



HAL
open science

Analyse des scores de variabilité glycémique dans une population de patients diabétiques de type 1 avant et après transplantation d'îlots pancréatiques et apport dans le diagnostic de succès de greffe

Manon Jalbert

► To cite this version:

Manon Jalbert. Analyse des scores de variabilité glycémique dans une population de patients diabétiques de type 1 avant et après transplantation d'îlots pancréatiques et apport dans le diagnostic de succès de greffe. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02420830

HAL Id: dumas-02420830

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02420830>

Submitted on 20 Dec 2019

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 :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.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>

Année : 2019

**ANALYSE DES SCORES DE VARIABILITE GLYCEMIQUE DANS UNE POPULATION DE PATIENTS
DIABETIQUES DE TYPE 1 AVANT ET APRES TRANSPLANTATION D'ÎLOTS PANCREATIQUES ET
APPORT DANS LE DIAGNOSTIC DE SUCCES DE GREFFE**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

Manon JALBERT

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 28 Juin 2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

Monsieur le Professeur Olivier CHABRE

Membres :

Madame le Docteur Sandrine LABLANCHE, directrice de thèse

Madame le Professeur Anne Laure BOREL

Monsieur le Professeur Pierre Yves BENHAMOU

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Table des matières

Introduction générale	7
1. Contexte.....	7
a) <i>Variabilité glycémique du sujet diabétique insulino-traité et diabète instable</i>	7
b) <i>Analyse de la variabilité glycémique</i>	8
2. Variabilité glycémique chez les patients diabétiques de type 1 instables avant et après greffe d’îlots	9
3. Objectif du travail.....	10
Article	11
Abbreviations.....	12
RESUME.....	13
ABSTRACT.....	14
INTRODUCTION.....	15
METHODS.....	16
<i>TRIMECO trial</i>	16
<i>CGM data analysis</i>	16
<i>Statistical analysis</i>	17
RESULTS.....	18
DISCUSSION.....	20
CONCLUSIONS.....	22
TABLES AND FIGURES.....	23
Annexes	30
Annexe 1. Données à 12 mois post transplantation	30
Annexe 2. Revue de la littérature : moyenne glycémique et scores de variabilité glycémique en populations de volontaires sains, patients diabétiques de type 1 tout venant et après transplantation d’îlots	35
Références	37
Conclusion générale	40
Remerciements	41
Serment d’Hippocrate	46

Enseignants de la Faculté de Médecine



Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2018-2019

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et de Pathologie Cytologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CANALI-SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie digestive et viscérale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et Biologie Moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Introduction générale

1. Contexte

a) Variabilité glycémique du sujet diabétique insulinotraité et diabète instable

Le diabète de type 1 est une pathologie se déclarant en général chez l'enfant ou l'adulte jeune, caractérisée par une hyperglycémie chronique secondaire à une destruction auto-immune des cellules β pancréatiques responsables de la sécrétion d'insuline. Le traitement de cette pathologie chronique est l'insulinothérapie sous-cutanée à vie, associée à l'éducation du patient à la gestion de l'insuline en fonction des glucides consommés et de l'activité physique. L'objectif du traitement est de restaurer un équilibre glycémique optimal en prévenant les accidents hypoglycémiques et hyperglycémiques.

Chez le patient diabétique insulino-traité, il a été démontré que l'obtention d'un équilibre glycémique optimal permet de réduire l'apparition des complications micro et macro vasculaires (1,2). La qualité du contrôle glycémique est habituellement appréciée par la mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), reflet de la moyenne glycémique sur les 3 mois précédant le dosage. Cependant, bien que marqueur de référence, cette mesure ne fournit qu'une information sur le contrôle glycémique global sans prise en compte des fluctuations glycémiques quotidiennes et donc de la qualité de la stabilité glycémique.

La variabilité glycémique se définit comme le degré de fluctuation entre les niveaux les plus élevés (pics) et les niveaux les plus bas (nadirs) de glycémie (3). Comme illustré sur la figure ci-dessous, deux patients ayant la même moyenne glycémique et la même HbA1c peuvent avoir une variabilité glycémique très différente. La variabilité glycémique est liée à la perte de l'homéostasie glycémique, en rapport avec la carence endogène de sécrétion insulinaire. Il existe des facteurs intrinsèques d'instabilité glycémique : la durée du diabète, associée à un épuisement progressif de l'insulinosécrétion, la présence d'anticorps anti-insuline (cause auto-immune d'hypoglycémies), certaines endocrinopathies (syndrome de Cushing, acromégalie, hyperthyroïdie) et insuffisances endocriniennes (insuffisance surrénalienne), les pathologies digestives telles que la maladie cœliaque, la gastroparésie. Les facteurs extrinsèques d'instabilité glycémiques sont représentés par des choix thérapeutiques inadaptés, erreurs d'ajustement

de doses d'insuline, une technique d'injection de l'insuline inadéquate, des resucrages excessifs ou des troubles du comportement alimentaire (4).

Lorsque la variabilité glycémique est extrême, elle expose le patient à des épisodes métaboliques fréquents et imprévisibles tels que la cétose et / ou des hypoglycémies sévères. Ceci définit le diabète instable (5), qui est associé à une morbidité et une mortalité importantes ainsi qu'à une qualité de vie médiocre (6,7).

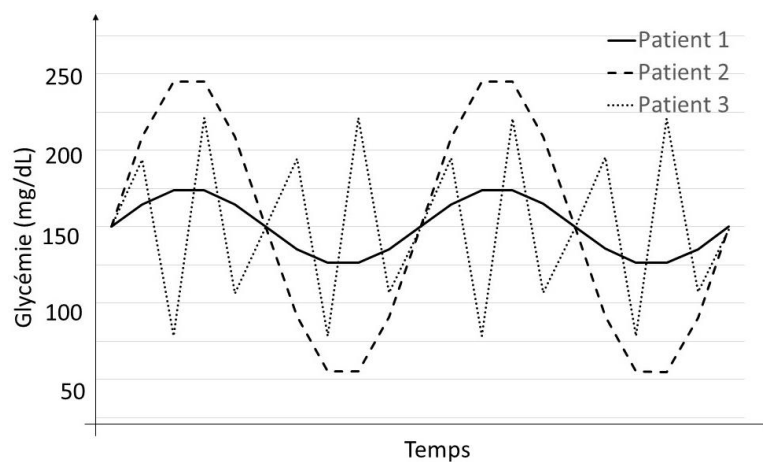


Figure. Pour une même moyenne glycémique, ces 3 patients présentent une variabilité glycémique très différente : elle est faible pour le patient 1, élevée pour le patient 2 et 3 du fait d'une plus grande amplitude de variation glycémique (patient 2) et d'une plus grande amplitude et plus grande fréquence d'oscillations glycémiques (patient 3).

b) Analyse de la variabilité glycémique

Le degré d'instabilité glycémique peut être analysé au sein d'une même journée (variabilité intra-journalière) ou en comparant des journées successives (variabilité inter-journalière).

Afin de quantifier la variabilité glycémique, des indicateurs spécifiques ont été testés. L'utilisation de ces indicateurs est facilitée par l'emploi des moyens modernes d'enregistrement de la glycémie, telle que la mesure continue du glucose interstitiel par holter glycémique (MCG), qui permet d'obtenir des informations détaillées sur les chiffres de glycémie.

Plusieurs dizaines d'indices permettant d'évaluer la variabilité glycémique ont été développés (8–10). Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur quel indice ou quel ensemble d'indices utiliser en routine, et chaque indice possède ses propres avantages et inconvénients.

Parmi les indices de variabilité glycémique les plus cités/utilisés, on retrouve la déviation standard (ou écart type) (11), le coefficient de variation (8), le MAGE (Mean Amplitude Glycemic Excursion) (10,12). On peut également citer le CONGA (Continuous overlapping net glycemic action), le MODD (Mean Of Daily Differences), l'ADRR (Average Daily Difference Range), l'indice « M », le MIME (Mean indices of Meal Excursions), le LBG (Low Blood Glucose Index), le HBGI (High Blood Glucose Index), le IQR (interquartile range), l'IGC (Index of Glycemic Control), différents calculs d'écart-types en fonction des segments temporels choisis, etc. Le débat concernant l'indice à utiliser en pratique clinique continue à être alimenté par l'apparition de nouveaux indices de variabilité glycémique comme le GVP (Glycemic Variability Percentage), publié en 2018 (13).

La notion de variabilité glycémique a donc une importance croissante à l'heure actuelle dans l'évaluation de l'équilibre glycémique du patient diabétique de type 1.

Le domaine d'application de l'analyse de la variabilité glycémique est large et il semble désormais nécessaire d'inclure les scores de variabilité glycémique, en pratique clinique pour évaluer et suivre la variabilité glycémique d'un patient et en recherche pour évaluer l'impact de nouvelles modalités thérapeutiques sur la variabilité glycémique.

2. Variabilité glycémique chez les patients diabétiques de type 1 instables avant et après greffe d'îlots

Le diabète instable nécessite une prise en charge spécifique et la greffe d'îlots apparaît comme une option thérapeutique pour les patients en échec d'un traitement médical intensif (14).

L'amélioration de la variabilité glycémique n'est pas systématiquement décrite lors d'une greffe d'îlots chez des patients diabétiques instables. A l'heure actuelle, le succès d'une transplantation d'îlots

pancréatique est défini par l'utilisation de scores (β -score, Igl's criteria) (15,16) prenant en compte des critères biologiques tels que l'hémoglobine glyquée, le taux de C-peptide, et des critères cliniques tels que la nécessité de traitement par insuline et la survenue d'épisodes hypoglycémiques sévères. Si la présence d'une importante variabilité glycémique est un des critères justifiant la réalisation d'une transplantation d'îlots chez le patient diabétique de type 1, celle-ci ne fait pas partie des critères permettant de juger du succès ou non de la transplantation.

3. Objectif du travail

Nous avons voulu analyser dans cette étude l'évolution de la variabilité glycémique chez des patients diabétiques de type 1 après transplantation d'îlots pancréatiques au cours de l'étude TRIMECO (National Clinical Trial n°01148680).

L'étude TRIMECO visait, en essai contrôlé randomisé multicentrique, à comparer l'efficacité métabolique de la transplantation d'îlots pancréatiques allogéniques à l'insulinothérapie intensive pour le traitement du diabète de type 1. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la greffe d'îlots du point de vue métabolique à 6 mois comparativement à une stratégie insulinique intensive, pour deux catégories de patients étudiées en parallèle : patients présentant un diabète instable et patients diabétiques insuffisamment contrôlés et porteurs d'un greffon rénal (17).

Nous avons donc analysé des scores de variabilité glycémique à partir des données de mesure continue du glucose chez des patients inclus dans l'étude TRIMECO. L'objectif était de décrire les scores de variabilité glycémique avant et après greffe et d'évaluer si des seuils pouvaient être définis pour chacun des indices de variabilité glycémique étudiés afin de diagnostiquer le succès de l'intervention.

Article

Glycemic variability indices can be used to diagnose islet transplantation success in type 1 diabetic patients

Manon JALBERT¹, Fei ZHENG^{2,4}, Anne WOJTUSCISZYN³, Florence FORBES^{2,4}, Stéphane BONNET^{2,4}, Kristina SKAARE⁵, Pierre-Yves BENHAMOU¹, Sandrine LABLANCHE¹, on behalf of TRIMECO Study Group*.

