



Évaluation de la sécurité de la transplantation d'îlots pancréatiques allogéniques chez les patients diabétiques de type 1

Constance Minebois

► To cite this version:

Constance Minebois. Évaluation de la sécurité de la transplantation d'îlots pancréatiques allogéniques chez les patients diabétiques de type 1. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01564697

HAL Id: dumas-01564697

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01564697>

Submitted on 19 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2016

N°

**MÉMOIRE DU DIPLOME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE
INDUSTRIELLE ET BIOMÉDICALE**

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

**THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ DE LA TRANSPLANTATION
D'ÎLOTS PANCRÉATIQUES ALLOGÉNIQUES
CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 1**

Constance MINEBOIS

[Données à caractère personnel]

**THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE**

Le 16/09/2016

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

Monsieur le Professeur Michel SÈVE

Membres :

Madame le Docteur Edith SCHIR-FOURNIER, Directrice de mémoire

Monsieur le Professeur Lionel BADET

Monsieur le Professeur Pierre-Yves BENHAMOU

Monsieur le Docteur Christophe CARNOY

Madame le Docteur Sandrine LABLANCHE

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen : SEVE Michel
Vice-doyenne : DEMEILLIERS Christine

Année 2015-2016

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
MOINARD	Christophe	LABFA (U Inserm 1055)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEURS EMERITES

CALOP	Jean
GRILLOT	Renée
ROUSSEL	Anne-Marie

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 76 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

MAITRES DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

BEDOUCH	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoît	Pharmacie (IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I)

PROFESSEURS CERTIFIES

FITE	Andrée
GOUBIER	Laurence

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES (PAST/MAST)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

PROFESSEURS AGREGES (PRAG)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
-----------------	---------------	---------

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

A **Monsieur le Professeur Michel SÈVE**, merci d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de présider ce jury,

A **Madame le Docteur Edith SCHIR-FOURNIER**, pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et d'avoir accepté de m'encadrer dans ce travail. Merci pour ta disponibilité et tes relectures (lors des dimanches de pluie). Merci pour tous tes conseils et pour tout ce que tu m'as appris pendant cette année de stage en vigilance,

A **Monsieur le Professeur Lionel BADET**, merci d'avoir accepté de participer à ce jury et de juger mon travail,

A **Monsieur le Professeur Pierre-Yves BENHAMOU**, merci de m'avoir permise de travailler sur les données de l'étude TRIMECO et d'avoir accepté de participer à ce jury, soyez assuré de ma reconnaissance,

A **Monsieur le Docteur Christophe CARNOY**, merci d'avoir accepté de participer à ce jury, malgré une sollicitation tardive. C'est un plaisir de vous retrouver 5 ans après ce stage passé à vos côtés,

A **Madame le Docteur Sandrine LABLANCHE**, merci d'avoir accepté de juger ce travail et pour l'intérêt que vous y portez.

A **Philippe SAVIUC**, merci pour ton aide pour la partie statistique, grâce à toi les statistiques ne sont plus un secret pour moi.

A toutes les personnes que j'ai pu rencontrer lors de mes stages d'internat et lors de mon stage en industrie, merci pour toutes les compétences que vous m'avez transmises.

A toute l'équipe de la DRCI du CHU de Grenoble et notamment Edith, Sophie et Marylaure. Merci pour votre bonne humeur au quotidien et pour tout ce que vous m'avez appris au cours de cette année de stage.

A **mes parents**, pour votre soutien sans failles dans mes projets et d'avoir toujours été là malgré la distance. C'est grâce à vous si j'en suis arrivée là. Merci pour votre relecture, même si ce n'est pas votre domaine !!

A **ma sœur Léa**, d'avoir toujours été là, merci pour tous les moments passés ensemble et ceux à venir, bien qu'il y ait de la route entre nous !! Merci aussi à toi pour tes commentaires. Bon courage pour tes futurs projets avec **Antoine**.

A **mes grands-parents**, de m'avoir toujours soutenue.

A **toute ma famille**, d'avoir toujours été là et à toutes nos petites retrouvailles lors de mes retours dans le Nord.

A **la famille Berreur**, merci pour votre accueil.

A mes amis de longue date de la maternelle à la fac : Anne-Laure, Camille, Fanny, Clémence, Anelo, Rémy, Guillaume, Aurore. Merci pour ces moments passés ensemble.

A **La Chitt' et Sabine**, pour toutes ces sorties footing que nous avons faites et toutes les soirées et celles à venir. Une belle rencontre qui dure depuis 4 ans et qui durera encore longtemps.

A **Mawie, Flore-Anne, Romain, Anne-Laure, Armance, Marion A.** pour votre bonne humeur et tous ces bons moments « détente ». A toutes les autres personnes internes ou non que j'ai pu rencontrer.

A **Thomas L. et Marion L.**, mes partenaires de squash.

A **Bastien**, merci pour ton soutien, ta confiance depuis ces 2 ans, ta bonne humeur au quotidien et ta petite touche dans ce travail. Merci pour ces moments passés et tous ceux à venir.

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	9
LISTE DES ABRÉVIATIONS	10
INTRODUCTION GÉNÉRALE	12
 PREMIÈRE PARTIE : LE DIABÈTE DE TYPE 1	14
I. INTRODUCTION ET CONTEXTE	14
1. LES DIFFÉRENTS TYPES DE DIABÈTES	14
2. PHYSIOPATHOLOGIE DU DT1 D'ORIGINE AUTO-IMMUNE	15
3. ÉPIDÉMIOLOGIE	17
4. DIAGNOSTIC	18
5. LES COMPLICATIONS.....	18
5.1 LES COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES AIGÜES	18
5.2 LES COMPLICATIONS DÉGÉNÉRATIVES CHRONIQUES.....	19
5.2.1 LES COMPLICATIONS MICROANGIOPATHIQUES.....	19
5.2.2 LES COMPLICATIONS MACROANGIOPATHIQUES	21
6. LES TRAITEMENTS	22
6.1 L'INSULINOTHÉRAPIE	22
6.2 LA GREFFE DE PANCRÉAS	23
6.3 LA TRANSPLANTATION D'ÎLOTS DE LANGERHANS	24
6.4 LES AUTRES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES.....	25
II. PRÉSENTATION DE L'ESSAI TRIMECO	26
1. PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE	26
2. ORGANISATION DE L'ÉTUDE.....	26
3. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	27
4. TRAITEMENTS À L'ÉTUDE	27
4.1 PRÉPARATION D'ÎLOTS DE LANGERHANS HUMAINS PURIFIÉS : PRODUIT EXPÉRIMENTAL	27
4.2 TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX CONCOMITANTS.....	28
5. ÉVALUATION ET ANALYSE DES DONNÉES DE SÉCURITÉ DANS L'ESSAI TRIMECO	29
5.1 MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	29
5.1.1 RÉGLEMENTATION EN LIEN AVEC LA VIGILANCE DES ESSAIS CLINIQUES.....	29
5.1.2 SPÉCIFICITÉ DE L'ESSAI TRIMECO.....	33
5.1.3 EFFETS ET ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES ATTENDUS	34
5.2 ANALYSE DES DONNÉES DE SÉCURITÉ POUR L'ESSAI TRIMECO.....	35

DEUXIÈME PARTIE: PRÉSENTATION DE L'ARTICLE	36
1. INTRODUCTION	38
2. MATERIAL AND METHODS	39
2.1 STUDY DESIGN.....	39
2.2 PATIENT CHARACTERISTICS	39
2.3 ISLET MANUFACTURE AND TRANSPLANTATION	40
2.4 IMMUNOSUPPRESSION AND OTHER MEDICATIONS	40
2.5 ADVERSE EVENT ANALYSIS AND COLLECTION	41
2.6 STATISTICAL ANALYSIS	42
3. RESULTS.....	43
3.1 PATIENTS CHARACTERISTICS	43
3.2 SAFETY ANALYSIS	44
4. DISCUSSION	57
TROISIÈME PARTIE : DISCUSSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES	64
1. DISCUSSION GÉNÉRALE DE L'ESSAI TRIMECO.....	64
2. AVANTAGES ET LIMITES DE L'ÉTUDE	73
3. LIMITES DE LA TRANSPLANTATION D'ÎLOTS DE LANGERHANS	75
4. PERSPECTIVES.....	77
CONCLUSION	81
BIBLIOGRAPHIE	83
ANNEXES	94

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figures :

Figure 1 : Histoire naturelle du diabète de type 1	15
Figure 2 : Estimation du nombre de nouveaux cas de diabète de type 1 pour 100 000 enfants par an en 2015. Tiré du septième rapport de la Fédération Internationale du Diabète de 2015	17
Figure 3 : Processus de déclaration des effets et événements indésirables dans l'essai TRIMECO	32
Figure 4: Distribution of number of patients according to the number of SAEs on the first year post islet transplantation.....	45
Figure 5: Repartition of all SAEs in the 12 months after the first islet transplantation classified in SOC.....	53
Figure 6: Repartition of all SAEs since April 25th 2010 to May 31st 2016 classified in SOC55	
Figure 7 : Représentation de la microcapsule de l'essai BIOCAPAN.....	80

Tableaux :

Table I: Patients characteristic at baseline	43
Table II: Repartition of SAEs between IAK and ITA group	44
Table III: Repartition of SAEs according to the number of injections	45
Table IV: Distribution of SAEs based on the causality and System Organ Class (SOC) in the first year post islet transplantation	46
Table V: Details and outcome for each islet graft rejection.....	51
Table VI: Repartition of the seriousness criteria for the SAEs	54
Table VII: Distribution of all SAEs since April 25 th 2010 to May 31 st 2016 according to causality.....	56
Table VIII : Données de tolérance publiées entre 2011 et 2016 sur la transplantation d'îlots de Langerhans	67

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Abréviation	Définition
AM	Assurance Maladie
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATG [anglais]	Anti-thymocyte globulin
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIOMS [anglais]	Council for International Organizations of Medical Sciences
CITR [anglais]	Collaborative Islet Transplantation Registry
CMH	Complexe Majeur d’Histocompatibilité
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF [anglais]	Case Report Form
DT1	Diabète de Type 1/Type 1 diabetes
EvIG	Evènement indésirable grave
EIG	Effet indésirable grave
FID	Fédération Internationale du Diabète
GRAGIL	Groupe Rhin-Rhône-Alpes Genève pour la transplantation des ilots de Langerhans
HLA [anglais]	Human Leukocyte Antigen
IAK [anglais]	Islet after kidney transplantation
IEQ [anglais]	Islet equivalent
IS therapy [anglais]	Immunosuppressive therapy
ITA [anglais]	Islet transplantation alone
MedDRA [anglais]	Medical Dictionnary for Regulatory Activities
MMF	Mycophénolate mofétil

OMS	Organisation Mondiale de la santé
PHRC	Programme Hospitalier de Recherche Clinique
RD	Recherche et développement
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SOC [anglais]	Systeme Organ Class
SUSAR [anglais]	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
UI	Unité Internationale

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le diabète de type 1 (DT1) représente 5 à 10 % des cas de diabète et touche 11 à 22 millions de personnes à travers le monde (1). Il survient essentiellement chez les enfants et les jeunes adultes. La stratégie actuelle de prise en charge repose sur l'administration pluriquotidienne d'insuline par voie sous cutanée. Pour certains patients, malgré la mise en œuvre d'une insulinothérapie intensive, le maintien d'un équilibre glycémique satisfaisant est difficile, à l'origine d'une forme particulière de DT1 : le DT1 instable ou « brittle diabetes ». Celui-ci se traduit par des épisodes d'hyperglycémies ou d'hypoglycémies imprévisibles, fréquentes et sévères, entraînant une altération de la qualité de vie personnelle et socioprofessionnelle des patients (2) et des hospitalisations à répétitions. De plus, le DT1 instable a un impact sur le pronostic vital à court terme et conduit à une accélération de l'apparition des complications chroniques (3). L'ensemble de ces facteurs induit une augmentation des dépenses de santé (4).

La greffe de pancréas entier ou la transplantation d'îlots de Langerhans constituent une alternative thérapeutique chez les patients atteints d'un DT1 instable, permettant d'obtenir une stabilité métabolique (5) et *in fine* une amélioration de la qualité de vie (2).

Des études réalisées par deux équipes Françaises (Réseau GRAGIL et le réseau Lille G4) ont permis la validation et la reproduction des protocoles de greffe d'îlots pancréatiques réalisés aux Etats-Unis. Suite à la circulaire DHOS/OPRC n°449 du 21 décembre 2007, le Ministère de la Santé, de la jeunesse et des sports a validé la réalisation d'une étude médico-économique de la transplantation d'îlots pancréatiques allogéniques par injection intraportale pour le traitement du DT1. L'étude TRIMECO a ainsi obtenu le financement d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) en 2008 pour évaluer l'efficacité de la greffe

d'îlots ainsi que son impact médico-économique du point de vue de l'hôpital et de l'assurance maladie (AM).

Dans ce mémoire, une analyse des données de sécurité (effets indésirables à court et à long terme) chez les patients inclus dans cette étude et ayant bénéficié de ce type de greffe sera réalisée. Dans un premier temps, une présentation des généralités sur le diabète sera faite. Dans un second temps, l'étude TRIMECO sera détaillée pour ensuite analyser les données de sécurité et les présenter sous forme d'article scientifique.

PREMIÈRE PARTIE : LE DIABÈTE DE TYPE 1

I. Introduction et contexte

1. Les différents types de diabète

Le diabète regroupe un ensemble de maladies métaboliques chroniques caractérisées par une hyperglycémie, dont la cause peut être liée à un défaut de sécrétion ou d'action de l'insuline. Au cours de son évolution, le diabète peut engendrer des complications métaboliques et tissulaires spécifiques, touchant essentiellement le système cardio-vasculaire, ophtalmique et rénal (1).

On différencie classiquement deux principaux types de diabète : le diabète de type 1 (DT1) et le diabète de type 2 (DT2).

Le DT1 est le moins fréquent et touche essentiellement les jeunes enfants et adolescents. D'un point de vue physiopathologique, on distingue le DT1 d'origine auto-immune (90 % des cas) du DT1 idiopathique (10 %).

Le DT2 est la présentation clinique la plus fréquente et représente un véritable enjeu de santé publique. Il se caractérise par des anomalies quantitatives et qualitatives de l'insulino-sécrétion associée à un état d'insulino-résistance. Il représente plus de 90 % des diabètes rencontrés dans le monde et survient essentiellement chez l'adulte mais peut apparaître dès l'adolescence (6,7).

A noter que d'autres formes spécifiques de diabète existent comme le diabète gestationnel, les diabètes génétiques (MODY, mitochondriaux), les diabètes secondaires à une endocrinopathie ou une pancréatopathie, les diabètes médicamenteux, etc.

2. Physiopathologie du DT1 d'origine auto-immune

Le DT1 d'origine auto-immune est caractérisé par une destruction lente et progressive des cellules β des îlots de Langerhans. Il survient sur un terrain favorable, caractérisé par une susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux.

Les signes cliniques apparaissent lorsque plus de 80 % des cellules β sont détruites, comme représenté sur la figure 1.

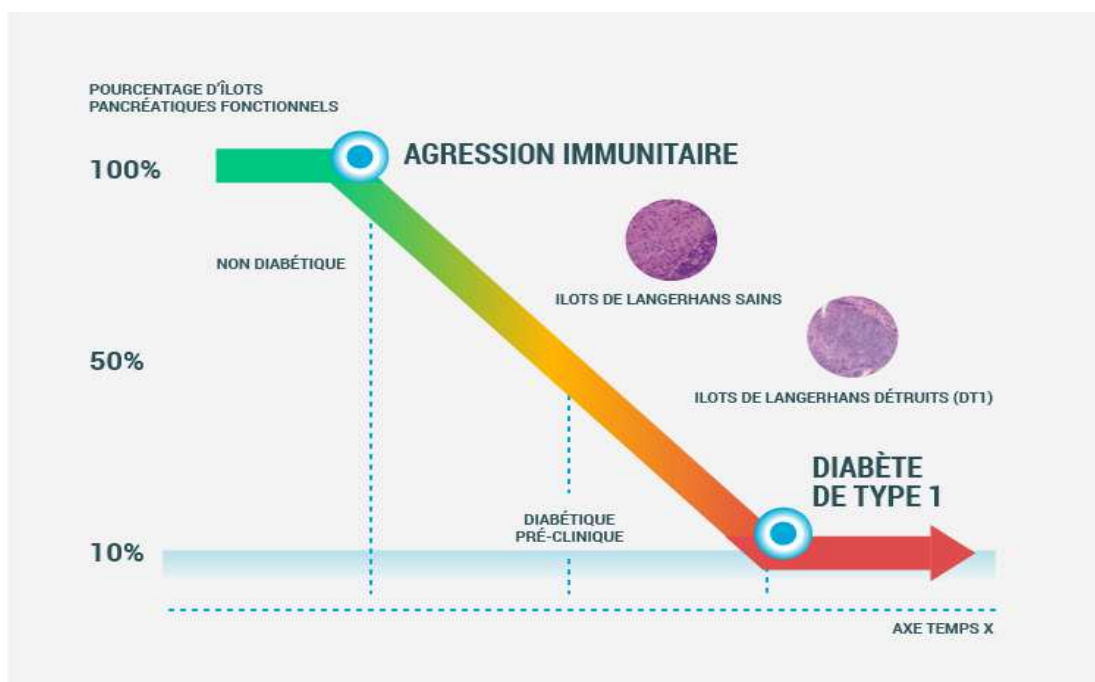


Figure 1 : Histoire naturelle du diabète de type 1

Le processus auto-immun au cours du DT1 est caractérisé par une réaction humorale et cellulaire. La réaction humorale se définit par la production d'anticorps dirigés contre plusieurs autoantigènes dont les principaux sont les anticorps anti GAD (Glutamic Acid Decarboxylase), anti IA-2 (Insulinoma Antigen-2) et anti-insuline (8). L'immunité cellulaire

est de type Th1 et entraîne une infiltration des îlots de Langerhans par des immunocytes, appelé « insulite » (9,10).

La susceptibilité génétique dans la survenue du DT1 est aujourd'hui largement démontrée. Les gènes du système HLA jouent un rôle prépondérant dans le risque de sa survenue. La principale région génomique contrôlant cette prédisposition familiale code pour les gènes du système CMH de classe II (11,12), notamment les molécules HLA DR et HLA DQ (13,14). De nombreux autres gènes ont aussi été identifiés tels que le gène de l'insuline, du CTLA-4, de l'IL2 receptor, etc.

De nombreux arguments impliquent des facteurs environnementaux dans la survenue du DT1 (15,16,17). La concordance imparfaite du DT1 chez les paires de jumeaux (18), l'augmentation de l'incidence du diabète depuis de nombreuses années, la présence d'un gradient Nord-Sud ou encore les infections virales et bactériennes retrouvées chez des modèles animaux sont les plus cités. Les facteurs environnementaux identifiés sont :

- les virus (19,20) : le rubivirus, agent de la rubéole, a été le premier incriminé (21) ;
- le microbiote intestinal (22) : sa composition est différente entre un patient diabétique et non diabétique (23) ;
- les facteurs diététiques : il a été démontré à partir d'études animales et épidémiologiques, que la protéine de lait de vache accélère la survenue du DT1 (24). Le lien entre allaitement et DT1 est controversé (25). D'autres facteurs peuvent être mise en cause, comme un déficit en vitamine D (26,27) ;
- la croissance et la prise de poids : ces deux facteurs entraînent une augmentation de la résistance à l'insuline (28) qui est elle-même un facteur de développement du DT1 (29).

3. Épidémiologie

D'après le septième rapport de la Fédération Internationale du Diabète (FID) publié en 2015 (30), 415 millions de personnes sont atteintes du diabète en 2015. Ce nombre est supposé dépasser 642 millions en 2040. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la prévalence est en augmentation, pour atteindre en 2014 le chiffre de 8,3 % (1). En 2015, près de 5 millions de personnes sont décédées des conséquences du diabète. En 2030, le diabète représentera la septième cause de décès dans le monde.

Le DT1 touche actuellement entre 5 à 10 % de la population diabétique en fonction des études épidémiologiques (30). Un premier pic est observé vers l'âge de 4 à 6 ans, puis un second au moment de la puberté. L'augmentation actuelle est estimée à environ 3 % par an (30). L'Europe présente la prévalence la plus élevée d'enfants atteints du DT1, ainsi qu'une incidence estimée à 21 600 nouveaux cas par an (30).

La carte ci-dessous représente une estimation de l'incidence du DT1 dans le monde en 2015.

Carte 3.9 Estimation du nombre de nouveaux cas de diabète de type 1 (< 15 ans), par 100,000 enfants et par an, 2015

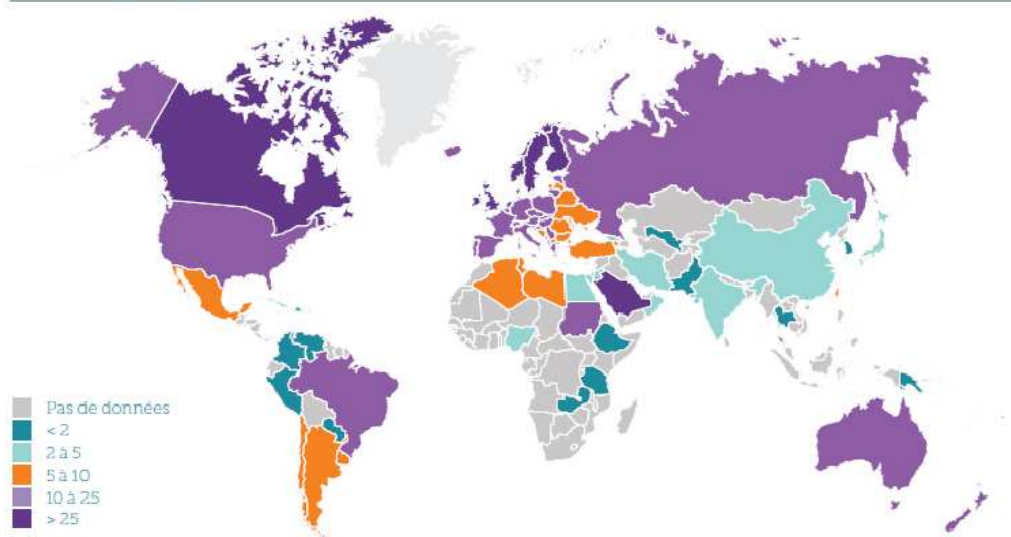


Figure 2 : Estimation du nombre de nouveaux cas de diabète de type 1 pour 100 000 enfants par an en 2015. Tiré du septième rapport de la Fédération Internationale du Diabète de 2015 (30)

Le diabète instable, forme particulière du DT1, concerne une faible proportion de patients atteints de DT1, de 1 à 5 patients pour 1 000 patients diabétiques selon les données actuelles (31,32,33).

