



Boucle Fermée et Greffe d'îlots

BF avant, pendant et après la greffe d'îlots

Dr Orianne VILLARD

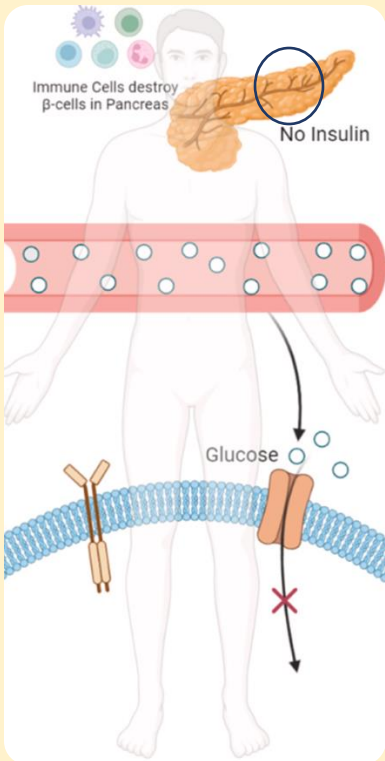
Service Endocrinologie-Diabète, CHU de Montpellier, Pr Éric RENARD

orianne.villard@chu-montpellier.fr

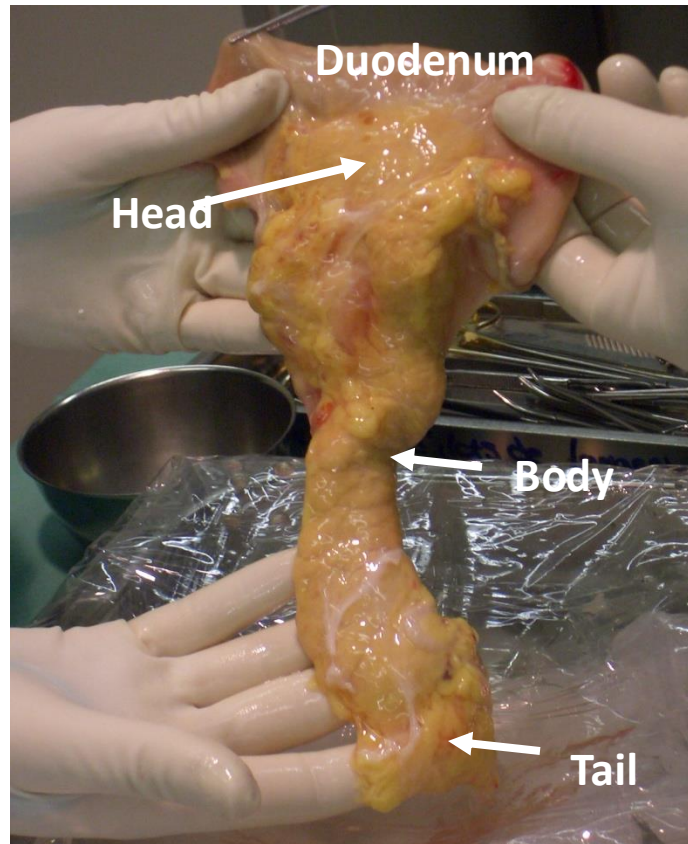
**Comment compenser la perte de cellules bêta
dans le diabète de type 1 ?**

Pancréas humain

Diabète de type 1

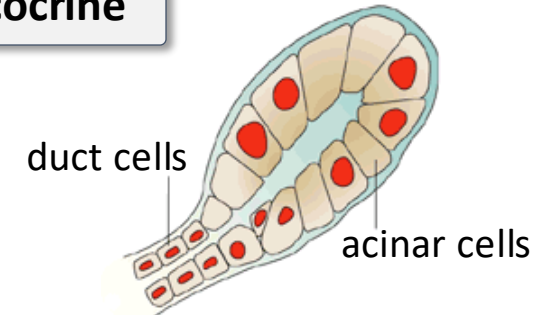
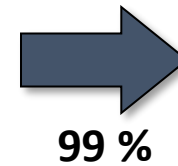


Perte de la sécrétion d'insuline
= insulino-prénie

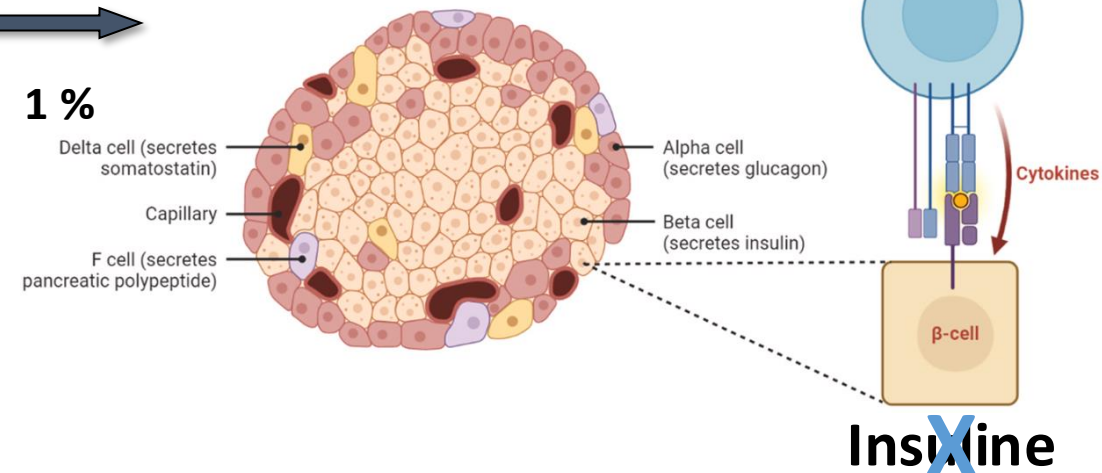


Transplantation Center, Geneva, Switzerland

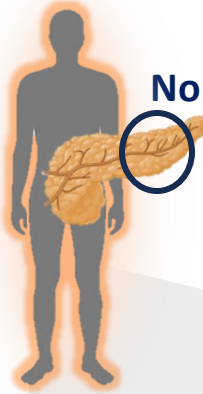
Tissue excocrine



Tissue endocrine = Ilots de Langerhans



Prise en charge du patient avec un diabète de type 1



No insulin

Patient with
type 1 diabetes

Insulin is not the Cure

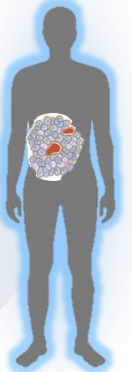
Insulin pens



Continuous
glucose monitoring

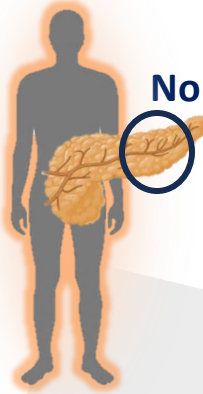


Automated insulin delivery systems



Patient without
diabetes

Prise en charge du patient avec un diabète de type 1



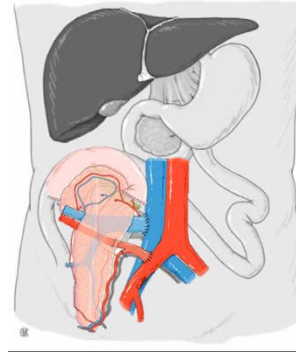
No insulin

Patient with
type 1 diabetes

Insulin is not the Cure

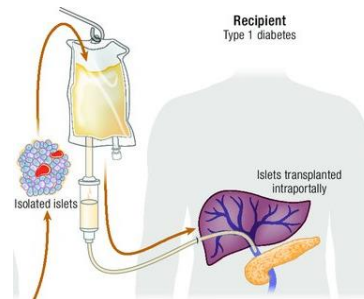


Deceased
donor



Transplantation de pancréas

- Depuis 1966 : Lillehei et al.
- En France : **70-80 patients par an**
- **Simultanée rein-pancréas >> pancréas seul**
- Insulinoindépendance : 80% à 1 an; >70% à 10 ans
- **Centres experts** Lyon, Montpellier, Nantes, Paris, Strasbourg, Toulouse



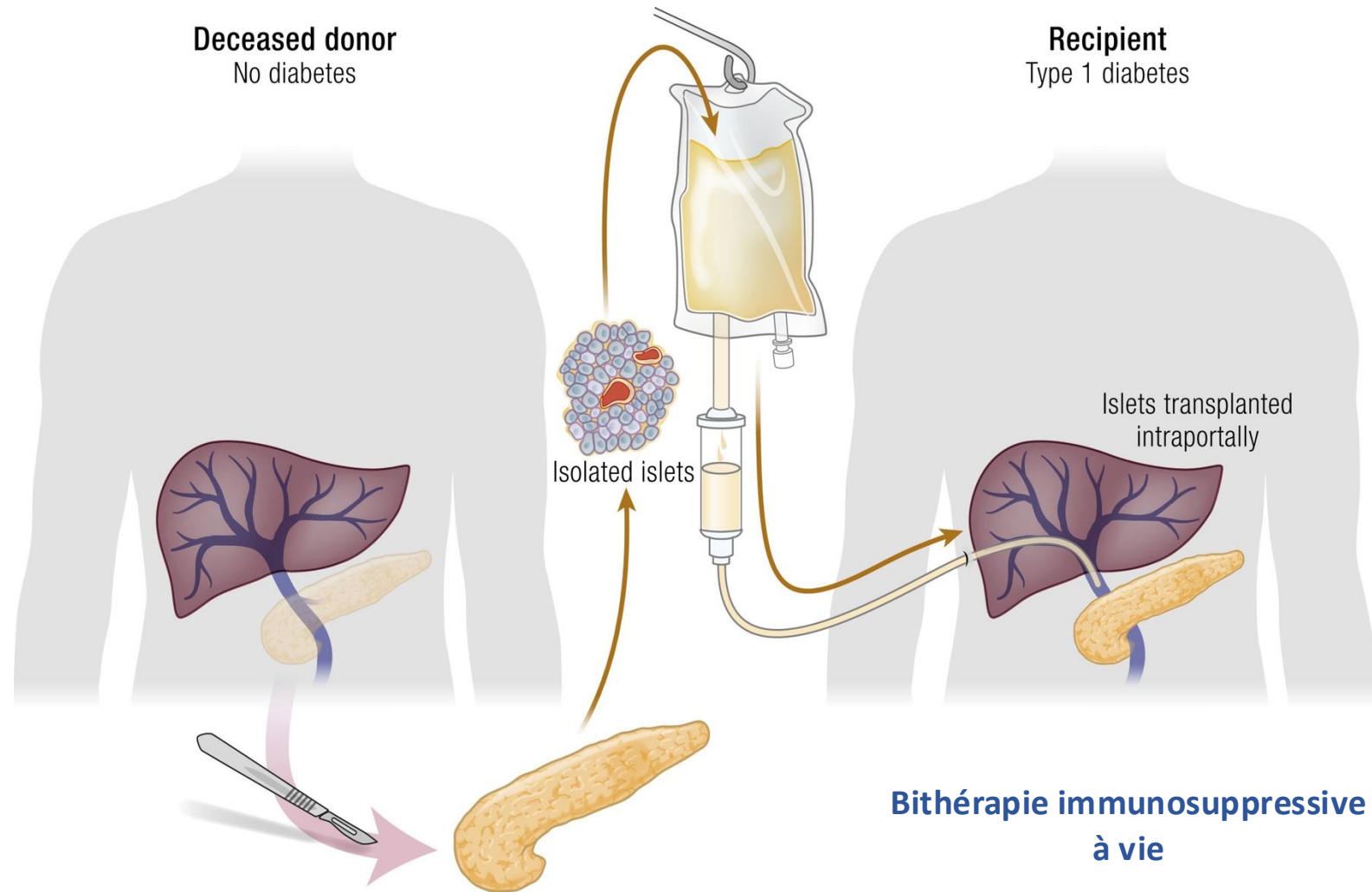
Greffe d'îlots pancréatiques

- Depuis 1974 : Sutherland et al.
- En France : **50 patients par an** ↗



Patient without
diabetes

Grefe d'îlots de Langerhans



Quels sont les patients éligibles à une greffe d'îlots ?

Les indications de la greffe d'îlots

Diabetes & Metabolism 45 (2019) 224–237



Available online at

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



Review

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)



A. Wojtusciszyn^{a,1}, J. Branchereau^{b,1}, L. Esposito^c, L. Badet^d, F. Buron^{d,e}, M. Chetboun^{f,g}, L. Kessler^{h,i}, E. Morelon^d, T. Berney^j, F. Pattou^{f,g}, P.-Y. Benhamou^{k,l,1}, M.-C. Vantyghem^{f,m,1,*}, the TREPID group, Axel Andres, Mathieu Armanet, Gilles Blancho, Sophie Caillard, Bogdan Catargi, Pierre Cattan, Lucy Chailloux, Gabriel Choukroun, Oriana Ciacio, Emmanuel Cuellar, Gianluca Donatini, Jean-Pierre Duffas, Antoine Durrbach, Michelle Elias, Marie Frimat, Valérie Garrigue, Francois Gaudez, Hélène Hanaire, Nassim Kamar, Georges Karam, Sandrine Lablanche, Anne Lejay, Kristell Le Mapihan, Paolo Malvezzi, Vincent Melki, Karine Moreau, Fabrice Muscari, Sophie Ohlmann, Fabrizio Panaro, Marie-Noelle Peraldi, Gabriella Pittau, Gaetan Prévost, Sophie Reffet, Jean-Pierre Riveline, Antonio Sacunha, Jean-Emmanuel Serre, Rachel Tetaz, Olivier Thaumat, Xavier Tillou, Tiphaine Vidal-Trecan

^a Department of endocrinology, diabetes and nutrition, university hospital of Montpellier, Lapeyronie hospital, laboratory of cell therapy for diabetes (LTCD), institute of regenerative medicine and biotherapy, (IRMB), university hospital of Montpellier, Saint-Eloi, hospital, IGF, CNRS UMR5203, Inserm U1191, Montpellier university, 34094 Montpellier, France

^b Urology department, CHU de Nantes, centre de recherche en transplantation et immunologie, UMR 1064, Inserm, université de Nantes, institut de transplantation urologie néphrologie (ITUN), Nantes, France

^c Department of nephrology, 38000 Toulouse, France

^d Hospices civils de Lyon, service d'urologie et de chirurgie de la transplantation, pôle Chirurgie, 69000 Lyon, France

^e Inserm, U1055, 38000 Grenoble, France

^f University of Lille, Inserm, CHU de Lille, UMR 1190, translational research in diabetes, endocrine surgery, 59000 Lille, France

^g CHU Lille, endocrine surgery, 59000 Lille, France

^h Department of Endocrinology and Diabetology, University Hospital of Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

ⁱ INSERM UMR 1260, Regenerative Nanomedicine, Federation of Translational Medicine, University of Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

^j Division of Transplantation, Department of Surgery, University of Geneva Hospitals, Geneva, Switzerland

