



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 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 : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.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/V2/leg/leg_droi.php

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

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Anne PANHALEUX MOHN

Le 18 janvier 2010

**ANALYSE DE LA QUALITE DE VIE ET DE L'EQUILIBRE METABOLIQUE
DES PATIENTS DIABETIQUES GREFFES D'ÎLOTS DE LANGERHANS
DU NORD-EST DE LA FRANCE :
A PROPOS DE 16 CAS DU RESEAU GRAGIL**

Président du jury : M. le Professeur Olivier Ziegler

Membres du jury : M. le Professeur Marc Klein

M. le Professeur Bruno Guerci

Mme le Professeur Laurence Kessler

M. le Professeur Alfred Penfornis

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Anne PANHALEUX MOHN

Le 18 janvier 2010

**ANALYSE DE LA QUALITE DE VIE ET DE L'EQUILIBRE METABOLIQUE
DES PATIENTS DIABETIQUES GREFFES D'ÎLOTS DE LANGERHANS
DU NORD-EST DE LA FRANCE :
A PROPOS DE 16 CAS DU RESEAU GRAGIL**

Président du jury : M. le Professeur Olivier Ziegler

Membres du jury : M. le Professeur Marc Klein

M. le Professeur Bruno Guerci

Mme le Professeur Laurence Kessler

M. le Professeur Alfred Penfornis

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Asseseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. Christophe NEMOS

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUSSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD – Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{me} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{me} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{me} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{me} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{me} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{me} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{me} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{me} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{me} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{me} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{me} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{me} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{me} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{me} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{me} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{me} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{me} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{me} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{me} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{me} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{me} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

2^{me} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{me} sous-section : (Physiologie)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3^{me} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{me} sous-section : (Nutrition)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{re} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIENSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre Président,

Monsieur le Professeur Olivier Ziegler,

Professeur de Nutrition

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Votre empathie naturelle restera un exemple pour notre future pratique.

Les deux semestres passés au sein de votre service ont été riches d'apprentissage médical, humain et relationnel dont nous nous souviendrons.

Soyez assuré de notre sincère reconnaissance.

A nos juges,

Monsieur le Professeur Bruno Guerci, notre Directeur de Thèse,
Professeur d'Endocrinologie Diabète et Maladies Métaboliques

Merci de nous avoir offert l'opportunité de travailler sur ce passionnant mais complexe sujet.

Merci également de votre disponibilité et votre soutien durant l'élaboration de ce travail.

Votre approche visionnaire de la Diabétologie suscite notre admiration.

Monsieur le Professeur Marc Klein,
Professeur d'Endocrinologie et Maladies métaboliques

Nous sommes très honorés de vous compter parmi nos juges.

Vos connaissances associées à votre humanité ont été sources d'un riche enseignement dont nous nous souviendrons.

Merci pour votre pédagogie, votre disponibilité et votre gentillesse.

Nous vous prions d'accepter nos remerciements et de croire en notre sincère considération.

Madame le Professeur Laurence Kessler,
Professeur d'Endocrinologie Diabète et Maladies métaboliques

Vous nous faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous vous remercions de nous avoir permis l'accès aux dossiers de vos patients.

Merci de votre accueil et de votre pédagogie lors de nos venues à Strasbourg.

Soyez assurée de notre reconnaissance et notre sincère considération.

A Monsieur le Professeur Alfred Penfornis,

Professeur d'Endocrinologie Diabète et Maladies métaboliques

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Lors de notre externat à la faculté de médecine de Besançon, vous avez éveillé en nous l'envie d'exercer cette belle spécialité qu'est l'Endocrinologie.

Après un très bel internat passé en Lorraine, nous sommes très honorés de rejoindre votre équipe pour deux ans.

Nous vous témoignons ici notre sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur Georges Weryha,

Vous nous avez tendu la main à un moment très difficile de notre vie, nous vous en serons toujours reconnaissants.

Merci de nous avoir permis de participer activement à vos consultations, moments privilégiés riches d'enseignements.

Soyez assurés de notre profonde reconnaissance.

A Benoît,

Je te dédie cette thèse pour tout ce que tu sais déjà,

Avec tout mon Amour et bien plus encore...

A Victorine,

Tu illumines ma vie chaque jour,

Je suis fière d'être ta maman.

A mon petit Louis, petit Ange qui vit dans mon cœur.

A mes parents,

Merci pour votre soutien et votre patience durant toutes ces années,

Recevez ce travail comme témoignage de ma profonde reconnaissance.

A mes formidables frères et sœur,

A Laurent, Gaëlle (et le futur petit Breton !) et Thibault.

Nos moments passés ensemble sont trop rares mais tellement importants.

A toute la petite famille Mohn,

Ma deuxième famille.

A tous mes amis de toujours, d'hier et d'aujourd'hui,

Vous comptez tellement.

A toutes et tous mes co-internes de Nancy et d'ailleurs devenus amis,

Pour tous les bons moments et les rires d' « Entre Midi », comme on dit en Lorraine, autour de la désormais célèbre cafetière jaune !

Serment

•

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai pas la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leur famille dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. ».

Liste des abréviations

CITR	Collaborative Islet Transplant Registry
CRP	Greffe Combinée Rein-Pancréas
DT1	Diabète de type 1
HbA1c	Hémoglobine glyquée
IEQ	Nombre d'Ilots Equivalents
IPTR	International Pancreas Transplant Registry
ITN	Immune Tolerance Network
PAR	Greffe de Pancréas Après greffe Rénale
TPS	Transplantation de Pancréas Seul

Sommaire

1. Rappels théoriques.....	18
1.1 Anatomohistologie fonctionnelle du pancréas	18
1.2 Les îlots de Langerhans.....	18
1.3 Vascularisation des îlots de Langerhans	19
1.4 Innervation des îlots de Langerhans.....	20
1.5 Contrôle de la masse des cellules endocrines	20
1.5.1 Trois processus.....	20
1.5.2 Facteurs de contrôle de la masse des cellules bêta.....	21
1.6 Déclin des cellules bêta dans le diabète de type 1 et peptide C	21
2. Les greffes chez le patient diabétique de type 1.....	23
2.1 La greffe de pancréas entier	23
2.1.1 Historique – Epidémiologie	23
2.1.2 Indications	24
2.1.3 Techniques	26
2.1.4 Immunosuppression	27
2.1.5 Complications	28
2.2 L'allogreffe d'îlots de Langerhans.....	29
2.2.1 Historique – Epidémiologie	29
2.2.2 Indications	30
2.2.3 Technique.....	33
2.2.4 Immunosuppression	37
2.3 Résultats comparant les deux techniques	41
2.3.1 Sur la survie	41
2.3.2 Sur l'équilibre métabolique et les besoins en insuline	42
2.3.3 Sur les complications chroniques spécifiques du diabète	43
2.3.4 Sur la qualité de vie.....	45
3. Evaluation de la qualité de vie	47
3.1 Définition du concept de qualité de vie.....	47
3.2 Evaluation de la qualité de vie chez le patient diabétique.....	47

4. Etude de la qualité de vie et de l'équilibre métabolique des patients greffés d'îlots de Langerhans dans le Nord-Est de la France dans le cadre du réseau GRAGIL.....	53
4.1 Méthode	53
4.1.1 Population	53
4.1.2 Objectifs	64
4.1.3 Critères d'évaluation	64
4.2 Résultats	65
4.2.1 Description de la population	65
4.2.2 Analyse de la qualité de vie	70
4.2.3 Evaluation de la fonction du greffon.....	75
4.2.4 Evaluation du contrôle métabolique.....	83
4.2.5 Complications de la greffe	85
5. Discussion.....	87
6. Conclusion.....	92
7. Bibliographie	94

Introduction

Le traitement de choix du diabète de type 1 (DT1) est l'insulinothérapie exogène, associée à une activité physique et une diététique adaptées (1). Les conclusions de l'étude du DCCT, publiées en 1993 et toujours d'actualité, insistent sur l'importance d'un équilibre glycémique optimal au moyen d'une insulinothérapie intensive, afin de retarder l'apparition des complications spécifiques du diabète, au prix d'un risque majoré d'hypoglycémies (2,3). Les nouvelles insulines disponibles, les systèmes de pompes externes d'insuline et les capteurs de glycémie permettent d'affiner le traitement du DT1, contribuant à l'amélioration de la qualité de vie, à la diminution des complications dégénératives et des effets secondaires associés à l'insulinothérapie intensive.

Cependant, malgré une insulinothérapie bien conduite, quelques patients présentent une instabilité glycémique associée à une progression des complications spécifiques, mettant en jeu leur pronostic vital et entraînant une altération importante de leur qualité de vie. Chez ces patients, la restauration d'une fonction β cellulaire est une alternative thérapeutique intéressante, dans le but de restituer une stabilité glycémique. La transplantation pancréatique, que ce soit une greffe de pancréas entier ou une allogreffe d'îlots de Langerhans, permet d'atteindre ce but. La seconde indication des greffes pancréatiques chez les patients atteints de DT1, concerne les patients porteurs d'un diabète multicompliqué, ayant préalablement bénéficié d'une greffe rénale fonctionnelle, et déjà sous traitement immunosuppresseur.

Nous proposons, dans ce travail, d'étudier l'équilibre métabolique et la qualité de vie des patients porteurs d'un DT1 ayant bénéficié d'une greffe d'îlots, dans les CHU de Besançon, Nancy et Strasbourg, au sein du réseau multicentrique GRAGIL (Groupe Rhin-Rhône-Alpes-Genève pour la transplantation d'îlots de Langerhans). Il s'agit d'une série de seize patients ayant bénéficié d'une greffe d'îlots seuls dans le cadre d'un diabète instable, soumis au protocole GRAGIL 2, et de patients urémiques greffés d'îlots après une greffe rénale soumis aux protocoles GRAGIL 1 (A, B et C) entre 1999 et 2008.

Après avoir effectué quelques rappels sur la cellule β , la description des techniques de greffe dans le DT1 et l'évaluation des outils actuels mesurant la qualité de vie, nous étudierons dans une seconde partie, les caractéristiques de la qualité de vie et de l'équilibre métabolique de ces patients ayant bénéficié d'une allogreffe d'îlots.

1. Rappels théoriques

1.1 Anatomohistologie fonctionnelle du pancréas

Le pancréas est un organe composé de tissu exocrine et de tissu endocrine.

Le pancréas exocrine représente 98% du pancréas total. Il synthétise les enzymes digestives par l'intermédiaire des acini pancréatiques. Les principales enzymes sont représentées par la trypsine, la chymotrypsine et la carboxypeptidase qui sont protéolytiques. L'amylase pancréatique permet la digestion de l'amidon, du glycogène et de la plupart des autres glucides. La lipase pancréatique, la cholestérol estérase et la phospholipase permettent la digestion des lipides. Les acini sont drainés par des ductules pancréatiques, qui fusionnent pour donner le canal excréteur principal (canal de Wirsung) qui se jette dans le duodénum au niveau de l'ampoule de Vater, commune aux voies biliaires et pancréatiques (4).

Le pancréas endocrine représente 2% du pancréas total chez les mammifères. Il est constitué par les îlots de Langerhans, du nom de Paul Langerhans qui le premier les découvrit en 1869 en les décrivant comme des petites îles ou îlots (5). Ils sont séparés du tissu exocrine par une capsule de collagène qui entoure l'îlot. Les sécrétions endocrines sont déversées dans l'espace extracellulaire avant d'être drainées dans le sang.

1.2 Les îlots de Langerhans

Il existe 1 à 2 millions d'îlots au sein du pancréas endocrine, représentant environ un gramme de tissu. Les îlots peuvent contenir de quelques cellules à 5000 cellules, ce qui fait varier leur taille de 40 à 400 μm .

Les îlots de Langerhans sont constitués de quatre types cellulaires principaux :

- Les cellules β (ou B) sécrétant l'insuline, seule hormone hypoglycémiante, représentent 80% des cellules de l'îlot. Elles sécrètent également l'acide- γ -amino-butérique (GABA) et l'amyline (islet amyloid polypeptide IAPP).

- Les cellules α (ou A) sécrétant le glucagon, hormone hyperglycémisante, représentent 15 à 20% des cellules insulaires.
- Les cellules δ (ou D ou A1) sécrétant la somatostatine, hormone inhibitrice de la sécrétion d'insuline et de glucagon, représentent 2 à 5% de l'îlot.
- Les cellules PP sécrétant le polypeptide pancréatique (PP), dont le rôle physiologique n'est pas encore complètement élucidé, représentent 1% des cellules endocrines.

Les autres sécrétions insulaires sont formées du peptide YY synthétisé par toutes les cellules endocrines et l'activine produite par les cellules alpha et delta.

D'autres cellules qui représentent 1% de la masse des cellules insulaires reforment la substance P, la sérotonine, la gastrine, la cholécystokinine et le peptide vasoactif intestinal (VIP).

1.3 Vascularisation des îlots de Langerhans

Les îlots reçoivent 5 à 10 fois plus de sang par volume de tissu que le compartiment exocrine. Les hormones sécrétées par les îlots sont déversées dans les capillaires qui rejoignent la veine porte. Le sens de la microcirculation insulaire n'est pas parfaitement élucidé, mais il existe des interactions entre les différentes hormones du pancréas endocrine via cette circulation insulaire. Trois modèles sont proposés (6):

- Dans le premier modèle, les cellules non β seraient irriguées avant les cellules β . Les sécrétions de glucagon, de somatostatine et de PP exerceraient un effet régulateur sur la sécrétion d'insuline. L'insuline n'affecterait pas les sécrétions hormonales non β .
- Dans le deuxième modèle, les cellules β seraient irriguées avant les cellules non β situées à la périphérie, et l'insuline régulerait les cellules non β suggérant que les sécrétions de ces cellules n'atteindraient les cellules β qu'après leur passage hépatique.
- Dans le troisième modèle, le flux sanguin serait polarisé par des clapets permettant de dévier le flux sanguin vers des régions particulières du pancréas selon la concentration de glucose circulant. Ce réseau complexe permettrait au pancréas endocrine de réguler les sécrétions hormonales nécessaires à l'homéostasie glucidique en fonction de l'environnement métabolique.

Il existe une pression en oxygène plus importante dans les îlots que dans le tissu exocrine, importante pour le fonctionnement normal des îlots (7). La production par les îlots de facteurs angiogéniques tels que le VEGF-A et l'angiopoietine-1 sont nécessaires à cet état hypervasculaire (8).

1.4 Innervation des îlots de Langerhans

L'innervation des îlots de Langerhans est réalisée par les fibres sympathiques et parasympathiques du système nerveux autonome (9). Les fibres sympathiques du nerf splanchnique forment des synapses au niveau des ganglions coeliaques et mésentériques. Le principal neurotransmetteur libéré au voisinage des cellules endocrines est la noradrénaline.

Les fibres parasympathiques du nerf vague forment des synapses au niveau des cellules ganglionnaires situées dans le pancréas et dans les îlots de Langerhans. Leur principal neurotransmetteur est l'acétylcholine. Les neuropeptides libérés au niveau des synapses des cellules ganglionnaires peptidergiques situées dans le pancréas influencent également la sécrétion d'insuline et de glucagon.

1.5 Contrôle de la masse des cellules endocrines

1.5.1 Trois processus

L'équilibre dynamique qui régit la masse des cellules β résulte de 3 processus (10) :

- La réplication des cellules β endocrines : la réponse proliférative au glucose des îlots humains est marquée et maximale pour une concentration de glucose faible (5,6 mmol/l).
- La néogénèse des cellules β : processus par lequel de nouvelles cellules sont formées à partir de cellules précurseurs. Il existe trois hypothèses quant à l'origine des précurseurs : la formation des cellules β pourrait provenir des cellules progénitrices canalaire, des cellules précurseurs intra-îlots ou de la transdifférenciation de cellules du pancréas exocrine.
- L'apoptose des cellules β : après la naissance, le phénomène d'apoptose n'est plus inhibé au niveau du pancréas. Le glucose interviendrait dans le contrôle de l'apoptose

en permettant la survie des cellules β par inhibition de leur programme « suicide » (11).

1.5.2 Facteurs de contrôle de la masse des cellules bêta

Ils sont nombreux et souvent régulateurs de la prolifération, de la néogénèse et de l'apoptose des cellules β (12,13). On peut les grouper en grandes catégories :

- Les facteurs de croissance : TGF- β , activine A, TGF- α , EGF, betacelluline, HGF, NGF, VEGF, KGF, FGF.
- Les facteurs de régénération : ilotropine, REG et INGAP.
- Les cytokines et les facteurs de l'inflammation.
- Les hormones : GH, PTHrp et le GLP-1 capable d'activer la différenciation des cellules β en activant l'expression de PDX-1.
- Les ligands des récepteurs à activité tyrosine kinase (TRK) : l'insuline et les IGF-1 et IGF-2.

1.6 Déclin des cellules bêta dans le diabète de type 1 et peptide C

La meilleure estimation de la fonction bêta résiduelle est basée sur la mesure du peptide C (14). Le peptide C possède également un rôle physiologique propre : amélioration de la fonction rénale, de la neuropathie autonome et diminution de la fuite sanguine à travers la barrière rétinienne (15-17). La fonction bêta cellulaire résiduelle entraîne un meilleur contrôle glycémique, moins de complications microangiopathiques et moins d'hypoglycémies. En conséquence, les bénéfices cliniques pourraient résulter de la persistance de la sécrétion de peptide C (18).

La sécrétion de peptide C diminue avec la durée d'évolution du diabète et est plus faible chez les sujets dont le diagnostic de diabète a été posé avant l'âge de 18 ans (19). Le déclin de la fonction bêta cellulaire est plus rapide pendant la période entourant le diagnostic de DT1, notamment lors des 6 mois précédents le diagnostic (20) et en post diagnostic immédiat. Cela dépendrait en partie de l'agressivité de l'évolution de la maladie selon la prédisposition génétique, l'âge du patient et le contrôle métabolique.

Certains patients gardent une légère insulinosécrétion résiduelle. Le groupe du DCCT a démontré chez ces patients qu'un traitement intensif permettrait de ralentir le déclin de la fonction résiduelle comparativement au traitement conventionnel associé à un meilleur contrôle métabolique, une diminution des hypoglycémies et un ralentissement des complications microangiopathiques (21). Le peptide C améliorerait également la fonction cardiovasculaire en augmentant le débit sanguin myocardique, rénal et des vaisseaux périphériques (22).

Ainsi les conséquences cliniques résultant de ces études démontrent que la préservation ou la restauration d'une fonction bêta cellulaire aurait un impact potentiel sur la morbidité, la mortalité et la qualité de vie des patients porteurs d'un DT1.

2. Les greffes chez le patient diabétique de type 1

2.1 La greffe de pancréas entier

2.1.1 Historique – Epidémiologie

2.1.1.1 Historique

L'idée de transplanter du tissu pancréatique pour guérir le diabète n'est pas nouvelle puisque la première publication date de 1893. Hedon rapporte alors la première expérience de greffe non vascularisée de tissu pancréatique chez le chien (23). La découverte de l'insuline a ensuite freiné le développement de cette technique et il a fallu attendre 1966 pour effectuer la première greffe vascularisée de pancréas chez l'homme par Lillehei (24). Les complications étaient alors nombreuses, à la fois vasculaires et digestives. Elles étaient favorisées par d'importantes doses de glucocorticoïdes utilisés à l'époque comme immunosuppresseurs. Les résultats décevants ont conduit à l'abandon de cette méthode. La principale difficulté se révélait être la présence des sécrétions exocrines, inutiles pour le traitement du diabète mais à l'origine de nombreuses complications.

En 1978, Dubernard a mis au point une technique d'injection de Néoprène® dans le canal pancréatique pour neutraliser la fonction exocrine de la glande (25). Cette technique est actuellement abandonnée au profit de la dérivation des sécrétions exocrines soit par voie vésicale, soit par voie digestive. La maîtrise de cette contrainte, associée à l'amélioration des protocoles d'immunosuppression, a permis de grands progrès dans les résultats de cette méthode.

Actuellement la greffe pancréatique paraît être le seul traitement capable de normaliser l'hémoglobine glyquée A1c (HbA1c) chez les patients porteur d'un DT1 offrant une stabilisation ou une normalisation des complications dégénératives, tel que cela a été prouvé dans l'essai du DCCT publié en 1993.

2.1.1.2 Données de l'IPTR

Selon le registre international des greffes de pancréas, l'International Pancreas Transplant Registry (IPTR), en date du 31 décembre 2004, 23 043 greffes pancréatiques ont été réalisées (26). La majorité, 78%, est représentée par une greffe combinée rein-pancréas provenant soit du même donneur, soit d'un pancréas provenant d'un prélèvement multi-organes et d'un rein provenant d'un donneur en vie (27) ou bien des deux organes provenant d'un donneur vivant, il s'agit alors d'un pancréas segmentaire (28). Les transplantations de pancréas après greffe rénale représentent 16% des greffes. Les transplantations de pancréas seul sont une minorité, 7%.

La majorité des receveurs sont des diabétiques de type 1, mais 7,7% des transplantations sont pratiquées chez des patients porteurs d'un diabète de type 2

2.1.1.3 Données de l'Agence de Biomédecine (29)

En France, de 1976 au 1^{er} janvier 2008, un total de 1238 greffes pancréatiques a été enregistré. Le nombre de malades porteurs d'un greffon rénal est de 636 au 31 décembre 2007. Parmi les 99 greffes pancréatiques réalisées en 2007, 83 étaient des greffes combinées rein-pancréas, 11 des greffes de pancréas isolé et 4 des greffes multiviscérales (bloc foie-pancréas-intestin) chez les patients atteints de mucoviscidose.

2.1.2 Indications

La greffe combinée rein-pancréas est indiquée chez le patient diabétique dont la néphropathie nécessite ou va nécessiter le recours à une méthode de dialyse. L'immunosuppression sera alors indiquée pour la transplantation rénale dont la supériorité par rapport à la dialyse a été démontrée. Afin de ne pas entraîner de surmortalité engendrée par la greffe pancréatique l'indication doit être posée avec soin. Ainsi, l'indication idéale est représentée par le patient diabétique de type 1 de moins de 45 ans, non encore dialysé mais dont l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est inéluctable. Le principal avantage de la greffe combinée rein-pancréas est le taux de

succès augmenté de la greffe pancréatique, du fait de la meilleure surveillance du rejet aigu des deux organes. En effet, l'élévation de la créatinine, marqueur du rejet du greffon rénal, précède le rejet du greffon pancréatique (30).

La deuxième indication est la greffe pancréatique chez le patient diabétique de type 1 porteur d'un greffon rénal qui présente d'autres complications du diabète. Les objectifs chez ces patients déjà sous immunosuppresseurs sont l'amélioration de la qualité de vie, la prévention ou la régression des complications du diabète sur le rein greffé. L'avantage est la dissociation des deux greffes, rendant la technique moins lourde. Les autres bénéfices de la greffe de pancréas après greffe rénale par rapport à la greffe combinée sont la réduction du temps d'attente de greffe et la possibilité de recourir à un donneur de rein vivant (31).

