Oui	Oui	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils fourni une liste des études exclues et une justification de leur exclusion ?	Non	Oui	Non
Les auteurs de la revue ont-ils décrit suffisamment en détail les études incluses ?	Partiellement	Oui	Partiellement
Les auteurs de la revue ont-ils employé une technique satisfaisante pour évaluer le risque de biais des études individuelles incluses dans la revue ?	Oui	Oui	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils mentionné les sources de financement des études incluses ?	Non	Non	Non
Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs de la revue ont-ils utilisé des méthodes appropriées pour réaliser une combinaison statistique des résultats ?	Oui	Oui	Oui

Questions	Wu et al., 2015 (41)	Kempeneers et al., 2019 (42)	Zhang et al., 2019 (43)
Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs de la revue ont-ils évalué les effets potentiels du risque de biais des études individuelles sur les résultats de la méta-analyse ou d'autres synthèses des données probantes ?	Non	Non	Non
Les auteurs de la revue ont-ils tenu compte du risque de biais dans les études primaires au moment d'interpréter ou de discuter des résultats de la revue ?	Partiellement	Partiellement	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils expliqué et analysé de façon satisfaisante toute hétérogénéité observée dans les résultats de la revue ?	Partiellement (méta-régression mais trop de données manquantes)	Partiellement (méta-régression mais trop de données manquantes)	Oui (analyse en sous-groupe, analyse de sensibilité et méta-régression mais trop de données manquantes)
S'ils ont réalisé une synthèse quantitative, les auteurs de la revue ont-ils effectué un examen adéquat du biais de publication (biais résultant de la petite taille des études) et abordé ses effets probables sur les résultats de la revue ?	Oui	Oui	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils déclaré toutes les sources potentielles de conflits d'intérêts, y compris le financement reçu pour réaliser la revue ?	Oui (pas de conflits)	Oui (pas de conflits)	Oui (pas de conflits)

Annexe 9. Présentation des méta-analyses analysées (autogreffe d'îlots)

Références	Wu et al., 2015 (41)	Kempeneers et al., 2019 (42)	Zhang et al., 2019 (43)
Nombre d'études incluses dans la méta-analyse	12 études	15 études	17 études
Nombre total de patients inclus dans la méta-analyse	677 patients, entre 5 et 409 patients par étude (9 /12 < 30 patients)	1 255 patients, entre 7 et 490 patients (6/15 études < 30 patients)	1 024 patients, nombre de patients par étude médian : 21 [5 – 409]
Objectifs de la méta-analyse	Analyser le taux d'indépendance à l'insuline, la mortalité et les critères métaboliques de l'autogreffe d'îlots.	Déterminer l'efficacité de la pancréatectomie totale suivie d'une autogreffe d'îlots principalement sur la douleur et la qualité de vie mais aussi sur la fonction endocrinienne et la mortalité chez les patients atteints de pancréatite chronique.	Estimer les taux d'indépendance à l'insuline, l'indépendance aux narcotiques, la mortalité et les complications majeures de la pancréatectomie associée à une autogreffe d'îlots.
Intervention	Autogreffe d'îlots après pancréatectomie totale	Autogreffe d'îlots après pancréatectomie totale	Autogreffe d'îlots après pancréatectomie totale, sous-totale ou complète (> 95 %)
Comparateur	Pas de comparateur	Pas de comparateur	Pas de comparateur
Type de patients inclus dans la méta-analyse	Patients de tout âge, sexe et population définitivement diagnostiqués avec une pancréatite chronique avant de subir une autogreffe d'îlots dans le foie après une pancréatectomie totale.	Patients adultes atteints de pancréatite chronique qui ont été traités par pancréatectomie totale.	Patients de tous âges atteints de pancréatite chronique qui ont été traités par pancréatectomie totale, sous-totale ou complète (> 95 %) suivie d'une autogreffe d'îlots
Type d'études incluses (ECR, ...) dans la méta-analyse	11 séries de cas monocentriques ; 1 étude comparative	La plupart : études observationnelles et rétrospectives	La plupart séries de cas monocentriques, 1 étude avec un groupe contrôle
Analyse critique des études originales par les auteurs	Échelle de Newcastle-Ottawa : <ul style="list-style-type: none"> – Score de 4 : 3 études – Score de 5 : 6 études – Score de 6 : 2 études – Score de 7 : 1 étude comparative 	Échelle de Newcastle-Ottawa : <ul style="list-style-type: none"> – Score de 3 : 2 études – Score de 4 : 1 étude – Score de 5 : 8 études – Score de 6 : 4 études 	Échelle modifiée de Newcastle-Ottawa : <ul style="list-style-type: none"> – Score de 4 : 2 études – Score de 5 : 7 études – Score de 6 : 7 études – Score de 7 : 1 étude comparative

Références	Wu et al., 2015 (41)	Kempeneers et al., 2019 (42)	Zhang et al., 2019 (43)
Critères d'évaluation en vue de la méta-analyse	Taux d'indépendance à l'insuline, mortalité et critères métaboliques.	Taux d'indépendance aux opioïdes, taux d'indépendance à l'insuline, taux de mortalité, score de qualité de vie.	Taux d'indépendance aux narcotiques, taux d'indépendance à l'insuline insuline, taux de mortalité et complications majeurs.
Résultats des méta-analyses	<p>Indépendance à l'insuline (1/12 études NR) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 1 an (5 études, 362 patients) : 28,4 % [15,7 - 46,0, I²= 69 %] - A 2 ans (3 études, 297 patients) : 19,7 % [5,1 - 52,6, I²=87 %] - A la dernière date de suivi (11 études, 268 patients) : 3,72 pour 100 personnes-année [1,00 – 6,44, I²=73 %] <p>Taux d'HbA1c (7/12 NR) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 6 mois (4 études) : entre 5,88 % et 7,5 % - A 2 ans (1 étude) : 8,5 % (à 1 an : 7,7) - A la dernière date de suivi (1 étude, suivi : 12 mois (6.75-24)) : 7,72 % <p>Taux de peptide C (8/12 NR) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 6 mois (2 études) : 1,4±0,36 et 1,7 ±0,57 ng/ml - A 3 ans (1 étude, 409 patients) : 90 % > 0,6 ng/ml - A la dernière date de suivi (1 étude, 20 patients, suivi moyen : 12 mois) : 0,4 ng/ml <p>Dose d'insuline (5/12 NR) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 6 mois (1 étude) : 23 ± 6 U/j (à 3 mois : 17,4 ± 4,1) 	<p>Indépendance à l'insuline</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 1 an (4 études) : 30 % [20 - 43, I²= 82 %] - A la dernière date de suivi (11 études, suivi moyen : 31 mois) : 1,31 pour 10 personnes-année [0,74 - 2,31, I²= 92 %] <p>(dans 7 études sur 11, taux d'indépendance à l'insuline préopératoire reporté, compris entre 90 et 100 %)</p> <p>Dose d'insuline (6/11 NR) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 60 mois (1 étude) : 10 U/j (à 12 mois : 11,4) - A la dernière date de suivi (4 études, suivi médian : entre 12 et 138 mois) : entre 10 et 25 U/j <p>Taux de peptide C (9/11 NR)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux médian à 12 mois (2 études) : 0,4 et 1 ng/ml (à 60 mois : 0,6 ng/ml) <p>Taux d'HbA1c (6/11 NR) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 12 mois (2 études) : 6 % et 7,8 % - A 60 mois (1 étude) : 7,1 % - A la dernière date de suivi (3 études, suivi médian : entre 12 et 36 mois) : entre 7,4 % et 7,7 % 	<p>Indépendance à l'insuline :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 1 an (8 études, 603 patients) : 33,29 % [27,77 - 39,05, I²= 32,3 %] - A la dernière date de suivi (15 études, 595 patients) : 11,47 pour 100 patients-année [6,79 - 21,6, I²=91 %] <p>Taux d'HbA1c :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 6 mois (2 études) : 5,88 % et 7,5 % - A 3 ans (1 étude) : taux médian = 6,0 % (à 1 an : 6,0 %, à 2 ans : 5,8 %) - A la dernière date de suivi (4 études) : taux moyen ou médian entre 6,8 % et 7,8 % <p>Taux de peptide C :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 6 mois (2 études) : taux moyen = 0,91 ng/ml et 1,7 ng/ml - A 3 ans (1 étude) : 90% des patients > 0,6 ng/ml - A la dernière date de suivi (2 études) : taux médian = 0,4 ng/ml et 1 ng/ml <p>Indépendance aux narcotiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A la dernière date de suivi (10 études, 535 patients) : 18,11 pour 100 patients-année [5,29 - 62,04, I²=98,8 %]

Références	Wu et al., 2015 (41)	Kempeneers et al., 2019 (42)	Zhang et al., 2019 (43)
	<ul style="list-style-type: none"> - A 2 ans (1 étude) : 26 U/j (à 6 mois : 19 et à 1 an : 21 U/j) - A la dernière date de suivi (3 études) : entre 11,6 et 25 U/j 	Qualité de vie (5 études, SF-12 et SF-36) : <ul style="list-style-type: none"> - Échelle physique : augmentation de 27 [22 - 32] à 47 [39 - 55] - Échelle mentale : augmentation de 37 [33 - 42] à 55 [42 - 68] 	
Nombre d'études en commun par critères évalués	Wu et Kempeneers : 5 études en commun Zhang et Kempeneers : 10 études en commun Zhang et Wu : 9 études en commun		
Complications rapportées	Taux de mortalité (1/12 études NR) : <ul style="list-style-type: none"> - A 30 j (11 études, 672 patients) : 2,1 % [1,2 - 3,8, I²=0 %] - A la dernière date de suivi (11 études, 617 patients) : 1,09 pour 100 personnes-année [0,21 - 1,97, I²= 64 %] 	Taux de mortalité : <ul style="list-style-type: none"> - A 30 j : 2 % [1 - 4, I²= 35 %] - A 1 an (5/11 NR) : 4 % [3 - 6, I²= 0 %] 	Mortalité : <ul style="list-style-type: none"> - A 30 j (14 études, 896 patients) : 1,32 % [0,68 - 2,16, I²=0 %] - A 1 an (5 études, 717 patients) : 2,54 % [1,32 - 4,16, I²=17,6 %] - A la dernière date de suivi (13 études, 805 patients) : 2,88 pour 100 patients-année [1,75 - 4,74, I²=46,8 %] Taux de complications majeures (11 études, 838 patients) : 28,5 % [19,3 - 38,71, I ² = 84,6 %] (varie entre 0 et 62 %)
Grille AMSTAR 2 (cf. Annexe 6)	Faible	Faible	Faible
Remarques des auteurs	IEQ/kg associé à taux d'indépendance à l'insuline en méta-régression. Notre analyse a indiqué que l'IEQ/kgBW (P=0,026) peut considérablement influencer les résultats de l'autogreffe d'îlots. Hétérogénéité élevée pour indépendance à l'insuline affectent les résultats.	Risque de sous-déclaration des complications car études incluses rétrospectives et observationnelles. Hétérogénéité élevée entre les études. Report inconstant des données sur indication opération et moment de l'opération selon l'avancée de la maladie. Utilisation d'opioïdes et d'insuline préopératoire non reportée dans toutes les études (pour ajustement).	Limites de l'étude : forte hétérogénéité qui affecte les résultats. Malgré analyses en sous-groupes, analyses de sensibilité et méta-régression, cause de l'hétérogénéité non retrouvée. Faible niveau de preuve des études incluses (toutes non randomisées) et souvent faibles effectifs. En raison de l'hétérogénéité significative et inexpliquée (I ² > 50 %) et des différences

Références	Wu et al., 2015 (41)	Kempeneers et al., 2019 (42)	Zhang et al., 2019 (43)
		<p>Risque de biais de publication, possibilité de surestimation des résultats.</p> <p>Dans certaines études, l'autogreffe d'îlots après pancréatectomie a été réalisée en dernier recours lorsque d'autres thérapies, y compris opératoires avaient échoué. Cette considération a certainement influencé les résultats, car une opération précoce est plus susceptible d'entraîner un fort rendement des îlots. Chez la plupart des patients cependant, l'intervention a été réalisée comme thérapie opératoire primaire après seulement un échec de traitement médical et endoscopique.</p> <p>Pour les patients avec une intervention de dernier recours, les résultats de nos méta-analyses sont potentiellement surestimés.</p> <p>Une étiologie alcoolique était associée à un plus faible taux d'indépendance à l'insuline.</p>	<p>méthodologiques entre les études, nos résultats présentent un risque considérable d'erreurs aléatoires et systématiques.</p> <p>Les différences dans les indications chirurgicales et le moment de l'opération selon l'avancée de la maladie ont une grande influence sur les résultats.</p> <p>Un report inconstant des données a également limité notre capacité à estimer l'effet des caractéristiques préopératoires du patient sur les résultats de l'intervention.</p>
Conclusion des auteurs	<p>Nos résultats indiquent que l'autogreffe d'îlots est une procédure sûre pour les patients atteints de pancréatite chronique qui doivent subir une pancréatectomie.</p> <p>Elle peut prévenir le diabète et améliorer la qualité de vie des patients. Les patients appropriés sans pathologie maligne qui subiront une pancréatectomie sont des candidats à l'autogreffe d'îlots après pancréatectomie.</p>	<p>Bien que l'autogreffe d'îlots après pancréatectomie semble sûre, son indication exacte et le moment optimal chez les patients atteints de pancréatite chronique douloureuse reste incertain. Le niveau de preuve des données actuelles n'est pas optimal car les caractéristiques de base essentielles (c.-à-d. utilisation d'opioïdes et utilisation d'insuline) manquaient dans 40 % des études. De plus, les détails techniques des traitements précédents sont manquants. Il apparaît que l'autogreffe d'îlots après pancréatectomie dans la pancréatite chronique peut, tout au plus, atteindre un taux sans opioïdes de 63 % et la plupart des patients développent un diabète. Des recherches futures</p>	<p>L'autogreffe d'îlots après pancréatectomie peut efficacement soulager la douleur et réduire le risque de diabète chirurgical sans augmentation de la mortalité ou de la morbidité. Même si les patients ne parviennent pas à acquérir une indépendance à l'insuline, ils peuvent améliorer considérablement leur qualité de vie. Cependant, les résultats diffèrent chez les patients atteints de pancréatite chronique. Par conséquent, une approche d'équipe multidisciplinaire est nécessaire pour évaluer le risque et les avantages avant l'opération. Des essais cliniques prospectifs et randomisés sont nécessaires pour évaluer</p>

Références	Wu et al., 2015 (41)	Kempeneers et al., 2019 (42)	Zhang et al., 2019 (43)
		devraient donc se concentrer sur la sélection des indications et le moment propice à une autogreffe d'îlots après pancréatectomie dans la pancréatite chronique.	d'avantage la sélection des patients et le moment de l'intervention.
Remarques et analyse critique des méta-analyses (HAS)	<p>Pas de comparateur, faibles effectifs (nombre de patients inférieur à 30 dans 8 sur 12 études incluses).</p> <p>Beaucoup de données manquantes dans les études incluses sur les caractéristiques des patients.</p> <p>Données métaboliques préopératoires NR.</p> <p>Traitements antérieurs de la pancréatite chronique NR.</p> <p>Indications précises de l'intervention NR dans les études.</p> <p>Pas de données sur survenue d'hypoglycémies sévères après intervention.</p> <p>Pas de données sur les risques de la procédure hormis la mortalité.</p> <p>Beaucoup de critères de jugement sans hiérarchisation.</p> <p>Pas de biais de publication selon les tests effectués mais résultats des tests non fiables en raison d'un nombre d'études trop faible.</p> <p>Forte hétérogénéité des études entre elles.</p> <p>Analyse statistique réalisée à l'aide d'un modèle à effet aléatoire compte tenu de l'hétérogénéité des études entre elles, mais aucune analyse de sensibilité réalisée, notamment par stratification/exclusion des études à plus fort risque de biais.</p>	<p>Pas de comparateur, faibles effectifs (nombre de patients inférieur à 30 dans 6 sur 15 études incluses).</p> <p>Traitement endoscopique antérieur de la pancréatite chronique réalisé chez 28 % des patients (25 % - 100 %) et opération antérieure pour 23 % des patients (13 % - 100 %).</p> <p>Pas de données sur survenue d'hypoglycémies sévères après intervention.</p> <p>Trop de données manquantes avant/après sur les critères de jugement secondaires liés au contrôle du diabète.</p> <p>Beaucoup de critères de jugement sans hiérarchisation.</p> <p>2 études avec autres indications que pancréatite chronique : 1 étude : 9 patients avec risque de cancer du pancréas et 1 étude : taux inconnu de patients inclus avec pancréatites aiguës récurrentes.</p> <p>3/15 études : indication intervention non reportée</p> <p>Pas de données sur taux de complications.</p> <p>Analyse statistique réalisée à l'aide d'un modèle à effet aléatoire compte tenu de l'hétérogénéité des études entre elles, mais aucune analyse de sensibilité réalisée, notamment par stratification/exclusion des études à plus fort risque de biais.</p>	<p>Pas de comparateur, faibles effectifs (nombre de patients inférieur à 30 dans 9 sur 17 études incluses), beaucoup de données manquantes, pas de données de qualité de vie.</p> <p>Sélection de patients pouvant avoir eu une pancréatectomie autre que totale : sous-totale ou complète (> 95 %).</p> <p>Nature des complications non reportée.</p> <p>Facteurs de confusions potentiels NR dans de nombreuses études.</p> <p>Pas de données sur survenue d'hypoglycémies sévères après intervention.</p> <p>Traitements antérieurs de la pancréatite chronique NR.</p> <p>Beaucoup de critères de jugement sans hiérarchisation.</p> <p>Pas de biais de publication selon les tests effectués mais résultats des tests non fiables en raison d'un nombre d'études trop faible.</p> <p>Indications précises de l'intervention NR dans les études.</p>

Références	Wu et al., 2015 (41)	Kempeneers et al., 2019 (42)	Zhang et al., 2019 (43)
	Exploration par méta-régression des causes de l'hétérogénéité entre les études : beaucoup d'études n'ayant pas renseignés ces critères, donc peu d'études incluses dans méta-régression.	Exploration par méta-régression des causes de l'hétérogénéité entre les études : beaucoup d'études n'ayant pas renseignés ces critères, donc peu d'études incluses dans méta-régression.	

Annexe 10. Check-list de la grille AGREE II-GRS

Méthode d'élaboration des recommandations

Domaines de spécialité des auteurs et compétence méthodologique du groupe de travail ?

Recherche bibliographique systématique et exhaustive bien décrite ?

Pertinence des grilles d'évaluation utilisées pour estimer le corpus d'évidences scientifiques du document (niveau de preuve formulé par question clinique et non par étude originale) ?

Adéquation du corpus d'évidences avec le grade de recommandation retenu ?

Exhaustivité des critères de jugement retenus ?

Clarté de compréhension des recommandations

Compréhension rapide du lecteur concernant l'information utile du document ?

Hiérarchisation évidente des stratégies pour le lecteur ?

Qualité de l'argumentaire scientifique

Transparence et reproductibilité du travail et de ses conclusions ?

Prise en compte de la position de l'ensemble des parties prenantes concernées ?

Pertinence et applicabilité des recommandations pour la pratique

Démonstration évidente de son utilité en vie réelle ?

La population cible est-elle pertinente ?