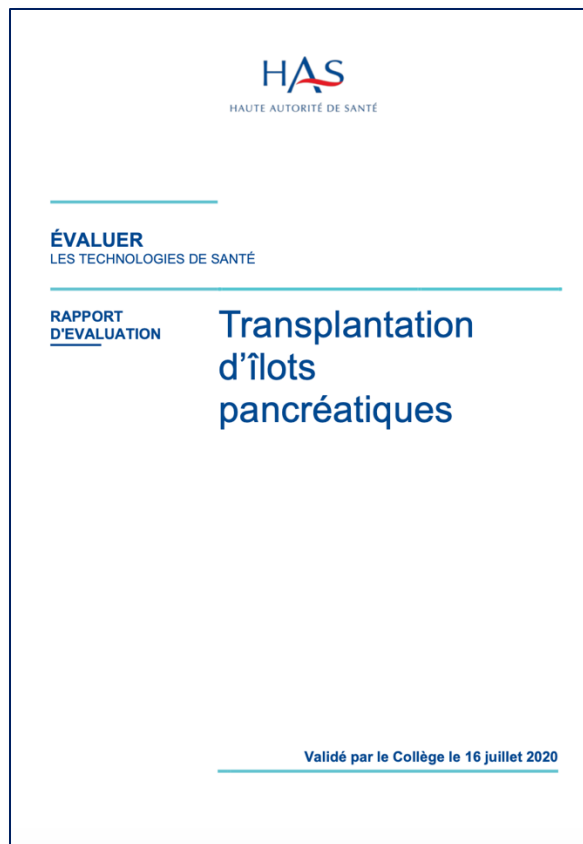
^k Department of Endocrinology, Pôle DigiDune, Grenoble University Hospital, Grenoble Alpes University, 38000 Grenoble, France

^l Grenoble Alpes University, LBFA, 38000, Grenoble, France

^m CHU Lille, Endocrinology, diabetology and metabolism, 59000 Lille, France

La greffe d'îlots en France

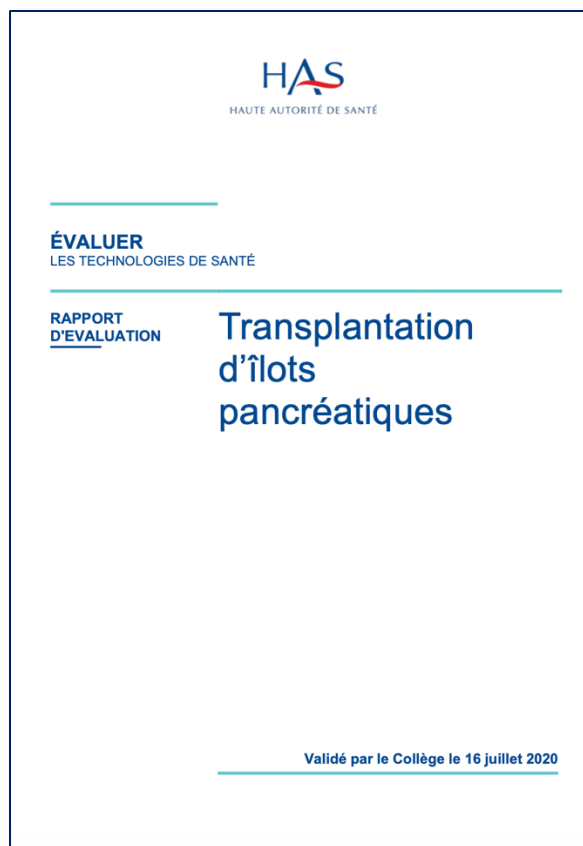
- 2020 : Avis favorable de l'HAS
→ 2022, 1^{ère} greffe en soins de routine



- **3 centres d'isolement d'îlots**
Lille, Paris, Montpellier (Genève)
- **6 centres greffes en France**
Lille, Paris, Montpellier, Lyon, Strasbourg, Toulouse, Nantes

La greffe d'îlots en France

- 2020 : Avis favorable de l'HAS
→ 2022, 1^{ère} greffe en soins de routine



Greffe d'îlots seuls

Diabète instable en échec thérapeutique

*"- patient présentant un diabète insulino-prive (diabète de type 1) chroniquement instable avec **fonction rénale conservée**."*

Greffe d'îlots

simultanée ou après rein

Réfusé ou échec de la tx de pancréas

*"- patient avec diabète insulino-prive avec une insuffisance rénale **avec indication de transplantation rénale**"*

*"- patient présentant un diabète insulino-prive avec greffon rénal fonctionnel et présentant un **taux d'HbA1c ≥ 7%** ou des **hypoglycémies sévères**."*

Autogreffe d'îlots

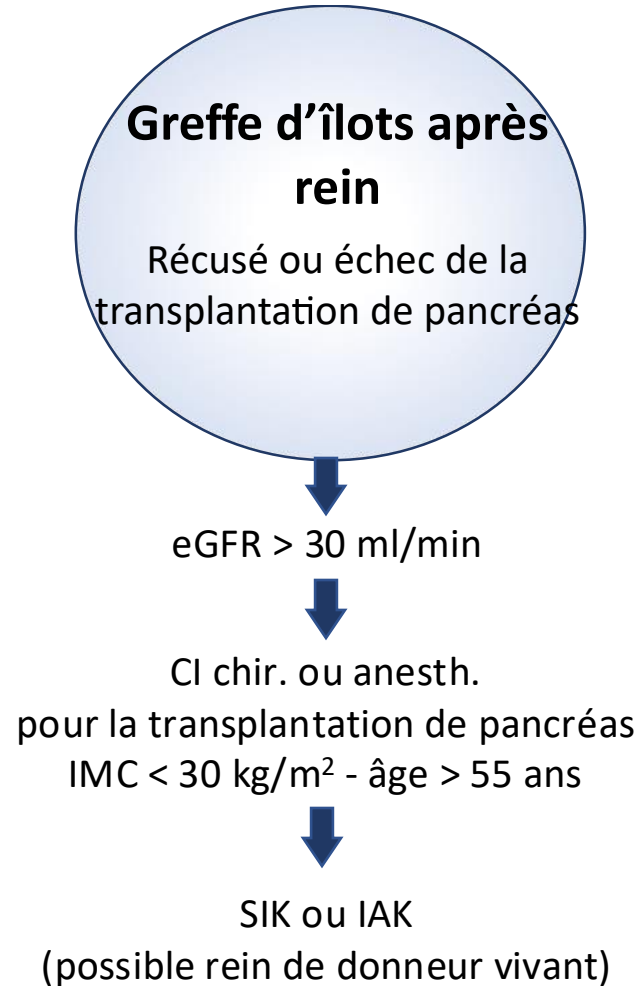
Post-pancréatectomie

*"- patient présentant un risque de diabète insulino-pénique ou insulino-pénique à la suite d'une **chirurgie étendue ou totale (autogreffe)**."*

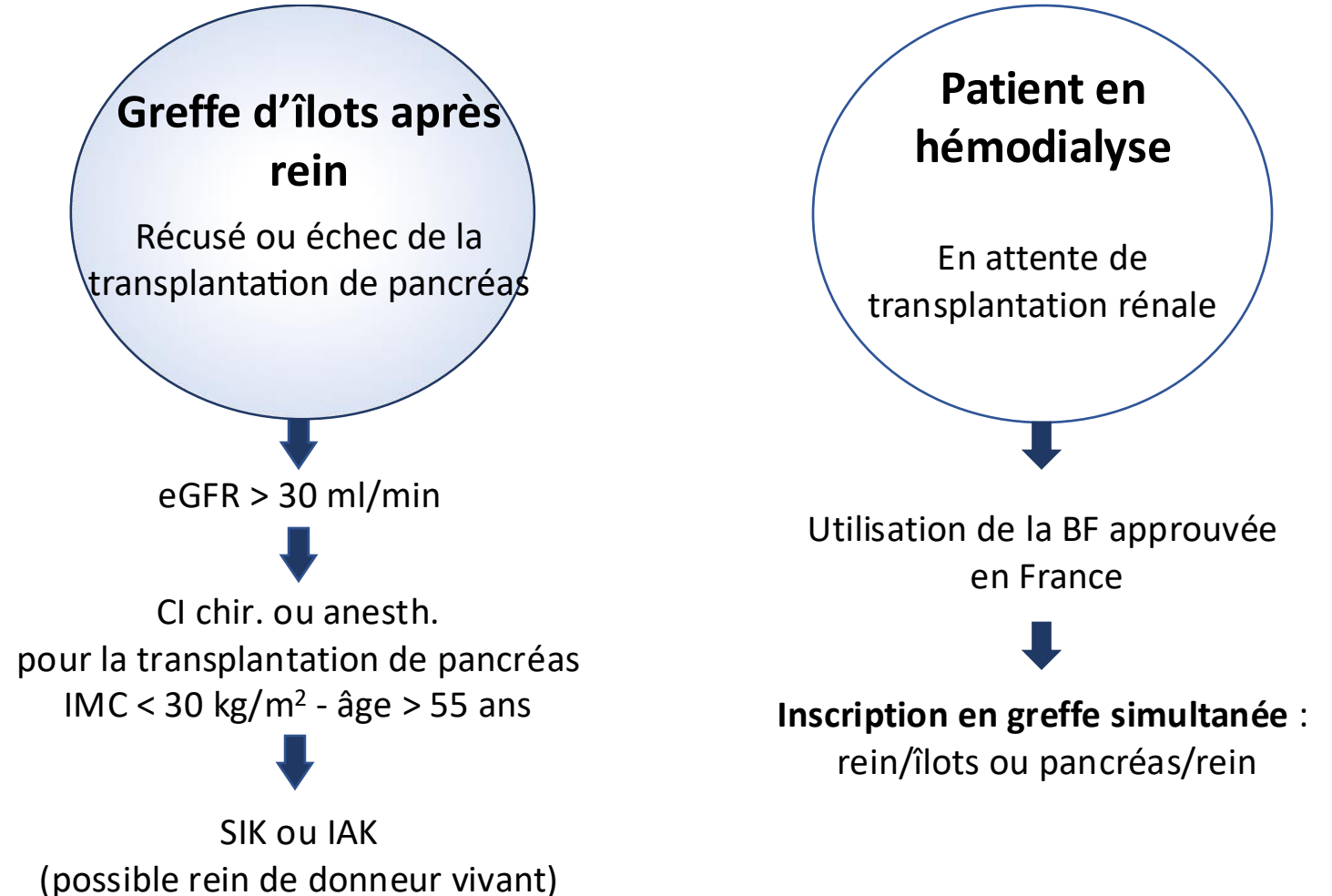
La boucle fermée AVANT la greffe d'îlots



Les indications de la greffe d'îlots



Les indications de la greffe d'îlots



Survie des patients après une greffe d'îlots après rein

Greffe d'îlots après rein

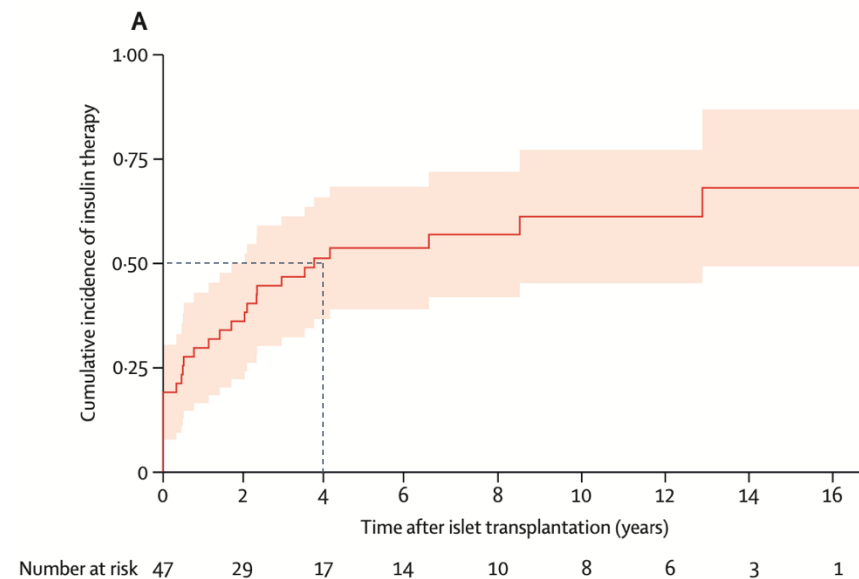
Récusé ou échec de la transplantation de pancréas

Islet-after-kidney transplantation versus kidney alone in kidney transplant recipients with type 1 diabetes (KAIK): a population-based target trial emulation in France

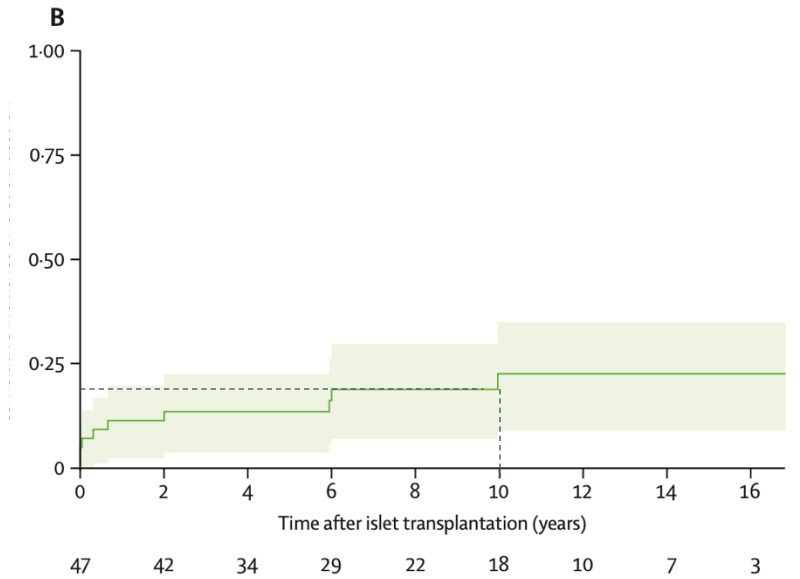
Mehdi Maanaoui*, Rémi Lenain*, Yohann Foucher, Fanny Buron, Gilles Blanco, Corinne Antoine, Sophie Caillard, Laurence Kessler, Moglie Le Quintrec, Orianne Villard, Dany Anglicheau, Matthias Büchler, Albane Brodin-Sartorius, Luc Frimat, Paolo Malvezzi, Sandrine Lablanche, Lionel Badet, Laure Esposito, Mikael Chetboun, Aghiles Hamroun, Julie Kerr-Conte, Thierry Berney, Marie-Christine Vantyghem, Marc Hazzan, François Pattou, on behalf of the TREPID-ABM study group†