La troisième indication est la greffe de pancréas isolé chez un diabétique de type 1 non insuffisant rénal. Elle est réservée aux patients ayant une fonction rénale normale et présentant un diabète instable, avec une fréquence et une sévérité importantes d'épisodes d'acidocétoses, d'hypoglycémies majeures non ressenties avec menace vitale, et dont l'altération de la qualité de vie est importante. La greffe de pancréas isolé est également proposée aux patients porteurs d'au moins deux complications dégénératives du diabète malgré une insulinothérapie bien conduite, parmi lesquelles une rétinopathie proliférative, une néphropathie précoce avec une clairance de la créatinine > 70 ml/min et protéinurie >150 mg/24h mais $<3g/24h$, la présence manifeste d'une neuropathie périphérique ou une neuropathie autonome.

Le cas particulier de la greffe pancréatique segmentaire à partir d'un donneur vivant apparenté représente 0,5 % des greffes pancréatiques (26). L'augmentation constante de la transplantation d'organe pourrait à l'avenir favoriser le développement de cette activité.

Les critères d'exclusion sont les antécédents de diabète chez un apparenté du 1^{er} degré, antécédent de diabète gestationnel, un IMC >27 kg/m², un âge >45 ans, une HbA1c $>6\%$, la présence d'un titre élevé d'anticorps anti-îlots.

2.1.3 Techniques

La technique chirurgicale en transplantation pancréatique a toujours été considérée comme étant une difficulté majeure réduisant le taux de succès de cette transplantation. Les complications sont liées à la gestion des sécrétions exocrines et à la dérivation veineuse.

Le greffon pancréatique est généralement placé dans le pelvis, comme le greffon rénal. L'avantage de la position rétropéritonéale du pancréas réside dans le fait qu'en cas de nécessité, notamment lors de la survenue de complications, le greffon soit facilement biopsié sous contrôle scannographique sans risque de perforation digestive (32).

La vascularisation artérielle est réalisée à partir de l'artère iliaque commune du receveur suturée avec l'artère mésentérique supérieure et l'artère splénique du donneur.

2.1.3.1 Dérivation veineuse

La dérivation veineuse dans la circulation systémique a l'inconvénient d'engendrer un hyperinsulinisme systémique, puisque le premier passage hépatique de l'insuline est court-circuité.

La dérivation veineuse porte, préférée à l'heure actuelle apporte l'avantage du passage physiologique hépatique où elle est métabolisée. Néanmoins, aucun avantage métabolique de cette méthode n'a été formellement démontré (33).

2.1.3.2 Dérivation des sécrétions exocrines

Les sécrétions exocrines du greffon pancréatique représentent un volume quotidien de 800 à 1200 ml, inutile puisque le pancréas natif maintient sa capacité de sécrétion exocrine. Plusieurs techniques ont donc été proposées :

- La première consiste en l'oblitération du canal pancréatique au moyen d'une injection de Néoprène®, pratique actuellement abandonnée étant donnés les risques importants de fistule pancréatique (34).

- La seconde technique consiste en la dérivation des sécrétions exocrines, soit vésicale, soit entérique :
 - Dérivation vésicale au moyen d'une anastomose duodénovésicale latérolatérale. Le principal avantage est la détection de l'amylase urinaire, seul marqueur de rejet pancréatique, toutefois il n'existe pas de consensus sur la valeur-seuil pathologique. L'élévation de l'amylasurie précède l'hyperglycémie. Les inconvénients sont représentés par le risque de pancréatite du greffon par reflux vésicoduodénal, l'acidose métabolique par perte excessive de bicarbonates, le risque majoré de dysurie, d'infection urinaire et de cystite hématurique.
 - Dérivation entérique selon la technique de Roux en Y ou au moyen d'une anastomose latérale sur l'iléon (35). Les complications peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Aucun marqueur n'est disponible, ce qui est problématique lorsque le pancréas n'est pas greffé conjointement avec un rein prélevé sur le même donneur. En effet, lorsque c'est le cas, le rejet rénal est plus précoce et son traitement prévient celui du pancréas (36). Le taux de thrombose pancréatique est plus élevé lors de la dérivation entérique en comparaison à la dérivation vésicale, probablement dû également à l'absence de marqueur de rejet.

2.1.4 Immunosuppression

2.1.4.1 Allo et auto immunité

Dans le cadre du diabète de type 1, la problématique du rejet du greffon est double en raison de l'alloimmunité et de la récurrence de l'autoimmunité. En effet, des observations de destruction sélective des cellules β des îlots ont été rapportées après transplantation pancréatique. Après greffe de pancréas segmentaire prélevé sur donneur vivant, jumeaux ou frères et sœurs HLA identiques, les receveurs avaient reçu une immunosuppression minimale voire aucune immunosuppression en cas de transplantation pancréatique entre jumeaux, compte tenu de la forte compatibilité entre donneurs et receveurs, ce qui pourrait expliquer la récurrence du processus auto-immun dirigé contre les cellules β (37).

La fréquence de la récurrence de la maladie initiale n'est pas connue de façon précise. Dans une étude, il a été constaté un taux significativement plus élevé d'anticorps anti GAD en cas de perte de greffon par dysfonction chronique progressive par rapport aux greffons perdus de cause chirurgicale, suggérant un rôle au moins partiel de la récurrence de l'autoimmunité en cas de perte progressive de la fonction endocrine (38). L'immunosuppression permet probablement de limiter mais pas d'annuler le risque de récurrence du processus autoimmun, ce qui justifie la surveillance des paramètres de l'autoimmunité.

2.1.4.2 Protocoles d'immunosuppression

L'association mycophenolate-mofetil et tacrolimus ou ciclosporine a été démontrée comme la plus efficace sur la prévention du rejet par rapport à la combinaison ciclosporine et azathioprine (11% vs 77 %) (39). Le protocole d'immunosuppression le plus souvent prescrit associe tacrolimus et mycophenolate-mofetil à une cure courte de corticoïdes avec une induction par des anticorps monoclonaux ou polyclonaux anti lymphocytes T.

L'alternative est l'induction par un antagoniste des récepteurs à l'interleukine 2, basiliximab ou daclizumab. En effet, l'induction réduit le nombre et la sévérité des épisodes de rejet prouvés par biopsie mais n'a pas d'effet sur le taux de survie des patients ou sur la survie de la greffe.

2.1.5 Complications

Les complications relatives à la procédure peuvent être vasculaires, avec la survenue d'hémorragies, hématomes ou thrombose veineuse entraînant une perte du greffon. Elles peuvent également être infectieuses, pouvant entraîner une pancréatite de gravité variable, ou digestives avec la survenue de fistules digestives ou de syndrome occlusif, justifiant une réintervention chirurgicale.

2.2 L'allogreffe d'îlots de Langerhans

2.2.1 Historique – Epidémiologie

2.2.1.1 Historique

Avant 2000, le taux d'insulinoindépendance consécutif aux allogreffes d'îlots atteignait 12,4% à une semaine et seulement 8,2% à un an. Les protocoles d'immunosuppression étaient basés sur l'utilisation de glucocorticoïdes, ciclosporine, azathioprine et une induction à l'aide d'anticorps (40). En 2000, le groupe canadien d'Edmonton publie dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM) ses résultats sur une série de sept patients diabétiques de type 1, non urémiques à grande variabilité glycémique. Après greffe d'îlots pancréatiques, cette série présentait un taux d'insulinoindépendance de 100% (41). Ce taux de succès élevé était à rapporter à un protocole novateur associant une modification du traitement immunosuppresseur, moins diabéto-gène, avec association de sirolimus et de faibles doses de tacrolimus, à un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'interleukine 2, mais surtout à l'absence de glucocorticoïdes. Le second point important de cette publication étaient l'utilisation de 2 à 3 pancréas par receveur afin d'obtenir un plus grand nombre d'îlots greffés.

Par la suite, un vaste essai multicentrique s'est mis en place afin d'évaluer la reproductibilité de ces résultats, en utilisant ce protocole d'Edmonton. Les investigateurs de chacun des neuf sites nord américains et européens ont reçu une formation intensive sur le processus de préparation et l'utilisation des lots de collagénase. Les résultats des 36 patients ont également été publiés dans le NEJM, le taux d'insulinoindépendance atteignait 44% à 1 an, aucune hypoglycémie majeure n'était survenue. Il existait cependant un effet centre, fonction de l'expérience antérieure de chaque site. En revanche, même en l'absence d'insulinoindépendance, la restauration partielle de la sécrétion d'insuline entraînait une correction de la labilité glycémique, une protection contre les hypoglycémies sévères et une amélioration de l'HbA1c, à condition que les sujets soient en mesure de tolérer l'immunosuppression (42).

2.2.1.2 Epidémiologie

En décembre 2008, le registre international des greffes d'îlots, le Collaborative Islet Transplant Registry (CITR), a publié les résultats cumulés depuis 1999 jusqu'à avril 2008. Trois cent vingt-cinq patients ont bénéficié d'une greffe, 649 infusions d'îlots ont été pratiquées à partir de 712 donneurs. Soixante-dix pourcents des patients ont été insulinoindépendants au moins deux semaines, dont 71% l'étaient encore à un an et 52% à deux ans. A trois ans de la greffe, 23% étaient insulinoindépendants, 29% insulino dépendants avec un C-peptide détectable et 26% ont présenté une perte fonctionnelle du greffon. Les facteurs favorisant les résultats primaires étaient le nombre plus important d'infusions intraportales ainsi que le nombre d'îlots équivalents et une HbA1c basse avant la greffe. Les protocoles d'immunosuppression comprenant daclizumab ou etanercept durant l'induction ont obtenu plus de taux d'insulinoindépendance (43).

2.2.2 Indications

L'objectif de l'allogreffe d'îlots est la restauration d'un tissu bêta fonctionnel permettant une sécrétion endogène complète ou partielle d'insuline. En effet, l'insulinoindépendance peut être un traitement curatif, au moins transitoirement, mais elle n'est pas le principal objectif recherché. Un meilleur équilibre glycémique et une diminution du nombre d'hypoglycémies sévères peuvent être obtenus avec une petite masse fonctionnelle de cellules bêta, associée à des besoins insuliniques exogènes moindres qu'en prégreffe (44).

La greffe d'îlots s'adresse aux diabétiques insulino dépendants qui sont majoritairement des patients porteurs d'un DT1. Deux indications principales sont retenues :

- les patients recevant déjà une immunosuppression, notamment les greffés rénaux ou les patients ayant bénéficié d'une double greffe rein-pancréas avec perte du transplant pancréatique. Il peut également s'agir de diabétiques insulino dépendants sous immunosuppression pour une autre greffe, qu'il s'agisse d'une greffe hépatique, cardiaque ou pulmonaire, par exemple dans le cadre d'une mucoviscidose.

- le diabète dit instable avec variabilité glycémique imprévisible et suffisamment sévère pour entraîner un retentissement sur la vie quotidienne avec des hospitalisations fréquentes et/ou prolongées et dont le potentiel évolutif est délétère.

A ces indications, on peut ajouter le cas des patients ayant subi une pancréatectomie totale ou partielle pour pancréatopathie non maligne. Cette situation d'autogreffe reste exceptionnelle mais il s'agit des situations ayant permis les survies de greffe les plus longues (45).

La transplantation d'îlots chez le greffé rénal (46-48)

La transplantation d'îlots chez le greffé rénal est indiquée lorsqu'il existe une contre-indication à la double greffe rein-pancréas qui reste le traitement de référence. Les contre-indications peuvent être, par exemple l'âge ou la présence de complications macroangiopathiques sévères. La transplantation d'îlots peut alors être réalisée soit simultanément soit après greffe de rein, chez les patients diabétiques de type 1 ayant un taux de C-peptide indétectable, un poids inférieur à 80 kg ou un indice de masse corporelle inférieur à 26 kg/m² et dont les besoins insuliniques ne dépassent pas 50 UI/jour ou 0,7 UI/kg/jour. L'absence d'hyperimmunisation doit être vérifiée.

Les patients ayant bénéficié d'une greffe rein-pancréas avec perte du greffon pancréatique mais porteurs d'un greffon rénal fonctionnel, peuvent bénéficier d'une greffe d'îlots après rein. Le taux de créatinine sérique doit être stable, inférieur à 20 mg/l. Si l'on désire appliquer le protocole d'Edmonton, un sevrage progressif de la corticothérapie peut être réalisé dans les 6 mois suivant la transplantation rénale, afin de remplacer ce traitement par le sirolimus.

La transplantation d'îlots isolés

La meilleure indication est représentée par les patients présentant des hypoglycémies sévères non ressenties ou une instabilité glycémique malgré une insulinothérapie intensive avec un suivi diabétologique spécialisé au moins 6 mois avant l'inscription sur liste d'attente de greffe.

Les critères d'inclusion dans un protocole de transplantation d'îlots sont les patients porteurs d'un DT1 depuis au moins 5 ans, âgés de 18 à 65 ans et présentant un taux de peptide C stimulé indétectable.

Il est important de documenter le nombre d'hypoglycémies sévères, la fréquence des hospitalisations pour cétoacidose, l'instabilité glycémique, l'absence de perception des hypoglycémies.

Contre-indications

L'allogreffe d'îlots n'est réalisée que dans le cadre d'essais cliniques. Un certain nombre de critères d'exclusion sont retenus par les centres pratiquant la technique et sont validés par la Food and Drug Administration :

- un taux de C-peptide positif,
- une valeur d'HbA1c supérieure à 12%,
- un indice de masse corporelle supérieure à 28 kg/m² (30 dans certains centres) ou des besoins insuliniques élevés,
- les complications évolutives du diabète telles qu'une coronaropathie évolutive non traitée, une rétinopathie non stabilisée, une protéinurie supérieure à 0,3g/24 heures, une créatininémie supérieure à 16 mg/l, une clairance de la créatinine inférieure à 60-70 ml/mn,
- les patients présentant un risque accru de complications sous immunosuppresseurs en raison d'une dyslipidémie non traitée, une pression artérielle supérieure à 160/100 mmHg, une infection chronique par les virus de l'hépatite B ou C, une néoplasie évolutive en dehors des carcinomes cutanés basocellulaires ou des cancers gynécologiques cervicaux in situ,
- les patients présentant un risque accru de complications liées à l'infusion d'îlots en raison d'altérations hépatiques (cytolyse à plus de 3 fois la normale, cholestase...),
- l'existence d'auto anticorps HLA à un taux supérieur à 20%,
- les patients recevant des glucocorticoïdes systémiques,
- les jeunes femmes ayant un désir de grossesse.

2.2.3 Technique

Après prélèvement d'un pancréas sain humain, sur un sujet en état de mort cérébrale, dans le cadre d'un prélèvement multiorgane par une équipe chirurgicale, le pancréas est acheminé au laboratoire d'isolement dans un délai inférieur à 8 heures.

Les différentes étapes de l'isolement comprennent la dissection et la cannulation du pancréas, puis l'injection intracanalair de collagénase, afin de séparer les îlots du tissu exocrine, la digestion de la glande à 37° et enfin la purification par centrifugation en utilisant la méthode de Ricordi (49,50). Puis sont effectués des lavages et une mise en cultures à 24°. La fonctionnalité est déterminée par une incubation statique 24 heures avant la greffe où l'on mesure l'insulinosécrétion après stimulation par du glucose. Le contenu des îlots est exprimé en nombre d'îlots équivalents (IEQ), l'unité standard qui prend en compte les variations de volume des îlots en considérant un diamètre standard d'îlots de 150µm (51).

La préparation est conditionnée dans une seringue de 50 ml contenant 4% d'albumine humaine. Elle doit être utilisée dans un délai de 5 heures.

La transplantation est réalisée au niveau du site hépatique sous couvert d'un traitement immunosuppresseur. La veine porte est cathérisée sous contrôle échographique et les îlots sont infusés par gravité pendant 15 à 30 minutes sous monitoring de la pression portale. Les îlots sont généralement infusés à partir d'une poche à perfusion contenant le greffon complété avec 70 UI/kg d'héparine afin de réduire le risque de thrombose de la veine porte (52). L'infusion des îlots peut également être effectuée par laparotomie.

Si le nombre d'îlots est inférieur à 10000 IEQ/kg du receveur, le patient bénéficiera d'une seconde injection d'îlots dans les trois mois suivant l'injection initiale. Cette seconde injection d'îlots ne sera réalisée que dans l'hypothèse où la surveillance hebdomadaire du C-peptide réalisé au cours du premier trimestre a montré la persistance d'un C-peptide basal >0.5 ng/ml. Dans le cas contraire, la première injection sera considérée comme un inefficace et la greffe classée comme un échec.

La transplantation d'îlots pancréatiques nécessite une organisation assez lourde reposant sur le prélèvement pancréatique chez un donneur et un isolement des cellules endocrines dans un laboratoire agréé. Compte tenu de la faible disponibilité des pancréas et de la nécessité de travailler avec un laboratoire expérimenté dans la technique de préparation des îlots, une collaboration multicentrique est nécessaire dans le cadre de protocoles contrôlés (53). Ainsi, cela permet d'accroître le pool de donneurs, le taux de succès de l'isolement des îlots et donc de la transplantation (54). En France, l'allogreffe d'îlots de Langerhans s'organise en deux réseaux. Le réseau franco-suisse GRAGIL (55) réunit les CHU de Nancy, Strasbourg, Besançon, Dijon, Grenoble, Lyon, Montpellier, Clermont-Ferrand et les Hôpitaux Universitaires de Genève. Le centre d'isolement est situé à Genève et prochainement à Grenoble, les centres d'implantation sont situés dans chacun des CHU du réseau. Le second réseau est nommé G4 et réunit les CHU de Lille, Amiens, Caen, Rouen et Reims avec un centre d'isolement et de greffe à Lille. Un 3^{ème} laboratoire d'isolement devrait voir le jour à l'Hôpital Saint Louis à Paris.

En Europe, le Nordic Network réunit quatre pays scandinaves : la Suède, la Finlande, la Norvège et le Danemark (56). Dans le monde, d'autres organisations existent telles que Miami-Houston et Edmonton-Vancouver qui travaillent avec un centre d'isolement des îlots à distance.

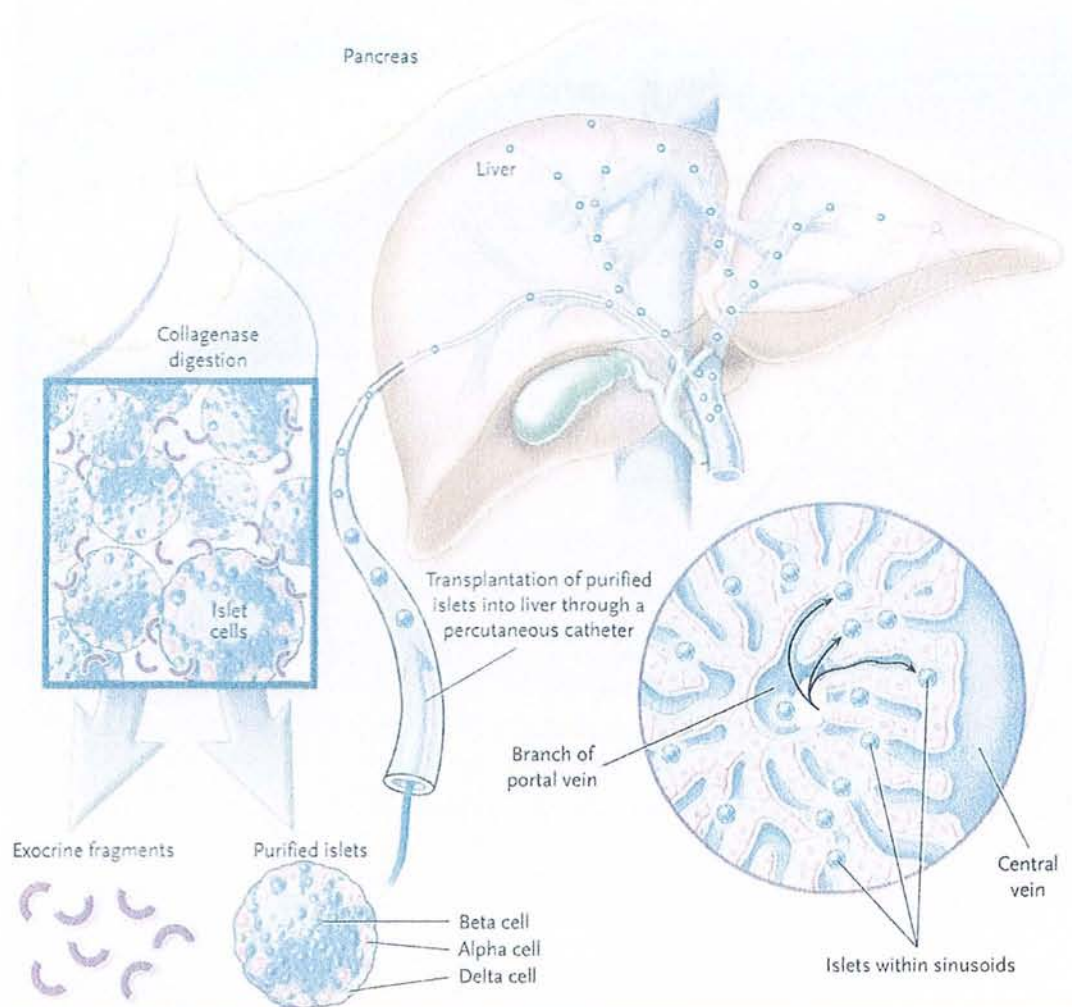


Figure 1. The Process of Islet Transplantation.

A pancreas is obtained from a donor. The pancreas is digested with collagenase to free the islets from surrounding exocrine tissue. The freed islets, containing mostly beta and alpha cells, are purified by density-gradient centrifugation to remove remaining exocrine cellular debris. The purified islets are infused into a catheter that has been placed percutaneously through the liver into the portal vein, whence they travel to the liver sinusoids.

D'après RP Robertson, Islet Transplantation as a Treatment for Diabetes- A work in Progress, NEJM 2004 ; 350 :694-705

Critères de succès

L'Immune Tolerance Network (ITN) a défini des critères de succès de la greffe d'îlots (42):

L'insulinoindépendance :

- absence d'insulinothérapie exogène,
- avec un contrôle glycémique défini par une HbA1c < 6.5%,
- une glycémie à jeun ne dépassant pas 140 mg/dl (7.8 mmol/l) plus de 3 fois par semaine,
- une glycémie ne dépassant pas 180 mg/dl (10 mmol/l) à 2h en post prandial plus de 4 fois par semaine.

Une fonctionnalité partielle du greffon:

- si le C-peptide est > 0.3 ng/ml,
- avec un recours à une insulinothérapie exogène,
- ou un contrôle glycémique non satisfaisant.

Une perte fonctionnelle complète du greffon :

- non fonction primaire (peptide C < 0.3 ng/ml),
- un rejet précoce (élévation initiale du C peptide mais diminution < 0.3 ng/ml après 2 mois).

Quatre items permettent d'évaluer le succès d'une greffe : la disparition des hypoglycémies, l'arrêt de l'insulinothérapie, la normalisation de l'HbA1c et un score composite le β -score proposé par Ryan qui tient compte de la valeur de la glycémie à jeun, de l'HbA1c, du traitement antidiabétique et du C-peptide stimulé (57). Plusieurs méthodes ont été proposées pour prédire ou surveiller la fonction β cellulaire mais n'ont pas toutes été validées (57-59). L'utilisation du β -score dans la période suivant immédiatement la greffe permet de quantifier la fonction primaire du greffon. Lorsque le β -score est élevé il est associé à une survie prolongée et à un meilleur contrôle métabolique (60).