4. Diagnostic (recommandations HAS, Ameli /Assurance Maladie) (34,35)

Le diagnostic du diabète est à la fois clinique, se manifestant par un syndrome cardinal (polyurie-polydypsie, amaigrissement, polyphagie) et biologique, grâce à la mesure de la glycémie.

Le diagnostic du diabète est posé lorsque :

- la glycémie, à tout moment de la journée, est supérieure à 2 g/L en présence de symptômes ;
- la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 1,26 g/L, contrôlée à deux reprises, en l'absence de symptôme.

A noter que des examens complémentaires peuvent être réalisés pour typer le diabète (recherche d'auto-anticorps, etc.), définir la prise en charge et enfin rechercher d'éventuelles complications (électrocardiogramme, etc.).

5. Les Complications

Les complications du DT1 sont de deux ordres : les complications métaboliques aiguës, recouvrant le coma hypoglycémique et l'acidocétose diabétique, et les complications dégénératives chroniques.

5.1 Les complications métaboliques aiguës

- **L'hypoglycémie** : les hypoglycémies sont fréquentes et peuvent être en lien avec un traitement hypoglycémiant (insuline et traitement insulino-sécrétagogue) ou une activité

physique inhabituelle. Les hypoglycémies mineures ne nécessitent pas l'intervention d'une tierce-personne pour la prise en charge, alors que les hypoglycémies dites majeures nécessitent l'intervention d'une tierce-personne. La forme la plus grave de l'hypoglycémie peut conduire au coma. Les adultes ayant un DT1 présentent en moyenne deux épisodes d'hypoglycémies mineures par semaine (36,37). D'après l'étude du Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (38), un épisode d'hypoglycémie sévère est observé en moyenne tous les 14 mois, ce risque est multiplié par 3 chez les patients bénéficiant d'une insulinothérapie intensive par rapport aux patients traités conventionnellement. Les conséquences des hypoglycémies sont multiples sur la qualité de vie, les performances au travail, l'humeur et les émotions (39,40). Elle est la cause de décès pour 2 à 4 % des patients DT1 (41).

- **L'acidocétose diabétique** : elle survient en cas de déficit relatif ou absolu en insuline, secondaire à une accumulation de corps cétoniques. Elle peut être révélatrice de la pathologie, survenir en cas de rupture thérapeutique ou bien lorsque les doses d'insuline administrées ne sont plus suffisantes (42,43). C'est l'urgence hyperglycémique la plus grave, pouvant aboutir à un coma. En France, la fréquence de l'acidocétose diabétique varie de 11 à 67 % selon les données de EURODIAB (44). Sa mortalité est inférieure à 5 % (45).

5.2 Les complications dégénératives chroniques

Ces complications sont liées à une hyperglycémie chronique, conduisant à des dommages vasculaires. Elles apparaissent 10 à 20 ans après le début du diabète. Elles sont divisées en microangiopathies et macroangiopathies.

5.2.1 Les complications microangiopathiques

Elles regroupent les rétinopathies, les néphropathies et les neuropathies diabétiques.

- **La rétinopathie diabétique** : elle est liée à une fragilisation des capillaires de la rétine marquée par des phénomènes d'occlusion vasculaire. Son évolution est lente et progressive, à l'origine d'une baisse de l'acuité visuelle. L'Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques (AFEDIAM) a proposé une classification en fonction de l'atteinte et de la réversibilité de la rétinopathie diabétique. La prévalence de la rétinopathie diabétique chez le sujet DT1 varie de 27 à 78 %, pour les patients ayant un diabète de plus de 15 ans, en fonction des études (46,47) ; 40 % d'entre elles sont des rétinopathies diabétiques proliférantes, qui est la forme clinique la plus grave conduisant à une cécité (48). Elle est ainsi la première cause de cécité acquise de l'adulte avant l'âge de 50 ans. Le risque de survenue de rétinopathie diabétique est corrélé à la durée du diabète et à un mauvais contrôle glycémique comme le montre l'étude DCCT (49). Une insulinothérapie intensive a permis de diminuer de 76 % le risque de rétinopathie diabétique.

- **La néphropathie diabétique** : elle est définie par la mise en évidence d'une dysfonction rénale caractérisée par la présence d'une protéinurie supérieure ou égale à 300 mg/jour. Les deux principaux facteurs de risque sont l'hypertension artérielle et l'hyperglycémie (50). Un pic est observé entre la 10^{ème} et la 25^{ème} année de diabète. Selon le registre REIN 2014 (51), il existe un gradient Est-Ouest de l'incidence de la néphropathie diabétique. Près de 30 % des patients diabétiques sont touchés et peut entraîner de 10 à 20 % de décès (52). Chez les patients atteints de DT1 présentant une fonction rénale altérée, la double greffe rein-pancréas ou rein-îlots de Langerhans présente un bénéfice sur l'évolution de la néphropathie diabétique. Elle permet de protéger le rein du développement d'une glomérulonéphrite (53). De plus, la stabilisation de la glycémie suite à la greffe de pancréas ou d'îlots de Langerhans permet une augmentation du taux de survie du greffon rénal, 79,5 % à 5 ans pour une greffe de rein seule *versus* 83,3 % pour une greffe combinée pancréas-rein (54).

- **La neuropathie diabétique** : le diabète est la première cause de neuropathie dans le monde. On distingue trois types de neuropathies : les polyneuropathies diabétiques, les mononeuropathies et enfin les neuropathies végétatives. L'atteinte la plus courante concerne les nerfs du pied, aboutissant à un mal perforant plantaire, dû à une hypoesthésie. D'autres nerfs peuvent être touchés, conduisant à des manifestations cardio-vasculaires, digestives, uro-génitales. Elle semble toucher environ 20 % des patients DT1 selon les études DCCT et EURODIAB. La prévalence de la neuropathie diabétique varie selon la sévérité et la durée de l'hyperglycémie. Ainsi, une insulinothérapie intensive diminue le risque de neuropathie clinique de 60 % (55).

5.2.2 Les complications macroangiopathiques

Les complications macroangiopathiques constituent la première cause de mortalité des patients diabétiques. Elles sont liées à la combinaison de deux processus : l'athérosclérose et l'athérosclérose au niveau des gros vaisseaux du territoire coronaire, cérébral et périphérique. Le contrôle glycémique est un facteur important pour limiter ces complications cardio-vasculaires. L'étude DCCT a montré que les patients du groupe « contrôle glycémique intensif » ont un risque de premier infarctus du myocarde non fatal, d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de décéder, moins important que le groupe « traitement conventionnel » (56). Différentes complications peuvent être retrouvées en fonction du territoire atteint :

- **Atteinte des artères coronaires**, se manifestant par une angine de poitrine, un infarctus du myocarde ou une ischémie myocardique silencieuse. La symptomatologie n'est pas systématique : 30 % des cas sont indolores et si elle existe, elle peut être atypique (digestif, maxillaire). La mortalité par atteinte coronaire est multipliée par 3,5 chez la femme diabétique et 2,06 chez l'homme diabétique (57).

- **Atteinte des artères du tronc supra-aortique**, se manifestant par des AVC, le plus souvent ischémique. Près de 20 % des patients diabétiques meurent des suites de cette complication. Le diabète multiplie par 2 à 3 le risque de survenue d'AVC (58). Chez les patients de moins de 60 ans, le risque relatif d'AVC chez les patients diabétiques par rapport aux personnes non diabétiques est deux fois plus élevé que chez les sujets diabétiques de plus de 70 ans (58).

- **Atteinte des membres inférieurs**, se manifestant par une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, souvent asymptomatique. Moins de 50 % des patients diabétiques ont une claudication intermittente, en lien avec une neuropathie diabétique.

6. Les traitements

6.1 L'insulinothérapie

Actuellement, l'insulinothérapie est le traitement de référence du DT1. Il existe différents types de préparation d'insuline en fonction de leur durée d'action (les analogues d'insuline ultra rapides et lents, les insulines d'action rapide, intermédiaire et lente). Initialement concentrées à 100 UI/mL, de nouvelles insulines sont commercialisées depuis 2016 avec des concentrations plus élevées, comme l'insuline glargine Toujeo® (insuline d'action longue) dosée à 300 UI/mL, ainsi que l'insuline lispro Humalog® (insuline d'action rapide) dosée à 200 UI/mL.

Pour la plupart des patients, un schéma comprenant des injections pluriquotidiennes d'insuline est proposé, dont le plus fréquent est le schéma de type basal-bolus. Ce schéma d'administration permet de respecter au mieux le cycle physiologique de sécrétion de l'insuline et de réduire les hypoglycémies (59) mais nécessite une bonne observance par les patients.

Différents systèmes d'administration d'insuline peuvent être utilisés (pompes, seringues, stylos jetables ou réutilisables et flacons). Les pompes externes ou implantables permettent une administration en continue de l'insuline d'action rapide par voie sous cutanée.

Bien que l'insuline existe depuis de nombreuses années, des essais cliniques sont en cours afin de développer de nouvelles formes, à savoir l'insuline inhalée ou orale. L'insuline inhalée Exubera[®] et Afrezza[®] ont toutes les deux été retirées du marché en raison de ventes trop faibles, d'un dispositif trop volumineux et de suspicions de développement de cancer pour l'insuline Exubera[®]. Des formes d'analogues d'insuline orale sont actuellement en phase clinique I et II (5 études en cours sur Clinical Trials). La difficulté de cette voie d'administration étant de parvenir à formuler une insuline capable de résister à la dégradation par le système digestif.

Tous ces différents dosages et présentations d'insuline, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique satisfaisant, notamment pour les patients présentant un diabète instable. Ainsi, d'autres alternatives thérapeutiques se sont donc développées.

6.2 La greffe de pancréas

En 1966 a eu lieu la première greffe de pancréas chez l'homme. Il existe différents types de greffes de pancréas, soit isolée, soit après une greffe de rein ou combinée à une greffe de rein. En 2014, la survie à cinq ans était de 70 % en cas de greffe rein-pancréas et de 55 % en cas de greffe de pancréas isolée (54). Cette stratégie thérapeutique est proposée aux patients atteints de DT1 instable ou aux patients diabétique de type 1 greffés rénaux (60,61). Ce geste chirurgical n'est pas dénué de risque, une mortalité élevée y est associée (62,63). De plus, le traitement immunosuppresseur instauré au long cours présente un risque de complications non négligeable (64). Le taux d'insulino-indépendance pour les patients greffés pancréas après rein est de 85 % à un an et de 66 % à 5 ans (65).

6.3 La transplantation d'îlots de Langerhans

Contrairement à la greffe de pancréas, la greffe d'îlots de Langerhans permet de ne transplanter que le tissu déficient. Pour pouvoir être réalisée, il est nécessaire de disposer d'un nombre suffisant d'îlots, la plupart des patients ayant besoin de deux à trois greffes pour obtenir une insulino-indépendance. Depuis 2000, Shapiro et al. (Edmonton-Canada) rapportent une avancée majeure à partir d'une série de sept patients tous devenus insulino-indépendants à un an post greffe d'îlots (66). La mise en place du Protocole Edmonton en 2000 a permis un réel essor de la greffe d'îlots. Les résultats du « Collaborative Islet Transplant Registry » (CITR), basés sur 677 greffes d'îlots réalisées entre 1999 à 2010, ont montré que le taux d'insulino-indépendance à 3 ans est passé de 27 % (1999-2002, n = 214), à 37 % (2003-2006, n = 255), puis à 44 % (2007-2010, n = 208; $p < 0.05$) (67). Une étude plus récente (5) incluant 44 patients, révèle que 31 % des patients du groupe « greffe d'îlots après greffe de rein » sont insulino-indépendants cinq ans après la greffe *versus* 14 % pour le groupe « greffe d'îlots seuls ». De plus, la greffe d'îlots de Langerhans permet une amélioration de la qualité de vie et retarde l'apparition des complications du diabète.

Le risque chirurgical de la greffe d'îlots est beaucoup plus faible que la greffe de pancréas (68,69). La morbi-mortalité est de 3 % à cinq ans. Cette thérapie reste néanmoins limitée par des problèmes de disponibilité des organes (deux à trois pancréas sont nécessaires par patient), la nécessité de réaliser deux à trois greffes par patient, la difficulté d'isolement et de préservation des îlots (70). De plus, la mise en place d'un traitement immunosuppresseur lourd, nécessaire pour limiter le rejet de greffe, est à l'origine d'effets indésirables au long cours. Enfin, le risque de perte du greffon est important, en lien avec une hypoxie et une inflammation post-greffe. Ce geste est donc limité aux patients diabétiques ayant déjà un traitement immunosuppresseur dans le cadre d'une greffe rénale (équilibrer le diabète chez un

patient greffé rénal permet de préserver le greffon rénal (71)) ou aux patients ayant un diabète instable.

6.4 Les autres stratégies thérapeutiques

Des études portant sur l'utilisation d'îlots porcins, de cellules souches embryonnaires et de cellules souches pluripotentes induites sont actuellement en phase clinique, pour faire face aux limites de la greffe de pancréas et d'îlots de Langerhans.

Les îlots porcins (xénogreffe) permettent d'avoir une source continue d'îlots. Cependant le risque de transmission de zoonose et de virose est possible et la sécrétion d'insuline par les îlots porcins est deux à trois fois moins importante que ceux des îlots humains (72).

Les études portant sur les cellules souches embryonnaires rapportent plusieurs limites à leur utilisation, comme une faible sécrétion d'insuline, des problèmes éthiques ou encore l'apparition de tératomes suite à la transplantation de cellules non différenciées. L'utilisation des cellules souches pluripotentes induites (72) n'est pas non plus sans risque car il a pu être mis en évidence au cours de leur utilisation un risque cancérigène (formation de tératome) par un mécanisme de mutagenèse acquise (73), cependant il n'existe pas de problème éthique.

Enfin, différentes études sont répertoriées dans Clinical Trials utilisant des cellules souches mésenchymateuses ou hématopoïétiques, prélevées à partir de la moelle osseuse ou du cordon ombilical, d'origine autologue ou allogénique.

II. Présentation de l'essai TRIMECO

1. Présentation de l'étude

L'étude multicentrique TRIMECO ou « Essai contrôlé randomisé comparant l'efficacité métabolique de la transplantation d'îlots pancréatiques allogéniques à l'insulinothérapie intensive pour le traitement du diabète de type 1 » a obtenu les financements d'un PHRC en 2008.

Il s'agit d'un essai thérapeutique de phase III en groupes parallèles, prospectif, multicentrique, contrôlé, randomisé, en ouvert. Neufs centres ayant l'expérience de la greffe d'îlots de Langerhans font partis de cette étude dont le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble qui en est le promoteur. L'investigateur principal est le Professeur Pierre-Yves Benhamou, responsable de la clinique de diabétologie du CHU de Grenoble.

2. Organisation de l'étude

Il est prévu d'inclure 40 patients, voire 50 au maximum pour pallier aux éventuels retraits de consentement. Le schéma de l'étude est présenté en annexe 1.

Après la signature par le patient de son consentement, le Comité de Sélection et de Validation valide ou non son inclusion dans l'étude après analyse de son dossier clinique. Le patient inclus sera randomisé, soit dans le bras « inscription immédiate sur la liste d'attente de greffe », les injections d'îlots étant alors programmées dans les trois mois, soit dans le bras « inscription différée sur la liste d'attente de greffe », l'inscription se faisant alors six mois après la randomisation. Les patients randomisés dans ce dernier bras, reçoivent un traitement insulinique dans l'attente de la greffe. Pour chacun des deux bras, deux populations de patients peuvent être incluses : les patients diabétiques transplantés rénaux avant la greffe d'îlots (IAK) et les patients recevant une greffe d'îlots seule (ITA).

Pendant l'attente de la greffe, des visites trimestrielles sont prévues pour les deux bras de randomisation, « greffe immédiate » et « greffe retardée ». Une fois greffé, le patient reçoit un protocole thérapeutique composé d'immunosuppresseurs pour éviter le rejet de greffe (annexe 2 et détaillé dans la partie 4.2). Un suivi clinique et biologique mensuel est réalisé pour chaque patient jusqu'à un an post première greffe.

3. Objectifs de l'étude

L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de la greffe en comparant, du point de vue métabolique à l'aide du β score dont la méthode d'analyse est fournie en annexe 3, les patients du groupe « greffe immédiate » 6 mois après la première greffe et les patients du groupe « greffe différée » 6 mois après l'inclusion.

Les objectifs secondaires comprennent l'évaluation d'un point de vue métabolique de l'efficacité de la greffe d'îlots 12 mois après la première injection, de la qualité de vie des patients à 6 et 12 mois post-greffe à l'aide de questionnaires validés ainsi que l'évaluation des effets indésirables survenus à 6 et 12 mois post greffe. L'ensemble des données recueillies permet de réaliser une évaluation médico-économique à 6 et 12 mois.

4. Traitements à l'étude

4.1 Préparation d'îlots de Langerhans humains purifiés : produit expérimental

Les îlots de Langerhans sont des produits de thérapie cellulaire, issus de pancréas de patient en état de mort cérébrale (don allogénique) répondant à des critères spécifiques définis par l'Agence de Biomédecine en France et de Swisstransplant en Suisse. Différentes sérologies virales (VIH, Hépatite B, etc.) sont réalisées chez le donneur. Le procédé de préparation des îlots de Langerhans découle de la méthode publiée en 1988 par Ricordi et al.

(74) avec une adaptation pour chaque centre. Elle repose sur une digestion enzymatique automatisée de la glande pancréatique par une collagénase pour libérer les îlots, suivi d'une purification. Des contrôles de qualité et de fonctionnalité sont réalisés sur les préparations avant la greffe. Le seuil requis pour une greffe est au minimum de 250 000 îlots-équivalents (IEQ) ou 3500 IEQ/kg, avec une pureté minimale de 30 %. Le patient bénéficiera d'une ou de deux injections d'îlots itératives dans les trois mois suivant l'injection initiale jusqu'à obtention du seuil requis de 11 000 îlots/kg. La préparation est conditionnée en poche dont le volume est compris entre 150 et 300 mL. La greffe est réalisée au niveau du site hépatique. La veine porte sera cathétérisée par voie radiologique dans la plupart des centres greffeurs ou chirurgicale, et l'infusion des îlots se fait sur une durée de 15 à 30 minutes avec monitoring de la pression portale.

4.2 Traitements médicamenteux concomitants

En parallèle de la greffe, un protocole thérapeutique d'induction et de maintenance est mis en place en fonction de la population (ITA ou IAK) et du nombre de greffes d'îlots réalisés. Quatre protocoles existent, avec peu de variantes entre chaque. Différentes classes thérapeutiques sont présentes : immunosuppresseur, anti-inflammatoire, antibiotique, antiviral, anticoagulant et insuline. Un exemple de protocole thérapeutique est fourni en annexe 2 pour le cas d'un patient recevant une première greffe d'îlots de Langerhans seule. Un protocole spécifique existe en cas d'intolérance médicamenteuse, allergie à la thymoglobuline et présence de diarrhées sous Cellcept®. A noter que lors de la seconde et troisième greffe, l'induction de la greffe est réalisée en utilisant le Simulect® et non les Thymoglobulines® (immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humain : ATG).

5. évaluation et analyse des données de sécurité dans l'essai TRIMECO

5.1 Matériels et méthodes

5.1.1 Réglementation en lien avec la vigilance des Essais Cliniques (75)

Un évènement indésirable (EvI) est défini comme toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Tout évènement indésirable mettant en jeu le pronostic vital, entraînant le décès du patient, une invalidité ou une incapacité, induisant une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation ou donnant lieu à une anomalie congénitale est considéré comme un évènement indésirable grave (EvIG).

Tout évènement indésirable grave (lié ou non aux îlots de Langerhans) qui survient entre la date d'inclusion du patient et jusqu'à la fin de sa période de suivi, de 12 mois après la première greffe d'îlots, doit être notifié par l'investigateur, sans retard et au plus tard dans les 24 heures après en avoir eu connaissance. Cette déclaration s'effectue via un formulaire de déclaration spécifique à l'essai TRIMECO (formulaire fourni en annexe 4) à la Vigilance des essais cliniques du promoteur c'est à dire le CHU de Grenoble. Chaque déclaration est analysée par un pharmacien responsable de Vigilance des essais cliniques et enregistrée dans une base de Vigilance des essais cliniques (Safety-Easy) dans le module de biovigilance. Chaque évènement est codé en utilisant le codage MedDRA 19.0 ou Medical Dictionary for Regulatory Activities, permettant une classification par SOC (System Organ Class, niveau hiérarchique le plus haut pour la classification des EvI). Un suivi est réalisé jusqu'à la résolution ou l'issue fatale de chaque EvI à l'aide de queries (questions envoyées à l'investigateur pour obtenir les données manquantes) envoyée à l'investigateur.

L'investigateur et le promoteur doivent, pour chaque évènement indésirable déclaré, se prononcer sur le lien de causalité entre cet évènement et le traitement expérimental (îlots de Langerhans), il s'agit de la détermination de l'imputabilité. Pour cela, il est nécessaire de se baser sur des facteurs chronologiques, sémiologiques et bibliographiques si nécessaire. Deux niveaux d'imputabilité sont définis : lié ou non lié aux îlots de Langerhans. Le critère de gravité de l'évènement doit être défini par l'investigateur. Le promoteur peut revoir ce critère de gravité en se basant sur l'IME liste (ensemble des évènements indésirables qui doivent obligatoirement être déclarés comme évènement indésirable grave :

<http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/textforIME.asp>).

Le promoteur doit aussi se prononcer sur le caractère attendu ou inattendu de l'évènement indésirable, en se référant aux documents de référence de l'essai : le protocole de l'essai clinique TRIMECO version 2.12 du 04/03/2014, la brochure investigateur « îlots de Langerhans » (version 10.0 du 7/04/2016) et les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des traitements concomitants en vigueur.