Annexe 11. Présentation des recommandations analysées

Champ	Qualité méthodologique du document	Conclusions principales des auteurs	Commentaires HAS
<p><i>The role of total pancreatectomy with islet autotransplantation in the treatment of chronic pancreatitis: A report from the International Consensus Guidelines in chronic pancreatitis, 2020 (45)</i></p>			
Indications et critères de la pancréatectomie avec autogreffe d'îlots	<p>Méthode d'élaboration des recommandations :</p> <p>Groupe d'experts répartis en six groupes pour traiter six questions, équation de recherche non renseignée, nombre d'études retenues non renseigné, pas de critères de jugements ni de critères de sélection de la littérature, seize membres ont voté en utilisant une échelle de Likert à neuf points sur leur niveau d'accord avec les recommandations, classées comme; forte ($\geq 80\%$ des votes étaient ≥ 7), conditionnelle ($\geq 65\%$ des votes étaient ≥ 7) et faible ($< 65\%$ des votes étaient ≥ 7), pas de gestion des liens d'intérêts.</p> <p>Clarté de présentation des recommandations :</p> <p>Pas d'algorithme de stratégie de prise en charge présenté</p> <p>Existence et qualité de l'argumentaire scientifique :</p> <p>Gradation par méthode GRADE, résumé des argumentaires menant aux recommandations</p> <p>Pertinence et applicabilité des recommandations pour la pratique :</p>	<p>La pancréatectomie avec autogreffe d'îlots offre la possibilité d'une indépendance à l'insuline et semble être supérieure à la pancréatectomie seule pour le contrôle glycémique et les effets du diabète à long terme. L'option de pancréatectomie avec autogreffe d'îlots devrait être considérée et offerte aux patients avec pancréatite chronique nécessitant une pancréatectomie.</p> <p>Évaluation de la qualité : faible ; recommandation : faible ; accord : fort (score alpha 94 %).</p> <p>Les contre-indications principales incluent, sans s'y limiter : l'alcoolisme actif, la présence d'un cancer du pancréas, une phase terminale de maladie systémique, un statut psychiatrique ou socio-économique qui empêche la réalisation de l'opération et les soins ensuite en toute sécurité.</p> <p>Évaluation de la qualité : faible ; recommandation : forte ; accord : fort (score alpha 94 %).</p> <p>La masse des îlots transplantés est la variable la plus cohérente prédictive de la fonction de la greffe d'îlots et de l'indépendance à l'insuline à travers plusieurs études. Une chirurgie pancréatique antérieure, une maladie pancréatique avancée, y compris des calcifications, une pancréatite alcoolique et une maladie éventuellement prolongée peuvent négativement impacter la masse des îlots ou la possibilité d'une indépendance à l'insuline.</p> <p>Évaluation de la qualité : faible ; recommandation : faible ; accord : fort (score alpha 88 %).</p>	La méthode d'élaboration de ces recommandations est insuffisamment décrite.

Champ	Qualité méthodologique du document	Conclusions principales des auteurs	Commentaires HAS
	Population cible partiellement décrite.	Conclusion des auteurs : les études futures devraient être orientées pour mieux élucider le rôle de la pancréatectomie avec autogreffe d'îlots sur les critères liés aux patients, identifier à quels patients bénéficie réellement la procédure et déterminer le ratio coût-efficacité des soins de santé par rapport à d'autres chirurgies et des modalités non chirurgicales.	

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), 2019 (32)

Fournir des informations sur les différents types de remplacement des cellules bêta, leurs rapports bénéfice/risque et les indications pour chaque type de transplantation, selon le type de diabète, son contrôle et son association avec une insuffisance rénale terminale	<p>Méthode d'élaboration des recommandations :</p> <p>Aucunes informations sur la méthode d'élaboration, gestion des liens d'intérêts des auteurs.</p> <p>Clarté de présentation des recommandations :</p> <p>Algorithme de stratégie de prise en charge présenté, population cible décrite.</p> <p>Existence et qualité de l'argumentaire scientifique :</p> <p>Pas de méthode de gradation, résumé des argumentaires menant aux recommandations (sauf pour l'auto-transplantation).</p> <p>Pertinence et applicabilité des recommandations pour la pratique :</p> <p>Population cible décrite</p>	L'auto-transplantation d'îlots peut être envisagée chez les patients subissant une pancréatectomie pour une pancréatite chronique ou principalement des tumeurs bénignes. Dans ce cas d'auto-transplantation d'îlots, le risque lié à la procédure est faible et aucune immunosuppression n'est requise.	La méthode de réalisation de ces recommandations n'est pas décrite. Recommandations non gradées.
--	---	--	---

Champ	Qualité méthodologique du document	Conclusions principales des auteurs	Commentaires HAS
<i>Diabetes and Transplantation, Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, 2018 (9)</i>			
La transplantation chez les patients diabétiques	<p>Méthode d'élaboration des recommandations :</p> <p>Panel d'experts multidisciplinaires volontaires, recherche de la littérature sur plusieurs bases de données (Medline, Embase, CINAHL, the Cochrane Central Register of Trials) (2013 -), équation de recherche non renseignée, nombre d'études retenues renseigné, pas de critères de jugements ni de critères de sélection de la littérature, un comité indépendant d'examen des méthodes a fourni une expertise méthodologique et a été une ressource à la disposition des auteurs des recommandations tout au long du processus de développement, chaque recommandation a été examinée par un membre comité indépendant d'examen des méthodes et a dû être approuvée par le comité de pilotage et le comité exécutif, avec un consensus à 100 %, gestion des liens d'intérêts des experts, méthode de travail transparente, relecture externe.</p> <p>Clarté de présentation des recommandations :</p> <p>Pas d'algorithme de stratégie de prise en charge.</p> <p>Existence et qualité de l'argumentaire scientifique :</p> <p>Méthode de gradation adaptée (force et niveau de preuve), résumé des argumentaires menant aux recommandations</p> <p>Pertinence et applicabilité des recommandations pour la pratique :</p> <p>Population cible partiellement décrite.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Les personnes atteintes de diabète de type 1 et d'une insuffisance rénale terminale qui sont considérés pour une transplantation rénale doivent également être considérées pour une transplantation rein-pancréas simultanée [grade C, niveau 3]. 2. Les personnes atteintes de diabète de type 1 avec un contrôle glycémique inadéquat caractérisé par une labilité glycémique marquée et/ou des hypoglycémies sévères malgré tous les efforts pour optimiser le contrôle glycémique et qui ont a) une fonction rénale préservée ou b) qui ont eu une greffe de rein réussie peuvent être considérées pour l'allogreffe de rein [grade C, niveau 3] ou la transplantation de pancréas [grade C, niveau 3] pour la greffe de pancréas après le rein ; grade D, niveau 4 pour la transplantation pancréatique seule]. 3. Les personnes subissant une pancréatectomie totale pour une maladie pancréatique bénigne peuvent être considérées pour une auto-transplantation d'îlots pour prévenir le développement du diabète là où des infrastructures appropriées sont accessibles [catégorie D, niveau 4]. 	Recommandations peu informatives pour la pratique

Champ	Qualité méthodologique du document	Conclusions principales des auteurs	Commentaires HAS
<i>Evidence-Informed Clinical Practice Recommendations for Treatment of Type 1 Diabetes Complicated by Problematic Hypoglycemia 2015 (7)</i>			
Prise en charge des diabètes de type 1 compliqués par des hypoglycémies problématiques	<p>Méthode d'élaboration des recommandations :</p> <p>Plusieurs auteurs, recherche de la littérature non renseignée, équation de recherche non renseignée, nombre d'études retenues non renseigné, pas de critères de jugements ni de critères de sélection de la littérature, gestion des liens d'intérêts des auteurs, pas de relecture externe.</p> <p>Clarté de présentation des recommandations :</p> <p>Algorithmes de stratégie de prise en charge.</p> <p>Existence et qualité de l'argumentaire scientifique :</p> <p>Méthode de gradation partiellement adaptée (niveau de preuve seulement), résumé des argumentaires menant aux algorithmes.</p> <p>Pertinence et applicabilité des recommandations pour la pratique :</p> <p>Recommandations claires pour la pratique.</p>	<p>Stratégie thérapeutique en cas d'hypoglycémies problématiques (ayant pour objectif une absence d'hypoglycémie sévère au cours des 3 à 6 derniers mois et une HbA1c \leq 8 % et un score de Clarke < 4) en quatre phases avec une réévaluation tous les 3 à 6 mois :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fournir régulièrement à tous les patients DT1 sous insulinothérapie par multi-injections utilisant une automesure de la glycémie des programmes d'éducation structurés et personnalisés qui réduisent l'incidence des hypoglycémies sévères et rétablissent la perception des hypoglycémies chez une proportion significative de patients avec une altération de la perception aux hypoglycémies (niveau de preuve 1 à 2). 2. Ajouter une technologie de dispositif du diabète, de préférence une pompe à perfusion sous-cutanée continue d'insuline avec une automesure de la glycémie (niveau de preuve 1 à 2) ou des multi-injections journalières avec mesure en continu du glucose en temps réel (niveau de preuve 3 à 4), avec une formation appropriée, et un soutien aux patients atteints d'hypoglycémies problématiques pour réduire l'incidence des hypoglycémies sévères et maintenir ou améliorer l'HbA1c. 3. Utiliser une pompe augmentée par capteurs (niveau de preuve 3 à 4), de préférence avec une fonction d'arrêt automatique à un seuil glycémique prédéfini (niveau de preuve 1 à 2), si disponible, ou un contact très fréquent (hebdomadaire pendant 3 à 4 mois) avec un service spécialisé en hypoglycémie (niveau de preuve 1 à 2) chez les patients dont l'hypoglycémie problématique persiste malgré une éducation structurée et l'utilisation d'autres technologies de dispositifs du diabète. 4. Consulter le programme de transplantation à propos de l'admissibilité de patients sélectionnés présentant des 	La méthode de réalisation de ces recommandations n'est pas décrite.

Champ	Qualité méthodologique du document	Conclusions principales des auteurs	Commentaires HAS
		<p>problèmes persistants d'hypoglycémie pour une greffe d'îlot ou de pancréas lorsque d'autres interventions n'ont pas été efficaces et lorsque le rapport bénéfice/risque est jugé favorable (niveau de preuve 1 à 2).</p> <p>DT1 + hypoglycémies sévères avec DFG > 60 ml/min → TIL seule ou greffe de pancréas seule (niveau de preuve 3-4)</p> <p>DT1 + hypoglycémies sévères avec DFG < 60 ml/min et > 30 ml/min → Attendre et utiliser tous les outils d'éducation et technologiques (mesure en continu du glucose, perfusion sous-cutanée de glucose en continu, pompes augmentées par capteur, ou pompes augmentées par capteur avec seuil bas de glucose (niveau de preuve 5).</p> <p>DT1 et DFG < 45 ml/min → Contacter à temps un néphrologue et un chirurgien pour la transplantation afin d'évaluer et de planifier la transplantation rénale (niveau de preuve 5).</p> <p>DT1 et DFG < 30 ml/min → greffe de rein préventive et transplantation d'îlots ou de pancréas (niveau de preuve 3 et 4) : toutes types de transplantation*</p> <p>*Tous les types de transplantation : rein vivant et îlot ou pancréas de donneur décédé après une transplantation rénale, une transplantation rénale simultanée de pancréas ou d'îlots, ou un rein seul de donneur décédé et des îlots ou un pancréas après une transplantation rénale.</p>	

Champ	Qualité méthodologique du document	Conclusions principales des auteurs	Commentaires HAS
<i>Pancreas Islet Transplantation for Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: OHTAC Recommendation, 2015 (39)</i>			
<p>Évaluer l'efficacité de la TIL seule pour les patients atteints de diabète de type 1 non urémique.</p> <p>Évaluer l'efficacité de la greffe îlot-après-rein ou de la greffe simultanée îlot-rein pour les patients atteints de diabète de type 1 urémique.</p>	<p>La méthode d'élaboration de ces recommandations n'est pas décrite. Elles sont fondées sur une HTA du même organisme.</p>	<p>L'OHTAC recommande que la transplantation d'îlots pancréatiques soit remboursée comme option de traitement pour les adultes éligibles atteints de diabète de type 1 qui ont des épisodes fréquents d'hypoglycémies non ressenties et/ou un diabète incontrôlable malgré un traitement médical optimal.</p>	<p>Ces recommandations font suite à une HTA du même organisme : « <i>Pancreas Islet Transplantation for Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Clinical Evidence Review</i> », 2015</p>
<i>Total Pancreatectomy and Islet Autotransplantation in Chronic Pancreatitis: Recommendations from PancreasFest, 2014 (13)</i>			
<p>Indications et contre-indications de la pancréatectomie avec autogreffe d'îlots.</p> <p>Évaluation et moment optimal pour réaliser la pancréatectomie avec autogreffe d'îlots.</p> <p>Suivi des patients après la pancréatectomie avec autogreffe d'îlots.</p>	<p>Méthode d'élaboration des recommandations :</p> <p>Groupe de travail multidisciplinaire + participants à la conférence, recherche de la littérature non renseignée, équation de recherche non renseignée, nombre d'études retenues non renseigné, pas de critères de jugements ni de critères de sélection de la littérature, conférence organisée pour discuter et voter les propositions du groupe de travail (à l'aide d'une échelle à cinq points), gestion des liens d'intérêts des auteurs, relecture par certains participants de la conférence.</p> <p>Clarté de présentation des recommandations :</p> <p>Pas d'algorithme de stratégie de prise en charge.</p>	<p>L'indication de l'auto-transplantation d'îlots avec pancréatectomie totale est de traiter une douleur rebelle chez des patients dont la qualité de vie est altérée par une pancréatite chronique ou des pancréatites aiguës récurrentes chez qui des thérapies médicale, endoscopique ou chirurgicale antérieures ont échoué (niveau de preuve : 2a ; grade : B ; Niveau d'accord : A 76 % ; B 19 % ; C 5 % ; D 0 % ; E 0 %).</p> <p>L'auto-transplantation d'îlots avec pancréatectomie totale ne doit pas être effectuée chez les patients souffrant d'alcoolisme actif, de consommation active de substances illicites ou avec une maladie psychiatrique non traitée / non maîtrisée qui pourrait altérer la capacité du patient à adhérer à sa prise en charge (réduction de la douleur, thérapie de remplacement des enzymes pancréatiques, soins du diabète et suivi clinique fréquent). Les patients avec un faible réseau de soutien ont une contre-indication relative en raison du coût et de la complexité de la gestion du diabète et de la thérapie de remplacement des enzymes</p>	<p>Aucune information sur les critères de sélection de la littérature ni sur les études retenues.</p>

Champ	Qualité méthodologique du document	Conclusions principales des auteurs	Commentaires HAS
	<p>Existence et qualité de l'argumentaire scientifique :</p> <p>Gradation par méthode GRADE, résumé des argumentaires menant aux recommandations</p> <p>Pertinence et applicabilité des recommandations pour la pratique :</p> <p>Population cible décrite.</p>	<p>pancréatiques (niveau de preuve : 5 ; grade : D ; niveau d'accord : A 68 % ; B 26 % ; C 3 % ; D 3 % ; E 0 %).</p> <p>L'auto-transplantation d'îlots avec pancréatectomie totale ne doit pas être effectuée chez des patients présentant des conditions médicales spécifiques, notamment : un taux de peptide C négatif, un diabète de type 1, une thrombose de la veine porte, une hypertension portale, une maladie hépatique importante, une pathologie cardio-pulmonaire à risque élevé ou un cancer du pancréas connu (niveau de preuve : 5 ; grade : D ; niveau d'accord : A 68 % ; B 29 % ; C 3 % ; D 0 % ; E 0 %).</p> <p>La sévérité, la fréquence et la durée des symptômes de douleur, les besoins en stupéfiant, l'invalidité / l'altération de la qualité de vie, la fonction résiduelle des îlots, le taux de progression de la maladie et l'âge du patient doivent être pris en compte dans le choix du moment de la procédure (niveau de preuve : 5 ; grade : D ; niveau d'accord : A 80 % ; B 20 % ; C 0 % ; D 0 % ; E 0 %).</p> <p>La surveillance à vie du diabète doit être effectuée au moins une fois par an et doit comprendre la glycémie auto-contrôlée, la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée. Ces patients peuvent être suivis pour la masse de cellules bêta (peptide C).</p> <p>(Niveau de preuve : 5 ; Grade de recommandation : D ; niveau d'accord : A 73 % ; B 27 % ; C 0 % ; D 0 % ; E 0 %).</p> <p>Une meilleure compréhension du moment où la gestion médicale devient inutile est nécessaire pour faciliter une utilisation plus rapide de l'auto-transplantation d'îlots avec pancréatectomie totale (si nécessaire), afin de préserver la masse des îlots, de réduire le poids du diabète postopératoire et de réduire le risque de syndrome de douleur</p>	

Champ	Qualité méthodologique du document	Conclusions principales des auteurs	Commentaires HAS
		<p>neuropathique réfractaire à la résection du pancréas. Une meilleure étude de l'utilisation longitudinale des tests de stimulation pour suivre la masse ou la fonction des cellules bêta avant la chirurgie aiderait à décider le moment de l'auto-transplantation d'îlots avec pancréatectomie totale, pour équilibrer le risque de chirurgie majeure avec la probabilité de diabète si la chirurgie est retardée. Des études clinico-pathologiques doivent être effectuées pour déterminer les facteurs qui peuvent prédire une réponse optimale à divers traitements chirurgicaux de la pancréatite chronique compliquée avec une masse cellulaire bêta bonne ou marginale.</p>	

Annexe 12. Point de vue des parties prenantes

RELECTURE DU DOCUMENT PROVISOIRE ET CONFIDENTIEL INTITULÉ « Transplantation d'îlots pancréatiques »

Jun 2020

La Haute Autorité de santé (HAS) évalue actuellement en vue d'une inscription à la Classification commune des actes médicaux (CCAM) :

- La « **transplantation d'îlots pancréatiques par allogreffe** » ;
- La « **transplantation d'îlots pancréatiques par autogreffe** ».

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à cette évaluation ainsi que pour le temps que vous consacrerez à relire notre document d'évaluation et à répondre à ce questionnaire.

Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles pour nous permettre d'envisager toute modification nécessaire. Nous vous prions également de référencer le plus précisément possible toute publication pertinente non prise en compte et qui vous paraîtrait répondre aux critères de sélection mis en œuvre.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans le rapport définitif d'évaluation que la HAS rendra public à l'issue de son processus d'évaluation. Jusqu'à cette échéance, l'argumentaire qui vous a été transmis demeure par conséquent strictement confidentiel.

Nos contraintes calendaires d'évaluation nécessitent que vous nous retourniez votre réponse par voie électronique avant le 19 juin 2020 (has.seap.secretariat@has-sante.fr). Au-delà de cette échéance, nous estimerons que vous n'avez pas d'observations et considérerons votre absence de réponse comme une validation tacite de notre argumentaire provisoire.

Dans l'attente d'enrichir ce travail par votre relecture, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile (chef de projet en charge de cette évaluation : Alicia AMIGOU, a.amigou@has-sante.fr, 01 55 93 71 17).

CONTENU D'ÉVALUATION

C1 Les populations définies dans cette évaluation vous semblent-elle appropriées au regard du contexte de pratique française ?

Réponse :

Les trois populations proposées sont appropriées au regard des indications retenues dans la littérature, et aux vues de la pratique Française. L'autogreffe est peu pratiquée en France par rapport à la pratique outre atlantique, mais les indications sont logiques.

C2 Les questions et critères d'évaluation retenus vous paraissent-ils explicites et médicalement pertinents ?

Réponse :

Oui. Les critères d'évaluation sont l'évaluation du risque bénéfique avec d'une part l'équilibre insulinique et la qualité de vie et le risque de l'immunosuppression et de complications propres.

C3 Les recherches et sélections documentaires mises en œuvre vous semblent-elles transparentes et adaptées au périmètre d'évaluation considéré ?

Réponse :

Oui. La méthodologie de type revue systématique internationale, les méta-analyses incluant 2019 et différents rapports type INNESSS du Canada incluant des reviewers internationaux sont transparentes et incluent l'allo comme l'autogreffe.

C4 Auriez-vous connaissance de publications pertinentes non prises en compte ?

Veillez référencer le cas échéant les publications concernées.