2.2.4 Immunosuppression

Avant 2000, les protocoles d'immunosuppression dans le domaine de la greffe d'îlots reposent sur l'utilisation des corticoïdes, l'azathioprine puis la ciclosporine. Dans les années 1990, les traitements immunosuppresseurs évoluent mais le taux d'insulinoindépendance rapporté par l'International Islet Transplant Registry ne dépasse pas 13%.

En 2000, le groupe d'Edmonton rapporte une série consécutive de 7 patients diabétiques devenus insulinoindépendants de façon prolongée. Ces résultats ont été obtenus chez des receveurs d'îlots isolés à la différence des greffes antérieures qui étaient réalisées après une greffe de rein ou une greffe combinée rein-îlots (41). Le protocole d'Edmonton consiste en une induction par un anticorps monoclonal anti-récepteur de l'IL2 (daclizumab) et l'association sirolimus (rapamycine) et tacrolimus à faible dose. L'effet synergique entre sirolimus et anticalcineurine permet de réduire significativement leur posologie et ainsi leur toxicité sur les îlots, sans augmenter la survenue de rejet aigu. Précisons que les résultats de cette série étaient également dus aux modifications concernant la préparation et la transplantation. En effet, le temps d'ischémie froide avant isolement a été réduit au minimum et la transplantation a été réalisée immédiatement après isolement sans culture prolongée *in vitro*. L'utilisation d'équipements perfectionnés (méthodes automatiques d'isolement et de purification) a permis d'obtenir des préparations d'îlots de grande qualité. Les patients avaient reçu au moins 2 injections d'îlots à quelques semaines d'intervalle, pour obtenir une masse totale d'îlots transplantés d'au moins 10000 IEQ/kg.

L'ITN, vaste essai multicentrique concernait 10 centres internationaux, 7 nord-américains et 3 européens. Le but de cette étude était d'évaluer la reproductibilité des résultats du protocole d'Edmonton, ce qui a été démontré dans d'autres sites. Cependant, il existait un effet centre très significatif. En effet, le taux de succès passe de 90% dans les centres ayant une large expérience de la transplantation d'îlots à moins de 20% dans les centres s'étant investis récemment dans la préparation de ceux-ci.

L'immunosuppression atténue l'alloimmunité, prévient le développement des alloanticorps et neutralise leur impact potentiellement délétère sur la survie de la greffe même en présence d'un taux d'alloanticorps bas avant la greffe. Il a été mis en évidence la détection d'allo anticorps après la diminution de dose des immunosuppresseurs (pour raisons médicales) (61,62).

La persistance ou la récurrence de l'autoimmunité est associée à un faible taux d'insulinoindépendance et à une survie plus courte du greffon (63). La réapparition d'anticorps anti GAD-65 et anti-insuline a été décrite sur analyse histologique, responsable de la destruction sélective des cellules β greffées (64). La surveillance de la fonction β -cellulaire et de l'autoimmunité doit donc être stricte durant le suivi après la greffe, afin de détecter précocement un « stress » du greffon. Cela pourrait guider une éventuelle intervention thérapeutique pour préserver la masse d'îlots à long terme. Par exemple, l'utilisation d'exénatide pourrait préserver la fonction de l'îlot après la détection d'un dysfonctionnement de la greffe (65). Les analogues du GLP1 ont en effet révélé des résultats encourageants (66) chez certains patients en renforçant la fonction β cellulaire.

Surmonter le défi actuel de la greffe d'îlots nécessite une approche séquentielle dans le but de renforcer la masse et la qualité des cellules β , notamment à partir d'un seul donneur. Cela nécessite également d'améliorer la survie et la fonction des îlots transplantés en utilisant des approches plus sûres et plus efficaces, cytoprotectives et immunomodulatrices (67,68).

2.2.5 Complications

L'allogreffe entraîne un certain nombre d'effets indésirables liés à la procédure d'injection et à l'immunosuppression (69). Dans le registre international des greffes, leur fréquence la première année après la transplantation est évaluée à 0,71 événement/personne/an lié à l'infusion et 0,87 événement/personne/an lié à l'immunosuppression. Puis, le nombre d'effets indésirables décroît à moins de 0,21 événement par personne et par an.

Complications liées à la procédure d'injection

- L'hémorragie péri-hépatique nécessitant le plus souvent une transfusion,
- L'hématome hépatique obligeant parfois l'évacuation chirurgicale voire une résection hépatique,
- L'hypertension veineuse portale,
- La thrombose porte segmentaire,
- La ponction des voies biliaires intra-hépatiques ou de la vésicule biliaire (non observée lors de l'utilisation du repérage échographique),
- Le malaise vagal,
- L'élévation des enzymes hépatiques,
- Les douleurs abdominales,
- Les nausées et les vomissements,
- L'inconfort,
- La fistule artérioveineuse.

Effets secondaires des immunosuppresseurs

Les effets indésirables des traitements immunosuppresseurs utilisés chez les patients ayant bénéficié d'une greffe d'îlots ne sont pas différents de ceux reportés dans les greffes d'organes solides, ils sont basés sur le profil pharmacologique des agents immunosuppresseurs, à savoir les infections opportunistes, les risques infectieux et oncologiques tels que les lymphomes, les syndromes lymphoprolifératifs, le sarcome de Kaposi, les cancers du rein, hépatobiliaires et anogénitaux. Les complications métaboliques à type de dyslipidémie et d'hypertension artérielle répondent au général bien au traitement.

Concernant la néphrotoxicité des immunosuppresseurs, notamment du tacrolimus, les études sont actuellement discordantes. Certaines données suggèrent une dégradation de la fonction rénale chez les patients greffés d'îlots (70,71). D'autres données récentes montrent en revanche une fonction rénale stable et l'absence d'aggravation de la néphropathie diabétique dans le suivi à long terme (72,73). Le déclin initial du débit de filtration glomérulaire semble se stabiliser sans aggravation sur le long terme. Il est donc

important que les candidats à la greffe d'îlots aient une fonction rénale normale. Notons que le mycophenolate mofetil semble préserver la fonction rénale et insulaire.

La plupart des traitements immunosuppresseurs incluant le tacrolimus et le sirolimus sont toxiques pour la fonction β -cellulaire (74,75). L'exposition prolongée à ces drogues, en particulier au niveau hépatique pourrait renforcer l'effet toxique.

2.3 Résultats comparant les deux techniques

2.3.1 Sur la survie

Greffe de pancréas entier

Selon le registre international des greffes de pancréas, de 2000 à 2004, la survie des patients ayant subi une transplantation pancréatique était de 95% à un an :

- 95% pour les patients ayant bénéficié d'une greffe combinée rein-pancréas (CRP),
- 95% pour les patients ayant bénéficié d'une greffe de pancréas après greffe rénale (pancréas après rein PAR),
- 98% pour les patients transplantés d'un pancréas seul (TPS).

A 3 ans, la survie globale chute à 67%. A 15 ans, la survie est à 56% chez les patients CRP, 42% chez les patients PAR, 55% chez les patients TPS.

Les patients CRP peuvent espérer vivre 10 ans de plus que les patients greffés de rein seul, les bénéfices étant cependant moins nets pour les patients de plus de 50 ans (76).

Greffe d'îlots de Langerhans

Compte tenu du caractère plus récent de la greffe d'îlots, on dispose de moins de données épidémiologiques. Sur les 325 patients greffés d'îlots dans le monde, dans le registre international de la greffe d'îlots CITR entre 1999 et 2008, seuls 7 décès sont survenus dans les années suivant l'infusion (44). Un patient est décédé d'une méningite virale pouvant être attribuée au traitement immunosuppresseur 3 ans après la première transplantation d'îlots, un autre est également décédé suite à une toxicité médicamenteuse, 3 sont décédés de cause inconnue.

2.3.2 Sur l'équilibre métabolique et les besoins en insuline

Grefe de pancréas

Dans la majorité des cas, l'insulinothérapie peut être interrompue dans les heures suivant le déclampage du greffon pancréatique. L'HbA1c se normalise en 10 à 15 jours et reste stable à des valeurs normales ou proches de la normale.

Une fois passé le cap des complications techniques précoces, le pourcentage des greffons fonctionnels décroît chaque année de 2 à 4%.

La survie du greffon pancréatique à un an est de :

- 85% à un an pour les CRP (greffon rénal 78%),
- 78% pour les PAR
- et 76% pour les TPS.

A 3 ans, la survie du greffon chute à 62%. Parmi les greffons fonctionnels à 5 ans, 90% le restent à 10 ans.

La cause la plus fréquente de perte du greffon à 10 ans est la mort du patient (53%) et le rejet chronique (33%).

Grefe d'îlots de Langerhans

Le pourcentage d'HbA1c inférieure à 7% passe de 28% en prégreffe à 59-82% six mois après la greffe et 55-78% un an après la première infusion chez les patients greffés d'îlots seuls. Il existe une diminution de l'ordre de 50% des besoins insuliniques quotidiens.

Soixante-douze pourcents des patients greffés d'îlots ont obtenu une insulinoindépendance, au moins transitoire.

La fréquence d'insulinoindépendance à un an des patients greffés d'îlots après une greffe rénale est inférieure à 30% (103) selon le CITR. Les patients greffés d'îlots seuls ont une insulinoindépendance de 23% à un an, un C peptide > 0,5 ng/ml de 47% à 6 mois, 43% à 1 an et 32% à 3 ans. Vingt six pourcents des patients ont un C-peptide bas à 3 ans.

Une étude récente a comparé la transplantation combinée rein-îlots (CRI) et rein-pancréas dans un seul centre sur un suivi de 5 ans. L'équilibre glycémique obtenu dans les deux groupes était satisfaisant avec 6,3% d'HbA1c dans le groupe CRI vs 5,9% dans le groupe CRP. En revanche le taux d'insulinoindépendance à un an était nettement supérieur dans le groupe CRP, 96% contre 31% dans le groupe CRI, au prix d'une plus lourde comorbidité (40% de reprise de laparotomie contre 0% dans le groupe CRI). La production endogène d'insuline obtenue par l'allogreffe d'îlots combinée à une insulinothérapie optimale semblait suffisante pour obtenir un bon contrôle glycémique (77).

Une autre étude a comparé les profils glycémiques des patients traités par pompe implantable d'insuline, transplantation pancréatique ou transplantation d'îlots de Langerhans. L'utilisation du Continuous Glucose Monitoring System (CGMS Minimed, Sylmar,CA) confirme que la greffe d'îlots peut être aussi efficace que la greffe de pancréas en rétablissant un équilibre métabolique et en réduisant les fluctuations glycémiques (78).

2.3.3 Sur les complications chroniques spécifiques du diabète

Néphropathie

Greffe de pancréas

Les effets bénéfiques de la transplantation pancréatique sur la néphropathie diabétique ont été établis : l'hypertrophie glomérulaire et la prolifération mésangiale sont moins prononcées sur les greffons rénaux des receveurs CRP que sur les greffons de receveurs de rein isolé (79).

Fioretto a montré que les lésions des reins natifs des receveurs de pancréas isolé pouvaient régresser mais qu'une période de 5 ans de normoglycémie était nécessaire avant

d'observer cette amélioration (80). Cependant cela n'est pas associé à une amélioration de la fonction rénale du fait de l'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine néphrotoxiques.

Il semble que la greffe combinée améliore la survie du patient ainsi qu'une protection du greffon rénal (81). Des résultats concernant les patients transplantés de PAR ont été publiés récemment, il semblait que la fonction rénale n'était pas altérée. Il ressortait également que la fonction rénale à long terme chez les patients greffés de PAR et de rein à partir de donneur vivant était meilleure que les patients greffés de rein seul (82). En revanche, les patients transplantés d'un pancréas seul présentaient une dégradation de la fonction rénale plus rapide comparativement aux patients traités par une insulinothérapie intensifiée, semblant être un facteur de risque d'insuffisance rénale dans les études rétrospectives (83).

Greffe d'îlots de Langerhans

Les données concernant la néphropathie diabétique chez le patient greffé d'îlots sont moins nombreuses, compte tenu du caractère récent de la technique, du moins grand nombre de patients greffés et de l'absence de recul suffisamment long. Les données actuelles de la littérature sont contradictoires. Senior et coll (70) ont démontré que les traitements immunosuppresseurs entraînaient un déclin du débit de filtration glomérulaire et une progression de l'albuminurie sur quatre ans d'observation. Le rapport bénéfice/risque doit donc être évalué chez les candidats à la greffe d'îlots présentant déjà une atteinte rénale.

Par ailleurs, une autre étude a démontré que la greffe de pancréas total et la greffe d'îlots amélioraient la survie de la greffe rénale chez les patients diabétiques de type 1 greffés rénaux (84).

Rétinopathie

Des travaux ont montré une amélioration de la rétinopathie au bout de 3 ans de normoglycémie après greffe pancréatique (85). Une étude plus récente a démontré que la greffe pancréatique isolée pourrait affecter la progression de la rétinopathie (86).

Peu de données existent sur les effets de la greffe d'îlots sur l'évolution de la rétinopathie.

Neuropathie

Dans la littérature, l'effet de la transplantation pancréatique a été démontré et il semble que la greffe d'îlots préviendrait la dégradation à long terme de la polyneuropathie diabétique chez les patients greffés d'îlots après greffe rénale (87).

Complications métaboliques

D'autres bénéfices de la restauration d'une fonction β -cellulaire ont été démontrés dans une étude publiée en 2001, avec un impact sur les métabolismes protéiques et lipidiques (88).

2.3.4 Sur la qualité de vie

Les patients ayant bénéficié d'une greffe combinée rein-pancréas semblent avoir amélioré leur qualité de vie du fait de l'arrêt des injections d'insuline et la suppression des contraintes liées à la diététique et les inquiétudes liées au diabète, ce qui n'est pas le cas chez les patients greffés de rein uniquement (89).

Les effets de la transplantation pancréatique sur la qualité de vie et les complications du diabète sont difficiles à interpréter car les complications sont souvent irréversibles. De plus, la population bénéficiant d'une greffe combinée est souvent plus jeune et plus en forme que la population bénéficiant d'une greffe rénale seule, rendant la comparaison difficile. Les conclusions doivent donc être corrélées avec la fonctionnalité de la greffe. En effet, il a été démontré que les patients insulinoindépendants ont une meilleure qualité de vie que ceux dont la greffe n'est pas fonctionnelle (90,91).

Quelques études étudiant les paramètres de qualité de vie des patients greffés d'îlots ont été publiées. Elles sont toutes réalisées de façon objective en étudiant différents critères à l'aide d'autoquestionnaires validés tels que le DQOL, le SF36 ou bien encore le questionnaire relatif à la peur de l'hypoglycémie (Hypoglycemia Fear Survey). Une équipe américaine a montré récemment, sur une série de 40 patients transplantés, une amélioration durable sur le score « impact sur la qualité de vie ». Les échelles portant sur l'inquiétude et la satisfaction étaient améliorées en post greffe. Les effets négatifs sur la

qualité de vie semblent être consécutifs à l'ancienneté du diabète, les doses élevées d'insuline, l'apparition d'effets indésirables. D'autres facteurs négatifs liés à la greffe sont également relevés: les patients n'ayant bénéficié que d'une seule infusion d'îlots et ceux greffés d'îlots après une greffe rénale (92).

Une série de sept patients ayant un greffon fonctionnel entraînant une amélioration du contrôle métabolique a été rapportée. Le taux d'insulinoindépendance à un an était de 30%, aucune hypoglycémie sévère n'avait été relevée. On notait également une amélioration significative de la qualité de vie chez ces patients (93). La stabilité du contrôle métabolique, et non l'insulinoindépendance, a été évoquée comme principal facteur bénéfique influençant la qualité de vie (94).

Concernant l'anxiété relative à la peur des hypoglycémies, une équipe américaine a constaté que cette anxiété était moins importante après la greffe (95). Une étude canadienne a été réalisée en comparant des patients greffés à des patients diabétiques non greffés. Il ressortait, sur le groupe des patients greffés, une moindre peur des hypoglycémies après une première infusion d'îlots, améliorée encore après les greffes suivantes (96).

3. Evaluation de la qualité de vie

3.1 Définition du concept de qualité de vie

L'Organisation Mondiale de la Santé définit en 1994 la qualité de la vie comme « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement ». La globalité de l'approche proposée est un frein à l'élaboration d'une définition consensuelle. La qualité de vie est ainsi synonyme de bien-être, santé perceptuelle et satisfaction de vie, selon l'approche qui s'y intéresse. Le flou qui entoure ce concept est systématiquement souligné par les auteurs qui s'y sont intéressé. Chacun met l'accent sur le côté subjectif du concept et les difficultés inhérentes à sa mesure.

Il s'agit d'un concept multidimensionnel, biopsychosocial, subjectif et dynamique. Chaque individu réalise une autoévaluation de son histoire, sa perception de la maladie, ses croyances de santé. La notion de qualité de vie liée à la santé (Health related QoL des anglo-saxons) fait appel à la perception personnelle individuelle de l'impact de sa propre maladie et de ses traitements sur sa qualité de vie.

3.2 Evaluation de la qualité de vie chez le patient diabétique (97)

Le diabète est l'une des maladies chroniques les plus contraignantes. Le patient doit réaliser plusieurs auto-surveillances glycémiques quotidiennes associées aux multiples injections d'insuline entraînant de lourdes conséquences sociales et psychologiques. A cela s'ajoute la gestion des hypoglycémies qui constituent au minimum un inconfort mais pouvant occasionner de véritables angoisses, un évitement social, une frustration ou au

contraire un sentiment de culpabilité ou de dépendance, le tout pouvant aboutir à des conflits professionnels, ou familiaux.

Les diabètes dits instables constituent des situations préoccupantes en raison d'une variabilité glycémique imprévisible nécessitant des hospitalisations fréquentes et/ou prolongées, liées aux hypoglycémies sévères et aux épisodes de cétoacidoses. Ils sont associés à des scores de qualité de vie plus faibles, des complications micro-angiopathiques et gestationnelles plus importantes et un risque plus élevé de décès.

3.2.1 Les différents questionnaires spécifiques et génériques

De nombreux outils de mesure de qualité de vie ont été développés. Il paraît délicat d'établir un score quantitatif d'un concept qualitatif et subjectif. Parmi les échelles disponibles, il existe des questionnaires génériques permettant de comparer de façon pertinente tous les patients indépendamment de leur pathologie ou de leur traitement et des questionnaires spécifiques adaptés au diabète. L'élaboration et la validation d'échelles de mesure standardisées obéissent à une méthodologie rigoureuse.

Chaque échelle est caractérisée par sa fiabilité, sa validité et sa sensibilité au changement. La fiabilité mesure sa capacité à reproduire des résultats identiques tant que les conditions de mesure sont semblables. La validité reflète sa réelle capacité à mesurer les différents items et à varier avec ce qu'elle mesure.

Sur les 10 échelles les plus utilisées dans les différentes publications portant sur l'évaluation de la qualité de vie dans la population diabétique, seuls 3 questionnaires évaluent réellement la qualité de vie (99). Il s'agit de :

- l'échelle générique World Health Organization Quality of Life (WHOQOL)
- l'échelles spécifique Diabetes Quality of Life (DQOL)
- l'échelle spécifique Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life (ADDQoL).

Les 7 autres instruments mesurent plus précisément :

- l'état de santé (Short-Form 36 (SF36) et EuroQoL5-Dimension (EQ-5D))
- la satisfaction du traitement (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ))

- le bien être psychologique (Beck Depression Inventory (BDI), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Well-Being Questionnaire (W-BQ), Problem Areas in Diabetes (PAID)

La majorité des échelles d'évaluation de la qualité de vie sont élaborés dans des pays anglophones, ils doivent donc être transposés en français et adaptés au contexte socioculturel français.

Le tableau 1 présente le contenu des échelles spécifiques au diabète les plus fréquemment citées dans la littérature, non transposées en français :

<i>Appraisal of Diabetes Scale (ADS)</i>	7 items sur une échelle à 5 points : contrôle, incertitude, projets de vie, anxiété, avenir...
<i>Diabetes Impact Measurement Scales (DIMS)</i>	44 items sur une échelle de 4 à 6 points couvrant 4 dimensions : symptômes spécifiques et non spécifiques, bien-être, impact psychologique, impact social
<i>Diabetes-Specific Quality Of Life Scale (DSQOLS)</i>	39 items sur une échelle à 6 points, couvrant 6 dimensions : relations sociales, loisirs, symptômes physiques, inquiétude concernant l'avenir, restrictions alimentaires, conflits...
<i>Diabetes 39 (D-39)</i>	39 items sur une échelle visuelle analogique : - énergie, mobilité : 15 items - contrôle du diabète : 12 items - anxiété et inquiétude : 4 items - impact social : 5 items - vie sexuelle : 3 items
<i>Questionnaire on Stress in Diabetic patients-Revised (QSD-R)</i>	45 items sur une échelle à 5 points, couvrant 8 dimensions : loisirs, dépression, inquiétude vis-à-vis de l'avenir, hypoglycémies, traitement et alimentation, symptômes physiques, relations familiales et sociales, relation avec le médecin. (Sélection par le patient des items qui s'appliquent à son cas)
<i>Well-being Enquiry for Diabetics (WED)</i>	50 items, sur une échelle à 5 points, couvrant 4 dimensions : symptômes, inconfort, sérénité, impact

Tableau 1 : Echelles de qualité de vie spécifiques au diabète, non transposées en français (97 d'après 98).

Deux des échelles spécifiques, le DQOL et l'ADDQOL ont été transposées en français. La troisième échelle spécifique traduite en français est le Diabetes health profile (DHP).

Echelle DQOL

Cet outil a été élaboré pour les besoins de l'étude du DCCT, il a été traduit et validé en langue française par le groupe EVADIAC (100). Le DQOL en langue française comporte 46 items et 13 items supplémentaires réservés aux patients scolarisés. Il explore cinq dimensions :

- la satisfaction vis-à-vis du traitement et de la vie en général
- l'impact du diabète au quotidien
- l'inquiétude socioprofessionnelle
- l'inquiétude liée au diabète
- le bien-être global

Un item évalue également la santé perceptive (item A19). Un score global peut être calculé à partir des réponses à l'ensemble des items.

La plupart des items sont pertinents mais tous ne sont pas applicables à un patient donné (par exemple, la vie de famille, la capacité à conduire une voiture...). De plus, cette échelle élaborée dans les années 1980 paraît dépassée sur certains points (par exemple, la notion d'« interdits alimentaires » est dépassée). La présentation des résultats manque de lisibilité. Les scores des quatre sous-échelles sont calculés sur une échelle allant de 0 à 100. Plus le score est proche de 100, meilleure est la qualité de vie. Pour l'échelle « satisfaction », la corrélation est positive, alors que pour les échelles « impact » et « inquiétude », elle est négative. Plus le score est élevé, moins grand est l'impact ou l'inquiétude. L'échelle est mal adaptée pour mesurer le retentissement socioprofessionnel de la maladie, les questions posées ne reflétant souvent pas les préoccupations des patients.

Cet outil paraît adapté à certaines thérapies lourdes telles que la greffe rénale ou pancréatique mais pas aux modifications plus subtiles telles que la comparaison entre le traitement par pompe sous cutanée externe et l'insulinothérapie en multi-injections.