Lorsqu'un évènement indésirable est lié aux îlots de Langerhans, on parle alors d'effet indésirable grave (EIG). Dans le cas où un effet indésirable grave est inattendu (même en cas de suspicion), il est qualifié de Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) et doit être transmis à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM), au Comité de Protection des Personnes (CPP) et aux investigateurs, dans les 7 jours pour les effets indésirables graves inattendus fatals ou menaçants le pronostic vital et dans les 15 jours pour tous les autres effets indésirables graves inattendus. Dans les deux cas, des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours après la déclaration initiale. La déclaration se fait par voie électronique en y joignant la fiche CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences, fiche réglementaire éditée via la base Safety-Easy). La transmission des SUSAR à l'Agence

Européenne du Médicament (EMA) n'est pas obligatoire, du fait que les préparations d'îlots de Langerhans ont un statut de préparation de thérapie cellulaire et non de médicament de thérapie cellulaire. L'organisation de la déclaration des effets et événements survenus dans l'essai TRIMECO est présentée figure 3.

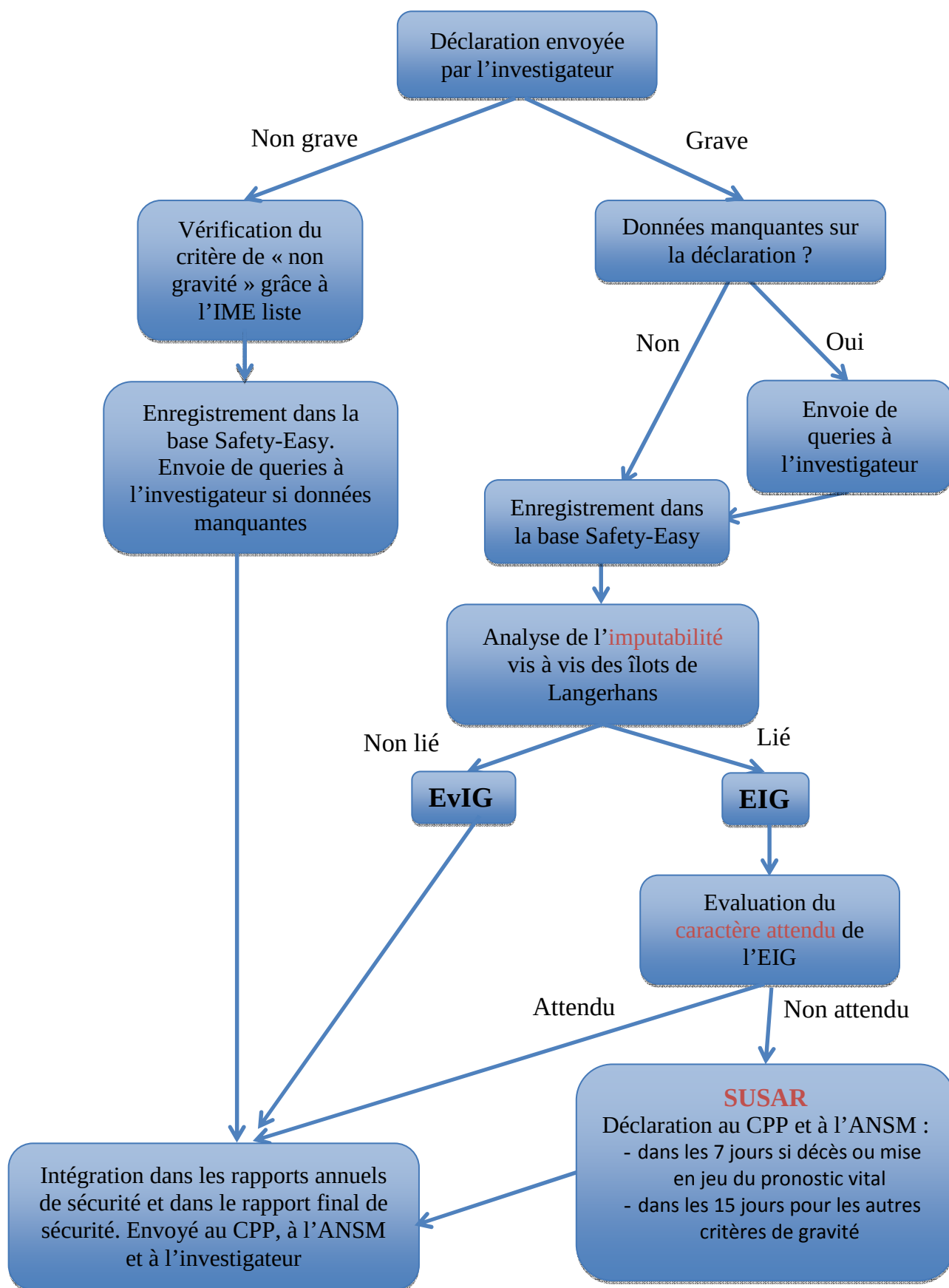


Figure 3 : Processus de déclaration des effets et évènements indésirables dans l'essai TRIMECO

Le promoteur a d'autres obligations en termes de vigilance. Un rapport annuel de sécurité doit être rédigé à chaque date anniversaire d'autorisation de l'essai, soit le 19 février 2010. Ce rapport comprend la liste de toutes les suspicions d'effets et événements indésirables graves attendus et inattendus ainsi qu'une analyse de la sécurité des patients se prêtant à la recherche. Ce rapport est envoyé aux autorités compétentes (ANSM) et au CPP dans les 60 jours suivants la date anniversaire de l'autorisation de l'essai. Lorsque l'étude est clôturée, le promoteur dispose d'un an pour établir un rapport final de sécurité. Pour cela, une réconciliation de la base de vigilance Safety-Easy et de l'eCRF doit être réalisée.

En cas de survenue de fait nouveau de sécurité ou d'alerte de sécurité, le promoteur doit en informer les investigateurs, l'ANSM et le CPP. Au cours de l'étude, trois alertes de sécurité ont été diffusées. L'une portant sur le rappel du risque tératogène d'un des traitements immunosuppresseurs de l'étude, le mycophénolate mofétil (76), une autre sur le risque de transmission de virus de la famille des *Herpesviridae* lors de greffe de tissus composites ou d'administration de préparations cellulaires à caractère non vital (77). La troisième alerte faisait suite à un rappel de lot par le laboratoire LFB de flacons d'albumine utilisés pour la préparation des poches d'îlots de Langerhans, suite à un cas probable de maladie de Creutzfeld-Jakob chez un donneur.

5.1.2 Spécificité de l'Essai TRIMECO

Les traitements médicamenteux concomitants à la greffe d'îlots de Langerhans comprennent : mycophénolate mofétil (Cellcept[®]), tacrolimus (Prograf[®]), immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humain (Thymoglobulines[®]), basiliximab (Simulect[®]), valganciclovir (Rovalcyte[®]), sulfaméthoxazole-triméthoprime (Bactrim[®]), etanercept (Enbrel[®]), pentoxifylline (ex Torental[®]), Ceftriaxone (Rocéphine[®]), héparine et insuline. Les événements indésirables graves liés à ces traitements sont déclarés au Centre

Régional de Pharmacovigilance dépendant du département de rattachement de survenue de l'EvIG. En parallèle, un enregistrement dans la base de vigilance Safety-Easy est réalisé ainsi qu'une intégration et une analyse dans chaque rapport annuel de sécurité de l'étude.

5.1.3 Effets et évènements indésirables attendus

Dans le cadre de l'essai TRIMECO, différents effets et évènements indésirables sont attendus, en lien avec :

- la procédure de greffe d'îlots de Langerhans (68) : risque d'hémorragie (hémopéritoine, hématome péri-hépatique ou hémorragie au point de ponction qui peut, dans certains cas, nécessiter une transfusion sanguine), thrombose de la veine porte, élévation transitoire des transaminases, infections liées à la procédure d'infusion des îlots de Langerhans. Des lésions du foie, de la vésicule biliaire ou des vaisseaux sanguins intra-abdominaux pouvant nécessiter une intervention chirurgicale et plus rarement, une stéatose hépatique peuvent être observés ;

- les îlots de Langerhans : risque d'infection suite à une contamination lors de la préparation des poches d'îlots (78), rejet de greffe aigu ;

- les traitements du protocole thérapeutique (etanercept, ATG, basiliximab, pentoxifylline, mycophénolate mofétil, tacrolimus, valganciclovir, sulfamethoxazole-triméthoprim, ceftriaxone, héparine et insuline) : risque de toxicité hématologiques tels qu'anémie, leucopénie (avec risque infectieux), toxicité digestive (aphtose, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) et une toxicité rénale. Les médicaments immunosuppresseurs au long cours peuvent également être susceptibles d'augmenter le risque d'infections sévères ainsi que des cancers secondaires, notamment cutané ou syndrome lymphoprolifératif (79) ;

- bien que les patients bénéficient de doses d'insuline dégressives, on peut s'attendre à avoir des effets indésirables liés à leur injection tels que des hypoglycémies, des réactions au point d'injection et des réactions d'hypersensibilité locale.

5.2 Analyse des données de sécurité pour l'essai TRIMECO

Cinquante patients ont été inclus dans l'étude TRIMECO. L'analyse des données de sécurité a été réalisée sur 46 patients pour lesquels le critère de jugement principal était disponible (évaluation du β score 6 mois après la première greffe d'îlots). Une première analyse a porté sur les événements indésirables survenus et notifiés dans les 12 mois suivant la première greffe d'îlots. Puis une analyse de l'ensemble des déclarations notifiées entre le 25 avril 2010 (date de première inclusion) et le 31 mai 2016, a permis une analyse élargie des événements indésirables de l'essai TRIMECO.

DEUXIÈME PARTIE : PRÉSENTATION DE L'ARTICLE

Evaluation of the safety of allogenic islet transplantation in patients with type 1 brittle diabetes

Abstract

Background: The islet transplantation (IT) showed a significant improvement in the last years for restoring normoglycemia in patient with type 1 diabetes (DT1). Islet transplantation can be proposed for patients with type 1 brittle diabetes, presenting a variability of blood glucose level, despite an intensive insulin therapy and in uremic patients. However, the islet transplantation can induce SAEs related to procedural injection or immunosuppressive (IS) therapy. This present article aims to analyze the safety data of a phase III study concerning the islet transplantation in DT1 patients.

Methods: All SAEs notified between April 25th 2010 and May 31st 2016 have been recorded in the Safety-Easy database and coded with MedDRA dictionary, classified by the System Organ Class (SOC). All SAEs occurred in the twelve months after the first islet transplantation were primary analyzed and then, a global analyze including all SAEs occurred between April 25th 2010 to May 31st 2016 was performed.

Results: Forty-four patients were included and 45 received IT. 112 IT were performed, within 108 in the first year post first IT. About 72% of patients experienced at least one SAE. No link between number of IT and occurrence of SAEs was highlighted. In the 12 months post first IT, islet cell related SAEs represented 11.9% of SAEs, 14.2% were probably related to the injection procedure and 50.7% were possibly related to the IS therapy. The islet cell were responsible of occurrence of one case of neuritis insulin, one atrial fibrillation, one recurrent tachycardia and 5 acute graft rejection or loss of function of islet cells with a median delay of

92 days after IT. Procedure related SAEs included mainly one portal vein thrombosis and four bleeding. IS therapy induced mainly blood disorders 30.9%, gastro-intestinal disorders 19.1 % and infections 22.1%. No death attributed to IT was notified. Two patients presented a cytomegalovirus infection and one, a squamous cell carcinoma (four years after first IT).

Conclusion: The islet transplantation is a safe procedure and the safety data are conformed to the literature. The most important SAEs are due to IS therapy, alternatives must be research to reduce the use of immunosuppression.

Keywords: Islet transplantation, type 1 diabetes, safety, SAEs, intraportal infusion.

1. Introduction

Type 1 diabetes mellitus is an auto-immune disease that results from destruction of the pancreatic β cell. It represents approximately 10% of all cases of diabetes. For most patients, multiple daily injections of insulin or continuous insulin pump are sufficient to maintain glycemic control. An uncommon sub-group of type 1 diabetes patients called “brittle diabetes”, is characterized by a severe instability of blood glucose level with frequent and unpredictable episodes of hypoglycemia and ketoacidosis with repeated hospitalization (80), despite an intensive insulin therapy. Quality of life is compromised due to frequent acute complication and worsening of chronic complication (2,81). Over the last decades, β cell therapy replacement including allogenic islet transplantation have presented promising effects (82). This therapy can reduce the variability of blood glucose level, the risk of severe hypoglycemia, improve the quality of life and delay the progression of diabetes complications in unstable type 1 diabetic patient and in diabetic patient after kidney transplantation (2,5,83,84). After the islet transplantation, the CITR showed an overall insulin independence of 66% to one year and 44% to five years (85).

The pancreas transplantation can be another therapy, but it's associated with higher procedure morbidity and mortality with many complications, including hemorrhage, thrombosis (5% to 27% according to study (63,86,87). Pancreas graft survival at 5 years is about 70.3% after simultaneous pancreas and kidney transplant (54,65). In contrast, islet transplantation seems to be a safe procedure (88). According to the 8th CITR report, the procedure related complication is about 20 fold lower morbidity risk than pancreatic transplant (89). The SAEs of islet transplantation are mostly related to the infusion procedure and immunosuppressive (IS) therapy. The two most infusion procedure complication are portal vein thrombosis and haemorrhagia (90). The islet transplantation achieved a lifelong immunosuppression therapy, to prevent transplantation rejection, which can induce SAEs (mainly infection, hematologic and

digestive complications) in the first months and increase the risk of secondary cancer or chronic infection after many years of treatment. Other adverse event can be related to the anti-inflammatory or anti-infectious drugs and insulin.

This present article aims at reporting safety data of a phase III study, entitled « Trial Comparing Metabolic Efficiency of Islet transplantation to Intensive Insulin Therapy for Type 1 Diabetes's Treatment: TRIMECO », sponsored by the Grenoble University Hospital.

2. Material and methods

The protocol and consent forms were approved by the French National Agency of Medicines and Health Products Safety (ANSM) and the local Ethics Committee. Written consent forms were obtained from every patient.

2.1 Study design

This was an open-label phase III, prospective, randomized and multicenter trial involving nine centers in France.

Fifty patients were included in this study. They were randomized in two parallel-groups: « immediate registration on infusion list » or « delayed registration on infusion list, 6 months later after the randomization ». During the delayed period, patients will benefit from intensive insulin therapy.

2.2 Patient characteristics

There were two groups of patients: islet after kidney transplantation (IAK) and islet transplantation alone (ITA). The main inclusion criterion were: patient between 18 and 65 years old with brittle type 1 diabetes for more 5 years, basal C-peptide under 0.3 ng/mL, and daily insulin requirement < 0.85 UI/kg/j. For IAK patient: kidney transplantation for at least 6

months, current creatinine clearance greater or equal to 35 mL/min and for ITA patient: hypoglycemia unawareness (< 0.54 mg/L); at least two episodes of severe hypoglycemia events or ketoacidosis per year. The main exclusion criteria, were liver and hemostatic disorders, evolutive proliferative retinopathy and evolutive nephropathy (creatinine > 16 mg/dL), hypertension $>160/100$ mmHg, systemic infection including chronic hepatitis B and C and HIV, presence of anti-HLA antibody directed against the donor, clinical insulin resistance ($BMI > 30$ kg/m² and/or daily insulin requirement > 0.85 UI/kg/day) and positive B or T cells crossmatch.

2.3 Islet manufacture and transplantation

Pancreases were obtained from brain-dead multiorgan donor, using a standardized technique. The donor would meet different selection criteria. Islets were isolated using an automated method as previously described by Ricordi et al. (74), but slightly modified according each centers. Different quality controls were performed during production and on final product. An islet preparation was accepted for transplantation when the number of islet was superior or equal to 3500 IEQ/kg, with viability above to 80% and purity above to 30%. The transfer of the preparation must not exceed 6 hours to optimize islet function. Islets were transplanted through the portal vein, using a transhepatic catheterization procedure, performed surgically or percutaneous under ultrasound guidance. Each patient received up to three islets infusion to obtain 11 000 IEQ/kg. The pancreatic islet cells are considered in France as a cell therapy product and are produced by three Cell Therapy Unit (Grenoble, Geneva and Lille).

2.4 Immunosuppression and other medications

The immunosuppression protocol depending to the group of patient (IAK or ITA) and the number of injection. This protocol included induction therapy with rabbit anti-thymocyte globulin (ATG) for the first islet infusion and basiliximab (Simulect[®]) for the others

infusions. Premedication for ATG administration included administration of methylprednisolone. In addition, an anti-inflammatory treatment with etanercept (Enbrel[®]) and pentoxifylline was prescribed. The maintenance immunosuppression includes mycophenolate mofetil (Cellcept[®]) and tacrolimus (Prograf[®]). The current protocol is still steroid-free to minimize the diabetogenic effect of steroids, except the single dose for premedication. The concomitant treatment includes antibacterial and antiviral prophylaxis, heparin and insulin if necessary.

Heparin is prescribed to prevent the instant-blood-mediated inflammatory reaction.

Anti-infectious prophylaxis, included a third-generation cephalosporin (Ceftriaxone[®]), valganciclovir (Rovalcyte[®]) to prevent cytomegalovirus (CMV) infection and sulfamethoxazole/trimethoprim 400/80 mg (Bactrim[®]) to prevent *Pneumocystis jirovecii* for three months after each infusion.

2.5 Adverse event analysis and collection

Adverse events (AEs) were defined as any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product and no relationship with this treatment is necessarily.

Serious adverse events (SAEs) were defined as any medical occurrence that at any dose results in death, in life threatening, causing hospitalization or prolongation of existing hospitalization, results in persistent or significant disability/incapacity, or in a congenital anomaly.

According to the protocol, the AEs and SAEs were collected each month after the first infusion. The investigator must report to the study sponsor, all SAEs occurred from the date of signature of the patient's informed consent up to their one year of follow-up. The

investigator sent to the Safety Desk all SAEs using the SAEs report form (annex 3). SAEs were analyzed individually and recorded in a safety database (Safety-Easy), coded with MedDRA dictionary (version 19.0), classified by the System Organ Class (SOC). The relationship between the SAEs and the experimental product, allogenic islet, was defined as related or not related. If the SAEs were not related to the experimental product, it was necessary to define the most likely cause of event (study procedure of islet transplantation, immunosuppression (IS) therapy, anti-inflammatory therapy, disease under study or another etiology). The sponsor has to rule on the expectedness of each SAEs using the reference document (Investigational's brochure and Summary of Product characteristics).

All SAEs unexpected with a probable relation with the experimental product (allogenic islet) must be reported as a Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) to ANSM, Ethic committee and the investigator.

All SAE occurred in the twelve months after the first islet transplantation were primary analyzed and then, a global analyze including all SAEs occurred between April 25th 2010 (date of first inclusion) to May 31st 2016 was performed.

2.6 Statistical analysis

Quantitative variables are expressed as median (minimum-maximum). The chi-square test, or if necessary Fischer test, were used for categorical variable. The significance level was set at $p < 0.05$. Statistical analysis was performed using Stata software (StatCorp LP).

3. Results

3.1 Patients characteristics

Fifty patients were included in this study and forty-six were included in the analysis (three patient withdrawn their consent and one patient did not received islet infusion).

Patients characteristic are summarized in the table I.

Table I: Patients characteristic at baseline

	Global population	Immediate islet allo transplantation	Delay islet allo transplantation	p-value
Total (n)	46	25 (54%)	21 (46%)	
Age at first islet infusion (median (minimum- maximum))	50.5	51 (29-62)	50 (36-62)	p = 0.739
Male sex n (%)	19 (41%)	13 (41%)	6 (29%)	p = 0.14
ITA group n (%)	37 (80%)	20 (80%)	17 (81%)	

There were no differences in age and sex in the two group « immediate islet allo transplantation » and « delay islet allo transplantation ». 112 intraportal islet infusions were performed between April 25th 2010 and May 31st 2016 in 45 patients. Three patients received 1 injection, seventeen patients 2 injections (from 2 days to 365 days after first transplantation with a median of 90.5 days) and twenty-five patients 3 injections (from 10 days to 470 days after second transplantation with a median of 85 days). 108 islet infusions were performed within one year after the first infusion. One patient did not received islet transplantation because he was randomized in the « delay islet allo transplantation » and there is no donor HLA compatible since his inscription in the waiting list.

3.2 Safety analysis

The investigator notified 122 declarations (via the SAEs form) from April 25th 2010 to May 31st 2016, corresponding to 181 SAEs recorded in the Safety-Easy database, and 23 AEs without serious criteria.

These 23 AEs corresponded mainly to hypoglycemia, rash, inappropriate dose of drug and gastrointestinal disorders including one buccal ulceration. No specific AEs were pointed out. They were not analyzed after.

First year post islet transplantation analysis

134 SAEs occurred during the twelve months post first transplantation, for 108 injections. About three quarters (74%) of all SAEs notified, happened in the one-year post first islet infusion, with a decline in the following years. The first year post transplantation included the most majority of the re-infusion; about 72% (33/46) of patients experienced at least one SAE, with a significant decrease the next year ($p = 0.018$)

There was no significant difference in age in patient with SAEs and no SAE. The median delay of the occurring of SAEs is 116 days after the first islet transplantation.

There was no significant difference at baseline in the occurrence of SAEs between the IAK and ITK group (table II) and between « immediate islet allo transplantation » and « delay islet allo transplantation ».

Table II: Repartition of SAEs between IAK and ITA group

	IAK	ITA	p-value
Number of patient	9	37	p = 0.41
Number of patient with SAEs	8	25	

The distribution of SAEs for each patient was variable. One patient experienced 16 SAEs by itself and 13 patients experienced no SAEs (figure 4).