- Données ABM 2000-2017
- 40 patients IAK

Insulino-indépendance



Greffon fonctionnel: C peptide $\geq 0,3\text{ng/ml}$



Survie des patients après une greffe d'îlots après rein

Greffe d'îlots après rein

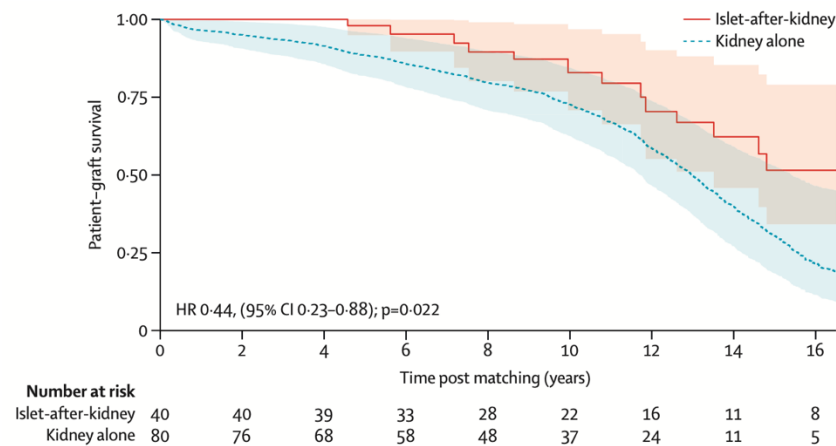
Récusé ou échec de la transplantation de pancréas

Islet-after-kidney transplantation versus kidney alone in kidney transplant recipients with type 1 diabetes (KAIK): a population-based target trial emulation in France

Mehdi Maanaoui*, Rémi Lenain*, Yohann Foucher, Fanny Buron, Gilles Blanco, Corinne Antoine, Sophie Caillard, Laurence Kessler, Moglie Le Quintrec, Orianne Villard, Dany Anglicheau, Matthias Büchler, Albane Brodin-Sartorius, Luc Frimat, Paolo Malvezzi, Sandrine Lablanche, Lionel Badet, Laure Esposito, Mikael Chetboun, Aghiles Hamroun, Julie Kerr-Conte, Thierry Berney, Marie-Christine Vantyghem, Marc Hazzan, François Pattou, on behalf of the TREPID-ABM study group†

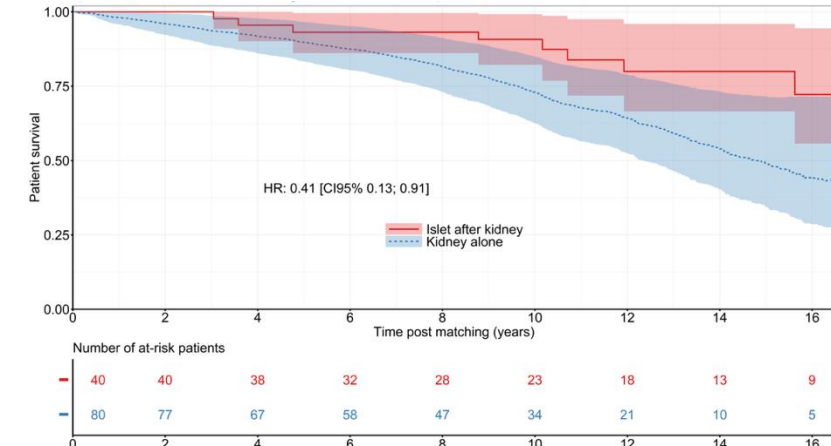
- Données ABM 2000-2017
- 40 patients IAK
- 80 contrôles = Kidney Alone T1D
- Ajustement sur :
 - âge donneur et receveur
 - créatininémie
 - HbA1c
 - IMC
 - Statut cardiovasculaire

Survie du greffon rénal



IAK : + 19.6 mois survie du greffon rénal

Survie des patients



IAK : + 20.1 mois d'espérance de vie globale

Les indications de la greffe d'îlots

Greffe d'îlots seuls

Diabète instable en échec thérapeutique

Greffe d'îlots après rein

Récusé ou échec de la transplantation de pancréas

Les indications de la greffe d'îlots

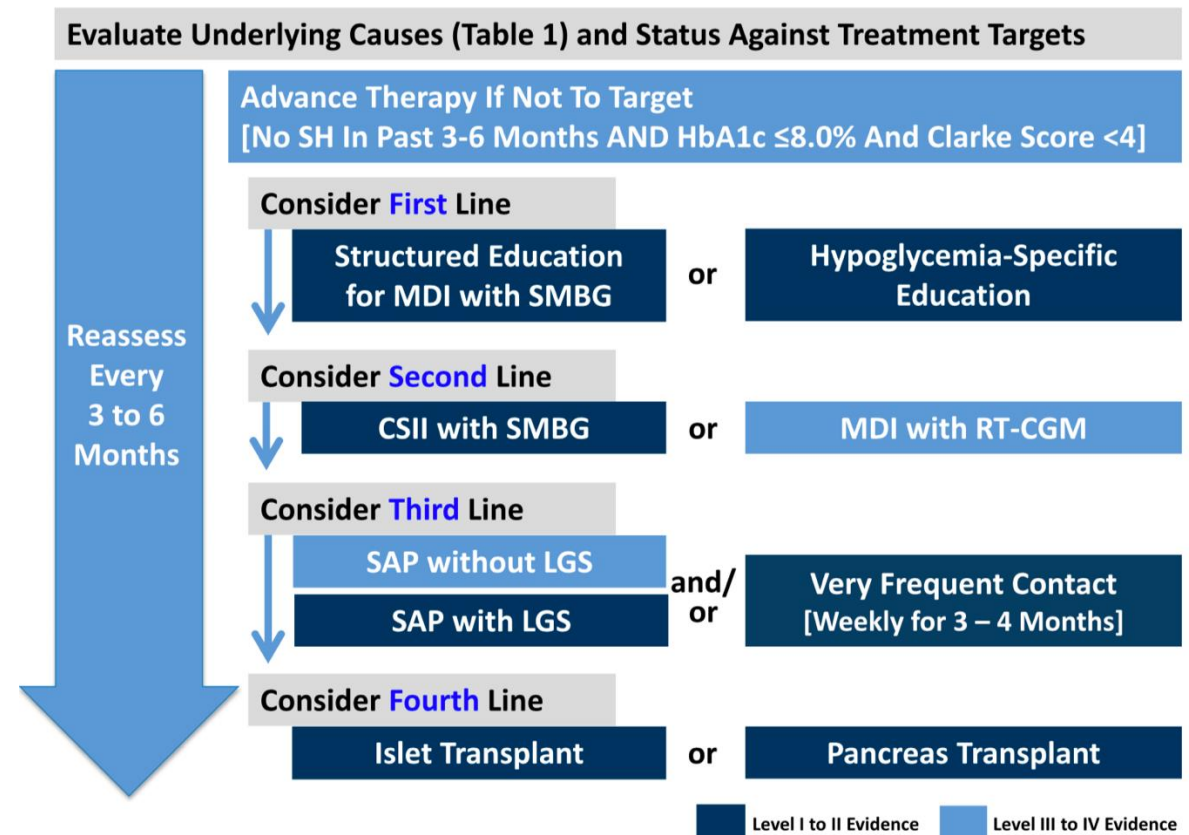
Greffe d'îlots seuls

Diabète instable en échec thérapeutique

Mauvaise équilibre glycémie et/ou hypoglycémie sévère

= mise en jeu du pronostic vital / altération de la qualité de vie

Hypoglycémiques problématiques dans le DT1 recommandations internationales



Les indications de la greffe d'îlots

Greffe d'îlots seuls

Diabète instable en échec thérapeutique

**Mauvaise équilibre glycémie
et/ou hypoglycémie sévère**

= mise en jeu du pronostic vital /
altération de la qualité de vie

Consensus international IPITA

- HbA1c > 7,5 % - 8 %
- **≥ 1 Hypoglycémie sévère /an**
- **Score Clarke ≥ 4 = altération perception hypoglycémie**
- **> 5 % temps en hypo < 0,54 g/l sur CGM**
- Déviation standard ≥ 0,4 g/l

Les indications de la greffe d'îlots

Greffe d'îlots seuls

Diabète instable en échec thérapeutique

**Mauvaise équilibre glycémie
et/ou hypoglycémie sévère**

= mise en jeu du pronostic vital /
altération de la qualité de vie

Consensus international IPITA

- HbA1c > 7,5 % - 8 %
- **≥ 1 Hypoglycémie sévère /an**
- **Score Clarke ≥ 4 = altération perception hypoglycémie**
- **> 5 % temps en hypo < 0,54 g/l sur CGM**
- Déviation standard ≥ 0,4 g/l

Quelle efficacité des boucles fermées ?

Les boucles fermées chez les patients avec hypoglycémies sévères

• Utilisation du système DBLHU



Inclusion

	Randomized set (n = 7)	Completers set (n = 5)
Gender: female	7 (100%)	5 (100%)
Age (years)	44.3 (11.2)	47.4 (11.9)
Body weight (kg)	65.7 (11.1)	69.2 (11.5)
BMI (kg/m ²)	24.0 (4.5)	25.5 (4.4)
Duration of diabetes (years)	29.5 (9.6)	30.2 (10.0)
HbA1c (mmol/mol)	66.9 (13.6)	63.7 (14.5)
HbA1c (%)	8.3 (1.2)	8.0 (1.3)
First use of insulin pump (years)	12.2 (5.6)	13.8 (5.9)
First use of PLGS system (years)	3.9 (2.6)	3.1 (1.2)
Severe hypoglycaemia in the past year (n)	3.9 (7.2)	4.2 (8.8)
Clarke score	4.9 (1.1)	4.4 (0.9)
Gold score	5.1 (1.3)	4.8 (1.5)
Total daily insulin (U/d)	32.8 (10.2)	35.9 (10.3)

Récusés pour une greffe d'îlots :

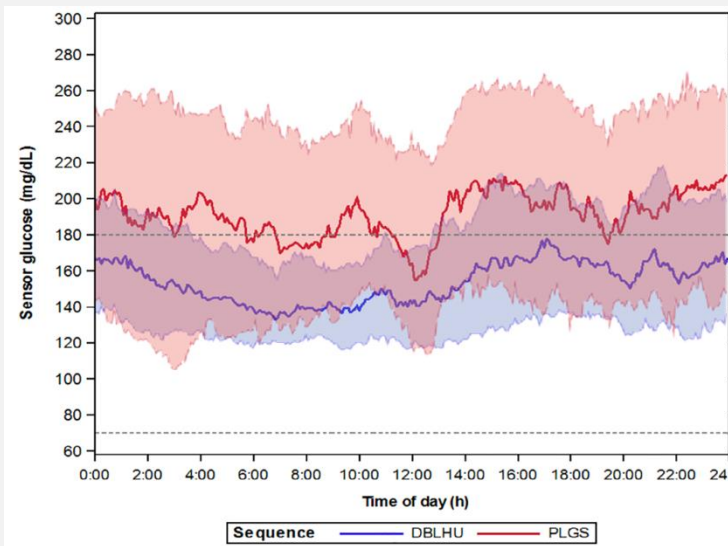
- 2 hyperimmunisés
- 2 mélanomes, rémission < 5 ans
- 1 insuf. rénale modérée
- 2 projets de grossesse

Note: Data are given as n (%) or mean (SD). Of the seven participants, four (57.1%) had retinopathy, two (28.6%) had neuropathy and one (14.3%) had permanent positive proteinuria. None had ischaemic heart disease, cerebrovascular disease or arteriopathy of the lower limbs.

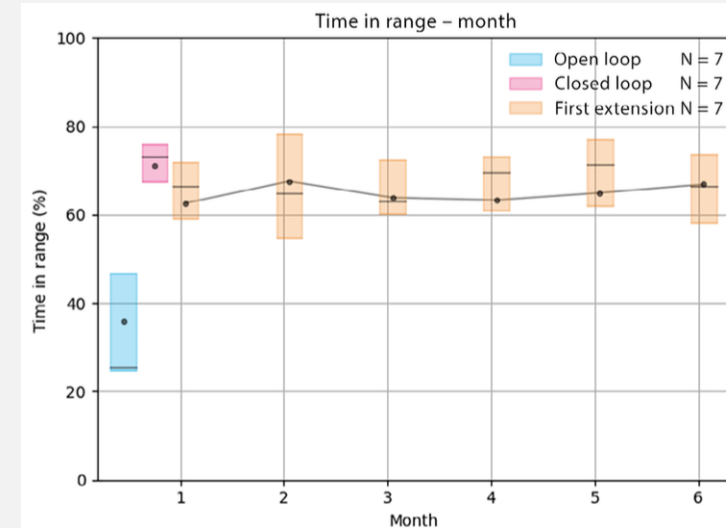
Les boucles fermées chez les patients avec hypoglycémies sévères

- Utilisation du système DBLHU

Après 4 semaines



A 6 mois

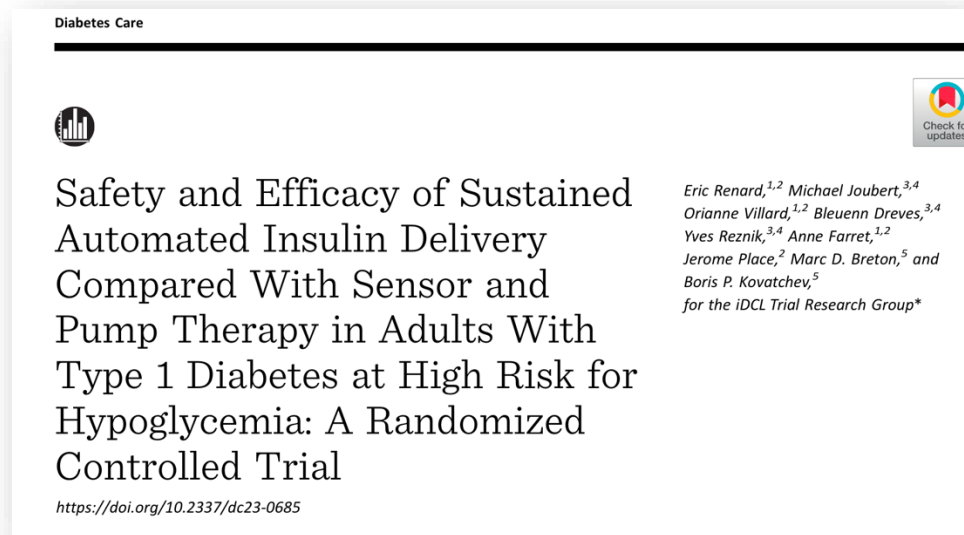


Metrics	Initial OL period	Initial CL period	Extended 6 mo	Paired difference Ext-OL
Primary outcome: fraction of time with glucose in target range (%)				
70 to 180 mg/dl	36.0 (20.4)	71.0 (9.1)	66.8 (10.9)	30.8 (20.1-42.7)†
Secondary outcome: fraction of time with glucose in hypoglycaemic range (%)				
<70 mg/dl	2.7 (4.5)	1.2 (0.8)	2.4 (1.5)	-0.2 (-0.5-2.5)
<60 mg/dl	1.5 (2.8)	0.4 (0.4)	1.4 (0.9)	-0.1 (-0.2-1.8)
<54 mg/dl	0.9 (1.8)	0.2 (0.2)	1.0 (0.8)	0.1 (-0.1-1.2)
<50 mg/dl	0.6 (1.3)	0.2 (0.2)	0.7 (0.7)	0.1 (-0.1-0.8)
Secondary outcome: fraction of time with glucose in hyperglycaemic range (%)				
>180 mg/dl	61.3 (24.4)	27.7 (8.8)	30.7 (10.9)	-30.6 (-45.7 to -18.4)*
>250 mg/dl	32.5 (22.1)	4.6 (2.9)	10.1 (6.0)	-22.5 (-31.6 to -9.9)*
>300 mg/dl	16.7 (18.0)	0.9 (1.0)	4.4 (4.0)	-12.3 (-14.8 to -4.3)
>360 mg/dl	6.2 (11.1)	0.2 (0.3)	1.7 (3.3)	-4.5 (-2.9 to -1.0)