Echelle ADDQOL

L'échelle ADDQOL a été élaborée pour mesurer la perception qu'a le patient de l'impact du diabète sur sa qualité de vie. L'élaboration du questionnaire a été réalisée par les patients et les soignants. Il propose une approche personnalisée. Il est plus adapté aux priorités de la personne et ses préférences que le DQOL, si un item n'est pas applicable au patient donné, celui-ci n'est pas inclus dans le calcul du score final. Cela permet au patient d'identifier lui-même les aspects de sa vie qui lui semblent importants et pour lesquels il souhaite une amélioration.

De plus, il est très sensible au changement. Les limites concernent les questions imaginaires (par exemple des questions commençant par « si je n'avais pas de diabète... »). Des recommandations américaines soulignent que les items qui engendrent des réponses hypothétiques ou imaginaires ne sont pas préconisés.

Echelle DHP

Le questionnaire DHP a été conçu pour évaluer le retentissement psychosocial du diabète chez des patients adultes. Son contenu est basé sur une revue de la littérature, une revue d'instruments existants, des entretiens entre patients et soignants.

Il comprend 32 items couvrant 3 dimensions :

- détresse psychologique
- obstacle à l'activité
- l'alimentation incontrôlée

La réponse aux items repose sur une échelle à quatre points. Sa validation en langue française a été réalisée pour les besoins de l'étude ENTRED.

3.2.2 *Choix du questionnaire*

Dans une publication récente (101), les auteurs proposent de sélectionner l'échelle d'évaluation de la qualité de vie selon des critères basés sur le contenu de l'outil, les propriétés psychométriques de l'échelle et le fait qu'elle soit adaptée à la personne.

Aucune mesure unique ne peut convenir à tous les patients. Si le choix de la mesure est inapproprié et les données mal interprétées, aucune conclusion ne peut être tirée. Si l'objectif thérapeutique est l'évaluation de la qualité de vie, l'instrument choisi doit être validé, pertinent et adapté à la population étudiée. L'évaluation de la qualité de vie aurait ainsi le potentiel d'identifier les thérapeutiques permettant de réduire l'impact négatif du diabète dans la vie du patient. Les échelles spécifiques sont plus sensibles au changement.

4. Etude de la qualité de vie et de l'équilibre métabolique des patients greffés d'îlots de Langerhans dans le Nord-Est de la France dans le cadre du réseau GRAGIL

4.1 Méthode

Il s'agit d'une étude réalisée à partir des dossiers médicaux des patients des CHU de Besançon, Nancy et Strasbourg présentant un diabète de type 1 et ayant bénéficié d'une allotransplantation d'îlots de Langerhans dans le cadre du réseau GRAGIL entre 1999 et 2008.

Les projets multicentriques GRAGIL se sont déroulés en deux grandes périodes, GRAGIL 1 et GRAGIL 2. La première période, GRAGIL 1 concernait la faisabilité et l'intérêt du travail en réseau. La population de GRAGIL 1 est représentée par des patients urémiques porteurs d'un greffon rénal fonctionnel. La seconde période, GRAGIL 2, mise en place en 2002 concernait les patients non urémiques, porteurs d'un diabète instable, dont le risque évolutif spontané était jugé plus important que le risque lié à la transplantation.

Les résultats des autoquestionnaires évaluant la qualité de vie ont été recueillis à partir des données centralisées au département d'Information Médicale (DIM) des Hospices Civils de Lyon.

4.1.1 Population

4.1.1.1 Critères d'inclusion

GRAGIL 1

- patients adultes
- porteurs d'un diabète de type 1
- greffon rénal fonctionnel > 6 mois
- C-peptide basal <0,2 ng/ml et non stimuable par le glucagon

GRAGIL 2

Le protocole GRAGIL 2 concerne les patients diabétiques de type 1 présentant de fréquents épisodes d'hypoglycémies sévères malgré une insulinothérapie bien conduite avec un suivi médical spécialisé. Les critères d'inclusion sont :

- les patients âgés de 18 à 65 ans
- porteurs d'un diabète de type 1 depuis au moins 5 ans
- le patient présente au moins une des situations suivantes malgré une insulinothérapie intensive correctement conduite (administration de trois injections quotidiennes au minimum sous le couvert d'au moins trois mesures glycémiques par jour avec la supervision étroite d'un endocrinologue délivrant au moins trois consultations annuelles)
 - hypoglycémie mal ressentie définie par l'absence de symptômes adrénergiques à une glycémie inférieure à 0,54 g/l
 - instabilité ou labilité métabolique caractérisée par au moins deux épisodes annuels d'hypoglycémie sévère (définie par la nécessité du recours à une tierce personne) ou par la survenue d'au moins deux épisodes de céto-acidose ayant conduit à l'hospitalisation dans la dernière année
 - malgré des efforts soutenus pour optimiser le contrôle, progression des complications secondaires du diabète : rétinopathie (progression de trois degrés dans la classification EDTRS ou progression équivalente certifiée par un ophtalmologiste compétent) ou néphropathie (augmentation confirmée de 50 µg/min de la microalbuminurie sur une période d'au moins trois mois au cours des deux dernières années, en dépit de l'usage d'un IEC) ou neuropathie (persistance ou progression d'une neuropathie autonome – gastroparésie, hypotension orthostatique, vessie diabétique, neuropathie intestinale – ou persistance ou progression d'une neuropathie périphérique douloureuse sévère ne répondant pas au traitement habituel par tricycliques, gabapentine ou carbamazépine
- C-peptide plasmatique basal <0,2 ng/ml et C-peptide plasmatique stimulé <0,2 ng/ml (stimulation par glucagon IV 1 mg – dosage à T0 et T6 min)
- Clairance de la créatinine >50 ml/min/1,73 m² et protéinurie <0,5g/24h

4.1.1.2 Critères d'exclusion

GRAGIL 1

- patient mineur < 18 ans
- troubles de l'hémostase contre-indiquant le procédé
- pathologie hépatique documentée
- pathologie sévère mettant en jeu le pronostic vital à court terme
- hyperlipidémie non traitée
- hépatopathie
- incapacité de communiquer ou de coopérer avec l'investigateur

GRAGIL 2

- âge < 18 ans et > 65 ans
- femmes de poids corporel > 70 kg ou IMC >26 et hommes de poids corporel >75 kg ou IMC > 26
- C-peptide détectable (>0,3 ng/ml) après stimulation par glucagon
- Besoins insuliniques > 0,7 U/kg/jour ou > 50 unités/jour
- HbA1c > 12%
- Clairance de la créatinine > 300 mg/24h ou protéinurie > 0,5 g/24 h
- Rétinopathie proliférante non traitée
- Incapacité d'atteindre l'hôpital dans un délai de 4 heures
- Cardiopathie sévère

Les patients répondant aux critères d'inclusion sont inscrits sur la liste d'attente de l'Etablissement Français des Greffes, devenu Agence de Biomédecine en 2005. Le choix du receveur se fait au niveau du centre de Genève selon des critères très précis, à partir de la liste d'attente. Chaque centre peut consulter cette liste. Les principaux critères sont notamment l'état d'immunisation du candidat à la greffe et les résultats des cross matches donneur et receveur iso groupe ABO, ainsi que la compatibilité dans le système HLA.

4.1.1.3 Procédure de transplantation

Le réseau travaille avec un pool de donneurs, une liste d'attente et un protocole communs. Les dossiers des candidats pour une greffe d'îlots après rein ou greffe d'îlots seule sont discutés en réunion trimestrielle avec des représentants de chaque centre avant d'être inscrits sur une liste d'attente centralisée et gérée à Genève. Les sérums des patients sont conservés à Genève pour les crossmatches. Les prélèvements des donneurs sont régis par l'Agence de Biomédecine en France et le Swisstransplant en Suisse. Les prélèvements sur donneurs français sont organisés par l'intermédiaire du coordinateur local sur le site de l'hôpital du PMO et les prélèvements sur donneurs suisses sont organisés par la coordination nationale de du Swisstransplant. Les offres sont transmises ensuite à l'Université de Genève qui transmet au centre de transplantation et d'isolement cellulaire. Toutes les offres sont examinées avec soin et acceptées si les critères d'inclusion sont remplis ou refusées s'il existe des critères d'exclusion ou si aucun receveur n'est compatible. Lorsqu'un patient est inclus, un premier bilan est pratiqué avec groupage HLA, recherche d'anticorps lymphocytotoxiques et bilan pré-greffe. Il est alors inscrit sur liste d'attente. Le médecin incluant le patient envoie au centre de coordination une copie du consentement ainsi que ses coordonnées afin qu'il puisse recevoir les questionnaires de qualité de vie.

Précisons que le prélèvement pancréatique, la sélection des patients en attente de greffe et la transplantation des îlots sont réalisés dans chaque centre, mais la préparation des îlots n'est effectuée que par un seul centre, le laboratoire de Genève.

Prélèvement pancréatique

Le prélèvement pancréatique est réalisé sur un sujet de 18 ans ou plus en état de mort cérébrale, dans le cadre d'un PMO. Le coordonnateur local appelle alors le laboratoire d'isolement de Genève et le prélèvement est acheminé par automobile jusqu'au laboratoire d'isolement du centre hospitalier de Genève. Les délais d'acheminement doivent permettre de respecter un temps d'ischémie froide (défini par le

délai entre le clampage aortique et l'injection intracanalair de collagénase) inférieur à 8 heures. Un délai complémentaire est autorisé s'il ne dépasse pas 12h.

La sélection des donneurs se fait selon des critères précis :

- critères majeurs : un âge compris entre 20 et 60 ans, une hémodynamique préservée afin d'éviter un bas débit, une glycémie < 11.1 mmol/l et l'absence d'antécédent pancréatite chronique.

- critères mineurs : un BMI >25 kg/m² ou un poids >50 kg, une hospitalisation <7 jours afin de limiter les risques infectieux, l'absence d'éthylisme chronique.

Lorsque tous les critères majeurs sont remplis, tout prélèvement multiorgane est signalé à Genève qui statue en fonction des autres critères.

Préparation des îlots

La procédure est réalisée au laboratoire d'isolement de Genève. Les différentes étapes de l'isolement comportent :

- des conditions minimisant les risques de contamination bactérienne et fongique : pièce climatisée, hottes à flux laminaire classe 100
- la dissection et la cannulation du pancréas sous hotte
- l'injection de collagénase préparée dans une solution de hanks à une concentration qui est ajustée selon le lot utilisé
- la digestion en chambre. Le tissu digéré est collecté dans une solution UW à 4°
- la purification par centrifugation en gradient continu de densité d'Euro-Ficoll, suivie de lavages et de mise en culture en boîte de Pétri Falcon dans un milieu CMRL 1066 (Sigma-Aldrich Chimie) supplémenté par de l'albumine humaine (4%), du pyruvate de sodium (100 micog/ml) et de l'amphotéricine B (0.25 microg/ml). Les îlots sont ensuite conservés à 37°C sous 5% de CO₂.

Conditions de succès

Facteurs déterminants essentiels du rendement d'isolement et de la viabilité des îlots :

- le lot de collagénase
- le temps d'ischémie froide, le délai maximal reconnu est de 8 heures
- la durée d'hospitalisation du donneur doit être inférieure à 7 jours
- l'absence de troubles hémodynamiques importants chez le donneur (des épisodes hypotensifs sévères avec stigmates d'hypoperfusion splanchnique, insuffisance rénale fonctionnelle ou transaminases >50% doivent faire renoncer au prélèvement)
- le donneur doit être indemne d'antécédents d'éthylisme ou de pancréatite chronique

Autres critères pris en compte pour l'acceptation d'un prélèvement :

- la glycémie du donneur doit être inférieure à 3 g/l à l'entrée
- l'âge du donneur > 18 ans
- le poids du donneur IMC minimal de 25 kg/m² ou poids >50kg souhaités
- l'amylasémie et la lipasémie doivent être normales

Les contrôles de qualité portent sur la numération des îlots, le taux de pureté et index d'isolement, les tests de viabilité, les tests fonctionnels endocrines par mesure de l'insulinosécrétion in vitro en réponse à une stimulation glucosée, les contrôles bactériologiques.

Choix du receveur

Le choix du receveur est ensuite effectué selon les critères suivants :

- compatibilité ABO
- les patients en attente d'une seconde infusion sont prioritaires sur ceux en attente d'une première greffe
- le temps sur liste d'attente
- une masse d'îlots d'au moins 5000 IEQ/kg pour une première infusion et 10000 IEQ/kg au total pour 2 infusions

- un cross match négatif : en cas de positivité, les îlots sont attribués au prochain candidat de la liste d'attente

Après sélection du receveur, l'investigateur principal le joint et une date et une heure pour la procédure sont fixées 24 heures avant la fin de l'isolement des îlots si possible ou au plus tard, dans les 72h.

Les îlots sont conditionnés dans un milieu contenu contenant 4% d'albumine humaine. Ils sont ensuite acheminés au centre de transplantation à température ambiante par ambulance dans un délai de 5 heures.

Les îlots sont infusés selon une approche transhépatique percutanée, sous surveillance de la pression portale (101). Après l'infusion, le patient est pris en charge et sous la surveillance de l'investigateur principal. L'insulinothérapie exogène est maintenue tant que le patient ne présente pas d'hypoglycémie. Après la seconde infusion, une mesure hebdomadaire du peptide C à jeun est déterminée pendant un mois. Un premier bilan à un mois comporte le dosage du peptide C à jeun, de l' HbA1c et les besoins en insuline exogène sont évalués, puis les mêmes mesures sont réalisées mensuellement.

4.1.1.4 Immunosuppression

GRAGIL 1

La particularité des patients inclus dans le protocole GRAGIL réside dans l'évolutivité des protocoles d'immunosuppression au cours des années, parallèlement aux avancées de la science. Il existe trois protocoles d'immunosuppression, nommés GRAGIL 1A, 1B et 1C.

GRAGIL 1A

- Induction et entretien :
 - afin de prévenir le rejet aigu, les patients reçoivent **basiliximab** 20 mg en injection intraveineuse (IV) à J0 et J4 et **methylprednisolone** 1g IV à J0, 100mg IV à J1, 20 mg/j de J2 à J14, puis 15 mg/j jusqu'à la fin du premier mois et 10 mg/j jusqu'à la fin du 6^{ème} mois.
 - association avec la **ciclosporine** (neoral®) 2 fois par jour à la dose de 5 mg/kg/jour, afin d'atteindre une concentration sérique de 150-200 ng/ml le premier mois et 100-150 ng/ml ensuite.
 - **Mycophenolate mofetil** (cellcept®) per os 2g/jour
- Traitement adjuvant :
 - Nicotinamide 2g/j
 - Vitamine E 400 mg/j
 - Verapamil 240 mg/j jusqu'à la fin des 6 premiers mois
 - Pentoxifylline 1600 mg/j jusqu'à la fin du premier mois.
 - Rocéphine 2 g IV, ganciclovir (prophylaxie CMV) IV 5mg/kg pendant 14 jours ou valaciclovir oral 800 mg/j pendant 3 mois en cas de sérologie CMV négative chez le receveur et CMV positive chez le donneur.

GRAGIL 1 B

La modification importante du protocole d'immunosuppression GRAGIL 1B réside en l'absence d'utilisation des glucocorticoïdes.

- Induction :
 - **basiliximab** : 20 mg/j à J0 et J4
 - une nouvelle cure est répétée si une seconde transplantation est pratiquée plus de 30 jours après la première greffe
- Immunosuppression :
 - **ciclosporine** : 2 mg/kg/j
 - J-1
 - La posologie est adaptée selon le taux circulant
 - **RAD** : 1.5 mg 2 fois/j. Dérivé de la rapamycine offrant une meilleure biodisponibilité mais des effets immunologiques et un profil toxicologique similaires.
 - Absence de glucocorticoïdes de principe. Les patients soumis à une corticothérapie après la greffe rénale sont maintenus à la dose en cours dans la mesure où la posologie n'excède pas 5 mg/j de prednisone
 - Les patients soumis à une autre immunosuppression après la greffe rénale, notamment ceux sous mycophénolate mofétil ou azathioprine sont placés sous ce protocole lors de la transplantation d'îlots

GRAGIL 1C

Les modifications portent sur le protocole d'immunosuppression associant daclizumab, sirolimus et tacrolimus. Il s'agit du protocole d'Edmonton appliqué à la greffe d'îlots après greffe de rein

- Induction :
 - **Daclizumab** IV 1 mg/kg
- Immunosuppression
 - **Sirolimus** (rapamune®) débuté à la dose de 0,2 mg/kg, puis 0,1 mg/kg/jour dans le but d'obtenir une concentration sérique comprise entre 12 et 15 µg/l pendant les trois premiers mois
 - **Tacrolimus** (prograf®) donné à la dose de 1 mg deux fois par jour dans l'objectif d'obtenir un taux sérique compris entre 4 et 6 µl

- Corticothérapie
 - La greffe d'îlots n'est envisagée qu'à partir d'une dose de prednisone <5 mg/jour. Les autres traitements immunosuppresseurs ne sont pas modifiés tant que le patient est sur liste d'attente de greffe d'îlots.

GRAGIL 2

Le protocole d'immunosuppression correspond à celui d'Edmonton.

- **daclizumab (zenapax ®) : 1 mg/kg IV**
 - perfusion IV de 1 mg/kg avec administration de 5 doses : juste avant la greffe puis à 2, 4, 6 et 8 semaines après la greffe
 - une nouvelle cure de daclizumab est répétée si une seconde transplantation d'îlots est pratiquée. Si cette deuxième injection est pratiquée moins de 8 semaines après la première greffe, l'administration de la première cure est interrompue, et les 5 doses correspondant à la deuxième injection sont administrées
- **tacrolimus (prograf ®) : 2 mg/24 h en deux prises matin et soir**
 - début du traitement J0, 1 à 2h avant la première greffe d'îlots
 - posologie ajustée selon le taux circulant mesuré à T0
 - objectif : T0 entre 3 et 6 ng/ml
- **rapamycine (rapamune ®) : 0,1 mg/kg/24h en une prise**
 - début du traitement à J0, 1 à 2 h avant la première greffe d'îlots
 - premier monitoring du taux de rapamune entre J5 et J7, puis à J90 et dans les 5 à 7 jours suivant chaque modification de posologie de prograf ou de rapamune
 - objectifs des taux de rapamune : de 12 à 15 ng/ml jusqu'à J90, puis de 7 à 10 ng/ml

Etude de la qualité de vie

Un questionnaire générique (SF-36) et un questionnaire spécifique (DQOL) sont administrés au patient au moment de l'inclusion, tous les 6 mois pendant la période d'attente et après la greffe (à 6 et 12 mois), l'envoi et le recueil des questionnaires étant administrés par centre de coordination pour limiter les biais. En effet, d'après les données de la littérature, ces deux questionnaires sont complémentaires, le SF-36 étant plus sensible à l'état fonctionnel et notamment à la présence de complications, et le DQOL étant plus sensible au style de vie (diététique et traitement).

Le questionnaire SF 36 (36 Item Short Form Health Survey) mesure le degré de fonctionnement physique, psychologique et social. Il évalue l'état de santé des patients quelle que soit leur pathologie. Il s'agit plus de qualité de vie liée à la santé que de la qualité de vie telle qu'elle est perçue par les patients. Le SF-36 comprend 36 items répartis en huit dimensions (Annexe 1):

- activité physique (10 items),
- limitations liées à l'activité physique (4 items),
- douleurs physiques (2 items),
- santé perçue (5 items),
- vitalité (4 items),
- vie et relations avec les autres (2 items),
- limitations liées à l'état psychique (3 items),
- santé psychique (5 items)
- auxquelles d'ajoute un item indépendant : l'évolution de l'état de santé.

L'analyse des résultats est présentée sous la forme de 2 scores résumés par l'analyse factorielle des 8 échelles : le score résumé physique (PCS) et le score résumé psychique (MCS).

Le questionnaire DQOL en langue française comporte 46 items et 13 items supplémentaires réservés aux patients scolarisés. Il explore cinq dimensions (Annexe 2):

- la satisfaction vis-à-vis du traitement et de la vie en général (15 items) :

Items cotés de « Très satisfait=1 » à « Très insatisfait=4 »

- l'impact du diabète au quotidien (20 items) :

Items cotés de « Jamais=1 » à « Tout le temps=5 »

- l'inquiétude socioprofessionnelle (7 items) :

Items cotés de « Non concerné=1 » à « Tout le temps=6 »

- l'inquiétude liée au diabète (4 items) :

Items cotés de « Non concerné =1 » à « Tout le temps=6 »

- le bien-être global (1 item) :

Item coté de « Excellent=1 » à « Mauvais=4 »

Un item évalue également la santé perceptuelle (item A19). Un score global peut être calculé à partir des réponses à l'ensemble des items.

Analyse statistique

Compte tenu du petit nombre de sujets, un test de Wilcoxon des rangs signés sur séries appariées (non paramétrique) a été utilisé pour comparer les valeurs 6 et 12 mois après la greffe aux valeurs de l'inclusion, un $p \leq 0,025$ peut être considéré comme significatif.

4.1.2 Objectifs

- Evaluer l'impact de la greffe d'îlots sur la qualité de vie à partir des scores DQOL et SF 36
- Evaluer l'efficacité de la greffe d'îlots de Langerhans sur le contrôle métabolique

4.1.3 Critères d'évaluation

- efficacité :
 - dosage du C peptide basal $>0,5$ ng/ml stimulable par le glucagon 6 et 12 mois après la greffe
 - dosage de l'HbA1c, de la fréquence des hypoglycémies, des besoins en insuline exogène avant la greffe et 6 et 12 mois après la greffe

- qualité de vie :

- questionnaire générique SF 36 avant la greffe et 6 et 12 mois après la greffe
- questionnaire spécifique DQOL avant la greffe et 6 et 12 mois après la greffe

4.2 Résultats

4.2.1 Description de la population

Seize patients ont été greffés dans les centres de Besançon, Nancy et Strasbourg entre le 16 Août 1999 et le 24 Avril 2008. Huit patients ont été inclus dans le protocole du GRAGIL 1 (G1), trois GRAGIL 1A, trois GRAGIL 1B et deux GRAGIL 1C. Huit patients ont également été inclus dans le protocole GRAGIL 2 (G2).

L'âge moyen ($\pm$ écart-type) au moment de l'inclusion était de $45 \pm 7,53$ ans pour le G1 et $55,8 \pm 7,9$ ans pour le G2. L'ancienneté du diabète était de respectivement 33,1 ans et 29,2 ans. Les caractéristiques des seize patients sont présentées dans les tableaux 2 et 3.