Réponse :

Sur le plan des ressources de donneurs la perfusion par machines d'organes pancréatiques pourrait être une source d'amélioration du nombre et de la qualité des pancréas proposés.
Ex: *J Diabetes Sci Technol. 2020 Jan;14(1):120-134.*

Ex Situ Perfusion of Pancreas for Whole-Organ Transplantation: Is It Safe and Feasible? A Systematic Review. Thomas Prudhomme 1 2, Delphine Kervella 1 2, Stéphanie Le Bas-Bernardet 1 2, Diego Cantarovich 2, Georges Karam 2, Gilles Blancho 1 2, Julien Branchereau 1 2.

C5 L'analyse présentée vous semble-t-elle précise, objective et cohérente ?

Réponse :

L'analyse nous paraît précise, méthodologiquement objective et exhaustive. Même si le niveau de preuve n'est pas celui d'une étude randomisée en double aveugle, ce qui est difficile en greffe, les cibles ayant été définies en intention de traiter et la revue systématique sont cohérentes.

C6 L'objectif principal de cet argumentaire provisoire est d'établir un état des lieux précis des faits publiés concernant l'efficacité et la sécurité de la transplantation d'îlots pancréatiques. Cet objectif vous paraît-il atteint ?

Réponse :

L'état des lieux des faits publiés est exhaustif et atteint son objectif.

C7 Des considérations médicales importantes ont-elles été omises ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

Aux vues de l'ensemble des cohortes issues de centres différents un effet centre aurait pu être intéressant à analyser.

PLACE DE LA TRANSPLANTATION D'ÎLOTS PANCREATIQUES DANS LE STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE

P1 Quelle est selon votre organisme la place de la TIL par allogreffe dans la stratégie thérapeutique en France ?

Réponse :

Plusieurs pays ont actuellement acté cette greffe en routine. La France présente un retard en matière de greffe d'organe pancréatique (la moitié du nombre de greffes de pancréas par rapport à la GB par ex), et les difficultés chirurgicales de la greffe d'organe positionne maintenant les îlots comme une alternative dans la stratégie thérapeutique.

P2 Quelle est selon votre organisme la place de la TIL par autogreffe dans la stratégie thérapeutique en France ?

Réponse :

Cette possibilité d'autogreffe en cas de pancréatectomie élargie, heureusement en baisse, devrait pouvoir se développer, un peu dans le sens de la préservation de la fertilité en oncologie.

MISE EN ŒUVRE DANS L'ORGANISATION DES SOINS

11 La recherche de la littérature n'a pas permis d'identifier de documents décrivant les aspects organisationnels. Une telle littérature existe-t-elle ? Si non, pouvez-vous expliquer pourquoi ?

Réponse :

Effectivement ce sont plus les aspects techniques d'isolement des îlots qui sont décrits. Pourtant l'agence constate que certains prélèvements ne peuvent se faire par défaut logistique des équipes, durée de transport, indisponibilité les WE etc.

Par ailleurs, la France est en partie dépendante de la banque de Genève, ce qui montre la difficulté organisationnelle et probablement aussi en termes de formation.

12 Quels sont selon votre organisme les conditions et les délais optimaux de transports des îlots pancréatiques du centre de préparation des îlots vers le centre pratiquant la transplantation ?

Réponse :

Le pancréas est sensible à l'ischémie. Pour les organes les délais sont contraints à 6 h en général. Auquel il faut ajouter la période d'ischémie « tiède » sur table ce qui n'est pas le cas en îlot. Néanmoins, ce point devrait être tracé par l'agence avec un suivi annuel. La mise sous perfusion des pancréas est une voie de recherche. Les procédures de type Maastricht 3 ont aussi été autorisées et posent la question des ischémies successive lié à un arrêt circulatoire. Dans ce cadre nous avons un protocole qui limite l'ischémie chaude à 30 minutes et l'ischémie froide à 8 heures.

13 Quelle est selon votre organisme la quantité (en équivalent d'îlots par kg (IEQ/kg)) minimale d'îlots requise pour obtenir une réponse optimale ?

Réponse :

Deux à trois donneurs sont le plus souvent utiles. La posologie internationale proposée est rappelée dans la synthèse du rapport. L'agence n'a pas d'avis spécifique.

14 Concernant la transplantation d'îlots pancréatiques seule ou après une greffe de rein, pourriez-vous définir :

- la qualification de l’opérateur qui pratique la transplantation d’îlots pancréatiques seule ou après une greffe de rein (spécialité : chirurgie viscérale, ...) ;
- le nombre de personnes dans l’équipe et leurs qualifications ;
- le plateau technique ;
- la durée de l’intervention.

Réponse :

L’Agence de la biomédecine n’est pas la plus qualifiée pour répondre à cette question qui relève plus de ou des sociétés savantes et des CNP.

Selon la technique retenue pour l’accès à la veine porte (abord chirurgical ou percutané), l’opérateur qui réalisera la greffe sera soit un chirurgien viscéral soit un radiologue interventionnel.

L’équipe doit être pour nous multidisciplinaire et avoir une disponibilité en rapport avec la cohorte à traiter s’il y a plusieurs injections ; et être en mesure d’assurer tout type de complication.

Plateau technique : un bloc opératoire, une salle de radiologie interventionnelle, ou un bloc hybride au mieux.

Durée de l’intervention : généralement inférieure à 2 heures.

15 Concernant la transplantation d’îlots pancréatiques simultanée à la greffe de rein, pourriez-vous définir :

- la qualification de l’opérateur qui pratique la transplantation d’îlots pancréatiques simultanée à la greffe de rein (spécialité : chirurgie viscérale, ...) ;
- le nombre de personnes dans l’équipe et leurs qualifications ;
- le plateau technique ;
- la durée de l’intervention.

Réponse :

La question sera à revoir lors de la réforme des régimes d’autorisation qui est en cours au niveau de la DGOS et pour la greffe avec l’Agence de la biomédecine.

16 Concernant l’autogreffe d’îlots pancréatiques, pourriez-vous définir :

- la qualification de l’opérateur qui pratique l’autogreffe d’îlots pancréatiques (spécialité : chirurgie viscérale, ...) ;
- le nombre de personnes dans l’équipe et leurs qualifications ;
- le plateau technique ;
- la durée de l’intervention.

Réponse :

Idem question 14 mais spécifique à une équipe pratiquant aussi la chirurgie pancréatique.

17 Du point de vue de votre organisme, existe-t-il des modalités d'anesthésie spécifiques à la TIL en fonction des indications (TIL seule, TIL simultanée à une greffe de rein, TIL après une greffe de rein, autogreffe d'îlots) ?

Réponse :

Selon la voie d'abord une technique d'anesthésie locorégionale ou générale sera envisagée. Ceci doit être protocolisé et revu en consultation d'anesthésie préopératoire selon l'état général et les comorbidités.

18 Du point de vue de votre organisme, existe-t-il des conditions de réalisation spécifiques à la TIL en fonction des indications (TIL seule, TIL simultanée à une greffe de rein, TIL après une greffe de rein, autogreffe d'îlots) ?

Réponse :

La TIL seule ou associée à une greffe de rein est dépendante d'un donneur. Toute la chaîne doit être mobilisable selon les modalités d'une greffe d'organe. Les prélèvements de reins sont souvent effectués par l'équipe locale, et le prélèvement pancréatique d'îlots pose souvent le problème du refus de réalisation par les urologues, ce qui suppose le prélèvement par le chirurgien hépatique s'il y a un prélèvement de foie prévu. À ce jour nous n'avons pas réussi à organiser une organisation fluide du prélèvement pancréatique en France, qui repose uniquement sur quelques équipes. Un travail avec la DGOS sur la mutualisation du prélèvement doit reprendre.

19 Du point de vue de votre organisme, quels sont les aspects techniques ou logistiques à mettre en place (constitution de l'équipe de professionnels de santé, parcours du patient, durée d'hospitalisation...) pour que la transplantation d'îlots pancréatiques se fasse dans des conditions optimales ?

Réponse :

Il faut à notre avis une organisation structurée et vue avec les ARS entre hépatique et urologue au niveau régional, appuyé par une convention avec l'Agence de la biomédecine.

EXPERIENCE ET FORMATION REQUISES

E1 Quelles sont les formations sur la technique de transplantation d'îlots de Langherans qui sont accessibles aux opérateurs en France (universitaires, compagnonnage, ...) ?

Réponse :

Question qui relève plus des sociétés savantes. Il existe à ce jour une formation initiale par l'EFPMO qui est insuffisante pour ce type mais nécessaire au début. L'Agence de la

biomédecine a proposé des formations de niveau 2 appuyées par des écoles de chirurgies à Lyon et Nantes. Ceci existe au niveau européen.

E2 Le cas échéant, quelles devraient être les évolutions importantes qu'il conviendrait de souligner concernant la formation (formalisation, diplômes spécifiques, autre) ?

Réponse :

Un suivi du compagnonnage nous paraît nécessaire avec une traçabilité. Le suivi des résultats par la technique du CUSUM est mise en place par l'Agence de la biomédecine, par le biais des données CRISTAL qu'il convient de rendre obligatoire.

E3 Quelles observations souhaitez-vous formuler concernant la courbe d'apprentissage (par exemple, en termes de nombre d'actes de TIL nécessaires avant la pratique sans supervision) ?

Réponse :

Réponse identique. Plus qu'un seuil nous préférons une évaluation de la qualité des résultats.

CONCERNANT LE RAPPORT PROVISOIRE

C1 Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire ?

Réponse :

Très clair.

REMARQUES LIBRES

R1 Existe-t-il des points non abordés et/ou avez-vous des remarques complémentaires ?

Réponse :

La xénogreffe paraît se développer rapidement en termes de recherche, y compris aux USA et non uniquement dans les pays asiatiques.

Réponse du Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire

CONTENU D'ÉVALUATION

C1 Les populations définies dans cette évaluation vous semblent-elle appropriées au regard du contexte de pratique française ?

Réponse :

Les populations définies correspondent à ce qui est recommandé actuellement.

C2 Les questions et critères d'évaluation retenus vous paraissent-ils explicites et médicalement pertinents ?

Réponse :

Oui.

C3 Les recherches et sélections documentaires mises en œuvre vous semblent-elles transparentes et adaptées au périmètre d'évaluation considéré ?

Réponse :

Oui.

C4 Auriez-vous connaissance de publications pertinentes non prises en compte ?

Veillez référencer le cas échéant les publications concernées.

Réponse :

Non.

C5 L'analyse présentée vous semble-t-elle précise, objective et cohérente ?

Réponse :

L'analyse est précise, objective et cohérente.

C6 L'objectif principal de cet argumentaire provisoire est d'établir un état des lieux précis des faits publiés concernant l'efficacité et la sécurité de la transplantation d'îlots pancréatiques. Cet objectif vous paraît-il atteint ?

Réponse :

Question non en rapport avec la spécialité AR.

C7 Des considérations médicales importantes ont-elles été omises ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

Concernant la spécialité d'anesthésie réanimation, il nous semble important de mettre l'accent sur la nécessité de réaliser un protocole de service sur la gestion per opératoire et post opératoire (gestion des glycémies).

La surveillance en USC les 24 premières heures paraît nécessaire compte tenu du risque non négligeable de complication hémorragique (hémopéritoine, hématome sous capsulaire du foie) > risque thrombotique.

PLACE DE LA TRANSPLANTATION D'ÎLOTS PANCREATIQUES DANS LE STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE

P1 Quelle est selon votre organisme la place de la TIL par allogreffe dans la stratégie thérapeutique en France ?

Réponse :

Question non en rapport avec la spécialité AR.

P2 Quelle est selon votre organisme la place de la TIL par autogreffe dans la stratégie thérapeutique en France ?

Réponse :

Question non en rapport avec la spécialité AR.

MISE EN ŒUVRE DANS L'ORGANISATION DES SOINS

I1 La recherche de la littérature n'a pas permis d'identifier de documents décrivant les aspects organisationnels. Une telle littérature existe-t-elle ? Si non, pouvez-vous expliquer pourquoi ?

Réponse :

Pas de littérature sur l'organisation à notre connaissance.

12 **Quels sont selon votre organisme les conditions et les délais optimaux de transports des îlots pancréatiques du centre de préparation des îlots vers le centre pratiquant la transplantation ?**

Réponse :

Question non en rapport avec la spécialité AR.

13 **Quelle est selon votre organisme la quantité (en équivalent d'îlots par kg (IEQ/kg)) minimale d'îlots requise pour obtenir une réponse optimale ?**

Réponse :

Selon notre organisme 10 IEQ/kg avec 2 ou 3 donneurs.

14 **Concernant la transplantation d'îlots pancréatiques seule ou après une greffe de rein, pourriez-vous définir :**

- la qualification de l'opérateur qui pratique la transplantation d'îlots pancréatiques seule ou après une greffe de rein (spécialité : chirurgie viscérale, ...)
- le nombre de personnes dans l'équipe et leurs qualifications ;
- le plateau technique ;
- la durée de l'intervention.

Réponse :

L'opérateur est un radiologue qui pratique la radiologie interventionnelle ou un chirurgien viscéral selon la technique retenue.

L'équipe est constituée de l'anesthésiste-réanimateur pour la gestion per opératoire et surveillance post opératoire (12-24 h en USC chirurgicale), du Néphrologue /diabétologue pour la gestion des immunosuppresseurs et du traitement par insuline, du personnel paramédical formé à la surveillance des complications post opératoire.

Le plateau technique est constitué d'une salle de radiologie interventionnelle ou d'un bloc opératoire.

La durée de l'intervention est < 1 h 30 en comptant l'anesthésie et la préparation.

15 **Concernant la transplantation d'îlots pancréatiques simultanée à la greffe de rein, pourriez-vous définir :**

- la qualification de l'opérateur qui pratique la transplantation d'îlots pancréatiques simultanée à la greffe de rein (spécialité : chirurgie viscérale, ...)
- le nombre de personnes dans l'équipe et leurs qualifications ;
- le plateau technique ;
- la durée de l'intervention.

Réponse :

Pour la transplantation d'îlots + greffe de rein il s'agit d'une équipe pluridisciplinaire avec un urologue et un chirurgien viscéral.

La durée d'intervention est < 3 h compte tenu de la greffe rénale simultanée.

Le plateau technique est constitué d'une salle de radiologie interventionnelle ou d'un bloc opératoire.

Surveillance post opératoire en USC chirurgicale 24 h pour surveillance reprise de fonction du greffon rénal et complications post opératoire (hémorragique, thrombotique) IL + greffe rénale.

16 Concernant l'autogreffe d'îlots pancréatiques, pourriez-vous définir :

- la qualification de l'opérateur qui pratique l'autogreffe d'îlots pancréatiques (spécialité : chirurgie viscérale, ...);
- le nombre de personnes dans l'équipe et leurs qualifications ;
- le plateau technique ;
- la durée de l'intervention.

Réponse :

Technique réalisée par un chirurgien viscéral.

17 Du point de vue de votre organisme, existe-t-il des modalités d'anesthésie spécifiques à la TIL en fonction des indications (TIL seule, TIL simultanée à une greffe de rein, TIL après une greffe de rein, autogreffe d'îlots) ?

Réponse :

Sédation vigile selon un protocole établi dans le service pour les TIL seules ou TIL après greffe de rein.

Pour TIL simultanée à une greffe de rein, pas de modalités particulières comparativement à greffe rénale seule mais selon le protocole du service.

Le protocole d'anesthésie (anesthésie générale ou sédation) est discuté avec l'ensemble de l'équipe médicale.

18 Du point de vue de votre organisme, existe-t-il des conditions de réalisation spécifiques à la TIL en fonction des indications (TIL seule, TIL simultanée à une greffe de rein, TIL après une greffe de rein, autogreffe d'îlots) ?

Réponse :

Les conditions de réalisation de la TIL sont similaires pour TIL seule, TIL après greffe de rein.

I9 Du point de vue de votre organisme, quels sont les aspects techniques ou logistiques à mettre en place (constitution de l'équipe de professionnels de santé, parcours du patient, durée d'hospitalisation...) pour que la transplantation d'îlots pancréatiques se fasse dans des conditions optimales ?

Réponse :

L'équipe de professionnels doit être pluridisciplinaire avec Chirugiens viscéraux, radiologues interventionnels, anesthésistes-réanimateurs, Néphrologues.

Le plateau technique avec accès au scanner 24h/24h en cas de complication post opératoire à type d'hémorragie.

Le patient nécessite une surveillance en USC chirurgicale en post opératoire immédiat afin d'équilibrer la glycémie et de surveiller les complications hémorragiques et thrombotiques post procédure.

La durée d'hospitalisation en l'absence de complication est d'environ 1 semaine.

EXPERIENCE ET FORMATION REQUISES

E1 Quelles sont les formations sur la technique de transplantation d'îlots de Langherans qui sont accessibles aux opérateurs en France (universitaires, compagnonnage, ...) ?

Réponse :

Question non en rapport avec la spécialité AR.

E2 Le cas échéant, quelles devraient être les évolutions importantes qu'il conviendrait de souligner concernant la formation (formalisation, diplômes spécifiques, autre) ?

Réponse :

E3 Quelles observations souhaitez-vous formuler concernant la courbe d'apprentissage (par exemple, en termes de nombre d'actes de TIL nécessaires avant la pratique sans supervision) ?

Réponse :

CONCERNANT LE RAPPORT PROVISOIRE

C1 Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire ?

Réponse :

Pas de remarques.

REMARQUES LIBRES

R1 Existe-t-il des points non abordés et/ou avez-vous des remarques complémentaires ?

Réponse :

Pas de remarques.

Réponse du Conseil national professionnel de chirurgie viscérale et digestive

CONTENU D'ÉVALUATION

C1 Les populations définies dans cette évaluation vous semblent-elle appropriées au regard du contexte de pratique française ?

Réponse :

Pour les allogreffes, les populations définies dans le document correspondent à celles récemment recommandées par les sociétés savantes / groupes d'experts en France et au niveau international.

Pour l'autogreffe, il conviendrait de mieux définir la population concernée, en particulier quand l'indication est une pancréatite chronique. (cf. C4 : guidelines internationales).

C2 Les questions et critères d'évaluation retenus vous paraissent-ils explicites et médicalement pertinents ?

Réponse :

Oui, car les critères proposés prennent en compte les deux versants de la balance bénéfice/risque de la TIL : son efficacité (notamment sur les hypoglycémies et la diminution des

besoins en insuline) et sa sécurité (de la TIL elle-même et du traitement immunosuppresseur quand celui-ci n'est pas déjà justifié par une greffe rénale), et la qualité de vie.

C3 Les recherches et sélections documentaires mises en œuvre vous semblent-elles transparentes et adaptées au périmètre d'évaluation considéré ?

Réponse :

Oui, en reprenant le rapport de l'INNESS 2018, l'analyse a couvert l'ensemble des études clés parues avant cette date. Les publications majeures parues depuis ont également été prises en compte, notamment pour les résultats au long cours.

Les publications analysées sont donc pertinentes.

C4 Auriez-vous connaissance de publications pertinentes non prises en compte ?

Veillez référencer le cas échéant les publications concernées.

Réponse :

Le rapport pourrait mentionner une synthèse récente avec analyse systématique de la littérature parue dans *The Lancet* (Vantghem et al., 2019. PMID: 31533905).

De plus, dans le chapitre autogreffe, il manque l'article des Guidelines internationales :

Abu-El-Haija M. et al. The role of total pancreatectomy with islet autotransplantation in the treatment of chronic pancreatitis: A report from the International Consensus Guidelines in chronic pancreatitis. Pancreatology 20 (2020) 762-771.

C5 L'analyse présentée vous semble-t-elle précise, objective et cohérente ?

Réponse :

Oui, l'analyse est précise, objective et cohérente. Un point mériterait cependant d'être précisé concernant le niveau de preuves. Le rapport souligne en effet le niveau au mieux modéré de preuves concernant l'efficacité de la TIL, au vu des critères d'analyse habituels de la HAS qui privilégient les études randomisées multicentriques. Il faut cependant noter que ce type d'étude est exceptionnel dans le domaine de la transplantation. À ce titre, la réalisation de l'étude randomisée multicentrique TRIMECO (financée dans le cadre du PHRC) comparant la TIL à son alternative sans transplantation, est déjà remarquable. Il s'agit de la seule étude de ce type dans le domaine de la TIL, et plus largement dans le champ de la transplantation.

C6 L'objectif principal de cet argumentaire provisoire est d'établir un état des lieux précis des faits publiés concernant l'efficacité et la sécurité de la transplantation d'îlots pancréatiques. Cet objectif vous paraît-il atteint ?

Réponse :

Oui le rapport analyse l'ensemble des faits majeurs publiés sur l'efficacité et la sécurité de la TIL.

L'état des lieux est excellent, avec une analyse objective des données publiées, soulignant la qualité hétérogène des études.

C7 Des considérations médicales importantes ont-elles été omises ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

Concernant l'autogreffe d'îlots, on peut souligner le caractère particulièrement instable du diabète secondaire à une pancréatectomie totale. En l'absence de TIL, la fréquence et la gravité des hypoglycémies constitue un risque majeur qui contribue au risque de mortalité au décours de cette intervention.

PLACE DE LA TRANSPLANTATION D'ÎLOTS PANCREATIQUES DANS LE STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE

P1 Quelle est selon votre organisme la place de la TIL par allogreffe dans la stratégie thérapeutique en France ?

Réponse :

La TIL représente une thérapie innovante dont l'efficacité et la sécurité sont aujourd'hui bien démontrées. À ce titre, sa prise en charge apparaît parfaitement légitime, comme c'est déjà le cas dans de nombreux pays en Europe ou au Canada. Dans les conditions actuelles, les risques associés à l'immunosuppression limitent les indications de l'allogreffe aux formes les plus sévères de diabète de type 1 : diabète instable avec hypoglycémies sévères, après échec du traitement optimal, et/ou associé à une greffe rénale. Le nombre de patients pouvant bénéficier d'une TIL restera donc limité, et apparaît compatible avec le nombre de pancréas disponibles et les capacités de production des centres d'isolement d'îlots.

Nous sommes d'accord avec les indications proposées, ainsi que la hiérarchisation par rapport à la greffe d'organe.

P2 Quelle est selon votre organisme la place de la TIL par autogreffe dans la stratégie thérapeutique en France ?

Réponse :

Les indications de pancréatectomies totales ou subtotaux sont rares en France.

Pour les tumeurs bénignes, l'objectif doit être de préserver au maximum du parenchyme pancréatique. Les indications de pancréatectomies totales doivent rester exceptionnelles.

Pour la pancréatite chronique, le rôle de la chirurgie et en particulier de la pancréatectomie totale, pour le traitement des formes hyperalgiques, est limité.

L'auto-transplantation d'îlots doit être réservée à des cas sélectionnés (enfants, patients jeunes, pancréatite chronique non alcoolique, fonction endocrine préservée...)

Lorsqu'elle est possible, l'autogreffe d'îlots dans les suites d'une pancréatectomie étendue permet de limiter les conséquences endocrines de la résection pancréatiques. Dans ces conditions, les risques liés à la TIL sont minimes puisqu'aucun traitement immunosuppresseur n'est nécessaire. Cette technique est déjà régulièrement pratiquée dans le monde, notamment aux USA. En pratique, le principal frein du développement clinique de l'autogreffe après pancréatectomie est la capacité d'isolement des îlots. Dès que l'organisation développée pour mettre en œuvre l'allogreffe permettra d'offrir cette possibilité en France, il est logique de la développer parallèlement à l'allogreffe.

MISE EN ŒUVRE DANS L'ORGANISATION DES SOINS

I1 La recherche de la littérature n'a pas permis d'identifier de documents décrivant les aspects organisationnels. Une telle littérature existe-t-elle ? Si non, pouvez-vous expliquer pourquoi ?

Réponse :

Les aspects organisationnels de la TIL sont décrits dans un article de synthèse récent (Vantghem et al., Lancet 2019. PMID: 31533905). Plusieurs articles décrivent plus spécifiquement les aspects organisationnels liés à l'isolement centralisé des îlots et leur greffe dans des centres distants, aux USA pour l'allogreffe (PMID: 14966428 PMID: 17391141) comme l'autogreffe (PMID: 25494212), en France (PMID: 26068866) , au Royaume Uni (PMID: 27004135), ou en Scandinavie (PMID: 11406242). Ces aspects organisationnels font également l'objet de plusieurs chapitres de l'ouvrage « Transplantation, Bioengineering, and Regeneration of the Endocrine Pancreas, Elsevier 2020.

I2 Quels sont selon votre organisme les conditions et les délais optimaux de transports des îlots pancréatiques du centre de préparation des îlots vers le centre pratiquant la transplantation ?

Réponse :

Les îlots peuvent être transportés depuis le centre d'isolement vers le centre de greffe, dans des milieux de culture adaptés et conditionnés dans un triple emballage agréé, à 24°C (avec contrôle continu de la température).

Dans ces conditions, le maintien de la qualité des îlots a été validé dans le cadre des essais précédents durant au moins 6 heures. Si les aspects logistiques le rendent souhaitable, et sous réserve d'une nouvelle validation, cette durée pourrait être augmentée jusqu'à 12 h.

13 Quelle est selon votre organisme la quantité (en équivalent d'îlots par kg (IEQ/kg)) minimale d'îlots requise pour obtenir une réponse optimale ?

Réponse :

La préparation d'îlots obtenue est greffée quand elle contient plus de 200 000 IEQ ou 3500 IEQ/kg de poids de receveur.

Les données actuelles de la littérature indiquent que la quantité requise d'îlots pour obtenir une réponse optimale (insulino-indépendance) est > 10,000 IEQ/kg de poids de receveur. L'obtention de cette quantité d'îlots nécessite généralement la greffe des îlots issus de plusieurs donneurs (2 ou 3).

14 Concernant la transplantation d'îlots pancréatiques seule ou après une greffe de rein, pourriez-vous définir :

- **la qualification de l'opérateur qui pratique la transplantation d'îlots pancréatiques seule ou après une greffe de rein (spécialité : chirurgie viscérale, ...)** ;
- **le nombre de personnes dans l'équipe et leurs qualifications** ;
- **le plateau technique** ;
- **la durée de l'intervention.**

Réponse :

Qualification de l'opérateur : selon la technique retenue pour l'accès à la veine porte (abord chirurgical ou percutané), l'opérateur qui réalise la greffe est soit un chirurgien viscéral soit un radiologue interventionnel.

Le nombre de personnes dans l'équipe et leurs qualification : l'équipe doit comprendre un diabétologue, un médecin spécialiste de la transplantation, un anesthésiste, et leur collaborateurs paramédicaux (Coordinateur-trice , IBODE, IADE, Manipulateur-trice, IDE).

Plateau technique : un bloc opératoire et/ou une salle de radiologie interventionnelle, échographe à disposition.

Durée de l'intervention : généralement inférieure à 2 heures y compris le temps de préparation et d'anesthésie.

15 Concernant la transplantation d'îlots pancréatiques simultanée à la greffe de rein, pourriez-vous définir :

- **la qualification de l'opérateur qui pratique la transplantation d'îlots pancréatiques simultanée à la greffe de rein (spécialité : chirurgie viscérale, ...)** ;
- **le nombre de personnes dans l'équipe et leurs qualifications** ;
- **le plateau technique** ;
- **la durée de l'intervention.**

Réponse :

Qualification de l'opérateur : selon la technique retenue pour l'accès à la veine porte (abord chirurgical simultané à la greffe de rein, ou différé, chirurgical ou percutané), l'opérateur qui réalise la greffe est soit un chirurgien viscéral / urologue soit un radiologue interventionnel.

Le nombre de personnes dans l'équipe et leur qualification : l'équipe médicale doit comprendre un médecin spécialiste de la transplantation, un diabétologue, un anesthésiste, et leur collaborateurs paramédicaux (IBODE, IADE, Manipulateur, IDE).

Plateau technique : un bloc opératoire et/ou une salle de radiologie interventionnelle.

Durée de l'intervention : généralement inférieure à 2 heures y compris le temps de préparation et d'anesthésie.

16 Concernant l'autogreffe d'îlots pancréatiques, pourriez-vous définir :

- **la qualification de l'opérateur qui pratique l'autogreffe d'îlots pancréatiques (spécialité : chirurgie viscérale, ...)** ;
- **le nombre de personnes dans l'équipe et leurs qualifications ;**
- **le plateau technique ;**
- **la durée de l'intervention.**

Réponse :

Qualification de l'opérateur : l'accès à la veine porte est réalisé par abord chirurgical, au décours immédiat de la pancréatectomie ou différé, chirurgical. L'opérateur qui réalise la greffe est un chirurgien viscéral.

Le nombre de personnes dans l'équipe et leur qualification : l'équipe médicale doit aussi comprendre un diabétologue, un anesthésiste, et leur collaborateurs paramédicaux (IBODE, IADE, Manipulateur, IDE).

Plateau technique : un bloc opératoire et/ou une salle de radiologie interventionnelle.

Durée de l'intervention : généralement inférieure à 2 heures y compris le temps de préparation et d'anesthésie.

17 Du point de vue de votre organisme, existe-t-il des modalités d'anesthésie spécifiques à la TIL en fonction des indications (TIL seule, TIL simultanée à une greffe de rein, TIL après une greffe de rein, autogreffe d'îlots) ?

Réponse :

Les modalités de l'anesthésie (générale ou locorégionale) ne sont pas spécifiques à la TIL ni à la voie d'abord retenue. Elles sont décidées après concertation entre les membres de l'équipe médicale, en accord avec le patient.

Voie percutanée : simple sédation et anesthésie locale ou anesthésie générale en fonction du patient.

Cathétérisme d'une veine iléale par mini laparotomie : anesthésie générale.

18 Du point de vue de votre organisme, existe-t-il des conditions de réalisation spécifiques à la TIL en fonction des indications (TIL seule, TIL simultanée à une greffe de rein, TIL après une greffe de rein, autogreffe d'îlots) ?

Réponse :

Les conditions de réalisation de la TIL elle-même sont similaires entre l'allogreffe et l'autogreffe. L'allogreffe est en revanche conditionnée par le prélèvement d'organe donc non programmable (24 d'avance). L'autogreffe est quant à elle conditionnée par la pancréatectomie et donc généralement programmée plusieurs semaines en avance (sauf pancréatectomie en urgence pour traumatisme ou complication chirurgicale).

TIL seule ou après greffe rénale : La voie percutanée est privilégiée, l'injection sera réalisée par un radiologue, sous anesthésie locale avec une simple sédation, dans une salle de radiologie interventionnelle ou une salle hybride.

TIL simultanée, l'injection sera réalisée au bloc opératoire, sous anesthésie générale après cathétérisme d'une veine iléale ou colique. Le geste sera réalisé par l'équipe chirurgicale.

A l'inverse d'une allogreffe, l'autogreffe lors d'une pancréatectomie peut être programmée.

19 Du point de vue de votre organisme, quels sont les aspects techniques ou logistiques à mettre en place (constitution de l'équipe de professionnels de santé, parcours du patient, durée d'hospitalisation...) pour que la transplantation d'îlots pancréatiques se fasse dans des conditions optimales ?

Réponse :

La TIL nécessite la mise en place d'une organisation comprenant :

- Une équipe pluriprofessionnelle qui aura la charge de la sélection, de la préparation, de la greffe et du suivi des patients. Cette équipe comprendra au minimum un diabétologue, et un médecin spécialiste de la transplantation (ou un diabétologue formé à la gestion de l'immunosuppression, un chirurgien et/ou un radiologue interventionnel, un anesthésiste, et leur collaborateurs paramédicaux (IDE de pratique avancée, IBODE, IADE, Manipulateur-trice, Coordinateur-trice). L'ensemble de ces professionnels devront avoir reçu une formation spécifique à la TIL.
- L'accès non programmé à un secteur d'hospitalisation conventionnelle, disposant de chambres seules et n'accueillant pas de malades infectés.
- L'accès au plateau technique (bloc opératoire et/ou une salle de radiologie interventionnelle) et à un service de réanimation en cas de complication.
- Une convention avec un centre d'isolement d'îlots agréé par l'ANSM, et susceptible d'assurer l'isolement et l'acheminement des îlots. Ce centre pourra être situé dans le même établissement ou dans un autre établissement.
- Pour l'allogreffe, une convention avec l'Agence de Biomédecine prévoyant l'inscription sur la liste nationale d'attente des receveurs (CRISTAL), la gestion des organes qui leur seront proposées, et le suivi des résultats des TIL.

Le parcours du patient comprendra une consultation initiale, suivi d'un bilan prégreffe réalisé pour partie en soins externes et/ou en hospitalisation, la greffe elle-même qui nécessitera une

hospitalisation durant environ une semaine (greffe et adaptation de l'insulinothérapie et du traitement immunosuppresseur). Le suivi par l'équipe pluriprofessionnelle, hebdomadaire les 3 premiers mois, mensuel la première année, trimestriel, par la suite avec une évaluation annuelle plus complète, s'avère nécessaire, ainsi qu'une astreinte téléphonique 24/7.

Expérience et formations requises

E1 Quelles sont les formations sur la technique de transplantation d'îlots de Langherans qui sont accessibles aux opérateurs en France (universitaires, compagnonnage, ...) ?

Réponse :

Les équipes françaises de TIL sont réunies au sein du groupe TREPID (<https://www.sfndt.org/node/320>). Ces équipes peuvent accueillir et accompagner les professionnels pour les former à la TIL. Au niveau Européen, le groupe NICE (*Network of Islet Cell transplantation in Europe*), organise régulièrement des workshops de formation continue sur l'isolement des îlots et la TIL. Des formations en transplantation et notamment au prélèvement de pancréas sont également organisées par la SFT.

E2 Le cas échéant, quelles devraient être les évolutions importantes qu'il conviendrait de souligner concernant la formation (formalisation, diplômes spécifiques, autre) ?

Réponse :

Dans le cadre de la formation continue, la participation régulière des membres de l'équipe pluriprofessionnelle aux associations professionnelles dédiées à la TIL, au niveau national (TREPID) et international (EPITA ; IPITA) doit être encouragée. La formalisation de cette formation sous la forme d'un Diplôme Inter Universitaire apparaît souhaitable.

Il faudrait probablement ajouter dans les DU de transplantation existant, un enseignement plus important sur la greffe d'îlots.

E3 Quelles observations souhaitez-vous formuler concernant la courbe d'apprentissage (par exemple, en termes de nombre d'actes de TIL nécessaires avant la pratique sans supervision) ?

Réponse :

Pour un opérateur qualifié, chirurgien viscéral et/ou radiologue interventionnel, la TIL ne nécessite pas de compétence supplémentaire particulière. La participation à deux procédures de greffes apparaît néanmoins souhaitable avant la pratique non supervisée d'une TIL.

Pour un radiologue interventionnel formé, la voie d'abord percutanée ne pose pas de difficulté particulière. De même un chirurgien transplantateur n'a pas besoin d'une formation spécifique pour réaliser une injection dans le territoire portal.

Concernant le rapport provisoire

C1 Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire ?

Pas de remarque.

REMARQUES LIBRES

R1 Existe-t-il des points non abordés et/ou avez-vous des remarques complémentaires ?

Réponse :

Il paraît important de souligner que le pronostic vital peut être mis en jeu dans les situations justifiant les indications de la TIL, notamment en raison du risque d'hypoglycémie sévère et non ressentie lié au diabète instable (allogreffe) ou après pancréatectomie (autogreffe). Bien que ce risque soit difficile à objectiver dans des essais randomisés, on peut noter que plusieurs publications ont fait état de décès de patients candidats à la TIL, alors qu'ils étaient en attente de leur greffe, y compris en France (Lablanche et al. 2018 Lancet Diabetes Endocrinol. PMID: 29776895).

Il est essentiel de pouvoir proposer à des patients jeunes ayant un diabète très déséquilibré, l'ensemble des possibilités thérapeutiques. La greffe d'îlots en améliorant le contrôle glycémique de ces patients, permet d'améliorer leur qualité de vie et de diminuer leur mortalité.

Il apparaît essentiel de permettre l'accès des patients français à ces techniques innovantes, déjà disponibles dans de nombreux pays dans le monde.

Réponse du Conseil national professionnel d'endocrinologie, diabétologie et nutrition

CONTENU D'ÉVALUATION

C1 Les populations définies dans cette évaluation vous semblent-elle appropriées au regard du contexte de pratique française ?

Réponse :

Les populations définies dans l'évaluation sont appropriées avec essentiellement deux populations :

Allogreffe : Diabète de type 1 instable caractérisé par un déséquilibre chronique avec altérant la qualité de vie et exposant à des complications sévères du diabète à court terme (hypoglycémies sévère et/ou acidocétoses) et long terme.

Après échec d'une prise en charge optimale par une équipe multidisciplinaire spécialisée (prise en charge du diabète, ETP et maîtrisant les technologies avancées thérapeutiques du diabète) depuis plus de 6 mois.

Allogreffe : autre greffe d'organe associé.

Diabète de type 1 avec indication de greffe rénale et contre-indication de double greffe rein - pancréas : en simultanée.

Diabète de type 1 ayant bénéficié d'une double greffe rein-pancréas et échec du greffon pancréatique : en différé.

Autogreffe pour les patients nécessitant une pancréatectomie étendue ou totale suite à une pathologie pancréatique bénigne (aigue ou chronique) et traumatisme.

C2 Les questions et critères d'évaluation retenus vous paraissent-ils explicites et médicalement pertinents ?

Réponse :

Les critères d'évaluation du résultat de la TIL (transplantation d'îlot de Langerhans) sont clairement détaillés et correspondent aux critères retenus dans les recommandations SFD 2019 et de la société Canadienne 2018 experte du domaine. Ils sont médicalement pertinents. Ils sont détaillés p 19-20.

Ils reposent sur des critères :

- Métaboliques : HbA1c et Biologique : détection d'un C-peptide.
- Cliniques : événement glycémique aigue –hypoglycémie sévère ou acidocétose, qualité de vie et critères psychosociaux.
- Thérapeutiques : réductions de moitié de la dose d'insuline ou arrêt avec éventuellement recours à des antidiabétiques oraux.

C3 Les recherches et sélections documentaires mises en œuvre vous semblent-elles transparentes et adaptées au périmètre d'évaluation considéré ?

Réponse :

La bibliographie et références aux diverses recommandations et expériences des sociétés savantes et des équipes Françaises, Européenne et internationales reflètent les expertises et connaissances actuelles dans le domaine.

C4 Auriez-vous connaissance de publications pertinentes non prises en compte ?

Veillez référencer le cas échéant les publications concernées.

Réponse :

Les bibliographies pertinentes figurent en référence dans le document analysé. La stratégie adoptée permet une analyse bibliographique assez exhaustive et actualisée (mars 2020) des connaissances dans le domaine.

C5 L'analyse présentée vous semble-t-elle précise, objective et cohérente ?

Réponse :

L'analyse présentée s'appuie sur les données actualisées de la littérature dans le domaine de la greffe d'îlots de Langerhans, les données des centres experts Français publiées ou non. Elle prend également en compte l'avis des divers professionnels de santé concernés ainsi que celui des associations de patients.

C6 L'objectif principal de cet argumentaire provisoire est d'établir un état des lieux précis des faits publiés concernant l'efficacité et la sécurité de la transplantation d'îlots pancréatiques. Cet objectif vous paraît-il atteint ?

Réponse :

La pertinence de l'analyse effectuée permet de répondre aux objectifs d'efficacité et de sécurité de la TIL à la lumière des connaissances actuelles.

C7 Des considérations médicales importantes ont-elles été omises ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

Il est bien précisé que la TIL reste un dernier recours thérapeutique mais doit absolument faire partie de l'arsenal thérapeutique après échec d'une prise en charge optimale du diabète.

Ce dernier recours doit aujourd'hui aussi prendre en considération l'avancée thérapeutique potentiellement indiquée chez les patients candidats à la TIL que sont les traitements par système de boucle fermée dont les premiers modèles commencent à être disponibles en France. Ceci est évoqué dans le texte et mérite juste d'être souligné.

Nous souhaitons souligner la possibilité d'une allogreffe d'îlots après échec du greffon pancréatique suite à une double greffe rein – pancréas.

PLACE DE LA TRANSPLANTATION D'ÎLOTS PANCREATIQUES DANS LE STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE

P1 Quelle est selon votre organisme la place de la TIL par allogreffe dans la stratégie thérapeutique en France ?

Réponse :

Population telle que définie en C1.

Diabète de type 1 instable caractérisé par un déséquilibre chronique avec altérant la qualité de vie et exposant à des complications sévères du diabète à court terme (hypoglycémies sévères et ou acidocétoses) et long terme.

En dernier recours, après échec d'une prise en charge optimale par une équipe multidisciplinaire spécialisée en Diabétologie et disposant et maîtrisant les technologies avancées de la prise en charge du diabète.

Et indication posée, validée par une RCP incluant une équipe experte dans la TIL.

Diabète de type 1 avec indication à la greffe rénale et contre-indication à une double greffe rein-pancréas en simultanée.

Diabète de type 1 instable avec greffon rénal fonctionnel (transplantation rein seul ou rein-pancréas avec échec greffon pancréatique).

P2 Quelle est selon votre organisme la place de la TIL par autogreffe dans la stratégie thérapeutique en France ?

Réponse :

Population telle que définie en C1.

Autogreffe pour les patients nécessitant une pancréatectomie étendue ou totale suite à une pathologie pancréatique bénigne (aigue ou chronique) et traumatisme.

MISE EN ŒUVRE DANS L'ORGANISATION DES SOINS

I1 La recherche de la littérature n'a pas permis d'identifier de documents décrivant les aspects organisationnels. Une telle littérature existe-t-elle ? Si non, pouvez-vous expliquer pourquoi ?

Réponse :

Nous n'avons pas connaissance de littérature sur l'organisation des soins.

Cette organisation des soins s'est mise en place en France depuis une vingtaine d'année avec réseau collaboratif permettant des pratiques communes, des études cliniques.

Elle doit être réservée à des centres experts limités mais permettre un accès au soin sur tout le territoire Français.

L'organisation des soins doit comporter :

- l'expertise clinique permettant de valider l'indication mais également le suivi post greffe avec gestion de l'immunosuppression et surveillance des effets secondaires.
- le compagnonnage pour les équipes prenant en charge habituellement le patient.
- l'isolement des îlots de Langerhans en vue de la greffe et la réalisation de la greffe et du suivi de l'efficacité et de la sécurité de celle-ci. Elle doit donc être adossée au service de transplantation.

L'étude randomisée STABILOT est en cours de recrutement sur <https://clinicaltrials.gov>. Elle réunit la pratique de 8 centres français.

Health Economic Analysis of Islet Cell Transplantation for the Stabilization of the Severe Forms of Type 1 Diabetes Quality Control of Pancreatic Islet Intended to Islet Graft Cells Intended to Stabilot Islet Graft Protocol.

Trois enjeux organisationnels sont indispensables à mettre en place :

- la logistique des prélèvements de pancréas d'une part celle du transport des îlots vers le centre de greffe ;
- la formation des équipes professionnelles en charge des patients candidats et de la réalisation de l'acte lui-même ;
- l'expertise en transplantation, gestion et surveillance des traitements immunosuppresseurs, des effets secondaires (infection, néoplasie...)

I2 Quels sont selon votre organisme les conditions et les délais optimaux de transports des îlots pancréatiques du centre de préparation des îlots vers le centre pratiquant la transplantation ?

Réponse :

D'après les recommandations de la SFD 219, un des facteurs principaux du succès de la TIL est la durée d'ischémie froide. Celle-ci d'après les données de la littérature ne doit pas excéder 8 heures.

Une fois isolés, les îlots, peuvent être maintenus quelques heures en incubateur. Ainsi le geste de greffe est faisable dans un délai de 24 à 48 heures après la procédure d'isolement.

I3 Quelle est selon votre organisme la quantité (en équivalent d'îlots par kg (IEQ/kg)) minimale d'îlots requise pour obtenir une réponse optimale ?

Réponse :

D'après consensus international, la masse d'îlots requise pour un objectif métabolique satisfaisant (HbA1c < 7 %, aucune hypoglycémie sévère, réduction de 50 % des besoins en insuline et C peptide positif) est fixée à 11000 îlots-équivalents/kg de poids corporel du receveur. En général, il est nécessaire de greffer les îlots provenant de 2 voire 3 donneurs.

I4 Concernant la transplantation d'îlots pancréatiques seule ou après une greffe de rein, pourriez-vous définir :

- **la qualification de l'opérateur qui pratique la transplantation d'îlots pancréatiques seule ou après une greffe de rein (spécialité : chirurgie viscérale, ...)** ;
- **le nombre de personnes dans l'équipe et leurs qualifications** ;
- **le plateau technique** ;
- **la durée de l'intervention.**

Réponse

Opérateurs et nombre de personnes :

L'isolement d'îlots pancréatiques nécessite la présence d'un sénior (ingénieur, chercheur, médecin) et de 2 techniciens. S'y ajoute un sénior pour l'évaluation de la qualité de la préparation.

- Équipe de diabétologie multiprofessionnelle comprenant au moins deux médecins diabétologues capables de poser l'indication de la greffe, surveiller les effets indésirables post-greffe, ajuster le traitement du diabète après greffe.
- Équipe de transplantation avec au moins deux médecins transplantateurs en charge de l'immunosuppression d'induction et de maintenance.

Selon la voie d'abord :

- Équipe de radiologie interventionnelle rompue aux techniques de ponction hépatique et de cathétérisme vasculaire, en particulier un cathétérisme portal transhépatique réalisé dans d'autres indications, mais avec monitoring de la pression portale ;
- Équipe de chirurgie viscérale formée et spécialisée dans le domaine de la TIL ;
- Les équipes de diabétologie et de transplantation doivent pouvoir assurer une astreinte H24.

Le plateau technique dépend de la voie d'abord :

- un laboratoire de préparation des îlots pancréatiques ;
- selon la voie d'abord une salle radiologie interventionnelle complète (échographie, scopie, prise de pression portale), voie d'abord transhépatique, ou un bloc opératoire de chirurgie viscérale pour la voie mini-laparotomique ;
- des soins intensifs pour la surveillance pendant les 24 premières heures post-greffe.

L'isolement des îlots se fait en 6 à 8 heures. La durée de la procédure de greffe est de 30 à 45 minutes.

15 Concernant la transplantation d'îlots pancréatiques simultanée à la greffe de rein, pourriez-vous définir :

- la qualification de l'opérateur qui pratique la transplantation d'îlots pancréatiques simultanée à la greffe de rein (spécialité : chirurgie viscérale, ...);
- le nombre de personnes dans l'équipe et leurs qualifications ;
- le plateau technique ;
- la durée de l'intervention.

Réponse :

Identique à celle de la question 14.

16 Concernant l'autogreffe d'îlots pancréatiques, pourriez-vous définir :

- la qualification de l'opérateur qui pratique l'autogreffe d'îlots pancréatiques (spécialité : chirurgie viscérale, ...);
- le nombre de personnes dans l'équipe et leurs qualifications ;
- le plateau technique ;
- la durée de l'intervention.

Réponse :

L'autogreffe présente un certain nombre de particularités :

- L'intervention est le plus souvent programmée, sauf traumatisme pancréatique ;
- Au cours de l'intervention, le chirurgien met en place un cathéter dans une veine du méso-côlon transverse jusqu'au tronc de la veine porte qui sera utilisé pour l'injection des îlots ;
- Après chirurgie pancréatique, les fragments sains réséqués sont envoyés au laboratoire d'isolement dans les délais les plus rapides ;
- Puis injection, dans un deuxième temps, des îlots une fois ceux-ci isolés ;
- Ablation du cathéter dans un troisième temps après vérification de l'absence de thrombose porte par échodoppler.

La réponse est identique à celle de la question 14 avec les particularités suivantes :

- Pas de nécessité d'intervention d'un radiologue interventionnel n'est pas utile ;
- Besoin d'un anatomopathologiste averti et disponible pour affirmer rapidement la bénignité de la lésion réséquée.

Pour l'autogreffe, les données actuelles de la littérature se réfèrent uniquement aux patients porteurs de pancréatite chronique. L'indication de l'autogreffe lors de pathologies tumorales bénignes et à fortiori malignes reste encore à préciser.

17 Du point de vue de votre organisme, existe-t-il des modalités d'anesthésie spécifiques à la TIL en fonction des indications (TIL seule, TIL simultanée à une greffe de rein, TIL après une greffe de rein, autogreffe d'îlots) ?

Réponse :

- La ponction transhépatique préalable au cathétérisme portal est effectuée sous anesthésie locale, selon des procédures de radiologie interventionnelle, identiques à celles d'une ponction-biopsie hépatique. Une sédation simple et courte sans intubation est parfois nécessaire pour accompagner le geste du radiologue interventionnel.
- Si un cathétérisme portal doit être effectué par abord chirurgical, alors une anesthésie générale est nécessaire.
- Dans le cadre de l'autogreffe pas de nécessité d'anesthésie spécifique puisque le geste est réalisé par l'intermédiaire d'un cathéter posé lors de l'anesthésie justifiée par le geste chirurgical de pancréatectomie.

18 Du point de vue de votre organisme, existe-t-il des conditions de réalisation spécifiques à la TIL en fonction des indications (TIL seule, TIL simultanée à une greffe de rein, TIL après une greffe de rein, autogreffe d'îlots) ?

Réponse :

La greffe simultanée rein-îlots concerne les patients en hémodialyse ou en dialyse péritonéale, et les patients dont le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 ml/mn/1.73 m² présentant une contre-indication à la double greffe rein-pancréas.

Les pancréatectomies intéressant plus de 50 % du parenchyme pancréatique constituent la meilleure indication de l'autogreffe d'îlots, sous réserve que l'examen anatomopathologique ait confirmé la bénignité des lésions.

19 Du point de vue de votre organisme, quels sont les aspects techniques ou logistiques à mettre en place (constitution de l'équipe de professionnels de santé, parcours du patient, durée d'hospitalisation...) pour que la transplantation d'îlots pancréatiques se fasse dans des conditions optimales ?

Réponse :

Nous ne reviendrons pas sur les équipes de professionnels de santé décrites dans les questions 14, 15 et 16.

L'équipe de diabétologie assure les modalités de prise en charge avant et après greffe pour :

- le suivi du patient depuis au moins 12 mois et ayant bénéficié d'un programme d'éducation thérapeutique qui a pour objectif la gestion optimale du diabète ;
- la recherche des causes de l'instabilité glycémique ont été recherchées et corrigées par des mesures thérapeutiques : lipodystrophie, malabsorption, maladie cœliaque, gastroparésie, insuffisance surrénale, infection dentaire, prise excessive d'alcool ;
- s'assurer de l'adhésion du patient et de ses aidants est optimale quant à l'administration d'insuline, et l'autosurveillance glycémique ;
- la mise en place des technologies thérapeutiques avancées du diabète (pompe couplée à une MCG, y compris maintenant en boucle fermée) n'a pas permis d'améliorer l'équilibre métabolique au bout de 3 mois d'utilisation.

Le suivi post-greffe tant au niveau ajustement thérapeutique du diabète, mais aussi surveillance du traitement immunosuppresseur.

L'expérience des centres réalisant la TIL suggère une durée d'hospitalisation d'environ 8 jours.

Expérience et formations requises

E1 Quelles sont les formations sur la technique de transplantation d'îlots de Langherans qui sont accessibles aux opérateurs en France (universitaires, compagnonnage, ...) ?

Réponse :

L'injection d'îlots doit être effectuée par un radiologue interventionnel rompu aux techniques de ponction hépatique et de cathétérisme vasculaire, en particulier un cathétérisme portal transhépatique réalisé dans d'autres indications, mais avec monitoring de la pression portale. De ce fait, la courbe d'apprentissage est très rapide. Les centres français réalisant la TIL ont élaboré une procédure radiologique standardisée lors d'essais cliniques (TRIMECO et STABILOT).

E2 **Le cas échéant, quelles devraient être les évolutions importantes qu'il conviendrait de souligner concernant la formation (formalisation, diplômes spécifiques, autre) ?**

Réponse :

Pas d'éléments supplémentaires de réponse.

E3 **Quelles observations souhaitez-vous formuler concernant la courbe d'apprentissage (par exemple, en termes de nombre d'actes de TIL nécessaires avant la pratique sans supervision) ?**

Réponse :

En radiologie interventionnelle la courbe d'apprentissage peut être rapide, les professionnels de santé étant déjà aguerris au geste de cathétérisme portal, s'y ajoutant uniquement le monitoring de la pression portale.

Concernant le rapport provisoire

C1 Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire ?

Réponse :

Analyse de la littérature très complète et très pertinente.

REMARQUES LIBRES

R1 Existe-t-il des points non abordés et/ou avez-vous des remarques complémentaires ?

Réponse :

Une conclusion posant clairement, aux vues des données de la littérature, les enjeux de la TIL apporterai une clarté supplémentaire.

Réponse du Conseil national professionnel de vigilance et thérapeutique transfusionnelles, tissulaires et cellulaires

La Société Française de Bio-ingénierie et de Thérapie Cellulaire (SFBCT) est une société savante regroupant essentiellement des thérapeutes cellulaires. À ce titre notre champ d'expertise porte plutôt sur les procédés de préparation et d'isolement, de culture cellulaire et caractérisation *in vitro* et *in vivo*. Ainsi, nous avons volontairement limité nos commentaires à ce domaine et nous ne pouvons donner un avis sur les parties les plus cliniques de la procédure. Aussi, vous trouverez ci-dessous nos remarques sur papier libre.

Après vingt années d'essais cliniques et les premières publications de Shapiro en 2000, la place de la TIL dans l'arsenal thérapeutique est maintenant avérée pour les patients présentant un diabète de type I en échec thérapeutique vu une balance bénéfique/risque favorable : peu de morbidité, l'absence de toxicité et la quasi-absence de mortalité de la greffe d'îlots pancréatiques. On observe au travers de la littérature un gain de la TIL en termes de qualité de vie chez les diabétiques instables avec moins d'hypoglycémies sévères et une stabilisation des patients.

La procédure de TIL semble moins lourde qu'une procédure classique de greffe de pancréas. L'injection d'îlots pancréatiques dans la veine porte en radiologie requiert moins d'infrastructure, moins de personnel avec une durée d'hospitalisation bien moindre comparée à une greffe de pancréas. Il serait intéressant d'avoir une étude médico économique de la TIL par rapport à un traitement intensif avec insulinothérapie et hospitalisations récurrentes pour épisodes hypoglycémiques sévères.

La technique d'isolement n'est pas abordée dans ce rapport mais mérite qu'on s'y attarde car la préparation cellulaire doit être intégrée dans le processus global TIL. En moyenne, trois isollements permettent une greffe d'îlots et ceci a un coût. Le taux d'échec lors de la préparation s'explique généralement par la qualité du prélèvement. Par ailleurs, l'isolement et la purification des îlots demandent une grande expertise et technicité des opérateurs (notamment pour l'étape de dissection de l'organe et de canulation du canal de Wirsung). Celle-ci ne peut être obtenue qu'après réalisation pratique

de plusieurs dissociations par les opérateurs et un maintien annuel de leur habilitation. La procédure en elle-même est par ailleurs longue (6-8 heures) et demande la présence de deux opérateurs. Un système d'astreinte (24/24) doit être mis en place pour assurer la disponibilité du personnel, comme sur le principe des greffes d'organes. Aussi très peu de laboratoires ont l'expertise en France (trois actuellement + laboratoire référent de Genève), ce qui pourrait devenir très vite un facteur limitant au déploiement de la TIL. Il faudra ainsi soutenir les laboratoires de thérapie cellulaire réalisant cette transformation au travers d'un juste calcul des coûts (personne, matériel spécifique (bras mécanique, perfuseur), réactif enzymatique coûteux) et d'une rémunération de l'acte adapté et permettant de soutenir une demande de réalisation de l'isolement des îlots pancréatiques plus soutenue.

Ainsi, avec la diffusion plus large de la TIL, le facteur limitant sera probablement la capacité des équipes à isoler des îlots pancréatiques et le nombre de pancréas disponibles (problématique du don d'organes).

Il conviendra de réévaluer très régulièrement l'approche au regard des avancées scientifiques en termes de préparation. Celles-ci portent en particulier sur l'encapsulation des îlots et l'immunomodulation avec des cellules stromales mésenchymateuses. Ainsi, la greffe d'îlots va certainement évoluer prochainement et gagner en efficacité. Les gains porteront sur la diminution de la dose d'îlots à greffer (car actuellement 50 % des îlots sont détruits à l'injection d'où la nécessité de greffer une grande quantité d'îlots provenant de deux, voire trois pancréas). L'amélioration de la survie post-greffe est un enjeu majeur qui permettrait de réduire le nombre d'isollements à faire pour un patient (donc envisager une baisse des coûts). Le procédé d'isolement des îlots et la procédure de greffe sont amenés à évoluer avec le temps en attendant l'obtention de cellules différenciées à partir iPS.

En conclusion, les indications de la TIL sont bien définies ainsi que les critères de succès et de suivi des patients traités pour justifier que cette technique soit inscrite à la classification commune des actes médicaux (CCAM). Il conviendra de soutenir par une indemnisation adaptée les laboratoires de thérapie cellulaires procédant à l'isolement et la purification des îlots pancréatiques. Cette technique étant peu diffusée car très lourde à mettre en place, le facteur limitant pourrait très vite venir d'un nombre insuffisant de personnel qualifié pour cette transformation très technique.

Pour faire valoir ce que de droit.

Pr Hélène Rouard, Présidente de la SFBCT, EFS Ile de France

Dr Sylvain Olivero, membre du CA de la SFBCT, CHU de Nice

Réponse du Conseil professionnel de radiologie française et d'imagerie médicale

CONTENU D'ÉVALUATION

C1 Les populations définies dans cette évaluation vous semblent-elle appropriées au regard du contexte de pratique française ?

Réponse : sans avis.

C2 Les questions et critères d'évaluation retenus vous paraissent-ils explicites et médicalement pertinents ?

Réponse : oui.

C3 Les recherches et sélections documentaires mises en œuvre vous semblent-elles transparentes et adaptées au périmètre d'évaluation considéré ?

Réponse : sans avis.

C4 Auriez-vous connaissance de publications pertinentes non prises en compte ?

Veillez référencer le cas échéant les publications concernées.

Réponse : sans avis.

C5 L'analyse présentée vous semble-t-elle précise, objective et cohérente ?

Réponse : oui.

C6 L'objectif principal de cet argumentaire provisoire est d'établir un état des lieux précis des faits publiés concernant l'efficacité et la sécurité de la transplantation d'îlots pancréatiques. Cet objectif vous paraît-il atteint ?

Réponse : oui.

C7 Des considérations médicales importantes ont-elles été omises ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : sans avis.

PLACE DE LA TRANSPLANTATION D'ÎLOTS PANCREATIQUES DANS LE STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE

P1 Quelle est selon votre organisme la place de la TIL par allogreffe dans la stratégie thérapeutique en France ?

Réponse : sans avis.

P2 Quelle est selon votre organisme la place de la TIL par autogreffe dans la stratégie thérapeutique en France ?

Réponse : sans avis.

MISE EN ŒUVRE DANS L'ORGANISATION DES SOINS

I1 La recherche de la littérature n'a pas permis d'identifier de documents décrivant les aspects organisationnels. Une telle littérature existe-t-elle ? Si non, pouvez-vous expliquer pourquoi ?

Réponse : non.

I2 Quels sont selon votre organisme les conditions et les délais optimaux de transports des îlots pancréatiques du centre de préparation des îlots vers le centre pratiquant la transplantation ?

Réponse : sans avis.

I3 Quelle est selon votre organisme la quantité (en équivalent d'îlots par kg (IEQ/kg)) minimale d'îlots requise pour obtenir une réponse optimale ?

Réponse : sans avis.

I4 Concernant la transplantation d'îlots pancréatiques seule ou après une greffe de rein, pourriez-vous définir :

- la qualification de l'opérateur qui pratique la transplantation d'îlots pancréatiques seule ou après une greffe de rein (spécialité : chirurgie viscérale, ...) ;
- le nombre de personnes dans l'équipe et leurs qualifications ;
- le plateau technique ;
- la durée de l'intervention.

Réponse :

Avis purement radiologique sur la technique de TIL seule par voie percutanée.

L'opérateur doit être formé aux techniques de ponction échoguidée des branches portales et de cathétérisme vasculaire (idéalement habitué aux techniques d'embolisation portale similaires dans leur approche).

Il est souhaitable d'avoir au moins trois ou quatre radiologues formés afin de répondre en toutes circonstances à la demande de TIL qui est rarement programmée à l'avance.

Ces radiologues doivent être experts en radiologie interventionnelle digestive.

Le plateau technique nécessite un échographe et une salle d'angiographie.

La durée de l'intervention est de l'ordre de 1 h 30, l'essentiel du temps nécessaire étant l'injection lente des îlots.

15 Concernant la transplantation d'îlots pancréatiques simultanée à la greffe de rein, pourriez-vous définir :

- la qualification de l'opérateur qui pratique la transplantation d'îlots pancréatiques simultanée à la greffe de rein (spécialité : chirurgie viscérale, ...) ;
- le nombre de personnes dans l'équipe et leurs qualifications ;
- le plateau technique ;
- la durée de l'intervention.

Réponse : sans avis.

16 Concernant l'autogreffe d'îlots pancréatiques, pourriez-vous définir :

- la qualification de l'opérateur qui pratique l'autogreffe d'îlots pancréatiques (spécialité : chirurgie viscérale, ...) ;
- le nombre de personnes dans l'équipe et leurs qualifications ;
- le plateau technique ;
- la durée de l'intervention.

Réponse : sans avis.

17 Du point de vue de votre organisme, existe-t-il des modalités d'anesthésie spécifiques à la TIL en fonction des indications (TIL seule, TIL simultanée à une greffe de rein, TIL après une greffe de rein, autogreffe d'îlots) ?

Réponse :

Sédation anesthésique si possible pour le confort du malade, sinon faisable sous simple anesthésie locale.

18 Du point de vue de votre organisme, existe-t-il des conditions de réalisation spécifiques à la TIL en fonction des indications (TIL seule, TIL simultanée à une greffe de rein, TIL après une greffe de rein, autogreffe d'îlots) ?

Réponse :

Disponibilité sans délai au-delà de quelques heures du plateau technique et des opérateurs.

I9 Du point de vue de votre organisme, quels sont les aspects techniques ou logistiques à mettre en place (constitution de l'équipe de professionnels de santé, parcours du patient, durée d'hospitalisation...) pour que la transplantation d'îlots pancréatiques se fasse dans des conditions optimales ?

Réponse :

Avis radiologique : possibilité pour les médecins demandeurs de la TIL de joindre au moins un des radiologues identifiés pour le geste à tout moment en dehors des circuits habituels des demandes courantes de geste en urgence. S'agissant d'une activité très spécialisée, peu fréquente et d'occurrence imprévisible, le bon fonctionnement de la TIL ne repose que sur un accord tacite entre médecins pour répondre au mieux à la demande.

Expérience et formations requises

E1 Quelles sont les formations sur la technique de transplantation d'îlots de Langherans qui sont accessibles aux opérateurs en France (universitaires, compagnonnage, ...) ?

Réponse :

Excellente formation au geste technique des TIL organisée à Lyon par le Dr Alice Koenig (alice.koenig@chu-lyon.fr) sur système de simulation.

E2 Le cas échéant, quelles devraient être les évolutions importantes qu'il conviendrait de souligner concernant la formation (formalisation, diplômes spécifiques, autre) ?

Réponse :

Pas de formalisation ni diplôme nécessaire.

E3 Quelles observations souhaitez-vous formuler concernant la courbe d'apprentissage (par exemple, en termes de nombre d'actes de TIL nécessaires avant la pratique sans supervision) ?

Réponse :

Deux ou trois suffisent pour un radiologue formé à la radiologie interventionnelle.

Concernant le rapport provisoire

C1 Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire ?

Réponse : non, excellent rapport.

REMARQUES LIBRES

R1 Existe-t-il des points non abordés et/ou avez-vous des remarques complémentaires ?

Réponse : non.

Réponse de la Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation

CONTENU D'ÉVALUATION

C1 Les populations définies dans cette évaluation vous semblent-elle appropriées au regard du contexte de pratique française ?

Réponse :

Oui, les populations correspondent aux besoins (registre REIN) et aux indications pour la TIL définis par les sociétés savantes SFD, groupes d'experts en France et au niveau international.

Il y a une différence dans les pratiques vis-à-vis de l'auto-transplantation d'îlots de Langerhans entre la France et les USA, la pancréatectomie pour pancréatite chronique étant moins souvent réalisée en France qu'aux USA.

À noter cependant que le terme « sténose des artères rénales » utilisé dans plusieurs algorithmes n'est pas approprié. Il devrait être remplacé par lésions vasculaires (dont calcifications) empêchant l'implantation d'un greffon pancréatique.

C2 Les questions et critères d'évaluation retenus vous paraissent-ils explicites et médicalement pertinents ?

Réponse :

Oui, car ils correspondent à une démarche d'efficacité et de sécurité, de réponse à un besoin croissant en prenant en compte la balance bénéfice/risque. Ils sont médicalement pertinents car la TIL permet d'obtenir un équilibre glycémique (diminution de l'insuline) et d'éviter les hypoglycémies entraînant le décès des patients. Ces critères d'évaluation sont d'ailleurs validés dans cette population de patient : fréquence et sévérité des hypoglycémies, variabilité glycémique, fonction de greffon rénal en cas de greffe îlots associée à une greffe rénale, effets secondaires moins de complications liées à la technique, qualité de vie, diminution du nombre de décès sur liste d'attente.

C3 Les recherches et sélections documentaires mises en œuvre vous semblent-elles transparentes et adaptées au périmètre d'évaluation considéré ?

Réponse :

Oui, car les documents regroupent les études de cohorte, d'évaluation métabolique et d'impact, sur les complications du diabète, de qualité de vie, de coût via les protocoles, des référentiels français et internationaux et notamment la seule étude randomisée greffe îlots versus traitement diabétologique optimisé, réalisée en France, sont totalement adaptées et montrent bien les résultats au long cours.

C4 Auriez-vous connaissance de publications pertinentes non prises en compte ?

Veillez référencer le cas échéant les publications concernées.

Réponse :

Oui. Le rapport pourrait prendre en compte une analyse de la littérature récente parue dans The Lancet (Vantyghem et al., 2019. PMID: 31533905) en rapport avec ces résultats internationaux.

C5 L'analyse présentée vous semble-t-elle précise, objective et cohérente ?

Réponse :

Oui, elle précise bien les indications, son évaluation par rapport à d'autres prises en charge du patient diabétique de type, et son intérêt dans ce type de population. Elle est objective et cohérente au vu des résultats de l'étude française randomisée. En effet, l'étude randomisée multicentrique TRIMECO (financée dans le cadre du PHRC) comparant la TIL à son alternative sans transplantation, est unique et à souligner. Il s'agit de la seule étude de ce type dans le domaine de la TIL, et plus largement dans le champ de la transplantation. Un des intérêts majeurs de cette étude est le groupe contrôle qui comprend des patients en attente de greffe d'îlots en décalage de 6 mois vis-à-vis de l'inscription sur la liste active. Le comparateur comprend donc une population similaire à celle du groupe d'étude.

C6 L'objectif principal de cet argumentaire provisoire est d'établir un état des lieux précis des faits publiés concernant l'efficacité et la sécurité de la transplantation d'îlots pancréatiques. Cet objectif vous paraît-il atteint ?

Réponse :

Oui, il est clairement établi et mentionné par la prise en compte du rapport bénéfice risque du traitement immunosuppresseur et de la technique de greffe d'îlots pour les malades présentant des hypoglycémies sévères avec mise en jeu du pronostic vital.

C7 Des considérations médicales importantes ont-elles été omises ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

Oui. Il semble encore important de souligner l'importance de pouvoir proposer aux patients diabétiques de type 1 toutes les possibilités de suppléance de leur dysfonction pancréatique en rapport avec les possibilités médicales ou chirurgicales, indications de greffes et leur souhait. La TIL est un atout thérapeutique considérable permettant d'éviter des décès liés à l'hypoglycémie non ressentie chez ces patients.

PLACE DE LA TRANSPLANTATION D'ÎLOTS PANCREATIQUES DANS LE STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE

P1 Quelle est selon votre organisme la place de la TIL par allogreffe dans la stratégie thérapeutique en France ?

Réponse :

La TIL doit être associée à la stratégie de prise en charge du diabétique de type 1 en échec thérapeutique ou impasse thérapeutique malgré une prise en charge thérapeutique diabéto-logique optimale et en lien avec les indications définies par les sociétés savantes. Cette thé-rapeutique doit être proposée après échec thérapeutique optimal et éducation thérapeutique, défini par la persistance d'hypoglycémie sévères, l'altération de la qualité de vie, la progres-sion des complications du diabète notamment néphrologique (en prévention de ce risque) et la contre-indication chirurgicale à la transplantation d'organes pancréatique. Le souhait du patient est à prendre en compte également dans la décision. Au vu des résultats internatio-naux et français d'efficacité et de sécurité sa place et sa prise en charge sont du coup légi-times et complémentaires des autres techniques de suppléance. La TIL est la seule alternative chez les patients en diabète instable avec menace du pronostic vital après échec des traite-ments substitutifs bien conduits, en cas de contre-indication à la transplantation pancréatique.

P2 Quelle est selon votre organisme la place de la TIL par autogreffe dans la stratégie thérapeutique en France ?

Réponse :

L'autogreffe d'îlots dans les suites d'une pancréatectomie étendue permet de limiter les con-séquences endocrines de la résection pancréatiques. Dans ces conditions, les risques liés à la TIL sont minimes puisqu'aucun traitement immunosuppresseur n'est nécessaire. Cette technique est déjà régulièrement pratiquée dans le monde, notamment aux USA. Si l'organi-sation développée pour mettre en œuvre l'allogreffe permet cette possibilité en France, il est logique de la développer parallèlement à l'allogreffe. Il est cependant nécessaire de préciser les indications de pancréatectomie pour pancréatite chronique et notamment le type de patient éligible. Une fois la pancréatectomie réalisée, la faible incidence d'effets secondaires liée à

TIL en regard des résultats obtenus sur le contrôle métabolique font de cette indication un très bon rapport bénéfice/risque.

MISE EN ŒUVRE DANS L'ORGANISATION DES SOINS

I1 La recherche de la littérature n'a pas permis d'identifier de documents décrivant les aspects organisationnels. Une telle littérature existe-t-elle ? Si non, pouvez-vous expliquer pourquoi ?

Réponse :

Les aspects organisationnels sont très différents selon les pays et dépendent aussi des populations, du prélèvement d'organes et des organismes qui en ont la charge. Pour autant, nous voyons ici une organisation multidisciplinaire nationale francophone innovante et active entre les centres de greffe et les centres d'isolement avec un regroupement des moyens pour une meilleure efficacité autour de l'agence de la Biomédecine. Il existe plusieurs publications, émanant de groupes français, européens et américains, montrant la faisabilité et l'efficacité d'une démarche de consortium mettant en relation les équipes de prélèvement, les centres de préparation d'îlots et les services de transplantation « Transplantation, Bioengineering, and Regeneration of the Endocrine Pancreas, Elsevier 2020.

Parmi les points d'organisation, il est utile de préciser que selon les règles de l'ABM que les pancréas dirigés vers l'isolement des îlots sont ceux qui ont été jugés de qualité insuffisante pour une transplantation de pancréas, soit de patients > 55 ans et/ou obèse.

I2 Quels sont selon votre organisme les conditions et les délais optimaux de transports des îlots pancréatiques du centre de préparation des îlots vers le centre pratiquant la transplantation ?

Réponse :

Les îlots peuvent être transportés depuis le centre d'isolement vers le centre de greffe, dans des milieux de culture adaptés et conditionnés dans un triple emballage agréé, à 24°C (avec contrôle continu de la température).

Dans ces conditions, le maintien de la qualité des îlots a été validée dans le cadre des essais précédents durant au moins 6 heures. Si nécessaire pour des raisons logistiques, et sous réserve d'une nouvelle validation, cette durée pourrait être augmentée jusque 12 h.

I3 Quelle est selon votre organisme la quantité (en équivalent d'îlots par kg (IEQ/kg)) minimale d'îlots requise pour obtenir une réponse optimale ?

Réponse :

Les données actuelles de la littérature indiquent que la quantité requise d'îlots pour obtenir une réponse optimale (insulino indépendance) est > 10,000 IEQ/kg. L'obtention de cette

quantité d'îlots nécessite généralement la greffe des îlots issus de plusieurs donneurs (deux ou trois).

14 Concernant la transplantation d'îlots pancréatiques seule ou après une greffe de rein, pourriez-vous définir :

- la qualification de l'opérateur qui pratique la transplantation d'îlots pancréatiques seule ou après une greffe de rein (spécialité : chirurgie viscérale, ...)
- le nombre de personnes dans l'équipe et leurs qualifications ;
- le plateau technique ;
- la durée de l'intervention.

Réponse

Selon la technique retenue pour l'accès à la veine porte (abord chirurgical ou percutané), l'opérateur qui réalise la greffe est soit un chirurgien viscéral soit un radiologue interventionnel.

L'équipe doit aussi comprendre un médecin spécialiste de la transplantation, un néphrologue, un diabétologue, un radiologue, un anesthésiste, un biologiste de laboratoire d'Histocompatibilité et leurs collaborateurs paramédicaux.

Plateau technique : un bloc opératoire et/ou une salle de radiologie interventionnelle.

Durée de l'intervention : généralement inférieure à 2 heures y compris le temps de préparation et d'anesthésie.

15 Concernant la transplantation d'îlots pancréatiques simultanée à la greffe de rein, pourriez-vous définir :

- la qualification de l'opérateur qui pratique la transplantation d'îlots pancréatiques simultanée à la greffe de rein (spécialité : chirurgie viscérale, ...)
- le nombre de personnes dans l'équipe et leurs qualifications ;
- le plateau technique ;
- la durée de l'intervention.

Réponse :

Même réponse que précédemment avec en plus un urologue pour la greffe de rein.

Selon la technique retenue pour l'accès à la veine porte, l'opérateur qui réalise la greffe est soit un chirurgien viscéral / urologue soit un radiologue interventionnel.

L'équipe médicale doit aussi comprendre un médecin spécialiste de la transplantation, un diabétologue, un radiologue, un néphrologue un anesthésiste, un biologiste du laboratoire d'Histocompatibilité, et leurs collaborateurs paramédicaux (IBODE, IADE, Manipulateur, IDE).

Plateau technique : un bloc opératoire et/ou une salle de radiologie interventionnelle.

Durée de l'intervention : notion de 3 heures voire plus avec la greffe de rein y compris le temps de préparation et d'anesthésie.

16 Concernant l'autogreffe d'îlots pancréatiques, pourriez-vous définir :

- **la qualification de l'opérateur qui pratique l'autogreffe d'îlots pancréatiques (spécialité : chirurgie viscérale, ...)** ;
- **le nombre de personnes dans l'équipe et leurs qualifications** ;
- **le plateau technique** ;
- **la durée de l'intervention.**

Réponse :

L'accès à la veine porte est réalisé par abord chirurgical, au décours immédiat de la pancréatectomie ou différé, chirurgical. L'opérateur qui réalise la greffe est un chirurgien viscéral.

L'équipe médicale doit aussi comprendre un diabétologue, un anesthésiste, un radiologue et leurs collaborateurs paramédicaux (IBODE, IADE, Manipulateur, IDE).

Plateau technique : un bloc opératoire et/ou une salle de radiologie interventionnelle.

Durée de l'intervention : généralement inférieure à 2 heures y compris le temps de préparation et d'anesthésie.

17 Du point de vue de votre organisme, existe-t-il des modalités d'anesthésie spécifiques à la TIL en fonction des indications (TIL seule, TIL simultanée à une greffe de rein, TIL après une greffe de rein, autogreffe d'îlots) ?

Réponse :

Les modalités de l'anesthésie (générale ou locorégionale) ne semblent pas être spécifiques à la TIL ni à la voie d'abord. Elles sont décidées après concertation entre les membres de l'équipe médicale, en accord avec le patient.

18 Du point de vue de votre organisme, existe-t-il des conditions de réalisation spécifiques à la TIL en fonction des indications (TIL seule, TIL simultanée à une greffe de rein, TIL après une greffe de rein, autogreffe d'îlots) ?

Réponse :

Les conditions de réalisation de la TIL sont similaires entre l'allogreffe et l'autogreffe. L'allogreffe est en revanche conditionnée par le prélèvement d'organe donc non programmable (24 d'avance). La mise en culture des îlots permet une programmation dans les 48 heures après la proposition du greffon.

L'autogreffe est, elle, conditionnée par la pancréatectomie et donc généralement programmée plusieurs semaines en avance (sauf pancréatectomie en urgence pour traumatisme ou complication chirurgicale).

19 Du point de vue de votre organisme, quels sont les aspects techniques ou logistiques à mettre en place (constitution de l'équipe de professionnels de santé, parcours du

patient, durée d'hospitalisation...) pour que la transplantation d'îlots pancréatiques se fasse dans des conditions optimales ?

Réponse :

A l'image de la greffe pancréatique, une équipe pluri professionnelle ayant la charge de la sélection, de la préparation, de la greffe et du suivi des patients est nécessaire au déroulement optimal de la greffe d'îlots comprenant :

- Une équipe diabétologie afin de proposer le meilleur traitement et de mettre le patient sur liste d'attente et de faire le suivi post injections et de radiologues interventionnels, un chirurgien formé, des paramédicaux multidisciplinaire. L'ensemble devant être formés à la TIL ;
- Une équipe de médecins experts dans le maniement et l'adaptation des traitements immunosuppresseurs, dans l'évaluation psychologique de la greffe et dans l'éducation thérapeutique ;
- Une équipe de suivi de greffe rénale et des complications ;
- Une équipe de soins continus ou de réanimation en cas de complications graves.

Un accès au plateau technique pour la greffe (bloc opératoires ou salle interventionnelle de radiologie) des laboratoires de microbiologie et spécialisés en immunologie de la transplantation pour le suivi des rejets. (laboratoire d'Histocompatibilité, anatomopathologie).

Une convention avec un centre d'isolement d'îlots agréé par l'ANSM, et susceptible d'assurer l'isolement et l'acheminement des îlots. Ce centre pourra être situé dans le même établissement ou dans un autre établissement. Pour l'allogreffe, une convention avec l'Agence de Biomédecine pour l'inscription sur la liste nationale d'attente des receveurs (CRISTAL), la gestion des organes qui leur seront proposées, le suivi des résultats des TIL.

Une équipe de coordination de prélèvement et de transplantation.

La durée moyenne d'hospitalisation est de 7 à 10 jours.

Expérience et formations requises

E1 Quelles sont les formations sur la technique de transplantation d'îlots de Langerhans qui sont accessibles aux opérateurs en France (universitaires, compagnonnage, ...) ?

Réponse :

L'ensemble des centres français expérimentés en TIL sont réunis au sein du groupe TREPID depuis 2013 (<https://www.sfndt.org/node/320>), vidéos pour l'apprentissage au prélèvement d'organes. Ces équipes peuvent accueillir et accompagner les professionnels pour les former à a TIL. Des formations en transplantation et notamment au prélèvement de pancréas sont également organisées par la SFT. Il existe un e-learning sur la greffe d'îlots sur M Elsevier.

E2 Le cas échéant, quelles devraient être les évolutions importantes qu'il conviendrait de souligner concernant la formation (formalisation, diplômes spécifiques, autre) ?

Réponse :

Dans le cadre de la formation continue, la participation régulière des membres de l'équipe aux associations professionnelles dédiées à la TIL, au niveau national (TREPID) et international (EPITA ; IPITA) apparaît nécessaire ainsi que la formation des plus jeunes internes.

E3 Quelles observations souhaitez-vous formuler concernant la courbe d'apprentissage (par exemple, en termes de nombre d'actes de TIL nécessaires avant la pratique sans supervision) ?

Réponse :

Non. Pour un opérateur qualifié, chirurgien viscéral et/ou radiologue interventionnel, la TIL ne nécessite pas de compétence supplémentaire particulière. La participation à deux procédures de greffes apparaît néanmoins souhaitable avant la pratique supervisée d'une TIL.

Concernant le rapport provisoire

C1 Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire ?

Réponse :

Non.

REMARQUES LIBRES

R1 Existe-t-il des points non abordés et/ou avez-vous des remarques complémentaires ?

Réponse :

Il est encore important de souligner l'importance de pouvoir proposer aux patients diabétiques de type 1 toutes les possibilités de suppléance de leur dysfonction pancréatique en rapport avec les possibilités médicales ou chirurgicales, indications de greffes et leur souhait. La TIL est un atout thérapeutique innovant considérable et déjà disponible dans de nombreux pays dans le monde, permettant d'éviter des décès liés à l'hypoglycémie non ressentie chez ces patients au diabète instable et dont le pronostic vital peut être en jeu. Pour se développer, elle a aussi besoin que le prélèvement pancréatique s'intensifie.

Le niveau des publications et l'expertise des équipes Francophones impliquées dans la greffe d'îlots et la qualité de leurs résultats bien démontrée dans la seule étude randomisée

disponible (étude TRIMECO) montrent que la TIL est arrivé à un stade de développement permettant de passer en pratique de routine en France. Ce transfert de la recherche vers la routine permettra d'augmenter le nombre de TIL réalisées et de pérenniser une technique qui permet : i) de sauver la vie de patients avec diabète instable menaçant le pronostic vital, avec une contre-indication à la transplantation pancréatique, ii) d'améliorer considérablement l'équilibre glycémique des patients avec diabète de type 1 avec échec des techniques substitutive conventionnelles et des patients transplantés rénaux avec diabète de type 1.

Réponse de la Fédération française des diabétiques

Degré connaissance et d'information sur la transplantation d'ÎLOTS

C1 Quel est le degré de connaissance et d'information des patients sur les techniques de remplacement des îlots pancréatiques (transplantation de pancréas et transplantation d'îlots de Langherans) ?

Réponse :

Cette technique concerne un petit nombre de patients présentant des formes graves et instables de diabète insulino-dépendant et le plus souvent assez jeunes. Ces personnes sont très à l'écoute des dernières innovations thérapeutiques qui pourraient correspondre à leur besoin et améliorer une qualité de vie souvent très précaire à ce degré de la maladie.

Quant à la Fédération Française des Diabétiques, elle a une assez bonne connaissance théorique de la technique de remplacement des îlots pancréatiques, des indications et de sa place dans la stratégie thérapeutique. Cette connaissance est due à l'ancienneté de la méthode, à sa diffusion dans d'autres pays, à une collaboration étroite avec la société francophone de diabétologie dans la rédaction des dernières recommandations et à une veille scientifique permanente des études et des protocoles en cours établie par la Fédération, la prise en compte de la qualité de vie, de l'accompagnement et l'innovation faisant partie des éléments fondamentaux de son manifeste.

Information du patient et recueil de consentement

L1 Lorsqu'une transplantation d'îlots pancréatiques est envisagée, l'information donnée au patient sur les alternatives disponibles (transplantation de pancréas si non contre-indiquée/ poursuite de l'insulinothérapie intensive) vous semble-t-elle claire et adaptée pour permettre une prise de décision partagée ? Le recueil de consentement est-il réalisé dans les conditions optimales ?

Réponse :

En l'état actuel des pratiques et de la réglementation, de telles décisions sont toujours prises par une équipe de soins complète au cours d'une RCP. En l'espèce, il s'agit d'une solution souvent extrême (en quatrième ligne). De fait, les différentes options font l'objet d'échanges et de discussions approfondies préalables avec le patient³⁶.

Avoir le choix entre une transplantation pancréatique et la poursuite d'une insulinothérapie intensive n'est pas possible pour de nombreux patients. Les conditions et les indications de la transplantation pancréatique sont très réduites, les procédures compliquées et s'adressent à une population limitée.

En revanche, il apparaît que la transplantation d'îlots, actuellement plus limitée que la transplantation pancréatique, pourrait devenir une alternative à une insulinothérapie intensive mais mal équilibrée, particulièrement chez des patients présentant en permanence des risques de comas hypoglycémiques.

Attentes des patients

A1 Existe-t-il des attentes et/ou des demandes des patients concernant les techniques de remplacement des îlots de Langerhans ?

Réponse :

Les patients concernés par une telle intervention sont en demande d'accessibilité "de droit commun" avec une prise en charge par l'Assurance Maladie, dans le cadre d'un dispositif pérenne qui ne soit plus expérimental. Ils souhaitent en outre pouvoir en bénéficier indépendamment de leur lieu de vie ou de leur équipe de suivi.

Cette alternative thérapeutique doit par ailleurs faire l'objet d'une information systématique et complète (avantages/inconvénients, bénéfices/risques) à tous les patients qui pourraient en bénéficier. Les études publiées en France et à l'étranger montrent l'efficacité de cette technique permettant de réduire significativement et parfois complètement les doses d'insuline et surtout de stabiliser une situation clinique extrêmement précaire du fait des risques permanents d'acido-cétose ou au contraire d'hypoglycémies sévères parfois non ressenties.

QUALITE DE VIE DES PATIENTS AYANT BENEFICIE D'UNE TRANSPLANTATION D'ÎLOTS PANCREATIQUES

A1 Quels sont les retours d'expérience des patients de votre association ayant pu bénéficier d'une transplantation d'îlots pancréatiques ? En particulier, concernant :

- **Leur satisfaction à l'égard de leur traitement ;**
- **Les effets indésirables liés aux immunosuppresseurs :**

³⁶ INESSS, Transplantation des îlots de Langerhans chez les personnes atteintes de diabète de type 1 instable – avis de septembre 2018 : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Technologies/INESSS_Langerhans_Avis.pdf

- **L'impact du diabète au quotidien ;**
- **L'inquiétude liée au diabète (crainte de l'hypoglycémie, crainte liée aux complications du diabète de type 1, ...)** ;
- **La qualité de vie et l'état de santé général ;**
- **L'expérience dans le processus de soins avant et après la transplantation d'îlots de Langherans.**

Réponse :

D'une manière générale, pour formuler et documenter ses avis, la Fédération Française des Diabétiques s'appuie sur le recueil de l'expérience et du ressenti des patients grâce à des études quantitatives et/ou qualitatives réalisées par son Diabète LAB. Dans le cas présent et compte tenu du très petit nombre de patients ayant bénéficié de la transplantation (90 pour toute la France pour le pancréas et environ 30 pour les îlots en 2018), la Fédération n'a pas été en capacité d'explorer les attentes et ressentis patients comme elle a coutume de le faire pour d'autres stratégies ou dispositifs.

Dans le cadre de cette sollicitation, la Fédération a toutefois pris le temps de mener un entretien semi-directif avec un patient diabétique de type 1 ayant bénéficié d'une TIL en 2019 (voir compte rendu de l'entretien semi directif en annexe).

Un entretien a été réalisé auprès d'un homme, DT1, 46 ans. Il n'a pas de valeur représentative, mais permet d'éclairer la diversité des impacts sur la qualité de vie, aux niveaux :

- physiologique (disparition des évanouissements, diminution de la fatigue et de la tension artérielle)
- du mode de vie (mobilité, qualité du sommeil, reprise de l'activité sportive, alimentation plus flexible),
- relationnel (diminution du sentiment de stigmatisation, qualité des relations sociales et autonomie)
- psychologique (diminution de l'anxiété, amélioration de la confiance en soi et de la capacité à se projeter dans l'avenir).

Les aspects négatifs (durée de l'hospitalisation, douleur de l'opération) sont largement relativisés au regard des bénéfices éprouvés. Ce témoignage permet d'envisager des recommandations en termes d'accompagnement médical et notamment de souligner l'importance de l'information préalable (compréhension des bénéfices et des effets indésirables) pour un choix éclairé du patient.

De plus, dans le cadre d'un projet de recherche fondamentale de la Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète, la Fédération Française des Diabétiques a eu l'occasion de recueillir le témoignage d'un patient ayant bénéficié de la transplantation. Celui-ci a été intégré au numéro 309 (Janvier-Février 2016) de la revue Équilibre de la Fédération :

« Je suis une miraculée » Astar, 47 ans

« Mon diabète, de type 1, a été découvert quand j'avais 9 ans, et l'équilibre jamais atteint avec les insulines, dérivées d'animaux.

La situation s'est légèrement améliorée quand sont apparues les insulines recombinantes humaines. Mais il est devenu impossible de se procurer cette insuline et de la conserver correctement en raison de l'embargo qui a frappé mon pays d'origine, l'Irak. Puis j'ai décidé de m'exiler... pour ne pas mourir. À mon arrivée en France, mon hémoglobine glyquée était de 14% ! La glycémie toutefois n'était jamais stable, avec des hauts et des bas glycémiques qui ont détruit une partie de mes organes et les reins en particulier, jusqu'à l'implantation d'une pompe à insuline. Il y a 10 ans, on m'a proposé une double greffe, rein et pancréas, parce que la glycémie devait absolument revenir à la normale pour épargner mon cœur. Le greffon de pancréas n'a survécu que 48 heures et j'ai ensuite attendu que l'on puisse me faire une greffe d'îlots, ce qui a été possible en avril 2015. Dès la première injection (trois sont prévues) mon diabète est devenu « léger », sans incursions incontrôlables à la hausse ou à la baisse, avec presque plus d'hypoglycémie. J'ai eu besoin de moins de doses d'insuline (12 unités par jour contre 40 autrefois). A la deuxième injection, je me sentais bien, reposée. J'attends la troisième greffe d'îlots. »

D'autres témoignages, disponibles sur le site internet de l'Inserm dans leur dossier de presse « Diabète de type 1 : l'Inserm fait le point sur les recherches »³⁷ sont particulièrement illustratifs :

Béatrice, 54 ans, greffée depuis 1 an

L'adolescence de Béatrice a été fortement perturbée par l'annonce de son diabète. Originnaire d'un milieu rural près de Rennes, aucune des personnes de son entourage n'avait entendu parler de la maladie avant son diagnostic à l'âge de 11 ans. Les débuts sont difficiles : à l'école personne ne fait l'effort de comprendre la situation qu'elle traverse. Elle est obligée de manger dans les cuisines de la cantine, et se retrouve souvent seule dans la cour de récréation. Les injections d'insuline améliorent un peu la situation, même si des effets indésirables sont à noter, notamment la prise de poids à chaque augmentation des doses. Par ailleurs, Béatrice souffre de la discrimination dont elle est victime, et qu'elle retrouvera plus tard dans le milieu professionnel.

Au fil des années, de nouvelles technologies voient le jour pour aider les patients comme Béatrice à mieux contrôler leur glycémie. C'est le cas des pompes avec arrêt automatique d'insuline, et des capteurs qui mesurent en continu la glycémie. Néanmoins, il y a aussi de désavantages : en cas d'hypoglycémie, une alarme se déclenche, à toute heure du jour et de la nuit. « C'était très difficile à vivre au quotidien. Quand j'ai enfin été greffée mon mari a fait la remarque que désormais, "nous pouvions enfin dormir". Notre qualité de vie a été nettement améliorée », souligne-t-elle.

C'est en lisant un article dans le journal de l'Association française des diabétiques que Béatrice découvre la greffe d'îlots. Elle est fatiguée, elle vient de perdre son travail. « J'avais l'impression d'être en bout de parcours, il me fallait une solution nouvelle, pour survivre. Pour continuer à vivre tout simplement. En lisant, j'ai tout de suite eu le sentiment que la greffe était pour moi », explique-t-elle.

³⁷ Inserm, Dossier de presse, 13 novembre 2019, Physiopathologie, métabolisme, nutrition – Diabète de type 1 : l'Inserm fait le point sur les recherches <https://presse.inserm.fr/dossier-de-presse-diabete-de-type-1-linserm-fait-le-point-sur-les-recherches/37318/>

Il s'écoulera deux ans avant qu'elle ne puisse convaincre sa diabétologue de l'orienter vers des connaisseurs du sujet, et qu'elle ne rencontre enfin l'équipe Inserm-CHU de Lille. Fin 2018, Béatrice bénéficie d'une greffe à trois reprises. Elle est insulino-indépendante très rapidement après. « Je perçois la greffe comme un cadeau énorme. Par respect pour les donneurs, il faut que je continue à me battre. J'ai envie de les faire vivre, je les appelle mes petits anges », explique-t-elle.

Si la prise d'immunosuppresseurs s'accompagne de désagréments, notamment des sensations de fourmillements dans les jambes, Béatrice reconnaît que ceux-ci sont bien moindres que ne l'étaient les complications liées à son diabète de type 1. « Le diabète de type occupait toutes mes pensées, j'avais l'impression de faire ma vie autour de la maladie. Nous verrons comment mon état évolue, et comment la greffe tient dans les prochaines années, mais un an après la procédure, je suis optimiste. Pour la première fois depuis longtemps, j'ai de l'espoir », dit-elle.

En outre, certaines études du Diabète LAB ont permis de mesurer et de quantifier les répercussions sur la baisse de la qualité de vie ainsi que le degré d'anxiété des patients correspondant à la population cible des indications de la transplantation d'îlots. Il en ressort que ces derniers redoutent et vivent avec :

- Une instabilité glycémique,
- Un risque d'hypoglycémie permanent,
- La mobilisation constante l'entourage proche pour faire face à une éventuelle hypoglycémie grave (coma).

Les alternatives thérapeutiques à la transplantation (contrôle glycémique en continu et mise sous pompe à insuline) ne permettent pas de supprimer le risque d'hypoglycémie, mais tout au plus de le détecter. Elles ne permettent pas non plus d'améliorer de manière pérenne l'équilibre glycémique représenté par l'hémoglobine glyquée et in fine prévenir les complications.

Ainsi, pour ces patients, l'inquiétude est permanente et cela altère de fait leur qualité de vie (au plan familial mais aussi professionnel) et leur état de santé général. Ces patients vivent en permanence avec l'angoisse de faire un coma hypoglycémique encore plus dangereux lorsque l'hypoglycémie n'est pas ressentie et dont le traitement en urgence incombe à l'entourage (injection de glucagon).

Or, les résultats des études sur la qualité de vie³⁸ suite à l'intervention semblent sans appel : dans la plupart des cas, ils permettent non seulement de réduire le traitement par insuline et d'améliorer l'équilibre (hémoglobine glyquée) mais surtout de supprimer le risque d'hypoglycémie sévère. De fait, l'amélioration de la qualité de vie pour le patient et son entourage est considérable.

Sur les effets indésirables :

Effets indésirables liés à la procédure en tant que telle

³⁸ <https://www.em-consulte.com/article/168642/article/evaluation-de-la-qualite-de-vie-en-education-thera> réf : SF 36, ADDQOL et DQOLs.

Il s'agit d'un acte invasif susceptible de complications décrites dans le résultat des études (hémorragies, thrombose) quelle que soit la voie utilisée (percutanée, coelio-chirurgie ou laparotomie).

Il est donc essentiel que les risques et les conditions de cette indication fassent l'objet d'une information complète et d'une décision partagée comme pour tout acte invasif.

Effets indésirables liés aux immunosuppresseurs

Les effets indésirables et les complications liés à ces traitements doivent faire l'objet d'une information complète et être pris en compte dans la décision partagée prise en concertation.

Cette question ne se posera pas en cas de greffe autologue ou de manière différente en cas de greffe associée (reins, cœur...), situation où le traitement est de toutes les manières déjà indiqué. Les études actuelles ne permettent pas de déterminer le risque de ce traitement au long cours.

AUTRES

A1 Souhaitez-vous formuler des observations complémentaires sur le sujet de la transplantation d'îlots pancréatiques ?

Réponse :

Plusieurs points peuvent également être portés à la discussion :

- L'utilisation du capteur en continu du glucose ne nous apparaît pas comme étant le meilleur comparateur car il ne fait que détecter voire prévenir de quelques dizaines de minutes l'hypoglycémie et impose un correctif actif de la part du patient (resucrage, recours au glucagon, diminution ou arrêt de l'injection d'insuline) alors que les résultats des études sur la transplantation d'îlots montrent une amélioration beaucoup plus significative de cet indicateur ;
- La perspective de généralisation des dispositifs en « boucle fermée » externes ne peut pas être considérée comme une alternative de même niveau pour ces patients très instables dont les risques principaux sont ceux d'hypoglycémies sévères et répétées ;
- La mise en place d'une pompe implantable avec cathéter intrapéritonéal se heurte à deux difficultés : celui du risque infectieux pour les dispositifs mixtes pompe externe et cathéter interne et celui de la pénurie pour la pompe implantable en l'attente d'un développement hypothétique d'un nouveau modèle³⁹. De plus ces modèles de pompes ne règlent pas le problème des hypoglycémies ;
- Il existe également une petite catégorie de patients, présentant un diabète insulino-dépendant très instable et totalement opposés à l'idée d'être appareillés avec un dispositif type pompe. Cette exigence particulière doit pouvoir être retenue dans les éléments de la discussion de l'indication. Pour ces patients, il s'agit véritablement d'un enjeu de vie ou de mort.

In fine :

³⁹ Cf. annonce de l'industriel Medtronic selon laquelle il stoppe la production de sa pompe implantable Minimed 2007D.

Du point de vue patient, il s'agit d'une innovation thérapeutique majeure qui ouvre la voie à une nouvelle forme de thérapie cellulaire dont les développements pourraient constituer une véritable révolution thérapeutique de la prise en charge du diabète insulino-dépendant. Le service médical attendu est à l'évidence important.

À très court terme, il est indispensable d'offrir aux patients qui présentent une situation d'instabilité glycémique vitale cette alternative thérapeutique dont le seul comparateur pertinent est la greffe de pancréas. C'est une population cible certes restreinte pour laquelle l'Amélioration du Service Médical Attendu sera majeure.

À moyen terme, l'espoir de voir se développer des méthodes de multiplications ou cultures de cellules d'îlots de Langerhans ne semble plus paraître illusoire et pourrait être une solution thérapeutique pour des millions de patients insulino-dépendants, à condition que la collectivité permette dès maintenant de développer et d'enrichir ces procédures. Cette perspective constitue un intérêt de santé publique majeur.

En outre, même si les procédures de prélèvement, de conditionnement, d'implantation, de suivi du traitement immunosuppresseurs sont en elles même complexes par rapport à la mise en place d'une insulinothérapie intensive, d'une éducation thérapeutique, il semble que la diminution des contraintes en cas de succès de l'implantation représente un allègement organisationnel considérable. Cela est valable pour les patients mais aussi pour leur entourage en termes d'amélioration de la qualité de vie.

Conclusion synthétique :

- Il s'agit d'une procédure connue et déjà utilisée dans d'autres pays.
- Elle a fait la preuve de son efficacité par des études cliniques sérieuses et publiées. La technique interventionnelle ou chirurgicale est relativement simple et évaluée.
- Son efficacité permet de réduire significativement les doses d'insuline voir parfois de supprimer sa nécessité.
- Son efficacité permet de supprimer les accidents hypoglycémiques gravissimes.
- Cette technique semble permettre d'améliorer significativement la qualité de vie des patients.
- Il est indispensable de faire rentrer cette technique dans le domaine courant avec les réserves et recommandations habituelles d'indications et de conditions de réalisations qui permettront à l'Agence de Biomédecine de sélectionner et d'agréeer les centres, afin qu'un accès à cette technique soit diffusé en France de manière plus équitable en termes d'accès.
- Pour ce faire il faut que les centres agréés soient en capacité d'augmenter leur production pour satisfaire à une demande équitable.
- Il est nécessaire d'évaluer à plus long terme les impacts sur la qualité de vie ainsi que les effets secondaires du traitement immunosuppresseur pour les patients qui n'en nécessiteraient pas par ailleurs.

Compte rendu d'entretien semi-directif – Fédération Française des Diabétiques – juin 2020

Compte rendu d'entretien semi-directif

L'entretien a duré 45 minutes et a été réalisé par téléphone auprès d'un individu : Homme, 46 ans, DT1, Paris, suivi hospitalier.

Cet entretien n'a aucune valeur en termes de représentativité. Cependant, il permet d'éclairer la diversité des impacts de la TIL en termes de qualité de vie. De plus, il permet d'envisager des recommandations en termes d'accompagnement médical et notamment de souligner l'importance de l'information préalable (compréhension des bénéfices et des effets indésirables) pour un choix éclairé du patient.

Nous avons reçu le témoignage d'un homme DT1 âgé de 46 ans ayant bénéficié d'une TIL en 2019 (n=3). Avant la TIL, cet homme décrit une qualité de vie initiale extrêmement dégradée (au niveau psychologique, relationnel et professionnel) qui l'amène à un état dépressif et des pensées suicidaire :

« Depuis 3 ou 4 ans, j'avais beaucoup d'hypoglycémies, je tombais 3 ou 4 fois par jours. (...) J'ai même pensé au suicide parce que j'ai perdu mon emploi (...) tout ça c'est à cause des hypoglycémies. J'avais pas une vie normale. J'étais en couple pendant 7 ans mais c'était trop difficile pour elle et nous nous sommes quittés. »

La TIL est présentée par le diabétologue comme une opportunité, qui suscite l'adhésion immédiate du patient pour qui le rapport bénéfice-risque est perçu positif dans un contexte d'impasse thérapeutique :

« On a essayé plusieurs choses avant (...) Pour moi la greffe c'était ma seule chance, mon seul espoir. »

Le principal bénéfice anticipé est la disparition des hypoglycémies et, par suite, une vie « plus stable ». Les risques anticipés concernent la douleur et le temps d'hospitalisation. Aucun risque n'est anticipé à long terme par le patient interrogé. A posteriori, ces points négatifs sont relativisés au regard des bénéfices et grâce à la qualité du suivi médical :

« Il y a besoin de temps, c'est pas un remède miracle. Ça ne marche pas tout de suite parce que c'est ton corps qui a besoin de temps. Mais personnellement, pour moi, c'était pas stressant d'attendre parce que tout le personnel de l'hôpital s'est bien occupé de moi. »

Au niveau médical, le patient décrit une disparition des hypoglycémies, une maladie contrôlée et une simplification de la prise en charge, une réduction des contraintes pratiques associées (en termes de mobilité notamment) et, dans une moindre mesure une réduction des frais associés (coût des examens de contrôle) :

« Pour le diabète, je suis toujours suivi par le même médecin. L'HBA1C je suis stable, c'est 5.3 la dernière fois. Avant je montais à 7, avec toutes les hypo. »

« Je sais que j'aurai besoin de médicament matin et soir, pour toute la vie, mais je l'ai accepté. (...) C'est rien de prendre ce médicament (...) avant avec l'insuline j'avais besoin à chaque fois de revenir chez moi, de transporter mon lecteur, toujours ma bouteille de coca. »

« Sur le prix c'est un tout petit peu moins cher parce que maintenant j'ai moins rendez-vous avec le médecin, j'ai moins d'examens, avant chaque mois j'avais une prise de sang et maintenant c'est tous les six mois. »

Le patient ne décrit pas d'effet indésirable. La contrainte liée à la prise d'un traitement quotidien est relativisée au regard des contraintes accrues des traitements précédents (en termes de mobilité et de discrétion).

Pour ce patient, l'impact de la TIL sur la qualité de vie est apparu rapidement et à plusieurs niveaux : en termes physiologiques (disparition des évanouissements, diminution de la fatigue, diminution de la tension artérielle), en termes de mode de vie (mobilité, qualité du sommeil, reprise de l'activité sportive, alimentation plus flexible), au niveau relationnel (diminution du sentiment de stigmatisation, amélioration de la qualité des relations sociales, amélioration du sentiment d'autonomie) et au niveau psychologique (diminution de l'anxiété, amélioration de la confiance en soi, amélioration de la capacité à se projeter dans l'avenir) :

« Avant j'étais blanc comme neige, tout le monde me demandait si j'étais malade (...) Avant je sentais que les gens, ils n'étaient pas tranquilles à côté de moi. (...) Maintenant tout le monde est plus cool, moi aussi je suis plus confiant que je suis avec quelqu'un. Avant, quand quelqu'un me draguait je disais non désolée, avec toutes les femmes (...) je ne voulais pas faire porter mon problème à quelqu'un d'autre. »

« Pour le travail, je fais une formation le mois prochain, maintenant je suis plus confiant en moi pour faire les choses. »

« Avant avec la pompe tout le monde voyait que j'étais malade mais maintenant si tu me vois dans la rue, jamais tu ne vas penser que je suis diabétique. »

À l'analyse, on peut percevoir un risque d'effet pervers lié au sentiment de normalité, au contrôle de la maladie et au sentiment de « ne plus être diabétique ». On pourrait en effet anticiper un risque de détérioration du suivi des mesures hygiéno-diététique. Cependant, le patient interrogé relativise ce risque du fait que le diagnostic à l'adolescence a permis d'ancrer ces comportements de contrôle :

« Je sens que je ne suis plus diabétique, je me sens normal. Mais les gens ont besoin de comprendre ça aussi, qu'il faut continuer à faire attention à ce qu'ils mangent, mais moi depuis que j'ai 17 ans je ne mange pas de gâteaux donc ça fait 28 ans que je ne mange pas ça, je ne vais pas commencer maintenant. »

À l'échelle macro, le patient souligne l'opportunité que représente la TIL pour les jeunes patients DT1 (particulièrement impactés en termes de qualité de vie) d'une part et en termes médico-économiques d'autre part :

« Pour les jeunes d'aujourd'hui, l'opportunité de faire la greffe, ça va diminuer 90% de leurs problèmes, au niveau du moral surtout, pour la confiance en soi. Quand on est jeune on se dit que c'est impossible de sortir avec une fille quand on a une pompe. »

« Quand tu regardes l'argent qu'on dépense pour les bandelettes, tout le traitement, peut-être que ce sera moins cher même. »

Réponse de l'Association France Rein

Bonjour

Tout d'abord, je vous remercie d'avoir souhaité connaître l'avis de France Rein à propos de la transplantation d'îlots pancréatiques. Je vous prie de bien vouloir prendre connaissance de notre réponse ci-après :

"La greffe des îlots de L. est une option thérapeutique qui peut être envisagée chez des patients diabétiques insulino-requérants qu'on ne parvient pas à équilibrer.

Toutefois, il est nécessaire d'en encadrer ses indications et surtout, d'expliquer au patient ses avantages et ses inconvénients.

Comme pour toute autre greffe, les patients doivent être informés qu'il ne s'agit pas d'une thérapeutique qui amènera la guérison mais qu'il continueront à être soumis à un suivi et des traitements permanents.

Cette greffe est particulièrement intéressante chez les patients greffés rénaux dont la maladie initiale est le diabète (actuellement, 48 % des patients incidents IRC) puisqu'ils ne nécessitent pas de thérapeutique immuno-suppressive supplémentaire".

Bien cordialement

Références bibliographiques

1. Santé publique France. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique. Saint-Maurice: SPF; 2018.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/documents/rapport-synthese/le-poids-du-diabete-en-france-en-2016.-synthese-epidemiologique>
2. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2019;42(Suppl 1):S13-S28.
<http://dx.doi.org/10.2337/dc19-S002>
3. Santé publique France, Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Synthèse épidémiologique. Saint-Maurice: SPF; 2010.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/documents/rapport-synthese/prevalence-et-incidence-du-diabete-et-mortalite-liee-au-diabete-en-france.-synthese-epidemiologique>
4. Simon S. Epidémiologie du diabète. Encycl Med Chir Endocrinologie-Nutrition 2016;10-366-B-10.
5. Lablanche S, Borot S. Prise en charge du patient porteur d'un diabète de type 1 instable. Méd Mal Métabol 2016;10(4):329-33.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(16\)30120-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(16)30120-1)
6. Riveline JP, Hanaire H. Instabilité glycémique : démarche diagnostique et thérapeutique. MCEd 2017;(86):30-4.
7. Choudhary P, Rickels MR, Senior PA, Vantighem MC, Maffi P, Kay TW, *et al.* Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. Diabetes Care 2015;38(6):1016-29.
<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0090>
8. Société francophone du diabète, Hanaire H, Atlan C, Benhamou PY, Bismuth E, Bonnemaïson E, *et al.* Education à l'utilisation pratique et à l'interprétation de la mesure continue du glucose : position d'experts français. Méd Mal Métabol 2017;11(HS n°1).
[http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557\(18\)30030-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1957-2557(18)30030-0)
9. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Senior PA, AlMehthel M, Miller A, Paty BW. Diabetes and transplantation. Can J Diabetes 2018;42(Suppl 1):S145-S9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcid.2017.10.017>
10. Menge BA, Schrader H, Breuer TG, Dabrowski Y, Uhl W, Schmidt WE, *et al.* Metabolic consequences of a 50% partial pancreatectomy in humans. Diabetologia 2009;52(2):306-17.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-008-1219-1>
11. Slezak LA, Andersen DK. Pancreatic resection: effects on glucose metabolism. World J Surg 2001;25(4):452-60.
<http://dx.doi.org/10.1007/s002680020337>
12. Makuc J. Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions. Diabetes Metab Syndr Obes 2016;9:311-5.
<http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S99701>
13. Bellin MD, Freeman ML, Gelrud A, Slivka A, Clavel A, Humar A, *et al.* Total pancreatectomy and islet autotransplantation in chronic pancreatitis: recommendations from *PancreasFest*. Pancreatology 2014;14(1):27-35.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2013.10.009>
14. Johnston PC, Thompson J, McKee A, Hamill C, Wallace I. Diabetes and chronic pancreatitis: considerations in the holistic management of an often neglected disease. J Diabetes Res 2019;2019:2487804.
<http://dx.doi.org/10.1155/2019/2487804>
15. Piffaretti C, Mandereau-Bruno L, Guilmin-Crepon S, Choleau C, Coutant R, Fosse-Edorh S. Incidence du diabète de type 1 chez l'enfant en France en 2013-2015, à partir du système national des données de santé (SNDS). Variations régionales. Bull Epidémiol Hebdo 2017;(27-28):571-8.
16. Pancréatite chronique. Chapitre 17 - Item 278 - UE 8. Dans: Abrégé d'hépatogastro-entérologie et de chirurgie digestive, 3ème édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
17. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, *et al.* Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and

- pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1(3):226-37.
[http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253\(16\)30106-6](http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253(16)30106-6)
18. Tiengo A, Segato T, Briani G, Setti A, del Prato S, Devidé A, *et al.* The presence of retinopathy in patients with secondary diabetes following pancreatectomy or chronic pancreatitis. *Diabetes Care* 1983;6(6):570-4.
<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.6.6.570>
19. Briani G, Riva F, Midena E, Trevisan R, Sgnaolin E, Jori E, *et al.* Prevalence of microangiopathic complications in hyperglycemia secondary to pancreatic disease. *J Diabet Complications* 1988;2(1):50-2.
[http://dx.doi.org/10.1016/0891-6632\(88\)90030-x](http://dx.doi.org/10.1016/0891-6632(88)90030-x)
20. Ziegler O, Candiloros H, Guerci B, Got I, Crea T, Drouin P. Lower-extremity arterial disease in diabetes mellitus due to chronic pancreatitis. *Diabete Metab* 1994;20(6):540-5.
21. Cryer PE. Glycemic goals in diabetes: trade-off between glycemic control and iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes* 2014;63(7):2188-95.
<http://dx.doi.org/10.2337/db14-0059>
22. Lablanche S. *Thérapie cellulaire du diabète de type 1. Etat de l'art et perspectives.* Grenoble: Université Joseph Fourier; 2015.
https://lyonbiopole.com/wp/wp-content/uploads/2015/07/S.LABLANCHE_Th%C3%A9rapie-cellulaire-du-diab%C3%A9t%C3%A9-de-type-1-etat-de-l-art-perspectives.pdf
23. Agence de la biomédecine, Tixier D, Barrou B. *Recommandations techniques pour le prélèvement des organes et ds tissus sur donneurs en état de mort encéphalique.* Agence de la biomédecine; 2006.
<https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/recommandations-techniques-concernant-le-donneur-en-etat-de-mort-encephalique.pdf>
24. Agence de la biomédecine. *Guide de conditionnement des organes et des échantillons biologiques* Saint-Denis La Plaine: Agence de la biomédecine; 2012.
https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2012_guide_conditionnement_organes.pdf
25. Ricordi C, Lacy PE, Finke EH, Olack BJ, Scharp DW. Automated method for isolation of human pancreatic islets. *Diabetes* 1988;37(4):413-20.
<http://dx.doi.org/10.2337/diab.37.4.413>
26. Rheinheimer J, Bauer AC, Silveiro SP, Estivalet AA, Boucas AP, Rosa AR, *et al.* Human pancreatic islet transplantation: an update and description of the establishment of a pancreatic islet isolation laboratory. *Arch Endocrinol Metab* 2015;59(2):161-70.
<http://dx.doi.org/10.1590/2359-3997000000030>
27. Hubert T, Arnalsteen L, Jany T, Prieur E, Triponez F, Nunes B, *et al.* Technique du prélèvement pancréatique pour l'isolement des îlots de Langerhans. *Ann Chir* 2005;130(6-7):384-90.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.anchir.2005.02.016>
28. Ricordi C, Goldstein JS, Balamurugan AN, Szot GL, Kin T, Liu C, *et al.* National Institutes of health-sponsored clinical islet transplantation consortium phase 3 trial: manufacture of a complex cellular product at eight processing facilities. *Diabetes* 2016;65(11):3418-28.
<http://dx.doi.org/10.2337/db16-0234>
29. Kempf MC, Andres A, Morel P, Benhamou PY, Bayle F, Kessler L, *et al.* Logistics and transplant coordination activity in the GRAGIL Swiss-French multicenter network of islet transplantation. *Transplantation* 2005;79(9):1200-5.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.tp.0000161224.67535.41>
30. Rickels MR, Robertson RP. Pancreatic islet transplantation in humans: recent progress and future directions. *Endocr Rev* 2019;40(2):631-68.
<http://dx.doi.org/10.1210/er.2018-00154>
31. Rickels MR, Stock PG, de Koning EJP, Piemonti L, Pratschke J, Alejandro R, *et al.* Defining outcomes for beta-cell replacement therapy in the treatment of diabetes: a consensus report on the IglS criteria from the IPITA/EPITA opinion leaders workshop. *Transpl Int* 2018;31(4):343-52.
<http://dx.doi.org/10.1111/tri.13138>
32. Société francophone du diabète, Société française d'endocrinologie, Société francophone de transplantation, Société française de néphrologie dialyse transplantation, Wojtusciszyn A, Branchereau J, *et al.* Indications for islet or pancreatic transplantation: statement of the TREPID working group on behalf of the SFD, SFE, SFT, SFNDT. *Diabetes Metab* 2019;45(3):224-37.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2018.07.006>
33. Vantuyghem MC, Chetboun M, Gmyr V, Jannin A, Espiard S, Le Mapihan K, *et al.* Ten-year outcome of islet alone or islet after kidney

- transplantation in type 1 diabetes: a prospective parallel-arm cohort study. *Diabetes Care* 2019;42(11):2042-9.
<http://dx.doi.org/10.2337/dc19-0401>
34. Shapiro AM, Pokrywczynska M, Ricordi C. Clinical pancreatic islet transplantation. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13(5):268-77.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.178>
35. Buron F, Badet L, Morelon E. Stratégie de transplantation chez les patients diabétiques de type 1. *Nephrol Ther* 2018;14(Suppl 1):S23-S30.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nephro.2018.02.006>
36. Agence de la biomédecine. Greffe pancréatique. Saint-Denis La Plaine: Agence de la biomédecine; 2018.
<https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/organes/07-pancreas/pdf/pancreas.pdf>
37. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, Mombo NN, Nieminen J, Collette C, Bélanger S, Iliza AC. Transplantation des îlots de Langerhans chez les personnes atteintes de diabète de type 1 instable. Avis. Québec: INESSS; 2018.
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Technologies/INESSS_Langerhans_Avis.pdf
38. Collaborative Islet Transplant Registry Coordinating Center, Emmes Corporation. CITR tenth annual report. Rockville: CITR; 2017.
https://citregistry.org/system/files/10th_AR.pdf
39. Health Quality Ontario. Pancreas islet transplantation for patients with type 1 diabetes mellitus: recommendation. Toronto: OHTAC; 2015.
<https://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/evidence/reports/recommendation-pancreas-islet-transplantation-1509-en.pdf>
40. Health Quality Ontario. Pancreas islet transplantation for patients with type 1 diabetes mellitus: a clinical evidence review. *Ont Health Technol Assess Ser* 2015;15(16):1-84.
41. Wu Q, Zhang M, Qin Y, Jiang R, Chen H, Xu X, *et al.* Systematic review and meta-analysis of islet autotransplantation after total pancreatectomy in chronic pancreatitis patients. *Endocrine J* 2015;62(3):227-34.
42. Kempeneers MA, Scholten L, Verkade CR, van Hooft JE, van Santvoort HC, Busch OR, *et al.* Efficacy of total pancreatectomy with islet autotransplantation on opioid and insulin requirement in painful chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Surgery* 2019;166(3):263-70.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2019.03.014>
43. Zhang YJ, Duan DD, Yuan H. Efficacy and safety of islet autotransplantation after total pancreatectomy in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis including 17 studies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2019.08.004>
44. Collaborative Islet Transplant Registry Coordinating Center, Emmes Corporation. Inaugural report on autologous islet transplantation. Rockville: CITR; 2017.
https://citregistry.org/system/files/1st_AR_Auto.pdf
45. Abu-El-Hajja M, Anazawa T, Beilman GJ, Besselink MG, Del Chiaro M, Demir IE, *et al.* The role of total pancreatectomy with islet autotransplantation in the treatment of chronic pancreatitis: a report from the International Consensus Guidelines in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2020;20(4):762-71.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2020.04.005>

Abréviations et acronymes

ADA	American Diabetes Association
AMSTAR	Measurement Tool to Assess Systematic Reviews
CITR	Collaborative Islet Transplant Registry
DCCPGEC	Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee
DT1	diabète de type 1
HbA1c	hémoglobine glyquée
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
ITI	insulinothérapie intensive
NR	non renseigné
OHTAC	Ontario Health Technology Advisory Committee
PF	PancreasFest
SFD	Société francophone du diabète
SFE	Société française d'endocrinologie
SFNDT	Société française de néphrologie – dialyse –transplantation
SFT	Société francophone de transplantation
TIL	transplantation d'îlots pancréatiques
TILsR	transplantation d'îlots pancréatiques simultanée à une greffe de rein
TILaR	transplantation d'îlots pancréatiques après une greffe de rein

Retrouvez tous nos travaux sur

www.has-sante.fr