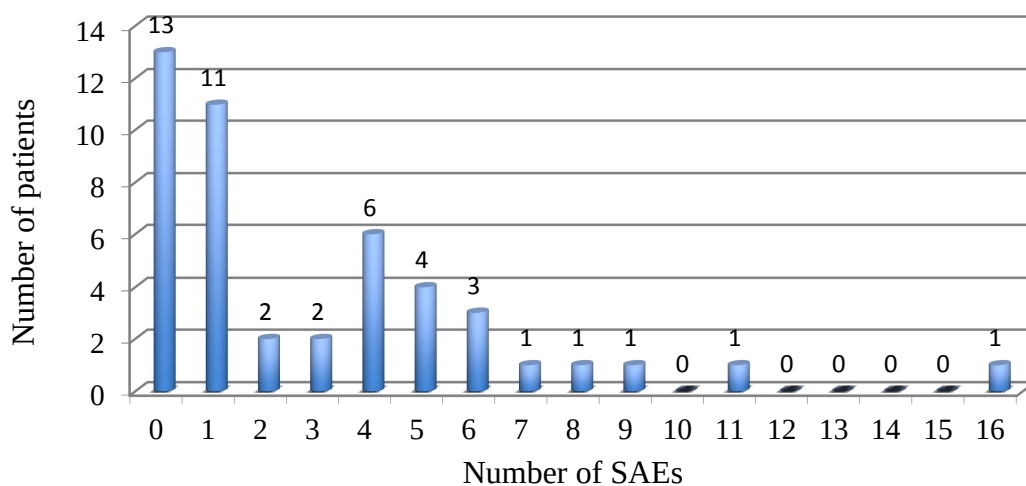


Figure 4: Distribution of number of patients according to the number of SAEs on the first year post islet transplantation

There is no significant increase ($p = 0.189$) in the number of SAEs with the number of injection, described in the table III.

Table III: Repartition of SAEs according to the number of injections

Number of injection	1	2	3	p-value
Number of SAEs	9	54	71	$p = 0.189$
Number of patients	4	20	21	

The causality of SAEs could be various, as described in the table IV.

Table IV: Distribution of SAEs based on the causality and System Organ Class (SOC) in the first year post islet transplantation

Causality of SAEs	Number of SAEs n =134	%
Islet Cell Transplant	16	11.9
Cardiac disorders	2	
Atrial fibrillation *	1	
Tachycardia paroxysmal *	1	
Eye disorders	1	
Vitreous haemorrhage	1	
Gastrointestinal disorders	3	
Acute diarrhea	1	
Diabetic gastroparesis	1	
Vomiting	1	
Immune system disorders	5	
Acute cellular rejection	2	
Humoral rejection	3	
Investigations	1	
Blood insulin C-peptide decreased	1	
Metabolism and nutrition disorders	1	
Increased insulin requirement	1	
Nervous system disorders	3	
Fainting	1	
Insulin neuritis *	1	
Peripheral neuropathy aggravated	1	
Procedural injection	19	14.2
Blood and lymphatic system disorders	2	
Anemia	1	
Thrombopenia	1	
Cardiac disorders	1	
Cardiac arrest	1	
Gastrointestinal disorders	1	
Haemoperitoneum	1	
Hepatobiliary disorders	3	
Cholestasis	1	
Hepatic cytolysis	1	
Thrombosis portal vein	1	
Injury, poisoning and procedural complications	9	
Hepatic hematoma	1	
Injury to hepatic artery	1	
Pneumothorax traumatic	1	
Post procedural bleeding	1	
Post procedural hemorrhage	1	
Postoperative renal failure	1	
Procedural hypotension	1	
Subcutaneous haematoma	1	
Traumatic haemothorax	1	
Vascular disorders	3	
Aneurysm of other specified artery	1	

Hemorrhagic shock	1	
Shock haemorrhagic	1	
Immunosuppression Therapy	54	40.3
Blood and lymphatic system disorders	15	11.2
Agranulocytosis	1	
Anemia	1	
Aregenerative anaemia	1	
Blood disorder	1	
Febrile neutropenia	1	
Leucopenia	7	
Lymphopenia	1	
Neutropenia	2	
Gastrointestinal disorders	13	9.7
Diarrhea	5	
Diarrhea aggravated	1	
Diarrhea recurrent	1	
Emesis	1	
Epigastric pain	1	
Nausea	1	
Persistent vomiting	1	
Vomiting	1	
Vomiting aggravated	1	
General disorders and administration site conditions	4	
Drug intolerance	1	
Influenza like illness	1	
Reduced general condition	1	
Thoracic pain	1	
Infections and infestations	13	9.7
Acute bronchitis	1	
Acute pyelonephritis	1	
CMV infection	1	
Ileal infection	1	
Implant site infection	1	
Left otitis media (acute, non-supp)	1	
Oral candidiasis	1	
Parasitic infection intestinal	1	
Pericarditis acute infective	1	
Septicemia	1	
Staphylococcus aureus septicemia	1	
Whitlow	1	
Zona	1	
Injury, poisoning and procedural complications	1	
Insufficient dosage	1	
Investigations	1	
Creatinine increased	1	
Metabolism and nutrition disorders	1	
Hyperglycemia	1	
Nervous system disorders	1	
Shakiness	1	
Renal and urinary disorders	3	

Acute prerenal failure	2	
Acute renal insufficiency	1	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	
Pneumopathy	2	
Thymoglobuline/Simulect®	14	10.4
Blood and lymphatic system disorders	6	
Febrile neutropenia	1	
Lymphopenia	1	
Neutropenia	4	
Immune system disorders	2	
Cytokine release syndrome	1	
Reaction serum sickness-like	1	
Infections and infestations	2	
Aspergillus fumigatus bronchopulmonary infection	1	
Laryngitis viral	1	
Investigations	1	
Blood creatinine increased	1	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	
Trismus	1	
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	
Drug rash	1	
Rash generalised	1	
Enbrel®	3	2.2
Gastrointestinal disorders	1	
Subocclusive syndrome	1	
Injury, poisoning and procedural complications	1	
Incorrect route of drug administration	1	
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	
Skin desquamation	1	
Heparin	1	0.7
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	
Pruritic rash	1	
Insulin	1	0.7
Nervous system disorders	1	
Hypoglycemic coma	1	
Other etiology	26	19.4
Cardiac disorders	1	
Myocardial ischemia	1	
Gastrointestinal disorders	6	
Abdominal pain aggravated	1	
Diarrhoea	1	
Habit vomiting	1	
Mallory-Weiss syndrome	1	
Persistent vomiting	2	
General disorders and administration site conditions	1	
Hyperthermia	1	
Hepatobiliary disorders	2	
Gallstones	1	
Icterus	1	
Infections and infestations	1	

Acute pyelonephritis	1
Injury, poisoning and procedural complications	2
Fibula fracture	1
Foot injury	1
Investigations	1
Hospitalisation for further diagnosis	1
Metabolism and nutrition disorders	3
Decreased insulin requirement	1
Hypocalcaemia	1
Hypokalaemia	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2
Lumbalgia	1
Spontaneous fracture	1
Nervous system disorders	3
Aphasia	1
Dizzy spells	1
Vagal reaction	1
Psychiatric disorders	1
Acute confusional state	1
Surgical and medical procedures	2
Carpal tunnel decompression	1
Cholecystectomy	1
Vascular disorders	1
Superficial venous thrombosis of arm	1

*The three SAEs with an * and in red color correspond to unexpected SAEs, and were notified as a SUSAR to the Competent Authority and Ethics Committee.*

For information, one patient can present several SAEs included in different SOC because on the SAE form, investigators can declare different SAEs and not always with a real diagnosis.

Sixteen SAEs were related or possibly related to the experimental product (allogenic islet); mainly corresponding to graft rejection or decrease graft function, one case of insulin neuritis, one atrial fibrillation episode and one notification of recurrent tachycardia paroxysmal. The two cardiac SAEs (atrial fibrillation and tachycardia paroxysmal) occurred 1 hour and 71 days respectively after the first islet infusion; with complete resolution.

Concerning the insulin neuritis, the patient presented 22 days after the first islet infusion, severe diarrhea and abdominal pain, then exacerbation of peripheral neuropathic, neuropathic bladder, serious and uncontrollable gastroparesis and ocular hemorrhage. This patient had an

HbA1c at 16.5% before islet transplantation to 6.5% after. All these SAEs are not yet resolved in this patient.

The insulin neuritis, atrial fibrillation and tachycardia paroxysmal were unexpected and required expedited reporting to the Competent Authority (ANSM), Ethics committee and all investigators.

Five acute islet graft rejection were notified (two cellular graft rejection and three humoral graft rejection). The median delay is 92 days (minimum 20 days; maximum 157 days). Four patients presented antibody (anti IA2, anti GAD, anti insulin or anti HLA), excepted for one patient. The etiology was not clearly defined, excepted for one case, the recipient was immunized against an antigen present on the graft. A treatment with steroids was administrated for all patients and the IS therapy was adapted. For one case, a treatment by anti CD20 monoclonal antibody (rituximab) was performed. The details and outcome for each graft rejection is detailed in table V.

Table V: Details and outcome for each islet graft rejection

Case ID	Age	SAE (LLT)	Clinical presentation	Date of start of SAE	Duration of SAE	Delay since last infusion	Treatment	Date of last information	Outcome
201000002	43	Acute cellular rejection	Nausea, vomiting	October 10 th 2010	11 days	35 days after first infusion	Steroid and insulin	January 2015	Resolved; good glycemic control and no administration of insulin
201200028	56	Graft Humoral rejection	No information	August 29 th 2012	No information	20 days after first infusion	Immunoglobulin Anti CD 20 antibody monoclonal	No recent information	No data available
201300009	63	Graft humoral rejection	Inflammatory syndrome	April 1 st 2013	11 days	28 days after first infusion	Steroid, insulin and increase IS therapy	April 2016	Resolved; good glycemic control but antibody involved
201400014	38	Acute cellular rejection	Fever since 24 hours	August 3 rd 2012	22 days	4 months after first infusion	Steroid and increase IS therapy	August 2012	Resolved; increase of C peptide
201400022	48	Graft humoral rejection	Asthenia since 48 hours	December 6 th 2013	213 days	3 months after third infusion	Basiliximab (Simulect [®])	August 2014	Resolved; good glycemic control and no administration of insulin

Regarding procedure-related SAEs, 19 SAEs (14.2%) were related to the islet infusion procedure, and occurred in 11 out of 108 islet infusion (10.2%) in 9 patients, including one hepatic hematoma, one traumatic hemothorax, four post procedural bleeding (with transfusion in three cases and with one case of cardiac arrest resolved), one portal vein thrombosis, one hepatic cytolysis, with complete resolution for most of SAEs. The case of portal vein thrombosis is resolved with sequelae, corresponding to a decrease islet graft function. The median delay was about one day after the islet transplantation. No death related to the islet transplantation procedure occurred. The incidence of the procedure-related SAEs is about 10.2%.

Sixty-eight of 134 SAEs (50.7%) were related to or possibly related to the IS therapy and reported in 23 patients. Most frequently with chronic immunosuppression (mycophenolate mofetil and tacrolimus) for 40.3% of all SAEs and 10.4% of all SAEs for immediate immunosuppression (ATG and basiliximab). Blood disorders 30.9% (anemia, leucopenia, lymphopenia and neutropenia), gastro-intestinal disorders 19.1% (diarrhea, nausea and abdominal pain), and infections 22.1% (pyelonephritis, pulmonary infection, septicemia, viral and bacterial infection, etc) represented the most important SAEs induced by IS therapy. They usually occurred in the first month after the islet transplantation.

One post-transplantation CMV infection was notified, which occurred 140 days after the first islet infusion, when the antiviral therapy was stopped. The patient presented a pulmonary fibrosis as relevant history. This SAE was possibly related to the IS therapy. An antiviral therapy and a reduction of IS therapy was performed, but the patient presented an early relapse after antiviral therapy was stopped. This infection is resolved with sequelae, characterized by a partial graft rejection.

One hypoglycemic coma occurred in the one year after islet transplantation, due to important posology of insulin.

The graphic repartition of SAEs, including all causality, classified by SOC (figure 5) showed that the two most important SAEs observed in the first year were gastrointestinal disorders (18%) with mostly diarrhea and nausea in ten patients and blood and lymphatic disorders (18%) with neutropenia, anemia and lymphopenia in thirteen patient and then, infections and infestations (12%) with pyelonephritis and pulmonary infection. The frequencies of the other SAEs were less significant. Only two patients presented a renal insufficiency.

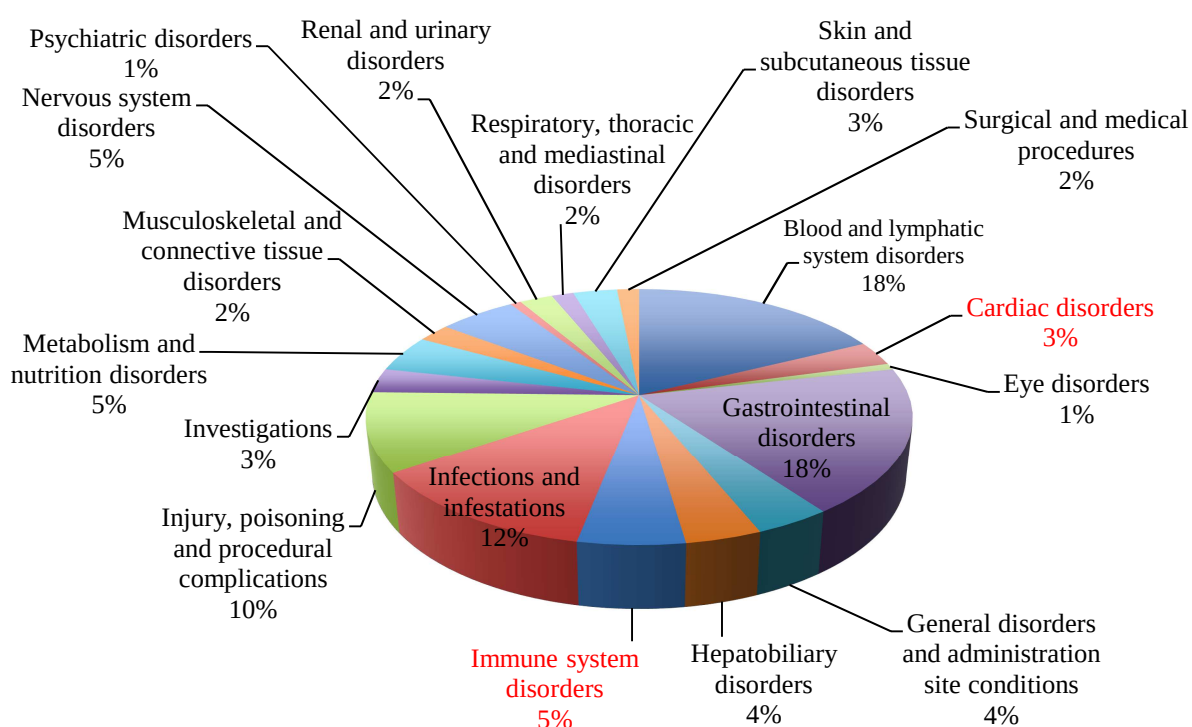


Figure 5: Repartition of all SAEs in the 12 months after the first islet transplantation classified in SOC

The “Cardiac disorders” and “Immune system disorders”, included most of SAEs related to the experimental therapy (allogenic islet).

No cancer occurred during the twelve months after the first islet infusion.

The repartition of the seriousness criteria for the SAEs is described in the table VI.

Table VI: Repartition of the seriousness criteria for the SAEs

AE seriousness criteria	Number of SAEs (n=134)
Life-threatening	10
Hospitalisation or prolongation of existing Hospitalisation	89
Other medically important condition	35

Few patients (4/46) experienced **life-threatening SAEs**, corresponding to four declarations and 10 SAEs.

Seven SAEs were related to the infusion procedure with:

- an injury to right hepatic artery inducing an hemoperitoneum with a hemorrhagic shock and cardiac arrest ,
- a traumatic hemothorax with hemorrhagic shock aggravated by heparin therapy.

These SAEs occurred in two patients, with transfusions and artery embolization as treatment.

One SAE was a hypoglycemic coma after the second transplantation related to an important posology of insulin.

One *Aspergillus fumigatus* bronchopulmonary infection arised forty days after the third infusion related to the ATG, with recovered outcome by Voriconazole (Vfend®) therapy.

Global analysis

The investigator notified 122 declarations, corresponding to 181 SAEs recorded in the Safety-Easy database since April 25th 2010 and May 31st 2016 with a total of 6 years of safety data.

About 83% (38/46) of patients experienced at least one SAE during the follow-up of this study. These 181 SAEs occurred in 112 intraportal transplantation, which 134 SAEs out of 108 injection within the first year and seven SAEs out of four injections in the second year after the first islet transplantation.

According to the figure 6, the distribution of SAEs classified in SOC seems to be similar as the first year post islet transplantation analysis.

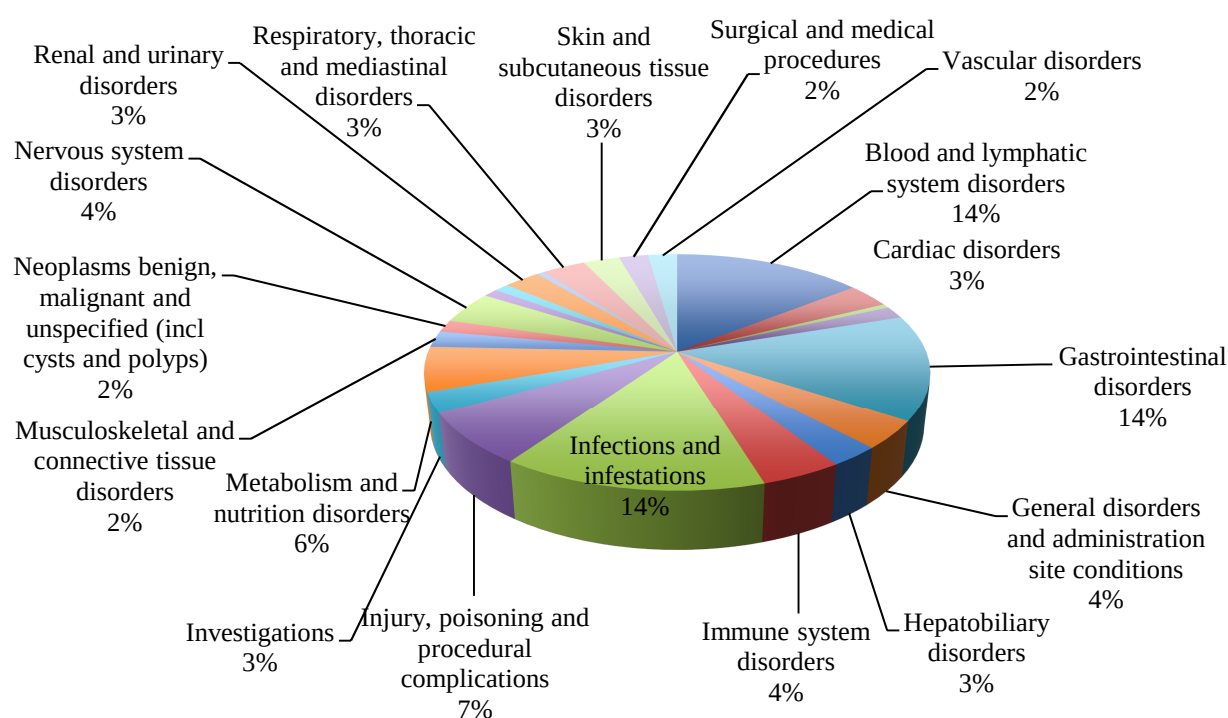


Figure 6: Repartition of all SAEs since April 25th 2010 to May 31st 2016 classified in SOC

As demonstrated in the table VII, seventy seven of 181 SAEs (42.5%) were related to or possibly related to the IS therapy (most frequently with mycophenolate mofetil and tacrolimus). It's important to note that 30/181 SAEs occurred before the islet transplantation, included a hypoglycemic coma which outcome is the death of patient.

Table VII: Distribution of all SAEs since April 25th 2010 to May 31st 2016 according to causality

Causality of SAEs	Number of SAEs n =181 (%)
Immunosuppression	77 (42.5%)
Cellcept [®] /Prograf [®]	63 (34.8%)
ATG/Simulect [®]	14 (7.7%)
Before islet transplantation	30 (16.6%)
No causality	28 (15.5%)
Islet infusion procedure	20 (11%)
Allogenic islet	17 (9.4%)
Pentoxifylline/Enbrel [®]	4 (2.2%)
Heparin	1 (0.6%)
Related to diabetes	2 (1.1%)
Insulin	2 (1.1%)

Another post-transplantation CMV infection was notified in this global analysis, more than one year after the last islet infusion and more than 700 days after the first infusion. The antiviral therapy was stopped. This SAE was possibly related to the experimental product (allogenic islet) because the patient was CMV antibody negative and the donor was CMV antibody positive. An antiviral therapy and a reduction of IS therapy was performed.

On the global period of the TRIMECO study, 112 islet infusion have been realized on 45 patients and only 11 infusions on twelve with complication occurred after the first islet transplantation with 19 SAEs the first year and 20 SAEs on the global analysis. The global analysis included besides one abdominal strangulated hernia, which occurred 14 days after the second islet infusion, with a resolution 2 days after.

The most important etiology of SAEs was IS therapy; 42.5% of all SAEs. Related to immediate immunosuppression, with ATG and basiliximab for 7.7% of all SAEs and chronic immunosuppression for 34.8% of all SAEs. Most of SAEs related to IS therapy occurred in the first year (88%; 68/77), three in the second year post transfusion, four in the third year, none in the fourth year and 2 in the fifth year.

One humoral rejection occurred 480 days after the first islet transplantation, related to an under-immunosuppression. The patient gave a wrong tacrolimus dose for at least one month and developed antibody to the donor HLA. A treatment with steroids, Rituximab and intravenous immunoglobulin was administrated and the IS therapy was adapted. The graft rejection is not recovered.

Among the 46 patients, one case of pulmonary tuberculosis was notified 2 years after the last islet infusion possibly related to IS therapy.

The SAEs occurred before the islet transplantation represented 16.6% of all SAEs. Three hypoglycemia occurred, including a hypoglycemic coma with a fatal outcome in a patient awaiting an islet transplantation.

There were three cancers reported on this six years period; but only one was possibly related to the IS therapy. It was a melanoma on the right arm diagnosed four years after the first islet transplantation and the beginning of IS therapy, with complete remission after wide excision. The two other cancers were a squamous cell intra-epithelial carcinoma of the helix of the left ear, with complete remission after reconstruction and an adenocarcinoma of prostate, but they were present before the first islet infusion.

4. Discussion

The islet transplantation showed a significant improvement in the last years for restoring normoglycemia in patient with brittle DT1. The CITR reported a rate of insulin

independence around 66% at one year post first islet transplantation (85). In this work, we analyze only the safety data but we keep in mind the benefices about normoglycemia obtained after these islet cell transplant. The islet transplantation seems to be a safe procedure compared to the whole pancreas transplantation, but the SAEs are not rare. Although the Clinical research mentioned SAEs induced by the islet transplantation, there is no specific study on this subject.