Patients	Sexe	Age (années)	Ancienneté du diabète (années)	Poids	Protocole d'immunosuppression GRAGIL
S1	H	30	24	45	1
S2	H	54	45	76	1
S3	H	52	24	78	1A
B1	F	44	32	61	1B
S4	H	45	42	56	1B
S5	F	38	35	59	1B
N1	H	52	30	58	1C
N2	H	45	33	68	1C
Moyenne $\pm$ écart type	2F /6H	$45 \pm 7,5$	$33,1 \pm 7,07$	$63,3 \pm 7,6$	

Tableau 2 : Caractéristiques des patients G1

Patients	Sexe	Age (années)	Ancienneté du diabète (années)	Poids
B2	H	66	37	58
S6	F	50	25	46
S7	H	60	33	67
S8	H	51	19	72
S9	F	41	34	68
S10	F	55	19	55
S11	H	58	32	78
S12	H	66	35	56
Moyenne $\pm$ écart-type	3F/5H	55,8 $\pm$ 7,9	29,2 $\pm$ 6,7	62,5 $\pm$ 9,8

Tableau 3 : caractéristiques des patients G2

Les patients G1 sont par définition atteints de polycomplications diabétiques, résumés dans le tableau 4, puisqu'ils sont tous porteurs d'un greffon rénal depuis 4,6 ans en moyenne. Trois patients étaient greffés de rein seul et cinq patients avaient perdu leur greffon pancréatique par thrombose précoce pour 3 d'entre eux, par rejet chronique à 3 ans ou par transplantectomie pour mauvaise tolérance (pancréatites) pour les 2 derniers. Tous sont porteurs de rétinopathie, en revanche deux patients n'ont pas de neuropathie. Les neuropathies végétatives comprennent une gastroparésie pour deux patients, une vessie diabétique, une dysfonction érectile et une hypotension orthostatique. Les patients G2 ont globalement moins de complications liées au diabète, trois d'entre eux ne sont pas atteints de rétinopathie (Tableau 5).

Patients	Rétinopathie	Néphropathie	Neuropathie	Coronaropathie	Artériopathie
S1	Proliférante stabilisée	Greffe rénale depuis 1 an	Poly-neuropathie sensitivo-réflexe	Absente	Absente
S2	Proliférante stabilisée	Greffe rénale depuis 2 ans	Polyneuropathie sensitivo-réflexe	Absente	Angioplastie de l'artère fémorale
S3	Proliférante stabilisée	Greffe rénale depuis 7 mois	Absente	Absente	Absente
B1	Proliférante stabilisée Pan-photocoagulation bilatérale	Greffe rénale depuis 5,5 ans	Poly-neuropathie sensitivo-réflexe	Absente	3 orteils amputés
S4	Proliférante stabilisée	Greffe rénale depuis 6 ans	Poly-neuropathie sensitive Neuropathie végétative	Cardiopathie ischémique	Amputation de jambe
S5	Proliférante stabilisée	Greffe rénale depuis 2 ans	Poly-neuropathie sensitivomotrice Neuropathie végétative	Cardiopathie ischémique avec angioplastie	Angioplastie fémorale
N1	Pan-photocoagulation bilatérale	Greffe rénale depuis 13 ans	Absente	Absente	Absente
N2	Pan-photocoagulation bilatérale	Greffe rénale depuis 9 ans	Poly-neuropathie sensitivo-réflexe Neuropathie végétative	Absente	Absente

Tableau 4 : Complications spécifiques du diabète à l'inclusion des patients G1

Patients	Rétinopathie	Néphropathie	Neuropathie	Coronaropathie	Artériopathie
B2	Pan-photocoagulation	Absente	Polyneuropathie sensitive	2 angioplasties	Absente
S6	Proliférante stabilisée	Minime	Polyneuropathie sensitive	Absente	Absente
S7	Modérée	Minime	Polyneuropathie sensitive	Absente	Absente
S8	Absente	Absente	Absente	Absente	Absente
S9	Cécité légale	Néphropathie incipiens	Polyneuropathie sensitivo-réflexe	Absente	Angioplastie de l'artère fémorale
S10	Absente	Absente	Polyneuropathie sensitivo-réflexe	Absente	Absente
S11	Modérée	Absente	Poly-neuropathie sensitive	Absente	Absente
S12	Absente	Absente	Polyneuropathie sensitive	Absente	Absente

Tableau 5 : Complications spécifiques du diabète à l'inclusion des patients G2

Les caractéristiques des greffes d'îlots sont mentionnées dans les tableaux 6 et 7. Les patients G1 ont reçu en moyenne moins d'îlots exprimés en IEQ/kg que les patients G2, ceci étant expliqué par le protocole en lui-même. Les patients G2 étant soumis au protocole d'Edmonton, l'objectif fixé était de 10000 IEQ/kg par patient, nécessitant entre 1 et 3 donneurs. Dans le protocole G1, la majorité des patients a reçu des îlots provenant de deux donneurs, un seul a reçu des îlots provenant de trois pancréas et un autre patient a reçu des îlots provenant d'un seul donneur, il s'agissait du patient S4 de petit poids avant la greffe et avec des besoins insuliques de 0,67 UI/kg en prégreffe. Les patients G2 ont également bénéficié d'injections d'îlots provenant de 1 à 3 donneurs. Le temps moyen passé sur liste d'attente entre l'inclusion et la greffe était de 16,9 mois pour G1 et 10,1 mois pour G2.

Patients	Délai d'attente de greffe (mois)	IEQ/kg	Pureté (%)	Nombre de donneurs
S1	6	13764	55	2
S2	0	8058	57	2
S3	0	6233	80	2
B1	7,9	12125	80	2
S4	26	5269	60	1
S5	14,7	9694	55	2
N1	28,4	8160	56	2
N2	52,2	15761	62	3
Moyenne $\pm$ écart-type	16,9 $\pm$ 16,7	9883 $\pm$ 3456	63,28 $\pm$ 9,9	2

Tableau 6 : caractéristiques de la greffe d'îlots du groupe G1

Patients	Délai d'attente de greffe (mois)	IEQ/kg	Pureté (%)	Nombre de donneurs
B2	15,3	5783	34	1
S6	12,5	10294	ND	1
S7	26,2	11412	66	2
S8	1,7	10429	ND	2
S9	15	15945	40	3
S10	0,8	14147	44	2
S11	2,3	10621	ND	2
S12	7,5	4648	48	1
Moyenne $\pm$ écart-type	10,1 $\pm$ 8,2	10409 $\pm$ 3540	46,4 $\pm$ 10,8	1,7

Tableau 7 : caractéristiques de la greffe d'îlots du groupe G2

4.2.2 Analyse de la qualité de vie

Echelle d'évaluation SF 36

Les patients porteurs d'un diabète de type 1 multicompliqué (G1) ou instable (G2) ont une altération de leur qualité de vie (Figures 11 et 12), avec notamment une atteinte de leur activité physique, comme en attestent les scores moyens initiaux : le score physique moyen initial des patients G1 est à $38,6 \pm 6,5$, puis $37,7 \pm 7,4$ à 6 mois et 37,1 à un an de la greffe. Il est plus faible que le score physique moyen du groupe G2, expliqué par les nombreuses complications dégénératives diabétiques de ces patients, telles qu'une baisse de l'acuité visuelle, une neuropathie évoluée ou encore une amputation... Le score physique moyen initial des patients G2 est à $46,2 \pm 8,8$, puis $47,6 \pm 11$ à 6 mois et $46,4 \pm 9$ à un an de la greffe.

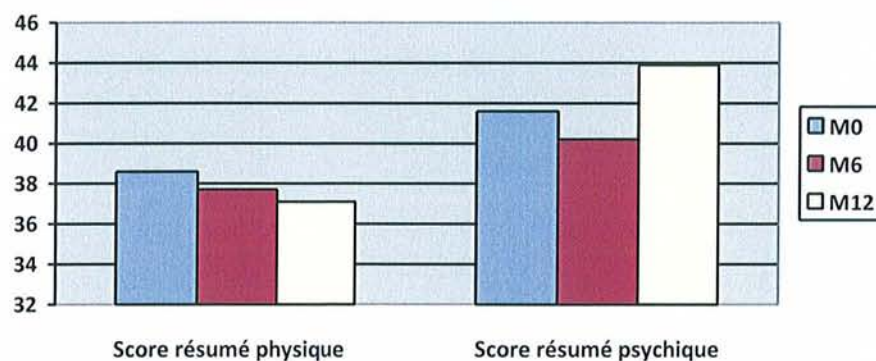


Figure 11 : Scores calculés de l'échelle SF36 à l'inclusion et après la greffe (G1)

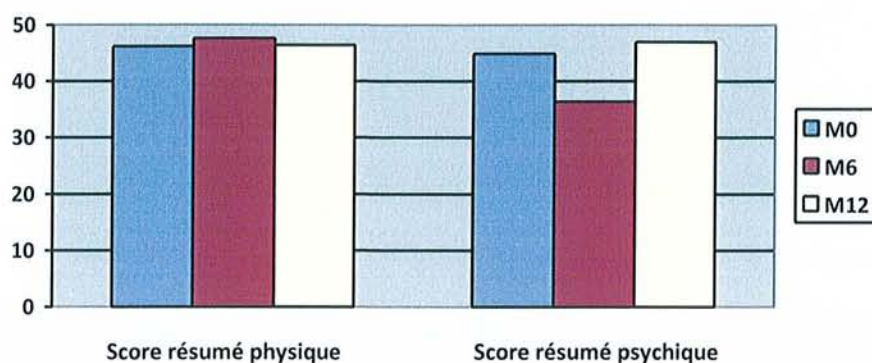


Figure 12 : Scores calculés de l'échelle SF36 à l'inclusion et après la greffe (G2)

D'un point de vue psychologique, ces patients ont également une atteinte de leur santé perçue, de leur vitalité, avec possible retentissement sur leurs relations sociales... items pris en compte par la composante psychique du questionnaire SF 36. On remarque cependant une légère amélioration de ce paramètre entre le 6^{ème} mois et le 12^{ème} mois après la greffe. Cette tendance est un peu plus marquée dans le groupe G2, sans toutefois être significative. Le score moyen initial est de $44,9 \pm 9,4$, baissant à $36,4 \pm 7,6$, 6 mois après la greffe et s'améliorant à $47,07 \pm 9$ un an après la greffe. Dans le groupe G1, les scores sont presque superposables avec un score moyen initial de $41,6 \pm 9,2$, $40,2 \pm 12,6$ à 6 mois et $43,9 \pm 13,1$ à un an de la greffe.

En reprenant les réponses individuelles de chaque patient, il ressort une tendance assez nette à l'amélioration de la composante psychologique chez les patients ayant normalisé leur équilibre glycémique. En effet, dans les 2 groupes, les patients qui ne présentent plus d'hypoglycémies sévères, ni mineures, avec une HbA1c avoisinant 6%, ont une amélioration de la composante psychologique du SF36. Par exemple, le patient B1 qui présentait 15 épisodes d'hypoglycémies sévères par an, avec de lourdes conséquences physiques telles de multiples fractures, a un score de 51 à l'inclusion qui passe à 62 après la greffe. Le patient S7 qui présentait 4 hypoglycémies sévères annuelles, a un score initial de 28, puis 50 après la greffe. En revanche, le caractère d'insulinoindépendance ne semble pas entrer en compte. Les scores améliorés concernent des patients ayant stabilisé leur équilibre glycémique, 2 patients étant insulinoindépendants et 5 patients étant insulino dépendants, sans jamais avoir arrêté leurs injections d'insuline exogène.

Echelle d'évaluation DQOL

Les données générales des scores DQOL (Figures 13 et 14) objectivent une qualité de vie initiale légèrement plus altérée chez les patients du groupe G2 aux antécédents de diabète instable.

Le score « satisfaction du traitement » moyen initial des patients G2 est de $44,5 \pm 15,8$, celui des patients G1 est de $54,9 \pm 14,5$. On retrouve une tendance à la diminution des scores 6 mois après la greffe dans les 2 groupes ($46,6 \pm 9,2$ dans le G1 et $37,5 \pm 19,8$ dans le G2) avec légère remontée 12 mois après la greffe ($48 \pm 13,7$ dans le G1 et $42,1 \pm 7,3$ dans le G2).

Le score « impact du diabète au quotidien » est presque semblable initialement dans les 2 groupes, avec une moyenne de $56 \pm 7,3$ pour le G1 et $55,8 \pm 10,5$ pour le G2. A 6 mois le score est amélioré pour les patients G1 $59,6 \pm 9,5$, mais diminué pour les patients G2 $41 \pm 17,1$. La tendance est ensuite à l'amélioration pour les patients G2 $48,5 \pm 5,1$, et à la diminution pour les patients G1 $55,2 \pm 5,7$.

Concernant « l'inquiétude socioprofessionnelle » les patients G1 ont un score initial globalement plus élevé que les patients G2, $44,4 \pm 15,7$ contre $30,6 \pm 7,8$, certainement consécutive aux handicaps induits par les complications dégénératives du diabète, telles une cécité ne permettant pas d'accéder à certaines professions. La tendance à 6 mois après la greffe est à la baisse, c'est-à-dire une plus grande inquiétude, avec $38,09 \pm 20$ pour le G1 et $24,5 \pm 16$ pour le G2, puis une ascension à $43,3 \pm 7,1$ pour le G1 et $32,4 \pm 5,57$ pour le G2.

Le score « inquiétude vis-à-vis du diabète » est diminué à 6 mois pour les 2 groupes, passant de $56,9 \pm 15,7$ à $46,5 \pm 22$ pour le G1 et de $50,5 \pm 9,6$ à $34,5 \pm 22,3$ pour le G2. A 12 mois post greffe, le score s'élève à $53,3 \pm 8,9$ pour le G1 et $48,9 \pm 8,2$ pour le G2.

Le score « bien-être global » est semblable à l'inclusion et 6 mois après la greffe pour le G1 à $70,8 \pm 17,1$ et diminue à $65 \pm 12,2$, 12 mois après la greffe. Le score initial du G2 est plus faible à $56,2 \pm 20,7$, diminue à $46,4 \pm 28,1$ à 6 mois de la greffe et remonte à $56,2 \pm 10,8$ à un an de la greffe.

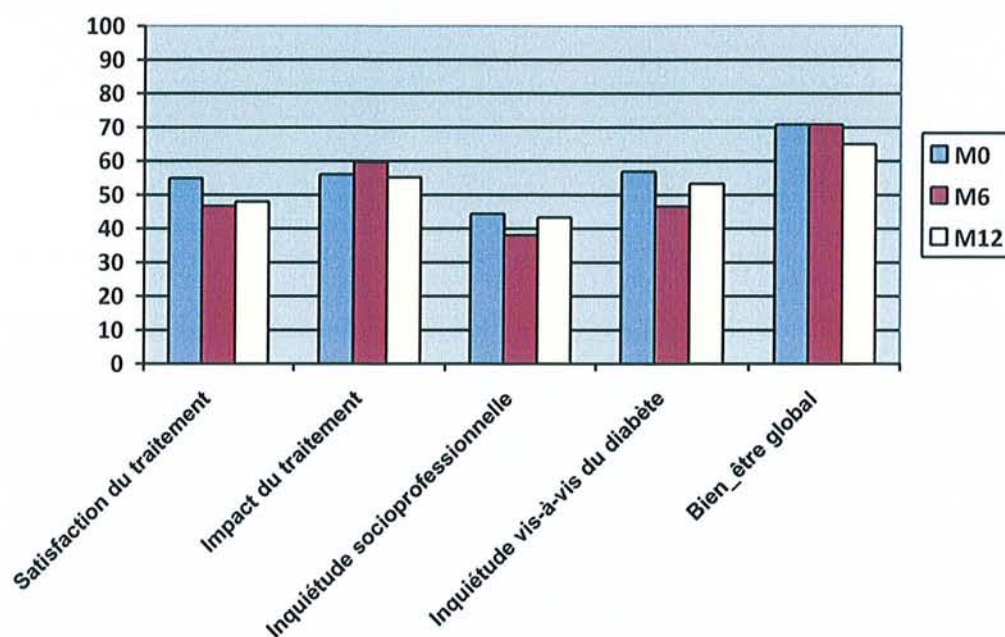


Figure 13 : Scores moyens du questionnaire DQOL à l'inclusion et après la greffe (G1)

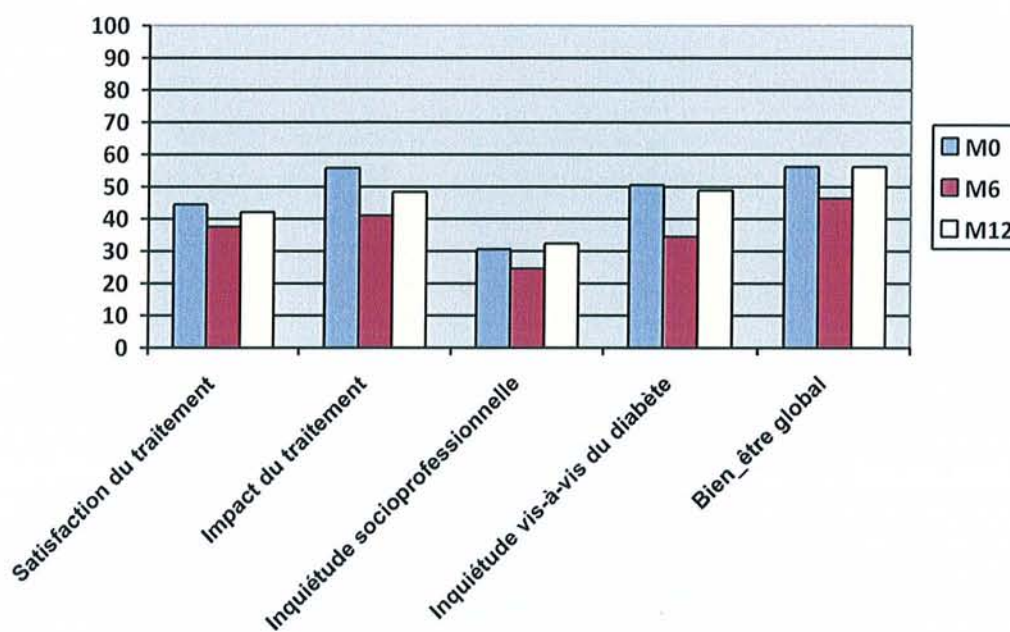


Figure 14 : Scores moyens du questionnaire DQOL à l'inclusion et après la greffe (G2)

L'analyse des réponses individuelles de chaque patient retrouve une tendance à l'amélioration des scores «satisfaction du traitement» et «impact du diabète au quotidien» chez les patients ayant été insulinoindépendants, mais ayant repris leurs injections d'insuline exogène ultérieurement. Ce score semble être amélioré suite à la reprise des injections, comme en témoignent les scores « impact du diabète au quotidien » du patient N1 de 66 lors de l'insulinoindépendance et 80 après reprise des injections. Cette tendance est retrouvée chez le patient S4, avec un score de 43 lors de l'insulinoindépendance et 52 après reprise des injections d'insuline.

4.2.3 Evaluation de la fonction du greffon

Insulinoindépendance

GRAGIL 1

Le taux d'insulinoindépendance global des patients G1 est de 25% à 6 mois et à 1 an (Figure 1), tous protocoles confondus. La moitié des patients a arrêté ses injections d'insuline sur une période allant de 2 à 12 mois ou plus.

Les 3 patients S1, S2 et S3 n'ont jamais été insulinoindépendants. Il s'agit des patients inclus dans le protocole GRAGIL 1A, sous corticothérapie. Le patient S2 a présenté un rejet aigu avec réaction de frissons-hyperthermie au moment de l'injection. En revanche, les patients S1 et S3 ont nettement diminué leurs besoins insuliniques à 6 mois avec baisse de plus de 75% des doses pour le premier et 50% pour le second. Ces patients présentaient une fonctionnalité du greffon comme en atteste le C peptide positif.

Les 3 patients B1, S4 et S5 étaient inclus dans le protocole GRAGIL 1B, sans corticothérapie dans le protocole immunosuppresseur. On remarque que 2 patients sur les 3 ont atteints une insulinoindépendance, au moins transitoire. Le patient S4 a obtenu une insulinoindépendance de 2 mois, mais a diminué ses besoins insuliniques quotidiens exogènes de 25%, avec un C peptide positif, en faveur d'un greffon fonctionnel. Le patient S5 a présenté une perte fonctionnelle de son greffon 2 mois après la greffe, suite à une modification du traitement immunosuppresseur pour intolérance digestive.

Les patients N1 et N2 étaient inclus dans le protocole GRAGIL 1C, soumis au protocole d'immunosuppression d'Edmonton, adapté à cette population de patients greffés d'îlots après une greffe rénale. Le taux d'insulinoindépendance, au moins transitoire est de 100% chez ces patients. Le patient N1 a présenté une perte fonctionnelle de son greffon à 5 mois expliquant la reprise d'une insulinothérapie exogène. Une récurrence auto immune a été observée de façon concomitante, avec un taux d'anticorps IA2 positifs, alors qu'ils étaient négatifs avant la greffe.

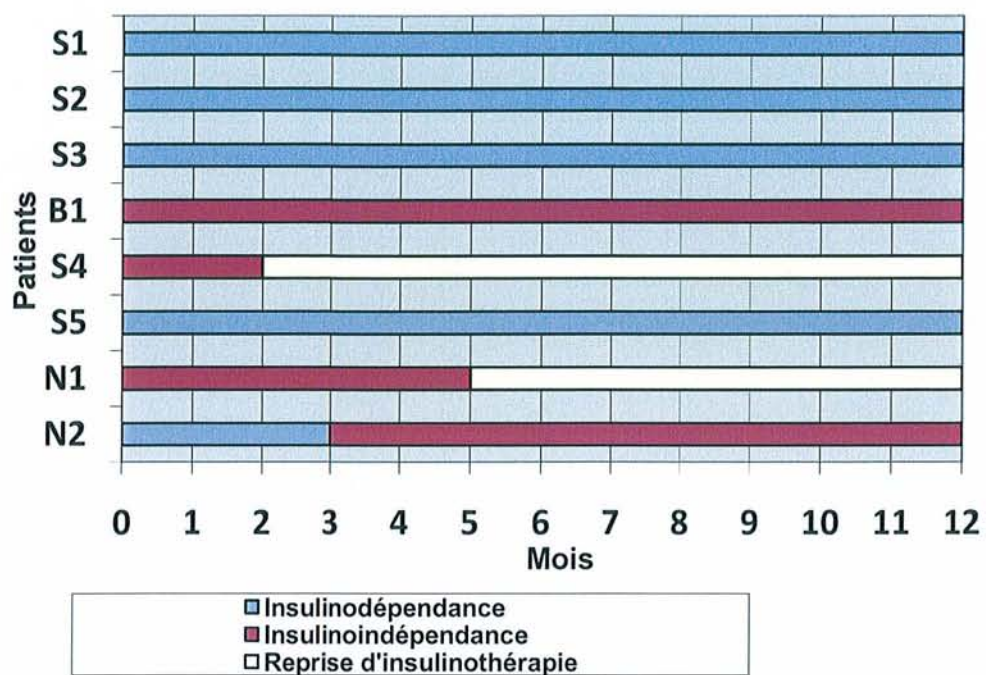


Figure 1 : taux d'insulinoindépendance du groupe G1

Le taux d'insulinoindépendance des patients G2 est de 37,5% à 6 mois et à 1 an (Figure 2). Cinquante pourcents ont présenté une insulinoindépendance au moins transitoire.

Les patients S11 et S12 ont stoppé leurs injections d'insuline exogène plusieurs mois après la greffe mais avaient très nettement diminué leurs doses d'insuline puisque le patient S11 n'injectait que 4 UI/jour et le patient S12 6 UI par semaine avec des hémoglobines glyquées en regard inférieures à 6%.

Les quatre patients n'ayant pas obtenu d'insulinoindépendance ont baissé leurs besoins insuliniques de façon importante de 37 à 90%.