- 1 hypoglycémie sévère : open-loop
- 1 acidocétose : infection oculaire

Les boucles fermées chez les patients avec hypoglycémies sévères

- Utilisation du système Control-IQ



Inclusion

72 Adults with T1D using insulin pump
Clarke score >3 and/or severe
hypoglycemia during the previous 6 months
Time <70 mg/dL (TBR): ≥5%
during 2 weeks with blinded study continuous
glucose monitoring (CGM)

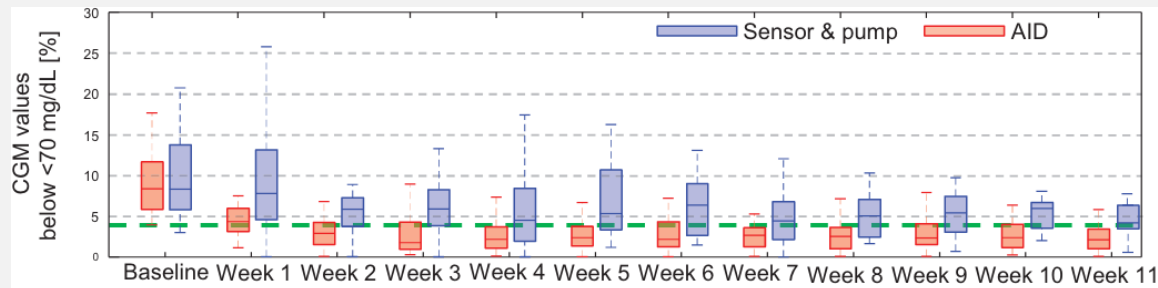
	All	S&P	AID
Participants, <i>n</i>	72	23	49
Age (years)			
Mean ± SD	47.2 ± 12.7	47.1 ± 13.3	47.2 ± 12.5
Median	46.0	46.0	46.0
Range	19–74	22–74	19–72
Sex, <i>n</i> (%)			
Female	45 (62)	11 (48)	34 (69)
Male	27 (38)	12 (52)	15 (30)
Pump type at inclusion, <i>n</i> (%)			
MiniMed 640	40 (56)	13 (56)	27 (55)
MiniMed Paradigm Veo	2 (3)	0 (0)	2 (4)
OmniPod	24 (33)	8 (35)	16 (33)
Other	6 (8)	2 (9)	4 (8)
Daily insulin dose (mean ± SD)			
IU/day	24.9 ± 9.1	24.1 ± 7.4	25.8 ± 10.5
IU/kg/day	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.2
CGM experience, <i>n</i> (%)	69 (95)	23 (100)	46 (94)
PLGS use, <i>n</i> (%)	37 (51)	12 (54)	25 (51)
BMI, mean ± SD (kg/m ²)	25.9 ± 4.2	25.8 ± 3.1	26.0 ± 4.7
HbA _{1c} , mean ± SD (%; mmol/mol)	7.2 ± 0.6 (55 ± 4)	7.1 ± 1.6 (54 ± 13)	7.3 ± 0.6 (56 ± 4)
Clarke score, mean ± SD	4.8 ± 1.1	4.9 ± 1.3	4.7 ± 1.0
Experience of severe hypoglycemia during the prior 6 months, <i>n</i> (%)	36 (50)	13 (56)	23 (47)

Les boucles fermées chez les patients avec hypoglycémies sévères

- Utilisation du système Control-IQ

Après 12 semaines

- Temps en hypoglycémie < 70 mg/dL



- Temps dans la cible 70-180 mg/dL

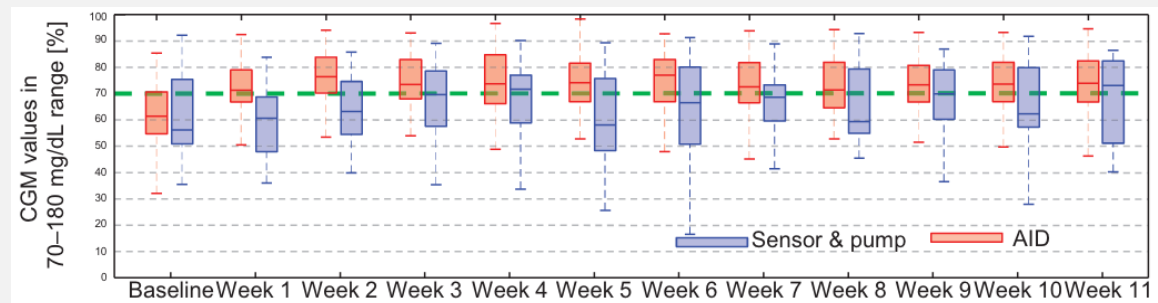


Table 2—Primary and secondary outcomes of the 12-week randomized study: S&P versus AID

Outcome	Run-in		12-Week study		AID effect Mean (95% CI)	P value
	S&P (n = 22)	AID (n = 49)	S&P (n = 22)	AID (n = 49)		
Primary outcome: SG reading <70 mg/dL (%time)	10.3 ± 5.5	9.4 ± 4.2	6.8 ± 3.5	2.8 ± 1.4	−3.7 (−4.8; −2.6)	<0.001
Secondary outcomes, SG reading, mg/dL (%time)*						
70–180	61.5 ± 15.6	61.2 ± 11.9	64.2 ± 13.3	74.4 ± 8.9	+8.6 (5.2; 12.1)	<0.001
>180	28.1 ± 15.8	29.3 ± 13.3	28.9 ± 13.6	22.8 ± 8.9	−5.3 (−8.7; −1.8)	0.004
Mean	148.3 ± 26.0	150.7 ± 23.3	151.9 ± 22.7	147.9 ± 12.9	−2.9 (−8.9; 3.1)	0.342
<54	3.3 ± 2.8	3.1 ± 2.1	1.5 ± 1.2	0.6 ± 0.5	−0.8 (−1.2; −0.5)	Not tested

Data are reported as mean ± SD unless otherwise indicated. *Hierarchical analysis.

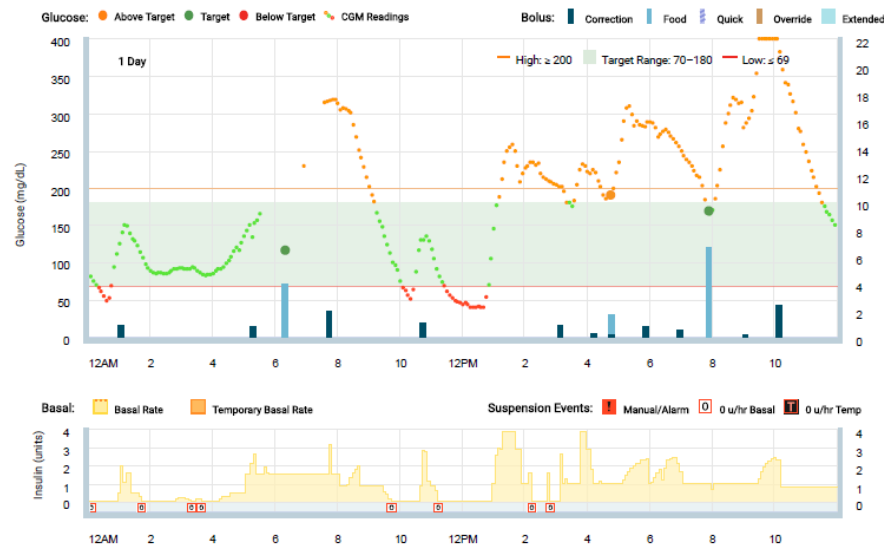
Outcome	12-Week study		AID effect Mean (95% CI)	P value
	S&P (n = 22)	AID (n = 49)		
SG reading in 70–140 mg/dL range (%time)	43.6 ± 12.0	50.4 ± 9.0	+6.5 (1.3; 11.6)	0.014
SG reading CV (%)	40.3 ± 5.3	35.7 ± 4.1	−3.4 (−5.6; −1.2)	0.003
SG reading SD (mg/dL)	61.7 ± 14.6	53.2 ± 10.4	−6.0 (−10.1; −1.9)	0.005
%time SG reading <60 mg/dL	2.9 ± 2.0	1.2 ± 0.8	−1.0 (−1.4; −0.6)	<0.001
LBGI	3.2 ± 1.4	1.8 ± 0.6	−1.1 (−1.6; −0.6)	<0.001
Hypoglycemic events with >15-min SG reading <70 mg/dL (n)	1.9 ± 0.7	0.9 ± 0.4	−0.8 (−1.1; −0.5)	<0.001
%time SG reading >250 mg/dL	9.2 ± 8.7	5.5 ± 3.9	−2.9 (−4.9; −0.9)	0.06
%time SG reading >300 mg/dL	3.4 ± 4.8	1.8 ± 1.7	−0.6 (−1.5; 0.2)	0.11
HBGI	9.2 ± 4.8	7.5 ± 2.7	−1.9 (−3.8; 0.1)	0.06
HbA _{1c} (%)	6.9 ± 1.6	7.0 ± 0.7	−0.1 (−0.4; 0.2)	0.422
HbA _{1c} (mmol/mol)	52 ± 8	53 ± 5		
Severe hypoglycemia* (n)	0	2		
Ketoacidosis† (n)	0	2		
Hyperglycemia‡ (n)	0	1		
Other adverse events not related to diabetes (n)	0	2		

Data are reported as mean ± SD, except for severe adverse events (n). *Two severe hypoglycemic events also occurred during the run-in period before randomization, including one leading to study withdrawal, and one severe hypoglycemia that occurred during AID training while AID was not activated. †One ketoacidosis event occurred during extension phase while AID was activated and led to study withdrawal. Two episodes of hyperglycemia with ketosis also occurred during AID training while AID was not activated. These adverse events were all related to infusion-catheter occlusions.

Les boucles fermées chez les patients avec hypoglycémies sévères

- Utilisation du système Control-IQ

1^{er} cas d'hypoglycémie sévère sous Control-IQ Défaut de perception de l'hypoglycémie



Supplementary figure 2: Plot of glucose and insulin data related to case 1 of severe hypoglycemic event under Control-IQ. Coma occurred on 08/18/2020 at 12PM. Sensor glucose below 50 mg/dL did not prompt the patient to any glucose intake due to lack of symptoms. Of note, a previous low sensor glucose at 50 mg/dL occurred at 10AM which was corrected by a glucose intake. Subsequent sensor glucose rise resulted in an automated correction bolus which could have contributed to the severe hypoglycemia.

2^{ème} cas d'hypoglycémie sévère sous Control-IQ Post exercise



Supplementary figure 3: Plot of glucose and insulin data related to case 2 of severe hypoglycemic event under Control-IQ. Loss of consciousness occurred on 01/09/2021 around 6PM. The participant practiced sport in early afternoon with no activation of exercise mode. He experienced a non-severe hypoglycemia before 4PM which he over-treated by oral glucose intake, resulting in automated correction bolus. This correction bolus could have contributed to the severe hypoglycemia.

Les boucles fermées chez les patients avec hypoglycémies sévères

- Utilisation des systèmes de Medtronic 780G (n=8) et Control-IQ (n=2) chez les patients avec perte de la perception des hypoglycémies

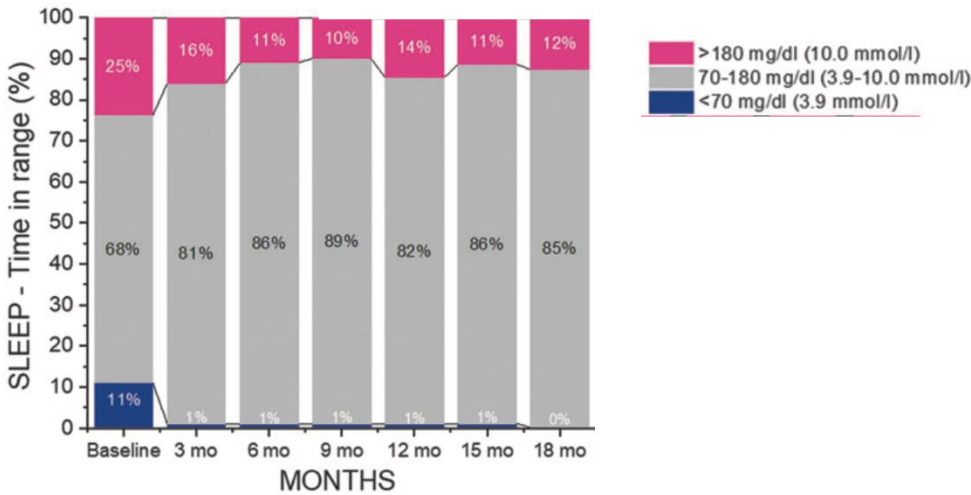
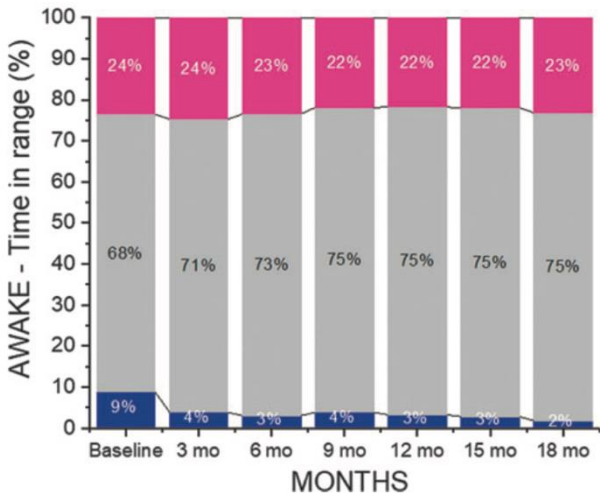
Inclusion

- Clark > 3 + at least one of severely problematic hypoglycemia
- >5% time <60 mg/dL + at least one episode of nocturnal hypoglycemia.