About 83% of patients experienced at least one SAE during the 6 year of data, which 72% in the first year post transplantation. This rate was higher than those reported in the eighth CITR report in 2012; 33% (85) and in others studies (Lablanche et al. 2015 (5) 66% and Hering et al. 2016 (91) 44%), which can be explained by the implication of Vigilance desk to encourage the investigator to declare all SAEs and remind their regulatory or mandatory obligations.

In our cohort, the number of SAEs by patient is very various (13 patients without any SAE and one patient with 16 SAEs for himself), but no specific risk factors were identified in patients with many SAEs. Excepted for one patient, where an important HbA1c level was present at the inclusion (HbA1c 16.2% before islet infusion) and presented an insulin neuritis. Seventeen notifications corresponding to 28 SAEs were performed for this patient. After this SAE, the inclusion criteria was modified and patient needs to present an HbA1c less than 12% before inclusion. The insulin neuritis was characterized by rapid glycemic control in diabetes care, which induced a worsening of its microvascular complication (92). Insulin neuritis is well described in literature in patients with rapid insulin improvement (92,93).

Five patients presented a loss of islet graft function or islet graft rejection which occurring rapidly after first transplantation (median to 35 days), with a resolution for four patients after administration of steroid. In one patient, Rituximab (an IgG1 anti-CD20 monoclonal antibody), was administered to suppress the humoral response induced by the B

lymphocyte, leading to a B cell depletion (94)). A patient in our cohort presented an immunization against an antigen presented by the transplant, which is a risk factor to develop a graft rejection. And one patient presented a loss of effectiveness of the islets more than one year after the first islet transplantation, because he didn't take the correct dosage of the IS treatment. The other patient no presented risk factor.

The pancreas graft survival rates is about 80% one year after transplantation for a simultaneous kidney-pancreas transplantation (54). The CITR reported islet transplantation retention rates at 80% for 7-8 years (85) and 66% of patients were insulin independent at one year and 44% at five years. The islet graft rejection is multifactorial; it can be a reactivation of auto-immunity due to the DT1, an impairment or a toxicity of IS therapy, an immunization against an antigen presented by the graft or an infection (95).

Concerning the procedure related SAEs (mostly intraportal injection), the most common adverse event reported were portal vein thrombosis, procedural bleeding and elevation in liver function. The CITR (85) report an incidence of SAEs related to infusion procedure reached 16 %, Hering et al. 2016 (91) and Owen et al. 2003 (96) about 9%, Caiazzo et al. 2015 (97) about 13%, Maffi et al. 2014 (98) and Takita et al. 2012 (99) about 30%.

In our cohort, the incidence of procedure-related SAEs is 14.2% if we take into account the SAEs present in all the SOC and linked with the procedural injection (some SAEs couldn't be recorded in the SOC "injury, poisoning and procedural complications" in Safety-Easy, as example portal vein thrombosis or haemoperitoneum). So it is in the low average of literature data. The rate of portal vein thrombosis was low in the literature (11 patients in the CITR report (85); 3% by Kawahara et al. in 2011 (100); 2% in Lablanche et al. in 2015 (5); 1/25 patients in Moassesfer et al. in 2015 (101)) and one patient in our cohort, compared to the pancreas transplantation which the incidence reported were from 5.5 to 27% (63,86,87). The

portal vein thrombosis can be prevented by the prescription of heparin therapy and complete obliteration of the catheter tract (102). The risk of procedural bleeding is greater: Villiger et al. in 2005 (103) reported a rate of bleeding at 13.6%; Lablanche et al. in 2015 (5) at 8.3%; one case in the CITR report, Hering et al. in 2016 (91) reported 8.9% of bleeding and Barton et al. in 2012 (67) 3.1% in 2007-2010. In our cohort, four patients experienced a procedural bleeding with three required blood transfusion. Which represented an incidence of 3.7% for bleeding related to islet transplantation, which is somewhat lower than literature data.

Adverse event related to the IS therapy occurred in 40% patients in our TRIMECO study and represented 50.7% of the SAEs compared to 20% of recipients in the CITR (85), 33% of adverse event reported in Lablanche et al. 2015 (5) and 44% in Takita et al. 2012 (99)) but the majority were mild. The IS therapy is needed and mandatory to prevent graft rejection. Several IS regimen have been tested in islet transplantation to improve the clinical benefit and reduce adverse event related to IS. They all derive from the Edmonton protocol (steroid free) and over the years, different modifications were performed in the induction regimen. The safety and tolerability of this immunosuppressive protocol should continue to be monitored. The SAEs related to IS therapy occurred mainly in the 12 months after the first islet transplantation (88%, 68/77), because the IS therapy is more important the first year, after there is a posology adaptation and there is no IS induction therapy (ATG or basiliximab).

The infectious complication related to the IS therapy are well described after a transplantation, due to the immunosuppression and the decrease of leucocytes. TRIMECO safety data showed overall infections of 12% to one year post first islet transplantation and 14% to six years and mostly represented by pyelonephritis, pneumonia, pericarditis, septicemia, zona and CMV infection. Two gastric ulcer *helicobacter pylori*, one *staphylococcus aureus* septicemia and one *aspergillus fumigatus* pulmonary infection have been notified, with complete resolution after antibiotic therapy.

In our cohort, two CMV infections occurred with one CMV infection 140 days after first islet transplantation and antiviral therapy cessation (valganciclovir). This patient presented a pulmonary fibrosis. The other case occurred more than two year after the first pancreatic islet infusion, in a patient CMV – and a donor CMV + and this patient received transfusion as a risk factor of CMV transmission. The two patients were treated by valganciclovir (Rovalcyte®) during 6 weeks but they presented an early relapse. To prevent CMV infection, antiviral prophylaxis was prescribed during three months after each infusion. The use of T-cell depleting agent, serology mismatch and immunosuppression have been associated with an increased risk of CMV transmission (Gala Lopez et al. in 2011 (104) and Ramanan P. et al. in 2013 (105)). CMV infection or seroconversion is rarely described after islet transplantation (106,107) but is a major pathogen affecting solid organ transplant (105). Parsaik et al. in 2011 (108) reported a cumulative incidence at 15% at one year, and Roberto Ferreira Meirelles Júnior et al. in 2015 (109) gave a mean incidence at 25% after pancreas transplantation. Maffi P. et al. 2011 (69), reported a CMV reactivation in 2/33 patients after islet transplantation alone and 22/33 patients after pancreas transplantation alone.

The risk of death following the islet transplantation is very low; 2.9% in the last report of CITR (85) and in others studies; Lablanche et al. 2015 (5) with 2 deaths but no related with the islet transplantation, the University of Alberta (110) reported a survival rate about 97% with 14-years of follow-up, and no death reported in Caiazzo et al. 2015 (97). No death related to the islet transplantation occurred in our cohort, but one patient randomized in the « delay transplantation », dead during the waiting time due to a hypoglycemic coma. This rate of death after islet transplantation was far less than whole pancreas transplantation (Gruessner et al. 2011 (62) reported the overall patient survival rate at 5 years at 83% for pancreas after kidney transplantation (PAK) and 87% in simultaneous pancreas and kidney transplantation (SPK), Manske et al. 1995 (111) 68% at 3 years in SPK group, Venstrom et al. in 2003 (112)

85% at 4 years for PAK. This rate must be compared to the mortality due to diabetes: about 2.7% (113).

In our cohort, one patient randomized in the « delay islet transplantation » group no received islet transplantation, because there was no donor HLA compatible since his registration.

One case of squamous cell carcinoma was notified in our TRIMECO study, 4 years after the first islet transplantation. An increased risk of de novo malignancy becomes one of the problems after transplantation because of long-term immunosuppression (114,115,116). It's described with organ transplant, which incidence depends on organ (after pancreas transplant the incidence is 8.4% (117)). The most common of cancer is skin cancer (118). The CITR (85) reported 41 instances of neoplasm (85% were possibly related to the IS therapy), which 21 were basal and squamous carcinoma of the skin in 17 patients and Brennan et al. 2016 (119) reported one basal and squamous cell carcinoma of the skin.

Only one patient on 46 presented a serious hypoglycemia (intervention of a third person) in the 12 months after the first islet transplantation, related to insulin injection, so islet cell transplant seems to be beneficial on this point. Those patients presented before the transplantation more than 10 episodes of hypoglycemia. Some teams have shown the impact of decrease hypoglycemia on the improvement of quality of life (2) and the risk of death.

The randomization of patient in « delay registration » or « immediate registration » group can be a loss of chance for the patient and could be a critical point. The number of patient in the IAK group is small, so it's difficult to identify a difference between SAEs in these two groups (IAK and ITA). A study with more patients in the two groups could be performed, to evaluate the safety of islet transplantation in the IAK *versus* ITA group.

This study shows that the islet transplantation seems to be a safe procedure and less invasive than pancreas transplantation. Moreover, it's an alternative therapy with good insulin

independence rate and an improvement of health quality. The safety data in our cohort is similar to the literature. The most important complication is related to the IS therapy with 50.7% of SAEs and 14.2% of SAEs were related to the infusion procedure. So it could be necessary to develop new approach that promotes islet graft function without IS therapy, as the implantation of islet in a bioactive microcapsule as example and change

TROISIÈME PARTIE : DISCUSSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

1. Discussion générale de l'essai TRIMECO

Notre étude avait pour objectif d'évaluer les données de sécurité de la greffe d'îlots de Langerhans chez les patients diabétiques de type 1 dans le cadre d'un essai clinique multicentrique TRIMECO.

Entre le 25 avril 2010 et le 31 mai 2016, 181 évènements indésirables graves ont été notifiés sur les 46 patients inclus dans l'analyse. 134 sont survenus dans la première année suivant la première greffe, correspondant à 122 déclarations.

Différents évènements indésirables spécifiques d'intérêt particulier ont été suivis au cours de cette étude, comme les effets indésirables en lien avec les îlots pancréatiques eux-mêmes (infections, réactions allergiques, rejets, etc), les évènements indésirables en lien avec la procédure d'injection des îlots en intraportale par voie radiologie ou chirurgicale et les évènements en lien avec le traitement IS ou les autres traitements concomitants (anti-infectieux, anti-inflammatoires, héparine ou insuline).

Les résultats de notre étude montrent que 11 % (12/112) des greffes d'îlots réalisées ont conduit à des complications en lien avec la procédure d'injection des îlots de Langerhans, représentées essentiellement par des hémorragies post procédurale, survenues chez 4 patients sur les 45 greffés. Les effets indésirables hépatiques à type de cytolyse transitoire ne représentent que 4 % des effets en lien avec la procédure.

Les complications en lien avec le traitement IS sont d'ordre gastro intestinaux, infectieux et hématologiques. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été mis en évidence parmi les 42,5 % de complications en lien avec les traitements IS (ATG, basiliximab, mycophénolate mofétil, tacrolimus ou autres IS).

Les séroconversions à CMV ont également été surveillées de près notamment suite à une alerte émise par l'ANSM en date du 28 mai 2014, concernant « le risque de transmission des *Herpesviridae* et notamment le virus d'Epstein-Barr lors de greffe de tissus composites ou de greffes d'îlots de Langerhans ». Il a été recommandé d'éviter, en fonction du type de cellules greffées, les appariements donneur + / receveur -. Le cas échéant, cette situation doit être évaluée avec prudence et prise en compte dans la balance bénéfice/risque pour chaque patient (77). Seulement 2 des 45 patients greffés ont présenté une infection à CMV.

Une attention particulière est également portée sur le risque de névrite insulinaire pour les patients ayant un diabète instable et dont le taux de glucose est corrigé trop rapidement (92). Une modification des critères d'inclusion a été réalisée suite à la survenue d'un tel effet chez une patiente de notre étude, les patients doivent à présent présenter une HbA1c inférieure à 12 % pour pouvoir être inclus dans les études de greffe d'îlots de Langerhans futures.

Par ailleurs, le risque de trouble du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire, tachycardie paroxystique) doit aussi être suivi attentivement. Même si la responsabilité des îlots n'a pas pu être déterminée de façon formelle, son exclusion n'est pas possible d'un point de vue chronologique. De plus, pour les épisodes de fibrillation auriculaire, le rôle concomitant de la pentoxifylline n'a pu être écarté ; deux cas ont été décrits dans la littérature, pour des patients recevant des posologies élevées (4.9 mg/kg avec un pic plasmatique > 7500 ng/mL) par Thomson JA et al. en 1994 (120). Une attention particulière devra être portée pour les études à venir en cas d'antécédents de trouble du rythme cardiaque chez un patient.

Il est toutefois important de rappeler que 13 patients sur les 46 inclus n'ont pas présentés d'EIG ou d'EvIG graves au cours de leur période de suivi et qu'un seul décès est à déplorer au cours de cette étude, décès survenu par ailleurs sur hypoglycémie nocturne majeure chez un patient randomisé dans le groupe « greffe différée » et n'ayant donc pas bénéficié encore de greffe d'îlots .

Une revue de la littérature, de 2011 à 2016, sur les données de sécurité de la transplantation d'îlots de Langerhans, rapporte 14 études ainsi que le rapport du CITR présentés dans le tableau VIII.

Table VIII : Données de tolérance publiées entre 2011 et 2016 sur la transplantation d'îlots de Langerhans

Publication Author, date	Group	Immunosuppression Protocol	Follow- up	Adverse event
TRIMECO study	46 patients : 37 ITA and 11 IAK	- Induction: rabbit anti-thymocyte globulin for the first transplant, and basiliximab at subsequent transplants. With Etanercept, pentoxifylline, enoxaparine, and ceftriaxone. - Maintenance: MMF and tacrolimus. With Valganciclovir and Bactrim®.	1 year	- No death related to infusion procedure - CMV infection: 2 cases - 3 cases of cancer with 1 melanoma possibly related to IS therapy. - In the first year post first islet transplantation: - 74% patient presented at least one SAEs with 134 SAEs - Islet related SAEs (11.9%) - Procedure related SAEs 11/108 intraportal injection (10.2%): 4 bleeding and 1 portal vein thrombosis. - IS related SAEs (68/134; 50.7%) - In the global analysis (6 years) - 83% patient presented at least one SAEs with 181 SAEs - Islet related SAEs (9.4%) - Procedure related SAEs 12/112 intraportal injection (10.7%): 4 bleeding and 1 portal vein thrombosis. - IS related SAEs (77/181; 42.5%)

CITR 8th report 2012 (85)	864 patients : 686 ITA and 178 IAK	13 years	- 1/3 patients presented SAE in the first year - 21 cases of cancer, as basal or squamous carcinoma of the skin in 17 patients - 8 with non-skin cancer. - Deaths: 9 (2.7%) - Procedure related SAE: 141/864 in 1-year post transplantation - IS Therapy related SAE: 168/864 in 1-year post transplantation.
Hering B. et al. 2016 (91)	48 ITA	2 years	- Induction: rabbit anti-thymocyte globulin and etanercept for the first transplant, with basiliximab replacing rabbit anti-thymocyte globulin at subsequent transplants. - Maintenance: sirolimus and low-dose tacrolimus were used - Year 1: 30 SAE in 21 subjects, with 22 related to transplant procedure and/or IS. - Year 2: 8 SAE: 2 infections attributed to IS and 6 not study related. - Procedure related SAE: bleeding with transfusions in 5/56 patients. - No SAE related to laparotomy. - IS related: cytopenias, abdominal pain with or without vomiting, toxic drug levels, adverse drug reactions (urticarial, serum sickness, cytokine release), infection, and renal dysfunction. - Death: 0 - SUSAR: 0
Baltzinger P. et al. 2016 (121)	1 case report		- Unexpected Massive Hemothorax

Nijhoff M. F et al. 2015 (122)	XIII. TA	- Induction: alemtuzumab after first transplantation and basiliximab for the others. - Maintenance: tacrolimus, mycophenolate mofetil (MMF) and prednisone.	2 years	- Procedure related SAE: 2 bleeding with transfusion, no portal vein thrombosis. - 10 infectious episodes: (2 airway infection, 2 infected diabetic foot, 2 gastroenteritis, 1 urinary infection and 1 CMV reactivation), 1 deep or severe depletion. - 1 death: ischemic stroke.
Moassesfar S. et al. 2015 (101)	15 PTA and 10 ITA	- PTA: induction (ATG + Methylprednisolone). MMF, tacrolimus and prednisolone for maintenance. - ITA: induction (ATG + methylprednisolone). belatacept or efalizumab for maintenance + sirolimus +/- MMF.	3 years	- ITA: 1 bleeding, 1 partial portal vein thrombosis and 1 post-transplant lymphoproliferative disorder. 1 pulmonary aspergillosis. 4 oral ulcers. 3 nausea, 4 diarrhea, 4 transient neutropenia, 10 transient anemia and 2 transient thrombocytopenia. - PTA: 3 pancreatectomy for graft thrombosis, 1 anastomotic leak, 1 infectious complication. 4 oral ulcerations related to sirolimus. 1 post-transplant lymphoproliferative disorder.
Caiazzo R. et al. 2015 (97)	26 ITA: radiologic (R) versus surgical route (S)			- Death: 0 - Complication in 13% of injections - R group: 1 major hepatic hematoma, 1 biliary peritonitis - S group: 1 bowel obstruction
Lablanche S. et al. 2015 (5)	24 ITA and 20 IAK	- Sirolimus (Rapamune®), tacrolimus, daclizumab, simulect	5 years	- 66% patients experienced AEs - Death: 0 - 33% related to IS. - 11.9% related to islet infusion procedure: cytolysis 1, abdominal pain 1, segmental portal vein thrombosis resolved after anticoagulation 1, and hemorrhages 7

Lehmann R. et al. 2015 (123)	94 SPK/PAK and 38 SIK/IAK	-SPK group: Induction: basiliximab and after 2012 with ATG. Maintenance: tacrolimus and MMF as well as prednisone. - SIK group: Induction: daclizumab, and after 2012 with ATG or basiliximab for retransplantation. Maintenance: tacrolimus and sirolimus. -PAK or IAK: immunosuppression was similar compared with simultaneous transplantation.	13 years	- SPK/PAK: 2 bleeding, 7 thrombosis. 39 patients underwent laparotomy - SIK/IAK: 2 major bleeding, and 2 laparotomy - Death: 0
Maffi et al. 2014 (98)	10 non uremic patients received infusion	- Pretransplant: rapamycin before the first islet infusion. - Induction: ATG and a methyl-prednisolone and Anakinra. Maintenance: rapamycin + MMF.		- Death: 0 - Post-transplant lymphoproliferative disorder: 0 - Cancer and opportunistic infection: 0 - CMV disease or serological activation nor EBV: 0 - Procedure related SAE: hemorrhage and bleeding in 6/20 infusions. - Portal vein thrombosis: 0 - IS related SAE after transplantation: leucopenia (10/10) mouth ulcers (9/10), neutropenia (8/10), anemia (7/10), acne or rash (6/10), hyperlipemia (4/10), irregular menses (3/6), gastrointestinal (GI) conditions (3/10), fungal infection (3/10: 1/3 oral candidiasis, 2/3 vaginal candidiasis), joint pain (2/10), peripheral edema (2/10), proteinuria (1/10); hypertension (1/10), fever (1/10: ATG reaction during third infusion), fatigue (1/10), headache (1/10), glossitis (1/10), otitis external (1/10), cough

			(1/10), lower urinary tract infection (1/10), skin dryness (1/10), hypokalemia (1/10).
Meirigeng Qi et al. 2014 (124)	10 ITA	- First four subjects: Edmonton immunosuppressive regimen. - Six subjects: the UIC immunosuppressive protocol (Edmonton plus etanercept and exenatide).	5 years - Three patients were withdrawn (for breast cancer, graft rejection and diabetic myonecrosis). - Liver function and serum creatinine level remained stable.
Danielson KK. et al. 2013 (125)	15 ITA	- First four subjects: Induction: daclizumab Maintenance: sirolimus or MMF, tacrolimus - Eleven other subjects: Induction: daclizumab Maintenance: sirolimus, MMF, etanercept, exenatide	1-5 years - Hypoglycemic events during follow-up: 0 - Cancer: 1/15 patients (7%) (local breast cancer) - Death: 1 (sepsis, unknown origin)
O'Connell PJ. et al. 2013 (126)	17 ITA	- Induction: ATG - Maintenance: tacrolimus and MMF, or sirolimus and MMF	1 year - Death: 0 - PVT: 1/17 patients (6%) - Bleeding: 3/17 patients (18%) (2 patients required transfusion) - Lymphocytopenia: 7/17 patients (41%) - Colitis: 1/17 patients (6%) - Transient anemia: 8/17 patients (47%) (1 patient required transfusion) - Absence of hypoglycemia in all patients at 1 year

Takita M. et al. 2012 (99)	9 ITA	- First seven subjects: Induction: daclizumab Maintenance: sirolimus or MMF, tacrolimus. - Two other subjects: Induction: ATG Maintenance: sirolimus, MMF, etanercept.	4 years	- 16 adverse events in all 9 patients - 12 procedure related SAEs - Adverse events within 10 days post-transplantation: 5/16 (31%) related to infusion procedure - Adverse events within 50 days post-transplantation: 7/16 (44%) related to immunosuppression therapy
Maffi P. et al. 2011 (69)	33 ITA or 33 PTA	- First twenty two subjects: Induction: Daclizumab, Maintenance: sirolimus and tacrolimus. - First eleven subjects: Induction: ATG, Maintenance: sirolimus and MMF	2 years	- ITA group: Hospitalization: 16/33 (48%) transfusion: 2/33 (6%) Re-laparotomy: 0/33 (0%) Thrombosis: 3/33 (9%) Bleeding: 12/33 (36%) CMV reactivation: 2/33 (6%), other infection: 2/33 (6%), worsening kidney function: 5/33 (15%), other medical complication: 1/33 (3%). - PTA group: Hospitalization: 19/33 (58%) Transfusion: 14/33 (42%) Re-laparotomy: 18/33 (55%) Thrombosis: 13/33 (39%) Bleeding: 5/33 (15%) CMV reactivation: 21/33 (64%), other infection: 5/33 (15%), worsening kidney function: 4/33 (12%), other medical complication: 2/33 (6%).
Borot S. et al. 2011 (127)	19 IAK	- Induction: daclizumab. - Maintenance: sirolimus, tacrolimus	2 years	- Bleeding: 2/15 patients (13%), mouth ulceration: 1/15 patients (7%) - Renal dysfunction: 2/15 patients (13%) - Death : 0

IAK: Islet after kidney, ITA: Islet transplantation alone, PTA: pancreas transplantation alone, SPK: Simultaneous pancreas-kidney transplantation, PAK: pancreas after kidney transplantation, SIK: Simultaneous islet-kidney transplantation, IAK: islet after kidney transplantation.

Des différences existent entre ces études. La première concerne le protocole d'immunosuppression. Tous découlent du protocole d'Edmonton (sans corticoïdes) mais des modifications ont été apportées au cours du temps et des différentes études. Concernant le protocole d'induction, le daclizumab a été remplacé par des anticorps inhibant les lymphocytes T, comme les ATG, le basiliximab ou encore l'alemtuzumab, entraînant un épuisement des lymphocytes T. Concernant le protocole de maintenance, le sirolimus a été remplacé par le mycophénolate mofétil pour réduire les effets indésirables induits par le sirolimus (comme des aphtoses) (128,129). Des traitements anti-inflammatoires, comme les anti-TNF α (etanercept) et la pentoxifylline ont été ajoutés pour limiter la réponse inflammatoire induite par la greffe d'îlots, qui majore la perte d'îlots en post transplantation.

De plus, la durée de suivi des patients est variable, elle s'étend de 1 à 13 ans. Enfin, les patients inclus ne sont pas identiques. Certaines études s'intéressent seulement aux patients recevant une greffe d'îlots seule, d'autres comparent la greffe d'îlots *versus* la greffe de pancréas seule ou combinée à une greffe de rein.

2. Avantages et limites de l'étude

Cette étude présente l'avantage d'être contrôlée et randomisée. La randomisation permet une répartition aléatoire des patients pour éviter le biais de sélection et permettre ainsi une comparabilité initiale des 2 groupes, « inscription différée sur la liste d'attente de greffe » et « inscription immédiate sur la liste d'attente de greffe ». De plus les patients du groupe « greffe différée » continuent leur traitement par insuline dans l'attente de la greffe, ce qui permet d'avoir un groupe « contrôle » pour l'analyse de l'efficacité de la greffe d'îlots, ainsi que pour l'analyse du coût de la prise en charge de chaque épisode d'hypoglycémie ou des complications du diabète par rapport au coût global d'un patient traité par greffe d'îlots.

Une analyse en intention de traiter est prévue dans le protocole, c'est-à-dire que tous les patients randomisés sont inclus dans l'analyse en respectant leur bras de randomisation, ceci permet d'éviter le biais d'attrition et maintenir la comparabilité initiale des groupes.

L'analyse globale des données de sécurité depuis le 25 avril 2010, date d'inclusion du premier patient, a permis d'obtenir des données de sécurité sur plus de 6 ans, ce qui constitue une base de données conséquente. Cependant, les patients sont suivis réglementairement dans le cadre de l'étude seulement durant une année après la première greffe. Ainsi, les événements indésirables survenus plus tard ne sont pas toujours notifiés, ce qui limite l'exhaustivité des déclarations et donc le suivi des événements au long cours, comme le risque infectieux ou cancérogène, les rejets de greffe ou les échecs retardés.

La réglementation impose aux investigateurs de déclarer tout effet et événement indésirable grave survenus entre la date de signature du consentement et la date de visite de fin d'étude du patient, permettant une évaluation continue du rapport bénéfice/risque de la transplantation d'îlots et la mise en place éventuelle de mesure corrective en cas d'alerte. La notification des événements indésirables par les investigateurs a été homogène au cours des années post autorisation de l'étude TRIMECO (10 déclarations notifiés en 2010-11, puis 23 en 2011-12 puis 20 en 2012-13, 30 en 2013-14, 20 en 2014-15 et 19 en 2015-16). Aucun effet centre n'a été mis en évidence sur la déclaration des événements indésirables. Les visites de monitoring permettent également de faire « remonter » des effets ou événements indésirables non rapportés par les investigateurs.

Les données de sécurité ont été analysées en nombre d'événements indésirables déclarés et non en nombre de patients, donnant lieu à une plus grande exhaustivité du profil de sécurité de l'étude, puisqu'un même patient peut présenter plusieurs événements indésirables.

Plusieurs limites peuvent être mises en avant. La première concerne le faible effectif de patients inclus dans l'analyse, notamment pour le groupe « greffe îlots après rein ». Il est

difficile de mettre en évidence un lien statistique entre la survenue d'un évènement indésirable et le groupe auquel le patient appartient.

La seconde limite concerne la déclaration des évènements indésirables par les investigateurs. Bien qu'elle soit obligatoire, ceci n'est pas toujours respecté, sous-estimant et biaisant les données de sécurité. De plus, l'étude TRIMECO n'étant pas encore terminée et clôturée, la réconciliation finale de tous les EIG et EvIG entre la base de vigilance et l'eCRF n'a pas encore été réalisé. Il n'a pas été possible d'évaluer si tous les effets et évènements indésirables survenus et enregistrés comme non grave par les investigateurs, ne sont pas à classer en grave, en se référant à l'IME liste consultable sur le site d'Eudravigilance (<https://eudravigilance.ema.europa.eu/human/textforIME.asp>). Ainsi, des données sont certainement manquantes dans notre analyse.

Les bénéfices attendus sont multiples. Cette étude permet d'évaluer le coût global de la transplantation d'îlots comparativement à l'insulinothérapie intensive, dans le but d'obtenir une prise en charge par l'AM. De plus, une analyse de l'efficacité de la greffe d'îlots en fonction du nombre d'îlots et du nombre de greffes réalisées peut être réalisée, pour savoir laquelle des deux stratégies (2 ou 3 injections) est la meilleure. Enfin, le but est aussi de confirmer les résultats déjà publiés dans ce domaine et pouvoir élargir cette prise en charge au niveau National. La mise en avant des effets indésirables hématologiques, infectieux et gastro-intestinaux en lien avec les traitements immunosuppresseurs peut également permettre de mettre en place un suivi plus étroit des patients, une modification future des traitements IS dans la cadre de cette greffe d'îlots.

3. Limites de la transplantation d'îlots de Langerhans

Bien que la greffe d'îlots présente de nombreux avantages : amélioration de la qualité de vie et du contrôle glycémique, prévention des complications à long terme du diabète et une procédure chirurgicale moins invasive que la greffe de pancréas, des facteurs limitants

peuvent être mis en avant, dont la disponibilité des îlots pancréatiques et la mise en place d'un traitement immunosuppresseur pour prévenir le rejet de greffe.

En 2014, sur les 470 donneurs potentiels de pancréas organe ou îlots en France, seulement 92 ont été destinés à la greffe d'îlots pancréatiques (54). De plus, 2 à 3 donneurs sont nécessaires par patients pour atteindre un rendement suffisant d'îlots et donc l'insulino-indépendance. Ces deux points limitent le nombre de greffes réalisables. A cela s'ajoute, la variabilité de production des îlots, du prélèvement de l'organe à l'administration de la poche d'îlots, liés à divers facteurs : le centre, les caractéristiques du donneur (130), la pureté de l'enzyme utilisée et le temps d'ischémie du pancréas (131,132). Des moyens doivent être développés pour améliorer la technique d'isolement, comme utiliser une autre enzyme que la collagénase pour la digestion du pancréas et améliorer la centrifugation utilisée pour la purification de la préparation.

L'autre facteur limitant est le traitement immunosuppresseur inhérent à cette greffe allogénique, indispensable pour éviter le rejet de greffe et les récurrences de l'auto-immunité, et pourvoyeur d'effet indésirable immédiat et au long cours (79). Ce qui a aussi été retrouvé dans l'analyse réalisée, puisque 42,5 % des événements indésirables graves étaient possiblement liés au traitement IS. De plus, la concentration du traitement IS est maximale au niveau intestinal, situé en amont du site intra-hépatique, ce qui peut avoir un effet toxique sur les îlots (133).

De plus, la réponse inflammatoire et l'activation de la cascade de la coagulation, induite par la greffe, conduisent à une perte précoce des îlots, estimée à plus de 50 % (134,135). Cette réaction inflammatoire appelée « blood-mediated inflammatory reaction » (134), induit une mort cellulaire précoce et importante, et augmente le risque de thrombose de la veine porte (135). D'autres sites pour la transplantation d'îlots doivent être recherchés, comme la voie intramusculaire, la cavité péritonéale, la sous-muqueuse gastrique, etc.

Enfin, à l'état physiologique les îlots sont richement vascularisés, or lors de leur isolement, leur vascularisation est détruite et sont donc transplantés comme des systèmes isolés de tout système vasculaire. Ainsi, les îlots greffés sont soumis à une période d'hypoxie conduisant à une perte du greffon (134).

La préparation des îlots est également un procédé complexe et lourd nécessitant des Centres Préparateurs d'îlots compétents (seulement 3 en France et 1 en Suisse).

4. Perspectives

- Essai STABILOT : « Impact médico-économique de la stabilisation des formes sévères de diabète de type 1 par transplantation d'îlots pancréatiques » :

L'étude STABILOT a pour but d'apporter des éléments d'aide à la décision - à court et à long terme - à une éventuelle inscription sur la liste des prises en charge remboursées par l'AM de la greffe d'îlots de Langerhans pour les patients DT1 instables. L'accord de l'ANSM et du CPP ont été obtenus en 2015.

Il s'agit d'une étude de phase III médico-économique, multicentrique, randomisée en groupes parallèles, contrôlée, greffe d'îlots pancréatique immédiate *versus* greffe différée, dont le CHU de Grenoble est promoteur.

L'objectif principal est d'évaluer et comparer à un an, l'impact médico économique en termes de coût et d'utilité de la greffe d'îlots pancréatiques immédiate *versus* greffe différée (l'insulinothérapie intensive couplée à la mesure continue du glucose sera proposée aux patients pendant l'attente de la greffe) chez les patients DT1 du point de vue de l'hôpital et de l'AM.

Cette étude prévoit d'inclure 40 patients sans mise en jeu du pronostic vital (hypoglycémies sévères ou instabilité sans coma ni médicalisation) et 10 avec mise en jeu du pronostic vital. Les patients sans mise en jeu du pronostic vital seront randomisés soit dans le groupe

« inscription immédiate sur la liste d'attente de greffe » ou « inscription différée sur la liste d'attente de greffe ». L'inscription sur la liste d'attente de greffe se fait le jour de la randomisation pour le groupe « inscription immédiate » et un an après la randomisation pour le groupe « inscription différée ». Chaque patient sera suivi pendant 24 mois après l'inclusion.

Le patient peut bénéficier de une à deux injections itératives d'îlots, idéalement dans les trois mois suivant l'injection initiale jusqu'à réalisation du seuil de 11 000 IEQ/kg requis pour une greffe complète. Ces préparations d'îlots sont réalisées dans quatre centres de thérapie cellulaire. Les injections sont réalisées dans l'un des 9 centres ayant l'expérience de la greffe d'îlots. Le seuil d'îlots requis par poche a été diminué par rapport à l'étude TRIMECO, il est de 200 000 IEQ.

Le bénéfice majeur est d'élargir l'accessibilité à cette thérapeutique à tout le territoire National.

Ce type d'étude n'a jamais été réalisé en France.

Un suivi des patients greffés dans l'étude TRIMECO va être réalisé, pour permettre une acquisition des données sur plus de cinq ans.

Les inclusions ont débuté mi-juin 2016, deux patients ont été randomisés au 20 juillet 2016. La fin des inclusions est prévue pour 2018 avec une fin d'étude en 2021.

- Essai BIOCAPAN : encapsulation des îlots de Langerhans :

Comme décrit précédemment, la greffe d'îlots pancréatiques nécessite la mise en place d'un traitement immunosuppresseur au long cours pour prévenir le rejet de greffe, cependant ces traitements sont onéreux et augmentent le risque d'effets indésirables comme l'augmentation de la pression artérielle, les infections, les effets indésirables digestifs et hématologiques ou les cancers. Des stratégies, basées sur le concept d'immunoprotection, sont en cours de développement pour supprimer le traitement immunosuppresseur au long

cours. Le principe est d'encapsuler les îlots pancréatiques dans une membrane semi-perméable pour les isoler des cellules du système immunitaire. Cette membrane doit protéger les îlots pancréatiques de l'action des anticorps, des protéines du complément et des cellules immunitaires mais elle doit rester perméable à l'oxygène, l'insuline et aux nutriments. Les systèmes d'encapsulation sont de quatre types : la macroencapsulation (encapsulation de nombreux îlots dans un dispositif), la microencapsulation (encapsulation de quelques îlots dans un dispositif), la fonctionnalisation des îlots par des polymères (le plus souvent polyéthylène glycol) et la nanoencapsulation (avec dépôts de couches de polyelectrolytes autour des îlots) (136). Les projets d'encapsulation des îlots ont débuté il y a 20 ans, mais les résultats sont plutôt négatifs avec des problèmes de fibrose de la capsule et d'hypoxie chronique des îlots (136).

Actuellement, il existe 5 essais enregistrés dans Clinical Trials.gov sur l'encapsulation d'îlots allogéniques : 2 essais sont en cours de recrutement (NCT02064309 et NCT01379729), un a fini le recrutement avant la fin (NCT00260234) et un est terminé (NCT00790257).

Un projet Européen en partenariat avec le CEA et le CHU de Grenoble a débuté : il s'agit de l'étude BIOCAPAN ou BIOactive implantable CAPsule for PANcreatic islets immunosuppression free therapy. Le but de cette étude est le développement d'une biocapsule avec 3 étapes nécessaires :

- développer un nouveau dispositif de microencapsulation d'îlots biocompatible et fonctionnel à long terme ;
- développer un process de fabrication standardisé et reproductible de ces microcapsules ;
- valider cette nouvelle technologie par des études précliniques (contrôle du diabète à 3 mois) et monter un dossier pour des études cliniques.

Il s'agit d'une microcapsule d'alginate avec différents composants pour augmenter la viabilité des îlots. La capsule est entourée d'un nano revêtement biocompatible pour limiter la fibrose. Une reconstitution du microenvironnement des îlots est nécessaire pour améliorer leur fonctionnalité, grâce à l'ajout d'intégrines et d'acide hyaluronique. L'oxygénation des îlots, se fait par ajout de nanoparticules porteuses de molécules d'oxygène. L'ajout de cellules mésenchymateuses permet d'augmenter la vascularisation du greffon et d'augmenter l'immunomodulation en favorisant la libération de cytokines anti-inflammatoires. La figure 7 présente le schéma de la capsule.

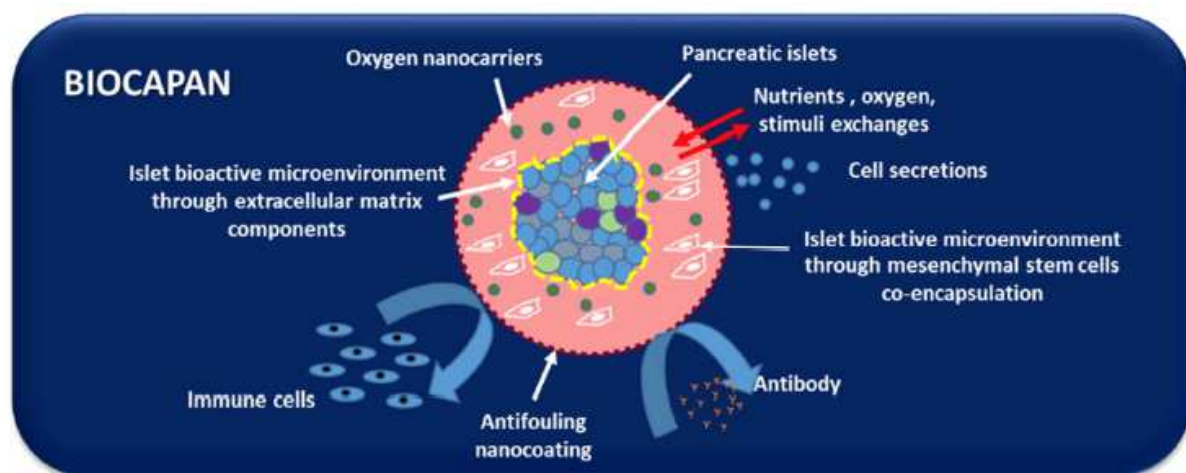


Figure 7 : Représentation de la microcapsule de l'essai BIOCAPAN

Cet essai Européen a obtenu des financements H2020 et a débuté en 2015 pour une durée de 4 ans.

CONCLUSION

THÈSE SOUTENUE PAR : Constance MINEBOIS

TITRE : ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ DE LA TRANSPLANTATION D'ÎLOTS PANCRÉATIQUES ALLOGÉNIQUES CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 1

L'efficacité de la greffe d'îlots de Langerhans a été prouvée ces dernières années, chez les patients diabétiques de type 1 présentant un diabète instable ou ayant bénéficié d'une greffe de rein. Cependant son impact en terme de dépense de santé reste à évaluer. C'est dans ce contexte que l'étude TRIMECO a vu le jour. Il s'agit d'une étude clinique de phase II, contrôlée et randomisée, ayant pour objectif principal de confirmer l'efficacité de la greffe d'îlots. Un des objectifs secondaires est l'évaluation de l'impact médico-économique de cette stratégie, comparée à l'insulinothérapie intensive. Le but de ce travail a été d'évaluer les données de sécurité de la greffe d'îlots de Langerhans à court et long terme dans le cadre de l'essai TRIMECO et de les comparer aux données de la littérature.

Une analyse rétrospective, globale, de toutes les déclarations d'évènements indésirables enregistrées dans le logiciel de vigilance des essais cliniques « Safety-Easy », depuis le 25 avril 2010 jusqu'au 31 mai 2016, a été réalisée, ainsi qu'une analyse des évènements indésirables graves (EvIG) survenus dans les 12 mois post première greffe. Quarante-six patients ont été inclus dans notre étude et 83 % d'entre eux ont présenté au moins un effet indésirable grave (EIG) ou un EvIG.

Concernant les EIG possiblement en lien avec les îlots de Langerhans, la plupart étaient attendus et correspondaient principalement à des rejets de greffes aigus. Cependant, trois EIG ont été qualifiés d'inattendus : un cas de névrite insulinaire et deux cas de troubles du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire et tachycardie sinusale). Ces évènements devront être suivis attentivement lors des essais cliniques ultérieurs. La procédure d'injection des îlots par voie intraportale a possiblement conduit à 12 complications sur les 112 greffes d'îlots

réalisées au cours de l'étude. Les EvIG survenus étaient majoritairement liés au traitement immunosuppresseur (50,7 % pour l'analyse sur les 12 mois post première greffe et 42,5 % pour l'analyse globale), avec principalement des troubles hématologiques (30,9 %), digestifs (19,1 %) et infectieux (22,1 %).

Deux cas d'infections à Cytomegalovirus ont été déclarés dont un cas avec un donneur positif et un receveur négatif, nécessitant à chaque inclusion l'évaluation du rapport bénéfice/risque de la greffe en cas de mismatch.

Ce travail montre que les données de sécurité de la greffe d'îlots de Langerhans semblent rassurantes pour le traitement des patients diabétiques de type 1 et conformes à la littérature. Cependant, des alternatives doivent être développées pour limiter l'utilisation des traitements immunosuppresseurs concomitants, comme le montre le taux d'EvIG en lien avec l'immunosuppression immédiate et chronique. Par ailleurs, une étude de phase III va être réalisée, pour évaluer l'impact médico-économique de la greffe d'îlots de Langerhans et va permettre également le suivi des patients de l'étude TRIMECO, pour ainsi obtenir des données de sécurité au long cours.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le :

LE DOYEN

A blue ink signature, appearing to be 'MS', written in a cursive style.

PR. MICHEL SÈVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

A blue ink signature, appearing to be 'MS', written in a cursive style, identical to the one on the left.

PR. MICHEL SÈVE

BIBLIOGRAPHIE

1. WHO. Principaux repères sur le diabète: faits et chiffres, définitions des différents diabètes, leurs conséquences, charge de morbidité et l'action de l'OMS en la matière. [En ligne]. 2016 [cité le 25 janv 2016]. Disponible: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr>.
2. Benhamou PY, Milliat-Guittard L, Wojtusciszyn A, Kessler L, Toso C, Baertschiger R, et al. Quality of life after islet transplantation: data from the GRAGIL 1 and 2 trials. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2009 Jun;26(6):617–21.
3. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *Am J Ophthalmol*. 2000 May;129(5):704–5.
4. Hammer M, Lammert M, Mejías SM, Kern W, Frier BM. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *J Med Econ*. 2009;12(4):281–90.
5. Lablanche S, Borot S, Wojtusciszyn A, Bayle F, Tétaz R, Badet L, et al. Five-Year Metabolic, Functional, and Safety Results of Patients With Type 1 Diabetes Transplanted With Allogenic Islets Within the Swiss-French GRAGIL Network. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):1714–22.
6. Campagna AF et al. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France [En ligne]. INVS. 2010 [cité 31 janv 2016]. Disponible: http://www.invs.sante.fr/publications/2010/plaquette_diabete/plaquette_diabete.pdf
7. Assurance Maladie. Qu'est-ce que le diabète de type 1? [En ligne]. 2015 [cité 20 fev 2016]. Disponible: <http://www.ameli-sante.fr/diabete-de-type-1/definition-causes.html>
8. Morran MP, Vonberg A, Khadra A, Pietropaolo M. Immunogenetics of type 1 diabetes mellitus. *Mol Aspects Med*. 2015 Apr;42:42–60.
9. Morgan NG, Leete P, Foulis AK, Richardson SJ. Islet inflammation in human type 1 diabetes mellitus. *IUBMB Life*. 2014 Nov 1;66(11):723–34.
10. Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2009 Feb;155(2):173–81.
11. Nerup J, Platz P, Andersen OO, Christy M, Lyngsoe J, Poulsen JE, et al. HL-A antigens and diabetes mellitus. *Lancet Lond Engl*. 1974 Oct 12;2(7885):864–6.
12. Cudworth AG, Woodrow JC. HL-A system and diabetes mellitus. *Diabetes*. 1975 Apr;24(4):345–9.
13. Nguyen C, Varney MD, Harrison LC, Morahan G. Definition of High-Risk Type 1 Diabetes HLA-DR and HLA-DQ Types Using Only Three Single Nucleotide Polymorphisms. *Diabetes*. 2013 Jun;62(6):2135–40.
14. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet Lond Engl*. 2001 Jul 21;358(9277):221–9.

15. Akerblom HK, Vaarala O, Hyöty H, Ilonen J, Knip M. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. *Am J Med Genet.* 2002 May 30;115(1):18–29.
16. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyöty H, Vaarala O, Akerblom HK. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2005 Dec;54 Suppl 2:S125-136.
17. Peng H, Hagopian W. Environmental factors in the development of Type 1 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord.* 2006 Sep;7(3):149–62.
18. Nisticò L, Iafusco D, Galderisi A, Fagnani C, Cotichini R, Toccaceli V, et al. Emerging effects of early environmental factors over genetic background for type 1 diabetes susceptibility: evidence from a Nationwide Italian Twin Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;97(8):E1483-1491.
19. Spagnuolo I, Patti A, Sebastiani G, Nigi L, Dotta F. The case for virus-induced type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013 Aug;20(4):292–8.
20. Pugliese A. The multiple origins of Type 1 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2013 Feb;30(2):135–46.
21. Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Yagihashi S, Dobersen MJ, Taub F, Fedun B, et al. Congenital rubella syndrome as a model for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: increased prevalence of islet cell surface antibodies. *Diabetologia.* 1984 Jul;27 Suppl:87–9.
22. Knip M, Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2016 Jan 4;
23. Vaarala O. Human intestinal microbiota and type 1 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2013 Oct;13(5):601–7.
24. Lamb MM, Miller M, Seifert JA, Frederiksen B, Kroehl M, Rewers M, et al. The effect of childhood cow's milk intake and HLA-DR genotype on risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Pediatr Diabetes.* 2015 Feb;16(1):31–8.
25. Virtanen SM, Knip M. Nutritional risk predictors of beta cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. *Am J Clin Nutr.* 2003 Dec;78(6):1053–67.
26. Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A, Karvonen A, Viskari H, Vesikari T, et al. A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. *Ann Med.* 2005;37(1):67–72.
27. Simpson M, Brady H, Yin X, Seifert J, Barriga K, Hoffman M, et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia.* 2011 Nov;54(11):2779–88.
28. Hindmarsh PC, Matthews DR, Silvio LD, Kurtz AB, Brook CG. Relation between height velocity and fasting insulin concentrations. *Arch Dis Child.* 1988 Jun 1;63(6):665–6.

29. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type I as well as type II diabetes. *Int J Obes*. 2009 Jun 9;33(7):716–26.
30. IDF. diabetes atlas [En ligne]. 2015 [cité le 17 Mai 2016]. Disponible: <http://www.diabetesatlas.org/>
31. Gill GV, Walford S, Alberti KG. Brittle diabetes--present concepts. *Diabetologia*. 1985 Aug;28(8):579–89.
32. Gill GV, Lucas S, Kent LA. Prevalence and characteristics of brittle diabetes in Britain. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 1996 Nov;89(11):839–43.
33. Vantyghem M-C, Press M. Management strategies for brittle diabetes. *Ann Endocrinol*. 2006 Sep;67(4):287–96.
34. HAS. «Diabète de type 1 de l'adulte», Guide ALD n° 8. [En ligne]. 2007 [Cité le 25 mars 2016]. Disponible: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald8_guidemedecin_diabetetype1_revunp_vucd.pdf
35. Ameli Assurance maladie. Diabète de type 1 [En ligne]. 2015 [Cité le 25 mars 2016]. Disponible: <http://www.ameli-sante.fr/diabete-de-type-1/symptomes-diagnostic-evolution.html>
36. Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtson I, Binder C. Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 1991 Apr;8(3):217–22.
37. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Dec;10(12):711–22.
38. [No authors listed]. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1987 Feb;10(1):1–19.
39. McCrimmon RJ, Frier BM, Deary IJ. Appraisal of mood and personality during hypoglycaemia in human subjects. *Physiol Behav*. 1999 Aug 1;67(1):27–33.
40. McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2001 Sep;18(9):690–705.
41. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2272–9.
42. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ*. 2011;343:d4092.
43. Noble-Bell G, Cox A. Management of diabetic ketoacidosis in adults. *Nurs Times*. 2014 Mar 5;110(10):14–7.
44. Lévy-Marchal C, Patterson CC, Green A, Group on behalf of the EAS. Geographical variation of presentation at diagnosis of Type I diabetes in children: the EURODIAB Study. *Diabetologia*. 2001 Oct;44(3):B75–80.

45. Westerberg DP. Diabetic ketoacidosis: evaluation and treatment. *Am Fam Physician*. 2013 Mar 1;87(5):337–46.
46. Hammes HP, Kerner W, Hofer S, Kordonouri O, Raile K, Holl RW, et al. Diabetic retinopathy in type 1 diabetes-a contemporary analysis of 8,784 patients. *Diabetologia*. 2011 Aug;54(8):1977–84.
47. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1984 Apr;102(4):527–32.
48. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jan 1;27(suppl 1):s84–7.
49. [No authors listed]. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977–86.
50. Hasslacher C, Stech W, Wahl P, Ritz E. Blood pressure and metabolic control as risk factors for nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1985 Jan;28(1):6–11.
51. Agence de Biomédecine. Rapport Rein 2014 [En ligne]. 2015 [Cité le 5 avr 2016]. Disponible: <http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2014.pdf>
52. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001 Sep;44 Suppl 2:S14-21.
53. Mauer SM, Steffes MW, Connett J, Najarian JS, Sutherland DE, Barbosa J. The development of lesions in the glomerular basement membrane and mesangium after transplantation of normal kidneys to diabetic patients. *Diabetes*. 1983 Oct;32(10):948–52.
54. Agence de biomédecine. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France 2014 [En ligne]. 2015 [Cité le 18 mai 2016]. Disponible: <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/donnees/organes/07-pancreas/synthese.htm>
55. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2002 May 15;287(19):2563–9.
56. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005 Dec 22;353(25):2643–53.
57. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA*. 1991 Feb 6;265(5):627–31.

58. Luitse MJA, Biessels GJ, Rutten GEHM, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2012 Mar;11(3):261–71.
59. Chase HP, Dixon B, Pearson J, Fiallo-Scharer R, Walravens P, Klingensmith G, et al. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin. *J Pediatr.* 2003 Dec;143(6):737–40.
60. Pierre-Yves Benhamou, Isabelle Debaty, Florence Somers. Transplantation de pancréas et d'îlots : indications et sélection des patients. *Endocrinol Diabète.* 2006 Oct;(24).
61. Niclauss N, Bosco D, Morel P, Volonte F, Berney T. Transplantation de pancréas et d'îlots de Langerhans : le point en 2009 et le futur. *Rev Médicale Suisse.* 2009;1266–72.
62. Gruessner AC. 2011 Update on Pancreas Transplantation: Comprehensive Trend Analysis of 25,000 Cases Followed Up Over the Course of Twenty-Four Years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud RDS.* 2011;8(1):6–16.
63. Gruessner RW, Sutherland DE, Troppmann C, Benedetti E, Hakim N, Dunn DL, et al. The surgical risk of pancreas transplantation in the cyclosporine era: an overview. *J Am Coll Surg.* 1997 Aug;185(2):128–44.
64. Jamiolkowski RM, Guo LY, Li YR, Shaffer SM, Naji A. Islet Transplantation in Type I Diabetes Mellitus. *Yale J Biol Med.* 2012 Mar 29;85(1):37–43.
65. Boggi U, Amorese G, Occhipinti M, Marchetti P. Transplantation of the Pancreas. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. [En ligne]. 2000 [cité le 19 juin 2016]. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278979/>
66. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, Korbitt GS, Toth E, Warnock GL, et al. Islet Transplantation in Seven Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using a Glucocorticoid-Free Immunosuppressive Regimen. *N Engl J Med.* 2000 Jul 27;343(4):230–8.
67. Barton FB, Rickels MR, Alejandro R, Hering BJ, Wease S, Naziruddin B, et al. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999-2010. *Diabetes Care.* 2012 Jul;35(7):1436–45.
68. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Shapiro AMJ. Risks and side effects of islet transplantation. *Curr Diab Rep.* 2004 Aug;4(4):304–9.
69. Maffi P, Scavini M, Socci C, Piemonti L, Caldara R, Gremizzi C, et al. Risks and Benefits of Transplantation in the Cure of Type 1 Diabetes: Whole Pancreas Versus Islet Transplantation. A Single Center Study. *Rev Diabet Stud RDS.* 2011;8(1):44–50.
70. Narang AS, Mahato RI. Biological and biomaterial approaches for improved islet transplantation. *Pharmacol Rev.* 2006 Jun;58(2):194–243.

71. Stratta RJ, Farney AC, Orlando G, Farooq U, Al-Shraideh Y, Rogers J. Similar results with solitary pancreas transplantation compared with simultaneous pancreas-kidney transplantation in the new millennium. *Transplant Proc.* 2014 Aug;46(6):1924–7.
72. Pellegrini S, Cantarelli E, Sordi V, Nano R, Piemonti L. The state of the art of islet transplantation and cell therapy in type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2016 Feb 29;
73. Zhao T, Zhang Z-N, Rong Z, Xu Y. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells. *Nature.* 2011 Jun 9;474(7350):212–5.
74. Ricordi C, Lacy PE, Finke EH, Olack BJ, Scharp DW. Automated method for isolation of human pancreatic islets. *Diabetes.* 1988 Apr;37(4):413–20.
75. Code de la santé publique - Article R1123 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006196156&cidTexte=LEGITEXT000006072665>
76. ANSM. Mycophénolate mofétil (CellCept® et génériques) et mycophénolate sodique (Myfortic®) : risque important de tératogénicité - Diffusion d'un matériel éducationnel et modification des conditions de prescription et délivrance - Lettre aux professionnels de santé [En ligne]. 2016 [Cité le 26 avr 2016]. Disponible: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mycophenolate-mofetil-CellCept-R-et-generiques-et-mycophenolate-sodique-Myfortic-R-risque-important-de-teratogenicite-Diffusion-d-un-materiel-educationnel-et-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
77. ANSM. Risque de transmission des Herpesviridae lors de greffes de tissus composites ou d'administration de préparations cellulaires à caractère non vital - Point d'Information [En ligne]. 2014 [Cité le 26 avr 2016]. Disponible: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risque-de-transmission-des-Herpesviridae-lors-de-greffes-de-tissus-composites-ou-d-administration-de-preparations-cellulaires-a-caractere-non-vital-Point-d-Information>
78. Pouch SM. Infectious complications of pancreatic islet transplantation: clinical experience and unanswered questions. *Curr Infect Dis Rep.* 2015 May;17(5):482.
79. Girlanda R. Complications of Post-Transplant Immunosuppression. Dans : Andrades JA. *Regenerative Medicine and Tissue Engineering.* [En ligne]. 2013. Disponible: <http://www.intechopen.com/books/regenerative-medicine-and-tissue-engineering/complications-of-post-transplant-immunosuppression>
80. Gill GV. The Spectrum of Brittle Diabetes. *J R Soc Med.* 1992 May 1;85(5):259–61.
81. Kent LA, Gill GV, Williams G. Mortality and outcome of patients with brittle diabetes and recurrent ketoacidosis. *Lancet Lond Engl.* 1994 Sep 17;344(8925):778–81.
82. Cogger K, Nostro MC. Recent advances in cell replacement therapies for the treatment of type 1 diabetes. *Endocrinology.* 2015 Jan;156(1):8–15.
83. Warnock GL, Thompson DM, Meloche RM, Shapiro RJ, Ao Z, Keown P, et al. A multi-year analysis of islet transplantation compared with intensive medical therapy on

- progression of complications in type 1 diabetes. *Transplantation*. 2008 Dec 27;86(12):1762–6.
84. Thompson DM, Meloche M, Ao Z, Paty B, Keown P, Shapiro RJ, et al. Reduced progression of diabetic microvascular complications with islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation*. 2011 Feb 15;91(3):373–8.
 85. Collaborative Islet Transplantation registry. 8th annual report [En ligne]. 2012. Disponible: <http://www.citregistry.org/>
 86. Asher JF, Wilson CH, Talbot D, Manas DM, Williams R, White SA. Successful endovascular salvage of a pancreatic graft after a venous thrombosis: case report and literature review. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. 2013 Aug;11(4):375–8.
 87. Troppmann C, Gruessner AC, Dunn DL, Sutherland DE, Gruessner RW. Surgical complications requiring early relaparotomy after pancreas transplantation: a multivariate risk factor and economic impact analysis of the cyclosporine era. *Ann Surg*. 1998 Feb;227(2):255–68.
 88. Maruyama M, Kenmochi T, Akutsu N, Otsuki K, Ito T, Matsumoto I, et al. A Review of Autologous Islet Transplantation. *Cell Med*. 2013 May 14;5(2–3):59–62.
 89. Sá JR de, Gonzalez AM, Melaragno CS, Saitovich D, Franco DR, Rangel EB, et al. Pancreas and islet transplantation in patients with diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008 Mar;52(2):355–66.
 90. Mittal S, Johnson P, Friend P. Pancreas transplantation: solid organ and islet. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014 Apr;4(4):a015610.
 91. Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, Eggerman TL, Alejandro R, Bellin MD, et al. Phase 3 Trial of Transplantation of Human Islets in Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2016 Jul;39(7):1230–40.
 92. Gibbons CH, Freeman R. Treatment induced diabetic neuropathy– a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol*. 2010 Apr;67(4):534–41.
 93. Dabby R, Sadeh M, Lampl Y, Gilad R, Watemberg N. Acute painful neuropathy induced by rapid correction of serum glucose levels in diabetic patients. *Biomed Pharmacother Bioméd Pharmacothérapie*. 2009 Dec;63(10):707–9.
 94. Marino J, Paster JT, Trowell A, Maxwell L, Briggs KH, Crosby Bertorini P, et al. B Cell Depletion With an Anti-CD20 Antibody Enhances Alloreactive Memory T Cell Responses After Transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2016 Feb;16(2):672–8.
 95. Jaeger C, Brendel MD, Hering BJ, Eckhard M, Bretzel RG. Progressive islet graft failure occurs significantly earlier in autoantibody-positive than in autoantibody-negative IDDM recipients of intrahepatic islet allografts. *Diabetes*. 1997 Nov;46(11):1907–10.

96. Owen RJT, Ryan EA, O'Kelly K, Lakey JRT, McCarthy MC, Paty BW, et al. Percutaneous transhepatic pancreatic islet cell transplantation in type 1 diabetes mellitus: radiologic aspects. *Radiology*. 2003 Oct;229(1):165–70.
97. Caiazzo R, Vantyghem M-C, Raverdi V, Bonner C, Gmyr V, Defrance F, et al. Impact of Procedure-Related Complications on Long-term Islet Transplantation Outcome. *Transplantation*. 2015 May;99(5):979–84.
98. Maffi P, Berney T, Nano R, Niclauss N, Bosco D, Melzi R, et al. Calcineurin inhibitor-free immunosuppressive regimen in type 1 diabetes patients receiving islet transplantation: single-group phase 1/2 trial. *Transplantation*. 2014 Dec 27;98(12):1301–9.
99. Takita M, Matsumoto S, Noguchi H, Shimoda M, Ikemoto T, Chujo D, et al. Adverse events in clinical islet transplantation: one institutional experience. *Cell Transplant*. 2012;21(2–3):547–51.
100. Kawahara T, Kin T, Kashkoush S, Gala-Lopez B, Bigam DL, Kneteman NM, et al. Portal vein thrombosis is a potentially preventable complication in clinical islet transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2011 Dec;11(12):2700–7.
101. Moassesfar S, Masharani U, Frassetto LA, Szot GL, Tavakol M, Stock PG, et al. A Comparative Analysis of the Safety, Efficacy, and Cost of Islet Versus Pancreas Transplantation in Nonuremic Patients With Type 1 Diabetes. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2015 Nov 23;
102. Koh A, Senior P, Salam A, Kin T, Imes S, Dinyari P, et al. Insulin-heparin infusions peritransplant substantially improve single-donor clinical islet transplant success. *Transplantation*. 2010 Feb 27;89(4):465–71.
103. Villiger P, Ryan EA, Owen R, O'Kelly K, Oberholzer J, Al Saif F, et al. Prevention of bleeding after islet transplantation: lessons learned from a multivariate analysis of 132 cases at a single institution. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2005 Dec;5(12):2992–8.
104. Gala-Lopez BL, Senior PA, Koh A, Kashkoush SM, Kawahara T, Kin T, et al. Late cytomegalovirus transmission and impact of T-depletion in clinical islet transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2011 Dec;11(12):2708–14.
105. Ramanan P, Razonable RR. Cytomegalovirus Infections in Solid Organ Transplantation: A Review. *Infect Chemother*. 2013 Sep;45(3):260–71.
106. Yakubovich N, Fung MA, Thompson DM. Three Cases of Cytomegalovirus Infection Following Pancreatic Islet Transplantation. *Transplant Proc*. 2007 Jun;39(5):1599–603.
107. Hafiz MM, Poggioli R, Caulfield A, Messinger S, Geiger MC, Baidal DA, et al. Cytomegalovirus prevalence and transmission after islet allograft transplant in patients with type 1 diabetes mellitus. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2004 Oct;4(10):1697–702.

108. Parsaik AK, Bhalla T, Dong M, Rostambeigi N, Dierkhising RA, Dean P, et al. Epidemiology of cytomegalovirus infection after pancreas transplantation. *Transplantation*. 2011 Nov 15;92(9):1044–50.
109. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Pacheco-Silva A. Pancreas transplantation: review. *Einstein São Paulo Braz*. 2015 Jun;13(2):305–9.
110. Shapiro AMJ. Islet Transplantation in Type 1 Diabetes: Ongoing Challenges, Refined Procedures, and Long-Term Outcome. *Rev Diabet Stud RDS*. 2012;9(4):385–406.
111. Manske CL, Wang Y, Thomas W. Mortality of cadaveric kidney transplantation versus combined kidney-pancreas transplantation in diabetic patients. *The Lancet*. 1995 Dec 30;346(8991):1658–62.
112. Venstrom JM, McBride MA, Rother KI, Hirshberg B, Orchard TJ, Harlan DM. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. *JAMA*. 2003 Dec 3;290(21):2817–23.
113. WHO. The top 10 causes of death [En ligne]. 2014 [cité 23 juin 2016]. Disponible: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
114. Gaya SB, Rees AJ, Lechler RI, Williams G, Mason PD. Malignant disease in patients with long-term renal transplants. *Transplantation*. 1995 Jun 27;59(12):1705–9.
115. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation*. 2005 Oct 15;80(2 Suppl):S254-264.
116. Benlloch S, Berenguer M, Prieto M, Moreno R, San Juan F, Rayón M, et al. De novo internal neoplasms after liver transplantation: increased risk and aggressive behavior in recent years? *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2004 Apr;4(4):596–604.
117. Tomimaru Y, Ito T, Marubashi S, Kawamoto K, Tomokuni A, Asaoka T, et al. De novo malignancy after pancreas transplantation in Japan. *Transplant Proc*. 2015 Apr;47(3):742–5.
118. Park G-H, Chang SE, Won CH, Lee MW, Choi JH, Moon KC, et al. Incidence of primary skin cancer after organ transplantation: An 18-year single-center experience in Korea. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Mar;70(3):465–72.
119. Brennan DC, Kopetskie HA, Sayre PH, Alejandro R, Cagliero E, Shapiro AMJ, et al. Long-Term Follow-Up of the Edmonton Protocol of Islet Transplantation in the United States. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2016 Feb;16(2):509–17.
120. Thompson JA, Bianco JA, Benyunes MC, Neubauer MA, Slattery JT, Fefer A. Phase Ib trial of pentoxifylline and ciprofloxacin in patients treated with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cell therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res*. 1994 Jul 1;54(13):3436–41.

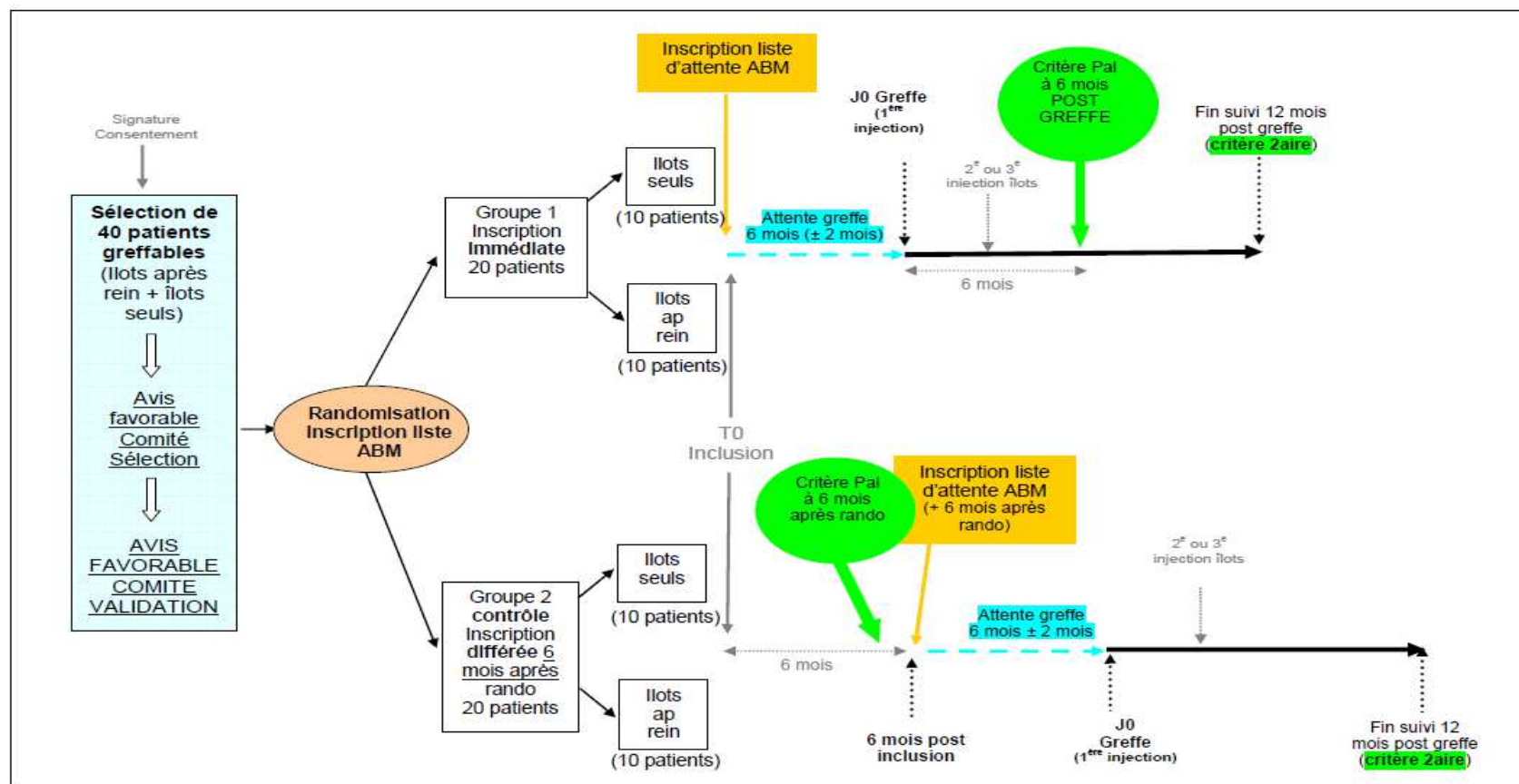
121. Baltzinger P, Moreau F, Greget M, Bédât B, Berney T, Kessler L. Unexpected Massive Hemothorax After Pancreatic Islet Transplantation: A Case Report. *Transplant Proc.* 2016 Feb;48(1):285–7.
122. Nijhoff MF, Engelse MA, Dubbeld J, Braat AE, Ringers J, Roelen DL, et al. Glycemic Stability Through Islet-After-Kidney Transplantation Using an Alemtuzumab-Based Induction Regimen and Long-Term Triple-Maintenance Immunosuppression. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2016 Jan;16(1):246–53.
123. Lehmann R, Graziano J, Brockmann J, Pfammatter T, Kron P, de Rougemont O, et al. Glycemic Control in Simultaneous Islet-Kidney Versus Pancreas-Kidney Transplantation in Type 1 Diabetes: A Prospective 13-Year Follow-up. *Diabetes Care.* 2015 May;38(5):752–9.
124. Qi M, Kinzer K, Danielson KK, Martellotto J, Barbaro B, Wang Y, et al. Five-year follow-up of patients with type 1 diabetes transplanted with allogeneic islets: the UIC experience. *Acta Diabetol.* 2014 Oct;51(5):833–43.
125. Danielson KK, Hatipoglu B, Kinzer K, Kaplan B, Martellotto J, Qi M, et al. Reduction in carotid intima-media thickness after pancreatic islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013 Feb;36(2):450–6.
126. O’Connell PJ, Holmes-Walker DJ, Goodman D, Hawthorne WJ, Loudovaris T, Gunton JE, et al. Multicenter Australian trial of islet transplantation: improving accessibility and outcomes. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2013 Jul;13(7):1850–8.
127. Borot S, Niclauss N, Wojtuszczyński A, Brault C, Demuylder-Mischler S, Müller Y, et al. Impact of the number of infusions on 2-year results of islet-after-kidney transplantation in the GRAGIL network. *Transplantation.* 2011 Nov 15;92(9):1031–8.
128. Shapiro AMJ. State of the art of clinical islet transplantation and novel protocols of immunosuppression. *Curr Diab Rep.* 2011 Oct;11(5):345–54.
129. Matsumoto S. Islet cell transplantation for Type 1 diabetes. *J Diabetes.* 2010 Mar;2(1):16–22.
130. Benhamou PY, Watt PC, Mullen Y, Ingles S, Watanabe Y, Nomura Y, et al. Human islet isolation in 104 consecutive cases. Factors affecting isolation success. *Transplantation.* 1994 Jun 27;57(12):1804–10.
131. Lakey JR, Rajotte RV, Warnock GL, Kneteman NM. Human pancreas preservation prior to islet isolation. Cold ischemic tolerance. *Transplantation.* 1995 Mar 15;59(5):689–94.
132. Papas KK, Karatzas T, Berney T, Minor T, Pappas P, Pattou F, et al. International workshop: islet transplantation without borders enabling islet transplantation in Greece with international collaboration and innovative technology. *Clin Transplant.* 2013 Apr;27(2):E116-125.
133. Shapiro AMJ, Gallant HL, Hao EG, Lakey JRT, McCreedy T, Rajotte RV, et al. The portal immunosuppressive storm: relevance to islet transplantation? *Ther Drug Monit.* 2005 Feb;27(1):35–7.

134. Kanak MA, Takita M, Kunnathodi F, Lawrence MC, Levy MF, Naziruddin B. Inflammatory response in islet transplantation. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:451035.
135. Eich T, Eriksson O, Lundgren T, Nordic Network for Clinical Islet Transplantation. Visualization of early engraftment in clinical islet transplantation by positron-emission tomography. *N Engl J Med*. 2007 Jun 28;356(26):2754–5.
136. Tse HM, Kozlovskaya V, Kharlampieva E, Hunter CS. Minireview: Directed Differentiation and Encapsulation of Islet β -Cells-Recent Advances and Future Considerations. *Mol Endocrinol Baltim Md*. 2015 Oct;29(10):1388–99.

ANNEXES

Annexe 1: Schéma de l'étude TRIMECO

TRIMECO – schéma étude (12 02 10) sur population « Ilots seuls » + « Ilots après rein »



Annexe 2 : Protocole thérapeutique de l'essai TRIMECO lors d'une première transplantation d'îlots de Langerhans

Procédure Traitement - greffe îlots seuls – 1^{ère} injection
V3 - 02/09/10

1/4



GRAGIL – CHU de Lille

Protocole thérapeutique - Greffe d'îlots pancréatiques Îlots seuls - 1^{ère} injection

Version 3 – 2 septembre 2010

Nom et prénom du patient : Taille :cm / Poids :kg

Date de greffe = J0 : |_|_|/|_|_|/|_|_|

Numéro de l'injection : |_|

J -2 AVANT LA GREFFE : Mise en place d'un cathéter veineux profond

Voie orale :

- **PENTOXIFYLLINE 400 mg (Torental[®])** : 1 cp matin et soir
A prendre 1 heure avant la mise route des THYMOGLOBULINES[®]

Voie parentérale :

- **METHYLPREDNISOLONE (Solumédrol[®])** : 2 mg/kg en 5-10 minutes
A faire 1 heure avant la mise route des THYMOGLOBULINES[®]
- **THYMOGLOBULINES[®]** : 0,5 mg/kg/j – Pousse seringue en 12 heures

J -1 AVANT LA GREFFE :

Voie orale :

- **PENTOXIFYLLINE 400 mg (Torental[®])** : 1 cp matin et soir
- **MYCOPHENOLATE MOFETIL 500 mg (Cellcept[®])** : 2 cps matin et soir

Voie parentérale :

- **THYMOGLOBULINES[®]** : 1 mg/kg/j – Pousse seringue en 24 heures.

J 0 AVANT LA GREFFE : Arrêt de l'INSULINE antérieure

Voie orale :

- **PENTOXIFYLLINE 400 mg (Torental[®])** : 1 cp matin et soir
- **MYCOPHENOLATE MOFETIL 500 mg (Cellcept[®])** : 2 cps matin et soir

Voie parentérale :

- **Perfusion IV de Glucose à 10 %** : 1000 ml/24h + **UMULINE** :
Pousse seringue, pour maintenir la glycémie entre 6 et 8 mmol/l
- **THYMOGLOBULINES[®]** : 1,5 mg/kg/j – Pousse seringue en 24 heures.
- **ETANERCEPT (Enbrel[®])** : 50 mg – Pousse seringue en 1 heure
A faire 1 heure avant la greffe
- **CEFTIRAXONE (Rocephine[®])** : 2g IVD – Avant greffe
- **Prémédication selon les habitudes du centre** : 1/2h à 1h avant la greffe
 - **ATROPINE** : 0,5 mg sous cutané

- ALPRAZOLAM 0,5 (Xanax^R) : 1 comprimé per os
- HYDROXYZINE 100 (Atarax^R) : 1 comprimé per os
- MORPHINE 10 mg : 1 injection sous cutanée

PENDANT LA GREFFE :

Pas d'ajout d'Héparine car poche d'ilots déjà conditionnée avec 35 UI/kg

J 0 APRES LA GREFFE :

Insulinothérapie intensive : UMULINE :

Pousse seringue, pour maintenir la glycémie entre 6 et 8 mmol/l

HEPARINE dès la 6^{ème} heure après la greffe si stabilité hémodynamique :

IV au pousse seringue : QSP maintenir TCA 1,5 à 2 fois le témoin

J 1:

Voie Parentérale :

- **THYMOGLOBULINES^R** : 1,5 mg/kg/j – Pousse seringue en 24 heures.
- **Insulinothérapie intensive : UMULINE :**
Pousse seringue, pour maintenir la glycémie entre 6 et 8 mmol/l
- **HEPARINE si stabilité hémodynamique :**
IV au pousse seringue : QSP maintenir TCA 1,5 à 2 fois le témoin

Voie orale :

- **PENTOXIFYLLINE 400 mg (Torental^R)** : 1 cp matin et soir
- **TACROLIMUS (Prograf^R)** : 1 mg matin et soir – Taux résiduels visés : 9 à 13 ng/ml
- **MYCOPHENOLATE MOFETIL 500 mg (Cellcept^R)** : 2 cps matin et soir
- **BACTRIM 400/80** : 1 cp/j
- **VALGANCYCLOVIR (Rovalcyte^R) 450** : 1 cp matin et soir (**Sauf pour les D- R-**)

J 2 :

Voie Parentérale :

- **THYMOGLOBULINES^R** : 1,5 mg/kg/j – Pousse seringue en 24 heures
- **Insulinothérapie intensive : UMULINE :**
Pousse seringue, pour maintenir la glycémie entre 6 et 8 mmol/l
- **Arrêt HEPARINE le soir.**
- **Relais par ENOXAPARINE (Lovenox^R)** : 4000 UI sous cutanée, 1 fois/j jusqu'à J7

Voie orale :

- **PENTOXIFYLLINE 400 mg (Torental^R)** : 1 cp matin et soir
- **TACROLIMUS (Prograf^R)** : 1 mg matin et soir – Taux résiduels visés : 9 à 13 ng/ml
- **MYCOPHENOLATE MOFETIL 500 mg (Cellcept^R)** : 2 cps matin et soir
- **BACTRIM 400/80** : 1 cp/j
- **VALGANCYCLOVIR (Rovalcyte^R) 450** : 1 cp matin et soir (**Sauf pour les D- R-**)

J 3 :

Au matin :

Arrêt THYMOGLOBULINES – Ablation du cathéter veineux profond
Arrêt UMULINE IV – Relais par voie sous-cutanée

Voie sous-cutanée :

ETANERCEPT (Enbrel[®]) : 25 mg
ENOXAPARINE (Lovenox[®]) : 4000 UI sous cutanée, 1 fois/j

Voie orale :

- TACROLIMUS (Prograf[®]) : 1 mg matin et soir – Taux résiduels visés : 9 à 13 ng/ml
- MYCOPHENOLATE MOFETIL 500 mg (Cellcept[®]) : 2 cps matin et soir
- BACTRIM 400/80 : 1 cp/j
- VALGANCYCLOVIR (Rovalcyte[®]) 450 : 1 cp matin et soir (Sauf pour les D- R-)
- PENTOXIFYLLINE (Torental[®]) 400 mg : 1 cp matin et soir

J 4 à J 6 :

Voie sous-cutanée :

ENOXAPARINE (Lovenox[®]) : 4000 UI sous cutanée, 1 fois/j

Voie orale :

- TACROLIMUS (Prograf[®]) : 1 mg matin et soir – Taux résiduels visés : 9 à 13 ng/ml
- MYCOPHENOLATE MOFETIL 500 mg (Cellcept[®]) : 2 cps matin et soir
- BACTRIM 400/80 : 1 cp/j
- VALGANCYCLOVIR (Rovalcyte[®]) 450 : 1 cp matin et soir (Sauf pour les D- R-)
- PENTOXIFYLLINE (Torental[®]) 400 mg : 1 cp matin et soir

J 7 :

Voie sous-cutanée :

ETANERCEPT (Enbrel[®]) : 25 mg
ENOXAPARINE (Lovenox[®]) : 4000 UI sous cutanée, 1 fois/j – Dernière injection

Voie orale :

- TACROLIMUS (Prograf[®]) : 1 mg matin et soir – Taux résiduels visés : 9 à 13 ng/ml
- MYCOPHENOLATE MOFETIL 500 mg (Cellcept[®]) : 2 cps matin et soir
- BACTRIM 400/80 : 1 cp/j
- VALGANCYCLOVIR (Rovalcyte[®]) 450 : 1 cp matin et soir (Sauf pour les D- R-)
- Arrêt PENTOXIFYLLINE (Torental[®])

J 8 – J 9 :

Voie orale :

- TACROLIMUS (Prograf[®]) : 1 mg matin et soir – Taux résiduels visés : 9 à 13 ng/ml
- MYCOPHENOLATE MOFETIL 500 mg (Cellcept[®]) : 2 cps matin et soir
- BACTRIM 400/80 : 1 cp/j
- VALGANCYCLOVIR (Rovalcyte[®]) 450 : 1 cp matin et soir (Sauf pour les D- R-)

J 10 :

Voie sous-cutanée :

ETANERCEPT (Enbrel^R) : 25 mg – Dernière injection

Voie orale :

- **TACROLIMUS (Prograf^R) : 1 mg matin et soir – Taux résiduels visés : 9 à 13 ng/ml**
- **MYCOPHENOLATE MOFETIL 500 mg (Cellcept^R) : 2 cps matin et soir**
- **BACTRIM 400/80 : 1 cp/j**
- **VALGANCYCLOVIR (Rovalcyte^R) 450 : 1 cp matin et soir (Sauf pour les D- R-)**

J 11 à J 80:

Voie orale :

- **TACROLIMUS (Prograf^R) : 1 mg matin et soir – Taux résiduels visés : 9 à 13 ng/ml**
- **MYCOPHENOLATE MOFETIL 500 mg (Cellcept^R) : 2 cps matin et soir**
- **BACTRIM 400/80 : 1 cp/j**
- **VALGANCYCLOVIR (Rovalcyte^R) 450 : 1 cp matin et soir (Sauf pour les D- R-)**

A partir de J 81:

Voie orale :

- **TACROLIMUS (Prograf^R) : 1 mg matin et soir – Taux résiduels visés : 9 à 13 ng/ml**
- **MYCOPHENOLATE MOFETIL 500 mg (Cellcept^R) : 2 cps matin et soir**
- **Arrêt BACTRIM**
- **Arrêt VALGANCYCLOVIR (Rovalcyte^R) pour les D- R+**
Poursuite jusqu'à J 90 pour les D+ R- et les D+ R+

A partir de J 91:

Voie orale :

- **TACROLIMUS (Prograf^R) : 1 mg matin et soir – Taux résiduels visés : 6 à 10 ng/ml**
- **MYCOPHENOLATE MOFETIL 500 mg (Cellcept^R) : 2 cps matin et soir**
- **Arrêt VALGANCYCLOVIR (Rovalcyte^R) pour les D+R- et les D+ R+**

Annexe 3 : Calcul du β Score

Ce score associe un score intermédiaire entre 0 et 2 à chacun des 4 indicateurs suivants :

- HbA1c
- C peptide basal (ou stimulé)
- Dose quotidienne d'insuline (U/kg) ou prise d'antidiabétiques oraux
- Glycémie à jeun

La somme des scores est comprise entre 0 et 8.

Détail du calcul :

Critères	Score de 2	Score de 1	Score de 0
Glycémie à jeun	≤ 100 mg/dl ≤ 5.5 mM	101 à 125 mg/dl] 5.5 ; 7 [mM	≥ 126 mg/dl ≥ 7 mM
HbA1c (%)	$\leq 6,1$	6,2 à 6,9	≥ 7
Dose quotidienne d'insuline (U/kg) ou ADO	0	0,01 à 0,24 et/ou ADO	$\geq 0,25$
C peptide basal ou stimulé (ng/mL)	≥ 1	0,3 à 1	$< 0,3$ Score global = 0

Le succès de la stratégie sera défini par un score supérieur ou égal à 6/8.

Annexe 4: Formulaire de déclaration des événements indésirables graves

	RAPPORT D'ÉVÉNEMENT INDESIRABLE GRAVE Médicament DRCI-VIG-FOR-001	CRPV-Direction de la Recherche CHU de Grenoble Pavillon E 38 043 Grenoble cedex 09 Tel : 04 76 76 67 51 Fax : 04 76 76 83 54
---	---	---

A faxer au 04 76 76 83 54 ou à transmettre par mail à vigilance-essaiscliniques@chu-grenoble.fr

n° promoteur : EudraCT n° : Nom et N° du centre :	Titre de l'étude : TRIMECO
---	-------------------------------

Rapport initial : ☐ Rapport de suivi : ☐ N° base Safety : (réservé PV : n° de suivi)

1) Informations sur le patient : Date d'inclusion : N° unique d'inclusion : Bras de traitement (si applicable) : Initiales du sujet : Sexe : M ☐ F ☐ Date de naissance :/...../..... Poids :kg Taille :cm	2) Antécédents significatifs (médicaux, chirurgicaux, allergie connues)
--	--

3) Événement indésirable * : (description, symptômes et diagnostic retenu) Date de début :/...../..... Description : Diagnostic retenu : Intensité de l'événement (entourer) : légère / modérée / sévère Durée de l'événement (du point de vue clinique) : Événement attendu ☐ inattendu ☐ Evolution : ☐ Amélioration en cours ☐ Résolution (sans séquelle ☐ , avec séquelles ☐ : Date de résolution...../...../..... ☐ Sans changement ☐ Décès ☐ Inconnu	Gravité de l'événement : Effet grave depuis le :/...../..... ☐ Mise en jeu du pronostic vital. ☐ Hospitalisation : Du/...../..... au/...../..... ☐ Séquelles ou invalidité. Préciser : ☐ Médicalement significatif. ☐ Anomalie congénitale. Préciser : ☐ Décès. Date du Décès :/...../..... Précisez la (les) cause(s) du décès :
--	---

4) Médicaments : Noter tous les médicaments (expérimentaux et concomitants) pris par le patient avant la survenue de l'événement.
 Ne pas noter les médicaments pris pour corriger les événements indésirables.

Nom (préciser les spécialités) Voie d'administration	Posologie	Indication	Date de début	Date de fin	Actions prises	Imputabilité
Grefte d'ilots						☐ Effet lié ☐ Non lié ☐ Ne peut conclure
Prograf						☐ Effet lié ☐ Non lié ☐ Ne peut conclure
Cellcept						☐ Effet lié ☐ Non lié ☐ Ne peut conclure
Thymoglobulines Ou Simulect						☐ Effet lié ☐ Non lié ☐ Ne peut conclure
Enbrel						☐ Effet lié ☐ Non lié ☐ Ne peut conclure
Rovalcyte						☐ Effet lié ☐ Non lié ☐ Ne peut conclure
Torental						☐ Effet lié ☐ Non lié ☐ Ne peut conclure
Bactrim						☐ Effet lié ☐ Non lié ☐ Ne peut conclure
Autres						☐ Effet lié ☐ Non lié ☐ Ne peut conclure

L'événement est-il réapparu après administration d'un traitement ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, de quel(s) traitement (s) s'agit-il ?



RAPPORT D'ÉVÉNEMENT INDESIRABLE GRAVE
Médicament
DRCI-VIG-FOR-001

CRPV-Direction de la Recherche
CHU de Grenoble
Pavillon E
38 043 Grenoble cedex 09
Tel : 04 76 76 67 51
Fax : 04 76 76 83 54

5) Conclusion : Selon l'investigateur, l'événement indésirable semble plutôt lié :

- ☐ aux ilots de Langerhans
☐ aux traitement(s) concomitant(s) : préciser
☐ au protocole de l'essai (procédure expérimentale): Préciser :
.....
☐ à la progression de la maladie
☐ autre(s) maladie(s)concomitante(s) : Préciser :
☐ autre(s) Préciser :

6) Auteur de la déclaration :

Investigateur ☐ Autre ☐

Nom du déclarant :

Tel/Fax :

Mail :

Date et signature de l'investigateur :

* Joindre le(s) compte-rendu(s) d'hospitalisation et examens biologiques

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes.*



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Constance MINEBOIS

**ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ DE LA TRANSPLANTATION
D'ÎLOTS PANCRÉATIQUES ALLOGÉNIQUES
CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 1**

La transplantation d'îlots de Langerhans est une alternative prometteuse pour le traitement du diabète de type 1. Cette thérapie, proposée aux patients greffés rénaux ou présentant une instabilité glycémique majeure, permet d'atteindre un taux d'insulino-indépendance de 44 % à 3 ans et une amélioration de la qualité de vie. Des risques liés à la procédure de greffe (hémorragie, thrombose de la veine porte) et à l'immunosuppression (IS) chronique (infections, cancers) ont pu être observés. L'objectif de ce travail a été d'analyser le profil de sécurité de la greffe d'îlots de Langerhans dans le cadre d'un essai clinique de phase II, du 25 avril 2010 au 31 mai 2016.

Sur les 46 patients inclus dans l'analyse, 45 patients ont été greffés, conduisant à 112 injections d'îlots. Au total, 83% des patients ont présenté au moins un évènement indésirable grave (EvIG). Six rejets de greffe ou perte d'efficacité des îlots ont été notifiés. Des complications ont été observées dans 12 injections sur les 112 (10,7 %), dont quatre cas d'hémorragies. La majorité des EvIG étaient en lien avec le traitement IS (42,5 %), principalement des troubles hématologiques, digestifs et infectieux. Les données de sécurité de cette étude restent malgré tout rassurantes et conformes à la littérature. Aucun facteur de risque n'a été mis en évidence, mis à part le risque de survenue de névrite insulinaire et de troubles du rythme cardiaque.

Cette étude a mis en évidence que le traitement IS est le principal pourvoyeur d'évènements indésirables graves dans le cadre de la greffe d'îlots de Langerhans, incitant à développer des alternatives au traitement IS et au site de greffe par voie intraportale.

LES MOTS CLÉS :

Greffe d'îlots pancréatiques allogéniques, diabète de type 1, sécurité, évènement indésirable grave, voie intraportale.

ADRESSE : *[Données à caractère personnel]*

FILIÈRE : DES DE PHARMACIE – OPTION PHARMACIE INDUSTRIELLE ET
BIOMÉDICALE