Seul le patient S10 a présenté une perte fonctionnelle de son greffon dans les 6 mois qui ont suivi la greffe, avec un C peptide <0,5ng/ml, sans explication évidente.

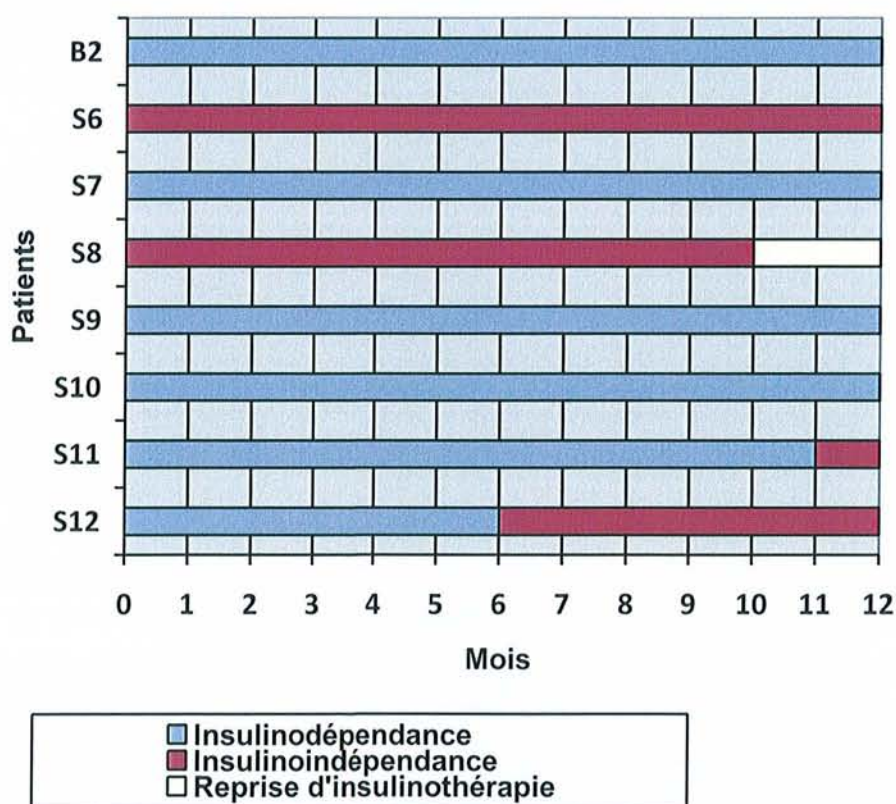


Figure 2 : taux d'insulinoindépendance du groupe G2

C-peptide

Les concentrations sériques en C-peptide étaient indétectables chez tous les patients avant la transplantation (inférieures à 0,2 ng/ml à jeun et après glucagon IV).

Dans le groupe G1, le C peptide moyen ($\pm$ écart-type) passe de $0,045 \pm 0,042$ ng/ml à l'inclusion à $2,2 \pm 1,82$ ng/ml 6 mois post-greffe et $0,66 \pm 0,49$ ng/ml 12 mois après la greffe (Figure 3). Cinq patients ont un C-peptide supérieur à 0,5 ng/ml à 6 et 12 mois. Les 3 autres patients ont présenté une perte fonctionnelle du greffon, détaillé plus loin. Le C-peptide est donc redevenu indosable.

Dans le groupe G2, le C-peptide basal moyen passe de $0,06 \pm 0,02$ ng/ml à l'inclusion à $1,28 \pm 0,73$ ng/ml 6 mois après la greffe et $1,27 \pm 0,56$ ng/ml 12 mois après la greffe avec une différence significative ($p=0,011$). Le C-peptide stimulé augmente également de $0,06 \pm 0,02$ ng/ml à l'inclusion à $1,65 \pm 0,05$ ng/ml à 6 mois post-greffe et $2,63 \pm 0,63$ ng/ml à 12 mois post-greffe. Sept patients ont un C-peptide supérieur à 0,5 ng/ml à 6 et 12 mois (Figure 4).

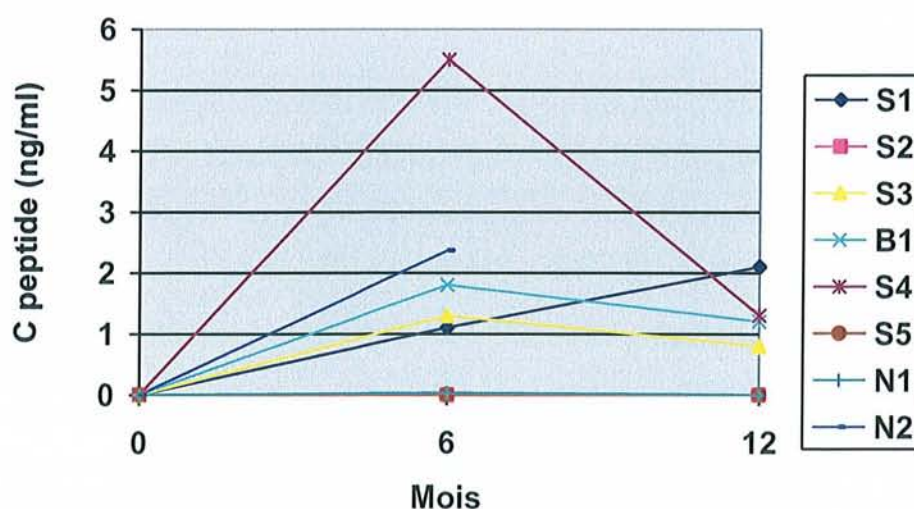


Figure 3 : mesure du C-peptide après la greffe (G1)

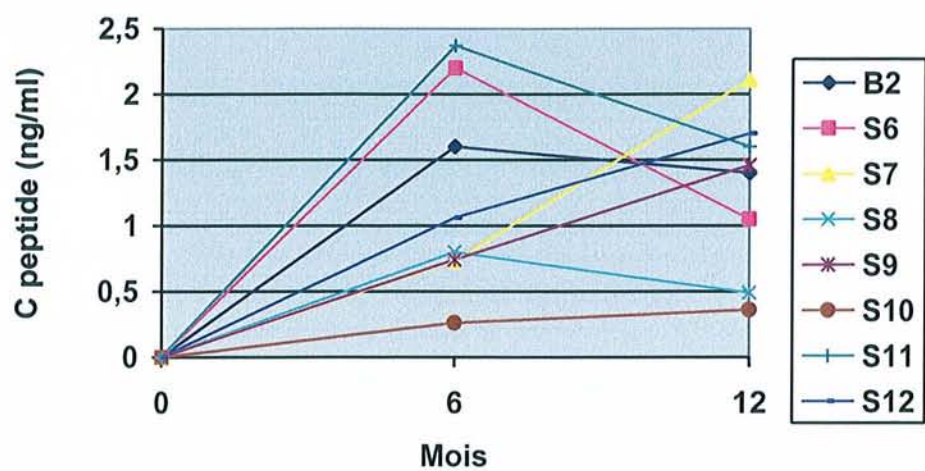


Figure 4 : mesure du C-peptide après la greffe (G2)

Besoins en insuline exogène

Dans le groupe G1, il existe une diminution nette des doses d'insuline exogène injectées quotidiennement par les patients (Figure 5). Le nombre moyen d'unités d'insuline (UI) réalisées par jour diminue de plus de 50%, passant de $44,8 \pm 17,9$ UI/jour à l'inclusion, à $19,6 \pm 5,7$ UI/jour 6 mois après la greffe et 25 ± 2 UI/jour, 12 mois après la greffe. Rappelons que les patients S2 et S5 ont présenté une perte fonctionnelle de leur greffon expliquant les besoins insuliniques exogènes importants.

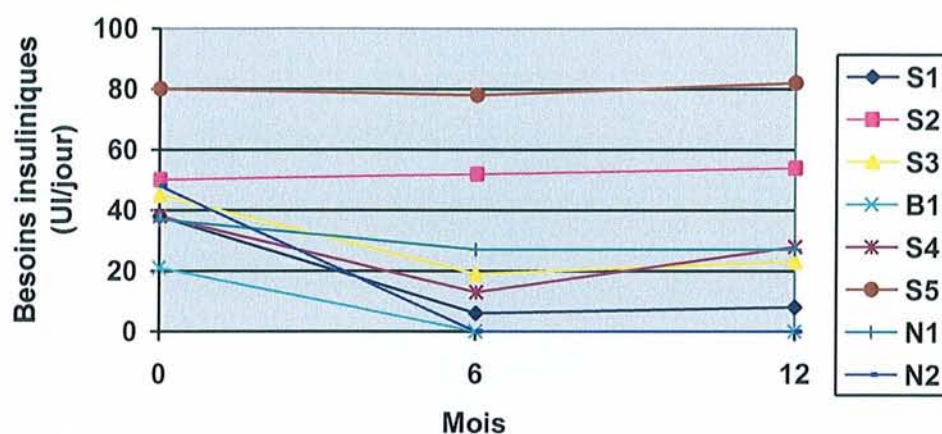


Figure 5: Besoins insuliniques quotidiens à l'inclusion et après la greffe (G1)

Dans le groupe G2, on retrouve cette tendance, qui est plus marquée. Les besoins insuliniques moyens quotidiens diminuent en effet de $31,6 \pm 10,4$ UI/jour à l'inclusion à $8,8 \pm 7,5$ UI/jour, 6 mois après la greffe et $21,2$ UI/jour, un an après la greffe.

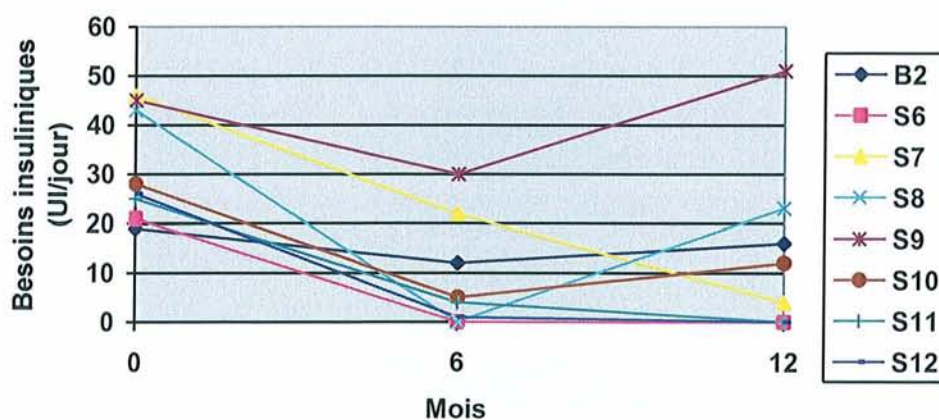


Figure 6: Besoins insuliniques quotidiens à l'inclusion et après la greffe (G2)

B-score

Le β -score proposé par Ryan est un système de score composite basé sur la glycémie veineuse à jeun, l'HbA1c, l'insulinoindépendance ou l'utilisation d'insuline et d'ADO et le niveau de C-peptide stimulé. Le système de calcul du score est présenté dans le tableau 8. Les valeurs normales donnent un score de 2, les valeurs intermédiaires un score de 1 et les valeurs nettement anormales un score de 0. Huit représente un score parfait et un score de 0 indique l'absence complète de fonction cellulaire β .

Composantes	Score = 2	Score = 1	Score = 0
Glycémie à jeun (g/l)	≤ 1	1 – 1,26	$\geq 1,26$
HbA1c (%)	$\leq 6,1$	6,1 – 7	≥ 7
Besoins insuliniques quotidiens (U/kg) ou utilisation d'ADO	–	0,01 – 0,24 et/ou ADO	$\geq 0,25$
C-peptide stimulé (ng/ml)	$\geq 1^*$	0,3 – 1	$\leq 0,3^{**}$

* Si le C-peptide basal à jeun est ≥ 1 ng/ml, le niveau de C-peptide stimulé est présumé ≥ 1 ng/ml.

** Si le C-peptide stimulé est $< 0,3$ ng/ml, un score total de 0 est systématiquement attribué

Tableau 8 : calcul du β -score. D'après *Ryan, Diabetes, Vol 28, Feb 2005*.

Les figures 7 et 8 représentent les β -scores des patients 6 et 12 mois après la greffe d'îlots. Par définition, les scores des patients S2, S5 et N1 sont nuls, compte tenu de la survenue d'un rejet avec comme conséquence un C peptide $< 0,3$ ng/ml. Tous les patients insulinoindépendants ont obtenu un β score ≥ 6 .

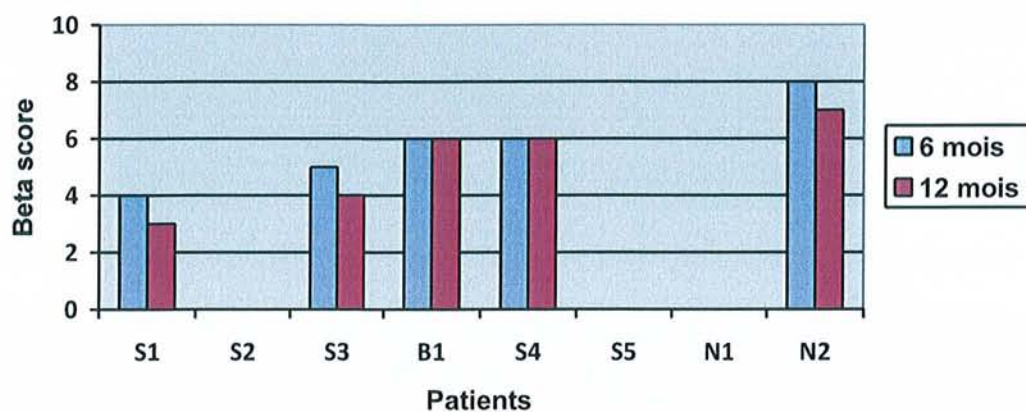


Figure 7: Evaluation du β -score dans les suites de la greffe (G1)

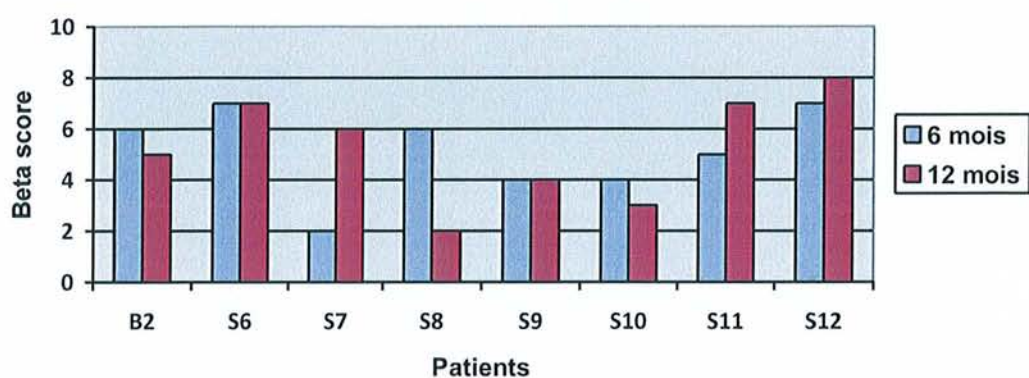


Figure 8: Evaluation du β -score dans les suites de la greffe (G2)

4.2.4 Evaluation du contrôle métabolique

HbA1c

Parallèlement à la fonctionnalité du greffon d'îlots, qu'il entraîne une insulinoindépendance totale ou partielle, l'équilibre glycémique est significativement amélioré (Figures 9 et 10).

Dans le groupe G1, l'HbA1c est améliorée de façon significative ($p=0,017$). En effet, l'HbA1c moyenne passe de $8,7 \pm 1,6$ % avant la transplantation à $6,4 \pm 0,84$ %, 6 mois après la greffe et $6,6 \pm 0,37$ %, 1 an après la greffe.

On retrouve des résultats semblables dans le groupe G2, avec une quasi-normalisation de l'HbA1c moyenne, passant de $8,2 \pm 1,13$ % avant la greffe à $6,2 \pm 1,2$ %, 6 mois après la greffe et $6,2 \pm 0,4$ %, un an après la greffe ($p=0,011$).

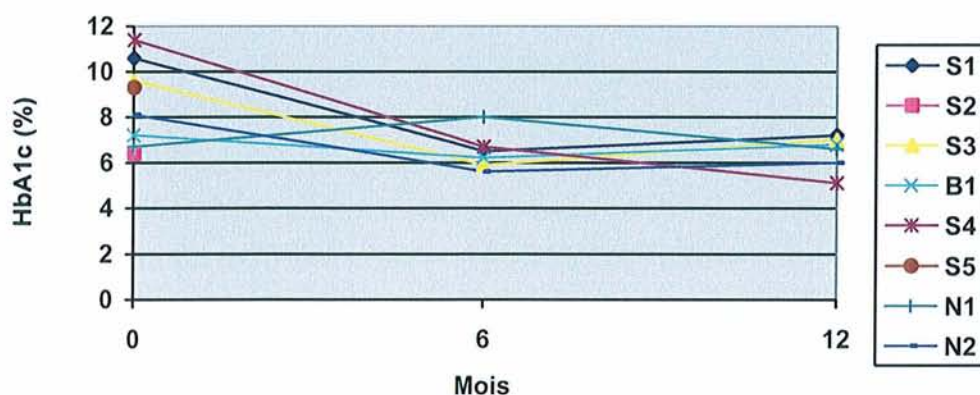


Figure 9 : Evolution de l'HbA1c entre l'inclusion et après la greffe (G1)

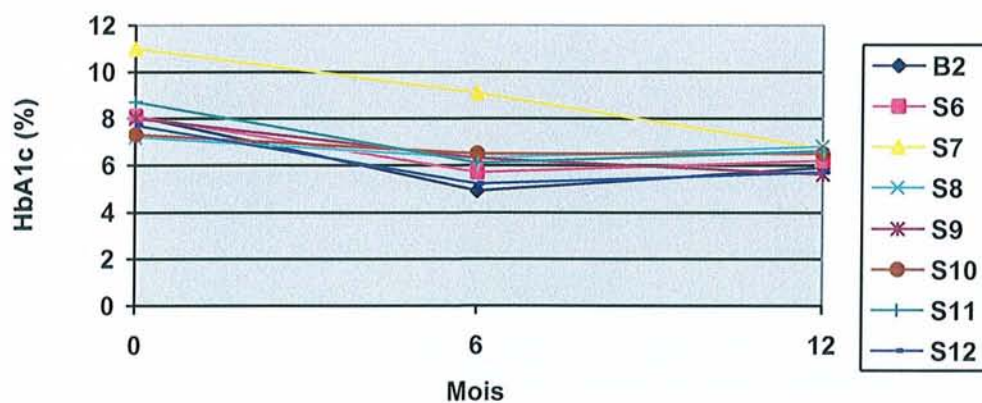


Figure 10 : Evolution de l'HbA1c entre l'inclusion et après la greffe (G2)

Hypoglycémies sévères

Suite à la transplantation d'îlots aucun patient n'a présenté d'épisodes d'hypoglycémie sévère (nécessitant le recours à une tierce personne). On peut remarquer une disparition totale des hypoglycémies chez les 3 patients G2 qui présentaient entre 2 et 15 épisodes d'hypoglycémies majeures par an.

Hypoglycémies mineures

Les hypoglycémies mineures sont également diminuées. Les patients du groupe G2, aux antécédents de diabète instable ont un taux d'hypoglycémies mineurs mensuel moyen passant de $12 \pm 9,9$ épisodes/mois à l'inclusion à $0,57 \pm 1,4$ épisodes/mois, 6 mois après la greffe et $1,37 \pm 2,17$ épisodes/mois, un an après la greffe. Il s'agit d'un seul patient qui a présenté 4 hypoglycémies mineures mensuelles, les 7 autres patients greffés n'ont présenté aucune hypoglycémie mineure. Les patients G1 ont un taux d'hypoglycémies mineures mensuel moyen passant de $19,1 \pm 7,6$ épisodes/mois à l'inclusion, à $0,2 \pm 0,4$ épisodes/mois, 6 mois après la greffe et 0,75 épisodes/mois, un an après la greffe.

Décompensation acido-cétosique

Un seul patient (N1) a présenté un épisode d'acidocétose par carence insulinaire, justifiant la reprise d'une insulinothérapie exogène.

4.2.5 Complications de la greffe

Il existe deux types de complications relatives à la greffe d'îlots, celles consécutives à la procédure et celles liées aux effets indésirables des traitements immunosuppresseurs au long cours.

Procédure

Dans le groupe G1, deux patients ont présenté une bonne tolérance de l'infusion d'îlots. Chez les 6 autres patients, diverses complications ont été décrites. Le patient S5 a présenté une hypoglycémie à 0,18 g/l lors de la première injection. La deuxième injection s'est compliquée d'une hémorragie au cours de la procédure intraportale, avec syndrome hémorragique et collapsus hypovolémique par saignement intrapéritonéal hépatique, ayant nécessité une embolisation hépatique per-artériographique. Une thrombose totale de la branche gauche de la veine porte a été décrite chez le patient S1. Un hématome intrapéritonéal est survenu dans les 4 heures suivant l'injection chez le patient N1 ayant nécessité la transfusion de 2 culots globulaires. Un hématome périhépatique, suivi de frissons et hyperthermie ont compliqué l'infusion d'îlots avec rejet aigu chez le patient S2.

Dans le groupe G2, un patient a présenté une hypoglycémie à 0,4 g/l prolongée à 45 minutes après la seconde injection (S8). Une élévation significative de la pression portale a été décrite chez le patient S10, associée à un ralentissement de flux à l'échodoppler au cours de la procédure. L'évolution a ensuite été favorable après l'injection intraportale d'héparine. Un épanchement intrapéritonéal périhépatique a été signalé chez le patient S12.

Traitement immunosuppresseur

Dans le groupe G1, deux patients ont présenté des effets indésirables liés à l'immunosuppression. Le premier (S4) a présenté des troubles digestifs sous Neoral associant nausées et vomissements entraînant une modification de l'immunosuppression et donc une sortie d'étude. Le second (S5) a également présenté des intolérances digestives associées à une ulcération gingivale sous RAD motivant son arrêt et son remplacement par Imurel, entraînant une chute du C-peptide et donc une perte fonctionnelle du greffon avec reprise d'une insulinothérapie sous cutanée exogène.

Dans le groupe G2, des troubles digestifs ont été décrits chez deux patients (B2), entraînant le remplacement de Rapamune par Imurel. Deux patients ont présenté des complications rénales avec syndrome néphrotique et protéinurie sous Sirolimus. Des atteintes hématologiques ont été signalées telles qu'une leuconeutropénie à 1000/mm³ une semaine après la greffe, ou une thrombopénie un mois après la greffe. Un patient a présenté une pneumopathie bilatérale à staphylocoque 4 mois après la greffe. Les complications ophtalmologiques du patient S6 ont été publiées en 2006 (102), une névrite optique sous Tacrolimus a en effet été décrite, avec une acuité visuelle passant de 8/10 avant la greffe à 2/10 après instauration du traitement immunosuppresseur.