Variable	Baseline, n=10	3 Months, n=10	6 Months, n=10	9 Months, n=10	12 Months, n=10	15 Months, n=10	18 Months, n=10	P
Sensor wear (%)	N/A	89 (77–90)	93 (88–95)	93 (85–95)	91 (83–98)	89 (84–95)	92 (88–99)	0.64
Mean glucose (mg/dL)	138 (133–159)	144 (138–168)	143 (130–157)	141 (130–151)	144 (138–159)	144 (137–157)	146 (137–160)	0.60
Glucose SD (mg/dL)	59 (56–62)	53 (44–54)	46 (43–55)	46 (43–50)	50 (44–52)	50 (41–52)	47 (40–56)	<0.01
Coefficient of variation (%)	43 (40–45)	35 (31–36)	32 (31–33)	33 (30–34)	34 (31–34)	33 (30–36)	31 (28–34)	<0.001
Time <54 mg/dL (%)	4.2 (2.7–7.0)	0.8 (0.2–1.1)	0.4 (0.2–0.7)	0.4 (0.2–1.8)	0.8 (0.5–1.1)	0.7 (0.2–1.4)	0.3 (0.2–1.2)	0.001
Time <60 mg/dL (%)	5.5 (4.4–8.0)	1.4 (0.6–1.9)	0.9 (0.4–1.1)	0.9 (0.4–2.5)	1.1 (0.9–2.1)	1.2 (0.6–1.9)	0.6 (0.4–2.3)	<0.001
Time <70 mg/dL (%)	9.9 (7.9–10.9)	3.3 (1.4–5.1)	2.3 (1.3–2.9)	2.7 (1.4–4.2)	2.8 (1.9–4.5)	2.4 (1.8–3.9)	1.5 (1.0–4.9)	<0.001
Time >180 mg/dL (%)	21.4 (17.0–34.4)	20.9 (15.1–32.2)	19.4 (14.6–28.4)	17.7 (14.6–22.5)	20.7 (16.7–29.5)	19.9 (15.8–25.2)	21.0 (14.5–30.8)	0.96
Time >250 mg/dL (%)	5.6 (3.1–7.7)	3.8 (2.4–8.1)	2.6 (1.5–6.8)	2.2 (1.5–5.2)	3.2 (1.1–7.1)	3.2 (1.3–5.6)	3.3 (0.9–6.5)	0.06
Time in range 70–180 mg/dL (%)	68.1 (58.7–72.4)	74.7 (67.4–83.4)	77.5 (69.4–80.4)	78.4 (76.1–79.8)	75.9 (68.6–78.8)	77.5 (72.1–81.1)	76.5 (64.6–83.3)	0.11
LBG1	1.53 (0.76–2.62)	0.93 (0.49–1.27)	0.72 (0.37–0.93)	0.76 (0.42–1.17)	0.85 (0.54–1.09)	0.80 (0.48–1.02)	0.57 (0.29–1.04)	0.04
HBGI	4.29 (3.30–7.76)	4.75 (3.77–7.57)	4.01 (3.42–6.30)	3.85 (3.42–5.13)	4.52 (3.41–6.50)	4.61 (3.40–5.76)	4.46 (3.13–6.43)	0.77

Réduction de

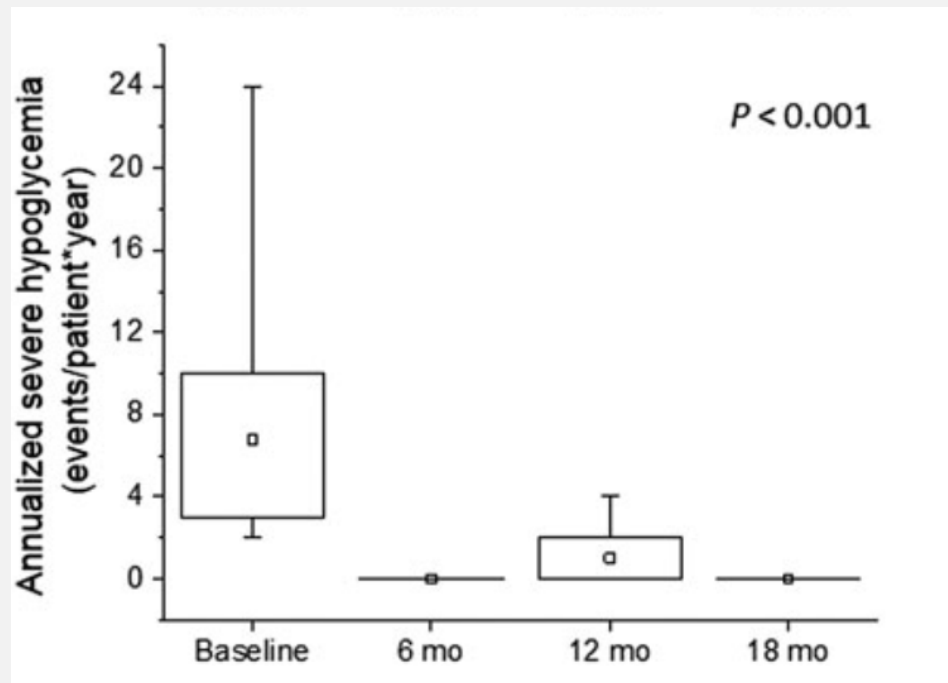
- 85% temps <70 mg/dL = 121 min / jour
- 93% temps <54 mg/dL = 56 min / jour



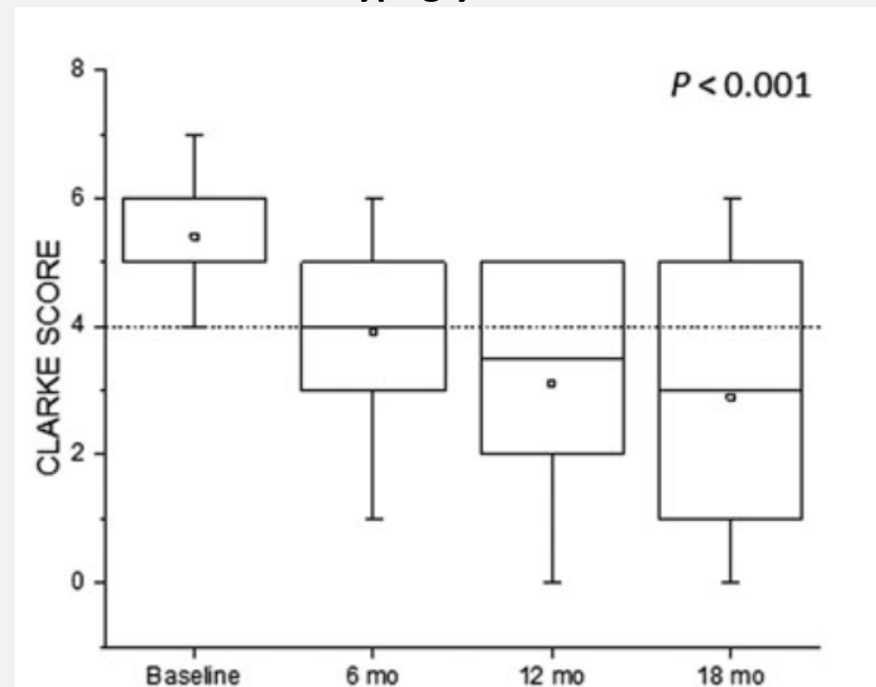
Les boucles fermées chez les patients avec hypoglycémies sévères

- Utilisation des systèmes de Medtronic 780G (n=8) et Control-IQ (n=2) chez les patients avec perte de la perception des hypoglycémies

Diminution des hypoglycémies sévères



Amélioration de la perception des hypoglycémies



Les boucles fermées chez les patients avec hypoglycémies sévères

- Utilisation des systèmes de délivrance semi-automatisée d'insuline

BENEFICES



% de temps < 70 mg/dl
et < 54 mg/dl



Hypoglycémie sévère
Recours à une tierce personne



Perte de la perception des
hypoglycémies

BESOIN DE PROGRESSER

Etude rétrospective, observationnelle, aux Etats-Unis en 2021 sur questionnaires



Participant demographics

	43.0 (15.6) years	
Mean (SD) age		
	72.1%	95.4%
Female		White
	27.7 (6.2) kg/m²	
Mean (SD) BMI		
	49.7 (33.1) units	
Mean (SD) daily insulin dose		
	6.9% (1.1%)	
Mean (SD) overall HbA1c		
	26.3 (15.3) years	
Mean (SD) duration since diagnosis		

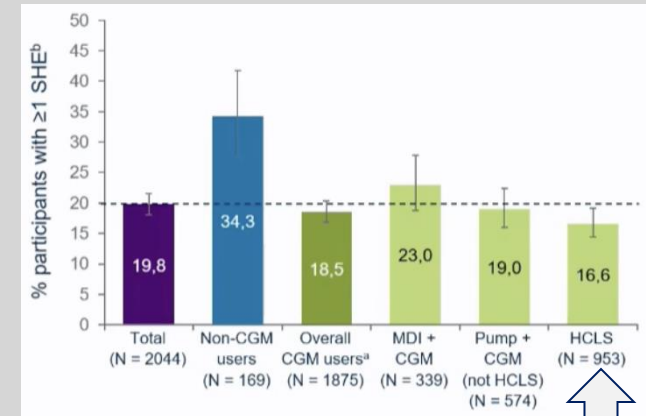
Key results

Only **57.7%** of all respondents reported **achieving target HbA1c <7%**

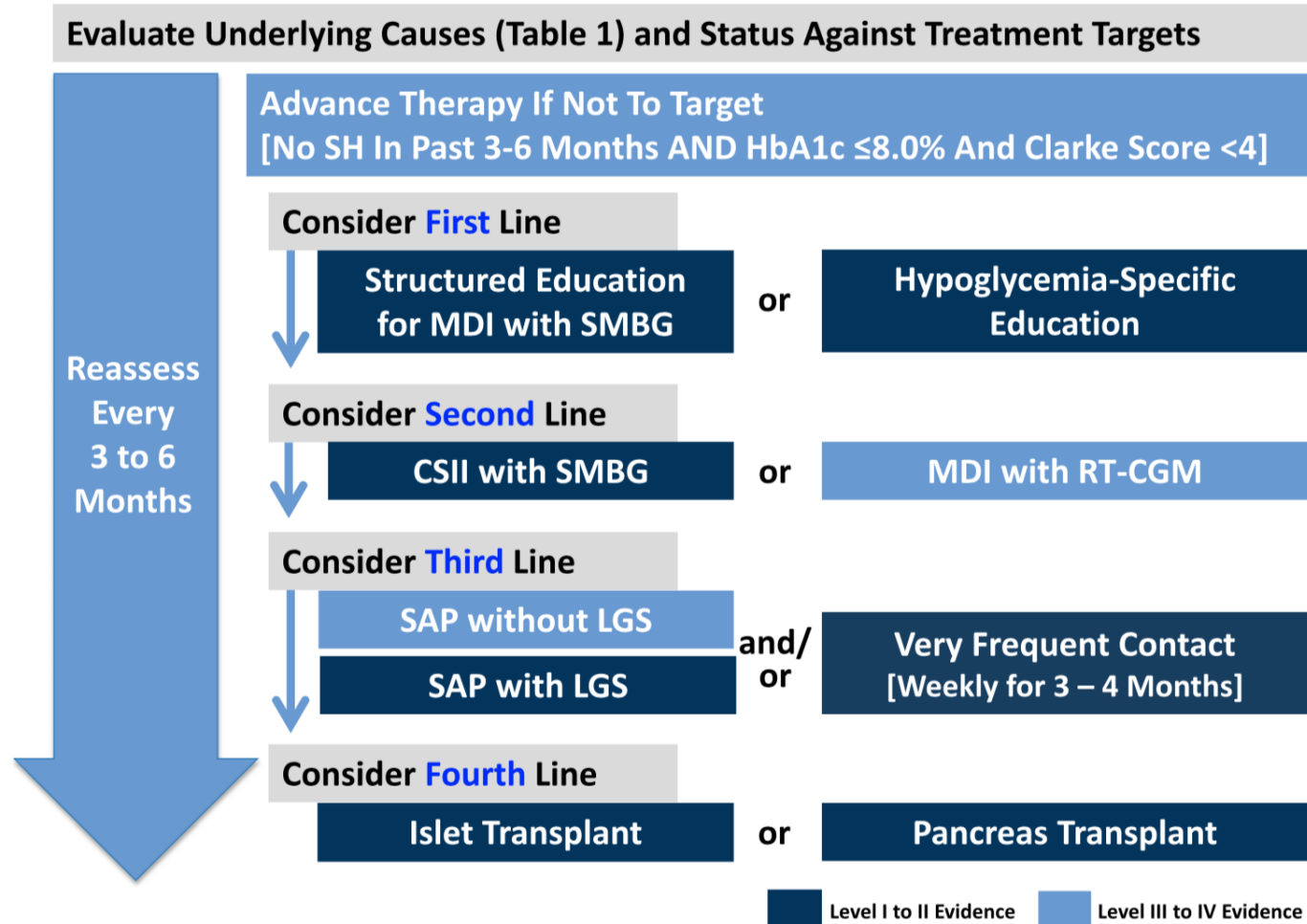
~20% of all respondents reported having **≥1 SHEs in past 12 months** including CGM users (16.6% of AID users, 19% of pump users, and 23% of MDI users)

12% of respondents had **≥2 SHEs** in previous 12 months

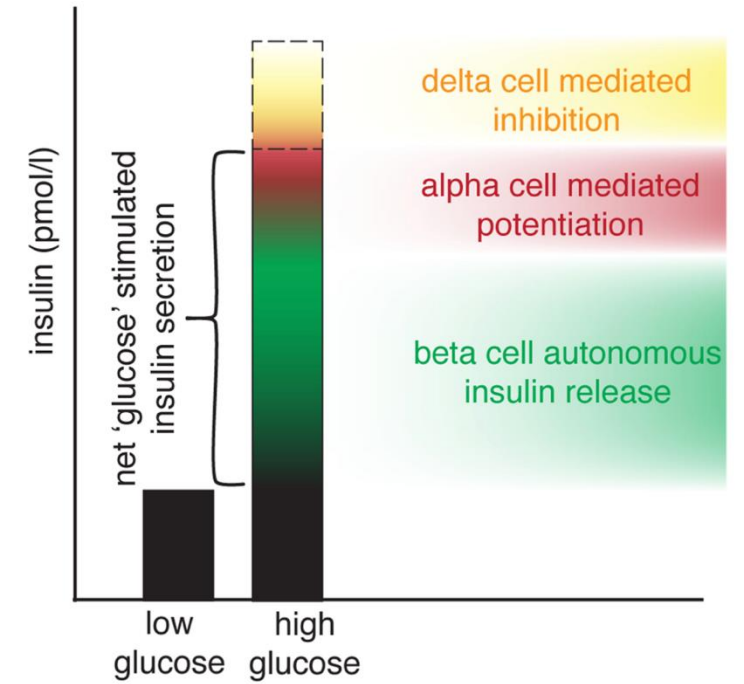
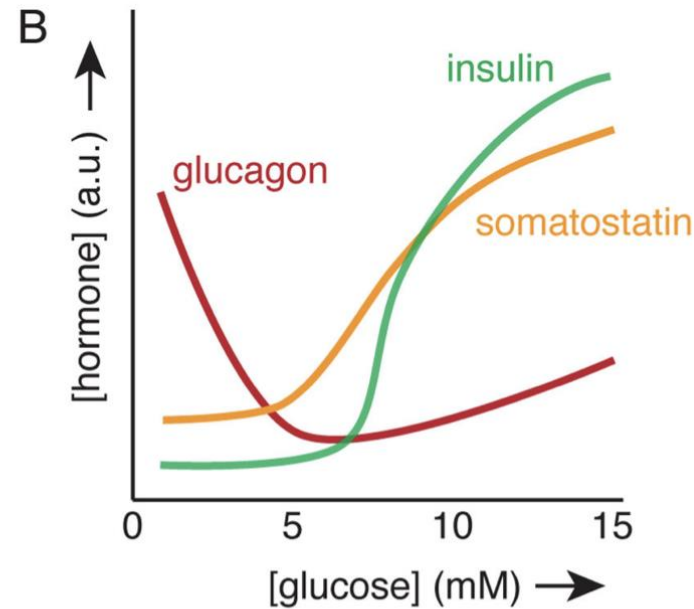
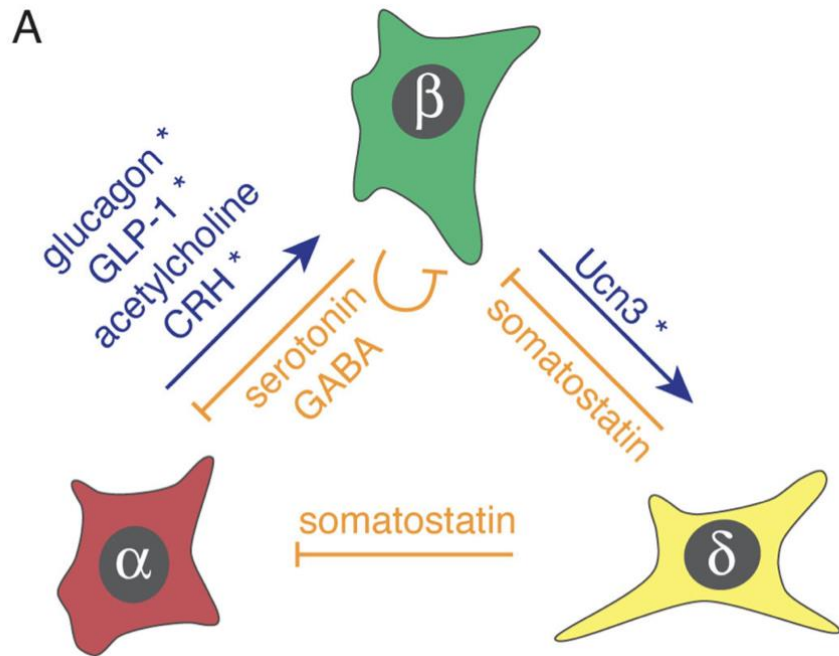
Approximately one-third of all respondents reported **IAH in past 12 months**, regardless of CGM or AID usage



Les boucles fermées chez les patients avec hypoglycémies sévères



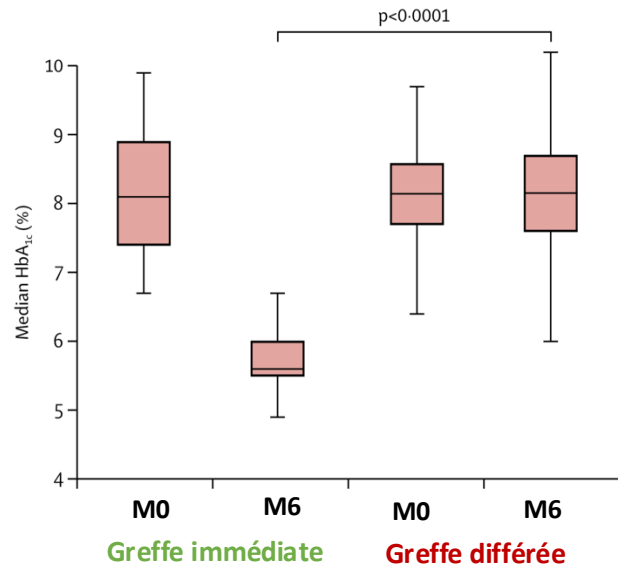
Grefe d'îlots de Langerhans



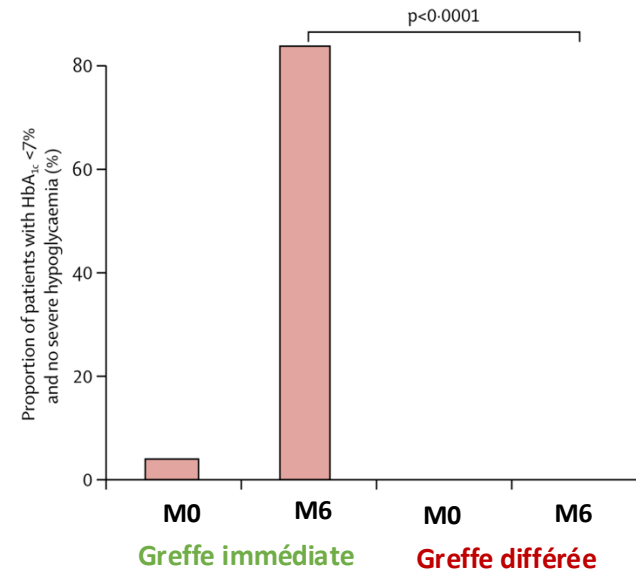
Bénéfices immédiats

- **Etude TRIMECO** : résultats greffe immédiate (n=25) *versus* greffe différée à 6 mois (n=22)

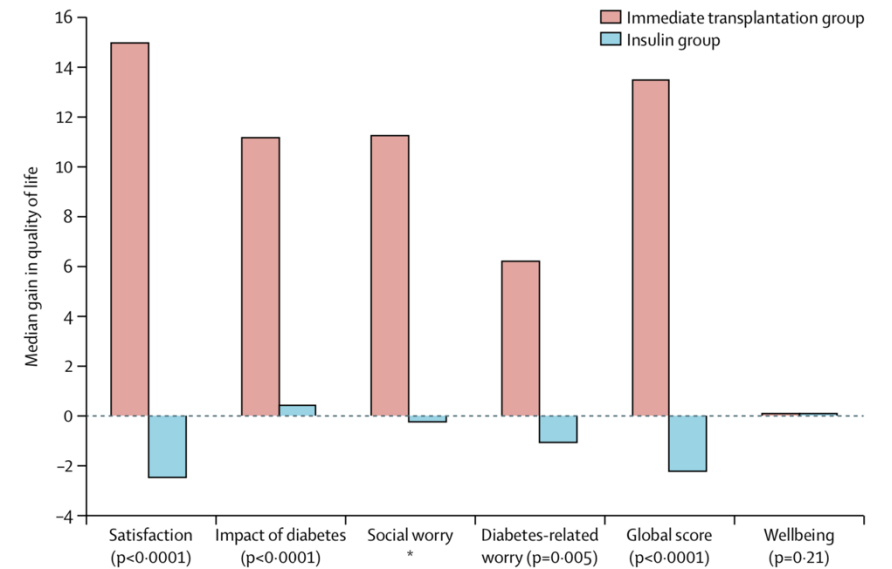
HbA1c



HbA1c <7% et Ø hypoglycémies



Gain de qualité de vie évalué par questionnaire

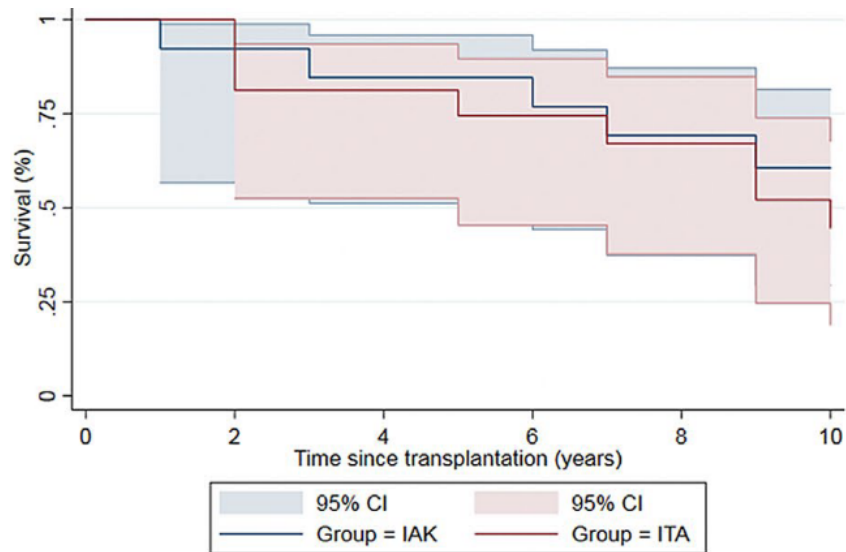


Efficacité de la greffe d'îlots à moyen et long termes

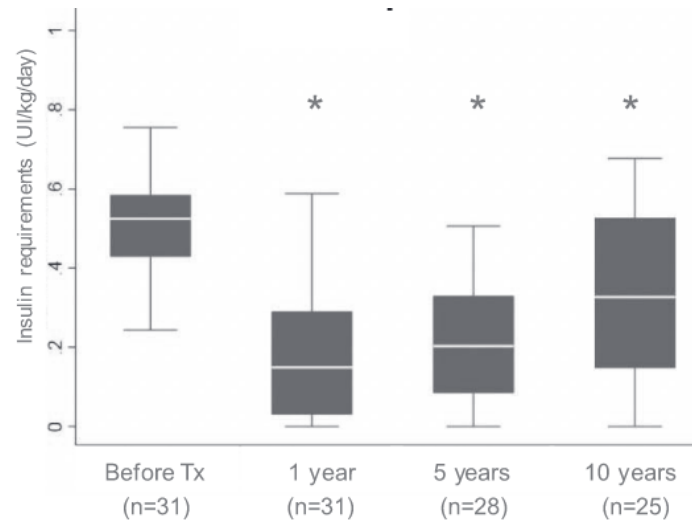


- Cohorte franco-suisse :** GRAGIL 2003-2007 (n=44); TRIMECO 2010-2018 (n=50) suivi à 10 ans

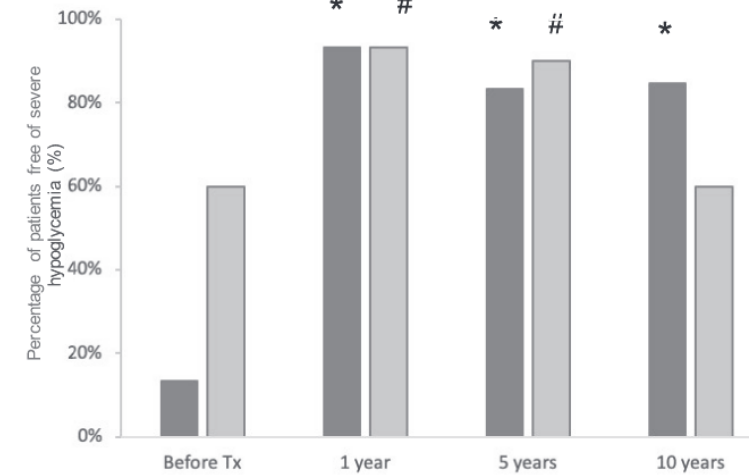
Survie de greffe



Besoins en insuline



Patients sans hypoglycémie sévère



Perspectives

- **Essai clinique STABILOOP** *en cours*

Étude de cohorte pour affiner le positionnement de la thérapie en boucle fermée par rapport à la greffe d'îlots dans la prise en charge des patients vivant avec un diabète de type 1 instable

- Promoteur : CHU de Grenoble Alpes
- Investigateur coordonnateur : Pr Sandrine LABLANCHE
- Hypothèse : la BF peut être une option thérapeutique appropriée pour la cohorte des patients théoriquement candidats à la greffe d'îlots
- Objectif principal : décrire à 12 mois les échecs de BF chez les patients orientés en centre expert pour prise en charge d'un diabète instable

La boucle fermée AVANT la greffe d'îlots
Est ce toujours possible ?

Intolérance cutanée des capteurs et pompes sous-cutanées

- Un problème fréquent : 28 et 29% de réactions, CGM et pompe respectivement
- **Un arrêt définitif rare : 2 à 3%**

Dermatite de contact



Allergique ou irritative

Infection



Lésions cutanées



Cicatrices, blessures, hyperpigmentation

Lipodystrophie

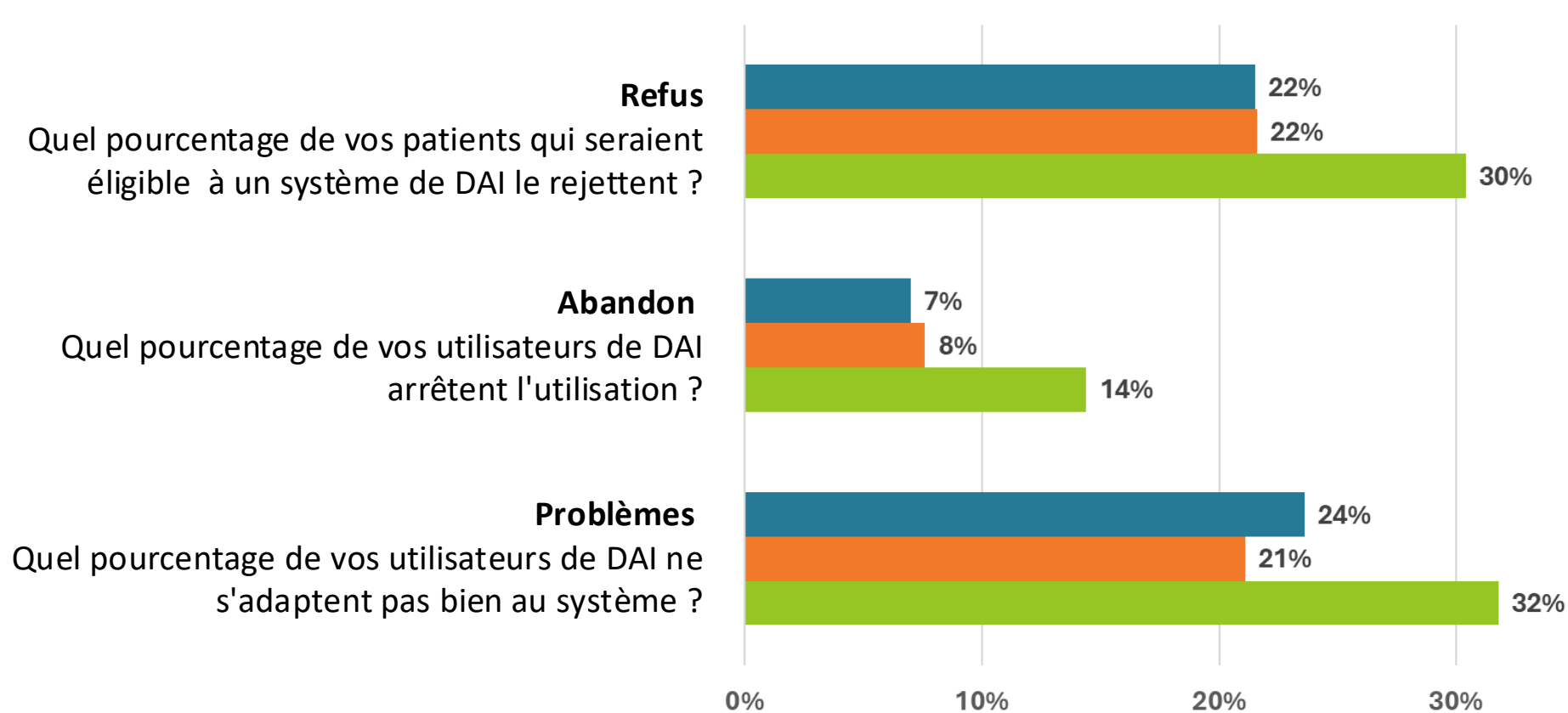


- Prise en charge :
 - Education thérapeutique : prévention primaire et secondaire
 - Dépendant de l'étiologie : interfaces; dermocorticoïdes, partage d'expérience

Quand la technologie n'est pas acceptée

Freins aux systèmes de DAI en pratique

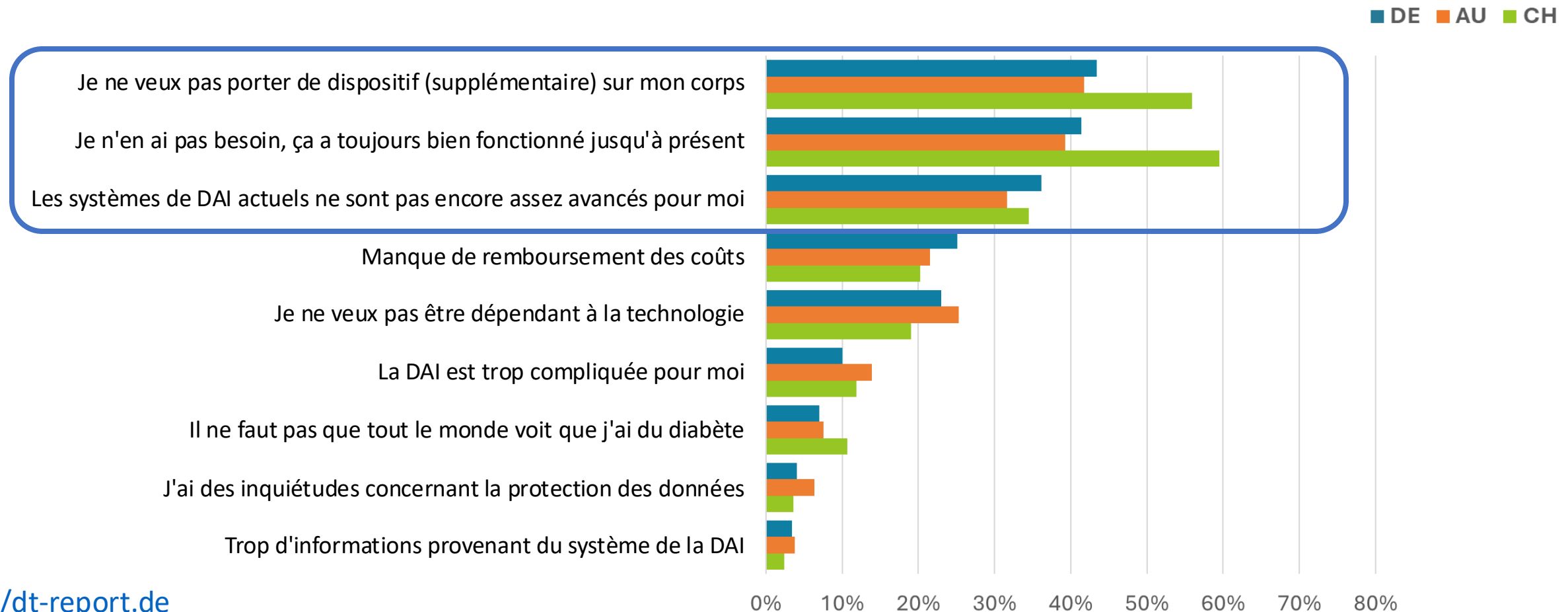
1078 Professionnels de santé : Allemagne; Autriche et Suisse



Quand la technologie n'est pas acceptée

Freins aux systèmes de DAI en pratique

2515 Patients vivant avec un diabète (73% DT1) : Allemagne, Autriche et Suisse



Quand la technologie n'est pas possible

Limites de l'accès à une DAI

Précautions d'emploi

Des valeurs très élevées d'HbA_{1c} (> 10 %) doivent faire prendre en considération les risques (rétinopathie, neuropathie) liés à une normalisation glycémique rapide.

Éléments de vigilance sur un éventuel mésusage :

- En cas de refus par le patient de certaines contraintes liées à la BF, comme par exemple la nécessité, avec certains dispositifs, de réaliser des glycémies capillaires de calibration
- En cas de mauvaise acceptation du port de dispositifs externes, pompe et capteur, chez les patients préalablement sous injections
- En cas d'observance antérieure insuffisante du suivi et du traitement du diabète

La greffe d'îlots une alternative ?

- **HbA1c > 10%** : Mêmes risques d'un équilibre trop rapide
- **Eventuel mésusage des dispositifs**
 - Parcours éducatif pendant 6 mois à 1 an
 - Changement de dispositif ? Suivi psycho ?
 - Accompagnement de l'entourage perso et prof.
 - Persistance = **BILAN PRE-GREFFE**
- **Mauvaise acceptation du port de dispositifs externes**
 - Avec hypoglycémie sévère = **BILAN PRE-GREFFE**
 - Avec complications sévères = **BILAN PRE-GREFFE**
- **Observance insuffisante ?**
 - Contrainte de l'insulinothérapie versus ttt immunosuppresseurs
 - Décision partagée : **BILAN PRE-GREFFE ?**
- **Vécu difficile du diabète ?**
 - Contrainte de la greffe en sus du diabète acceptable ?

La boucle fermée PENDANT la greffe d'îlots



La boucle fermée PENDANT la greffe d'îlots

- Améliorer la fonction et la survie de la greffe en réduisant l'hyperglycémie post-transplantation :
 - Objectif glycémique strict 0.8 à 1.40 g/l pour limiter l'apoptose des cellules bêta
- Contexte auto-transplantation d'îlots (pancréatectomie totale) : randomisation MDI (n=7) versus BF, Medtronic PID (n=7)

Inclusion

	Control Group	CL pump Group	p-value
Age (yrs)	33.1 ± 13.3	38.6 ± 9.4	0.394
Sex M/F (% male)	4/3 (57%)	1/6 (14%)	0.109
Wt at Tx (kg)	76.7 ± 23.7	66.1 ± 10.3	0.298
BMI at Tx (kg/m2)	24.9 ± 5.7	25.3 ± 4.5	0.899
Hemoglobin A1c (%)	5.4 ± 0.5	5.1 ± 0.2	0.132
Fasting Serum Glucose (mg/dL)	95 ± 13	89 ± 6	0.308
Fasting C-peptide (ng/mL)	3.0 ± 3.7	2.0 ± 0.6	0.543
Peak MMTT C-peptide (ng/mL)	5.8 ± 4.4	6.4 ± 2.2	0.740
Islet mass (IEq/kg)	4245 ± 2174	6619 ± 3357	0.142
Intraportal (IEq/kg)	4047 ± 1767	5930 ± 2577	0.137
Intraperitoneal (IEq/kg)	199 ± 525	689 ± 1423	0.409
Days on Insulin Drip (days)	6.9 ± 1.1	5.1 ± 1.1	0.011 *
BG on Insulin Drip (mg/dL)	117 ± 6	114 ± 4	0.270
<i>Primary Etiology of CP</i>			
Identified Genetic Mutation (PRSS1, SPINK1, CFTR)	1 (14%)	3 (43%)	
Mechanical Dysfunction			
(Pancreatic Divisum, Sphincter of Oddi Dysfunction, Annular Pancreas)	4 (57%)	3 (43%)	
Idiopathic Pancreatitis	2 (29%)	1 (14%)	

72h période d'investigation

	Control Group	CL pump Group	p-Value
Serum Glucose Avg (mg/dL)	130 ± 13	111 ± 4	0.003 *
Serum Glucose StDev (mg/dL)	21.0 ± 10.2	14.1 ± 3.3	0.115
Sensor Glucose Avg (mg/dL)	125 ± 20	114 ± 4	0.193
Sensor Glucose StDev (mg/dL)	21.0 ± 10.3	20.1 ± 5.1	0.848
% in Range 70–140 mg/dL (%)	70.6 (48.0, 93.1)	89.2 (83.5, 94.8)	0.074
<i>Hypoglycemia</i>			
AUC < 70 mg/dL (min*mg/dL/day)	1615 ± 4267	146 ± 270	0.381
% < 70 mg/dL (%)	4.8 (–6.9, 16.6)	1.1 (–0.3, 2.6)	0.461
<i>Hyperglycemia</i>			
AUC > 140 mg/dL (min*mg/dL/day)	7860 ± 11444	2025 ± 1177	0.205
% > 140 mg/dL (%)	23.7 (1.5, 46.0)	9.7 (4.9, 14.5)	0.157
AM C-Peptide Avg (ng/mL)	1.6 ± 1.0	1.3 ± 0.6	0.443
TDD of Insulin (U/kg/day)	0.56 ± 0.31	0.26 ± 0.17	0.040 *

Suivi

	Control Group	Experimental Group	p-Value
<i>Day 14 Post-TPIAT (n=14)</i>			
BG (mg/dL)	135 ± 81	108 ± 16	0.4012
C-peptide (ng/mL)	1.0 ± 0.9	1.6 ± 0.9	0.2208
<i>Day 28 Post-TPIAT (n=14)</i>			
BG (mg/dL)	113 ± 29	100 ± 21	0.3258
C-Peptide (ng/mL)	1.0 ± 1.2	1.7 ± 1.2	0.3116

La boucle fermée APRES la greffe d'îlots

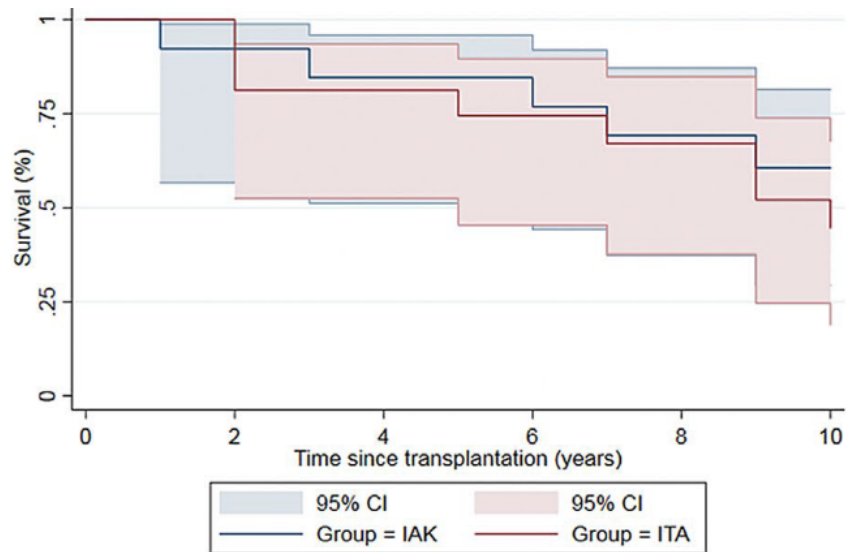


Efficacité de la greffe d'îlots à moyen et long termes

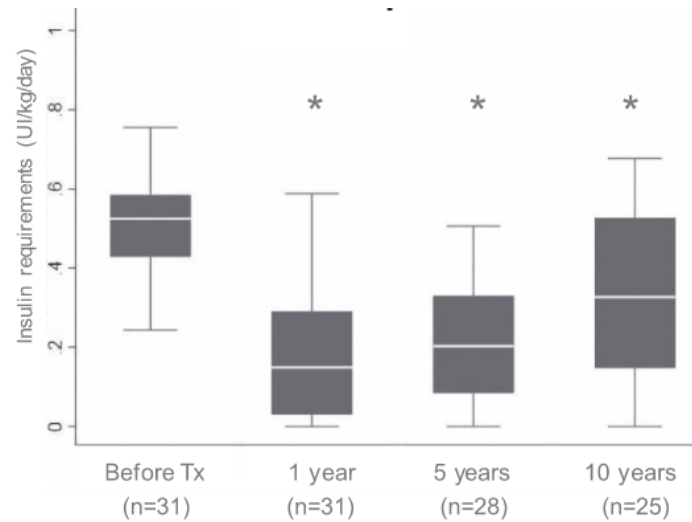


- Cohorte franco-suisse :** GRAGIL 2003-2007 (n=44); TRIMECO 2010-2018 (n=50) suivi à 10 ans

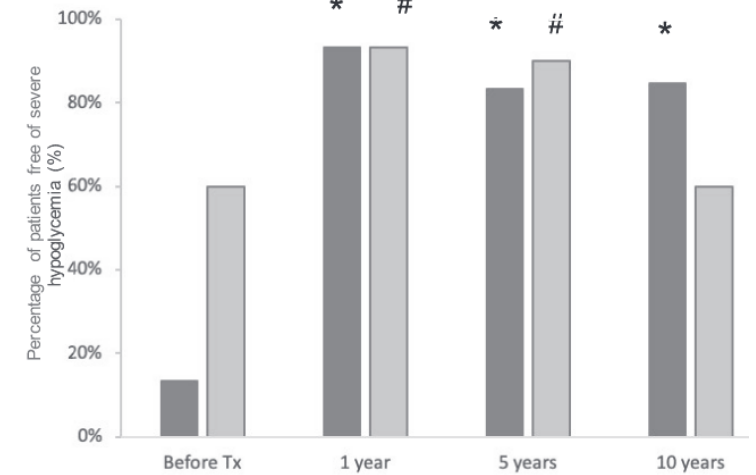
Survie de greffe



Besoins en insuline



Patients sans hypoglycémie sévère

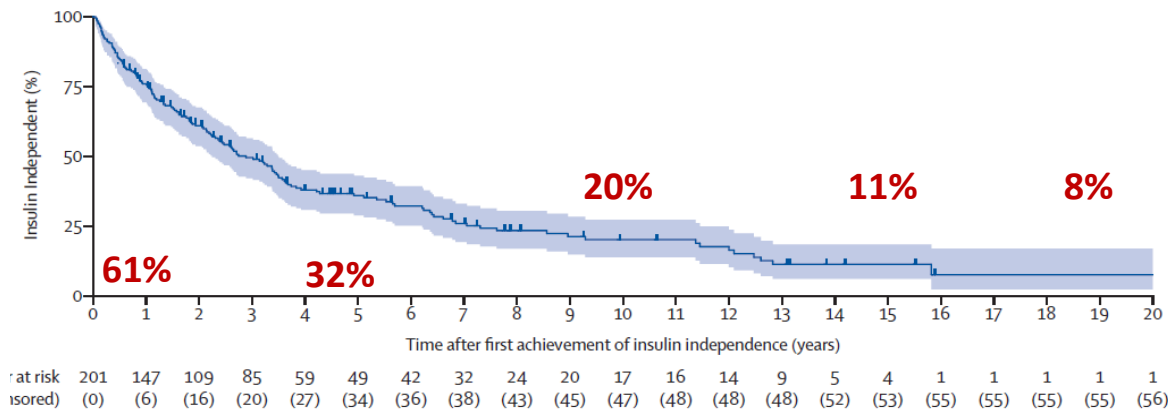


Efficacité de la greffe d'îlots à moyen et long termes

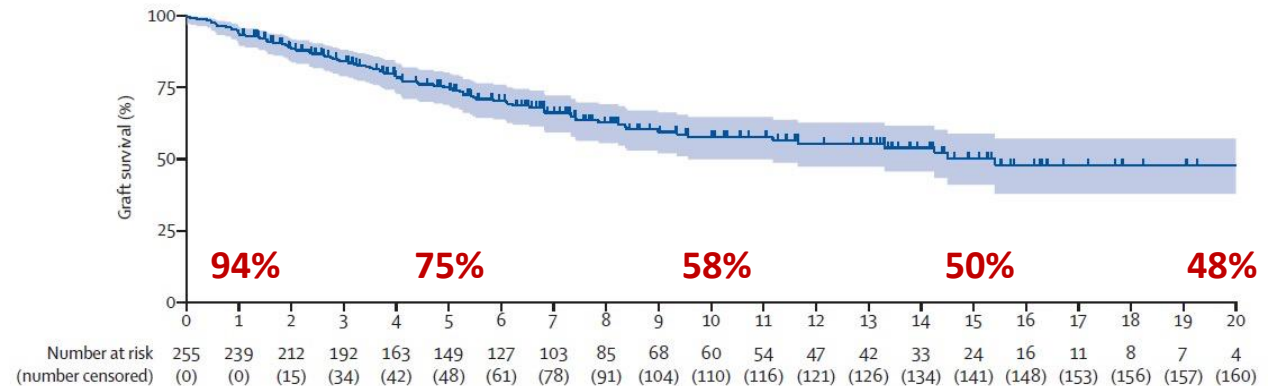


- **Centre d'Edmonton** : 255 DT1, médiane de suivi 7.4 ans; 94% ITA et 6% IAK suivi à 20 ans

Insulino-indépendance



Greffon fonctionnel: C peptide $\geq 0,3\text{ng/ml}$



La boucle fermée APRES la greffe d'îlots



Diabetes and Metabolism 51 (2025) 101654

Contents lists available at ScienceDirect

Diabetes & Metabolism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/diabet

Original article

Automated insulin delivery after beta-cell replacement failure in people living with type 1 diabetes

Quentin Perrier^{a,*}, Sandrine Lablanche^b, Luc Rakotoarisoa^c, Orianne Villard^d, Jean-Pierre Riveline^e, Jean-Baptiste Julla^e, Fanny Buron^f, Sophie Reffet^g, Eric Renard^d, Laurence Kessler^c, Pierre-Yves Benhamou^b, on behalf of the GRAGIL network[†]

^a Univ. Grenoble Alpes, INSERM U1055, Department of pharmacy, Grenoble Alpes University Hospital, LBFA, Grenoble, France

^b Univ. Grenoble Alpes, INSERM U1055, Department of Diabetology, Endocrinology and Nutrition, Grenoble Alpes University Hospital, LBFA, Grenoble, France

^c Univ. Strasbourg, INSERM UMR 1260, Department of endocrinology and diabetology, University hospital of Strasbourg, Regenerative nanomedicine federation of translational medicine, Strasbourg, France

^d Univ. Montpellier, INSERM U1191, CNRS UMR5203, Department of endocrinology and diabetes, University hospital of Montpellier, Montpellier, France

^e Univ. Paris Cité, INSERM UMR-S1151, CNRS UMR-S8253, Department of Diabetes and Endocrinology, Hôpital Lariboisière, APHP, Immunity and Metabolism in Diabetes Team, Paris, France

^f Univ. Lyon, Department of nephrology, immunology and transplantation, Hospices civils de Lyon, Lyon, France

^g Univ. Lyon, Department of diabetology, Hospices civils de Lyon, Lyon, France

Inclusion

Sex	
Male (n, %)	11 (48 %)
Female (n, %)	12 (52 %)
Age at AID initiation (years, median [IQR])	57.4 [50.1–64.3]
Duration of DT at AID initiation (years, median [IQR])	38.6 [33.0–47.4]
Management of DT before AID initiation (n, %)	
Pump + CGM	21 (91 %)
Multi-injections + CGM	2 (9 %)
Detectable C-peptide at AID initiation (n, %)	3 (13 %)
Severe hypoglycemia year-1 before AID initiation (n, %)	
0	19 (82 %)
1	2 (9 %)
≥ 2	2 (9 %)
TBR < 70 mg/dl (%, mean ± SD)	3.0 ± 3.1 %
TIR 70–180 mg/dl (%, mean ± SD)	54.2 ± 18.0 %
TAR > 180 mg/dl (%, mean ± SD)	42.9 ± 17.5 %
GMI (%, mean ± SD)	7.5 ± 0.8 %
HbA1c (%, mean ± SD)	7.5 ± 0.9 %
CV (%, mean ± SD)	37.7 ± 4.3 %
GRI (%, mean ± SD)	45.8 ± 22.2 %
Type of AID (n, %)	
Medtronic 780G	16 (70 %)
Control IQ	6 (26 %)
CamAPS	1 (4 %)
Follow-up under AID therapy (months, median [IQR])	15.8 [12.5–20.7]

AID: automated insulin delivery, CGM: continuous glucose monitoring, CV: coefficient of variation, DT: diabetes, GMI: glycemia management index, GRI: glycemia risk index, IQR: interquartile, SD: standard deviation, TAR: time above range, TBR: time below range; TIR: time in range.

- ITA : 14 (61%)
 - IAK : 3 (13%)
 - PTA : 1 (4%)
 - SPK : 5 (22%)
- Durée moyenne de la greffe avant AID : 6.2 ans [5.2-11.8]

La boucle fermée APRES la greffe d'îlots



A 12 mois

TIR

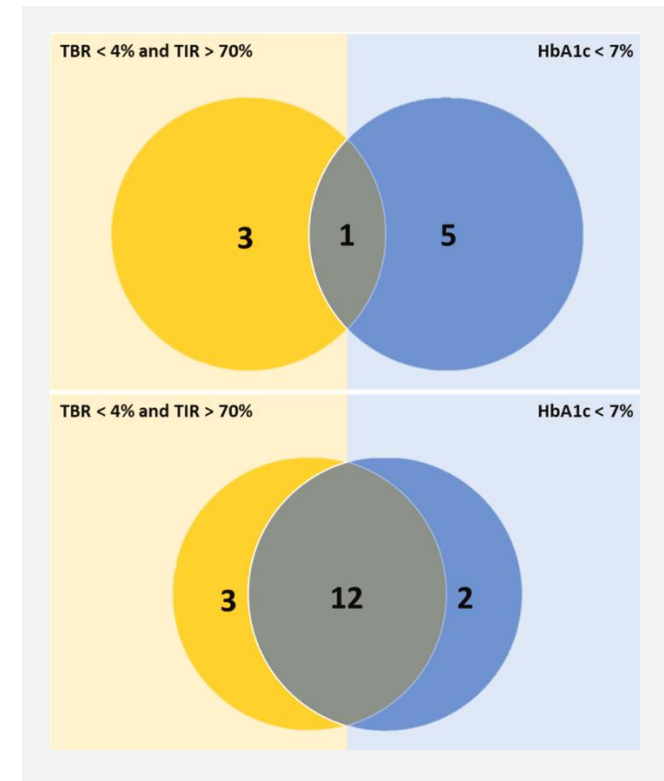
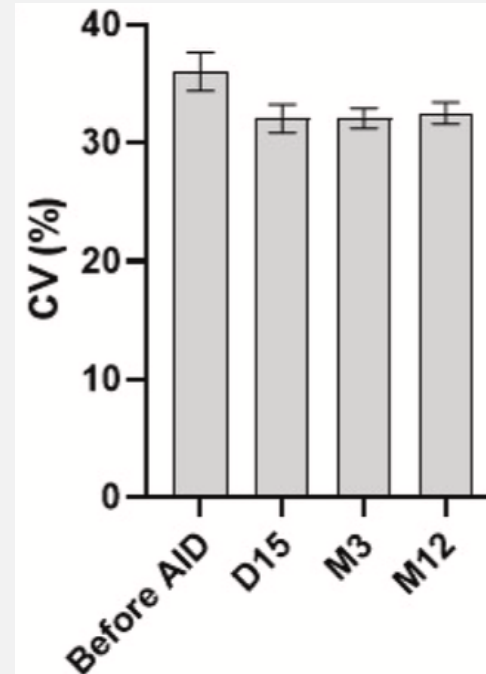
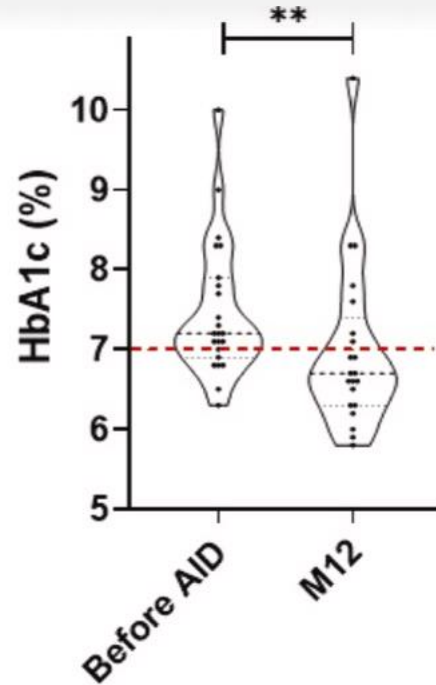
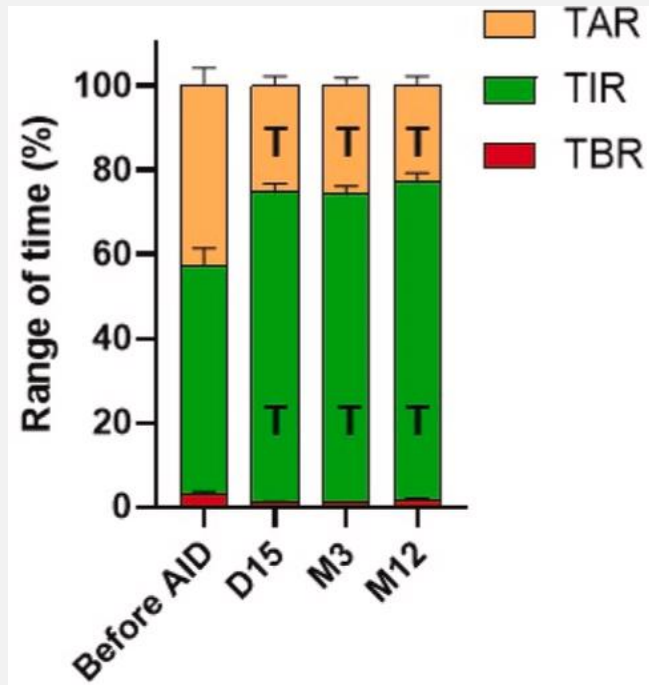
- Pré-AID : $54.2 \pm 18.0 \%$
- M12 : $75.5 \pm 9.6 \%$

HbA1c

- Pré-AID : $7.5 \pm 0.9 \%$
- M12 : $7.0 \pm 1.1 \%$

TIR >70 % + TBR <4 % & HbA1c <7 %

- Pré-AID : 1/20 (5%)
- M12 : 12/21 (57%)



Bon contrôle glycémique et prévention des hypoglycémies → alternative à la “re-transplantation”

Conclusion

Take Home Messages

- **Boucle fermée et greffe d'îlots de Langerhans en 2025**
 - Disponibilité en soins courants en France
 - Centres experts
 - Options thérapeutiques **complémentaires/supplémentaires** pour le patient avec un diabète de type 1

Greffe d'îlots

- 90% de patients ne font plus d'hypoglycémie sévère à 10 ans
- 40% des patients sont insulino-indépendants à 5 ans, 20% à 10 ans

- **Boucle fermée AVANT la greffe d'îlots**

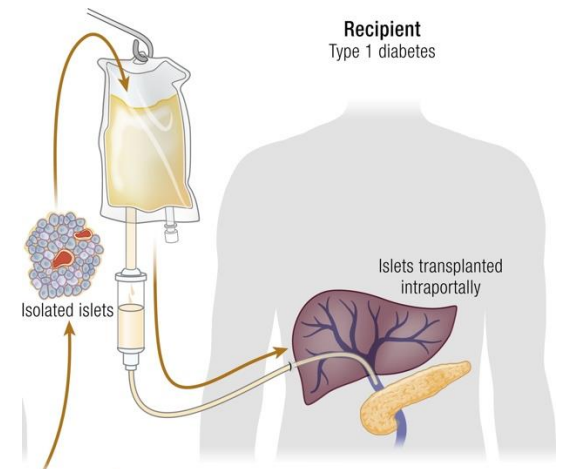
- Risques liés à la maladie diabétique > risques encourus par la greffe
- Echec de la boucle fermée : persistance d'hypoglycémie
 - Contre indication ou acceptation difficile de la boucle fermée

- **Boucle fermée APRES la greffe d'îlots**

- Efficacité métabolique à court terme
- Préservation immunologique; accessibilité

➤ **Informé – Décision partagée ...**

➤ **Nouvelles perspectives BF et greffe d'îlots**



QUESTIONS - DISCUSSION

Centres de référence sur la greffe d'îlots

- Grenoble : Pr S. Lablanche
- Lille : Pr MC. Vantyghem, Dr F. Defrance
- Lyon : Dr F. Buron, Pr T. Berney
- Montpellier : Dr O. Villard
- Paris : Pr JP. Riveline, Dr M. Elias
- Strasbourg : Pr L. Meyer
- Toulouse : Dr L. Esposito

DIU "Diabète et Greffe"

MERCI

orienne.villard@chu-montpellier.fr



**FACULTÉ DE
MÉDECINE**
MONTPELLIER-NÎMES
DEPUIS 1220