1. Department of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Grenoble Alpes University Hospital
2. Grenoble Alpes University, Inria, CNRS, Grenoble INP, LJK, Grenoble, France
3. Department of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Montpellier University Hospital
4. CEA LETI, DTBS, Univ. Grenoble Alpes, Minatec Campus, Grenoble, France
5. Department of Public Health, Grenoble Alpes University

* *Members listed in the appendix:* Department of Endocrinology, Diabetes, and Nutrition (Lablanche MD, Prof P-Y Benhamou MD), French National Center for Scientific Research (Prof J-L Bosson MD, K Skaare PhD), Department of Nephrology (R Tetaz MD), Department of Clinical Trial Surveillance, Direction of Clinical Research and Innovation (S Logerot PharmD), and Cellular Therapy Unit, National Blood Service Rhône-Alpes (H Egelhofer PhD), Grenoble University Hospital, and Department of Public Health (Prof J-L Bosson, K Skaare), Grenoble Alpes University, Grenoble, France; Inserm U1055, Laboratory of Fundamental and Applied Bioenergetics Grenoble, Grenoble, France (S Lablanche, Prof P-Y Benhamou); Laboratoire des Techniques de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité-Informatique, Mathématiques et Applications de Grenoble, Grenoble, France (Prof J-L Bosson, K Skaare); Department of Endocrinology, Diabetes, and Nutrition, C Huriez Hospital, Lille University Hospital, Lille, France; Inserm 1190, European Genomic Institute for Diabetes, Lille, France (Prof M-C Vantuyghem MD, Prof J Kerr-Conte PhD, K Benomar MD, Prof F Pattou MD); Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Service d'Endocrinologie Diabète et Maladies Métaboliques, and Equipe d'Accueil 7293, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Université de Strasbourg, Strasbourg, France (Prof L Kessler MD); Department of Endocrinology, Diabetes, and Nutrition, Montpellier University Hospital, and Laboratory of Cell Therapy of Diabetes, Institute of Functional Genomics, Mixed Research Unit, French National Center for Scientific Research 5203, Inserm U1191, University of Montpellier, Montpellier, France (Prof A Wojtuszczyz MD, Prof E Renard MD); Centre Hospitalier Universitaire Jean Minjoz, Service d'Endocrinologie-Métabolisme et Diabétologie-Nutrition, Besançon, France (S Borot MD); Service d'Endocrinologie Diabète Nutrition (Prof C Thivolet MD) Pôle de Santé Publique Service Evaluation Economique en Santé (Prof C Colin MD, Gwen Grguric PhD, C Camillo-Brault PharmD), Service de Transplantation, Néphrologie et Immunologie Clinique (Prof E Morelon MD, F Buron MD), and Service d'Urologie et de Chirurgie de la Transplantation (Prof L Badet MD), Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Centre, Université de Lyon, Lyon, France; Service de Néphrologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Nancy, France (S Girerd MD); Department of Surgery, Islet Isolation, and Transplantation, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland (D Bosco PhD, Prof T Berney MD); F-69003, EA 7425 Health Services and Performance Research, Public Health Service and Health Economic Evaluation, Claude Bernard University Lyon 1, Lyon, France (Prof C Colin, G Grguric, C Camillo-Brault); Department of Diabetes, Sud-Francilien Hospital, Corbeil-Essonnes, France (Prof A Penfornis MD); and Université Paris-Sud, Orsay, France (Prof A Penfornis).

Abbreviations

CGM	Continuous glucose monitoring
CV	Coefficient of variation
GV	Glycemic variability
GVP	Glycemic variability Percentage
HbA1c	Glycated hemoglobin
IT	Islet transplantation
MAGE	Mean amplitude glycemic excursion
ROC curve	Receiver operating characteristic curve
SD	Standard deviation
Se	Sensibility
Spe	Specificity
T1D	Type 1 diabetes

RESUME

Objectifs : La présence d'une variabilité glycémique (VG) élevée est la principale indication de la transplantation d'îlots (TI) chez les patients diabétiques de type 1 (DT1) instables. Les critères actuellement utilisés pour évaluer la fonction du greffon ne prennent pas en compte l'amélioration de la VG. Notre étude visait à décrire l'évolution des indices de VG chez les patients DT1 ayant bénéficié d'une TI au cours de l'essai TRIMECO, et à évaluer si des seuils pouvaient être définis pour diagnostiquer le succès de greffe.

Méthodes : Nous avons recueilli les données de 29 patients de l'essai TRIMECO (NCT01148680), essai clinique comparant l'efficacité métabolique de la TI à une insulinothérapie optimisée. Sur la base des données de mesure continue du glucose, nous avons analysé la moyenne glycémique et quatre indices de variabilité glycémique (écart type, coefficient de variation, MAGE et GVP) avant (M0) et six mois (M6) après TI. Afin de définir les seuils permettant de prédire le succès de greffe, nous avons établi une courbe ROC pour chacun des indices de VG 6 mois après la transplantation.

Résultats : Chaque indice de variabilité glycémique a diminué significativement entre M0 et M6 : l'écart-type est passé de 53,9 mg/dL [44,6 – 61,5] à 20,1 mg/dL [13,5 – 24,3] ; le coefficient de variation de 35,2% [30,6 – 37,7] à 17,3% [12,0 – 20,5] ; le MAGE de 134,9 mg/dL [111,2 – 155,8] à 51,9 mg/dL [32,4 – 62,4] ; le GVP de 35,3% [24,9 – 47,2] à 12,2% [6,2 – 18,8] ($p \leq 0,0001$). Les seuils permettant le diagnostic de succès de greffe six mois après la greffe étaient un écart-type à 21,51 mg/dL (sensibilité Se 86,67%, spécificité Spe 92,86%), un coefficient de variation à 16,03% (Se 86,67%, Spe 71,43%), un MAGE à 54,81 mg/dL (Se 73,33%, Spe 92,86%) et un GVP à 15,78% (Se 73,33%, Spe 100%).

Conclusions : Cette étude met en évidence l'impact significatif de la TI sur la réduction de la variabilité glycémique des patients atteints de DT1 instable. Les seuils proposés permettent une évaluation facile du succès de la transplantation d'îlots en utilisant uniquement les données de mesure continue du glucose, et peuvent constituer un outil clinique pratique pour le suivi des patients greffés.

Mots-clés : variabilité glycémique, greffe d'îlots, mesure continue du glucose, diabète instable

ABSTRACT

Aims: High glycemic variability (GV) is the major indication for islet transplantation (IT) in patients with type 1 diabetes (T1D). The actual criteria used to assess graft function don't consider GV improvement. Our study aimed to describe GV indices evolution in T1D patients who benefited from IT during the TRIMECO trial and to evaluate if thresholds might be defined to diagnose IT success.

Methods: We collected data from 29 patients of the TRIMECO trial, a clinical trial (NCT01148680) comparing the metabolic efficacy of IT with intensive insulin therapy. Based on CGM data, we analysed mean glucose level and four GV indices (standard deviation, coefficient of variation, MAGE and GVP) before (M0) and 6 months (M6) after IT. The definition of thresholds to diagnose IT success was based on the establishment of ROC curves for each GV indice 6 months after transplantation.

Results: Each GV indice decreased significantly between M0 and M6: SD 53.9 mg/dL [44.6 – 61.5] vs 20.1 mg/dL [13.5 – 24.3]; CV 35.2% [30.6 – 37.7] vs 17.3% [12.0 – 20.5]; MAGE 134.9 mg/dl [111.2 – 155.8] vs 51.9 mg/dL [32.4 – 62.4]; GVP 35.3% [24.9 – 47.2] vs 12.2% [6.2 – 18.8] ($p \leq 0.0001$). Thresholds diagnosing IT success at 6 months post-transplant were a SD at 21.51 mg/dL (sensitivity 86.67%, specificity 92.86%), a CV at 16.03% (sensitivity 86.67%, specificity 71,43%), a MAGE at 54.81 mg/dL (sensitivity 73.33%, specificity 92.86%) and a GVP at 15.78% (sensitivity 73.33%, specificity 100%).

Conclusions: This study confirms a positive impact of IT on GV. The proposed thresholds allow an easy evaluation of IT success using only CGM data and may be a clinical tool for the follow-up of transplanted patients.

Keywords: glycemic variability, islet transplantation, continuous glucose monitoring, brittle diabetes

INTRODUCTION

Glycemic variability (GV) is defined as the degree of fluctuation between the highest levels (peaks) and the lowest levels (nadirs) of blood glucose (18,19). GV is mainly due to the loss of endogenous insulin secretion. There are intrinsic factors (diabetes duration resulting in a progressive and complete depletion of insulin secretion) and extrinsic factors of glycemic instability (inappropriate therapeutic choices, errors in the management of insulin doses, excessive glucose intake in case of hypoglycemia, inadequate technique of insulin injection) (4). To date, numerous indices or composite indices have been proposed and validated to explore glycemic variability, each with its own advantages and disadvantages (4,8,10,19,20). GV can be analysed within the same day (intra-day variability) or comparing successive days (inter-day variability). GV analysis is today aided by the diffusion of continuous glucose monitoring (CGM) techniques that provides a wealth of information regarding patient glucose profile. Despite the lack of consensus on the type of score to be used routinely, the use of GV analysis in clinical practice can be now easily performed to assess, monitor and follow the GV of a patient with type 1 diabetes.

Achievement of optimal glycemic control in patients with type 1 diabetes remains a challenge in most of patients (21). Some of them develop severe glycemic variability leading to brittle diabetes (5), exposing them to frequent and unpredictable metabolic episodes such as ketosis and/or severe hypoglycemia. Brittle diabetes is associated with significant morbidity and mortality and poor quality of life (6,7). Brittle diabetes requires a specific medical management and islet transplantation appears as a therapeutic option for patients in whom intensive medical therapy has failed (14). Islet transplantation is nowadays recognized to be an efficient therapy to restore a good glycemic control, reduce glycemic variability and prevent severe hypoglycemia in type 1 diabetic patients with severe glycemic variability (17,22). Glycemic variability improvement is not currently considered to diagnose IT success. Indeed, the evaluation of islet graft function and IT success is based on the β -score and, more recently introduced, on the IglS score: both are composed of clinical and biological data that do not consider the improvement of glycemic variability after islet transplantation (15,16).

The objective of our study was to describe the evolution of glycemic variability indices in type 1 diabetic patients who benefited from islet transplantation during the TRIMECO trial and to evaluate if thresholds might be defined for each glycemic variability indice to diagnose the success of islet transplantation.

METHODS

TRIMECO trial

TRIMECO trial (NCT01148680) design has been previously described (17). Briefly, it is a randomized controlled trial, aiming at evaluating the metabolic efficacy of islet transplantation at 6 months compared to an intensive insulin therapy, in type 1 diabetic patients with severe hypoglycemic episodes or hypoglycemia unawareness or patients with a kidney graft and poor glycemic control (17). 50 patients were selected between May 2010 and May 2013 in 15 French centres, and 47 patients were assessed for the primary endpoint. 46 patients received islet transplantation because one patient in the insulin group died while on the islet transplantation waiting list (Figure 1).

CGM data analysis

For each patient included in the TRIMECO study, we analysed available CGM data before and 6 months after the first islets infusion. Among the 46 patients analysed for the primary endpoint in the TRIMECO study, we selected patients for whom one CGM before and one CGM 6 months after IT were available. CGM data were therefore collected for 29 patients: 3 patients had no CGM data available at any point, 11 patients had no CGM data available before IT (no CGM at M0) and 3 patients had no CGM data available 6 months after IT (no CGM at M6) (Figure 1). Glycemic data were regularized by : 1) applying linear interpolation to ensure obtaining sampling interval of 5 minutes, 2) excluding days with missing data greater than 4.8h (20% of day time) from the analysis. Indeed, we observed that when CGM gaps were longer than 4.8h, linear interpolation did not well estimate missing data.

Four GV indices were analysed:

- The standard deviation (SD) is expressed in mg/dL. It takes into account all glycemic oscillations (minor and major ones). A SD greater than 50% of mean glucose has been proposed as an indicator for excessive GV (11).
- The coefficient of variation (CV) is calculated by dividing the SD of glucose by the mean glucose and is expressed as a percentage (SD/mean x 100) (8). Unlike most other indices of GV, it is an easy measure and it is described as one of the most reliable indices to evaluate the amplitude of the GV. A threshold of 36% has been proposed to discern stable from unstable diabetes (23).
- The MAGE (Mean Amplitude Glycemic Excursion) aims to consider only major glycemic excursions, excluding minor ones (only glycemic variations that exceed one SD of the average blood glucose are included in the calculation). MAGE appears as an informative expression of the intra-day GV in insulin-treated diabetic patients and as a robust parameter to characterize brittle diabetes (10,12). MAGE greater than 65 mg/dL is used as a threshold to define high GV (24).
- The GVP (Glycemic Variability Percentage) is a recent metric proposed by Peyser et al. (13) providing a measurement of GV over a given interval of time by analysing the length of the CGM temporal trace normalized to the duration under evaluation. GVP has the advantage to measure both the amplitude and frequency of glycemic oscillations. GVP classifies glycemic variability in four categories: minimal (GVP \leq 20 %), low (GVP > 20 and \leq 30 %), moderate (GVP > 30 and \leq 50 %), and high GV (GVP > 50 %).

Noteworthy, to avoid a smoothing of the average profile (19), we calculated the CV for each consecutive day and then averaged the results obtained. For purposes of clarity and consistency, each indice of GV was calculated using the same method, by calculating the indice for each consecutive day and then averaging the results obtained.

Statistical analysis

Categorical variables are reported as count and percentage. Continuous variables are presented as the median value and interquartile range [25th and 75th percentile]. Comparisons of cross-sectional data were done using the Wilcoxon test. Otherwise the Mann-Whitney U test was used. A p-value <0.05 was

considered statistically significant. To define thresholds to predict the success of the islet transplantation, we established a receiver operating characteristic (ROC) curve for each GV indice 6 months after transplantation. The established ROC curves were considered “usable” if the area under the curve (AUC) was above 70% and if the confidence interval did not include the value 50%. To establish the diagnostic performance of our indices, we chose the β -score as a success criterion. The β -score is a composite score developed to assess the graft’s function. It assigns two points each for normal fasting glucose (≤ 100 mg/dL), HbA1c $\leq 6.1\%$ (43 mmol/mol), stimulated or basal C-peptide (≥ 0.3 nmol/L), and absence of insulin or oral hypoglycemic drug use. No point is given if fasting glucose is ≥ 1.26 g/L, HbA1c is $\geq 6.9\%$ (52 mmol/mol), stimulated C-peptide secretion is undetectable (<0.1 nmol/L), or daily insulin use is ≥ 0.25 U/kg. One point is given for intermediate values. Thus, the β -score can range from 0 (no graft function) to 8 (optimal graft function) and a β -score ≥ 6 defines a graft success (15). For our analyses, β -score was stratified into 3 categories: transplant’s failure [0-2], intermediate [3-5] or transplant success [6-8]. The best thresholds for the diagnosis of islet transplantation success were chosen thanks to the Youden index (Specificity + Sensitivity – 100): thresholds with the highest Youden index were selected.

Data formatting and preparation were executed in MATLAB 2016b (Mathwork) and Excel 2016 (Microsoft Office 365). Statistical analyses were performed using Stata[®] version 15 (Stata Corporation 4905 Lakeway Drive College Station, TX 77845 USA).

RESULTS

All analyses were performed on 29 patients. Patients clinical and demographic baseline characteristics and transplant characteristics are shown in Table 1. The average number of days of data recording was 7.2 days [± 12.2] at M0 and 6.7 days [± 11.3] at M6. Mean glucose level and glycemic variability indices (standard deviation, coefficient of variation, MAGE, GVP) were calculated and compared before IT and 6 months after the first islet infusion. The evolution of GV indices is represented in Table 2 and Figure 2.

Mean glucose level decreased from 156.4 mg/dL [128.5 – 175.9] at M0 to 118.3 mg/dL [108.4 – 133.2] at M6 post-IT. Standard deviation dropped from 53.9 mg/dL [44.6 – 61.5] at M0 to 20.1 mg/dL [13.5 – 24.3] at M6. Considering a standard deviation greater than 50% of mean glucose (threshold defining high glycemic variability for standard deviation), 3.4% of patients (n=1, 95% CI 0.1-17.8%) had a high glycemic variability at M0 versus 0% (n=0, 95% CI 0-11.9%) at M6 post-IT (Figure 3). Coefficient of variation (CV) decreased from 35.2% [30.6 – 37.7] at M0 to 17.3% [12.0 – 20.5] at M6 post-IT. Considering a CV \geq 36% (threshold defining high glycemic variability for CV), 48.3% of patients (n=14, 95% CI 29.4-67.5%) had a high GV at M0 versus 3.4% (n=1, 95% CI 0.1-17.8%) at M6 post-IT. MAGE decreased from 134.9 mg/dL [111.2 – 155.8] at M0 to 51.9 mg/dL [32.4 – 62.4] at M6 post-IT. Considering a MAGE > 65 mg/dL (threshold defining high glycemic variability for MAGE), 96.6 % of patients (n=28, 95% CI 82.2-99.9%) had a high glycemic variability at M0 versus 24.1% (n=7, 95% CI 10.3-43.5%) at M6 post-IT. Finally, GVP also dropped from 35.3% [24.9 – 47.2] at M0 to 12.2% [6.2 – 18.8] at M6 post-IT. Considering a GVP > 50 % (threshold defining high glycemic variability for GVP), 24.1 % of patients (n=7, 95% CI 10.3-43.5%) had a high glycemic variability at M0 versus 0% (n=0, 95% CI 0-11.9%) at M6 post-IT. For each indice, glycemic variability improvement was significant between M0 and M6 post-IT ($p \leq 0.0001$).

We then determined for each glycemic variability indice a threshold allowing the diagnosis of IT success. We established a ROC curve for each indice at 6 months post-transplant using the β -score as the referential success criterion. 15/29 patients (51.7%, 95% CI 32.5-70.6%) were thus considered successfully treated (β -score \geq 6) 6 months after the first islet injection. ROC curves were considered usable at M6 for each GV indice (i.e. AUC > 70% and the confidence interval not including the value 50%, see Table 3). The best thresholds were selected using the Youden index. Threshold's value for each indice and their diagnostic performance are summarized in Table 4. Each selected threshold means that if a patient has a GV value below the threshold he can be considered successfully treated by islet transplantation with the sensitivity and specificity described. Thus, at 6 months post-transplant, we here consider as successfully treated a patient who have a SD below 21.51 mg/dL (with a sensibility (Se) of

86.67% and a specificity (Spe) of 92.86%), a CV below 16.03% (Se 86.67%, Spe 71.43%), a MAGE below 54.81 mg/dL (Se 73.33%, Spe 92.86%), a GVP below 15.78% (Se 73.33%, Spe 100%).

DISCUSSION

This study reports the analysis of glycemic variability indices in 29 patients with type 1 diabetes receiving islet transplantation during the TRIMECO study. We noticed a marked improvement of all glycemic variability indices studied between pre-transplant period and 6 months after first islets infusion. We propose in our study thresholds of GV indices, calculated from CGM data, to distinguish IT success from IT failure at 6 months.

In our study, we identified that a mean glucose level at 123.1 mg/dL, a standard deviation at 21.51 mg/dL, a coefficient of variation at 16.03%, a MAGE at 54.81 mg/dL, a GVP at 15.78% can be use as threshold to diagnose islet transplantation success. In comparison with the indices calculated in type 1 diabetic patients after islet transplantation in several studies (25–29), the thresholds we propose seem consistent. In particular, in Brooks et al. (28), glycemic variability indices were calculated in patients after islet transplantation, after separating patients into 4 groups according to the estimated graft function (low, medium, good, excellent). In the 23 patients with excellent graft function, the mean glucose level was 134.89 mg/dL, the standard deviation was 35.18 mg/dL, the coefficient of variation was 26.08%. Few data are available for MAGE in transplanted diabetic patients, making difficult the comparison of our data with the literature.

Regarding studies providing reference ranges for non-diabetic volunteers, Zhou et al. (30) analysed GCM data obtained from healthy non-diabetic adults, aiming to establish normal reference ranges for glycemic variability indices. The resulting ranges were for SD was [0 - 25.18 mg/dL] and for MAGE [0 - 70.14] mg/dL. Similarly, for the purpose of describing reference ranges for glycemic variability indices, Hill et al. (31) studied CGM data from 70 non-diabetic patients. The standards obtained for the non-diabetic subject were a range of [0 - 53.96] mg/dL for SD and a range of [0 - 50.35] mg/dL for MAGE. In a population of healthy volunteers and type 1 diabetic patient, MAGE values ranged from 25.18 to 42

mg/dL and from 76 to 175.7 mg/dL respectively (12,30–39). Gude et al. (38) studied glycemic variability indices in 583 Spanish adult volunteers. 70/583 (12%) had been diagnosed with diabetes before inclusion. Using CGM data, glycemic variability indices were calculated for diabetic and non-diabetic individuals. Thresholds to distinguish diabetic from non-diabetic subjects have been established. The defined threshold for SD was 23 mg/dL and 40 mg/dL for the MAGE. In conclusion, the thresholds we established in our study are relatively close from the reference ranges proposed above for non-diabetic patients reinforcing the idea that a glycemic variability score below the established proposed thresholds is supportive for a successful transplantation.

Standard deviation and coefficient of variation have been proposed as the recommended measures of glycemic variability in the international consensus on the use of CGM data (40). However, it appears in our study that standard deviation is less discriminant than the coefficient of variation, MAGE or GVP to characterize brittle diabetes. Indeed, if we consider the standard deviation, only 3.4% of patients presented a high glycemic variability before transplantation (Table 2 and Figure 3), whereas the patients of the TRIMECO study were selected by the presence of a major clinical glycemic lability with occurrence of severe hypoglycemic episodes resulting in a poor quality of life. If we consider the other GV indices, this percentage was 48.3% for the CV, 96.6% for the MAGE, 24.1% for the GVP.

The β -score is an effective composite score to characterize the graft function but it requires blood samples and biological assays. In the era of glucose sensors, connected blood glucose meters and continuous glucose monitoring, one should take advantage of the wealth of data available to characterize the results of new therapeutic modalities available for type 1 diabetes. The proposed thresholds allow an easy evaluation of IT success using only CGM data and may be a clinical tool for the follow-up of transplanted patients.

Our study shows several weaknesses. Firstly, the number of analysed days of CGM was small (average of 7.2 days pre-transplant, 6.7 days at 6 months and 6.2 days at 12 months post-transplant). This may have

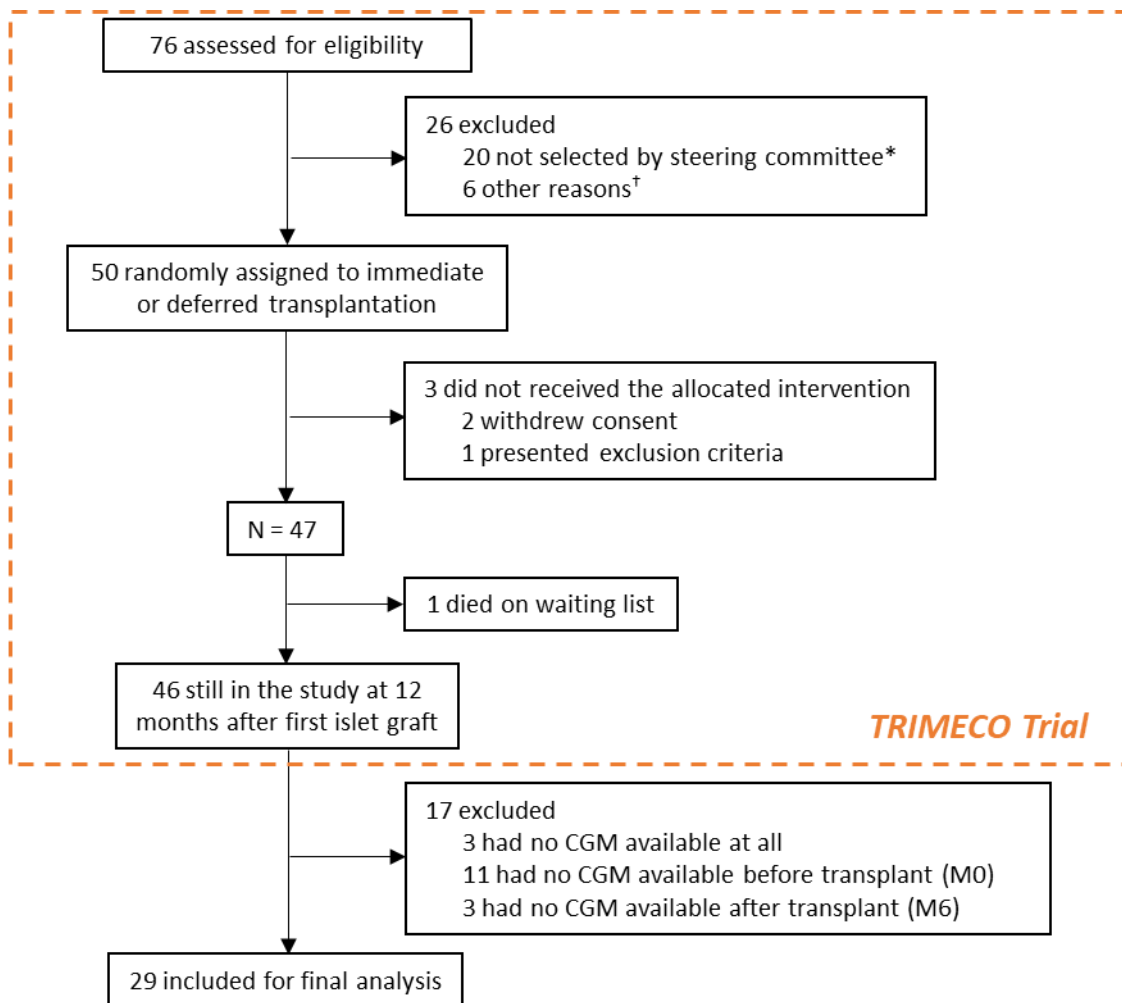
reduced the reliability of our measurements. In addition, in view of the multitude of available glycemic variability indices, our choice of the indices to be analysed may bring to discussion. We decided not to multiply the number of glycemic parameters analysed, because these indices are highly inter-correlated and provide for some redundant information. In addition, some of these parameters are less suitable for an overall glycemic analysis such as LBG1 that is more oriented towards evaluation of hypoglycaemia or MIME towards evaluation of per-meal variations. As described earlier, the analysis of standard deviation and coefficient of variation is recommended by recent consensus (40,41), the MAGE is known for many years as a robust index to characterize glycemic instability (12), and the GVP appeared to us as a recent interesting index because of its ability to take into account both the amplitude and the frequency of glycemic oscillations (13). However, the debate over which indicators have to be used to characterize glycemic variability continues to be fuelled by the development of new indices. Moreover, we evaluated in our study thresholds for each indice 6 months after islet transplantation which is a short-term evaluation and our findings have to be confirmed with a longer time of evaluation.

CONCLUSIONS

This study highlights the significant impact of pancreatic islet transplantation on the reduction of glycemic variability of patients with type 1 diabetes. IT allows a significant reduction of the proportion of patients with high glycemic variability. We here propose thresholds for standard deviation, coefficient of variation, MAGE and GVP, to distinguish "IT success" from "IT failure". These thresholds may be used as a rapid clinical tool in the follow-up of transplanted patients and allow a better exploitation of the wealth of information brought by the continuous glucose monitoring.

TABLES AND FIGURES

Figure 1. Flowchart



*These individuals developed exclusion criteria between eligibility assessment and selection. †Other reasons were: required sample size had not been achieved (n=4), withdrawal of consent (n=1), and self-reported severe ischaemic cardiopathy (n=1).

Table 1. Patients clinical and demographic baseline characteristics and transplant characteristics.

	Median [IQR] or n (%)
Sexe F	16 (55.2)
M	13 (44.8)
Age (years)	51.0 [42.0 – 55.0]
Weight (kg)	68.0 [60.9 – 74.0]
Body mass index (kg/m ²)	23.8 [22.7 – 25.6]
Diabetes duration (years)	29.0 [24.0 – 37.0]
Treatment Insulin pump	17 (58.6)
Multiple daily injections	12 (41.4)
HbA1c (%)	8.2 [7.6 – 8.9]
HbA1c (mmol/mol)	66 [60 – 74]
Daily insulin dose (UI/kg/jour)	0.53 [0.42 – 0.66]
Number of patients who experienced at least one severe hypoglycemic episode during the preceding year	19 (65.5)
Number of severe hypoglycemic episodes per patient during the preceding year	2 [0 – 3]
Type of transplantation	
Islet transplantation alone	23 (79.3)
Islet transplantation after kidney graft	6 (20.7)
Number of islets injections received in total	
1	2 (6.9)
2	10 (34.5)
3	17 (58.6)

Table 2. Evolution of mean glucose level and glycemic variability indices and proportion of patients with high GV before and six months after islets transplantation.

		Before transplantation	6 months after transplantation
Mean glucose level	Value	156.4 mg/dL [128.5 – 175.9]	118.3 mg/dL [108.4 – 133.2]
	Standard deviation	53.9 mg/dL [44.6 – 61.5]	20.1 mg/dL [13.5 – 24.3]
	Patients with high GV *	3.4 % [0.1-17.8] (1 patient)	0 % [0-11.9] (0 patient)
Coefficient of variation	Value	35.2 % [30.6 – 37.7]	17.3 % [12.0 – 20.5]
	Patients with high GV *	48.3 % [29.4-67.5] (14 patients)	3.4 % [0.1-17.8] (1 patient)
MAGE	Value	134.9 mg/dL [111.2 – 155.8]	51.9 mg/dL [32.4 – 62.4]
	Patients with high GV *	96.6 % [82.2-99.9] (28 patients)	24.1 % [10.3-43.5] (7 patients)
GVP	Value	35.3 % [24.9 – 47.2]	12.2 % [6.2 – 18.8]
	Patients with high GV *	24.1 % [10.3-43.5] (7 patients)	0% [0-11.9] (0 patient)

Values of GV indices are expressed with median and interquartile range. Proportion of patients with high GV are expressed in percentage, 95% confidence interval and number of patients concerned.

* The threshold defining high glycemic variability are: a standard deviation greater than 50% of mean glucose, a coefficient of variation $\geq 36\%$, a MAGE > 65 mg/dL, a GVP $> 50\%$.

Figure 2. Glycemic variability indices before (dark grey) and 6 months after (light grey) islet transplantation.

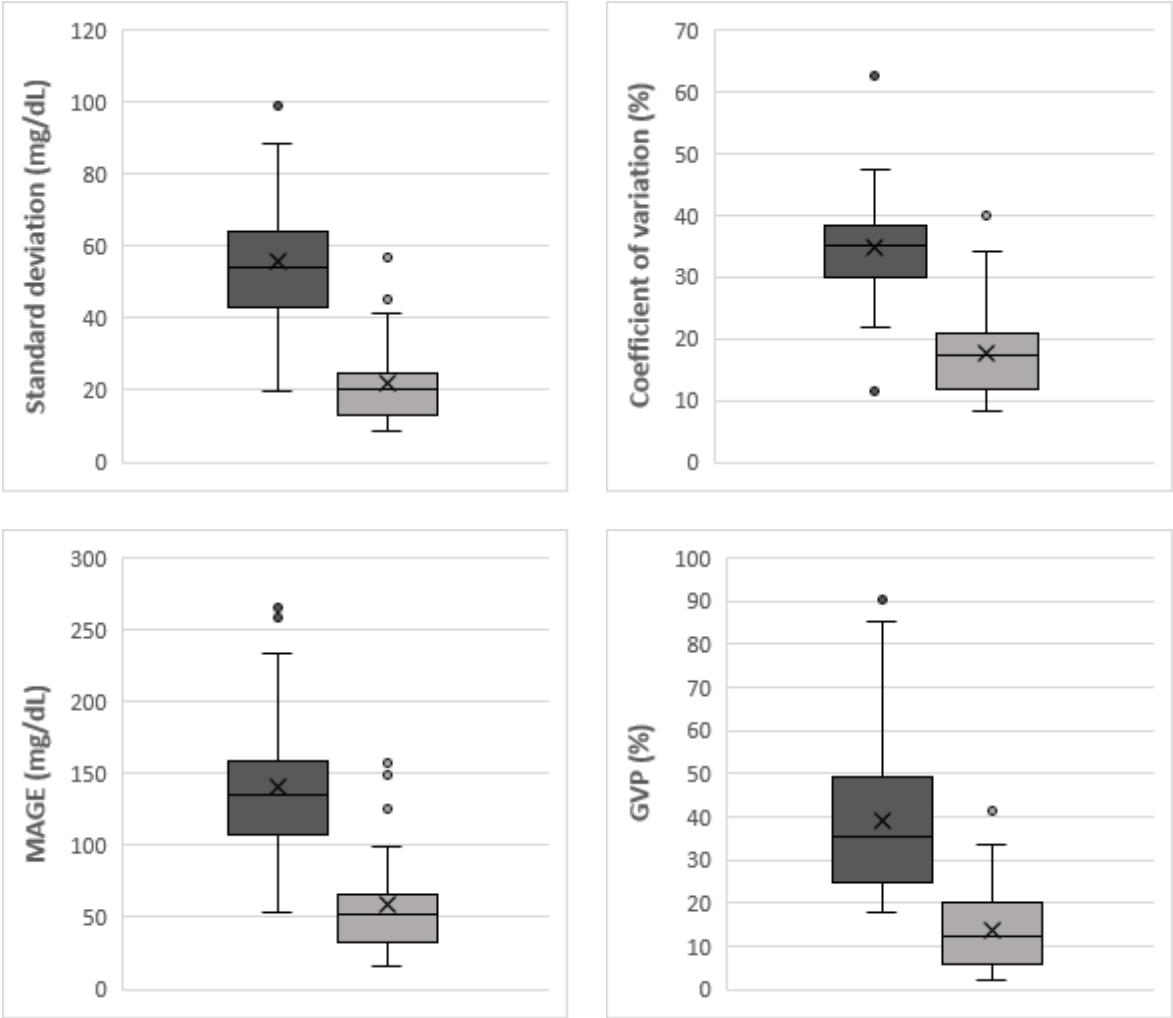


Figure 3. Percentage of patients with low or high glycemic variability, according to the threshold defining high glycemic variability before (M0) and 6 months after (M6) islet transplantation.

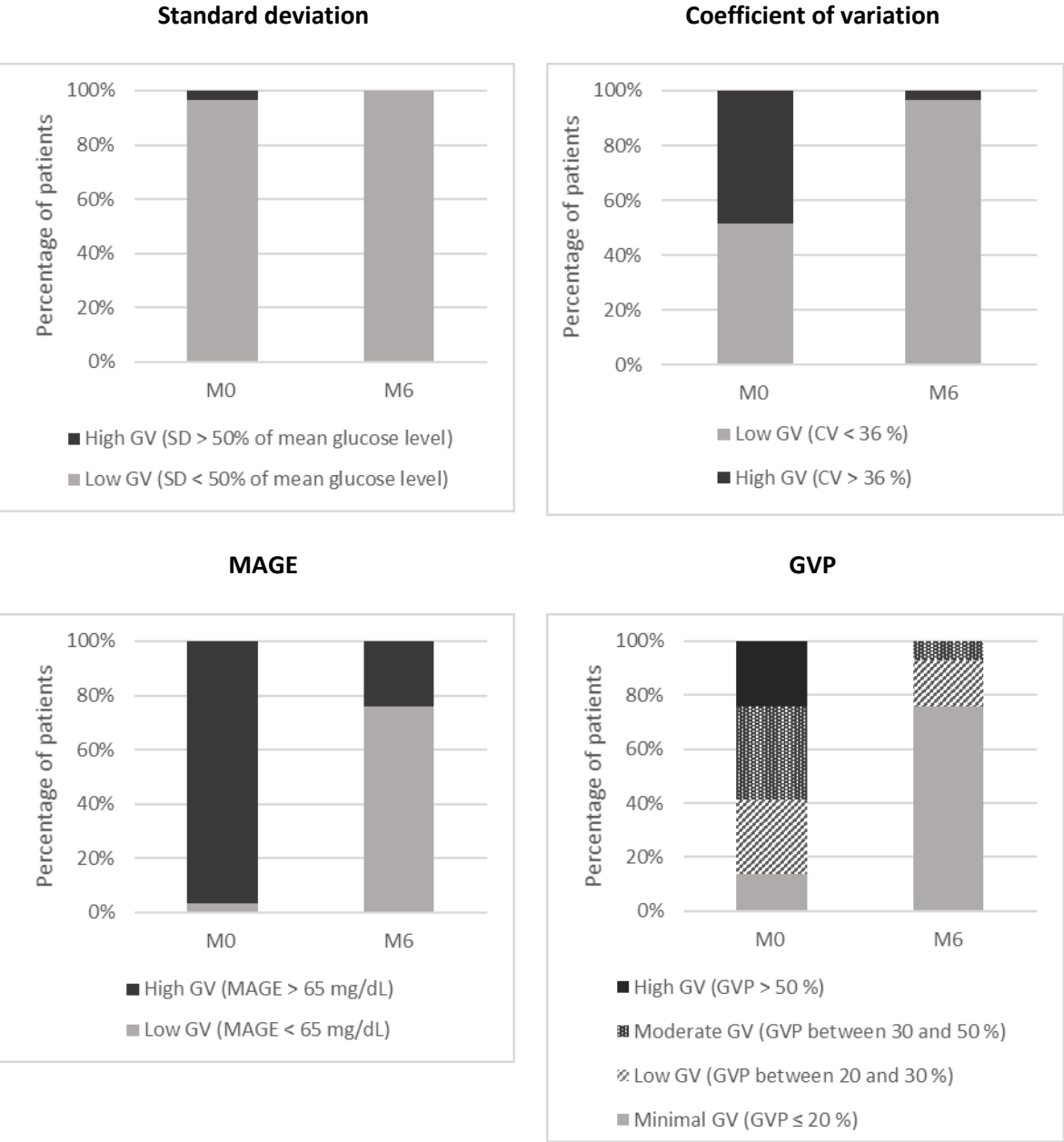


Table 3. ROC curves established for each glycemic variability indice at 6 months post-transplant, with β -score as the referential success criterion.

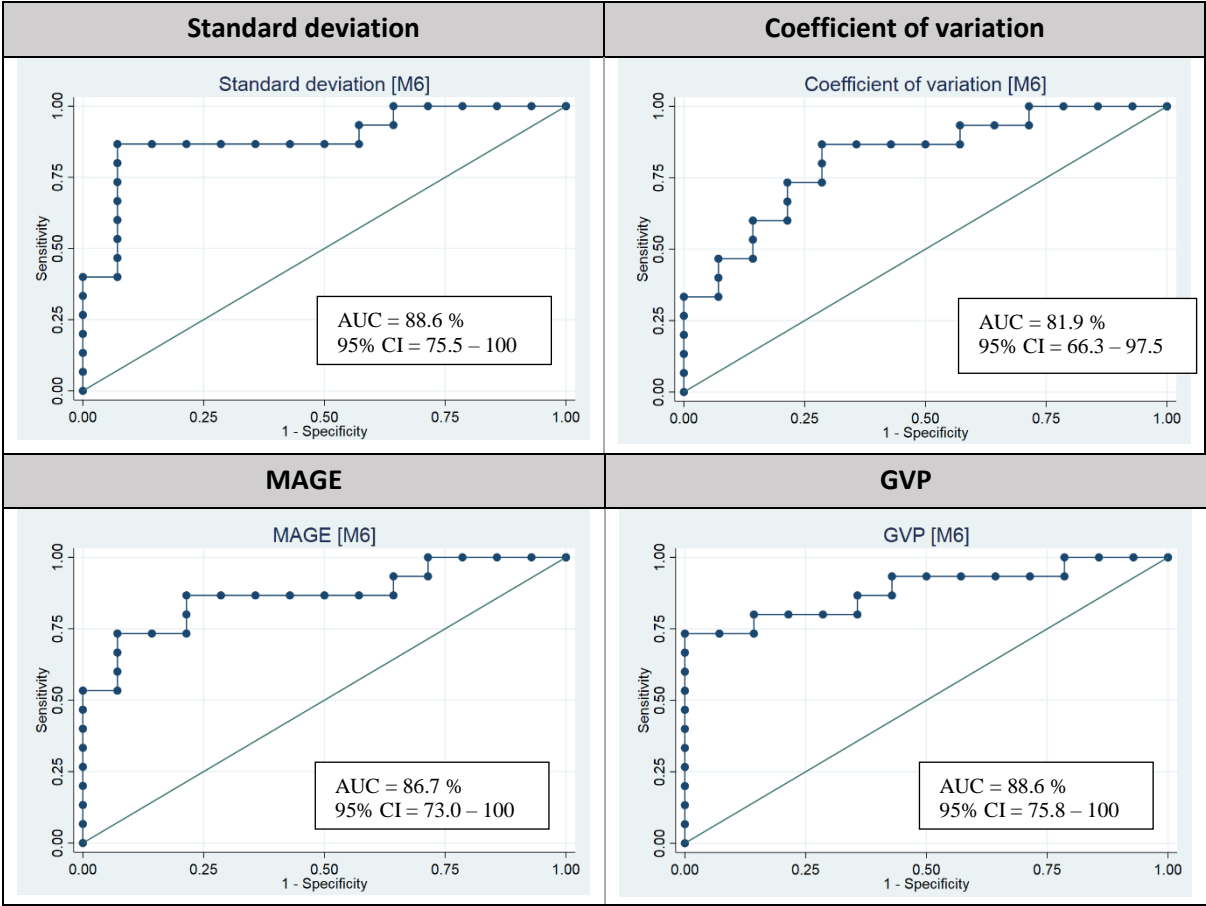


Table 4. Selected thresholds for diagnosis of islet transplantation success at 6 months post-transplant and their diagnostic performance.

GV indice	Treshold	Sensibility (%)	Specificity (%)	Youden Index
SD	21.51 mg/dL	86.67	92.86	79.53
CV	16.03 %	86.67	71.43	58.10
MAGE	54.81 mg/dL	73.33	92.86	66.19
GVP	15.78 %	73.33	100	73.33

GV: glycemic variability; SD: standard deviation; CV: coefficient of variation; MAGE: mean amplitude glycemic excursion; GVP: glycemic variability percentage.

Annexes

Annexe 1. Données à 12 mois post transplantation

Nous avons également réalisé au cours de ce travail l'analyse des données de mesure continue du glucose à 12 mois post-greffe. Le nombre moyen de jours d'enregistrement des données était de 6.2 jours [\pm 9.7]. L'évolution des indices de variabilité glycémique à 12 mois post-greffe est représentée (en plus de l'évolution à 6 mois pour faciliter la comparaison) dans l'Annexe 1.1, 1.2 et 1.3. Entre 6 et 12 mois post-transplantation, le MAGE s'est amélioré significativement ($p = 0,043$). Pour les autres indices, on observe en revanche une augmentation minime mais statistiquement significative des scores de variabilité glycémique ($p = 0,023$ pour l'écart-type, $p = 0,039$ pour le coefficient de variation, $p = 0,013$ pour le GVP).

Les courbes ROC établies à 12 mois post-transplantation sont représentées dans l'Annexe 1.4. Toutes les courbes ROC à M12 étaient également utilisables (aire sous la courbe supérieure à 70% et intervalle de confiance n'incluant pas la valeur 50%).

Les seuils sélectionnés pour distinguer « succès » et « échec » de la transplantation d'îlots à 12 mois post-greffe ainsi que leurs performances diagnostiques sont rapportés dans l'Annexe 1.5.

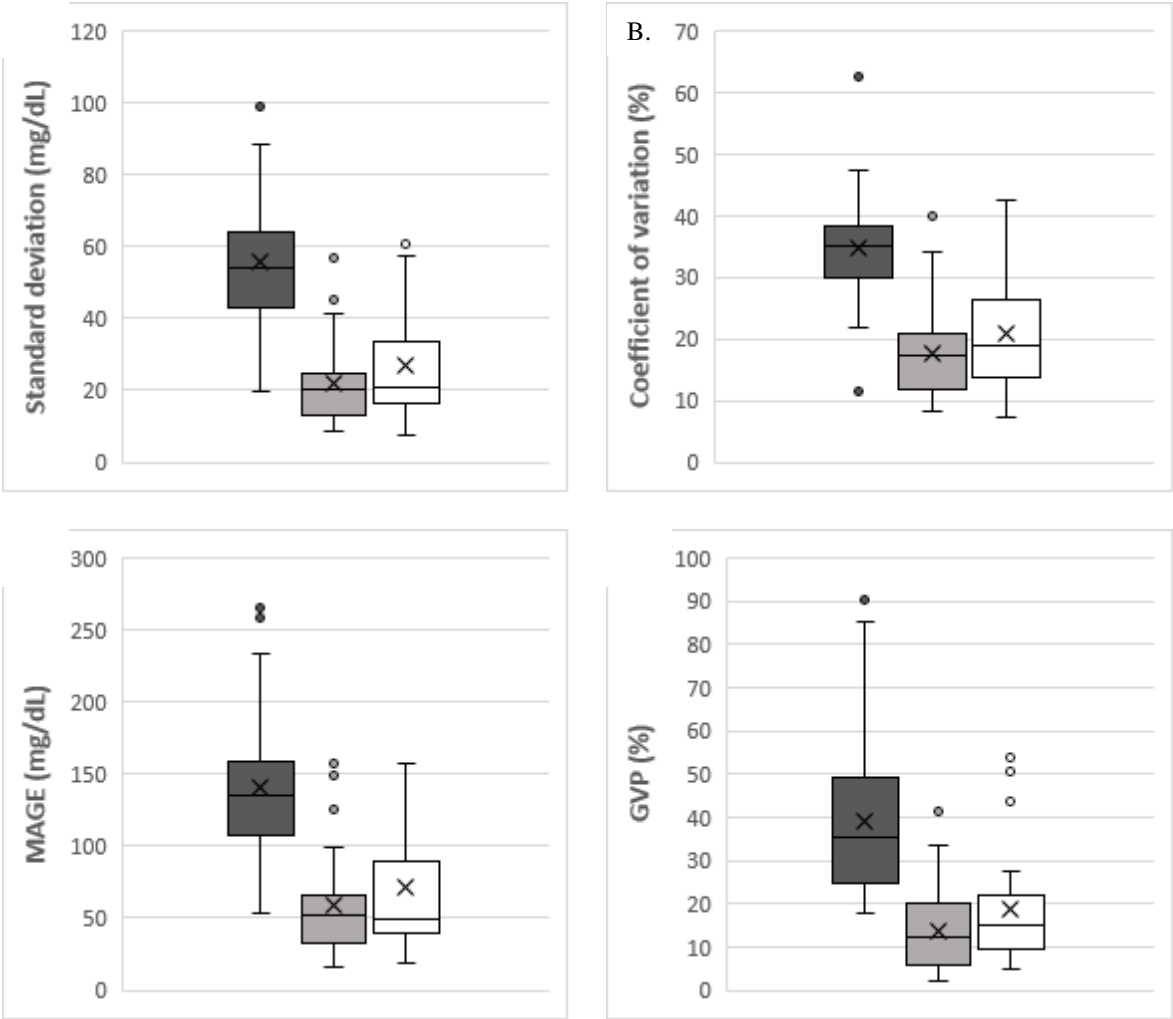
Annexe 1.1. Evolution of mean glucose level and glycemic variability indices and proportion of patients with high GV before, six months and twelve after islets transplantation.

		Before transplantation	6 months after transplantation	12 months after transplantation
Mean glucose level	Value	156.4 mg/dL [128.5 – 175.9]	118.3 mg/dL [108.4 – 133.2]	121.1 mg/dL [108.3 – 132.4]
Standard deviation	Value	53.9 mg/dL [44.6 – 61.5]	20.1 mg/dL [13.5 – 24.3]	21.1 mg/dL [17.2 – 32.5]
	Patients with high GV *	3.4 % [0.1-17.8] (1 patient)	0 % [0-11.9] (0 patient)	0 % [0-11.9] (0 patient)
Coefficient of variation	Value	35.2 % [30.6 – 37.7]	17.3 % [12.0 – 20.5]	19.0 % [13.7 – 25.9]
	Patients with high GV *	48.3 % [29.4-67.5] (14 patients)	3.4 % [0.1-17.8] (1 patient)	10.3 % [2.2-27.4] (3 patients)
MAGE	Value	134.9 mg/dL [111.2 – 155.8]	51.9 mg/dL [32.4 – 62.4]	49.7 mg/dL [39.9 – 88.4]
	Patients with high GV *	96.6 % [82.2-99.9] (28 patients)	24.1 % [10.3-43.5] (7 patients)	48.3 % [29.4-67.5] (14 patients)
GVP	Value	35.3 % [24.9 – 47.2]	12.2 % [6.2 – 18.8]	14.9 % [10.2 – 21.5]
	Patients with high GV *	24.1 % [10.3-43.5] (7 patients)	0% [0-11.9] (0 patient)	6.9 % [0.8-22.8] (2 patients)

Values of GV indices are expressed with median and interquartile range. Proportion of patients with high GV are expressed in percentage, 95% confidence interval and number of patients concerned.

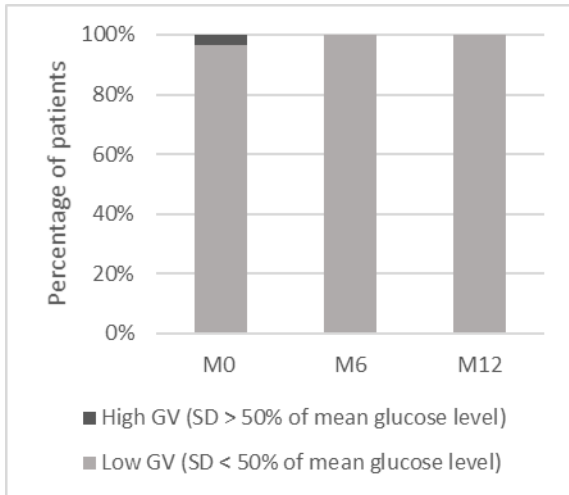
* The threshold defining high glycemic variability are: a standard deviation greater than 50% of mean glucose, a coefficient of variation $\geq 36\%$, a MAGE > 65 mg/dL, a GVP > 50%.

Annexe 1.2. Glycemic variability indices before (dark grey), 6 months after (light grey) and 12 months after (white) islet transplantation.

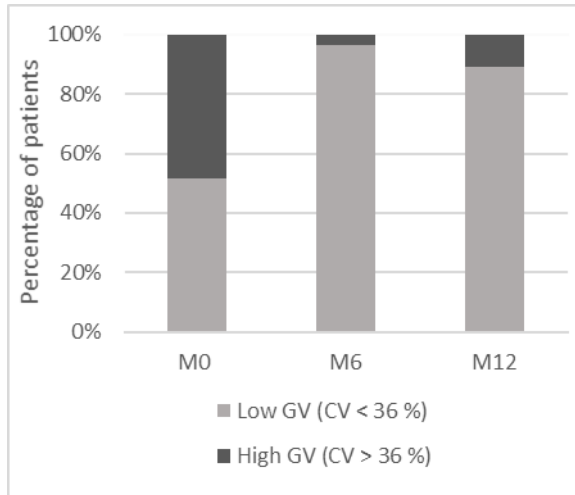


Annexe 1.3. Percentage of patients with low or high glycemic variability, according to the threshold defining high glycemic variability before (M0), 6 months after (M6) and 12 months after (M12) islet transplantation.

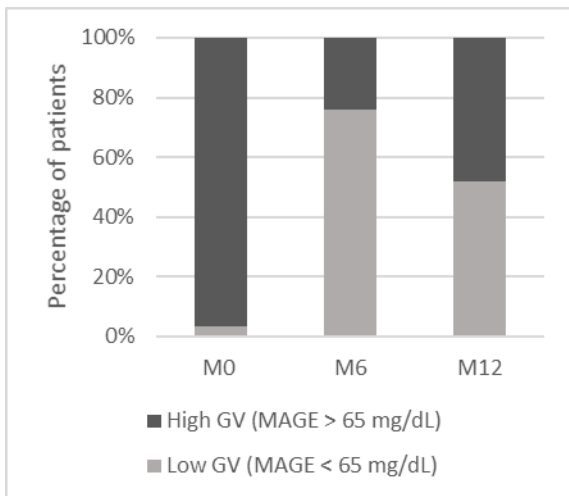
A. Standard deviation



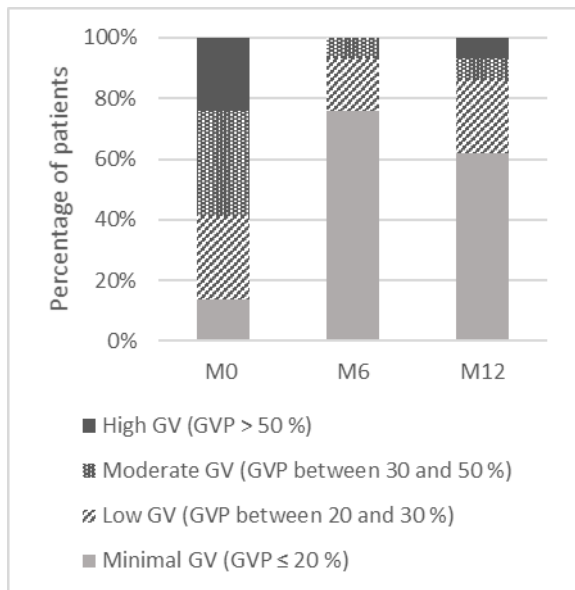
B. Coefficient of variation



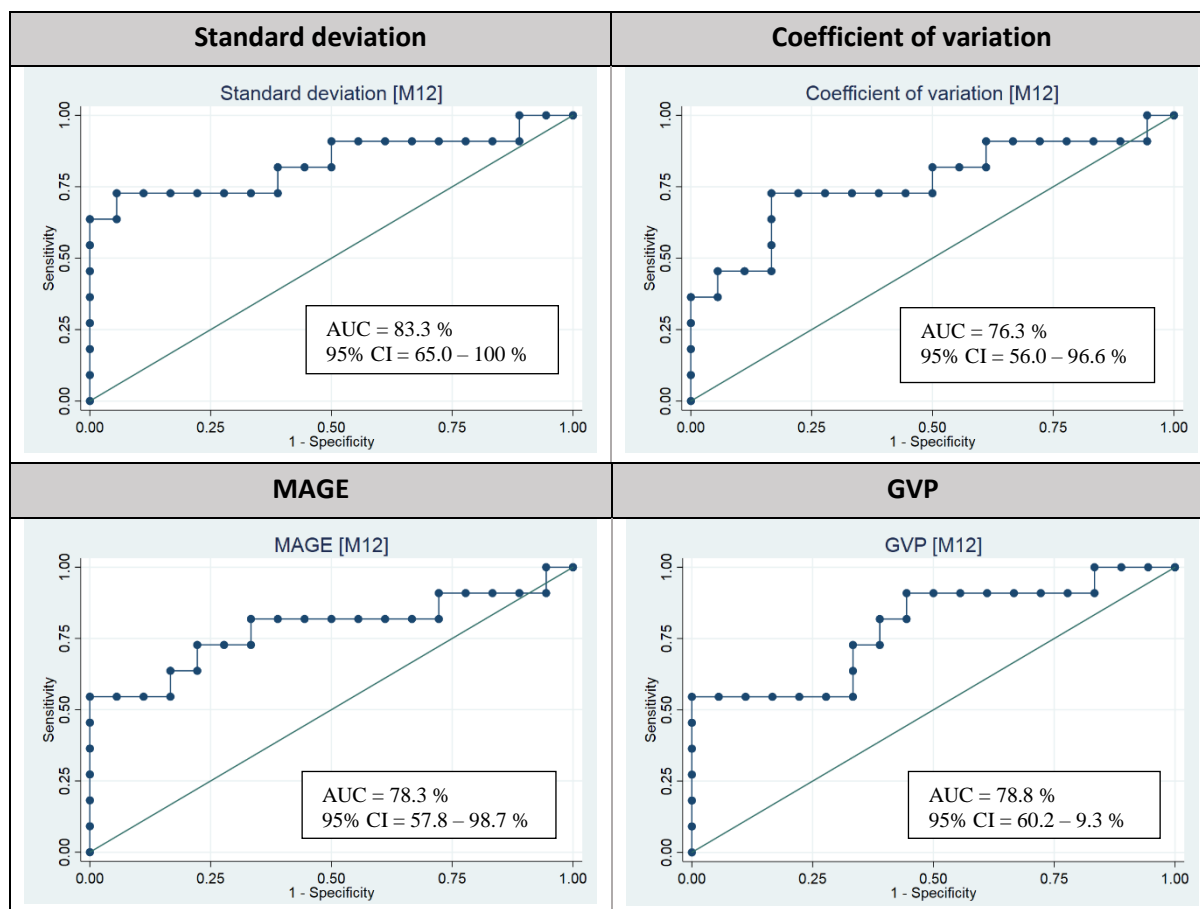
C. MAGE



D. GVP



Annexe 1.4. ROC curves established for each glycemic variability indice at 12 months post-transplant, with β -score as the referential success criterion.



Annexe 1.5. Selected thresholds for description of islet transplantation’s success at 12 months post-transplant and their diagnostic performance.

GV indice	Treshold	Sensibility (%)	Specificity (%)	Youden Index
SD	31.87 mg/dL	72.73	94.44	67.17
CV	23.56 %	72.73	83.33	56.06
MAGE	120.0 mg/dL	54.55	100	54.55
GVP	27.42 %	54.55	100	54.55

GV: glycemic variability; SD: standard deviation; CV: coefficient of variation; MAGE: mean amplitude glycemic excursion; GVP: glycemic variability percentage.

Annexe 2. Revue de la littérature : moyenne glycémique et scores de variabilité glycémique en populations de volontaires sains, patients diabétiques de type 1 tout venant et après transplantation d'îlots.

Afin de comparer les données de variabilité glycémique obtenues dans notre étude et d'argumenter leur valeur, nous avons complété notre travail par une revue recensant les valeurs de moyenne glycémique et d'écart-type, coefficient de variation, MAGE et GVP dans la littérature. Ces valeurs ont été recherchées en populations de volontaires sains, de patients diabétiques de type 1, et diabétiques de type 1 après transplantation d'îlots. Les valeurs recensées sont regroupées dans le tableau ci-dessous.

Annexe 2. Literature review: mean glucose level and glycemic variability indices (standard deviation, coefficient of variation, MAGE) in populations of healthy volunteers, type 1 diabetic patients, type 1 diabetic patients after islet transplantation.

	n	Mean glucose level (mg/dL)	Standard deviation (mg/dL)	Coefficient of variation (%)	MAGE (mg/dL)
STUDIES ON TYPE 1 DIABETIC PATIENTS					
Reddy et al. 2015	57	158 *	54,86 **	34 **	114,93 *
Siegelaar et al. 2009	1160 (DCCT population)	210,61 *	74,20 *	35,23	136,69 *
Benhamou et al. 2014	30	-	-	-	135 *
Rodbard et al. 2011	64	153,4 ^a	59,6 ^a	38,85	143,7 ^a
		174,1 ^b	69,4 ^b	39,86	173,3 ^b
		194,8 ^c	78,4 ^c	40,25	194,7 ^c
Service et al. 1970	3 ^d	112 *	-	-	76 *
	6 ^e	185,5 *	-	-	162,5 *
Crenier et al. 2016	49	164,10	74,5 *	45,4 *	175,7 *
STUDIES ON HEALTHY VOLUNTEERS					
Service et al. 1970	3	80,33 *	-	-	42 *
Hanefeld et al. 2010	16	100,72 *	13,85 *	13,75	25,9 *
Gude et al. 2017	513	-	14 **	-	26 **
Crenier et al. 2016	35	94,87	11,1 *	11,7 *	27,6 *
Zhou et al. 2011	434	104 **	13,49 **	-	31,11 **
Juvenile diabetes research foundation continuous glucose monitoring study	74	98 *	13,7 **	14 **	27,7 **

group 2010					
Hill et al. 2011	70	97,12 *	25,18 *	25,93	25,18 *
STUDIES ON TYPE 1 DIABETIC PATIENTS AFTER ISLET TRANSPLANTATION (IT)					
Vantigham et al. 2012	33	107,91 * ^f 111,51 * ^g	16,19 * ^f 32,37 * ^g	15,00 29,03	
Kessler et al. 2002	7 (IT after renal transplant)	104,85 *			
Ryan et al. 2001	12				54
Brooks et al. 2015	Depending on the estimated function of the graft ^h :	**	**		
	Low : 19	192,45	79,14	41,12	
	Medium : 15	172,66	46,76	27,08	
	Good : 17	154,68	39,57	25,58	
	Excellent : 23	134,89	35,18	26,08	
Geiger et al. 2005	6	111,5 *			41 *

* Average ** Median, based on the statistics available in the article

The data in mmol/L were converted to mg/dL by the formula: (mmol/L)/0.0556 = mg/dL

In italics: calculated from the mean glucose level, standard deviation and coefficient of variation values cited in the article.

^a In a population of type 1 diabetic patients with good glycemic control

^b In a population of type 1 diabetic patients with moderate glycemic control

^c In a population of type 1 diabetic patients with poor blood glucose control

^d Patients with stable diabetes

^e Patients with unstable diabetes

^f 6 months after islet transplantation

^g 36 months after islet transplantation

^h Estimated function of the graft by measurement of the stimulated C peptide after tolerance test by taking a standardized mixed meal

Références

1. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1577–89.
2. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA*. 2015 Jan 6;313(1):45–53.
3. Hirsch IB. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does! *Diabetes Care*. 2015 Aug;38(8):1610–4.
4. Guerci B. Asymptomatic glycemic instability: how to measure it and which clinical applications? *Diabetes Metab*. 2003 Apr;29(2 Pt 1):179–88.
5. Gill GV. The spectrum of brittle diabetes. *J R Soc Med*. 1992 May;85(5):259–61.
6. 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.
7. 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.
8. Saisho Y. Glycemic Variability and Oxidative Stress: A Link between Diabetes and Cardiovascular Disease? *Int J Mol Sci*. 2014 Oct 13;15(10):18381–406.
9. Rodbard D. New and improved methods to characterize glycemic variability using continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2009 Sep;11(9):551–65.
10. Fabris C, Facchinetti A, Sparacino G, Zanon M, Guerra S, Maran A, et al. Glucose variability indices in type 1 diabetes: parsimonious set of indices revealed by sparse principal component analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2014 Oct;16(10):644–52.
11. Scheiner G. CGM Retrospective Data Analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2016 Feb 1;18(Suppl 2):S2-14-S2-22.
12. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean Amplitude of Glycemic Excursions, a Measure of Diabetic Instability. *Diabetes*. 1970 Sep 1;19(9):644–55.
13. Peyser TA, Balo AK, Buckingham BA, Hirsch IB, Garcia A. Glycemic Variability Percentage: A Novel Method for Assessing Glycemic Variability from Continuous Glucose Monitor Data. *Diabetes Technol Ther*. 2018 Jan;20(1):6–16.
14. Wojtusciszyn A, Branchereau J, Esposito L, Badet L, Buron F, Chetboun M, et al. Indications for islet or pancreatic transplantation: Statement of the TREPID working group on behalf of the Société francophone du diabète (SFD), Société française d'endocrinologie (SFE), Société francophone de transplantation (SFT) and Société française de néphrologie - dialyse - transplantation (SFNDT). *Diabetes Metab*. 2018 Sep 14;
15. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Lakey JRT, Bigam D, Shapiro AMJ. Beta-score: an assessment of beta-cell function after islet transplantation. *Diabetes Care*. 2005 Feb;28(2):343–7.

16. Rickels MR, Stock PG, de Koning EJP, Piemonti L, Pratschke J, Alejandro R, et al. Defining Outcomes for β -cell Replacement Therapy in the Treatment of Diabetes: A Consensus Report on the Igl's Criteria From the IPITA/EPITA Opinion Leaders Workshop. *Transplantation*. 2018;102(9):1479–86.
17. Lablanche S, Vantyghem M-C, Kessler L, Wojtusciszyn A, Borot S, Thivolet C, et al. Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycaemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation (TRIMECO): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 May 15;
18. Hirsch IB. Glycemic variability: it's not just about A1C anymore! *Diabetes Technol Ther*. 2005 Oct;7(5):780–3.
19. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Aug 13;
20. Rodbard D. Interpretation of continuous glucose monitoring data: glycemic variability and quality of glycemic control. *Diabetes Technol Ther*. 2009 Jun;11 Suppl 1:S55-67.
21. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care*. 2015 Jun;38(6):971–8.
22. CITR 9th Annual Report | CITR [Internet]. [cited 2018 May 2]. Available from: <https://citregistry.org/content/citr-9th-annual-report>
23. Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, Dejager S, Renard E, Molinari N, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(7):832–8.
24. Su G, Mi S, Tao H, Li Z, Yang H-X, Zheng H, et al. Impact of admission glycemic variability, glucose, and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):1026–32.
25. Vantyghem M-C, Raverdy V, Balavoine A-S, Defrance F, Caiazzo R, Arnalsteen L, et al. Continuous glucose monitoring after islet transplantation in type 1 diabetes: an excellent graft function (β -score greater than 7) Is required to abrogate hyperglycemia, whereas a minimal function is necessary to suppress severe hypoglycemia (β -score greater than 3). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Nov;97(11):E2078-2083.
26. Kessler L, Passemard R, Oberholzer J, Benhamou PY, Bucher P, Toso C, et al. Reduction of blood glucose variability in type 1 diabetic patients treated by pancreatic islet transplantation: interest of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2002 Dec;25(12):2256–62.
27. Ryan EA, Lakey JR, Rajotte RV, Korbitt GS, Kin T, Imes S, et al. Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol. *Diabetes*. 2001 Apr;50(4):710–9.
28. Brooks AM, Oram R, Home P, Steen N, Shaw JAM. Demonstration of an intrinsic relationship between endogenous C-peptide concentration and determinants of glycemic control in type 1 diabetes following islet transplantation. *Diabetes Care*. 2015 Jan;38(1):105–12.
29. Geiger MC, Ferreira JV, Hafiz MM, Froud T, Baidal DA, Meneghini LF, et al. Evaluation of metabolic control using a continuous subcutaneous glucose monitoring system in patients with type 1 diabetes mellitus who achieved insulin independence after islet cell transplantation. *Cell Transplant*. 2005;14(2–3):77–84.

30. Zhou J, Li H, Ran X, Yang W, Li Q, Peng Y, et al. Establishment of normal reference ranges for glycemic variability in Chinese subjects using continuous glucose monitoring. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2011 Jan;17(1):CR9-13.
31. Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther*. 2011 Sep;13(9):921–8.
32. Reddy M, Godsland IF, Barnard KD, Herrero P, Georgiou P, Thomson H, et al. Glycemic Variability and Its Impact on Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 Aug 18;10(1):60–6.
33. Siegelaar SE, Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL, Hoekstra JBL, DeVries JH. Glucose variability does not contribute to the development of peripheral and autonomic neuropathy in type 1 diabetes: data from the DCCT. *Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2229–32.
34. Benhamou PY, Somers F, Lablanche S, Debaty I, Borel AL, Nasse L, et al. Impact of flexible insulin therapy on blood glucose variability, oxidative stress and inflammation in type 1 diabetic patients: the VARIAFIT study. *Diabetes Metab*. 2014 Sep;40(4):278–83.
35. Rodbard D. Clinical interpretation of indices of quality of glycemic control and glycemic variability. *Postgrad Med*. 2011 Jul;123(4):107–18.
36. Crenier L, Lytrivi M, Van Dalem A, Keymeulen B, Corvilain B. Glucose Complexity Estimates Insulin Resistance in Either Nondiabetic Individuals or in Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Apr;101(4):1490–7.
37. Hanefeld M, Koehler C, Hoffmann C, Wilhelm K, Kamke W, Gerstein H. Effect of targeting normal fasting glucose levels with basal insulin glargine on glycaemic variability and risk of hypoglycaemia: a randomized, controlled study in patients with early Type 2 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2010 Feb;27(2):175–80.
38. Gude F, Díaz-Vidal P, Rúa-Pérez C, Alonso-Sampedro M, Fernández-Merino C, Rey-García J, et al. Glycemic Variability and Its Association With Demographics and Lifestyles in a General Adult Population. *J Diabetes Sci Technol*. 2017 Jul;11(4):780–90.
39. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Fox LA, Beck RW, Xing D. Variation of interstitial glucose measurements assessed by continuous glucose monitors in healthy, nondiabetic individuals. *Diabetes Care*. 2010 Jun;33(6):1297–9.
40. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017 Dec;40(12):1631–40.
41. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the ambulatory glucose profile. *J Diabetes Sci Technol*. 2013 Mar 1;7(2):562–78.

Conclusion générale

Cette étude met en évidence l'impact significatif de la transplantation d'îlots pancréatiques sur la réduction de la variabilité glycémique des patients atteints de diabète de type 1. Cette méthode de traitement permet également une réduction significative du pourcentage de patients présentant une variabilité glycémique élevée. Nous proposons ici des seuils pour l'écart type, le coefficient de variation, MAGE et GVP, afin de distinguer « succès » et « échec » de la transplantation d'îlots. Ces seuils peuvent être utilisés comme un outil clinique rapide dans le suivi des patients diabétiques de type 1 greffés et permettent une meilleure exploitation de la richesse des informations apportées par la surveillance continue du glucose.

Remerciements

Aux membres du jury

Au Professeur Olivier CHABRE. Merci d'avoir accepté de présider ce jury. Merci d'avoir été pendant mon externat le professeur dont les cours de FIHU ont déclenché cette petite étincelle qui m'a mené vers cette belle spécialité. Merci du plaisir que vous prenez à enseigner et répéter, sans jamais vous lasser ou presque (« Mais enfin Manon... »). J'espère que vous ne m'en voulez pas d'avoir mis cette splendide perruque et vos chaussures pour la vidéo de la revue des patrons.

Au Docteur Sandrine LABLANCHE. Merci Sandrine de m'avoir encadrée et aidée dans ce master et ce travail de thèse. Mais surtout merci de nous transmettre tous les jours ton goût pour la diabétologie et les nouvelles technologies, ta rigueur et ton sens de l'organisation. Je n'ai jamais compris où tu trouves le temps de tout faire. Merci de me faire rire avec les histoires de tes patients récalcitrants, de tes larmes incomprises devant Avengers, de tes voitures ... et encore désolée pour le phare arrière gauche !

Au Professeur Anne-Laure BOREL. Merci Anne-Laure pour toutes les connaissances que tu t'acharnes à nous transmettre, pour les cours de Pubmed, pour les visites animées par les détails croustillants de l'histoire du LDL cholestérol... Continues à épater tous les externes (et ma propre personne aux biceps faibles) par tes tractions en début de visite, ça fait à chaque fois son petit effet.

Au Professeur Pierre-Yves BENHAMOU. Merci pour votre soutien et votre aide pendant ces cinq années, et pour m'avoir transmis votre passion pour la diabétologie au cours de mes premières années d'internat. J'admire votre calme, votre bienveillance et votre patience sans faille (il y a un dicton qui dit qu'on ne sera jamais vraiment interne d'endocrino tant qu'on n'a pas pleuré dans votre bureau, et je n'ai pas dérogé...)

A toutes les personnes ayant participé à ma formation

A mes autres « chefs » à Grenoble : les Dr Marie MULLER, Dr Nelly WION, Dr Isabelle DEBATY, Dr Marine CHOBERT-BAKOULINE, Dr Anne SPITERI, Dr Clémentine DUPUIS, Dr Sandrine COUMES, et maintenant le Dr Cécile BETRY et le Dr Eve MELLOUL (oui, chef !). Merci pour tout ce que vous avez pu m'apporter, chacune avec votre petite touche personnelle, et qui a pu agréementer mon intérêt pour l'endocrino-diabétologie.

A toutes les équipes de mes autres « terrains » de stage : l'équipe de médecine B de Voiron qui a supporté mes débuts en tant qu'interne, l'équipe d'endocrinologie d'Annecy qui a vu mes débuts dans la spécialité, l'équipe de pédiatrie qui m'a fait découvrir une toute autre façon de travailler avec et pour les patients, l'équipe de Néphrologie de Chambéry qui m'a rendu mon envie de travailler à l'hôpital à un moment où j'en avais bien besoin...

A toutes les secrétaires, infirmières, aides-soignants, ASH des Ecrins surtout mais d'ailleurs aussi. La vie à l'hôpital ne serait pas la même sans vous. Merci pour votre joie de vivre souvent et pour vos coups de

gueule parfois. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, ce que vous nous apportez à nous les internes, et pour tout ce que vous faites pour rendre la souffrance des patients plus supportable. Mention spéciale pour Laura, petite maman-infirmière, Laura L parce que je ne t'ai jamais vue autrement qu'avec un grand sourire, Yasmina parce tu as toujours la solution à nos problèmes, Isa pour ton soutien quand je râle parce que je n'ai pas de salle et pour répondre trop gentiment à tous mes mails, Elisabeth parce que c'était génial de t'avoir avec nous ces quelques mois...

A ma famille adorée

A mon papa et ma maman, merci d'avoir rendu tout ça possible, d'avoir trébuché vos enfants adorés à travers le monde, de nous avoir transmis le goût du voyage, de la montagne, du travail bien fait, et de tout le reste. Merci d'avoir fait de nous 3 les personnes que nous sommes, avec nos qualités et nos (petits ?) défauts.

A mes frangins chéris, Marine ma-petite-sœur-mon-grand-amour et Robin mon-grand-frère-que-je-suis toujours-de-très-près. Merci de m'avoir supporté toutes ces années et de continuer à le faire, parce c'est toujours un grand bonheur de passer du temps avec vous.

A Auré et Willie, merci d'avoir rejoint la famille !

A Clémence, ma première nièce, tu es si petite mais je t'aime déjà si fort.

A Mamé et Papé, merci de nous avoir toujours tous regroupés à Grenoble, au Grand-Serre, au Pénéqué, d'avoir supporté les spectacles, les repas cochons, les jeux, les cris... Tous ces petits moments qu'aucun de nous n'oubliera. Mamé, merci d'avoir gravé dans ma tête que « s'il y a un problème c'est qu'il y a une solution » et Papé, malgré tous les plagiaires tu restes mon Dr Jalbert à moi.

A Chantal, ma mamy Basilic, tu as beau geler à moins de dix degrés tu es tellement forte... J'aime tous ces petits moments passés à tes côtés. Merci pour la confiance que tu m'accordes et pour le sourire sur ton visage à chaque fois que tu m'ouvres ta porte.

A Yves, mon Papy Kikouyou, en me faisant retirer tes points de suture et interpréter tes radios alors que je n'avais plongé mon nez que dans les premières pages de biologie cellulaire tu as montré très (trop ?) tôt ta confiance en mon avenir médical... J'aurais aimé que tu sois là pour l'aboutissement de toutes ces années, mais je crois savoir que quoi qu'il en soit tu aurais été fier.

A mes oncles et tantes et tous mes cousins et cousines, à chacune des « pièces rapportées », à la smala Jalbert et Terrel : vous êtes tous les petites pièces du si joli puzzle que forme ma famille... Merci de transformer tous les moments passés ensemble à Villard, Grenoble, au Grand-Serre, au Pénéqué, à Corenna et partout ailleurs en super souvenirs. J'vous aime fort !

A ma belle-famille : à Maude et Léo, merci de m'accueillir toujours si chaleureusement même si j'ai encore peur de Soumi ; et au clan Timsit, merci de votre accueil et de votre bonne humeur dans nos escapades Parisiennes.

A mes copains

Le noyau dur... la BAM !

Guigoo le cerveau de la bande (ou presque), après toutes ces années je ne sais toujours pas si je devrais vraiment mais je te voue une entière confiance dans l'organisation de nos virées collectives... Merci de garder une motivation à toute épreuve et de répondre toujours présent.

Mon Kiki (comme ça tu restes anonyme), y'aurait tellement à dire que c'en est simple : restes comme tu es c'est génial ! Entre tes cris de joie, des crises de panique, ton calme à presque toute épreuve, ton énergie débordante, tous plus ou moins justifiés, on ne s'ennuie jamais...

Guigui, tu incarnes pour moi à la fois la bohème et le grand Professeur de neuroloGUI ! J'ai plein de respect pour ton calme, ta tolérance et tes grands projets. Tu nous manqueras au pays des Caribous.

Toto et Claire (Hé mais c'est les Aymard !) Vous formez un si joli couple chacun avec votre grain de folie, Toto avec ton humour et ton côté un peu maniaque et Claire avec ton sourire constant et ton côté hippie chic...

... Et les nouveaux arrivants : Flo, merci d'avoir survécu aux premiers temps (on en revient aux crises de panique plus ou moins justifiées héhé), tu as bien mérité ta place. Tiph j'aime ton humour (si si pour de vrai !) et ton rire communicatif.

Sans oublier...

Celles qui étaient là dès le début de ces longues années d'étude, avec qui j'en ai fêté une partie à travers le Pérou la Bolivie et le Chili, et avec qui j'ai toujours un énorme plaisir à passer du temps : Colichon, Mathou, Clem. Merci Clem et Cyril de nous offrir le premier bébé de la bande.

Mon Yaya, mon chercheur fou, merci pour les pâtes au citron, et pour ton air concentré capable de muter en une seconde en un rire d'enfant. Merci pour ces moments, on se marre tellement avec toi.

Lisa, mon Foufou, comme tu l'as si bien dit mon coup de cœur amical. Tu es trop loin à Annecy, reviens.

Martinus, tu es parti bien loin dans tes contrées Nancéennes mais c'était pour la bonne cause ! Tu as trouvé encore une fois le bon équilibre :)

Vinou et Lili, c'est toujours un plaisir de retrouver vos sourires dans les Landes ou pendant les week-ends ski. Merci pour l'accueil en Gwada et surtout... vive la Planté-Cup !

Aux autres copains qui font des Landes et des autres retrouvailles des moments géniaux : Lexou, Momo, Hadri...

Et à Paulo, mon jumeau de thèse ! Félicitations Dr Deschamps !

My 10A Family

Nono femme-que-j'aime, ma belle Anthéa, Arnoooooo, Anne our little mum, Ivan, Andréa-Terrone, Etienne, the lovely russian boys Sasha & Vlad, André, Filipe. Thank you for those incredible months in Turku. I am so glad that we managed to meet again in Italy, in France, in Malta, I hope that we will continue to share those beautiful moments together. Love you guys.

Les résistantes Villardiennes

Sarah, ma meilleure coupine, on a été totalement scotchées ensemble pendant plusieurs années et c'est de ma faute si se voit moins. Je ne te remercierai jamais assez d'avoir bravé toutes ces années et d'être toujours là. Je t'aime ma poule.

Marine, merci pour ton rire et ton grain de folie, pour tous les goûters au lycée et pour les dîners maintenant, c'est toujours un plaisir de vous retrouver Yohan et toi.

La smala Abadie

Philippe et Françoise, Yannick, Quentin, Magalie, on a passé tellement de bons moments dans les coins paumés de France et les quatre coins du monde. Vous êtes en grande partie responsables de mon amour du voyage...

La team d'endocrino-diabéto

Sandra, Maurine, Claire, Marie, mes mamans de diabéto, maintenant mamans tout court.

Eve, gardes ton caractère trempé, il fait ta force et est la source de nos fous rires. Juju mon p'tit poulet continues à m'impressionner par ta vitalité et ta capacité à TOUT faire. Jojo ma belle jojo si fragile et si forte à la fois. Sarouh le mange-tout. Paupau et sa paupau-sitive attitude. Camille et ses bébés trop chous. Eléa mon p'tit chat. Jess classe en toute circonstance. Et Nico et Adel, irréductibles gaulois qui résistent encore et toujours à l'envahisseur, continuez à lutter pour l'égalité des sexes les garçons, vous y êtes presque !

Aux co-internes de mes stages successifs

Pauline et Arnaud ma première équipe, merci pour ce semestre de démarrage à Voiron.

Noémie (et Pierre !) merci pour ce semestre tout en douceur et en rires à Annecy, pour les Top Chef sous les toits.

Lisa, Eve, Jessica F, Myrtille, cette découverte du CHU sans vous n'aurait pas eu le même goût ! Toutes les filles de pédiatrie, vous m'avez fait rire à chaque fois que je passais la tête dans votre bureau...

Laura et Pauline G merci pour ce semestre d'endocrino qui est resté cool malgré les milliards de courriers contre lesquels on n'a pas arrêté de râler.

Doriane, Emilie, Alex, merci pour ce semestre à Chambéry pendant lequel on ne se sentait jamais vraiment à l'abri d'une connerie, j'ai bien rigolé !

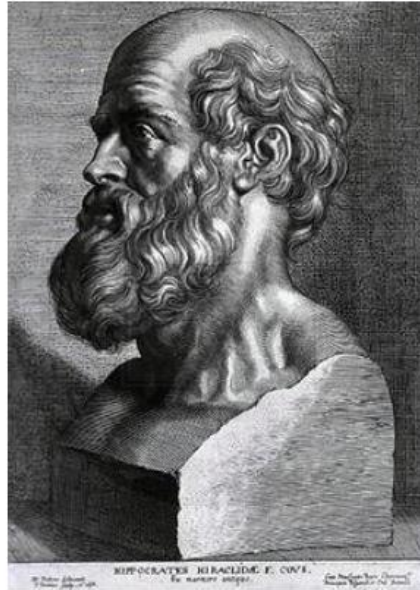
La team « Du sucre » Anne-So, Eléa, Camille, Sarah, Ramzi... et on n'oublie pas Eve !! Merci à vous pour ce semestre incroyable, les schtroumpfs, le chocolat planqué entre les protocoles de pompe, et tout et tout...

Et puis Julie, Marine, Guillaume, Clélia, Laurent, Simon, Fabien, on n'en est qu'au début, mais ça promet un dernier semestre haut en couleurs !

Et enfin...

A toi, mon Be, merci pour tout. J'aime tellement être accompagnée tous les jours de ta bonne humeur et de ton envie de découvrir tout ce qui te passe sous le nez. De nos débuts (toi pirate et moi ouvrier des Village People) à ce jour je ne me suis jamais ennuyée. Et si c'est au prix d'avions manqués, de valises oubliées... et même si c'en est devenu un verbe et que je continue de me faire « Beubutiser » 😊, je voudrais que ça ne soit qu'un début et que ça continue le plus longtemps possible... Je t'aime, parole de Dim Sum et de petit nuage blanc.

Serment d'Hippocrate



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

THÈSE SOUTENUE PAR : Manon JALBERT

TITRE :

Analyse des scores de variabilité glycémique dans une population de patients diabétiques de type 1 avant et après transplantation d'îlots pancréatiques et apports dans le diagnostic de succès de greffe

CONCLUSION :

Objectifs : La présence d'une variabilité glycémique élevée est la principale indication de la transplantation d'îlots chez les patients diabétiques de type 1 instables, mais le critère actuellement utilisé pour évaluer la fonction du greffon ne prend pas en compte l'amélioration de la variabilité glycémique. Notre étude visait à décrire l'évolution des indices de variabilité glycémique chez les patients diabétiques de type 1 ayant bénéficié d'une transplantation d'îlots au cours de l'essai TRIMECO, et à évaluer si des seuils pouvaient être définis pour prédire le succès de greffe.

Méthodes : Nous avons recueilli des données auprès de 29 patients de l'essai TRIMECO (NCT01148680), essai clinique comparant l'efficacité métabolique de la transplantation d'îlots à une insulinothérapie optimisée. Sur la base des données de mesure continue du glucose, nous avons analysé la moyenne glycémique et quatre indices de variabilité glycémique (écart type, coefficient de variation, MAGE et GVP) avant (M0) et six mois (M6) après transplantation d'îlots. Afin de définir les seuils permettant de prédire le succès de greffe, nous avons établi une courbe ROC pour chacun des indices de variabilité glycémique 6 mois après la transplantation.

Résultats : Chaque indice de variabilité glycémique a diminué significativement entre M0 et M6 : l'écart-type est passé de 53,9 mg/dL [44,6 – 61,5] (M0) à 20,1 mg/dL [13,5 – 24,3] (M6) ; le coefficient de variation de 35,2% [30,6 – 37,7] à 17,3% [12,0 – 20,5] ; le MAGE de 134,9 mg/dL [111,2 – 155,8] à 51,9 mg/dL [32,4 – 62,4] ; le GVP de 35,3% [24,9 – 47,2] à 12,2% [6,2 – 18,8] ($p \leq 0,0001$). Les seuils prédictifs du succès de greffe six mois après la greffe étaient les suivants : écart-type 21,51 mg/dL (sensibilité 86,67%, spécificité 92,86%), coefficient de variation 16,03% (sensibilité 86,67%, spécificité 71,43%), MAGE 54,81 mg/dL (sensibilité 73,33%, spécificité 92,86%) et GVP 15,78% (sensibilité 73,33%, spécificité 100%).

Conclusions : Cette étude met en évidence l'impact significatif de la transplantation d'îlots pancréatiques sur la réduction de la variabilité glycémique des patients atteints de diabète de type 1 instable. Cette méthode de traitement permet également une réduction significative du pourcentage de patients présentant une variabilité glycémique élevée. Nous proposons ici des seuils pour quatre indices de variabilité glycémique (écart type, coefficient de variation, MAGE et GVP) permettant de distinguer le "succès" et "échec" de la transplantation d'îlots. Ces seuils peuvent être utilisés comme un outil clinique d'utilisation facile dans le suivi des patients greffés et permettent une meilleure exploitation de la richesse d'informations apportées par la mesure continue du glucose.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

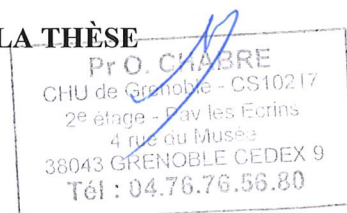
Grenoble, le : 07/05/2019

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND
Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr O. CHABRE
CHU de Grenoble - CS10217
2^e étage - Pav. les Ecrins
4 rue du Musée
38043 GRENOBLE CEDEX 9
Tél : 04.76.76.56.80

Pr. Olivier CHABRE