5. Discussion

Les données concernant la qualité de vie des 16 patients de cette étude comportent 19% de données manquantes, du fait du non remplissage des questionnaires par 2 patients et par remplissage incomplet de certains questionnaires par les autres patients. Dans la publication de 2009 concernant l'étude de la qualité de vie du groupe GRAGIL (105), ces données manquantes n'étaient que de 4,7%. Compte tenu du faible effectif initial de notre série de 16 patients, les résultats sont donc à interpréter avec prudence. Néanmoins quelques tendances peuvent être perçues. Le score physique du SF36 initial moyen à l'inclusion des patients G1 est plus faible que celui des patients G2, expliqué par les complications dégénératives diabétiques plus évoluées chez ces patients. Les patients G2 sont porteurs initialement d'une instabilité glycémique entraînant de lourdes conséquences psychosociales, mais leur intégrité physique est moins altérée. De façon générale, tous protocoles confondus, il semble exister une tendance à l'amélioration ou le maintien du score psychique du SF36 chez les patients présentant un greffon fonctionnel avec une stabilité glycémique, en l'absence de survenue de toute hypoglycémie sévère, en améliorant leur HbA1c. Cependant le concept d'insulinoindépendance ne semble pas être un facteur entrant en compte, mais bien la stabilité glycémique ce qui rejoint les résultats des précédentes études sur le sujet (94,105). La satisfaction du traitement évaluée par le DQOL est également au moins égale voire légèrement améliorée pour la majorité des patients qui a un greffon fonctionnel avec un C peptide positif permettant une sécrétion endogène au moins partielle d'insuline. De la même manière, chez ces patients, il existe un impact du diabète au quotidien moins important, associé à la même voire une moindre inquiétude vis-à-vis du diabète, ce qui est également retrouvé dans certains travaux (93,105). Comparativement aux résultats du groupe GRAGIL étudiant la qualité de vie de 10 patients greffés d'îlots seuls et 10 patients greffés d'îlots après une greffe rénale (105), les données de notre série sont un peu différentes. Il ressortait de cette publication une amélioration significative de la qualité de vie après greffe d'îlots des patients aux antécédents de diabète instable (GRAGIL 2), comparativement aux patients ayant bénéficié d'une greffe d'îlots après greffe rénale (GRAGIL 1) qui n'ont pas amélioré leurs scores de qualité de vie après ce traitement. Ces résultats représentent donc des arguments en faveur de l'impact bénéfique de cette technique chez les patients ayant une altération

sévère de la qualité de vie consécutive à une grande instabilité glycémique. Les résultats de notre série ne tendent pas aux mêmes conclusions pour plusieurs raisons : les données manquantes des questionnaires, le faible effectif et les résultats métaboliques différents. En effet, notre série rapporte un taux d'insulinoindépendance plus bas, 37% à 6 mois pour le G2 contre 80% dans la série publiée, par exemple. De plus, le bêta score de notre série est également plus bas à 3,6/8 à 6 mois pour le G1 contre 5/8. Quatre patients de notre série ont perdu la fonctionnalité de leur greffon.

Dans notre série, la reprise d'une insulinothérapie exogène par 3 patients apporte des résultats hétérogènes sur la qualité de vie. Un patient (S8) rapportait une meilleure satisfaction de son traitement lors de la reprise de l'insulinothérapie sous cutanée par rapport à l'insulinoindépendance. Un autre patient rapportait une satisfaction de son traitement similaire lors de l'insulinoindépendance ou lors de la reprise de l'insuline injectée. De façon individuelle, il peut exister en effet une certaine attente du moment de la reprise de l'insulinothérapie qui, lorsqu'elle survient, diminue l'anxiété chez ces patients ayant été traité par de l'insuline pendant de nombreuses années. Les données de la littérature vont au contraire vers une diminution des scores du DQOL après la reprise de l'insulinothérapie (94).

Les patients ayant présenté une perte de fonctionnalité de leur greffon, avec C peptide nul, ont globalement des scores DQOL plus bas, ce qui expliquerait en partie, associé aux données manquantes, les résultats des scores moyens plus bas 6 et 12 mois après la greffe.

La tendance actuelle des patients porteurs d'un greffon fonctionnel de notre série, et en accord avec la littérature, est donc à une amélioration des scores de qualité de vie, plus particulièrement sur le score psychique de l'échelle SF36. L'auto-questionnaire DQOL est un bon outil complémentaire mais est mal adapté pour mesurer le retentissement socioprofessionnel de la maladie, les questions posées ne reflétant souvent pas les préoccupations des patients. Une autre échelle pourrait alors être utilisée comme l'échelle ADDQOL, par exemple. Cet outil est en effet plus adapté aux priorités de la personne et ses préférences que le DQOL, si un item n'est pas applicable au patient donné, il n'est pas inclus dans le score final.

Le point important qui semble ressortir est l'amélioration de certains paramètres de la qualité de vie consécutive à la stabilité glycémique engendrée par la greffe. Ainsi peut-être que les auto-questionnaires utilisés ici ne mesurent pas de façon suffisamment précise les conséquences psychologiques de la disparition des hypoglycémies. Certains centres utilisent d'autres échelles mesurant spécifiquement la peur liée aux hypoglycémies, telles que le Hypoglycemia Fear Survey (95,96).

L'un des premiers objectifs du traitement du diabète est d'approcher une normoglycémie et une stabilité glycémique afin de prévenir ou retarder l'apparition des complications dégénératives spécifiques et potentiellement délétères (DCCT). En ce sens, l'équilibre métabolique des patients suivis dans cette étude a été significativement amélioré, puisque l'HbA1c mesurée 6 mois et 1 an après la greffe est inférieure à 6,5% dans les 2 groupes, alors qu'elle avoisinait 8,2 à 8,7% avant la greffe. Ces résultats sont comparables aux données de la littérature, concernant les patients greffés d'îlots seuls ou greffés d'îlots après greffe rénale (42,93). Un an après la greffe, 87,5% des patients greffés d'îlots seuls (G2) ont un greffon fonctionnel avec un C peptide > 0,5 ng/ml, ce qui est pratiquement semblable aux données de l'ITN (85% de C peptide positif à un an), un seul patient (S10) a présenté une perte fonctionnelle de son greffon, sans étiologie évidente. Dans le groupe des patients porteurs d'une greffe rénale ayant bénéficié d'une greffe d'îlots (G1), ces résultats chutent à 62,5% de greffons fonctionnels à un an avec un C peptide positif. Un patient (S2) a présenté un rejet aigu lors de l'infusion des îlots, un autre patient (S5) a présenté une perte fonctionnelle du greffon à 2 mois de la greffe consécutive à une modification du traitement immunosuppresseur pour intolérance digestive, et le dernier patient (N1) a présenté une perte de fonctionnalité de son greffon à 5 mois de la greffe avec récurrence de l'auto-immunité.

Le protocole d'immunosuppression semble jouer un rôle dans l'efficacité du greffon. Les 3 patients G1 soumis au protocole GRAGIL 1A, sous corticothérapie, n'ont pas obtenu d'insulinoindépendance. Les patients ayant bénéficié du protocole GRAGIL 1B, sans corticothérapie ont obtenu 66,6% d'insulinoindépendance, au moins transitoire, le seul patient ayant conservé ses injections d'insuline est celui qui a présenté un rejet consécutif à la modification de son traitement immunosuppresseur. Les 2 patients ayant bénéficié du protocole d'Edmonton, basé sur l'absence d'utilisation de corticoïdes et une

dose faible d'anticalcineurines moins toxiques pour la cellule β , appliqué aux patients greffés rénaux, ont obtenu une insulinoindépendance au moins transitoire de 100%. Il s'agissait du protocole GRAGIL 1C. Ces résultats tendent à correspondre aux données de la littérature qui ont confirmé l'impact positif du protocole d'Edmonton, appliqué aux patients greffés rénaux, sur l'efficacité de la greffe d'îlots (48,93). Néanmoins le faible effectif de cette série ne permet pas d'affirmer cette tendance de façon significative. Dans le groupe G2, les patients présentant un diabète instable avec une fonction rénale normale ont tous bénéficié du protocole d'immunosuppression d'Edmonton. La moitié d'entre eux a obtenu une insulinoindépendance, au moins transitoire. Le taux d'insulinoindépendance à un an est de 37,5% à un an, ce qui est inférieur aux résultats de l'ITN qui étaient de 55%, ceci étant expliqué en partie par le petit effectif de cette série qui n'est pas représentatif. Deux patients n'ayant pas obtenu d'insulinoindépendance, injectaient moins de 6 unités quotidiennes d'insuline sous-cutanée.

Une diminution des besoins insuliques chez les patients non insulinoindépendants a été constatée dans les 2 groupes, correspondant environ au tiers des besoins antérieurs dans la population G2, ce qui est superposable aux données de la littérature. Dans les 2 groupes, aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'est survenu dans les suites de la greffe. Les résultats métaboliques des 16 patients sont donc en faveur d'une amélioration du contrôle métabolique comme en atteste la valeur de l'HbA1c, associée à une nette diminution des doses d'insuline exogène injectées quotidiennement, en l'absence de toute hypoglycémie sévère survenue dans les suites de la greffe. L'insulinoindépendance n'est donc plus le seul objectif fixé comme critère d'efficacité de la greffe, mais bien une meilleure stabilité glycémique. Aucun des 8 patients G2 aux lourds antécédents de diabète instable n'a présenté de nouvel épisode d'hypoglycémie sévère. Le seul épisode de décompensation cétoacidotique relevé concernait un patient ayant perdu la fonctionnalité de son greffon, parallèlement à une récurrence de l'auto-immunité.

Le second objectif d'un bon équilibre glycémique qui est de prévenir ou retarder les complications dégénératives du diabète n'a pas été étudié ici compte tenu du peu de recul post greffe. Les données de la littérature sont actuellement contradictoires sur ce sujet, certains auteurs ont démontré l'effet néfaste des traitements immunosuppresseurs néphrotoxiques (70), alors que d'autres auteurs ont démontré une protection du greffon

rénal (84). Concernant la rétinopathie, une étude récente a démontré des effets favorables de la greffe d'îlots sur la survenue de nouvelles complications rétinopathiques (104). Les effets de la greffe d'îlots sur les complications du diabète doivent donc être étudiés au sein de plus grandes cohortes et sur un plus long terme.

Des études complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer la qualité de vie des patients greffés d'îlots sur le long terme. En effet, la greffe d'îlots est une technique récente et réservée à une petite population de patients sélectionnés. On dispose de moins de données par rapport à la greffe de pancréas entier qui reste la technique de référence en cas d'insuffisance rénale terminale avec indication de greffe rénale. La greffe d'îlots est proposée en cas de contre-indication, échec ou refus de greffe de pancréas total chez le patient en attente ou porteur d'un greffon rénal fonctionnel. Les résultats ne sont pas équivalents à la greffe pancréatique qui apporte une insulinoindépendance prolongée sur le long terme. Néanmoins, cette insulinoindépendance n'est plus exclusivement le but recherché dans le domaine de la greffe d'îlots, mais une stabilité glycémique induite par une fonctionnalité du greffon, même partielle. De plus, l'allogreffe d'îlots entraîne une morbidité moins lourde que la greffe pancréatique. Cependant l'infusion d'îlots se heurte à certaines limites telles que la masse d'îlots insuffisante, nécessitant 2 voire 3 donneurs, mais également les nombreux effets indésirables des traitements immunosuppresseurs. De nombreux travaux s'intéressent au renforcement de la masse d'îlots et à la qualité des cellules β , notamment à partir d'un seul donneur de pancréas, ainsi qu'à l'amélioration de la survie et de la fonction des cellules transplantées en utilisant des approches plus sûres et plus efficaces, cytoprotectives et immunomodulatrices. Le blocage du TNF α et l'utilisation d'analogues du GLP1 pourraient renforcer la fonction β cellulaire. Le problème actuel des immunosuppresseurs concerne la toxicité β cellulaire. L'utilisation d'agents, tels que les anti-CD52, CD3 ou CD20 apportent des résultats prometteurs sur l'amélioration de la fonctionnalité de la greffe.

6. Conclusion

Dans notre série, 87,5% des patients greffés d'îlots seuls du GRAGIL 2 et 62,5% des patients greffés d'îlots après une greffe rénale du GRAGIL 1 ont un greffon fonctionnel un an après la transplantation. Chez cette population de patients, l'équilibre métabolique s'est considérablement amélioré, approchant la normoglycémie. Aucun des seize patients n'a présenté d'hypoglycémie sévère. Parallèlement à cette stabilisation glycémique et de façon individuelle, les scores de qualité de vie mesurés par les échelles SF36 et DQOL ont tendance à l'amélioration. Ces données sont toutefois à interpréter avec prudence, compte tenu du faible effectif de la série et du nombre important de données manquantes.

Dans le domaine de la transplantation pancréatique chez le patient diabétique porteur d'une greffe rénale, la greffe de pancréas entier reste la première indication. La greffe d'îlots de Langerhans ne peut se concevoir qu'en cas de contre-indication ou échec de la greffe de pancréas vascularisée. Les deux techniques apportent une stabilité glycémique, un contrôle métabolique, en l'absence d'hypoglycémies sévères que n'obtient pas l'insulinothérapie en multi-injections. L'allogreffe d'îlots apporte l'avantage d'être une technique moins invasive que la greffe de pancréas entier qui nécessite une intervention chirurgicale lourde avec une morbidité plus importante.

Dans certains cas précis d'instabilité glycémique extrême, chez des patients présentant de nombreuses excursions glycémiques, notamment d'hypoglycémies sévères ou d'acidocétoses à répétition, associées à une progression des complications dégénératives et mise en jeu du pronostic vital, la restauration d'une sécrétion endogène d'insuline peut donc être une alternative thérapeutique intéressante. En effet, lorsque l'indication est établie, la sécrétion d'insuline, même partielle permet un contrôle étroit et permanent de la glycémie, permettant d'atteindre les objectifs du DCCT. Le but actuel de la greffe d'îlots n'est donc pas l'obtention d'une insulinoindépendance à tout prix, bien que souhaitable, mais le contrôle glycémique stable, normalisé, associé à l'amélioration de la qualité de vie et la prévention ou l'arrêt de progression des complications dégénératives du DT1.

La technique de la greffe d'îlots ne s'adresse qu'à un faible nombre de patients et s'inscrit dans le cadre de la recherche clinique. Malgré sa lourdeur organisationnelle et son coût, elle peut être option thérapeutique intéressante. Le rapport Bénéfice/Risque doit être étudié pour chaque patient individuellement car les effets secondaires de la procédure et des traitements immunosuppresseurs ne sont pas négligeables.

Les critères d'inclusion stricts, la surveillance rapprochée et la prise en charge rapide des complications peuvent maximiser les bénéfices de la greffe en minimisant les effets indésirables.

7. Bibliographie

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2009 (Position Statement). Diabetes Care 2009; 32 : S13-S61
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J of Med 1993; 329: 977-986
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications trial. Diabetes 1997; 46:271-286
4. Physiologie. Abrégés Masson, Ed Masson. 2ème édition, p272-273
5. Morrisson H. Contributions to the microscopic anatomy of the pancreas by Paul Langerhans. Bull Inst Hist Med 1937; 5:259-297
6. Brunicardi FC, Stagner J, Bonner-Weir S *et al.* Microcirculation of the islets of Langerhans. Diabetes, 1996; 45:385-392
7. Brissova M, Powers AC. Revascularization of transplanted islets: can it be improved? Diabetes 2008 Sep; 57(9):2269-71
8. Lammert E, Gu G, McLaughlin M, *et al.* Role of VEGF-A in vascularization of pancreatic islets. Curr Biol 2003 13:1070-1074.
9. Gilon P, Henquin JC. Mechanisms and physiological significance of the cholinergic control of pancreatic β -cell function. Endocr Rev 2001; 22:565-604
10. Traité de Diabétologie, 2e édition, coordonné par A Grimaldi. Ed Flammarion. p46,47.
11. Hoorens A, Van De Castele M, Kloppel G *et al.* Glucose promotes survival of rat pancreatic β cells by activating synthesis of proteins which suppress a constitutive apoptotic program. J Clin Invest 1996; 98: 1568-1574
12. Swenne I. Pancreatic β -cell growth and diabetes mellitus. Diabetologia, 1992; 35:193-201
13. Bonner-Weir S. Life and death of the pancreatic β -cells. Trends Endocrinol Metab, 2000;11:375-378

14. Palmer JP *et al.* C peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve beta-cell function: report of an ADA workshop, 21-22 October 2001. *Diabetes* 2004; 53:260-264
15. Wahren J., Johansson BL, Wallberg-Henriksson. Does C-peptide have a physiological role? *Diabetologia* 1994; 37 suppl 2:99-107
16. Cotter MA, Ekberg K, Wahren J *et al.* Effects of proinsulin c-peptide in experimental diabetic neuropathy. Vascular actions and modulation by nitric oxide synthase inhibition. *Diabetes* 2003; 52: 1812-1817
17. Johansson BL, Borg K, Fernqvist-Forbes E *et al.* Beneficial effects of c-peptide on incipient nephropathy and neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17:181-189
18. Palmer JP. C-peptide in the natural history of type 1 diabetes. *Diabetes/Metabolism research and reviews* 2009; 25:325-328
19. The DCCT Research Group. Effects of age, duration and treatment of insulin-dependent diabetes mellitus on residual beta-cell function: observations during eligibility testing for the Diabetes control and Complications trial (DCCT). *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:30-36
20. Sosenko JM, Palmer JP, Rafkin-Mervis L *et al.* Glucose and c-peptide changes in the perionset period of type 1 diabetes in the diabetes prevention trial-type 1. *Diabetes care* 2008; 31:2188-2192
21. The DCCT Research Group. Effects of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128(7): 517-523
22. Hansen A, Johansson BL, Wahren J *et al.* C-peptide exerts beneficial effects on myocardial blood flow and function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51:3077-3082
23. Hedon E. Sur la consommation du sucre chez le chien après l'extirpation du pancréas. *Arch Physiol Norm Pathol* 1893 ;5 :154-163
24. Lillehei RC, Simmons RL, Najarian JS, Weil R *et al.* Pancreatico-duodenal allotransplantation : experimental and clinical experience. *Ann Surg* 1970 ;172 :405-36.
25. Dubernard JM, Traeger J, Neyra P *et al.* A new method of preparation of segmental pancreatic grafts for transplantation : trials in dogs and in man. *Surgery* 1978;84:633-9

26. www.iptr.umn.edu
27. Farney AC, Cho E, Schweitzer EJ, *et al.* Simultaneous cadaver pancreas living-donor kidney transplantation: a new approach for the type 1 diabetic uremic patient. *Ann Surg* 2000;232:696-03
28. Gruessner RW, Sutherland DE, Drangstveit MB *et al.* Simultaneous kidney and segmental pancreas transplants from living related donors- the first two successful cases. *Transplantation* 1996;61:1265-68
29. <http://www.agence-biomedecine.fr>
30. Withe SA, Shaw JA, Sutherland DER. Pancreas transplantation. *Lancet* 2009 ;373 :1808-17
31. Gruessner AC, Sutherland DE, Dunn DL *et al.* Pancreas after kidney transplants in posturemic patients with type 1 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2490-99
32. Karam G, Maillet F, Rigaud J *et al.* Transplantation pancréatique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Techniques chirurgicales-Appareil digestif, 40-899,2008
33. Martin X, Petruzzo P, Dawahra M *et al.* Effects of portal versus systemic venous drainage in kidney-pancreas recipients. *Transpl Int* 2000;13:64-68
34. Paineau J, Cantarovich d, Couderc JP *et al.* . Expérience chirurgicale lors de 50 transplantations de pancréas segmentaire injecté de Néoprène* : Technique et complications post-opératoires. *J Chir (Paris)* 1991 ;128 :275-80
35. Boggi U, Vistoli F, Signori S *et al.* A technique for retroperitoneal pancreas transplantation with portal-enteric drainage. *Transplantation* 2005;79:1137-42
36. Barrou B, Bitker MO, Grimaldi A *et al.* Transplantation pancréatique : indications, résultats et perspectives. EMC 10-366-M-20 (2004)
37. Sutherland DE, Goetz FC, Sibley RK. Recurrence of disease in pancreas transplants. *Diabetes* 1989 ;38 suppl 1 :85-87
38. Thivolet C, Abou-Amara S, Martin X *et al.* Serological markers of recurrent beta cell destruction in diabetic patients undergoing pancreatic transplantation. *Transplantation* 2000;69:99-103

39. Cantarovitch D, Vistoli F. Minimization protocols in pancreas transplantation. *Transpl Int* 2009 ; 22 :61-68
40. Brendel M, Hering B, Schulz A, Bretzel R. International Islet Transplant Registry report. Giessen, Germany : University of Giessen, 1999 :1-20
41. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*. 2000 Jul 27;343(4):230-8
42. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ *et al*. International trial of the Edmonton protocol for the islet transplantation. *New England Journal of Medicine* 2006; 355 (13): 1318-1330
43. Alejandro R, Barton FB, Hering BJ, Wease S; Collaborative Islet Transplant Registry Investigators. 2008 Update from the Collaborative Islet Transplant Registry. *Transplantation*. 2008 Dec 27;86(12):1783-1788
44. Lehmann R, Spinas GA, Moritz W, Weber M. Has time come for new goals in human islet transplantation? *Am J Transplant*. 2008 Jun;8(6):1096
45. Robertson RP, Lanz KJ, Sutherland DE *et al*. Prevention of diabetes for up to 13 years by autoislet transplantation after pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Diabetes* 2001; 50:47-50
46. Gruessner RW, Sutherland DE, Kandaswamy R *et al*. Over 500 solitary pancreas transplants in non uremic patients with brittle diabetes mellitus. *Transplantation* 2008; 85:42-47
47. Lehmann R, Weber M, Berthold P *et al*. Successful simultaneous islet-kidney transplantation using a steroid-free immunosuppression: two-year follow-up. *Am J transplant* 2004;4:1117-1123
48. Toso C, Baertschiger R, Morel P *et al*. Sequential kidney/islet transplantation : efficacy and safety assessment of a steroid-free immunosuppression protocol. *Am J transplant* 2006;6:1049-1058
49. Ricordi C, Lacy PE, Finke EH *et al*. Automated method for isolation of human pancreatic islets. *Diabetes* 1988 ;37 :413-420
50. Bucher P, Mathe Z, Morel P *et al*. Assessment of a novel two-component enzyme preparation for human islet isolation and transplantation. *Transplantation* 2005 ;79 :91-97

51. Ricordi C *et al.* Islet isolation assessment in man and large animals. *Act Diabetol Lat* 1990, 27:185-195
52. Shapiro AM *et al.* Portal vein thrombosis after transplantation of partially purified pancreatic islets in a combined human liver/islet allograft. *Transplantation* 1995; 59:1060-1063
53. American Diabetes Association. Pancreas and islet transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006 ;29 :935
54. Kempf MC, Andres A, Morel P, *et al*; GRAGIL group. Logistics and transplant coordination activity in the GRAGIL Swiss-French multicenter network of islet transplantation. *Transplantation*. 2005 May 15;79(9):1200-5.
55. Benhamou PY, Oberholzer J, Toso C, *et al* GRAGIL consortium. Human islet transplantation network for the treatment of Type I diabetes: first data from the Swiss-French GRAGIL consortium (1999-2000). *Groupe de Recherche Rhin Rhône Alpes Genève pour la transplantation d'Ilots de Langerhans. Diabetologia*. 2001 Jul;44(7):859-64
56. Lundgren T, Korsgren O, Foss A *et al.* The Nordic Network for clinical islet transplantation-islet after kidney (IAK): Results and experiences from the first 44 transplantations. *Transplantation* 2004; 78 (suppl 2): 178
57. Ryan EA, Paty BW, Senior PA *et al.* β score: an assessment of β -cell function after islet transplantation. *Diabetes Care* 2005; 28:343-347
58. Rickels MR, Naji A, Teff KL *et al.* Acute insulin responses to glucose and arginine as predictors of beta-cell secretory capacity in human islet transplantation. *Transplantation* 2007; 84:1357-1360
59. Baidal D, Faradji RN, Messinger S *et al.* Early metabolic markers of islet allograft dysfunction. *Transplantation* 2009;87:689-697
60. Vantyghem MC, Kerr-Conte J, Arnalsteen L *et al.* Primary graft function, metabolic control, and graft survival after islet transplantation. *Diabetes Care* 2009;32:1473-1478
61. Cardani R, Pileggi A, Ricordi C *et al.* Allosensitization of islet allograft recipients. *Transplantation* 2007; 84: 1413-1427
62. Campbell PM, Senior PA, Salam A *et al.* High risk of sensitization after failed islet transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:2311-2317

63. Bosi E, Braghi S, Maffi P *et al.* Autoantibody response to islet transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001; 50:2464-2471
64. Huurman VA, Hilbrands R, Pinkse GG *et al.* Cellular islet autoimmunity associates with clinical outcome of islet cell transplantation. *PLoS ONE* 2008;3:e2435
65. Froud T, Faradji RN, Pileggi A *et al.* The use of exenatide in islet transplant recipients with chronic allograft dysfunction: safety, efficacy and metabolic effects. *Transplantation* 2008;86:36-45
66. Faradji RN, Tharavani T, Messinger S *et al.* Long-term insulin independence and improvement in insulin secretion after supplemental islet infusion under exenatide and etanercept. *Transplantation* 2008;86:1658-1665
67. Ricordi C. Islet transplantation: a brave new world. *Diabetes* 2003;52:1595-1603
68. Pileggi A, Cobianchi L, Inverardi L *et al.* Overcoming the challenges now limiting islet transplantation : a sequential, integrated approach. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1079:383-398
69. Hafiz MM, Faradji RN, Froud T *et al.* Immunosuppression and procedure-related complications in 26 patients with type 1 diabetes mellitus receiving allogenic islet cell transplantation. *Transplantation* 2005; 80:1718-1728
70. Senior PA, Zeman M, Paty BW *et al.* Changes in renal function after clinical islet transplantation: four-year observational study. *Am J Transplant* 2007;7:91-98
71. Maffi P, Bertuzzi F, De Taddeo F *et al.* Kidney function after islet transplant alone in type 1 diabetes : impact of immunosuppressive therapy on progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2007; 30:1150-1155
72. Cure P, Pileggi A, Froud T *et al.* Improved metabolic control and quality of life in seven patients with type 1 diabetes following islet after kidney transplantation. *Transplantation* 2008; 85:801-812
73. Warnock GL, Thompson DM, Meloche RM *et al.* A multi-year analysis of islet transplantation compared with intensive medical therapy on progression of complications in type 1 diabetes. *Transplantation* 2008; 86:1762-1766
74. Hyder A, Laue C, Schrezenmeir J. Effect of the immunosuppressive regime of Edmonton protocol on the long-term in vitro insulin secretion from islets of two different species and age categories. *Toxicol In Vitro* 2005;19:541-546

75. Nanji SA, Shapiro AM. Islet transplantation in patients with diabetes mellitus: choice of immunosuppression. *BioDrugs* 2004;18:315-32
76. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA *et al.* The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 2001;71:82-90
77. Gerber PA, Pavlicek V, Demartines N, *et al.* Simultaneous islet-kidney vs pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes mellitus : a 5 year single centre follow-up. *Diabetologia*. 2008 Jan;51(1):110-9
78. Kessler L, Passemard R, Oberholzer J, *et al* GRAGIL Group. 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
79. Bilous RW, Mauer SM, Sutherland DE, *et al.* The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1989;321:80-85
80. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, *et al.* Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998;339:69-75
81. Israni AK, Feldman HI, Propert KJ *et al.* Impact of simultaneous kidney-pancreas transplant and timing of transplant on kidney allograft survival. *Am j Transplant* 2005 ;5 :374-382
82. Kleinclauss F, Fauda M, Sutherland De, *et al.* Pancreas after living donor kidney transplants in diabetic patients: impact on long-term kidney graft function. *Clin transplant*, 2009 Jun 2
83. Scalea JR, Butler CC, Munivenkatappa RB *et al.* Pancreas transplant alone as an independent risk factor for the development of renal failure: a retrospective study. *Transplantation* 2008;86:1789-94
84. Fiorina *et al.* Natural history of kidney graft survival hypertrophy and vascular function in end stage renal disease type 1 diabetic kidney-transplanted patients : beneficial impact of pancreas and successful islet cotransplantation. *Diabetes Care* 2005; 28(6):1303-10
85. Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DE *et al.* Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1988;318:208-214
86. Giannanelli Pancreas transplant alone has beneficial effects on retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2006;49:2977-2982

87. Del Carro U, Fiorina P, Amadio S *et al*. Evaluation of polyneuropathy markers in type 1 diabetic kidney transplant patients and effects of islet transplantation: neurophysiological and skin biopsy longitudinal analysis. *Diabetes Care* 2007;30:3063-3069
88. Luzi L, Perseghin G, Brendel MD *et al*, Metabolic effects of restoring partial beta-cell function after islet allotransplantation in type 1 diabetic patients. *Diabetes*, 2001 ;50 :277-282
89. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL *et al*. Lessons learned from more than 1000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 2001;233:463-501
90. Gross CR, Limwattananon C, Matthees BJ. Quality of life after pancreas transplantation : a review. *Clin Transplant* 1998 ;12 :351-61
91. Adang EM, Engel GL, Van Hoof JP. Comparison before and after transplantation of pancreas-kidney and pancreas-kidney with loss of pancreas- a prospective controlled quality of life study. *Transplantation* 1996;62:754-758
92. Tharavanij T, Betancourt A, Messinger S, Cure P *et al*. Improved long-term health-related quality of life after islet transplantation. *Transplantation*. 2008 Nov 15;86(9):1161-7
93. Cure P, Pileggi A, Froud T, Messinger S, Faradji RN, Baidal DA, Cardani R, Curry A, Poggioli R, Pugliese A, Betancourt A, Esquenazi V, Ciancio G, Selvaggi G, Burke GW 3rd, Ricordi C, Alejandro R. Improved metabolic control and quality of life in seven patients with type 1 diabetes following islet after kidney transplantation. *Transplantation*. 2008 Mar 27;85(6):801-12
94. Poggioli R, Faradji RN, Ponte G, Betancourt A, Messinger S, Baidal DA, Froud T, Ricordi C, Alejandro R. Quality of life after islet transplantation. *Am J Transplant*. 2006 Feb;6(2):371-378
95. Barshes NR, Vanatta JM, Mote A, Lee TC, Schock AP, Balkrishnan R, Brunicardi FC, Goss JA. Health-related quality of life after pancreatic islet transplantation: a longitudinal study. *Transplantation*. 2005 Jun 27;79(12):1727-3
96. Toso C, Shapiro AM, Bowker S, Dinyari P, Paty B, Ryan EA, Senior P, Johnson JA. Quality of life after islet transplant: impact of the number of islet infusions and metabolic outcome. *Transplantation*. 2007 Sep 15;84(5):664-6
97. Debaty I, Baudrant M, Benhamou PY *et al*. Evaluation de la qualité de vie en éducation thérapeutique du patient diabétique: intérêts et limites des échelles de mesure standardisées. *Médecine des maladies Métaboliques*, 2008, vol2, N3 :p291-293

98. Garrat AM, Schmidt L, Fitzpatrick R. Patient-assessed health outcome measures for diabetes: a structured review. *Diabet Med* 2002;19:1-11
99. Speight J, Reaney MD, Barnard D. Not all roads lead to Rome- a review of quality of life measurement in adults with diabetes. *Diabetic Medicine* 2009; 26:315-327
100. Renard E, Vague V, Hanaire H *et al.* EVADIAC. Validation psychométrique d'une version française du questionnaire d'évaluation de la qualité de vie du diabétique élaboré par le DCCT research group (DQOL). *Diabetes Metab* 1999 ;25(suppl1) :22(abstract 033)
101. Goss JA, Soltes G, Goodpastor SE *et al.* Pancreatic islet transplantation: the radiographic approach. *Transplantation* 2003 ;76 :199
102. Kessler L, Lucescu C, Pinget M *et al.* Tacrolimus-Associated Optic Neuropathy after Pancreatic Islet Transplantation using a Sirolimus/Tacrolimus Immunosuppressive Regimen. *Transplantation* 2006. Vol 81, N4:636
103. www.citregistry.com
104. Thompson DM, Begg IS, Harris C, *et al.* Reduced progression of diabetic retinopathy after islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation*, 2008;85:1400-5
105. Benhamou PY, Milliat-Guittard L, Wojtuszczyk A *et al.* Quality of life after islet transplantation : data from the GRAGIL 1 et 2 trials. *Diabetic Medicine* 2009;26:617-621

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire SF36

Annexe 2: Questionnaire DQOL

Questionnaire de santé SF36

Comment répondre

Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

Veuillez répondre à toutes les questions en entourant le chiffre correspondant à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

Date | | | | |

Identification

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est : (entourez la réponse de votre choix)

Excellente	1
Très bonne	2
Bonne	3
Médiocre	4
Mauvaise	5

2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ? (entourez la réponse de votre choix)

Bien meilleur que l'an dernier	1
Plutôt meilleur	2
À peu près pareil	3
Plutôt moins bon	4
Beaucoup moins bon	5

3. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique

(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1	2
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e))

(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
b. avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité	1	2
c. avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude	1	2

5. Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances (entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

6. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ? (entourez la réponse de votre choix)

Nulle	1
Très faible	2
Faible	3
Moyenne	4
Grande	5
Très grande	6

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ? (entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

8. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gêné(e) dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

(entourez la réponse de votre choix)

En permanence	1
Une bonne partie du temps	2
De temps en temps	3
Rarement	4
Jamais	5

9. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel.
(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Oui, beaucoup limité(e) 1	Oui, un peu limité(e) 2	Non, pas du tout limité(e) 3
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever et porter les courses	1	2	3
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
e. Monter un étage par l'escalier	1	2	3
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher plus d'un km à pied	1	2	3
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
i. Marcher une centaine de mètres	1	2	3
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

10. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :
(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	En permanence 1	Très souvent 2	Souvent 3	Quelque fois 4	Rarement 5	Jamais 6
a. vous vous êtes senti(e) dynamique?	1	2	3	4	5	6
b. vous vous êtes senti(e) très nerveux(se)?	1	2	3	4	5	6
c. vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral?	1	2	3	4	5	6
d. vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e)?	1	2	3	4	5	6
e. vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie?	1	2	3	4	5	6
f. vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e)?	1	2	3	4	5	6
g. vous vous êtes senti(e) épuisé(e)?	1	2	3	4	5	6
h. vous vous êtes senti(e) heureux(se)?	1	2	3	4	5	6
i. vous vous êtes senti(e) fatigué(e)?	1	2	3	4	5	6

11. Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :
(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Totalement vrai 1	Plutôt vrai 2	Je ne sais pas 3	Plutôt fausse 4	Totalement fausse 5
a. Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
d. Je suis en excellent santé	1	2	3	4	5

CENTRE

N° INCLUSION

NOM

PRENOM

N° SAISIE

TRANSPLANTATION D'ÎLOTS PANCREATIQUES ALLOGENIQUES ADULTES POUR LE TRAITEMENT DU DIABETE INSULINODEPENDANT

PROJET GRAGIL

QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE DQOL

- ☐ Questionnaire rempli lors de l'INCLUSION
- ☐ Questionnaire rempli PENDANT L'ATTENTE DE LA GREFFE
- ☐ Questionnaire rempli 6 MOIS APRES LA GREFFE
- ☐ Questionnaire rempli 12 MOIS APRES LA GREFFE

Fait le

A. Instructions : Lisez attentivement chacune des questions suivantes. Pour chacune d'entre elles, indiquez votre degré de satisfaction. Ne cochez qu'une seule case par question. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Ce qui nous intéresse, c'est votre opinion.

	SATISFAIT(E)			INSATISFAIT(E)	
	Très	Moyennement	<u>Ni l'un ni l'autre</u>	Moyennement	Très
A1 - Etes-vous satisfait(e) du temps que vous passez à traiter votre diabète ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
A2 - Etes-vous satisfait(e) du temps que vous passez à faire des bilans de santé ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
A3 - Etes-vous satisfait(e) du temps que vous passez à déterminer votre glycémie ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
A4 - Etes-vous satisfait(e) du traitement que vous suivez actuellement ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
A5 - Etes-vous satisfait(e) de la souplesse de votre régime alimentaire ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
A6 - Etes-vous satisfait(e) de la charge que votre diabète représente pour votre famille ou vos proches ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
A7 - Etes-vous satisfait(e) des connaissances que vous avez sur votre diabète ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

D'UNE MANIERE GENERALE :

	SATISFAIT(E)			INSATISFAIT(E)	
	Très	Moyennement	<u>Ni l'un ni l'autre</u>	Moyennement	Très
A8 - Etes-vous satisfait(e) de votre sommeil ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
A9 - Etes-vous satisfait(e) des relations que vous avez avec vos amis et les autres ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
A10 - Etes-vous satisfait(e) de votre vie sexuelle ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
A11 - Etes-vous satisfait(e) de votre travail, de vos études et de vos activités domestiques ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
A12 - Etes-vous satisfait(e) de l'apparence de votre corps ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
A13 - Etes-vous satisfait(e) du temps que vous passez à faire de l'exercice physique ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
A14 - Etes-vous satisfait(e) de temps que vous consacrez à vos loisirs ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
A15 - Etes-vous satisfait(e) de votre vie en général ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

REPONDEZ AUX QUESTIONS SUIVANTES SI VOUS ALLEZ A L'ECOLE :

	SATISFAIT(E)			INSATISFAIT(E)	
	Très	Moyennement	<u>Ni l'un ni l'autre</u>	Moyennement	Très
A16 - Etes-vous satisfait(e) de vos résultats scolaires ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
A17 - Etes-vous satisfait(e) de la façon dont vous traitent vos camarades de classe ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
A18 - Etes-vous satisfait(e) de votre assiduité à l'école ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

LA QUESTION SUIVANTE CONCERNE TOUT LE MONDE :

A19 - Par rapport à des personnes de votre âge, pensez-vous que votre santé est ?
(COCHEZ UNE SEULE CASE)

Excellente	☐ 1
Bonne	☐ 2
Médiocre	☐ 3
Mauvaise	☐ 4

B. Instructions : Lisez attentivement chacune des questions suivantes. Répondez en indiquant la fréquence avec laquelle chaque situation se produit. Ne cochez qu'une seule case par question. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Ce qui nous intéresse, c'est votre opinion.

	<u>Jamais</u>	<u>Rarement</u>	<u>Parfois</u>	<u>Souvent</u>	<u>Tout le temps</u>
B1 - Ressentez-vous des douleurs liées au traitement du diabète ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
B2 - Etes-vous gêné(e) d'avoir à vous occuper de votre diabète en public ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
B3 - Faites-vous des hypoglycémies ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
B4 - Vous sentez-vous malade ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
B5 - Avez-vous dû tenir compte du diabète dans votre vie familiale ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
B6 - Dormez-vous mal ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
B7 - Constatez-vous que votre diabète limite vos relations avec vos amis et les autres ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
B8 - Vous sentez-vous bien dans votre peau ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
B9 - Vous sentez-vous limité(e) à cause de votre régime ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
B10 - Avez-vous dû tenir compte de votre diabète dans votre vie sexuelle ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
B11 - Votre diabète vous empêche-t-il de bien vous servir de vos mains, par exemple pour conduire une voiture ou utiliser une machine à écrire ou un ordinateur ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
B12 - Avez-vous dû tenir compte de votre diabète lorsque vous faites de l'exercice ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
B13 - Etes-vous absent(e) de votre travail, manquez-vous les cours, ou négligez-vous vos tâches ménagères à cause de votre diabète ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
B14 - Vous arrive-t-il d'expliquer aux autres ce que c'est que d'être diabétique ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
B15 - Constatez-vous que vous êtes obligé(e) d'interrompre vos loisirs à cause de votre diabète ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
B16 - Dites-vous aux autres que vous êtes diabétique ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
B17 - Etes-vous taquiné(e) à cause de votre diabète ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

- B18 - Avez-vous l'impression que vous aller aux toilettes plus souvent que les autres à cause de votre diabète? ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5
- B19 - Vous arrive-t-il de manger quelques chose qui vous est interdit plutôt que dire que vous êtes diabétique ? ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5
- B20 - Cachez-vous aux autres le fait que vous faites une hypoglycémie ? ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5

REPONDEZ AUX QUESTIONS SUIVANTES SI VOUS ALLEZ A L'ECOLE

- | | <u>Jamais</u> | <u>Rarement</u> | <u>Parfois</u> | <u>Souvent</u> | <u>Tout le temps</u> |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| B21 - Constatez-vous que votre diabète vous empêche de participer à des activités scolaires (comme par exemple participer à une pièce de théâtre, faire partie d'une équipe sportive, jouer dans un groupe de musique, etc...) ? | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 | ☐ 5 |
| B22 - Constatez-vous que votre diabète vous empêche d'aller manger au restaurant avec vos copains de classe ? | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 | ☐ 5 |
| B23 - Constatez-vous que votre diabète limite votre carrière ou limite ce que vous seriez capable de faire dans l'avenir ? | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 | ☐ 5 |

REPONDEZ AUX QUESTIONS SUIVANTES SI VOUS VIVEZ CHEZ VOS PARENTS

- | | <u>Jamais</u> | <u>Rarement</u> | <u>Parfois</u> | <u>Souvent</u> | <u>Tout le temps</u> |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| B24 - Trouvez-vous que vos parents ont une attitude trop protectrice à votre égard ? | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 | ☐ 5 |
| B25 - Avez-vous le sentiment que vos parents se font trop de soucis à propos de votre diabète ? | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 | ☐ 5 |
| B26 - Trouve-vous que les membres de votre famille proche (frères, sœurs, cousins) vous taquinent à propos de votre diabète ? | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 | ☐ 5 |
| B27 - Trouvez-vous que vos parents agissent comme si le diabète était leur maladie et non la votre ? | ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 | ☐ 5 |

C. Instructions : Lisez attentivement chacune des questions suivantes. Répondez en indiquant la fréquence avec laquelle vous ressentez de l'inquiétude face à la situation décrite dans chaque question. Ne cochez qu'une seule case par question. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Ce qui nous intéresse, c'est votre opinion.

Pour tout le monde, avec quelle fréquence vous demandez-vous avec inquiétude ...	<u>Non</u> <u>concerné(e)</u>	<u>Jamais</u>	<u>Rarement</u>	<u>Parfois</u>	<u>Souvent</u>	<u>Tout le</u> <u>temps</u>
C1 - si vous allez-vous marier un jour ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
C2 - si vous allez avoir des enfants ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
C3 - si vous obtiendrez le travail que vous désirez ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
C4 - si vous risquez de vous évanouir ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
C5 - si on va refuser de vous assurer ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
C6 - si vous réussirez à terminer vos études ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
C7 - si vous risquez de ne pas pouvoir travailler normalement ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
C8 - si vous pourrez partir en vacances ou en voyage ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
C9 - si votre apparence physiques est différente à cause de votre diabète ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
C10 - si vous risquez d'avoir des complications à cause de votre diabète ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
C11 - si quelqu'un risque de ne pas sortir avec vous à cause de votre diabète ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6

REPONDEZ AUX QUESTIONS SUIVANTES SI VOUS ALLEZ A L'ECOLE?

Avec quelle fréquence vous demandez-vous avec inquiétude ...	<u>Non</u> <u>concerné(e)</u>	<u>Jamais</u>	<u>Rarement</u>	<u>Parfois</u>	<u>Souvent</u>	<u>Tout le</u> <u>temps</u>
C12 - si vos professeurs vous traitent différemment à cause de votre diabète ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
C13 - si vous risquez de devoir interrompre une activité à cause de votre diabète (par exemple participer à une pièce de théâtre, continuer de faire partie d'une équipe sportive ou d'un groupe de musique) ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
C14 - si à cause de votre diabète, vous n'êtes pas en retard pour sortir avec un(e) petit(e) ami(e), faire la fête, et suivre le même rythme que vos amis ?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6

VU

NANCY, le 5 décembre 2009

Le Président de Thèse

NANCY, le 10 décembre 2009

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur O. ZIEGLER

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 14 décembre 2009

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

RESUME DE LA THESE

Objectifs de l'étude : Etudier l'équilibre métabolique et la qualité de vie, au moyen des questionnaires SF36 et DQOL des patients greffés d'îlots de Langerhans du Nord-Est de la France au sein du GRAGIL au moment de l'inclusion sur liste d'attente, puis 6 et 12 mois après la greffe.

Sujets et méthodes : Etude rétrospective évaluant 16 patients ayant bénéficié d'une greffe d'îlots des CHU de Besançon, Strasbourg et Nancy entre 1999 et 2008.

Résultats : 8 patients porteurs d'un greffon rénal fonctionnel ont bénéficié d'une greffe d'îlots et 8 patients ont bénéficié d'une greffe d'îlots seuls. Une amélioration nette de l'équilibre métabolique a été observée à 6 mois et 1 an après la greffe, avec une HbA1c moyenne inférieure à 6,5% dans les 2 groupes, contre plus de 8% en prégreffe. 87,5% des patients greffés d'îlots seuls et 62,5% des patients greffés d'îlots après une greffe rénale avaient un greffon fonctionnel à un an post-greffe. Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'avait été relevé. Il semblait exister une tendance à l'amélioration des échelles de qualité de vie des scores psychiques du SF36 et de la satisfaction du traitement, de l'impact du diabète au quotidien de l'échelle DQOL, chez les patients ayant un greffon fonctionnel, avec une meilleure stabilité glycémique.

Conclusion : L'allogreffe d'îlots de Langerhans apporte une stabilité glycémique par restauration de la sécrétion endogène de peptide C, en l'absence d'hypoglycémies sévères. Cette technique, qui n'est réalisée que dans le cadre de la recherche clinique peut donc être une alternative thérapeutique chez les patients porteurs d'un diabète instable avec une grande labilité glycémique ou multicompliqué avec antécédent de greffe rénale, permettant une très nette amélioration de l'équilibre glycémique. Il existe une amélioration de la qualité de vie des patients porteurs d'un greffon fonctionnel. Toutefois le rapport Bénéfice/Risque doit être évalué avant de proposer ce traitement car cette technique est pourvoyeuse de nombreux effets indésirables liés aux immunosuppresseurs ou à la procédure en elle-même.

TITRE EN ANGLAIS

Study of the Quality of Life and Metabolic Control in Diabetic Patients of North-East of France after Islet Transplantation, in the Network GRAGIL: about 16 cases.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2010

MOTS CLEFS :

Greffe, îlots de Langerhans, Diabète de type 1, Qualité de vie, Peptide C, Questionnaires SF36 et DQOL, Diabète instable.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex