INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

SEPTEMBRE 2018

AVIS

Transplantation des îlots de Langerhans chez les personnes atteintes d'un diabète de type 1 instable

Annexes complémentaires

Québec

Transplantation des îlots de Langerhans chez les personnes atteintes d’un diabète de type 1 instable

Annexes complémentaires

TABLE DES MATIÈRES

SIGLES ET ABRÉVIATIONS I
ANNEXE A 1
Prélèvement du pancréas et isolement des îlots de Langerhans 1
ANNEXE B 2
B-1 Stratégie de recherche documentaire – Aspects cliniques 2
B-2 Stratégie de recherche documentaire – Perspective des patients 3
B-3 Stratégie de recherche documentaire – Aspects économiques 6
ANNEXE C 8
C-1 Diagramme de sélection des études 8
C-2 Critère d'inclusion et d'exclusion des études 9
ANNEXE D 11
Liste et caractéristiques des études incluses 11
ANNEXE E 13
Liste des études exclues et raisons de l'exclusion 13
ANNEXE F 16
Évaluation de la qualité méthodologique des études 16
ANNEXE G 22
Tableaux des résultats de la revue de littérature 22
G-1 Efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique 22
G-2 Efficacité de la TIL sur les complications du DT1 41
G-3 Innocuité de l'intervention chirurgicale de la TIL 47
G-4 Innocuité de l'immunosuppression de la TIL 52
G-6 Perspective des patients 62
G-7 Données d'efficience 70
ANNEXE H 74
Lettre de recrutement des patients DT1 74
Questionnaire d'entrevue 75
Profil des patients interviewés 77
ANNEXE I 78
Données d'analyse des coûts de la TIL 78
ANNEXE J 82
Programmes cliniques de TIL à travers le monde 82
ANNEXE K 84
Qualité de la preuve 84
RÉFÉRENCES 87

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACCS	*Ambulatory Care Classification System*
AHS	Alberta Health Services
ALAT/ASAT	enzymes hépatiques
Alem	alemtuzumab
ALT	anti-lymphocytes T
Ana	anakinra
Anti-CD25	anticorps dirigé contre la chaine alpha du récepteur interleukine 2 (ou CD 25)
ATG	*Anti-thymocyte globulin (en français, immunoglobuline anti-thymocyte)*
AVC	accident vasculaire cérébral
AVG	années de vie gagnées
Aza	azathioprine
Basi	basiliximab
Bela	belatacept
BDI	*Beck Depression Inventory*
c.	comparativement
CHEERS	*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*
Cho/Cr	rapport choline/créatinine
CHUL	Centre hospitalier de l'Université Laval
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CIP	*Clinical Islet Program*
CIT-07	*Clinical Islet Transplantation Consortium Protocol 07*
CITR	*Collaborative Islet transplant Registry*
CMV	cytomégalovirus
comp.	comparative
Crs	créatinine sérique
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
Cyc	cyclosporine
Dac	daclizumab
DAD	*Discharge abstracts database*
DDS	*Diabetes Distress Scale*
DFG	débit de filtration glomérulaire
dl	décilitre
DT1	diabète de type 1
DT2	diabète de type 2
DTPA	diéthylène triamine penta acétate
Efa	éfalizumb
EQ-5D	EuroQol-5D
ESHA	*Elizabeth Stewart Hands and Associates*
Eta	étanercept
ETS	évaluation des technologies de la santé
ETMIS	évaluation des technologies et modes d'intervention en santé
É.-U.	États-Unis
EVPI	*expected value of perfect information*
Exn	exénatide
FNT α	facteur de nécrose tumorale alpha (TNF : *Tumor necrosis factor*)

g	gramme
GLP-1	glucagon-like peptide-1
GMO	greffe de moelle osseuse
Gr.	groupe
GRADE	*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
H	hommes
HbA1c	hémoglobine glyquée
HDL	*High Density Lipoprotein* (en français, lipoprotéine de haute densité)
HFS	*Hypoglycemia Fear Survey*
IC	intervalle de confiance
IEQ	équivalent d'îlots (*Islet equivalent*)
IHE	Institute of Health Economics (Alberta)
IL 2R	récepteur de l'interleukine-2
IMC	indice de masse corporelle
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec)
Inflix	infliximab
IPTR	International Pancreas Transplant Registry
IRM	imagerie par résonance magnétique
ITI	insulinothérapie intensive
ITSQ	*Insulin Therapy Satisfaction Questionnaire*
ITT	intention de traiter
i.v.	intraveineux
IVRI	infection des voies respiratoires inférieures
IVU	infection des voies urinaires
J	jours
kg	kilogramme
LDL	lipoprotéine de faible densité (*Low Density Lipoprotein*)
LEIPAD	LEIden (Pays-Bas) et PADua (Italie)
Lira	liraglutide
m	mètre
Mal.	maladie
MDRD	*Modification of Diet in Renal Disease*
Met	metformine
mg	milligramme
ml	millilitre
MMF	mycophénolate mofétil ou acide mycophénolique
mo.	mois
Mpred	méthylprednisolone
n	nombre
NAA/Cho	rapport N-acétyl-aspartate/choline
ng	nanogramme
NPO	nil per os
N.R.	non rapporté
N.S.	non significatif
obs.	observationnelle
PASAT	*Paced Auditory Serial Addition Test*
PCD	*physician claims database*

POMS	*Profile of Mood State*
Pop.	population
Pred	prednisone
QALY	années de vie pondérées par la qualité
QVLS	qualité de vie liée à la santé
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RCEI	ratio coût-efficacité incrémental
RDP	rétinopathie diabétique proliférante
RDNP	rétinopathie diabétique non proliférante
s.c.	sous-cutané
SF-36	*Short Form 36 Health Survey* (en français, le Questionnaire court d'étude de la santé)
SF-36v2	*Short Form 36 Health Survey version 2*
Sir	sirolimus ou rapamycine
Sita	sitagliptine
SMZ	sulfaméthoxazole
s.o.	sans objet
SRM	spectroscopie par résonance magnétique
SRTR	Scientific Registry of Transplant Recipients (États-Unis)
SUITO	*Secretory unit of islet transplant objects*
Swe-HFS	*Hypoglycemia Fear Survey* (version en suédois)
Tac	tacrolimus
Tepliz	téplizumab
TGL	triglycérides
TIL	transplantation d'îlots de Langerhans
TILaC	TIL après transplantation cardiaque
TILaR	TIL après une greffe rénale (IAK : *islet-after-kidney transplantation*)
TILs	TIL seule (ITA : *islet transplantation alone*)
TILsR	TIL simultanée à une greffe rénale (SIK : *simultaneous islet-kidney tranplantation*)
TMT	trimétoprime
TNFα	tumor necrosois factor alpha
TP	transplantation du pancréas
TPaR	TP après une greffe rénale (*PAK : pancreas after kidney transplantation*)
TPs	TP seule
TPsR	TP simultanée à une greffe rénale (*SPK : simultaneous pancreas-kidney transplantation*)
TTRM	test de tolérance à un repas mixte
U	unité
UAITR	University of Alberta Islet Transplantation Review
UIC	University of Illinois Chicago
µm	micromètre

ANNEXE A

Prélèvement du pancréas et isolement des îlots de Langerhans

L'isolement des îlots est une procédure complexe et déterminante pour assurer le succès de la TIL. Il s'agit de séparer les îlots de Langerhans du tissu exocrine par une dissociation mécanique et une digestion enzymatique avec le dispositif semi-automatique de Ricordi. S'ensuit une étape de purification par centrifugation en gradient continu de densité [HQO 2015]. Puis les îlots sont mis en culture durant 24 à 72 heures, période au cours de laquelle des contrôles de qualité sont réalisés et les traitements immunosuppresseurs sont initiés chez le patient receveur [Shapiro *et al.*, 2017].

Afin d'obtenir la quantité suffisante de cellules pour réussir la greffe (> 10 000 îlots / kg), la préparation d'îlots requiert de 1 à 3 pancréas [Collaborative Islet Transplant Registry (CITR), 2016]. La qualité et la quantité des îlots purifiés dépendent de la qualité du processus d'isolement ainsi que des caractéristiques du donneur dont l'âge, les antécédents médicaux, la cause du décès, la masse des îlots et la durée d'ischémie froide du pancréas [Mittal *et al.*, 2014; Hubert *et al.*, 2008].

ANNEXE B

B-1 Stratégie de recherche documentaire – Aspects cliniques

Medline (Ovid)

Date de la recherche : 10 mai 2017 (mise à jour le 4 janvier 2018)

Limites : 2000 - ; anglais et français.

#1 "Diabetes Mellitus, Type 1"/

#2 (IDDM* OR T1DM OR T1D OR (diabet* ADJ3 (type 1 OR type I OR brittle OR unstable OR labile OR juvenile OR auto?immune OR insulin depend*))).ti,ab

#3 1 OR 2

#4 ((islet* OR beta cell*) ADJ3 (transplant* OR allo?transplant* OR graft*)).ti,ab

#5 exp animals/ NOT humans/

#6 (3 AND 4) NOT 5

#7 (exp guidelines as topic/ OR exp practice guidelines as topic/ OR guideline.pt OR exp health planning guidelines/ OR practice guideline.pt OR exp consensus/ OR consensus development conference, NIH.pt OR consensus development conference.pt OR exp consensus development conferences, NIH as topic/ OR exp consensus development conferences as topic/ OR exp critical pathways/ OR clinical conference.pt OR exp algorithms/ OR exp review literature as topic/ OR exp meta-analysis as topic/ OR exp meta-analysis/ OR meta-analysis.pt OR exp technology assessment,biomedical/ OR (guideline* OR guide line* OR CPG OR CPGs OR guidance OR practical guide* OR practice parameter* OR (best ADJ3 practice*) OR evidence base* OR consensus OR algorithm* OR (clinical ADJ3 pathway*) OR (critical ADJ3 pathway*) OR recommendation* OR committee opinion* OR policy statement* OR position statement* OR standard OR standards OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR literature OR search* OR research*)) OR meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR HTA OR HTAs OR technology assessment* OR technology overview* OR technology appraisal*).ti,ab OR (review.pt AND ((medline OR pubmed) AND (cochrane OR embase OR cinahl OR psycinfo)).ti,ab)) NOT (case reports.pt OR comment.pt OR editorial.pt OR letter.pt)

#8 6 AND 7

#9 6 NOT 8

Embase (Ovid)

Date de la recherche : 10 mai 2017 (mise à jour le 4 janvier 2018)

Limites : 2000 - ; anglais et français; « article » et « review »; « Exclude MEDLINE Journals ».

#1 insulin dependent diabetes mellitus/

#2 (IDDM* OR T1DM OR T1D OR (diabet* ADJ3 (type 1 OR type I OR brittle OR unstable OR labile OR juvenile OR auto?immune OR insulin depend*))).ti,ab

#3 1 OR 2

#4 ((islet* OR beta cell*) ADJ3 (transplant* OR allo?transplant* OR graft*)).ti,ab

#5 exp animal/ NOT human/

#6 (3 AND 4) NOT 5

#7 (exp practice guideline/ OR health care planning/ OR consensus/ OR algorithm/ OR systematic review/ OR "systematic review (topic)"/ OR meta-analysis/ OR "meta analysis

(topic)"/ OR biomedical technology assessment/ OR (guideline* OR guide line* OR CPG OR CPGs OR guidance OR practical guide* OR practice parameter* OR (best ADJ3 practice*) OR evidence base* OR consensus OR algorithm* OR (clinical ADJ3 pathway*) OR (critical ADJ3 pathway*) OR recommendation* OR committee opinion* OR policy statement* OR position statement* OR standard OR standards OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR literature OR search* OR research*)) OR meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR HTA OR HTAs OR technology assessment* OR technology overview* OR technology appraisal*).ti,ab.) NOT (case report/ OR editorial/ OR letter/ OR news/ OR newspaper article/)

#8 6 AND 7

#9 6 NOT 8

EBM Reviews (Ovid): Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation

Date de la recherche : 10 mai 2017 (mise à jour le 4 janvier 2018)

Limites : 2000-; anglais et français.

((islet* OR beta cell*) ADJ3 (transplant* OR allo?transplant* OR graft*)).ti,ab,hw,kw

B-2 Stratégie de recherche documentaire – Perspective des patients

Medline (Ovid)

Date de la recherche : 6 juin 2017 (mise à jour le 4 janvier 2018)

Limites : 2000 - ; anglais et français.

#1 ((islet* OR beta cell*) ADJ3 (transplant* OR allo?transplant* OR graft*)).ti,ab

#2 exp Psychology/ OR psychology.fs

#3 (psych* OR emotion* OR socio* OR socia* OR fear* OR mood* OR mental*).ti,ab

#4 2 OR 3

#5 patient acceptance of health care/ OR exp patient compliance/ OR exp patient participation/ OR exp patient satisfaction/ OR exp patient-centered care/ OR exp decision making/ OR ((patient* OR user* OR consumer* OR customer* OR recipient* OR client* OR survivor* OR inpatient* OR outpatient*) AND (perspective* OR perception* OR perceiv* OR particip* OR preference* OR prefer OR prefers OR preferred OR involv* OR engag* OR advisor OR advisors OR input OR empower* OR satisf* OR complian* OR choice* OR decision* OR opinion* OR wish* OR voice* OR reported OR attitude* OR acceptance OR view OR views OR expect* OR experience* OR value OR values)).ti OR (patient* perspective* OR patient* preference* OR patient preferred OR patient prefers OR patient* desire* OR patient* attitude* OR patient* value* OR patient* involve* OR patient* activation OR patient* empowerment OR patient* perception* OR patient* engagement* OR patient* participation OR patient* experience* OR patient* expertise OR patient* collaboration OR patient* input* OR patient* satisfaction OR patient* expectation* OR patient* choice* OR patient* need? OR patient* decision* OR patient* opinion* OR patient focus* OR patient* consent* OR patient* awareness OR patient advisor? OR patient* view* OR patient partnership* OR patient* acceptance OR patient adoption OR patient* compliance* OR patient* adherence OR patient* issue* OR patient* hope* OR patient* unmet need* OR patient* wish* OR patient* voice* OR user* perspective* OR user* preference* OR user* desire* OR user* attitude* OR user* value* OR user involvement OR users involvement OR user empowerment OR user perception* OR user* engagement* OR user* participation OR user*

experience* OR user expertise* OR user collaboration OR user* input* OR user* satisfaction OR user* expectation* OR user* need* OR user* decision* OR user* opinion* OR user* focus* OR user consent* OR user* awareness OR user* view* OR user* acceptance OR user adoption OR user* compliance* OR user adherence OR users adherence OR user issue* OR user* voice* OR consumer* perspective* OR consumer* preference* OR consumer* involvement OR consumer* perception* OR consumer engagement* OR consumer* participation OR consumer* satisfaction OR consumer* decision* OR customer* perspective* OR customer preference* OR customer participation OR customer satisfaction OR client* perspective* OR client* preference* OR client* value* OR client* involvement OR client* perception* OR client engagement* OR client* participation OR client* satisfaction OR client input OR focus group* OR patient centered care OR preferred treatment* OR treatment preference* OR treatment decision* OR treatment satisfaction OR treatment of choice OR shared decision* OR shared discussion* OR preferred intervention* OR intervention preference* OR intervention decision* OR intervention satisfaction OR preferred therap* OR therapy preference* OR therapy decision* OR therapy satisfaction).ti,ab

#6 1 AND (4 OR 5)

Embase (Ovid)

Date de la recherche : 7 juin 2017 (mise à jour le 4 janvier 2018)

Limites : 2000 - ; anglais et français; « Exclude MEDLINE Journals ».

#1 ((islet* OR beta cell*) ADJ3 (transplant* OR allo?transplant* OR graft*)).ti,ab

#2 exp Psychology/

#3 (psych* OR emotion* OR socio* OR socia* OR fear* OR mood* OR mental*).ti,ab

#4 2 OR 3

#5 patient attitude/ OR exp patient compliance/ OR exp patient participation/ OR exp patient satisfaction/ OR exp decision making/ OR ((patient* OR user* OR consumer* OR customer* OR recipient* OR client* OR survivor* OR inpatient* OR outpatient*) AND (perspective* OR perception* OR perceiv* OR particip* OR preference* OR prefer OR prefers OR preferred OR involv* OR engag* OR advisor OR advisors OR input OR empower* OR satisf* OR complian* OR choice* OR decision* OR opinion* OR wish* OR voice* OR reported OR attitude* OR acceptance OR view OR views OR expect* OR experience* OR value OR values)).ti OR (patient* perspective* OR patient* preference* OR patient preferred OR patient prefers OR patient* desire* OR patient* attitude* OR patient* value* OR patient* involve* OR patient* activation OR patient* empowerment OR patient* perception* OR patient* engagement* OR patient* participation OR patient* experience* OR patient* expertise OR patient* collaboration OR patient* input* OR patient* satisfaction OR patient* expectation* OR patient* choice* OR patient* need? OR patient* decision* OR patient* opinion* OR patient focus* OR patient* consent* OR patient* awareness OR patient advisor? OR patient* view* OR patient partnership* OR patient* acceptance OR patient adoption OR patient* compliance* OR patient* adherence OR patient* issue* OR patient* hope* OR patient* unmet need* OR patient* wish* OR patient* voice* OR user* perspective* OR user* preference* OR user* desire* OR user* attitude* OR user* value* OR user involvement OR users involvement OR user empowerment OR user perception* OR user* engagement* OR user* participation OR user* experience* OR user expertise* OR user collaboration OR user* input* OR user* satisfaction OR user* expectation* OR user* need* OR user* decision* OR user* opinion* OR user* focus* OR user consent* OR user* awareness OR user* view* OR user* acceptance OR user adoption OR user* compliance* OR user adherence OR users adherence OR user issue* OR user* voice* OR consumer* perspective* OR consumer* preference* OR consumer* involvement OR consumer* perception* OR consumer engagement* OR

consumer* participation OR consumer* satisfaction OR consumer* decision* OR customer* perspective* OR customer preference* OR customer participation OR customer satisfaction OR client* perspective* OR client* preference* OR client* value* OR client* involvement OR client* perception* OR client engagement* OR client* participation OR client* satisfaction OR client input OR focus group* OR patient centered care OR preferred treatment* OR treatment preference* OR treatment decision* OR treatment satisfaction OR treatment of choice OR shared decision* OR shared discussion* OR preferred intervention* OR intervention preference* OR intervention decision* OR intervention satisfaction OR preferred therap* OR therapy preference* OR therapy decision* OR therapy satisfaction).ti,ab

#6 1 AND (4 OR 5)

CINAHL (EBSCO)

Date de la recherche : 7 juin 2017 (mise à jour le 4 janvier 2018)

Limites : 2000 - ; anglais et français.

#1 TI ((islet* OR beta cell*) N3 (transplant* OR allo?transplant* OR graft*)) OR AB ((islet* OR beta cell*) N3 (transplant* OR allo?transplant* OR graft*))

#2 MH "Psychology+"

#3 TI (psych* OR emotion* OR socio* OR socia* OR fear* OR mood* OR mental*) OR AB (psych* OR emotion* OR socio* OR socia* OR fear* OR mood* OR mental*)

#4 S2 OR S3

#5 MH ("Patient Compliance+" OR "Consumer Participation" OR "Patient Satisfaction" OR "Patient Centered Care" OR "Decision Making+" OR "Consumer Attitudes" OR "Treatment Refusal") OR ((TI (patient* OR inpatient* OR outpatient* OR user* OR consumer* OR customer* OR client* OR recipient* OR survivor*) OR AB (patient* OR inpatient* OR outpatient* OR user* OR consumer* OR customer* OR client* OR recipient* OR survivor*)) N2 (TI (acceptance OR advisor OR advisors OR attitude* OR choice* OR complian* OR decision* OR empower* OR engag* OR experience* OR expect* OR input OR involv* OR opinion* OR particip* OR perception* OR perceiv* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR value OR values OR voice* OR view OR views OR wish*) OR AB (acceptance OR advisor OR advisors OR attitude* OR choice* OR complian* OR decision* OR empower* OR engag* OR experience* OR expect* OR input OR involv* OR opinion* OR particip* OR perception* OR perceiv* OR perspective*OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR value OR values OR voice* OR view OR views OR wish*) OR TI ("focus group*" OR "intervention decision*" OR" intervention preference*" OR "intervention satisfaction" OR "patient centered care" OR "preferred intervention*" OR "preferred therap*" OR "preferred treatment*" OR "treatment decision*" OR "treatment of choice" OR "treatment preference*" OR "treatment satisfaction" OR "shared decision"* OR "shared discussion*") OR AB ("focus group*" OR "intervention decision*" OR" intervention preference*" OR "intervention satisfaction" OR "patient centered care" OR "preferred intervention*" OR "preferred therap*" OR "preferred treatment*" OR "treatment decision*" OR "treatment of choice" OR "treatment preference*" OR "treatment satisfaction" OR "shared decision"* OR "shared discussion*")))

#6 S1 AND (S4 OR S5)

PsycINFO (EBSCO)

Date de la recherche : 7 juin 2017 (mise à jour le 4 janvier 2018)

Limites : 2000 - ; anglais et français.

#1 TI ((islet* OR beta cell*) N3 (transplant* OR allo?transplant* OR graft*)) OR AB ((islet* OR beta cell*) N3 (transplant* OR allo?transplant* OR graft*))

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation

Date de la recherche : 7 juin 2017 (mise à jour le 4 janvier 2018)

Limites : 2000-; anglais et français.

#1 ((islet* OR beta cell*) ADJ3 (transplant* OR allo?transplant* OR graft*)).ti,ab,hw,kw

B-3 Stratégie de recherche documentaire – Aspects économiques

Medline (Ovid)

Date de la recherche : 3 juillet 2017 (mise à jour le 4 janvier 2018)

Limites : 2010 - ; anglais et français.

#1 ((islet* OR beta cell*) ADJ3 (transplant* OR allo?transplant* OR graft*)).ti,ab

#2 exp decision trees/ OR ec.fs OR exp economics/ OR exp markov chains/ OR exp models, economic/ OR exp monte carlo method/ OR (afford* OR budget* OR charge OR charges OR cheap* OR ((clinical OR critical OR patient) ADJ1 (path* OR pathway*)) OR copayment* OR co-payment* OR cost OR costs OR costing OR costed OR (decision ADJ2 (tree* OR analys* OR model*)) OR discount* OR economic* OR (expenditure* NOT energy) OR expens* OR ((federal* OR state* OR public* OR government*) ADJ2 funded) OR fee OR fees OR financ* OR income* OR ((increas* OR improv* OR more) ADJ1 access*) OR markov* OR monte carlo OR payment* OR pharmacoeconomic* OR price* OR pricing* OR reimburs* OR (statistic* ADJ2 model*) OR (valu* ADJ2 money) OR "willingness to pay").tw,hw,sh. NOT (letter OR editorial OR historical article).pt

#3 1 AND 2

#4 exp animals/ NOT humans/

#5 3 NOT 4

Embase (Ovid)

Date de la recherche : 3 juillet 2017 (mise à jour le 4 janvier 2018)

Limites : 2010 - ; anglais et français; Embase.

#1 ((islet* OR beta cell*) ADJ3 (transplant* OR allo?transplant* OR graft*)).ti,ab

#2 budget/ OR cost/ OR *economics/ OR exp economic aspect/ OR exp economic evaluation/ OR *economics, medical/ OR *economics, pharmaceutical/ OR exp health care cost/ OR exp health economics/ OR markov chain/ OR socioeconomics/ OR statistical model/ OR (afford* OR budget* OR charge OR charges OR cheap* OR ((clinical OR critical OR patient) ADJ1 (path* OR pathway*)) OR copayment* OR co-payment* OR cost OR costs OR costing OR costed OR (decision ADJ2 (tree* OR analys* OR model*)) OR discount* OR economic* OR (expenditure* NOT energy) OR expens* OR ((federal* OR state* OR public* OR government*) ADJ2 funded) OR fee OR fees OR financ* OR income* OR ((increas* OR improv* OR more) ADJ1 access*) OR markov* OR monte carlo OR payment* OR pharmacoeconomic* OR price* OR pricing* OR reimburs* OR (statistic* ADJ2 model*) OR (valu* ADJ2 money) OR "willingness to pay").tw,hw,sh

#3 1 AND 2

#4 exp animal/ NOT human/

#5 3 NOT 4

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation

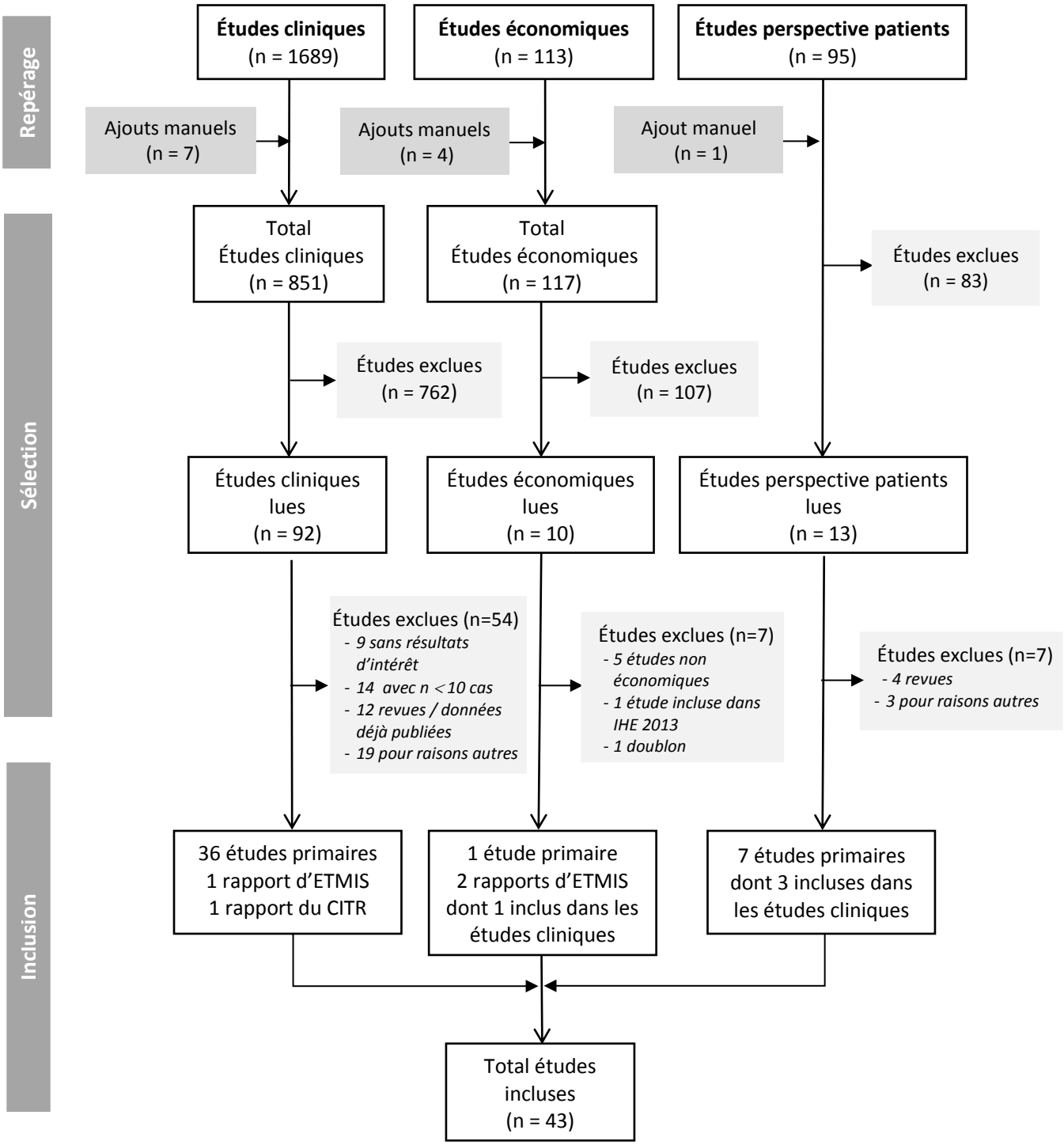
Date de la recherche : 3 juillet 2017 (mise à jour le 4 janvier 2018)

Limites : 2010-; anglais et français.

#1 ((islet* OR beta cell*) ADJ3 (transplant* OR allo?transplant* OR graft*)).ti,ab,hw,kw

ANNEXE C

C-1 Diagramme de sélection des études



CITR : *Collaborative Islet Transplant Registry*; ETMIS : évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé; IHE : Institute of Health Economics; n : nombre.

C-2 Critère d'inclusion et d'exclusion des études

Tableau C-2.1 Critères d'inclusion et d'exclusion des études traitant de l'efficacité, de l'innocuité et de l'efficience de la TIL

PARAMÈTRES	CRITÈRES D'INCLUSION	CRITÈRES D'EXCLUSION
Population	▪ Patients atteints de DT1 avec glycémie non contrôlée (labilité glycémique); ▪ Patients âgés de 18 ans et plus; ▪ Patients urémiques et non urémiques.	▪ Patients atteints de DT1 dont les cibles glycémiques sont atteintes; ▪ Patients atteints de DT2; ▪ Patients atteints de pancréatite; ▪ Patients âgés de moins de 18 ans.
Intervention	▪ Transplantation allogénique d'îlots de Langerhans seule; ▪ Transplantation allogénique d'îlots-reins simultanée; ▪ Transplantation allogénique d'îlots après une greffe rénale.	▪ Autotransplantation; ▪ Xénotransplantation; ▪ Transplantation de cellules souches ou de cellules progénitrices de cellules β; ▪ Transplantation de pancréas artificiel; ▪ Techniques de prélèvement, de préservation ou de préparation et de transplantation du pancréas et des îlots de Langerhans.
Comparateur	▪ Greffe du pancréas seule; ▪ Greffe pancréas-reins simultanée; ▪ Greffe pancréas après greffe rénale; ▪ Insulinothérapie intensive; ▪ Traitements précités sur cohorte historique.	▪ Hypoglycémiants oraux
Résultats d'intérêt	<u>Contrôle glycémique évalué par :</u> ▪ Hémoglobine glyquée; ▪ Taux de peptide C; ▪ Événements d'hypoglycémie grave; ▪ Sevrage insulinique (dose d'insuline et durée de l'insulino-indépendance); ▪ Fonctionnement des greffons. <u>Complications liées au diabète :</u> ▪ Atteintes cardiovasculaires et facteurs de risque; ▪ Neuropathies; ▪ Néphropathies; ▪ Rétinopathies. <u>Complications chirurgicales</u> : ▪ Hémorragies intrapéritonéales; ▪ Thrombose de la veine porte; ▪ Anomalies hépatiques ou rénales; ▪ Décès; ▪ Autres (p. ex., transfusions sanguines, hospitalisation, chirurgies supplémentaires, infections nosocomiales). <u>Complications de l'immunosuppression :</u> ▪ Anomalies de la fonction rénale; ▪ Anomalies hématologiques; ▪ Infections; ▪ Néoplasies; ▪ Substitution ou arrêt de l'immunosuppression. <u>Données sur l'efficience :</u> ▪ Ratio coût-efficacité incrémental ▪ Ratio coût-bénéfice	▪ Marqueurs biochimiques de l'évolution des greffons; ▪ Facteurs d'influence sur la préparation et la conservation des îlots (histocompatibilité donneur / receveur, âge du donneur); ▪ Résultats d'intérêt de la TIL pour des sites d'injection autres que la veine porte.
Temporalité	Suivi des patients pour un minimum d'un an.	
Milieu d'intervention	Europe, Amérique du Nord, Australie et Japon.	
Type de publication	▪ Études cliniques; ▪ Séries de plus de 10 cas; ▪ Rapports d'ETMIS; ▪ Guides de pratique;	▪ Éditoriaux; ▪ Commentaires aux auteurs; ▪ Résumés de conférences; ▪ Études *in vitro*;

PARAMÈTRES	CRITÈRES D'INCLUSION	CRITÈRES D'EXCLUSION
	▪ Revues systématiques avec ou sans méta-analyse; ▪ Études économiques : coût-efficacité, coût-bénéfices, coût-conséquences.	▪ Études sur les animaux.

DT1 : diabète de type 1; DT2 : diabète de type 2; ETMIS : évaluation des technologies et modes d'intervention en santé; TIL : transplantation d'îlots de Langerhans.

Perspective des patients

Les mêmes critères sont utilisés pour les questions qui concernent la perspective du patient, sauf pour les résultats, la temporalité et le type de publication (Tableau C-2.2).

Tableau C-2.2 Critères de sélection des études sur la perspective des patients

PARAMÈTRES	CRITÈRES D'INCLUSION	CRITÈRES D'EXCLUSION
Résultats d'intérêt	<u>Qualité de vie des patients</u> ▪ Qualité de vie ou bien-être psychologique avant et après la greffe ▪ Autonomie fonctionnelle ▪ Relations sociales <u>Expérience de soins</u> ▪ Préférences et valeurs ▪ Connaissances et croyances ▪ Expérience dans le processus de soins avant et après la greffe ▪ Satisfaction face au traitement	s.o. s.o.
Temporalité	Aucune durée minimale de suivi requise	
Type de publication	GPC, rapports d'ETMIS, revues systématiques ou narratives, études qualitatives, études mixtes, enquêtes, séries de cas.	Études de cas Opinions / éditoriaux / commentaires

ETMIS : évaluation des technologies et mode d'intervention en santé; GPC : guide de pratique clinique; s.o.: sans objet.

ANNEXE D
Liste et caractéristiques des études incluses

Tableau D-1 Caractéristiques des études primaires incluses

Étude, Pays	Devis	Patients (n)	RESULTATS PRINCIPAUX						Duree du suivi
			Contrôle glycémique	Innocuité immuno	Innocuité procédure	Complicat. DT1	Qualité de vie	Coûts	
[Bellin *et al.*, 2012] États-Unis	Étude de cohortes rétrospective	269 TILs vs 677 TP	✓						≤ 5 ans
[Brooks *et al.*, 2013]Royaume-Uni	Étude observationnelle de suivi	16 TILs, 4 TILaR	✓	✓	✓				≤ 3 ans
[Brooks *et al.*, 2015] Royaume-Uni	Étude observationnelle de suivi prospective	9 TILs, 3 TILaR	✓						< 5 ans
[Caiazzo *et al.*, 2015] France	Étude observationnelle longitudinale/ phase 2 prospective	14 TILs, 12 TILaR			✓				6 ans
[D'Addio *et al.*, 2014] Italie	Étude de suivi /étude pilote comparative non randomisée	12 TILs vs 10 DT1 attente TIL vs 10 sains	✓			✓	✓		≥ 1 an
[Danielson *et al.*, 2013] États-Unis	Série de cas prospective	15 TILs	✓	✓		✓			4 ans
[Delaune *et al.*, 2016] France, Suisse	Étude de cohortes prospective	14 TILs, 7 TILaR, 4 TILsR	✓						≥ 2 ans
[Delmonte *et al.*, 2013]	Étude transversale et de suivi rétrospective	23 TILs, 7 TILaR, 3TILsGMO				✓			10 ans
[Del Olmo Garcia *et al.*, 2011], États-Unis	Étude observationnelle longitudinale	18 TIL		✓					8 ans
[Foster *et al.*, 2018]	Série temporelle interrompue	48 TIL					✓		2 ans
[Gala-Lopez *et al.*, 2011]	Étude observationnelle de suivi rétrospective	266 TILs		✓					≤12,5 ans
[Kawahara *et al.*, 2011] Canada		268 TILs			✓				≤ 11 ans
[Gerber *et al.*, 2018] Suisse *	Étude de cohortes prospective	10 TILs, TILsR 7 ITI, 3 reTP	✓	✓		✓			51 mois
[Gerber *et al.*, 2015] Suisse	Étude de cohortes rétrospective	15 TILsR, 6 TILaR, 1 TILaC vs 13 DT1 attente TIL vs 40 ITI	✓	✓	✓	✓		✓	>7 ans
[Gillard *et al.*, 2014] Belgique	Étude observationnelle de suivi prospective	48 TILs	✓	✓					>5 ans
[Girman et Saudek, 2011] Rép. Tchèque	Étude observationnelle de suivi rétrospective	15 TILs, 5 TILsR	✓		✓				5 ans
[Institute of Health Economics (IHE), 2013] Canada	Étude pharmaco-économique							✓	
[Hae Lee *et al.*, 2016] Belgique	Étude observationnelle de suivi prospective	51 TILs	✓	✓	✓				4 ans
[Haggstrom *et al.*, 2011] Suède	Étude transversale qualitative	11 TIL					✓		-
[Hering *et al.*, 2016] États-Unis	Étude de suivi/Étude phase 3 prospective	48 TILs	✓	✓	✓				2 ans
[Hirsch *et al.*, 2010] États-Unis	Étude de cohortes prospective	6 TILs, 4 TILaR vs 9 sains	✓			✓			1 an

Étude, Pays	Devis	Patients (n)	RESULTATS PRINCIPAUX						Duree du suivi
			Contrôle glycémique	Innocuité immuno	Innocuité procédure	Complicat. DT1	Qualité de vie	Coûts	
[Holmes-Walker *et al.*, 2017]	Étude observationnelle de suivi	10 TILs	✓	✓					1 an
[O'Connell *et al.*, 2013] Australie	Étude de cohortes / Phase 3	17 TILs	✓	✓	✓				> 1 an
[Lablanche *et al.*, 2015] France, Suisse	Étude observationnelle de suivi rétrospective	24 TILs, 20 TILaR	✓	✓	✓				5 ans
[Lehmann *et al.*, 2015] Suisse	Étude de cohortes prospective	23 TILsR, 15 TILaR vs 93TPsR 1 TPaR	✓	✓	✓	✓			13 ans
[Ludwig *et al.*, 2015] Allemagne	Étude observationnelle longitudinale	10 TILs	✓						5 ans
[Maffi *et al.*, 2011] Italie, Suisse	Étude de cohortes rétrospective	33 TILs vs 33 TPs	✓	✓	✓				≥ 1 an
[Maffi *et al.*, 2014] Italie, Suisse	Étude de suivi/Phases 1 et 2	10 TILs	✓	✓	✓				3 ans
[Moassesfar *et al.*, 2016] États-Unis	Étude cohortes	10 TILs vs15 TPs	✓	✓	✓			✓	6 ans
[Niclauss *et al.*, 2011] France	Étude observationnelle de suivi rétrospective	26 TILs, 26 TILaR, 4 TILsR	✓						1 an
[Nijhoff *et al.*, 2016] Pays-Bas	Étude observationnelle rétrospective	13 TILaR	✓	✓	✓				2 ans
[Qi *et al.*, 2014] États-Unis	Étude de suivi/Phases 1 et 2	10 TILs	✓	✓	✓	✓			≤ 5 ans
[Radosevich *et al.*, 2013] États-Unis	Étude observationnelle de suivi prospective	27 TILs	✓				✓		≤ 5 ans
[Speight *et al.*, 2016] Royaume-Uni	Étude transversale	16 DT1 dont 8 TIL					✓		-
[Takita *et al.*, 2011] États-Unis	Étude transversale	11 TIL					✓		-
[Thompson *et al.*, 2011] Canada	Étude de suivi cohorte croisée prospective	40 pré TIL 32 TILs	✓			✓			>5 ans
[Tiwari *et al.*, 2012] États-Unis	Étude observationnelle de suivi rétrospective	347 cas et 637 TIL	✓						1 an
[Vantyghem *et al.*, 2012] France	Étude de suivi prospective/Phase 2	14 TILs, 9 TILaR	✓						3 ans
[Venturini *et al.*, 2015] Italie	Étude observationnelle de suivi prospective	33 TILaR, 50 TILs	✓		✓	✓			2 ans
[Wallner *et al.*, 2016] Canada	Étude pharmaco-économique							✓	
[Xie *et al.*, 2014] Canada	Étude pharmaco-économique							✓	
[Zoso *et al.*, 2016] États-Unis, Canada	Étude observationnelle de suivi rétrospective	44 TIL (TILs, TILaR)	✓	✓					12 ans

* Tous les patients à l'étude ont subi une transplantation du pancréas.

DT1 : diabète de type 1; GMO : greffe de moelle osseuse; ITI : insulinothérapie intensive; reTP : retransplantation de pancréas; TIL : transplantation d'îlots de Langerhans; TILaC : TIL après greffe cardiaque; TILaR : TIL après greffe de rein; TILs; TIL seule; TILsR : TIL simultanée à une greffe de rein; TP : transplantation de pancréas; TPaR : TP après rein; TPsR : TP simultanément à une greffe de rein.

ANNEXE E

Liste des études exclues et raisons de l'exclusion

Tableau E-1 Études exclues et raisons d'exclusion

	ÉTUDES EXCLUES	RAISONS D'EXCLUSION
ÉTUDES CLINIQUES		
1.	Abercassis A *et al.* alpha1-antitrypsin increases interleukin-1 receptor antagonist production during pancreatic islet graft transplantation. Cell Mol Imunol 11 : 377-86 (2014).	Étude sur animal
2.	Al-Adra DP *et al*. Single-Donor Islet Transplantation and Long-term Insulin Independence in Select Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. Transplant 98 : 1007-12 (2014).	Pas de résultats d'intérêt
3.	Anazawa T *et al*. Long-Term Outcomes of Clinical Transplantation of Pancreatic Islets With Uncontrolled Donors After Cardiac Death: A Multicenter Experience in Japan. Transplant Proc 46 : 1980-84 (2014).	Pas de résultats d'intérêt
4.	Andres A *et al*. Islet-after-failed-pancreas and pancreas-after failed islet transplantation: Two complementary rescue strategies to control diabetes. Islets 7(6) : e1126036-6 (2015).	n < 10 cas
5.	Ang M *et al*. Magnitude and mechanisms of glucose counterregulation following islet transplantation in patients with type 1 diabetes suffering from severe hypoglycaemic episodes. Diabetol 57 :623-32 (2014).	Pas de résultats d'intérêt
6.	Barton FB *et al*. Improvement in Outcomes of Clinical Islet Transplantation: 1999–2010. Diab Care 35 : 1436-45 (2012).	Données du CITR
7.	Benomar K *et al.*Purity of islet preparations and 5-year metabolic outcome of allogenic islet transplantation. Am J Transplant 00:1-7 (2017).	Effet de la pureté des îlots sur le fonctionnement du greffon
8.	Blau JE *et al*. Long-term immunosuppression after solitary islet transplantation is associated with preserved C-peptide secretion for more than a decade. Am J Transplant 15 :2995-3001 (2015).	n < 10 cas
9.	Borot S et al. Impact of the number of infusions on 2-year results of islet-after-kidney transplantation in the GRAGIL network. Transplant 92 : 1031-38 (2011).	Même série de cas que dans Lablanche 2015
10.	Bozkurt NC et al. Hepatic hematoma after islet cell transplantation. Transplant 95 :e73-6 (2013).	n < 10 cas
11.	Brennan DC *et al.* Long-Term Follow-Up of the Edmonton Protocol of Islet Transplantation in the United States. Am J Transplant 16 : 509-17 (2016).	n< 10 cas
12.	Byrne ML *et al*. Outcomes for adults with type 1 diabetes referred with severe hypoglycaemia and/ or referred for islet transplantation to a specialist hypoglycaemia service. Hormone Metabol Res 47: 9-15 (2015).	Patients ne reçoivent pas la TIL
13.	Caumo A et al. Comparative Evaluation of Simple Indices of Graft Function After Islet Transplantation. Transplant 92 : 815-21 (2011).	Pas de résultats d'intérêt
14.	Cechin SR et al. Anti-inflammatory properties of exenatide in human pancreatic islets. Cell Transplant 21 : 633-48 (2012).	Étude *in vitro*
15.	Dwyer CJ *et al*. Promoting Immune Regulation in Type 1 Diabetes Using Low-Dose Interleukin-2. Curr Diab Rep 16 :46 (2016).	Revue narrative
16.	Fensom B *et al.* Islet cell transplantation improves nerve conduction velocity in type 1 diabetes compared with intensive medical therapy over six years. Diabetes res & Clin Practice 122 : 101-5 (2016).	Pas de résultats d'intérêt
17.	Grigore C *et al*. Pancreatogenic diabetes pacient selection for pancreatic islet transplantation. J Med Life 3 :84-9 (2010).	Patients avec pancréatectommie
18.	Hughes A *et al.* IGF2: an endocrine hormone to improve islet transplant survival. J Endocrinol 221 : R41-8 (2014).	Revue narrative
19.	Kamel JT *et al.* Assessment of the relationship between hypoglycaemia awareness and autonomic function following islet cell/pancreas transplantation. Diabetes Metabol Res & Rev 31: 646-50 (2015).	n < 10 cas
20.	Koh A *et al.* Insulin-heparin infusions peritransplant substantially improve single-donor clinical islet transplant success. Transplant 89 : 465-71 (2010).	Étude incluse dans IHE 2013
21.	Leitao CB *et al.* Lipotoxicity and decreased islet graft survival. Diab Care 33 : 658-60 (2010).	Pas de résultats d'intérêt
22.	Leitao CB *et al.* Liver fat accumulation after islet transplantation and graft survival. Cell T ransplant 23 : 1221-27 (2014).	Pas de résultats d'intérêt
23.	Ludwig B *et al*. Transplantation of human islets without immunosuppression. Proc Nat Ac Sci 110 : 19054-58 (2013).	Optimisation de la TIL
24.	Ludwig B *et al.* Islet transplantation at the Dresden diabetes center: five years' experience. Hormone Metabol Res 47 : 4-8 (2015).	Données non exploitables (sans chiffres précis)
25.	Matsumoto S et al. Insulin independence by supplemental islet transplantation 5 years after initial islet transplantation. J Diab 3 : 353-55 (2011).	n < 10 cas

	ÉTUDES EXCLUES	RAISONS D'EXCLUSION
26.	NIHR Horizon scanning research and intelligence centre. Reparixin for prevention of delayed graft function in pancreatic islet transplantation for type 1 diabetes mellitus. Birmingham (2016).	Rapport ETMIS sur l'optimisation de la TIL
27.	Orr C. *et al.* Quantifying Insulin Therapy Requirements to Preserve Islet Graft Function Following Islet Transplantation. Cell Transplant 25 : 83-95 (2016).	n < 10 cas
28.	Pawlick RL *et al*. Reparixin, a CXCR1/2 inhibitor in islet allotransplantation. Islets 8 : 115-24 (2016).	Étude sur animal
29.	Peters A. *et al.* Posttransplant Lymphoproliferative Disorder After Clinical Islet Transplantation: Report of the First Two Cases. Am J Transplant doi: 10.1111/ajt.14303.	n < 10 cas
30.	Petrelli A *et al.* Improved function of circulating angiogenic cells is evident in type 1 diabetic islet-transplanted patients. Am J Transplant 10 : 2690-2700 (2010).	Étude *in vitro*
31.	Piemonti L. *et al*. Beta cell function during rapamycun monotherapy in long-term type 1 diabetes. Diabetologia 54 :433-39 (2011).	Données avant TIL seulement
32.	Posselt AM *et al*. Clinical islet transplantation at the University of California, San Francisco. Clin Transplant 235-43 (2010).	Revue narrative
33.	Posselt AM *et al*. Islet transplantation in type 1 diabetic patients using calcineurin inhibitor-free immunosuppressive protocols based on T-cell adhesion or costimulation blockade. Transplant 90 : 1595-1601 (2010).	Même série de cas que Moassesfar 2016.
34.	Posselt AM *et al*. Islet transplantation in type 1 diabetics using an immunosuppressive protocol based on the anti-LFA-1 antibody efalizumab. Am J Transplant 10 : 1870-80 (2010).	n < 10 cas
35.	Prud'homme GJ *et al.* GABA protects human islet cells against the deleterious effects of immuno-suppressive drugs and exerts immunoinhibitory effects alone. Transplant 96 : 616-23 (2013).	Étude *in vitro*
36.	Rickels MR *et al.* recovery of endocrine function after islet and pancreas transplantation. Curr Diab Rep 12 : 587- 96 (2012).	Revue narrative
37.	Rickels MR *et al.* Improvement in beta-cell secretory capacity after human islet transplantation according to the CIT07 protocol. Diab 62 : 2890-97 (2013).	Pas de résultats d'intérêt
38.	Rickels MR *et al.* Restoration of Glucose Counterregulation by Islet Transplantation in Long-standing Type 1 Diabetes. Diab 64 : 1713-18 (2015).	Suivi de 6 mois
39.	Rickels MR *et al.* Long-Term Improvement in Glucose Control and Counterregulation by Islet Transplantation for Type 1 Diabetes. J Clin Endocrinol Metabol 101 : 4421-30 (2016).	Même série de cas que Hering 2016.
40.	Schneider DA *et al.* Emerging immune therapies in type 1 diabetes and pancreatic islet transplantation. Diab Obes Metabol 15 : 581-92 (2013).	Revue narrative
41.	Schuetz C *et al*. Islet cell transplant: Update on current clinical trials. Curr Transplant Rep 3 : 254-63 (2016).	Revue narrative
42.	Speight J *et al*. Patient-reported outcomes following islet cell or pancreas transplantation (alone or after kidney) in Type 1 diabetes: a systematic review. Diab Med 27 : 812-22 (2010).	Étude incluse dans IHE 2013
43.	Takita M *et al.* Safety and tolerability of the T-cell depletion protocol coupled with anakinra and etanercept for clinical islet cell transplantation. Clin Transplant 26 : E471-84 (2012).	n < 10 cas
44.	Takita M *et al.* Adverse events in clinical islet transplantation: one institutional experience. Cell Transplant 21 : 547-51 (2012).	n < 10 cas
45.	Tekin Z *et al*. Outcomes of Pancreatic Islet Allotransplantation Using the Edmonton Protocol at the University of Chicago. Transplant direct 2 : e105	n < 10 cas
46.	Turgeon NA *et al*. Experience with a novel efalizumab-based immunosuppressive regimen to facilitate single donor islet cell transplantation. Am j Transplant 10 : 2082-91 (2010).	Étude incluse dans IHE 2013
47.	Vantyghem M-C *et al*. Partial graft recovery following eradication of hepatitis E virus infection after successful islet allograft transplantation. Transplant Int 24 : e13-15 (2011).	Revue narrative
48.	Vantyghem M-C *et al*. Improvement of Electrophysiological Neuropathy After Islet Transplantation for Type 1 Diabetes: A 5-Year Prospective Study 37 : e141-42 (2014).	Résultats présentés sous forme de lettre
49.	Venturini M *et al.* Liver focal fatty changes at ultrasound after islet transplantation: an early sign of altered graft function? Diab Med 27 : 960-4 (2010).	Étude incluse dans IHE 2013
50.	Vethakkan SR *et al*. Improved second phase insulin secretion and preserved insulin sensitivity after islet transplantation. Transplant 89 : 1291-3 (2010).	n < 10 cas
51.	Vethakkan SR *et al*. Normalized NEFA dynamics during an OGTT after islet transplantation. Transplant 94 : e49-51 (2012).	Pas de résultats d'intérêt
52.	Virk SA *et al.* Interventions for Diabetic Retinopathy in Type 1 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Ophtalmol 160 : 1055-64 (2015).	Patients ne reçoivent pas la TIL
53.	Von Zur-Mühler B et al. Insulin independence after conversion from tacrolimus to cyclosporine in islet transplantation. Transplant Int 25 : e108-10 (2012).	n < 10 cas
54.	Wang Y *et al*. Use of glucagon-like peptide-1 agonists to improve islet graft performance. Curr Diab Rep 13 : 723-32 (2013).	Revue narrative
55.	Wu Z *et al*. Insulin independence after islet transplantation through an indwelling catheter in the right gastric vein. Int J artificial organs 36 : 620-3 (2013).	Étude en Chine

ÉTUDES EXCLUES		RAISONS D'EXCLUSION
ÉTUDES ECONOMIQUES		
1.	Archibald PRT *et al.* Using the cost-effectiveness of allogeneic islet transplantation to inform induced pluripotent stem cell-derived beta-cell therapy reimbursement. Regenerative Med 10(8):959-73 (2015).	Cellules souches Utilise les données et les résultats de Beckwith 2012
2.	Beckwith J *et al*. A health economic analysis of clinical islet transplantation. Clin Transplant 26(1):23-33 (2012).	Étude incluse dans IHE 2013
3.	CADTH. Islet cell transplantation in patients with unstable diabetes: a review of clinical- and cost-effectiveness and guidelines. Ottawa : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2014).	Étude non pharmaco-économique
4.	Gerber PA *et al*. Glycemia, Hypoglycemia, and Costs of Simultaneous Islet-Kidney or Islet After Kidney Transplantation Versus Intensive Insulin Therapy and Waiting List for Islet Transplantation. Transplant 99(10):2174-80 (2015).	Étude non pharmaco-économique
5.	HealthConsult. Health Technology Assessment of Proposal to Establish the Islet Transplantation Procedure as a Nationally Funded Centre. Final Assessment Report. Sydney, Australia (2011).	Étude non pharmaco-économique
6.	Moassesfar S *et al*. A Comparative Analysis of the Safety, Efficacy, and Cost of Islet Versus Pancreas Transplantation in Nonuremic Patients With Type 1 Diabetes. Am J Transplant 16(2):518-26 (2016).	Étude non pharmaco-économique
7.	Schive SW *et al.* Cost and clinical outcome of islet transplantation in Norway 2010-2015. Clinical transplantation 31(1): e12871 (2017).	Étude non pharmaco-économique
ÉTUDES PERSPECTIVE PATIENTS		
1.	Anderson P *et al*. Islet transplantation as a treatment for type 1 insulindependent diabetes mellitus for patients who experience severe hypoglycaemia unawareness. Transplant J Australasia 25 : 12-8 (2016).	Revue narrative
2.	Delmonte V, Peixoto EML, Poggioli R, Enfield G, Luzi L, Ricordi C, Alejandro R. Ten years' evaluation of diet, anthropometry, and physical exercise adherence after islet allotransplantation. Transplantation proceedings 2013;45(5):2025-8.	Pas de résultats sur la perspective patients
3.	Fung MA *et al*. Patient perceptions of islet transplantation for type 1 diabetes." Can J Diab 34 : 203-210 (2010).	Patients ne reçoivent pas la TIL
4.	Jackson S *et al*. Pancreas and islet transplantation: psychological themes pre- and posttransplant. Curr Op Organ transplant 20 : 211-5 (2015).	Revue narrative
5.	Johnson JA *et al*. Reduced fear of hypoglycemia in successful islet transplantation. diab Care 27 : 624-5 (2004)	Résultats présentés sous forme de lettre
6.	Marzorati S et al. Allogeneic islet transplantation. Expert Op Biol Ther 7 : 1627-45 (2007).	Revue narrative
7.	Tufveson G. An experience of pancreas and islet transplantation in patients with end stage renal failure due to diabetes type I. Curr Op Organ Transplant 14 : 95-102 (2009).	Revue narrative

CITR : *Collaborative Islet transplant Registry*; ETMIS : évaluation des technologies et modes d'intervention en santé; IHE : Institute of Health Economics; n : nombre; TIL : transplantation d'îlots de Langerhans

ANNEXE F
Évaluation de la qualité méthodologique des études

Tableau F-1 Évaluation de la qualité des études selon la grille Downs and Black modifiée [Institute of Health Economics (IHE), 2013]

Caractéristiques des études	[Lablanche *et al.*, 2018]	[Gerber *et al.*, 2018]	[Holmes-Walker *et al.*, 2017]	[Moassesfar *et al.*, 2016]	[Gerber *et al.*, 2015]	[Lehmann *et al.*, 2015]	[Venturini *et al.*, 2015]	[D'Addio *et al.*, 2014]	[Brooks *et al.*, 2013]	[Bellin *et al.*, 2012]	[Maffi *et al.*, 2011]	[Thompson *et al.*, 2011]	[Hirsch *et al.*, 2010]
PRESENTATION DES RESULTATS													
1. L'hypothèse/le but/les objectifs de l'étude sont-ils clairement décrits?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2. *Les résultats principaux sont-ils clairement décrits dans l'introduction ou la section méthode?*	1	1	1	1	1	1	1	0,5	1	1	1	1	1
3. *Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont-elles clairement décrites?*	1	1	1	1	1	1	0,5	0,5	1	1	1	1	1
4. *Les interventions d'intérêt sont-elles clairement décrites?*	1	1	1	1	1	1	1	1	1	-	1	0,5	-
5. *Les distributions des principaux facteurs confusionnels pour chaque groupe de sujets à comparer sont-elles clairement décrites? (2 points)*	1	1	1	2	1	2	1	1	1	-	1	-	1
6. *Les principaux résultats de l'étude sont-ils clairement décrits?*	1	1	1	1	1	1	1	0,5	1	0,5	1	1	1
7. *L'étude fournit-elle des estimations de la variabilité aléatoire des données?*	1	1	1	1	1	1	1	1	1	-	1	1	1
8. *Tous les effets indésirables importants sont-ils rapportés?*	1	0,5	0,5	1	0,5	0,5	0,5	-	-	-	1	-	-
9. *Les caractéristiques des patients perdus de vue au suivi sont-elles décrites?*	1	1	-	-	-	-	-	1	1	1	1	-	1
10. *Les valeurs réelles de probabilité sont-elles rapportées pour les résultats principaux?*	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,5	1	1	1
VALIDITE EXTERNE													
11. *Les sujets sollicités pour participer à l'étude sont-ils représentatifs de la population entière parmi laquelle ils ont été recrutés?*	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	1
12. *Les sujets ayant accepté de participer à l'étude sont-ils représentatifs de la population entière parmi laquelle ils ont été recrutés ?*	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1
13. *L'équipe, les lieux et les établissements où les patients étaient traités sont-ils représentatifs du traitement reçu par la majorité des patients?*	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
14. *A-t-on tenté d'effectuer l'intervention à l'insu des sujets?*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VALIDITE INTERNE													
15. *A-t-on tenté d'attribuer les interventions à l'insu des investigateurs?*	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
16. *Si des résultats de l'étude ont été obtenus suite au triturage des données "data dredging"est-ce clairement mentionné?*	1	1	1	-	1	-	-	-	1	-	-	1	-
17. *Les analyses sont-elles ajustées pour les différentes durées de suivi des patients?*	-	1	1	-	1	1	-	1	1	1	-	0,5	1
18. *Les tests statistiques utilisés sont-ils appropriés?*	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
19. *Les mesures des résultats principaux sont-elles précises (valide et fiable)?*	1	1	1	1	1	0,5	1	1	1	1	1	1	1
VALIDITE INTERNE– FACTEURS DE CONFUSION (BIAIS DE SELECTION)													
20. *Les patients des différents groupes d'intervention sont-ils recrutés de la même population?*	1	1	1	1	-	1	-	0,5	1	-	1	1	-
21. *Les patients des différents groupes d'intervention sont-ils recrutés à la même période de temps?*	1	1	1	-	-	1	-	-	1	1	1	1	1
22. *Les sujets de l'étude sont-ils randomisés à un groupe d'intervention?*	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23. *L'allocation randomisée est-elle effectuée à l'insu des patients et de l'équipe de soins jusqu'à ce que le recrutement soit complet et irrévocable?*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24. *Est-ceque les analyses comprennent des ajustements des facteurs confusionnels?*	-	-	-	1	-	1	-	-	-	1	-	-	1
25. *Les patients perdus de vue au suivi sont-ils considérés?*	1	1	-	-	1	1	-	1	-	-	1	0,5	1
PUISSANCE													
26. *La puissance de l'étude est-elle suffisante pour détecter un effet clinique important de sorte que la probabilité d'observer une différence due au hasard soit inférieure à 5 %?*	1	-	-	-	-	-	1	0,5	-	-	1	1	-
Score total (sur 27)	21	17,5	15,5	15	14,5	17	14	13,5	16	13	19	16,5	15,5
Qualité	**Bonne**	**Modérée**	**Modérée**	**Modérée**	**Modérée**	**Modérée**	**Modérée**	**Faible**	**Modérée**	**Faible**	**Modérée**	**Modérée**	**Modérée**

Tableau F-2 Évaluation de la qualité des séries de cas selon l'outil de l'IHE [Institute of Health Economics (IHE), 2013]

Caractéristiques des études	[Foster *et al.*, 2018]	[Delaune *et al.*, 2016]	[Hae Lee *et al.*, 2016]	[Hering *et al.*, 2016]	[Nijhoff *et al.*, 2016]	[Zoso *et al.*, 2016]	[Brooks *et al.*, 2015]	[Caiazzo *et al.*, 2015]	[Lablanche *et al.*, 2015]	[Ludwig *et al.*, 2015]	[Gillard *et al.*, 2014]	[Maffi *et al.*, 2014]	[Qi *et al.*, 2014]	[Danielson *et al.*, 2013]	[Delmonte *et al.*, 2013]	[O'Connell *et al.*, 2013]	[Radosevich *et al.*, 2013]	[Tiwari *et al.*, 2012]	[Vantyghem *et al.*, 2012]	[Del Olmo Garcia *et al.*, 2011]	[Haggstrom *et al.*, 2011]*	[Gala-Lopez *et al.*, 2011]	[Girman et Saudek, 2011]	[Kawahara *et al.*, 2011]	[Niclauss *et al.*, 2011]	[Takita *et al.*, 2011]
BUT DE L'ETUDE																										
1. *L'hypothèse/le but/les objectifs de l'étude sont-ils clairement énoncés dans le résumé, l'introduction ou la section méthode?*																										
	1	1	1	1	1	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
DEVIS DE L'ETUDE																										
2. *L'étude est-elle effectuée prospectivement?*																										
	1	1	-	1	-	-	-	1	-	-	1	1	1	1	-	1	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
3. *Les cas sont-ils recueillis dans plus d'un centre?*																										
	1	1	1	1	-	1	-	1	1	-	-	1	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	1	1
4. *Les participants sont-ils recrutés consécutivement?*																										
	1	1	1	1	1	-	1	1	1	-	-	1	-	1	1	1	0,5	-	1	-	-	1	-	1	1	-
POPULATION																										
5. *Les caractéristiques des participants inclus dans l'étude sont-ils décrits?*																										
	1	1	1	1	1	-	1	1	1	1	1	1	1	1	0,5	1	0,5	-	1	-	-	-	1	-	1	1
6. *Les critères d'inclusion dans l'étude sont-ils explicites et appropriés?*																										
	1	1	1	1	1	-	1	0,5	1	1	1	1	1	1	0,5	0,5	-	1	1	-	1	1	1	-	-	1
7. *Les participants à l'étude sont-ils au même stade de la maladie?*																										
	1	-	1	1	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	-
INTERVENTION/CO-INTERVENTION																										
8. *L'intervention est-elle clairement décrite dans l'étude?*																										
	1	1	1	1	1	-	1	1	1	1	1	1	1	1	-	1	0,5	-	1	-	-	1	-	1	1	-
9. *Les co-interventions sont-elles clairement rapportées dans l'étude?*																										
	-	-	1	-	-	1	1	-	1	1	1	1	-	0,5	-	-	-	-	0,5	-	-	1	-	1	1	-
MESURES DES RESULTATS D'INTERET																										
10. *Les mesures rapportées pour chaque résultat sont-elles clairement définies dans l'introduction ou la section méthodologie?*																										
	1	1	-	1	1	1	1	1	1	1	-	1	1	1	1	1	1	1	1	-	1	1	-	1	1	1
11. *L'évaluation des résultats principaux est-elle réalisée à l'aveugle?*																										
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12. *Les résultats principaux sont-ils mesurés de manière appropriée par une méthode objective et/ou subjective?*																										
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
13. *Les résultats sont-ils mesurés avant et après l'intervention?*																										
	1	1	1	1	1	-	1	-	1	1	1	1	1	1	1	1	-	1	1	-	-	1	1	1	-	1
ANALYSES STATISTIQUES																										
14. *Les tests statistiques utilisés pour évaluer les résultats principaux sont-ils appropriés?*																										
	1	1	1	1	1	0,5	1	1	1	1	1	1	-	1	1	0,5	1	1	1	1	0,5	1	1	1	1	1
RESULTATS ET CONCLUSION																										
15. *La durée du suivi est-elle rapportée?*																										
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
16. *Le nombre de perdus de vue au suivi est-il rapporté?*																										
	0,5	1	1	1	1	-	1	1	1	1	-	1	1	1	1	-	1	-	1	-	1	1	-	1	-	-
17. *L'étude fournit-elle des estimations de la variabilité aléatoire des données pour les résultats principaux?*																										
	-	1	1	1	1	1	1	1	-	-	1	-	-	1	1	1	-	-	0,5	-	0,5	-	-	-	1	-

Caractéristiques des études	[Foster *et al.*, 2018]	[Delaune *et al.*, 2016]	[Hae Lee *et al.*, 2016]	[Hering *et al.*, 2016]	[Nijhoff *et al.*, 2016]	[Zoso *et al.*, 2016]	[Brooks *et al.*, 2015]	[Caiazzo *et al.*, 2015]	[Lablanche *et al.*, 2015]	[Ludwig *et al.*, 2015]	[Gillard *et al.*, 2014]	[Maffi *et al.*, 2014]	[Qi *et al.*, 2014]	[Danielson *et al.*, 2013]	[Delmonte *et al.*, 2013]	[O'Connell *et al.*, 2013]	[Radosevich *et al.*, 2013]	[Tiwari *et al.*, 2012]	[Vantyghem *et al.*, 2012]	[Del Olmo Garcia *et al.*, 2011]	[Haggstrom *et al.*, 2011]*	[Gala-Lopez *et al.*, 2011]	[Girman et Saudek, 2011]	[Kawahara *et al.*, 2011]	[Niclauss *et al.*, 2011]	[Takita *et al.*, 2011]
18. *Les effets indésirables sont-ils rapportés?*																										
	1	0,5	1	1	1	0,5	-	1	1	-	-	1	1	0,5	1	0,5	-	-	-	0,5	-	1	-	1	-	-
19. *Les conclusions de l'étude sont-elles soutenues par les résultats?*																										
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	-	1	1	1	-	1	1	1	1	1	1	1	1	-
CONFLITS D'INTERET ET SOURCE DE FINANCEMENT																										
20. *Les conflits d'intérêts et les sources de financement de l'étude sont-ils rapportés?*																										
	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	-	1	1	1	1	1	-	1	1	1	1	-
Score total (sur 20)	**16,5**	**15**	**17**	**18**	**15**	**9**	**15**	**14,5**	**16**	**14**	**14**	**17**	**12**	**17,5**	**12**	**13,5**	**9,5**	**10**	**15**	**7,5**	**9**	**15**	**9**	**15**	**13**	**9**
Qualité	**Bonne**	**Bonne**	**Bonne**	**Bonne**	**Bonne**	**Faible**	**Bonne**	**Modérée**	**Bonne**	**Modérée**	**Modérée**	**Bonne**	**Modérée**	**Bonne**	**Modérée**	**Modérée**	**Faible-modérée**	**Modérée**	**Bonne**	**Faible**	**Faible**	**Bonne**	**Faible**	**Bonne**	**Modérée**	**Faible**

* L'étude de Häggström *et al.* [2011] est une étude mixte qui a été évaluée avec la grille de l'IHE et l'outil CASP pour chacun de ces volets.
IHE : Institute of Health Economics.

Tableau F-3 Évaluation de la qualité des rapports d'évaluation des technologies en santé selon la grille INAHTA

SECTION ET THÈME	ÉLÉMENTS DEVANT FIGURER DANS L'ÉTUDE	[Piper *et al.*, 2004] États-Unis	[HealthConsult Pty Ltd, 2011] Australie	[Institute of Health Economics (IHE), 2013] Canada	[Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2014] Canada	[Xie *et al.*, 2014] Québec	[Health Quality Ontario (HQO), 2015] Canada
Questions préliminaires	**1** A-t-on les coordonnées des personnes à contacter pour obtenir des informations supplémentaires ?	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Indéterminé
	2 Les noms des auteurs sont-ils indiqués ?	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
	3 Y a-t-il une déclaration sur les conflits d'intérêts ?	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui
	4 Y a-t-il une note précisant si l'évaluation a fait l'objet d'une révision par des lecteurs externes ?	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui
	5 Y a-t-il un bref résumé rédigé en langage courant ?	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
Pourquoi	**6** La question décisionnelle est-elle précisée ?	Non	Oui	Non	Non	Oui	Indéterminé
	7 La question d'évaluation est-elle précisée ?	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	8 La portée de l'évaluation est-elle précisée ?	Indéterminé	Oui	Oui	Indéterminé	Oui	Indéterminé
	9 La technologie de la santé évaluée est-elle décrite ?	Indéterminé	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
Comment	**10** Donne-t-on des détails sur les sources d'information et les stratégies de recherche utilisées ?						
	a) Stratégie de recherche	Oui	Oui	Oui	Indéterminé	Oui	Oui
	b) Bases de données consultées	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	c) Horizon temporel de la recherche	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	d) Restrictions de langue	Oui	Oui	Oui	Oui	Indéterminé	Oui
	e) Données primaires	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
	f) Autres sources d'information	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
	g) Liste complète des références des études incluses	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	h) Liste des études exclues	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
	i) Critères d'inclusion	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	j) Critères d'exclusion	Indéterminé	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	11 Donne-t-on des détails sur les méthodes d'évaluation et d'interprétation des données retenues ?						
	a) Méthode d'extraction des données	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui
	b) Méthode d'évaluation de la qualité des études	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
	c) Méthode de synthèse des données	Oui	Indéterminé	Oui	Indéterminé	Indéterminé	Oui
	d) Présentation des résultats de l'évaluation (les résultats sont-ils présentés clairement, à l'aide de tableaux de synthèse, par exemple)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Contexte	**12** Donne-t-on des informations sur le contexte ? (ne s'applique pas à tous les rapports)						
	a) Implications médico-légales	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui
	b) Analyse économique	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
	c) Implications éthiques	Non	Non	Oui	Non	Non	Non
	d) Implications sociales	Non	Non	Oui	Non	Indéterminé	Oui
Implications	**13** Les données de l'évaluation sont-elles analysées ?	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	14 Les conclusions de l'évaluation sont-elles énoncées clairement ?	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	15 Propose-t-on des actions ultérieures ?	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui

CITR : *Collaborative Islet Transplant Registry*; IHE: Institute of Health Economics.

Tableau F-4 Évaluation de la qualité des études primaires qualitatives selon l'outil CASP

Caractéristiques des études		[Speight *et al.*, 2016]	[Haggstrom *et al.*, 2011]*
Questions préliminaires	1. *Les objectifs de l'étude ont-ils été clairement énoncés ?*	1	1
	2. *La méthodologie qualitative est-elle indiquée ?*	1	1
Questions détaillées	3. *La méthodologie était-elle bien adaptée à l'objectif de l'étude ?*	1	1
	4. *La stratégie de recrutement était-elle bien adaptée à l'objectif de l'étude ?*	1	0
	5. *Le mode de collecte de données était-il bien adapté à la question à l'étude ?*	1	1
	6. *A-t-on accordé au lien entre le chercheur et les participants l'importance qu'il fallait ?*	1	0
	7. *Le chercheur a-t-il pris en considération les enjeux éthiques ?*	1	1
	8. *Le processus d'analyse des données était-il suffisamment rigoureux ?*	1	0
	9. *Les résultats de l'étude sont-ils énoncés clairement ?*	1	0
	10. *Quelle est la valeur de l'étude ?*	1	1
Qualité		bonne	modérée

*L'étude de Häggström *et al.* [2011] est une étude mixte qui a été évaluée avec la grille de l'IHE et l'outil CASP pour chacun de ces volets.
CASP : *Critical Appraisal Skills Programme;* IHE : Institute of Health Economics.

Tableau F-5 Résumé de l'évaluation de la qualité des études économiques en utilisant la grille de Drummond et ses collaborateurs [Drummond *et al.*, 2005] et les critères de CHEERS [Husereau *et al.*, 2013]

AUTEUR	FORCES	LIMITES
[Institute of Health Economics (IHE), 2013]	• Le rationnel de l'étude et ses objectifs ont été énoncés • Le choix du comparateur a été justifié • La perspective, l'horizon temporel et le taux d'actualisation ont été énoncés • Les paramètres de coûts et d'efficacité ont été mentionnés ainsi que les sources de données • Une recherche approfondie de la littérature a été menée et les critères d'inclusion et d'exclusion ont été clairement définis • Les analyses de sensibilité ont été effectuées et les résultats ont été rapportés • Les conclusions étaient supportées par les résultats rapportés • Les sources de financements et les conflits d'intérêt ont été mentionnés	• Les détails sur les caractéristiques de la population cible étaient insuffisants : il s'agit des patients atteints de DT1 éligibles à la TIL. Il n'a pas été mentionné s'il s'agissait des patients soit urémiques ou non-urémiques ou mixtes • Le pancréas n'a pas été retenu comme comparateur en raison du manque de données • Plusieurs hypothèses ont été utilisées, mais elles étaient décrites et justifiées • L'efficacité a été établie par des données d'observation ou des hypothèses qui n'ont pas fait l'objet d'une analyse des biais sur les conclusions • La qualité et la validité de la source de données cliniques est faible. Il s'agit des données non publiées. • La mesure de scores d'utilité provient d'une étude menée chez les patients diabétiques de type 2
[Xie *et al.*, 2014]	• Le rationnel de l'étude et ses objectifs ont été énoncés • Le choix des comparateurs a été justifié • La population cible est clairement définie • La perspective, l'horizon temporel et le taux d'actualisation ont été énoncés • Les paramètres de coûts et d'efficacité ont été mentionnés ainsi que les sources de données • Les analyses de sensibilité ont été effectuées et les résultats ont été rapportés • Présentations des résultats de différents scénarios étudiés • Les conclusions étaient supportées par les résultats rapportés	• Plusieurs hypothèses ont été utilisées, mais elles étaient décrites et justifiées • L'efficacité a été établie par des données d'observation ou des hypothèses qui n'ont pas fait l'objet d'une une analyse des biais sur les conclusions • Sources de données cliniques limitées • Les sources de financements et les conflits d'intérêts n'ont pas été rapportés
[Wallner *et al.*, 2016]	• Le rationnel de l'étude et ses objectifs ont été énoncés • Le choix des comparateurs a été justifié • La population cible est clairement définie • La perspective, l'horizon temporel et le taux d'actualisation ont été énoncés • Les paramètres de coûts et d'efficacité ont été mentionnés ainsi que les sources de données • Les analyses de sensibilité ont été effectuées et les résultats ont été rapportés • Les conclusions étaient supportées par les résultats rapportés • Les sources de financements et les conflits d'intérêt ont été mentionnés	• La population cible n'a pas été clairement définie. • Plusieurs hypothèses ont été utilisées, mais elles étaient décrites et justifiées • L'efficacité est établie par des données d'observation ou des hypothèses qui n'ont pas fait l'objet d'une une analyse des biais sur les conclusions • Sources de données cliniques limitées

CHEERS : *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*; DT1 : diabète de type 1; IHE : Institute of Health Economics.

ANNEXE G

Tableaux des résultats de la revue de littérature

G-1 Efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique

Tableau G-1.1 Efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique – comparaison avant/après intervention (patients DT1 non urémiques) [IHE, 2013]

ÉTUDES	NOMBRE DE PATIENTS AVEC TILs	RÉSULTATS D'INTÉRÊT					
		Greffons fonctionnels	Insulino-indépendance	Hypoglycémies sévères	HbA1c (%)	Dose insuline (U/kg/jr)	Peptide C (nmol/l)
[Koh *et al.*, 2010]	85	N.R.	1 an : 13/85 cas (15,3 %)	N.R.	N.R.	*Pré* (n = 19) : 80,1±4,3 *Post* (n = 19) : 54,2±2,8*	N.R.
[Turgeon *et al.*, 2010]	12	N.R.	Post : 6/8 cas (75%)	N.R.	Pré : N.R. Post : ↓ de 0,2 à 1,6 %	Pré : N.R. Post : 0,26-0,36	Pré : N.R. *Post à jeun*: 0,89±0,34 (n=8) 1,43±0,46 (n=4) *Post stimulé* : 1,96±1,44 (n=8) 1,22±1,27 (n=4)
[Vantyghem *et al.*, 2009a]	14	Post : 11/14 cas (78 %)	3,3 ans, 57 %	N.R.	Optimal (n= 9) Pré : 8,3 (7,3-8,6) 2 ans : 5,8 (5,4-6,5)* Sous-optimal (n=5) Pré : 8,7 (8,0-9,2) 2 ans : 7,8 (7,4-8,7)	N.R.	Pré : 0 (0-0) Optimal (n= 9) 2 ans : 0,5 (0,4-0,6)* Sous optimal (n=5) 2 ans : 0,17 (0-0,53)
[Gangemi *et al.*, 2008]	10	N.R	15 mo : 80 %	Pré: 100% 1 an : 0 %	Pré : 7,2 ±1,1 15 mo : 5,9±0,4*	N.R.	N.R.
[Badet *et al.*, 2007]	10	N.R	1 an: 3/10 cas (30 %)	Pré: 18±4 épi/mo 1 an: 10 %	Pré : 8,58 ±0,47 2 ans : 6,65±0,17*	Pré : 30,5±2,8 Post : 7,8±3,3 (U/jr)	Pré : < 0,2 1 an: 1,19±0,22 (ng/ml)
[Maffi *et al.*, 2007]	19	N.R	1 an : 8/19 cas (42 %)	Pré : N.R. 1 an : 0 %	Pré : 8,6 ±0,3 2 ans : 6,4±0,2*	N.R.	Pré : 0,01±0,01 2 ans : 0,5±0,03*
[Keymeulen *et al.*, 2006]	24	N.R	1 an : 10/24 cas (42 %)	Pré : N.R. Post : 25 %	Pré : N.R. 2 ans : < 6 (II)* < 7 (ID)*	Pré : N.R. 1 an : ↓* (n= 8 cas ID)	Pré : N.R. Post : > 0,5 ng/ml
[Shapiro *et al.*, 2006]	36	1 an : 10/36 cas (44 %)	2 ans : 14 %	Pré : 97 % Post : 100% (II)	N.R.	Pré : N.R. ↓* sur 2 ans	Pré : N.R. Post : détectable (70% des cas)
[Froud *et al.*, 2005]	16	N.R.	2 ans : 5/16 cas (31 %)	Pré : N.R. 2 ans : 0 %	N.R.	Pré : 32,7±11,2 Post : 12,6±5,4 (U/jr)	Pré : N.R. Détectable (100 % des cas)
[Ryan *et al.*, 2005]	65	N.R.	5 ans : 7,5 %	Pré : 80 % Post : N.R.	*Post* : I_{R1}: 6,4 (6,1-6,7)** I_{R2}: 6,7 (5,9-7,5)** I_E: 9,0 (6,7-9,3)	*Pré* : I_{R2}: 0,66±0,03 I_E: 0,69±0,08 *Post* : I_{R2}: 0,34±0,04* I_E: 0,80±0,08*	*Pré* : I_{R1}: 0,86±0,05 I_{R2+IE}: 0,49±0,05 *Post* : I_{R1}: 0,93±0,08* I_{R2+IE}: 1,62±0,07*

* Différence significative entre les valeurs pré-TIL et post-TIL ($p < 0,05$ ou $p < 0,001$).

** Données chez les patients insulino-indépendants (IR1) et chez les patients insulinodépendants ayant une fonction partielle du greffon (I_{R2}).

Épi : épisode; HbA1c : hémoglobine glyquée; ID : insulinodépendant; IHE : Institute of Health Economics; II : insulino-indépendant; IE : intervention échouée; IR : intervention réussie; jr : jour; mo : mois; n : nombre; TIL : transplantation d'îlots de Langerhans; TILs : TIL seule; U : unité.

Tableau G-1.2 Efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique–comparaison avant/après intervention(patients DT1 urémiques et population mixte) [IHE, 2013]

ÉTUDES	NOMBRE DE PATIENTS SELON L'INTERVENTION	RÉSULTATS D'INTÉRÊT					
		Greffons fonctionnels	Insulino-indépendance	Hypoglycémies sévères	HbA1c (%)	Dose insuline	Peptide C (mmol/l)
[Laitao et al., 2008]	25 TILs, 6 TILaR	N.R.	N.R.	Score Clarke Pré : 5,29±1,51 Post : 1,35±1,92*	N.R.	N.R.	N.R.
[Fiorina *et al.*, 2003b]	36 (TILs,TILaR, TILsR)	N.R.	Post : 12/36 cas (33 %)	N.R.	Pré : N.R. Post : pas de différence	4 anst : ↓*	N.R.
[Fiorina *et al.*, 2003a]	34 TILaR	N.R.	N.R.	N.R.	Non significatif	N.R.	Plus élevé pour les TIL réussies que pour les TIL échouées
[Bertuzzi *et al.*, 2002]	15 TILaR	N.R.	2 ans : 2/15 cas (13 %)	N.R.	Pré : N.R. 1 an : <7(n=10)	↓ 50%	Pr é : N.R. 1 an : 0,8(0,4-2,4)
[Benhamou *et al.*, 2001]	10 TILaR	1 an : 50 %	1 an : 20 %	N.R.	Pré : 8,6 ±1,6 1 an : 6,0±0,4 (n=5)	N.R.	Pr é : N.R. 1 an : > 0,5 ng/ml (n=5)

* Différence significative entre les valeurs pré-TIL et post-TIL ($p < 0,05$ ou $p < 0,001$).
HbA1c : hémoglobine glyquée; IHE : Institute of Health Economics; N.R. : non rapporté; TIL : transplantation d'îlots de Langerhans; TILaR : TIL après une greffe rénale; TILs : TIL seule; TILsR : TIL simultanée à une greffe rénale.

Tableau G-1.3 Efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique - comparaison avec l'ITI ou la TP [IHE, 2013]

ÉTUDES	NOMBRE DE PATIENTS SELON L'INTERVENTION	RÉSULTATS D'INTÉRÊT					
		Perte du greffon (6 mois post)	Hypoglycémies sévères	Insulino-indépendance	HbA1c (%)	Dose insuline (U/kg/jour)	Peptide C (ng/ml)
[Vantyghem *et al.*, 2009b]	**I** : 7 TILs, 6 TILaR	N.R.	Pré : 2,6±2,1 3 ans : 0,7±1,1	1 an : 10/13 cas (77 %)	Pré : 8,2 ±1,1 3 ans : 6,6±1,1	Pré : 46 ±12 3 ans : 12±16	3 mois : 1,5±0,7
	C : 17 ITI		Pré : 2,9±2,2 3 ans : 1,7±1,8 hypos/semaine	N.A.	Pré : 8,4 ±1,8 3 ans : 8,1±1,3	Pré : 43 ±18 3 ans : 46±19**	N.R.
[Gerber *et al.*, 2008]	**I** : 12 TILsR	N.R.	Pré : 10/13 cas Post : 0 cas	1 an : 31%	Pré : 8,1 ±1,5 4 ans : 6,2±0,5	↓50%	Post : 1,005±0,735
	C : 25 TPsR		Pré : N.R. Post : 0 cas	1 an : 96%	Pré : 8,7±1,9 4 ans : 5,5±0,6	N.R.	Post : 2,505±0,762
[Warnock *et al.*, 2008]	**I** : 31 TILs	N.R.	N.R.	16/25 cas (64 %)	Post : 6,6	33 % à 75 % de la dose pré-TIL	Détectable
	C : 42 ITI			N.A.	Post : 7,4*		
[Venturini *et al.*, 2006]	**I** : 10 TILs	N.R.	N.R.	N.R.	Pré : 7,95 ±0,29 1 an : 7,50±0,46	Pré : 31,1±4,2 1 an : 20,3±5,5	Pré : 0,20±0,06 1 an : 0,84±0,18
	C : 10 ITI				Pré : 8,28±0,36 1an : 8,15±0,22	Pré : 49,0±3,51 1 an : 48,0±4,05	Pré : 0,21±0,11 1 an : 0,14±0,08
[Fiorina *et al.*, 2005a]	**I** : 17 TILaR	10/17 cas (59 %)	N.R.	3 mo : 12/17 cas (70,6 %)	Pré : 7,7 ±0,3 3 ans : 7,7±0,2	Pré : 25,2 ±4,3 3 ans : 17,3±3,4	3 ans : 1,7±0,2
	C : 25 ITI			N.A.	Pré : 8,6±0,6 3 ans : 8,1±0,5	Pré : 32,1±7,0* 3 ans : 35,1±4,4*	3 ans : 0,3±0,1*
[Fiorina *et al.*, 2005b]	**I** : 18 TILaR, 6 TILsR	11 cas type d'intervention non précisé	N.R.	6 ans : 0 cas	Pré : 7,4 ±0,2 6 ans : 8,1±0,3	6 ans : ↓50%	Pré : 1,6±0,2 6 ans : 1,1±0,4
	C1 : 166 TPsR			6 ans : 100%	Pré : 5,7 ±0,1 6 ans : 5,8±0,2	N.R.	N.R.
	C2 : 44 ITI			N.A.	Pré : 8,0 ±0,4 6 ans : 7,8±0,2	N.R.	N.R.
[Frank *et al.*, 2004]	**I** : 9 TILs, 4 TILaR	4/13 cas (30,7 %)	Pré : 100 % Post : 0 % si greffon fonctionnel	2 ans : 42 %	1 an : 6,3 %	N.R.	1,6 an : 1,7
	C : 25 TPsR, 5 TPaR	4/30 (13,3 %)		2 ans : 83 %	1 an : 5,0% **		1,6 an : 3,9

ÉTUDES	NOMBRE DE PATIENTS SELON L'INTERVENTION	RÉSULTATS D'INTÉRÊT					
		Perte du greffon (6 mois post)	Hypoglycémies sévères	Insulino-indépendance	HbA1c (%)	Dose insuline (U/kg/jour)	Peptide C (ng/ml)
[Fiorina et al., 2003c]	**I_R** : 24 TILaR, TILsR **I_E** : 13 TILaR, TILsR **C_1** : 162 TPsR **C_2** : 44 ITI	13 cas type d'intervention non précisé	N.R.	N.R.	Pré : 8,3 ±0,3 7 ans : 7,38 ±0,35 Pré : 7,7 ±0,6 7 ans : 8,26 ±0,61 Pré : 11,2 ±1,7 7 ans : 6,2 ±0,2 Pré : 11,1 ±2,3 7 ans : 8,7 ±0,5	N.R.	Pas de comparaison TIL vs TP

* Différence significative entre le groupe intervention et le groupe comparateur ($p < 0,01$ ou $p < 0,05$).

** Différence significative entre le groupe intervention et le groupe comparateur ($p < 0,0001$).

C : groupe comparateur; HbA1c : hémoglobine glyquée; IHE: Institute of Health Economics; I : groupe intervention; IE : intervention échouée; IR : intervention réussie; ITI : insulinothérapie intensive; N.A. : non applicable; N.R. : non rapporté; TIL : transplantation des îlots de Langherans; TILaR : TIL après une greffe rénale; TILs : TIL seule; TILsR : TIL simultanée à une greffe rénale; TP : transplantation de pancréas; TPaR : TP après une greffe rénale; TPsR : TP simultanée à une greffe rénale.

Tableau G-1.4 Efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique chez les patients DT1 urémiques ou non / études comparatives avec groupe témoin

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/% H Durée DT1	Contrôle n/Âge/% H Durée DT1	Durée de suivi	Immunosuppression médication adjuvante	Contrôle glycémique			Valeur p	Qualité
						Groupe intervention	Groupe témoin		
PATIENTS NON UREMIQUES									
[Holmes-Walker *et al.*, 2017] Étude observationnelle de suivi Australie	10 TIL 50,6 ± 9,4 ans H : 40 % 40,1 ± 9,3 ans	10 ITI Pompe sc 52,2 ± 9,0 ans H : 40 % 40,1 ± 9,3 ans	1 an	**Induction** ATG 3 mg/kg x 5 j et 2 doses additionnelles si 2e ou 3e TIL Basi 20 mg 1 dose **Entretien** Tac 0,1 mg/kg ad [10 ng/ml] et MMF 2g /j		TIL n= 10	ITI n = 10		Modérée
					n de greffons	1 à 3/patient	s.o.	s.o.	
					Qté îlots greffés (IEQ/kg)	N.R.	s.o.	s.o.	
					Greffons fonctionnels 1 an	9/10 cas (90 %)	s.o.	s.o.	
					HbA1c (%) 1 an	6,4 ± 1,6	8,1 ± 1,5	**< 0, 01**	
					Dose insuline (U/kg/j) 1 an	0,2 ± 0,2	0,4 ± 0,2	N.R.	
					Taux insulino-indépendance (%) 1 an	7/10 cas (70 %)	0/10 cas (0 %)	N.R.	
					Peptide C (ng/ml) stimulé 1 an	> 0,1 chez 4/10 cas (40 %)	= 0 chez 10/10 cas (100 %)	N.R.	
					Hypoglycémies sévères Épisode/patient-année	0 (0 à 1)	8 (0 à 18)	**0, 05**	
[Moassesfar *et al.*, 2016] Étude de cohortes États-Unis	10 TILs 51,8 ± 8,3 ans H : 10 % 40,29 ± 11,1 ans	15 TPs 42,5 ± 10,4 ans H : 40 % 29,9 ± 8,12 ans	< 6 ans (12-118 mois)	1re TILs **Induction** ATG 4 mg/kg 2 j pré-TIL + MPred (1 dose) **Entretien** n = 5 patients Bela 10 mg/kg i.v. 0, 4, 14, 28, 56, 75 j post TIL suivi 5 mg/kg q 4 sem ad 18 mois puis 5 mg/kg q 8 sem. + Sir [4 à 8 ng/ml] n = 5 patients Efa 1 mg/kg s.c. q sem 1 j pré-TIL x 3 mois suivi 0,5 mg/kg/sem + Sir [4 à 8 ng/ml] 2e TILs **Induction** Basi 20 mg i.v.0, 4 j **Entretien** Bela ou Efa + Sir TPs **Induction** ATG 6 mg/kg + Pred **Entretien** n = 15 patients		TIL n = 10	TP n = 15		Modérée
					n de greffons	1 à 2/patient	s.o.	s.o.	
					Qté îlots greffés (IEQ/kg)	12 952	s.o.	s.o.	
					Greffons fonctionnels 3 ans	60 à 70 %	s.o.	s.o.	
					HbA1c % moyen(ET) Pré 54 mois	7,2 5,7	Pré 7,3 ± 0,9 62 mois 5,5 ± 0,9	N.R.	
					Dose insuline (U/kg/j)	N.R.	N.R.	N.R.	
					Taux insulino-indépendance (%) 1 an 3 ans	7/10 cas (70 %) 7/10 cas (70 %)	14/15 cas (93 %) 9/15 cas (60 %)	N.R.	
					Peptide C (ng/ml) à jeun TTRM à j 180	Bela (n = 5)/Efa (n =3 Øinsuline)* 1,2 ± 0,3/1,2 ± 0,3 7,3 ± 5,6/6,1 ± 2,0	N.R.	N.R.	
					Hypoglycémies sévères	0 10/10 cas (100 %)	N.R.	N.R.	

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/% H Durée DT1	Contrôle n/Âge/% H Durée DT1	Durée de suivi	Immunosuppression médication adjuvante	Contrôle glycémique Groupe intervention	Groupe témoin	Valeur p	Qualité
				MMF + Tac + Pred 5 mg/j n = 12 patients ajout Sir [8 à 12 ng/ml] 3 à 4 sem				
[D'Addio *et al.*, 2014] Étude de suivi/étude pilote comparative non randomisée Italie	12 TILs 36,9 ± 7,3 ans H : 33 % 23,3 ± 10,4 ans	10 ITI (liste d'attente) 42 ± 12,3 ans H : 20 % 27,1 ± 8,5 ans 10 sujets sains 42 ± 5 ans H : 40 %	15 mois	**Induction** n = 12 cas Dac 1 mg/kg 5 doses en 2 sem. **Entretien** n = 8 cas Tac [3 à 6 ng/ml] + Sir [12 à 15 ng/ml] x 90 j et [7 à 10 ng/ml] ensuite n = 2 cas Tac + MMF n = 1 cas Sir + MMF n = 1 cas Cyc + MMF	n de greffons Qté îlots greffés (IEQ/kg) Greffons fonctionnels HbA1c (%) Dose insuline (UI) Durée insulino-indépendance (mois) Peptide C (ng/ml) Hypoglycémies sévères	N.R. N.R. N.R. Pré : 8,2 ± 0,9 Post : 6,5 (sur graphique) 30 (sur graphique) N.R. < 1 N.R.	s.o. s.o. s.o. 8,3 ± 1,1 (ITI) 5,3 ± 1 (sain) 40 (sur graphique) (ITI) N.R. > 0 (ITI) N.R.	s.o. s.o. s.o. **0,005** **0,003** **0,02** **0,0001**	Modérée
[Bellin *et al.*, 2012] Étude de cohortes rétrospective États-Unis	269 TILs Gr.1 : 40,6 ± 1,4 H : 21 % Gr.2 : 45,2 ± 1,5 H : 36 % Gr.3 : 44,3 ± 1,6 H : 32 % Gr.4 : 44,1 ± 0,8 H : 41 % Durée DT1 N.R.	677 TP 33,3 ± 7,1 H : 39,3 % Durée DT1 N.R.	5 ans	**Induction TIL** Gr.1 : n = 29 cas Tepliz seul ou ATG + Inhibiteur TNFα (Eta) avec ou sans Ac IL 2R (Dac) Gr.2 : n = 20 cas (CITR) AcDLT + inh FNTα Gr.3 : n = 43 cas (CITR) AcDLT sans inh FNTα Gr.4 : n = 177 cas (CITR) Ac IL 2R seul **Induction TP** n = 1 104 cas (SRTR) ATG : 48,6 % Alem : 24,2 % Tepliz : 0,3 % Ac IL 2R : 14, 9 % **Entretien** Tac ou Cyc faible dose + Eve ou Sir ou MMF		TIL n = 269	TP n = 677		Faible
					n de greffons	1 à 3/patient (98 % des cas)	s.o.	s.o.
					Qté îlots greffés (IEQ/kg)	Gr.1 : 614 ± 46 Gr.2 : 889 ± 88 Gr.3 : 908 ± 87 Gr.4 : 906 ± 32; **p = 0,01**	s.o.	s.o.
					Greffons fonctionnels	N.R.	N.R.	N.R.
					HbA1c (%) 3 ans 5 ans	5,5 ± 0,4 (Gr.1) 5,6 ± 0,5 (Gr.1)	N.R.	N.R.
					Dose insuline (U/kg/j)	N.R.	N.R.	
					Taux insulino-indépendance (%)			
					1 an	74 % (Gr.1)	75 %	N.S.
					3 ans	50 % (Gr.1) 45 % (Gr.2) (Gr.1 et Gr.2 > Gr.3 et Gr.4) **p ≤ 0, 01**	67 %	N.S.
					5 ans	50 % (Gr.1 et Gr.2) 0 % (Gr.3) 20 % (Gr.4) (Gr.1 et Gr.2 > Gr.3 et Gr.4) **p = 0 ,001**	52 %	N.S. **0,001** **0,02**
					Peptide C (ng/ml) 28 jours	Gr.1 : 1,2 ± 0,1 vs Gr.3 : 0,6 ± 0,1; **p ≤ 0,001** Gr.1 : 1,2 ± 0,1 vs Gr.4 : 0,8 ± 0,1; **p ≤ 0,001** Gr.2 : 0,9 ± 0,1 vs Gr.3 : 0,6 ± 0,1; N.S. Gr.1 : 1,2 ± 0,1 vs Gr.4 : 0,8 ± 0,1; N.S	N.R.	N.R.
					Hypoglycémies sévères Pré	62 % 20 % (Gr. 1, 2, 3, 4)	N.R.	N.R.

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/% H Durée DT1	Contrôle n/Âge/% H Durée DT1	Durée de suivi	Immunosuppression médication adjuvante	Contrôle glycémique Groupe intervention	Groupe témoin	Valeur p	Qualité
					1 an	20 % (1, 2, 3, 4)		
[Maffi *et al.*, 2011] Étude de cohortes rétrospective Italie, Suisse	33 TILs 36 ± 8,6 ans H : 54,6 % 23 ± 9,9 ans	33 TP 37 ± 8,4 ans H : 57,8 % 20 ± 8,6 ans	≥ 1 an	4 protocoles TIL n = 12 patients Edmonton **Induction** : Dac **Entretien** : Sir + Tac [4 ng/ml] n = 10 patients Sir pré 1re TIL + Edmonton n = 3 patients **Induction** : ATG x 4 j **Entretien :** Sir +MMF n = 8 patients Sir pré 1re TIL **Induction** : ATG x 4 j **Entretien :** Sir +MMF TP **Induction** ATG x 7 j + Mpred (bolus) + Pred 10 mg/j x 6 mois **Entretien** n = 25 patients MMF + Tac n = 8 patients MMF + Cyc		TIL n = 33	TP n = 33		Modérée
					n de greffons	1 n = 9 2 n = 16 3 n = 8	s.o.	s.o.
					Qté îlots greffés (IEQ/kg)	N.R.	s.o.	s.o.
					Greffons fonctionnels Perte précoce 4 sem.	5/33 cas (15 %)	7/33 cas (21 %)	N.R.
					Fonctionnement partiel	9/33 cas (27 %)	1/33 cas (3 %)	N.R.
					Rejet chronique	0	1/33 cas (3 %)	N.R.
					HbA1c (%)	N.R	N.R.	N.R.
					Dose insuline (U/kg/j)	N.R.	N.R.	N.R.
					Taux insulino-indépendance (n, %)	19/33 cas (57 %)	25/33 cas (76 %)	N.R.
					Peptide C (ng/ml)	> 0,3 chez 9/33 cas (27 %)	N.R.	N.R.
					Hypoglycémies sévères	N.R.	N.R.	N.R.
[Thompson *et al.*, 2011] Étude de suivi, cohorte croisée prospective Canada	An 3 n = 15 TIL An 8 n = 29 46,6 ± 8,5 ans H : 46,6 % 29,8 ± 9,2 ans	An 3 n = 30 ITI An 8 n = 8	> 5 ans	**Induction** 1re TILs ATG 1 mg/kg/j x 5 j 2e et + Basi 20 mg 1 et 4 j **Entretien** n = 26 cas Tac [8 à 10 ng/ml] x 1 mois suivi [6 à 8 ng/ml] x 90 j et [4 à 6 ng/ml] ensuite + MMF (1 à 2 g/j) n = 3 cas Tac + Sir [10 à 12 ng/ml] x 1 mois et [5 à 8 ng/ml] ensuite puis substitué→ MMF	n de greffons	1 n = 3 2 n = 12 3 n = 10 4 n = 7	s.o.	s.o.	Modérée
					Qté îlots greffés (IEQ/kg)	> 12 000	s.o.	s.o.
					Greffons fonctionnels	23/32 cas (71,8 %)	s.o.	s.o.
					HbA1c (%)	6,7 ± 0,2 (greffés)	7,8 ± 0,3 (non greffés)	**< 0,001**
					Dose insuline (U/j)	42,6 ± 14,3 1re TILs	46,5 ± 16,8 (dernière visite)	N.R.
					Durée insulino-indépendance (mois)	22/32 cas (68,7 % en ITT) (> 3 mois) 12/ 32 cas (37,5 % en ITT) (5 ans)	s.o.	s.o.
					Peptide C (ng/ml) à jeun	N.R.	N.R.	N.R.
					Hypoglycémies sévères	N.R.	N.R.	N.R.
PATIENTS UREMIQUES								
[Lehmann *et al.*, 2015]	23 TILsR 15 TILaR	93 TPsR 1 TPaR	TILsR/ TILaR	TILsR **Induction** Dac ad 2012 puis ATG		TIL n = 38	TP n = 94		Modérée
					n de greffons	2, 1 ± 1,3	s.o.	s.o.
					Qté îlots greffés (IEQ/kg)	11 408 ± 10 380	s.o.	

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/% H Durée DT1	Contrôle n/Âge/% H Durée DT1	Durée de suivi	Immunosuppression médication adjuvante	Contrôle glycémique Groupe intervention	Groupe témoin	Valeur p	Qualité
Étude de cohortes prospective Suisse	51,8 ± 9,0 ans H : 50 % 37,0 ± 11,0 ans	44,2 ± 7,6 ans H : 42,1 % 32,1 ± 8,2 ans	6,4 ± 3,9 ans TPsR / TPaR 5,6 ± 3,8 ans	ou Basi **Entretien** Tac [3 à 6 µg/L] + Sir [7 à 10 µg/L] TPsR **Induction** Basi ou ATG à partir 2012 **Entretien** Tac [10 à 15 µg/L] + MMF (720 à 1440 mg/j) + Pred TPaR/TILaR **Induction** Basi **Entretien** Idem TPsR et TILsR	Greffons fonctionnels : N.R.	s.o.	s.o.	
					HbA1c (%) moyenne (ET) — Pré : 8,0 ± 1,3 1 an : 6,5 ± 1,1 **p<0,001** < 10 ans : 6,7 ± 1,1 > 10 ans : 6,5 ± 0,8 N.S.	7,8 ± 1,3 5,9 ± 1,1 **p<0,001** 5,8 ± 0,8 5,5 ± 0,4 N.S.	N.R.	
					Dose insuline (U/kg) : ↓0,48 à 0,4 NS	↓ 0,5 à 0,1 **p<0,05**	N.R.	
					Taux insulino-indépendance (%) — 5 ans : 9,3 %	73,6%	**< 0,001**	
					Peptide C nmol/l ng/ml : < 0,1 chez 3/38 cas (7,9 %) Max : 1,34 ± 1,1 en 10 ans < 0,3 chez 3/38 cas (7,9 %)	s.o.	s.o.	
					Hypoglycémies sévères Taux/100 patients-années — Pré : 346 ± 445 Post : ↓11,1 ± 15,2 **p < 0,05**	346 ± 445 vs ↓4,5 ± 15,1 ; **p < 0,05**	N.R.	
PATIENTS UREMIQUES ET NON UREMIQUES								
[Lablanche *et al.*, 2018] Étude contrôlée randomisée, France, Suisse	25 TIL ou TILaR immédiate 52 (40 à 57) ans H : 48 %	21 ITI recevant la TIL après 6 mois sous ITI 51 (42 à 58) ans H : 38 %	25 TIL : 12 mois 21 ITI : 6 mois recevant une TIL après 6 mois sous ITI	**Induction** ATG 0,5mg/kg, 2 j pré-TIL; 1,0 mg/kg avec TIL; 1,5 mg/kg 2 j post TIL + MPred 2 mg/kg + Eta 50 mg 0 j; 25 mg 3,7,10 j post TIL **Entretien** Tac (1mg 2x/j)/ + MMF (1g 2x/j) **TILaR** Mpred + Tac + MMF **2e et 3e injection** Basi (0, 4 j post TIL)		**TIL** (6 mois)	**ITI** (6 mois)	**TIL cohorte entière** (12 mois)		Bonne
					n de greffons	63	s.o.	117		
					Qté îlots greffés (IEQ/kg)	11 980 (10 464-13 223)	s.o.	11 324 (39329 - 13 206)		
					Greffons fonctionnels (%) — Fin de suivi	N.R.	s.o.	N.R.		
					HbA1c (%) — Pré	8,1 (7,4 à 8,9)	8,1 (7,7 à 8,6)	8,1 (7,4 à 8,9)		
					Post	5,6	8,2; **p < 0,0001**			
					Dose insuline (U/kg/jr) — Pré	0,53 (0,42 à 0,66)	0,46 (0,41 à 0,58)	0,47 (0,41 à 0,63)		
					Post	< 0,1 (lecture graphique)	~ 0,4 (lecture graphique)			
					Taux insulino-indépendance (%) — Post	44 % (11/25)	s.o.	59 % (27/46)		
					Peptide C (ng/ml) — Pré	0,00 (0,00 à 0,02)	0,01 (0,00 à 0,10)	0,00 (0,00 à 0,09)	N.R.	
					Post	> 1 (lecture graphique)	~ 0 (lecture graphique)			
					Score β modifié — Pré	0 (0 à 2)	0 (0 à 1)	0 (0 à 1)		
					Post	6 (5 – 7)	1,5 (0,0 – 2,0); **p = 0,00091**			
					Hypoglycémies sévères (épisodes/ année) — Pré	N.R.	N.R.	N.R. (77 % patients ≥2 hypos sévères / an)		
					Post	0 (0 – 0)	2 (0 – 4)	0 (0 – 0)	**p < 0,0001**	
[Gerber *et al.*, 2018] Étude de cohortes prospective	Groupe 1: 10TILs, TILsR 52,2±6,0 ans H : 70 %	Groupe 2: 7 ITI (TP avec rejet de greffe) 41,4±2,7 ans (âge à la TP) H : 56,1 %	11,8 ans (groupe 1) 9,0 ans (groupe 2) 4,1 ans (groupe 3)	Groupes 2,3 : pour TP initiale **Induction** : Basi ou ATG **Entretien :** Tac + MMF+ pred (régime TP)		**TIL**	**ITI**	**reTP**		Modérée
					n de greffons	1,6 ± 1,3	s.o.	s.o.		
					Qté îlots greffés (IEQ/kg)	9 676 ± 9 785	s.o.	s.o.		
					Greffons fonctionnels (%) — Fin de suivi	2 / 10 cas (20%)	s.o.	N.R.		
					HbA1c (%) — Base	8,5 ± 1,8	7,8 ± 1,1	7,7 ± 1,7	N.R.	
					Post-TP	6,0 ± 0,3 **p < 0,05**	5,8 ± 0,9 **p < 0,05**	5,1 ± 0,4 (N.S.)		

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/% H Durée DT1	Contrôle n/Âge/% H Durée DT1	Durée de suivi	Immunosuppression médication adjuvante	Contrôle glycémique Groupe intervention		Groupe témoin		Valeur p	Qualité
Suisse		Groupe 3: 3 reTP 38,4±6,7ans H : 0 %		Groupe 1 : **Induction** : Basi ou ATG **Entretien :** Tac + Sir modifié en 2012 pour régime TP Traitment adjuvant : Eta	Post-rejet TP Fin de suivi	8,0 ± 1,4 6,2 ± 0,8 **p < 0,001**	8 8,3	8,2 ± 0,7 5,6 ± 0,3		
					Dose insuline (U/kg/jr) Base	0,62 ± 0,18	Post-rejet TP	0,75 ± 0,39	N.R.	
					Post Fin de suivi	0,28 ± 0,23 0,38 ± 0,28 **p < 0,001**		0,74 ± 0,49	0	
					Taux insulino-indépendance (%) Post Fin de suivi	2 / 10 cas (20 %) 0 / 10 cas (0 %)		s.o.	3 / 3 cas (100 %) 3 / 3 cas (100 %)	
					Peptide C stimulé (pmol/l) Base Fin de suivi	129 ± 223 840 ± 775 **p = 0,02**		s.o.	N.R.	
					Hypoglycémies sévères (épisode / 100 patient-années) Base Post	120 5 **p = 0,03**		N.R.	70 0	
[Gerber *et al.*, 2015] Étude de cohortes rétrospective Suisse	15 TILsR 6 TILaR 1 TIL aC 52,6 ± 8,8 ans H : 56,5 % 39,5 ± 9,1 ans	13 DT1 greffés rein ou échec TPsR sur liste attente TIL 47,3 ± 9,5 ans H : 61,5 % 34,5 ± 11,7 ans 40 ITI 53,1 ± 10,2 ans H : 54,3 % 38,2 ± 6,5 ans	8 ans	TILsR **Induction** Dac **Entretien :** Sir [7 à 10 µg/L] + Tac [3 à 6µg/L] TILaR **Induction** Dac 1 mg/kg jour 0 et q 14 j pour 5 doses ou Basi 20 mg 0 et 4 j **Entretien** Cyc [200 à 250 µg/L] x 3 premiers mois et [60 à 100 µg/L] ensuite ou Tac [10 à 15 µg/L] x 3 premiers mois et [4 à 8 µg/L] ensuite et MMF 1000 mg BID si poids > 50 kg	n de greffons	2 (1,25 à 3)		s.o.	s.o.	Modérée
					Qté îlots greffés (IEQ/kg)	9 893 (5 845 à 16 980)		s.o.	s.o.	
					Greffons fonctionnels	N.R.		s.o.	s.o.	
					HbA1c (%) moyenne (ET) Pré Fin suivi moyen	TIL (n = 22) 8,2 ± 1,5 6,7 ± 0,9; **p < 0,001**		Liste attente (n =13) 7,8 ± 0,8 7,9 ± 1,0 (N.S.)	ITI (n = 40) 7,8 ± 1,0 7, 6 ± 1,0 (N.S.)	N.R.
					Dose insuline (U/kg) Pré Fin suivi moyen	TIL 0,53 ± 0,15 0,33 ± 0,24 **p < 0,01** (↓ 50 %)		Liste attente 0,76 ± 0,28 0,73 ± 0,11	ITI 0,59 ± 0,19 0,58 ± 0,23 (N.S.)	N.R.
					Taux insulino-indépendance (%) Post > 5 ans	6/ 22 cas (27 %) 2/22 cas (9 %)				s.o.
					Peptide C (ng/ml)	N.R.		N.R.		N.R.
					Hypoglycémies sévères épisodes/année Pré Fin suivi moyen	TIL 4,5 ± 9,7 0,3 ± 0,7 **p = 0,03**		ITI 0,1 ± 0,7 0,2 ± 0,8 p = 0,85		N.S.
[Venturini *et al.*, 2015] Étude observa-tionnelle de suivi prospective Italie	33 TILaR 50 TILs 48,8 ± 9,4 ans H : 46,9 % Durée DT1 N.R.	25 auto-greffes îlots 57,6 ± 11,4 ans H : 48 % Durée DT1 N.R.	24 mois	TILaR **Induction** MPred 500 mg i.v. 1 dose + ATG 6 mg /kg x 4 à 7 j **Entretien** Cyc 100 à 250 ng/ml ouTac [4 à 6 ng/ml] + MMF 2 g/j ou Aza 50 à 100 mg/j		TIL n = 83		Auto greffe d'îlots n = 25		Modérée
					n de greffons	1* (1,2 ± 0,5)		1	N.R.	
					Qté îlots greffés (IEQ/kg) médiane	7 128		2 210	**0,001**	
					Greffons fonctionnels	N.R.		N.R.	N.R.	
					HbA1c (%) valeur cible < 6 % Base 6 mois 12 mois 24 mois	8,3 ± 1,3 7,4 ± 1,3 7,5 ± 1,4 7,8 ± 1,5		5,5 ± 0,6 6,5 ± 0,9 7,1 ± 1,7 6,9 ± 1,5	**0, 001** **0,01** 0,3 0,1	

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/% H Durée DT1	Contrôle n/Âge/% H Durée DT1	Durée de suivi	Immunosuppression médication adjuvante	Contrôle glycémique Groupe intervention	Groupe témoin	Valeur p	Qualité
				TILs **Induction** Ac IL 2R Entretien Sir [10 à 12 ng/ml + Tac [4 à 6 ng/ml] Autogreffe Aucun immunosuppresseur	Dose insuline (U/j)			
					Base 37,4 ± 19,8	0	N.R.	
					6 mois 22,3 ± 18,3	11,8 ± 15,3	**0,02**	
					12 mois 22,0 ± 18,0	13,2 ± 21,6	0,08	
					24 mois 24,3 ± 18,1	4,9 ± 15,4	0,1	
					Durée insulino-indépendance (mois) 9,8 ± 21,6	9,5 ± 11,7	0,9	
					Taux insulino-indépendance (%)			
					6 mois 25,3	48	**0,03**	
					12 mois 19,3	36	0,08	
					24 mois 13,2	20	0,4	
					Peptide C (ng/ml) valeur cible à jeun > 0,5 ng/ml			
					Base 0,4 ± 0,8	0,8 ± 1,1	0,1	
					6 mois 0,9 ± 0,8	1,8 ± 1,0	**0,001**	
					12 mois 1,0 ± 0,9	1,6 ± 0,9	**0,002**	
					24 mois 0,9 ± 0,8	1,1 ± 1,0	0,5	
[Brooks *et al.*, 2013] Étude observa-tionnelle de suivi Royaume-Uni	Îlots locaux TILs n = 8 TILaR n = 3 48 (39 à 51) ans H : 27 ,2 % 31 (23 à 40) ans	Îlots trans-portés TILs n=8 TILaR n = 1 54 (45 à 58) ans H : 22,2 % 27 (15 à 39) ans	≥ 1 an	**Induction** 1re TIL Alem n = 13 cas, Dac/Basi n = 6 cas ATG n = 1 cas doses non précisées **Induction** 2e TIL Alem n = 6 cas, Dac/Basi n = 4 cas aucun n = 3 cas doses non précisées **Induction** 3e TIL Basi n = 1 cas, Alem n = 2 cas doses non précisées **Entretien** Tac n = 18 cas [8 à 12 ng/ml] + MMF 500 mg à 2 g/j Cyc + MMF n = 1 cas Tac + Sir n = 1 cas doses non précisées		Îlots locaux n = 11	≥ 1 Îlots transportés n = 9		Modérée
					n de greffons	2 (1 à 2)	2 (1 à 2)	0,82
					Qté îlots greffés (IEQ/kg)	8 250 (6 950 à 13 393)	10 919 (5 799 à 11 950)	0,82
					Greffons fonctionnels (%) 12 mois	95 (90 à 95)	90 (89 à 90)	**0,02**
					HbA1c (%) Pré	7,4 (7,0 à 8,2)	9,6 (7,6 à 10,0)	N.R.
					1 an	6,4 (5,8 à 7,1) **p < 0,01**	6,0 (5,6 à 7,8) **p < 0,02**	0,59
						Cohortes combinées n = 20		
					2 ans	Pré 8,0 (7,0 à 9,6) vs Post 6,2 (5,7 à 8,4)		**0,002**
					Dose insuline (U/kg) Pré	0,49 (0,40 à 0,61)	0,51 (0,38 à 0,63)	0,82
					12 mois	0,10 (0 à 0,30) **p < 0,02**	0,09 (0 à 0,44) **p < 0,01**	
						Cohortes combinées n = 20		
					2 ans	Pré 0,51 (0,41 à 0,62) vs Post 0,20 (0 à 0,37) Réduction > 60 %		**< 0,001**
					Taux insulino-indépendance (%)	Cohortes combinées n = 20		s.o.
					0 à < 2 ans	9/20 cas (45 %)		
					2 ans	3/20 cas (15 %)		
					3 ans	2/20 cas (10 %)		
					Peptide C	pmol/L ng/ml	pmol/L ng/ml	
					À jeun 1 an	214 (70 à 293) 0,65 (0,21 à 0,89)	403 (52 à 434) 1,30 (0,16 à 1,31)	0,17
					TTRM 1 an	407 (126 à 830) 1,33 (0,38 à 2,51)	788 (114 à 1 764) 2,38 (0,34 à 5,33)	0,29
					Hypoglycémies sévères Épisode/patient-année	15 (10 à 50)	21 (3,5 à 50)	N.R.
					Pré	0 (0 à 1) **p < 0,01**	0 (0 à 3) **p < 0,01**	
					1 an			
						Cohortes combinées n =20		N.R.
					Pré	20 (7 à 50)		
					2 ans	0,3 (0 à 1,6) **p < 0,001**		
[Hirsch *et al.*,	6 TILs	9 non	≥ 1 an	**Induction**		TIL	Sains	s.o.	Modérée

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/% H Durée DT1	Contrôle n/Âge/% H Durée DT1	Durée de suivi	Immunosuppression médication adjuvante	Contrôle glycémique Groupe intervention	Groupe témoin	Valeur p	Qualité
2010] Étude de cohortes prospective États-Unis	4 TILaR 44,2 ± 3,3 ans H : 40 % Durée DT1 N.R.	diabétiques 46,9 ±3,5 ans H : 44 %		n = 10 cas Dac 1 mg/kg jour 0 et q 14 j pour 5 doses **Entretien** n = 10 cas Tac [2 à 5 ng/ml] + n = 9 cas Sir [10 à 14 ng/ml] n = 1 cas MMF dose non précisée	n de greffons 2 (n = 6 cas) 3 (n = 4 cas)	s.o.	s.o.	
					Qté îlots greffés (IEQ/kg) 22 746 ± 6 289,5 (11 440 à 31 810)	s.o.	s.o.	
					Greffons fonctionnels N.R.	s.o.	s.o.	
					HbA1c (%) moyenne (ET)		N.R.	
					Pré 7,2 ± 0,3	N.R.		
					3 mois 5,6 ± 0,5 **p = 0,02**			
					Dose insuline (U/kg) 12 mois 0 chez 6/10 cas (60 %)	s.o.	N.R.	
					Taux insulino-indépendance (%) 12 mois 6/10 cas (60 %); durée 63 à 1 790 jours 3 ans 3/10 cas (30 %)	s.o.	N.R.	
					Peptide C (ng/ml) Positif pour 10/10 cas (100%)	N.R.	N.R.	
					Hypoglycémies sévères N.R. Pré 0/9 cas 12 mois	s.o.	N.R.	

Alem : alemtuzumab; ATG : *Anti-thymocyte globulin* (en français, immunoglobuline anti-thymocyte); Aza : azathioprine; Basi : basiliximab; Bela : belatacept; CITR : *Collaborative Islet transplant Registry*; Cyc : cyclosporine; Dac : daclizumab; DT1 : diabète de type 1; Efa : éfalizumb; ET : écart-type; Eta : étanercept; G : groupe; H : homme; HbA1c : hémoglobine glyquée; IEQ : équivalent d'îlots; IL 2R : récepteur de l'interleukine-2; ITI : insulinothérapie intensive; ITT : intention de traiter; i.v. : intraveineux; j : jour; kg : kilogramme; L : litre; mg : milligramme; ml : millilitre; MMF : mycophénolate mofétil; Mpred : méthylprednisolone; n : nombre; ng : nanogramme; N.R. : non rapporté; pmol : picomole ; Pred : prednisone; Qté : quantité; reTP : seconde transplantation de pancréas; Sir : sirolimus; s.c. : sous-cutané; s.o. : sans objet; SRTR : Scientific Registry of Transplant Recipients; Tac : tacrolimus; Tepliz : téplizumab;TIL : transplantation d'îlots de Langerhans; TILs : TIL seule; TILaR : TIL après une greffe rénale; TILsR : TIL simultanée à une greffe rénale; TP : transplantation du pancréas; TPaR : TP après rein; TPs : TP seule; TPsR : TP simultanée à une greffe rénale; TTRM : test de tolérance à un repas mixte; TNFα : *tumor necrosis factor alpha*; U : unité; µg : microgramme; vs : versus.

Tableau G-1.5 Efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique chez les patients DT1 urémiques ou non / études d'observation et séries de cas

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/% H	Durée de suivi	Immunosuppression médication adjuvante	Contrôle glycémique				Qualité
PATIENTS NON UREMIQUES								
[Hae Lee *et al.*, 2016] Étude observationnelle de suivi prospective Belgique	51 TILs 29-63 ans H : 57 % Durée DT1 n = 29 28 (24 à 38) ans n = 16 23 (20 à 29) ans n = 6 17 (12 à 42) ans	4 ans	**Induction** 1re TIL ATG 1re dose 9 mg /kg pré TIL et Jour 1 (n = 21 cas) Jour 4 (n = 30 cas) suivi 3 mg/kg x 6 j si lymphocyte T > 50/mm^3 2e et 3e TIL : Ø ATG Bolus iv 500 mg MPred 2 h avant ATG et avant q TIL **Entretien** Tac 1re dose Jour 2 (n = 33 cas) Jour 5 (n = 18 cas) [8 à 10 ng/ml] x 24 mois et [6 à 8 ng/ml] ensuite + MMF 2g/j (n = 46 cas) ou Myc 1 440 g/j (n = 5) Médication adjuvante Valganciclovir 900 mg QID et SMZ 800 mg/TMT 160 mg x 100 j post TIL	n de greffons	1 (n = 12 cas) 2 (n = 38 cas) 3 (n = 1 cas)			Bonne
				Immuno-suppression (IS)	Gr A n = 29 cas IS continue à 48 mois	Gr B n = 16 IS cessée à 18 mois	Valeur p A vs B	
				Qté îlots greffés (IEQ/kg)	2,6 x 10^6 (2,3 à 3,1)	2,7 x 10^6 (2,3 à 3,4)	N.R.	
				Greffons fonctionnels 48 mois	29/29 cas (100 %)	0/16 cas (0 %)	N.R.	
				HbA1c (%) Pré	7,6 (7,0 à 8,3)	8,1 (7,5 à 8,8)	N.S.	
				0 à 3 mois	5,4 (5,0 à 6,2)	5,7 (5,1 à 5,9)	N.S.	
				3 à 6 mois	6,0 (5,5 à 6,2)	6,1 (5,6 à 7,0)	N.S.	
				6 à 12 mois	6,4 (5,9 à 6,8)	6,7 (6,2 à 7,5)	**< 0,05**	
				12 à 24 mois	6,7 (6,3 à 7,1)	7,2 (6,4 à 7,7)	N.S.	
				24 à 36 mois	7,0 (6,5 à 7,5)	7,1 (5,8 à 7,7)	N.S	
				36 à 48 mois	7,2 (6,2 à 8,0)	Échec/N.D.		
				Dose insuline (U/kg/j) Pré	0,55 (0,42 à 0,63)	0,58 (0,52 à 0,79)	N.S.	
				0 à 3 mois	0,39 (0,30 à 0,52)	0,41 (0,22 à 0,56)	N.S.	
				3 à 6 mois	0,16 (0,02 à 0,29)	0,27 (0,20 à 0,48)	N.S.	
				6 à 12 mois	0,13 (0,0 à 0,25)	0,33 (0,20 à 0,48)	**< 0,005**	
				12 à 24 mois	0,20 (0,09 à 0,30)	0,36 (0,07 à 0,45)	N.S.	
				24 à 36 mois	0,29 (0,17 à 0,39)	0,43 (0,19 à 0,53)	N.S.	
				36 à 48 mois	0,31 (0,23 à 0,42)	Échec /N.D.		
				Taux insulino-indépendance (%) Pré	s.o.	s.o.		
				0 à 3 mois	3 %	6 %		
				3 à 6 mois	48 %	19 %	N.R.	
				6 à 12 mois	52 %	13 %		
				12 à 24 mois	38 %	14 %		
				24 à 36 mois	14 %	0 %		
				36 à 48 mois	7 %			
				Peptide C (ng/ml) Pré	0,09 (0,09 à 0,09)	0,09 (0,09 à 0,09)	N.S.	
				0 à 3 mois	0,81 (0,45 à 1,21)	0,77 (0,48 à 1,22)	N.S.	
				3 à 6 mois	2,06 (1,46 à 2,50)	1,00 (0,67 à 1,60)	**< 0,005**	
				6 à 12 mois	1,85 (1,07 à 2,74)	0,53 (0,28 à 0,97)	**< 0,005**	
				12 à 24 mois	1,39 (0,52 à 1,93)	0,45 (0,21 à 1,22)	**< 0,05**	
				24 à 36 mois	0,80 (0,52 à 1,34)	0,19 (0,10 à 0,95)	N.S.	
				36 à 48 mois	0,66 (0,31 à 1,01)	Échec/N.D.		
				Hypoglycémies sévères (épisode/personne-année)	N.R.	N.R.	N.R.	
[Hering *et al.*, 2016] Étude de suivi/ Étude phase 3 prospective États-Unis	48 TILs médian 48,4 (26,2-65,5) ans H : 39,6 %	2 ans	**Induction** 1re TIL ATG (Thymo) 1,5 mg/kg à 0, 1 et 2 j suivi 1 mg/kg x 1 j et de 0,5 mg/kg x 2 j + Éta 50 mg à 0 j et 25 mg à 3, 7 et 10 j Si 2e TIL	n de greffons	1 (n = 22 cas) 2 (n = 25 cas) 3 (n = 1 cas)			Bonne
				Qté îlots greffés (IEQ/kg)	11 972 (5 227 à 25 553)			
				Greffons fonctionnels 75 j	(% cas peptide C > 0,3 ng/ml) 95 %			

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/% H	Durée de suivi	Immunosuppression médication adjuvante	Contrôle glycémique			Qualité
	28,5 (11 à 57) ans		Basi 20 mg à 0 et 4 j **Entretien** Sir [10 à 15 ng/ml] x 3 mois et [8 à 12 ng/ml] ensuite + Tac [3 à 6 ng/ml]	365 j	94 %		
				HbA1c (%) Pré 75 j 365 j	7,2 ↓ 5,9 **p* < 0,0003** ↓ 5,**6 p* < 0,0003**		
				HbA1c (n, %) Pré 75 j 365 j 730 j	Cible ≤ 7 19/48 cas (40 %) vs 42/48 (87,5%) **p* < 0,0003** 42/48 (87,5%) **p* < 0,0003** 34/48 (70,8 %) N.S.	Cible ≤ 6,5 0 (0 %) N.R. 38/48 (79,1 %) **p <0,001** 33/48 (68,8 %) **p = 0,02**	
				Dose insuline (U/kg/j) Pré 75 j 365 j	0,49 (0,2 à 0,8) ↓0,13 ↓0,00 (0,00-0,43) **p* < 0,0003**		
				Insulino-indépendance (n, %) 75 j : 365 j : 730 j :	ITT 11/48 cas (23 %) 25/48 cas (52,1 %) 20/48 cas (41,6 %)	Per protocole 11/37 cas (29,7 %) 25/38 cas (65,7 %)	
				Peptide C (ng/ml)	Pré vs 0, 60 et 90 min d'un TTRM les valeurs sur graphique pré TIL et aux jours 75, 365 et 730 post TIL sont significativement plus élevées (**p* < 0,0003**)		
				Hypoglycémies sévères (n, %) Pré 365 j	48/48 cas (100 %) au moins 1 épisode 2/45 cas (4,4 %) 4 épisodes/cas **p < 0,001**		
[Ludwig *et al.*, 2015] Étude d'observation longitudinale Allemagne	10 TILs 46 ± 9 ans H : 30 % 28,6 ± 13,8 ans	5 ans	**Induction** Dac ou Basi doses non précisées **Entretien** Tac + MMF + Éta doses non précisées	n de greffons	1/patient		Modérée
				Qté îlots greffés (IEQ/kg)	9 146 ± 3 664		
				Greffons fonctionnels TTGlucose i.v. à 180 min Pré 12 mois	Valeurs sur graphique 10/10 cas (100 %) retour aux valeurs pré stimulation en 3 heures pour le glucose et délai pour le peptide C et l'insuline		
				HbA1c (%) Pré Post TIL	8,4 ± 0,7 % 10/10 cas (100 %) tx ITI pompe 7,2 10/10 cas (100 %)		
				Dose insuline (U/kg/)	↓ de 95 % à 20 % de la valeur pré-TIL		
				Taux insulino-indépendance (%)	0/10 cas (0 %) tous tx ITI pompe		
				Peptide C	Valeurs sur graphique après test tolérance au glucose (voir ci-haut greffons fonctionnels)		
				Hypoglycémies sévères	0/10 cas (0 %) nécessitant l'intervention d'un tiers		
[Gillard *et al.*, 2014] Étude observa-tionnelle de suivi prospective Belgique	48 TILs 44 (36 à 51) ans H: 54 % 25 (21 à 33) ans	5 ans	**Induction** ATG dose non précisée 1 à 4 j pré TIL suivi 3 à 6 j post TIL MPred 500 mg 1h avant ATG et 2 h avant TIL **Entretien** Tac [8 à 10 ng/ml] x 3		Tac x 60 mois n = 27 cas	Tac x 27 mois n = 21 cas	Modérée
				n de greffons	N.R.	N.R.	
				Qté îlots greffés (IEQ/kg)	N.R.	N.R.	
				Greffons fonctionnels	N.R.	N.R.	
				HbA1c (%) Pré	8,0	8,0	

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/% H	Durée de suivi	Immunosuppression médication adjuvante	Contrôle glycémique				Qualité
			mois suivi de [6 à 8 ng/ml] + MMF 2 g/j	Valeurs min et max 1 à 60 mois post	5,5 à 7,0		5,5 à 8,0	
				Dose insuline (U/kg/) Pré Valeurs min et max 1 à 60 mois post	0,6 0,2 à 0,4		0,6 0,4 à 0,6	
				Taux insulino-indépendance (%)	N.R.		N.R.	
				Peptide C Pré Valeurs min et max 1 à 60 mois post	pmol/ml < 0,09 0,75 à 1,5	ng/ml 0,27 2,27 à 4,53	pmol/ml < 0,09 0,75 à 0,80	ng/ml 0,27 2,27 à 2,42
				Hypoglycémies sévères (épisode/personne-année)	N.R.		N.R.	
[Maffi *et al.*, 2014] Étude de suivi / Phases 1 et 2 Italie, Suisse	10 TILs 39,6 ± 4,9 ans H : 40 % 26,8 ± 10,6 ans	3,3 ± 0,7 ans (étendue : 2 à 4 ans)	**Pré-TIL** Sir [8 à 10 ng/ml] x 30 j **Induction** 1re TIL ATG 1,5 mg/kg/j x 4 j + Pred bolus 500 mg suivi 10 mg/j + Ana 100 mg/j x2 sem post TIL 2e TIL Sans ATG ni stéroïdes Stratification ATG faible dose : 3,9 ± 0,36 mg/kg si décompte lymphocyte T < 0,15 x 10^9/L ATG forte dose : 5,19 ± 0,54 mg/kg **Entretien** Sir [12 à 15 ng/ml] x 3 mois suivi [10 à 12 ng/ml] + MMF 2g/j	n de greffons	1 à 3/patient (20 injections) ATG faible dose : 8 injections (n = 5 cas) ATG forte dose : 12 injections (n = 5 cas)			Bonne
				Qté îlots greffés (IE/kg) moyenne (ET)	12 048 ± 5 605,8			
				Greffons fonctionnels 6 mois 1 an 3 ans Fin de suivi	6/10 cas (60 %) 5/10 cas (50 %) 4/10 cas (40 %) 4/10 cas (40 %)			
					Perte précoce du greffon : ATG faible dose vs ATG forte dose 3/5 cas (60 %) vs 0/5 cas (0 %) p = 0,16 Survie médiane (J) 37 (IC 95 % (17 à 56)) vs > 1 616 **p = 0,006**			
				HbA1c (%) Pré 1 an 3 ans	ATG faible dose vs ATG forte dose 8,6 (8,5 à 9,5) vs 7,9 (7,4 à 9,2); p = 0,60 5/5 cas ≥ 7 % vs 5/5 cas < 7 (p non précisé) 5/5 cas ≥ 7 % vs 5/5 cas < 7 (p non précisé)			
				Dose insuline (U/kg/j)	Pré ATG faible dose vs ATG forte dose 0,55 (0,48 à 0,58) vs 0,52 (0,44 à 0,58); p = 0,60 Après au moins 1 injection			
				Durée et taux insulino-indépendance (mois, n, %) 1 an 3 ans Fin suivi	Durée : 33,2 ± 4,1 mois ATG faible dose vs ATG forte dose (fin de suivi) 0/5 cas (0 %) vs 4/5 cas (80 %) **p = 0,048** Tous les cas 3/10 cas (30 %) 4/10 cas (40 % 3/10 cas (30 %)			
				Peptide C (ng/ml) à jeun 1 an 3 ans	ATG faible dose vs ATG forte dose < 1 vs > 1,5 (p non précisé) ≈0 vs > 1 (p non précisé)			
				Hypoglycémies sévères	0 si peptide C ≥ 0,3 ng/ml			
[Qi *et al.*, 2014] Étude de suivi**/** Phases 1 et 2	10 TILs Âge non précisé	≤ 5 ans	n = 4 patients Protocole Edmonton **Induction** : Dac **Entretien** : Sir+Tac doses non précisées	n de greffons	(1 à 3/patient) 21 injections			Modérée
				Qté îlots greffés (IEQ/kg)	**Edmonton** : 24 385 ± 14 209 vs **UIC** : 16 414 ± 9 423 p = 0,85			
				Greffons fonctionnels	(Score ?)			

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/% H	Durée de suivi	Immunosuppression médication adjuvante	Contrôle glycémique	Qualité
États-Unis	H : N.R. Durée DT1 non précisé		n = 6 patients <u>Protocole UIC</u> **Induction** : Dac **Entretien** : Sir+Tac Eta 50 mg IV pré TIL et 25 mg s.c. 3, 7, 10 j post TIL + Exn 5 µg BID x 1 sem suivi 10 µg BID x 6 mois après q TIL <u>Protocole UIC modifié</u> Si intolérance à Sir → MMF	Pré 1,3 ± 0,8 vs 1 an 7,4 ± 0,8 **p < 0,001** 5 ans 6,7±1,3 **p < 0,001** (n = 7) HbA1c (%) **Edmonton** vs **UIC** Cible < 6,5 % Pré 6,5 ± 0,6 vs 7,9 ± 1,2; **p=0,045** 1 an 4/4 cas (100 %) vs 5/6 cas (83,3 %) (p non précisé) 5 ans 1/4 cas (25 %) vs 4/6cas (66,6 %) (p non précisé) Dose insuline (U/kg/j) N.R. Taux insulino-indépendance (%) **Edmonton vs UIC** 1 an 4/4 cas (100 %) vs 5/6 cas (83 %) (p non précisé) 5 ans 1/4 cas (25 %) vs 5/6 (83 %) (p non précisé) Peptide C (ng/ml) moyen basal/TTRM 90min **Edmonton (2/7 cas) vs UIC (5/7 cas)** Pré < 0,1 tous 1 an Basal/90 min : 1,15/3,5 vs 1,52/4,82 p non précisé 5 ans Basal/90 min : 0,25/1,35 vs 1,54/3,52 p non précisé Hypoglycémies sévères (score Hypo) Tous les patients (n = 7 cas) Pré 824,4 (71 à 2 668) 5 ans 0	
[Danielson *et al.*, 2013] Série de cas prospective États-Unis	15 TILs 49,4 ± 9,5 ans H : 13 % 30,1 ± 12,2	≤ 50 mois	n = 4 premiers cas <u>Protocole Edmonton</u> **Induction** Dac 1 mg/kg pré-TIL et 2, 4, 6 et 8 sem post TIL **Entretien** Sir [10 à 15 mg/ml] et Tac [3 à 6 mg/ml] n = 11 derniers cas <u>Protocole UIC</u> Idem à Edmonton +Éta 50 mg i.v. pré-greffe et 25 mg s.c. 3, 7, 10 j post greffe +Exn 5 µg s.c. BID x 2 sem et 10 µg BID x 6 mois	n de greffons 1 à 3/patient Qté îlots greffés (IEQ/kg) N.R. Greffons fonctionnels 14/15 cas (93,3 %) 1 cas perte de greffons à 19 mois/retrait étude HbA1c (%) Pré à 12 mois 7,2 ± 0,9 vs 5,9 ± 0,4 **p < 0,001** (n = 15 cas) Pré à 50 mois 7,5 ± 1,1 vs 6,0 ± 0,4 **p = 0,01** n = 7 cas Dose insuline (U/j) ↓ dose de 3,75 à 15 fois chez 3/15 cas à la fin du suivi (37,5 vs 10 n =1 cas; 33 vs 6 n = 1; 25,5 vs 1,5 n = 1 Insulino-indépendance (n, %) Fin de suivi 11/15 (73 %) Peptide C (ng/ml) N.R. Hypoglycémies sévères Aucune	Bonne
[O'Connell *et al.*, 2013] Étude de cohortes/ Phase 3 Australie	17 TILs 49,8 ± 8,0 ans H : 18 % Durée DT1 N.R.	> 1 an	**Induction** ATG 3 mg/kg x 5 j et 2 doses additionnelles si 2e ou 3e TIL Basi 20 mg 1 dose **Entretien** Tac 0,1 mg/kg ad [10 ng/ml] et MMF 2g /j vs À 6 mois Tac→ Sir [4-10 ng/ml] et médication adjuvante 7/17 patients Sita 100 mg/j Met 500-1000 mg/j	n de greffons 1 à 3/patient (40 injections) Qté îlots greffés (IEQ/kg) 15 366 ± 6 393 Greffons fonctionnels N.R. 2 rejets de greffes (3 mois et 4 ans post-TILs) HbA1c (%) Pré 8,3 ± 2,0 1 an 6,5 ± 1,3; **p < 0,001** en ITT ≤ 7 chez 14/17 cas (82 %) en analyse PP Dose moyenne insuline (%) 1 an ↓ 57 ± 26 % chez patients avec peptide C > 0 Taux insulino-indépendance (%) 1 an 9/17 cas (53%) > 2 ans 7/9 cas (78 %) médiane 6/17 cas (35 %) Peptide C	Modérée

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/% H	Durée de suivi	Immunosuppression médication adjuvante	Contrôle glycémique	Qualité
				à jeun nmol/l ng/ml Pré indétectable 1 an 0,38 ± 0,21 1,15 ± 0,63 Hypoglycémies sévères Score HYPO Pré 2 976 ± 3 494 Post 0 (si peptide C > 0,2 nmol/l)	
[Radosevich *et al.*, 2013] Étude observationnelle de suivi prospective États-Unis	27 TILs 41,5 ± 1,3 ans H : 25,9 % 26,49 ± 1,59 ans	≥ 6 mois ad 5 ans	**Induction** Protocole non précisé **Entretien** Protocole non précisé	n de greffons 1 (n = 18 cas) 2 (n = 8 cas) 3 (n = 1 cas) Qté îlots greffés (IEQ/kg) N.R. Greffons fonctionnels 1 an 24/27 (88 %) 5 ans 22/27 (81 %) HbA1c (%) Pré 7,12 ± 0,20 Post N.R. Dose insuline (U/kg/j) N.R. Taux insulino-indépendance (%) 1 an 23/27 (85,2 %) 3 ans 52, 4 % 5 ans 47,4 % Peptide C N.R. Hypoglycémies sévères Épisode l'année avant l'évaluation 8, 89 ± 4,08	Faible-Modérée
PATIENTS UREMIQUES					
[Nijhoff *et al.*, 2016] Étude observationnelle rétrospective Pays-Bas	13 TILaR 50,9 ± 9,2 ans H : 61,5 % 35,5 ± 9,0 ans	2 ans	**Induction** : Alem 15 mg s.c. 0 et 1er j post TIL + Pred 20 mg i.v. 0 et 1 j ou 50 mg 1 dose autres TIL Basi 20 mg i.v.1 h pré et 96 h post TIL **Entretien**: Pred 10 mg/j puis 5 mg/j x 3 mois + Tac [4 à 8 mg/L] + MMF 500 mg BID Médication adjuvante Insuline i.v. 0 à 48 h post TIL [glucose = 4 à 7 mmol/L] Agoniste GLP-1 x 1 an Exn seul n = 6 Lira seul n = 5 Exn+Lira n = 2 Valganciclovir 900 mg/j et SMZ/TMT 400/80/j x 6 mois Nadroparine 2 850 UI s.c. 0 et 1 j post TIL	n de greffons 1 (n = 5 cas) 2 (n = 7 cas) 3 (n = 1 cas) Qté îlots greffés (IEQ/kg) 13 894,5 ± 3 259 Greffons fonctionnels 1 an 13/13 (100 %) 3 ans 11/12 (91,7 %) HbA1c (%) Pré 7,4 1 an ↓ (24 % vs pré) 6,1 ± 0,7 **p = 0,003** 2 ans ↓ (22 % vs pré) 6,2 ± 0,9 **p = 0,003** Dose insuline (U/kg/j) Pré 0, 65 ± 0,27 1 an 0,19 ± 0,25 2 ans 0,21 ± 0,23 Taux insulino-indépendance (%) 1 an 8/13 cas (61,5 %) 2 ans 5/12 cas (42 %) Peptide C à jeun nmol/l ng/ml Pré < 0, 05 0,15 1 an 0,73 ± 0,40 2,21 ± 1,21 2 ans 0,61 ± 0,46 ; **p = 0,001** 1,84 ± 1,39 stimulé 1 an 8/13 (61,5 %) max > 1,5 4,53 Hypoglycémies sévères (n, %)	Bonne

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/% H	Durée de suivi	Immunosuppression médication adjuvante	Contrôle glycémique			Qualité
				Pré 1 an 2 ans	6/13 cas (46 %) 0 1/12 cas (8,3 %) p = 0,06		
PATIENTS UREMIQUES ET NON UREMIQUES							
[Delaune *et al.*, 2016] Étude de cohortes prospective France, Suisse	14 TILs 7 TILaR 4 TILsR 48 ± 1,9 ans H : 47 % Durée DT1 N.R.	≥ 24 mois	**Induction** 1re TIL :ATG 2e ou 3e TIL : Anticorps anti-CD25 doses non précisées **Entretien** Tac + MMF (n =20 cas) Tac + Sir (n = 3 cas) Tac + évé (n = 1 cas) Tac + aza (n = 1 cas) doses non précisées	Effets métaboliques indésirables	Présence	Absence	Bonne
				n de cas 6 mois 12 mois 24 mois	 5 10 8	 20 15 13	
				n de greffons 6 mois 12 mois 24 mois	 2 2 (2 à 2,75) 3 (2 à 3)	 2 (2 à 3) 2 (2 à 3) 3 (2 à 3)	
				Qté îlots greffés (IEQ/kg) 6 mois 12 mois 24 mois	 10 613 (9 866 à 13 206) 11 077 (9 461 à 13 900) 14 144 (12 767 à 18 169)	 11 399 (9 139 à 14 520) 13 270 (12 500 à 16 197 13 309 (12 368 à 15 787)	
				Greffons fonctionnels	N.R.	N.R.	
				HbA1c (%) Pré 6 mois 12 mois 24 mois	 N.R. 6,1 (5,7 à 6,2) 6,5 (5,73 à 6,98) 6,25 (6, 0 à 6,48)	 8,11 (7 à 8,83) 5,6 (5,28 à 5,93) 5,6 (5,55 à 5,8) 5,6 (5,48 à 5,75)	
				Dose insuline (U/kg/) Pré 6 mois 12 mois 24 mois	 N.R. 0,28 (0,06 à 0,29) 0,03 (0 à 0,20) 0,46 (0,11 à 0,85)	 0,48 (0,39 à 0,56) 0 (0 à 0,17) 0 (0 à 0,06) 0	
				Taux et durée insulino-indépendance (%, mois)	N.R.	N.R.	
				Peptide C stimulé Pré 6 mois 12 mois 24 mois	 0 0,74 (0,4 à 1,04) nmol/l 2,24 (1,21 à 3,14) ng/ml 0,79 (0,54 à 0,86) nmol/l 2,39 (1,63 à 2,60) ng/ml 0,87 (0,79 à 0,93) nmol/l 2,63 (2,39 à 2,81) ng/ml	 0 0,55 (0,5 à 1,6) nmol/l 1,66 (1,51 à 4,83) ng/ml 0,73 (0,54 à 1,07) nmol/l 2,21 (1,63 à 3,23) ng/ml 0,90 (0,84 à 1,28) nmol/l 2,72 (2,54 à 3,87) ng/ml	
				Hypoglycémies sévères	N.R.	N.R.	
[Zoso *et al.*, 2016] Étude observa-tionnelle de suivi rétrospective États-Unis, Canada	44 TIL (TILs, TILaR) 55 ± 7,8 ans H : 41% 29,4 ± 11,4 ans	2000 à 2007	**Induction** n = 13 cas Dac seul : 5 doses 1 mg/kg 2 f/sem n = 7 cas Dac+ Eta 50 mg iv 1 h post greffe suivi 25 mg s.c. 2f/sem x 2 sem. n = 17 cas Dac+ Inflix 5mg/kg 2 h pré TIL n = 1 cas Dac+Inflix + Eta n = 5 cas Alem 20 mg à 0 et 1 j +	n de greffons moyenne (ET)	1,79 ± 0,79		Faible
				Qté îlots greffés (IEQ/kg)	13 200 ± 6 300		
				Greffons fonctionnels	Survie moyenne : 6,6 ± 0,8 ans <u>Taux de survie du greffon</u>: Sans exénatide : 7 % vs avec exénatide : ↑45 %; RC : 0,344 (IC 95 % (0,12475 à 0,9500)) **p = 0,0395** Effet maintenu après ajustement pour des volumes d'injection ≥ et < 5 ml Filgrastim : ↑57 %; RC : 0,2902 (IC 95 %(0,07686 à 1,0956)) p = 0,0680 Effet perdu après ajustement pour des volumes d'injection ≥ et < 5 mL Exe+Filg : ↑66 %; RC : 0,2321 (IC 95 % (0,06087 à 0,8849)) **p=0,0324**		

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/% H	Durée de suivi	Immunosuppression médication adjuvante	Contrôle glycémique			Qualité
			Eta n = 1 cas Alem + Inflix + Eta **Entretien** Sir [12-15 ng/ml] x 3 mois suivi [10-12 ng/ml] suivi [7 -10 ng/ml] + Tac [4-6 ng/ml] Médication adjuvante Exénatide 5 µg BID ad 30 µg/j Filgrastim 300 µg PRN		Effet maintenu après ajustement pour des volumes d'injection ≥ et < 5 mL Ajout d'étanercept ou Inflix à Dac n'affecte pas la survie des greffons p = 0,44		
				HbA1c (ng/ml, %)	N.R.		
				Dose insuline (U/kg/j)	N.R.		
				Taux insulino-indépendance (%)	66,3		
				Peptide C (ng/ml) ≥ 10 ans	> 0,3 chez 45% des cas		
				Hypoglycémies sévères	N.R.		
[Lablanche *et al.*, 2015] Étude observationnelle de suivi rétrospective France, Suisse (réseau GRAGIL)	24 TILs 20 TILaR médian 46 ans (42-55) H : 61,4 % 33 (26 à 37) ans	≤ 5 ans	**Induction** Dac 1mg/kg pré TIL et q 2 sem. pour 5 doses ou Basi 20 mg 0 et 4 j **Entretien** Sir [12-15 mg/L] x 3 mois et [10-12 mg/L] ensuite + Tac [4-6 mg/L]	n de greffons	1 à 3/ patient (84 injections)		Bonne
				Qté îlots greffés (IEQ/kg)	9 715,75 ± 3 444,4		
				Greffons fonctionnels 4 ans 5 ans	 33/44 cas (75 %) 25/34 cas (74 %)		
				HbA1c (%) Pré 1 an 4 ans 5 ans	 8,0 (7,6 à 9,0) vs 6,2 (4,6 à 9,6) 6,6 (5,5 à 9,4) 6,7 (5,4 à 9,6) **p < 0,05** Aucune différence entre TILs vs TILaR pour l'amélioration de l'HbA1c		
				Dose insuline (U/kg/j) médiane Pré 1 an 4 ans 5 ans	 0,50 (0,42 à 0,58) 0,15 (0 à 0,47) 0,17 (0 à 0,7) 0,18 (0 à 0,57**) p < 0,05**		
				Taux et durée insulino-indépendance (mois) médiane 5 ans	Cohortes combinées 33/44 cas (75 %) x 19,2 (2 à 58) mois 9/34 cas (26 %) x 60 mois TILs vs TILaR 3/24 cas (14 %) vs 6/20 cas (31,5 %)		
				Peptide C à jeun	nmol/l	ng/ml	
				Pré 1 an 4 ans 5 ans	8,19 (1,56 à 22,4) 6,44 (4,11 à 11,3) 6,57 (3,4 à 11,8) 7,28 (4,1 à 15,1)	0,10 (0 à 0,24) 1,43 (0 à 3,95) 1,49 (0 à 3,14) 1,54 (0 à 3,73) **p < 0,005**	
				Hypoglycémies sévères (événement/ patient/année Pré 1 an 5 ans	 TILs vs TILaR 4,31 vs 0,29 0,27 vs 0,02 0 vs 0,01 **p < 0,005**		
[Tiwari *et al.*, 2012] Étude observa-tionnelle de suivi rétrospective États-Unis	347 cas 637 TIL 44,3 ± 0,5 ans H : 36,6 % Durée DT1 N.R.	≥ 1 an	Protocole non précisé	n de greffons	1 à 4/patient		Modérée
				Qté îlots greffés (IEQ/kg)	N.R.		
				Greffons fonctionnels	N.R.		
				HbA1c (n de cas ayant une cible ≤ 6,5%	Pré : 8,3 1re TIL 41/83 (49,4 %) 2e TIL 82/143 cas (57,3 %) 3e TIL 44/72 (61,1 %)		
				Dose insuline (U/kg/j)	N.R.		

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/% H	Durée de suivi	Immunosuppression médication adjuvante	Contrôle glycémique			Qualité
				Durée insulino-indépendance (mois)	N.R.		
				Peptide C (ng/ml)	N.R.		
				Hypoglycémies sévères (absence)	1re TIL 51/88 (57,9 %) 2e TIL 117/153 cas (76,5 %) 3e TIL 60/71 (84,5 %)		
[Vantyghem *et al.*, 2012] Étude de suivi Prospective/ Phase 2 France	14 TILs 9 TILaR 44 ans (37 à 52) H : 48 % Durée DT1 N.R.	3 ans	**Induction** Ac IL-2R dose non précisée **Entretien** Sir + Tac doses non précisées	n de greffons	2 (n = 10 cas) 3 (n = 13 cas)		Bonne
				Qté îlots greffés (IEQ/kg)	12 615 (10 933 à 15 606)		
				Greffons fonctionnels 3 ans	score β= 0 (aucun greffon fonctionnel) 4/23 cas (8 %) score β = 6-7 : 2/23 cas (8,7 %) (greffons optimaux) score β = 8 : 5/23 cas (21,7 %) (greffons optimaux)		
				Hb1Ac (%) Pré 6 mois 36 mois	 8,3 (7,3 à 9) vs ↓6,0 (5,7 à 6,4) **p < 0,01** ↓6,7 (5,9 à 7,7) **p < 0,01**		
				Dose insuline (U/kg/j) Pré 6 mois 36 mois	 0,63 (0,40 à 0,75) vs 0 **p < 0,01** 0 (0 à 0,28) **p < 0,01**		
				Taux insulino-indépendance (%) 3 ans	 10/23 cas (43%)		
				Peptide C (ng/ml) 3 ans	niveau détectable chez 19/23 cas (82 %) (valeurs non précisées)		
				Hypoglycémies Pré 6 mois 36 mois	(% de temps passé avec la glycémie < 3mmol/l) 5 (1 à 8) % vs 0 (0 à 3,5) %; **p < 0,05** 0 (0 à 2) %; **p < 0,05**		
[Girman et Saudek, 2011] Étude observa-tionnelle de suivi rétrospective République Tchèque	15 TILs 5 TILsR Âge non précisé H : 46 % 26 ± 7 ans	5 ans	**Induction** ATG 3 mg/kg 2 doses + Mpred 125 mg 1 dose **Entretien** Tac [4 à 8 ng/ml] + Sir [8 à 12 ng/ml]		TILs	TILsR	Faible
				n de greffons	2	N.R.	
				Qté îlots greffés (IEQ/patient)	744 228	N.R.	
				Greffons fonctionnels 12 mois 24 mois	 11/15 cas (73,3 %) N.R.	 N.R. 3/5 cas (60 %)	
				HbA1c (%) moyenne (ET) 1 an	 5,3 ± 0,7	 N.R.	
				Dose insuline (U/j) moyenne (ET) 3 mois	 14 ± 8,7	N.R.	
				Taux insulino-indépendance 1 an 3 ans	 N.R. 1/15 cas (6,6 %)	 1/5 cas (20 %)	
				Peptide C (ng/ml) 1 an 2 ans	 ≥ 0,2 : 11/15 cas (73,3 %) 0,2 ± 0,02 pmol/l (0,0006 ng/ml ± 0,001)	 ≥ 0,2 : 3/5 cas (60 %) N.R.	
				Hypoglycémies sévères	0	N.R.	
[Niclauss *et al.*, 2011]	26 TILs 26 TILaR 4 TILsR	1 an	Protocole non précisé	Age du donneur	≤ 45 ans	> 45 ans	Modérée
				n de greffons	1,5 ± 0,1	1,7 ± 0,1 p = 0,20	
				Qté îlots greffés	6 262 ± 0,35	6 024 ± 0,211 p = 0,54	

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/% H	Durée de suivi	Immunosuppression médication adjuvante	Contrôle glycémique		Qualité
Étude observationnelle de suivi rétrospective France	Gr.1 46 ± 2 ans H : 44 % 33 ± 2 ans Gr.2 44 ± 2 ans H : 67,7 % 31 ± 2 ans			(IEQ/kg)		
				Greffons fonctionnels	N.R.	N.R.
				HbA1c (%)	1re TIL	
				1 mois	6,9 ± 0,2	7,1 ± 0,2 p = 0,35
				6 mois	6,5 ± 0,3	6,4 ± 0,1 p = 0,77
				12 mois	6,4 ± 0,3	6,5 ± 0,1 p = 0,70
				Dose insuline (U/kg)	1re TIL	
				1 mois	0,16 ± 0,03	0,19 ± 0,02 p = 0,39
				6 mois	0,20 ± 0,04	0,15 ± 0,03 p = 0,29
				12 mois	0,18 ± 0,04	0,15 ± 0,03 p = 0,57
				Taux insulino-indépendance (%)	n = 25 cas	n = 31 cas
				1 mois	29,2 %	6,5 % **p < 0,05**
				6 mois 1re TIL	30 %	25 % N.S.
				6 mois 2e 3e TIL	66,7 %	47,1 % p > 0,05
				12 mois	42,1 %	42,9 % p > 0,05
				Peptide C (nmol/l)	1re TIL	
				1 mois	0,51 ± 0,05	0,31 ± 0,03 **p = 0,0004**
				6 mois	0,50 ± 0,06	0,33 ± 0,04 **p = 0,02**
				12 mois	0,55 ± 0,05	0,40 ± 0,05 **p = 0,03**
				Hypoglycémies sévères	N.R.	N.R.

Ana : anakinra; Anti-CD25 : anticorps dirigé contre la chaine alpha du récepteur interleukine 2 (ou CD 25); ATG : *Anti-thymocyte globulin* (en français, immunoglobuline anti-thymocyte); Aza : azathioprine; Basi : basiliximab; DT1 : diabète de type 1; Eta : étanercept; Exn : exénatide; GLP-1 : glucagon-like peptide-1; Gr. : groupe; HbA1c : hémoglobine glyquée; IEQ : équivalent d'îlots (*Islet equivalent*); Inflix : infliximab; ITI : insulinothérapie intensive; ITT : intention de traiter; i.v. : intraveineux; j : jour; kg : kilogramme; Lira : liraglutide; Met : metformine; mg : milligramme; ml : millilitre; MMF : mycophénolate mofétil ou acide mycophénolique; Mpred : méthylprednisolone; n : nombre; N.S. : non significatif; N.R. : non rapporté; PP : per protocole; Pred : prednisone; s.c. : sous-cutané; Sir : sirolimus; Sita : sitagliptine; SMZ : sulfaméthoxazole; s.o. : sans objet; Tac : tacrolimus; TIL : transplantation d'îlots de Langerhans; TILaR : TIL après greffe de rein; TILsR : TIL simultanée à une greffe rénale; TMT : trimétoprime; TTRM : test de tolérance à un repas mixte; U : unité; UIC : University of Illinois Chicago.

G-2 Efficacité de la TIL sur les complications du DT1

Tableau G-2.1 Efficacité de la TIL sur les complications secondaires du DT1 / études comparatives avec groupe témoin

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/ % H Durée DT1	Contrôle n/Âge/ % H/ Durée DT1	Durée de suivi	Immunosuppression Médication adjuvante	Complications liées au DT1 Groupe intervention	Groupe témoin	Valeur p	Qualité
PATIENTS NON UREMIQUES								
[D'Addio *et al.*, 2014] Étude de suivi/ étude pilote comparative non randomisée Italie	12 TILs 36,9 ± 7,3 ans H : 33 % 23,3 ± 10,4 ans	10 ITI (liste d'attente) 42 ± 12,3 ans H : 20 % 27,1±8,5 ans 10 sujets sains 42 ±5 ans H : 40 %	15 mois	**Induction :** n = 12 cas : Dac **Entretien** : n = 8 : Tac + Sir n = 2 : Tac + MMF n = 1 : Sir + MMF n = 1 : Cyc + MMF	**Mal. cardiovasculaire/ Facteurs de risque TIL (**n = 12)	**ITI (**n = 10)		Faible
					PA (mm Hg) moyenne (ET)			
					Base	101,8 ± 1,2	99,38 ± 1,4	0,21
					15 mois	103,8 ± 1,8	98,6 ± 8,1	N.S.
					Cholestérol (mg/dl)			
					Base	183,5 ± 12,0	192,0 ± 28,0	0,56
					15 mois	183,5 ± 12,5	172,5 ± 11,0	N.S.
					HDL (mg/dl)			
					Base	52,0 ± 8,1	51,5 ± 6,4	0,56
					15 mois	58,9 ± 9,9	54,3 ± 10,5	N.S.
					TGL (mg/dL)			
					Base	92,5 ± 15,0	85,0 ± 3,0	0,27
					15 mois	64,1 ± 18,8	97,0 ± 37,7	N.S.
					Néphropathie			
					Créatinine sérique (mg/dl)			
					Base	1,07 ± 0,5	0,8 ± 0,3	0,21
					15 mois	1,0 ± 0,2	0,8 ± 0,1	N.S.
					Neuropathie			
					Mal. cérébro-vasculaire Base	Présence 12/22 (54,5 %) cas DT1 (TIL + ITI) IC 95 % (36 à 69)		N.S.
						DT1 (TIL + ITI) vs 2/9 sains (22,2 %) IC 95 % (3 à 6)		**0,04**
					Vol sanguin cérébral moyen 15 mois	1,027 ± 90,3	1,105 ± 67,8 (ITI)	N.S.
							1,197 ± 98,3 (sain)	
						Vol sanguin cérébral plus faible entre tous les DT1 vs volontaires sains		**< 0,03**
					Rapport NAA/Cho à SRM 15 mois	1,9 ± 0,2	1,7 ± 0,2 (ITI)	**0,02**
							2,0 ± 0,2 (sain)	**0,003**
						Rapport NAA/Cho significativement plus faible pour le groupe ITI suggère des dommages au tissu cérébral plus important vs le groupe TILs (**p = 0,02**) et le groupe sain (**p = 0,003**)		
					Rapport Cho/Cr à SRM 15 mois	0,98 ± 0,1	1,1 ± 0,1 (ITI)	**0,01**
						Ratio Cho/Cr augmenté est associé à la gliose dans le groupe ITI vs TILs		
					Rétinopathie	N.R.	N.R.	N.R.
[Thompson *et al.*, 2011] Étude de suivi cohorte croisée prospective	An 3 n = 15 An 8 n = 29	An 3 n = 30 An 8 n = 8	> 5 ans	**Induction** ATG 1re TILs Basi (2e et TILs subséquentes) **Entretien**	**Mal. cardiovasculaire/ Facteurs de risque**			Modérée
					PA systolique (mm Hg)	122 ± 7	130 ± 10	**< 0,001**
					PA diastolique (mm Hg)	70 ± 4	73 ± 5	N.S.
					Néphropathie			

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/ % H Durée DT1	Contrôle n/Âge/ % H/ Durée DT1	Durée de suivi	Immunosuppression Médication adjuvante	Complications liées au DT1 Groupe intervention	Groupe témoin	Valeur p	Qualité
Canada				n = 26 cas Tac + MMF n = 3 cas Tac + Sir (Sir cessé 8, 13 et 35 mois → MMF)	ΔDFG (ml/min/1,73m^2/an)			
					DTPA ≥ 2 ans	-1,42 (-0,44 à -2,40)	-4,79 (-2,44 à -7,14)	**< 0,0001**
					DTPA ≥ 3 ans	-1,40 (-0,32 à -2,48)	-3,55 (-1,53 à -5,57)	**< 0,0001**
					Protéinurie	Des 12 cas au début de l'étude, 3/4 ITI et 7/8 TIL ont régressé vers une microalbuminurie sans impact sur le déclin du DFG		
					Neuropathie	Stabilité de la conduction nerveuse chez tous les sujets. Légère amélioration non significative dans le groupe TIL (p = 0,07)		
					Rétinopathie			
					n œil (RDNP légère à sévère + RDP) Fin du suivi	51 yeux examinés 0 avec aggravation	82 yeux examinés 10 avec aggravation (1 RDNP modérée, 2 RDNP sévères et 7 RDP)	**< 0,01**
PATIENTS UREMIQUES								
[Lehmann *et al.*, 2015] Étude de cohortes prospective Suisse	23 TILsR 15 TILaR 51,8 ± 9,0 ans H : 50 % 37 ± 11,0	93 TPsR 1 TPaR 44,2 ± 7,6 ans H : 42,1 32,1 ± 8,2	TILsR/ TILaR 6,4 ± 3,9 ans TPsR/ TPaR 5,6 ± 3,8 ans	<u>TILsR</u> **Induction** Dac ad 2012 puis ATG ou Basi **Entretien** Tac + Sir <u>TPsR</u> **Induction** Basi ou ATG à partir 2012 **Entretien** Tac + MMF + Pred <u>TPaR/TILaR</u> **Induction** Basi **Entretien** Idem TPsR et TILsR	**Mal. cardiovasculaire/ Facteurs de risque**	**TILsR/TILaR**	**TPsR/TPaR**	Modérée
					IMC (kg/m^2)			
					Pré	24,6 ± 4,1	23,2 ± 3,0	**0,02**
					Post	23,8 ± 4,4 ; ↓ pré vs post **p < 0,05**	23,1 ± 3,5	0,43
					PA systolique (mm Hg)			
					Pré	149,0 ± 20,3	144,8 ± 24,6	0,24
					Post	137,9 ± 14,7 ↓ pré vs post **p < 0,05**	139,7 ± 16,0 ↓ pré vs post **p < 0,05**	0,98
					PA diastolique (mm Hg)			
					Pré	82,1 ± 10,6	82,9 ± 12,4	0,73
					Post	74,3 ± 8,5 ↓ pré vs post **p<0,05**	79,1 ± 7,8 ↓ pré vs post **p < 0,05**	**0,005**
					Cholestérol total (mmol/l)			
					Pré	4,74 ± 1,15	4,55 ± 1,22	0,30
					Post	4,46 ± 1,13	4,27 ± 0,82	0,40
					HDL (mmol/l)			
					Pré	1,51 ± 0,58	1,56 ± 0,52	0,55
					Post	1,43 ± 0,47	1,50 ± 0,43	0,35
					TGL (mmol/l)			
					Pré	1,49 ± 0,79	1,40 ± 0,77	0,50
					Post	1,53 ± 0,72	1,39 ± 0,80	0,16
					LDL (mmol/l)			
					Pré	2,56 ± 0,88	2,33 ± 0,96	0,15
					Post	2,22 ± 0,68	2,22 ± 0,80	0,71
					Rétinopathie	N.R.	N.R.	N.R.
					Néphropathie DFG (ml/min/1,73 m^2	À 1 an : 50,0 ± 20,4 (TILsR) À 13 ans : ↓de 13,3 ± 13,8 (TILsR)	70,0 ± 22,7 (TPsR) ↓de 9,5 ± 23,2 (TPsR)	**< 0,001** N.S.

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/ % H Durée DT1	Contrôle n/Âge/ % H/ Durée DT1	Durée de suivi	Immunosuppression Médication adjuvante	Complications liées au DT1 Groupe intervention	Groupe témoin	Valeur p	Qualité
					Neuropathie N.R.	N.R.	N.R.	
PATIENTS UREMIQUES ET NON UREMIQUES								
[Gerber *et al.*, 2018] Étude de cohortes prospective Suisse	Groupe 1: 10TILs, TILsR 52,2±6,0 ans H : 70 %	Groupe 2: 7 ITI (TP avec rejet de greffe) 41,4±2,7 ans (âge à la TP) H : 56,1 % Groupe 3: 3 reTP 38,4±6,7ans H : 0 %	11,8 ans (groupe 1) 9,0 ans (groupe 2) 4,1 ans (groupe 3)	Groupe 2 : pour TP initiale **Induction** : Basi ou ATG **Entretien :** Tac + MMF+ pred (régime TP) Groupe 1 : **Induction** : Basi ou ATG **Entretien :** Tac + Sir modifié en 2012 pour régime TP Traitment adjuvant : Eta	**Mal. cardiovasculaire/ Facteurs de risque** **TIL** **ITI** **reTP** Cholestérol total (mmol/l) Base 4,5 ± 1,0 4,2 ± 0,7 4,3 ± 1,3 Fin de suivi 4,1 ± 1,5 4,7 ± 1,0 4,8 ± 0,1 HDL (mmol/l) Base 1,5 ± 0,4 1,1 ± 0,3 1,8 ± 0,1 Fin de suivi 1,5 ± 0,5 1,1 ± 0,4 1,8 ± 0,4 LDL (mmol/l) Base 2,0 ± 0,1 2,3 ± 0,7 2,2 ± 1,1 Fin de suivi 1,8 ± 0,8 (**p < 0,5**) 2,3 ± 0,5 2,4 ± 0,5 TGL (mmol/l) Base 2,1 ± 0,8 1,4 ± 0,4 0,9 ± 0,7 Fin de suivi 1,7 ± 0,9 1,8 ± 1,1 1,0 ± 0,4 IMC (kg/m^2) Base 23,5 ± 4,5 23,4 ± 3,2 21,2 ± 1,3 Fin de suivi 24,1 ± 5,4 24,1 ± 3,0 21,9 ± 2,0 PA systolique (mm Hg) Base 148 ± 23 155 ± 36 148 ± 4 Fin de suivi 130 ± 13 140 ± 19 125 ± 7 PA diastolique (mm Hg) Base 87 ± 15 86 ± 11 88 ± 4 Fin de suivi 75 ± 8 83 ± 7 78 ± 4 **p < 0,5** **Rétinopathie** N.R. N.R. N.R. **Neuropathie** N.R. N.R. N.R. **Néphropatihe** Base 14,0 ± 7,0 9,4 ± 4,6 10,0 ± 5,7 DFG (ml/min/1,73 m^2) Fin de suivi 43,2 ±19,8 (**p < 0,5**) 57,5 ± 27,4 (**p < 0,5**) 59 ± 1,4 (**p < 0,5**)		Modérée
[Gerber *et al.*, 2015] Étude de cohortes rétrospective Suisse	15 TILsR 6 TILaR 1 TIL aC 52,6 ± 8,8 ans H : 56,5 % 39,5 ± 9,1 ans	13 DT1 greffés rein ou échec TPsR sur liste attente TIL 47,3 ± 9,5 ans H : 61,5 % 34,5 ± 11,7 et	8 ans	TILsR **Induction** Dac **Entretien :** Sir + Tac TILaR **Induction :** Dac ou Basi **Entretien :** Cyc ou Tac et MMF	**Mal. cardiovasculaire/ Facteurs de risque** **TIL** **ITI** Cholestérol total (mmol/l) Base 5,1 ± 1,2 5,1 ± 1,1 0,48 Fin de suivi 4,3 ± 1,0 4,8 ± 1,0 0,06 HDL (mmol/l) Base 1,7 ± 0,5 1,7 ± 0,5 0,45 Fin de suivi 1,6 ± 0,5 1,8 ± 0,6 0,12 LDL (mmol/l) Base 2,8 ± 1,0 2,8 ± 0,8 0,47 Fin de suivi 2,3 ± 0,8 2,5 ± 0,9 0,28 TGL (mmol/l) Base 1,3 ± 0,5 1,3 ± 0,5 0,68		Modérée

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/ % H Durée DT1	Contrôle n/Âge/ % H/ Durée DT1	Durée de suivi	Immunosuppression Médication adjuvante	Complications liées au DT1	Groupe intervention	Groupe témoin	Valeur p	Qualité
		40 ITI 53,1 ± 10,2 ans H : 54,3 % 38,2 ± 6,5			Fin de suivi	1,4 ± 1,3	1,3 ± 0,8	0,57	
					IMC (kg/m^2) Base	23,2 ± 3,7	25,8 ± 4,6	**0,021**	
					Fin de suivi	22,0 ± 3,1	25,7 ± 4,4	**0,001**	
					PA systolique (mm Hg)				
					Base	147,7 ± 14	136 ± 24	**0,006**	
					Fin de suivi	139,7 ± 21	130,9 ± 20	0,09	
					PA diastolique (mm Hg)				
					Base	82,8 ± 10	78,7 ± 11	0,06	
					Fin de suivi	74,8 ± 12	75,0 ± 8	0,9	
					Rétinopathie	N.R.	N.R.	N.R.	
					Néphropathie	N.R.	N.R.	N.R.	
					Neuropathie	N.R.	N.R.	N.R.	
[Venturini *et al.*, 2015] Étude observa-tionnelle de suivi prospective Italie	33TILaR 50 TILs 48,8 ± 9,4 ans H : 46,9 % Durée DT1 N.R.	25 auto-greffes îlots 57,6 ± 11,4 ans H : 48 % Durée DT1 N.R.	24 mois	TILaR **Induction** Mpred + ATG **Entretien** Cyc ou Tac +MMF ou Aza TILs **Induction** Ac IL 2R **Entretien** Sir+Tac **Autogreffe** Aucun immuno-suppresseur	**Mal.cardiovasculaire/ Facteurs de risque**	**TIL**	**Autogreffe**		Modérée
					Cholestérol total (mg/dl)				
					Base	192,4 ± 41,1	167,2 ± 45,4	**0,02**	
					6 mois	187,2 ± 47,0	165,7 ± 34,9	0,1	
					12 mois	189,4 ± 41,6	171,1 ± 43,4	0,1	
					24 mois	188,0 ± 37,7	174,8 ± 52,5	0,4	
					HDL (mg/dl)				
					Base	62,6 ± 18,2	46,9 ± 16,8	**0,001**	
					6 mois	61,7 ± 15,6	53,3 ± 8,27	0,1	
					12 mois	63,6 ± 17,5	55,7 ± 13,9	0,1	
					24 mois	58,7 ± 16,4	60,7 ± 14,4	0,8	
					TGL (mg/dl)				
					Base	97,1 ± 56,0	123,6 ± 52,7	0,06	
					6 mois	108,9 ± 89,4	181,1 ± 83,9	0,7	
					12 mois	93,3 ± 73,2	94,1 ± 27,0	0,9	
					24 mois	103,7 ± 56,9	99,7 ± 48,9	0,8	
					Rétinopathie	N.R.	N.R.	N.R.	
					Néphropathie	N.R.	N.R.	N.R.	
					Neuropathie	N.R.	N.R.	N.R.	
[Hirsch *et al.*, 2010] Étude de cohortes prospective États-Unis	6 TILs, 4 TILaR 44,2 ± 3,3 ans H : 40 % Durée DT1	9 sains 46,9 ± 3,5 ans H : 44 %	1 an	**Induction** n = 10 cas Dac **Entretien** n = 10 cas Tac+ Sir n = 9 ou	**Mal. cardiovasculaire/ Facteurs de risque**	**TIL**	**Sains**		Modérée
					Cholestérol total (mg/dl)				
					Pré	145 ± 33	N.R.	s.o.	
					3 mois	169 ± 33	N.R.	s.o.	
					6 mois	176 ± 28	N.R.	s.o.	
					12 mois	167 ± 37	N.R.	s.o.	
					TGL (mg/dl)				
					Pré	78 ± 53	N.R.	s.o.	

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/ % H Durée DT1	Contrôle n/Âge/ % H/ Durée DT1	Durée de suivi	Immunosuppression Médication adjuvante	Complications liées au DT1 Groupe intervention	Groupe témoin	Valeur p	Qualité
	N.R.			MMF n = 1	3 mois 89 ± 37	N.R.	s.o.	
					6 mois 101 ± 32	N.R.	s.o.	
					12 mois 113 ± 59	N.R.	s.o.	
					HDL (mg/dl)			
					Pré 53 ± 13	N.R.	s.o.	
					3 mois 64 ± 12	N.R.	s.o.	
					6 mois 59 ± 9	N.R.	s.o.	
					12 mois 58 ± 8	N.R.	s.o.	
					Rétinopathie N.R.	N.R.	N.R.	
					Néphropathie N.R.	N.R.	N.R.	
					Neuropathie N.R.	N.R.	N.R.	

Cho/Cr : rapport choline/créatinine; Cyc : cyclosporine; DT1 : diabète de type 1; DFG : débit de filtration glomérulaire; DTPA : diéthylène triamine penta acétate; HDL : *High Density Lipoprotein* (en français, lipoprotéine de haute densité); IMC : indice de masse corporelle; ITI : insulinothérapie intensive; LDL : lipoprotéine de faible densité (*Low Density Lipoprotein*); kg : kilogramme; Mal. : maladie; mg : milligramme; ml : millilitre; MMF : mycophénolate mofétil ou acide mycophénolique; Mpred : méthylprednisolone; n : nombre; NAA/Cho : rapport N-acétyl-aspartate/choline; N.R. : non rapporté; N.S. : non significatif; RDNP : rétinopathie diabétique non proliférante; RDP : rétinopathie diabétique proliférante; SRM : spectroscopie par résonance magnétique; Sir : sirolimus; Tac : tacrolimus; TGL : triglycérides; TILaR : TIL après une greffe rénale; TILs : TIL seule; TILsR : TIL simultanée à une greffe rénale; TPaR : TP après rein; TPsR : TP simultanément à une greffe de rein.

Tableau G-2.2 Efficacité de la TIL sur les complications secondaires du DT1 /études d'observation et séries de cas

Étude Devis, pays	n/âge/% H/Durée DT1	Durée de suivi	Protocole immunosuppression	Types de complications		Qualité
PATIENTS NON UREMIQUES						
[Qi *et al.*, 2014] Étude de suivi **/** Phases 1 et 2 États-Unis	10 TILs Âge non précisé H : ?% Durée DT1 N.R.	≤ 5 ans	n = 4 cas <u>Protocole Edmonton</u> **Induction** : Dac **Entretien** : Sir + Tac n = 6 cas <u>Protocole UIC</u> **Induction** : Dac **Entretien** : Sir + Tac + Eta + Exn <u>Protocole UIC modifié</u> **Induction** : Dac **Entretien** : Tac + MMF si intolérance à Sir	**Mal.cardiovas-culaire /Facteurs de risque**	N.R.	Modérée
				Rétinopathie	N.R.	
				Néphropathie Créatinine < 1,5mg/dl	9/10 cas (90 %)	
				RAC >30mg/g	**Edmonton** : 2/4 cas (50 %) à 5 ans de suivi **UIC** : 3/6 cas (50 %) à 2,5 ans et 2/4 cas (50 %) à la fin du suivi	
				Neuropathie	N.R.	
[Danielson *et al.*, 2013] Série de cas prospective États-Unis	15 TILs 49,4 ± 9,5 ans H : 13 % 30,1 ± 12,2	≤ 50 mois	n = 4 premiers cas <u>Protocole Edmonton</u> **Induction** : Dac **Entretien** : Sir +Tac n = 11 derniers cas <u>Protocole UIC</u> **Induction** : Dac **Entretien** : Sir +Tac +Eta +Exn	**Mal.cardiovas-culaire / Facteurs de risque** ÉIMC (mm) (moyenne ± ET)	<u>Artères communes</u> $\Delta_{\text{Pré à 12 mois}}$: ↓ - 0,058 ± 0,069 (n = 15)**; p = 0,006** $\Delta_{\text{Pré à 50 mois}}$ **:** ↓ - 0,062 ± 0,090 (n = 7); p= 0,12 $\Delta_{\text{12 à 50 mois}}$: ↑ 0,036; p = N.R. <u>Artères internes</u> $\Delta_{\text{Pré à 12 mois}}$: ↓ - 0,047 ± 0,104 (n = 15); p = 0,10 $\Delta_{\text{Pré à-50 mois}}$ **:** ↓ - 0,063 ± 0,120 (n = 7); p = 0,21 $\Delta_{\text{12 à 50 mois}}$: ↑ 0,026; p N.R.	Bonne
				Score Z (moyenne (ET))	$Z_{\text{Pré à 12 mois}}$: - 1,28 ± 1,45 (n = 15)**; p = 0,004** $Z_{\text{Pré à 50 mois}}$: - 1,59 ± 1,69 (n = 7)**; p = 0,04** $Z_{\text{12 à 50 mois}}$: - 0,77 ± 0,80 (n = 7)**; p = 0,04**	
				Rétinopathie	N.R.	
				Néphropathie	N.R.	
				Neuropathie	N.R.	
				Autre	Aucun changement significatif pour la tension artérielle systolique et diastolique et les lipides (HDL, LDL, TGL, CT) pré et post TIL à 12 et 50 mois.	
PATIENTS UREMIQUES ET NON UREMIQUES						
[Delmonte *et al.*, 2013] Étude transversale de suivi rétrospective États-Unis	23 TILs 7 TILaR 3 TILsmo 45 ± 8 ans H : 57,6 % 37 ± 11 ans	≥ 6 ans	**Induction** : Dac ou Alem **Entretien** : Sir + Tac n = 13 cas Tac →MMF + Exn	**Mal.cardiovascu-laire / Facteurs de risque**		Modérée
				IMC (kg/m^2)		
				Pré TIL	23,68 ± 2,18	
				0 à 3 ans post	↓22,07 ± 2,94 **p < 0,05**	
				4 à 6 ans post	↑22,75 ± 3,11 **p < 0,05**	
				Tour de taille (cm)		
				0 à 3 ans post	76,98 ± 7,22	
				4 à 6 ans post	↑79,44 ± 7,58 **p <0,05**	
				7 à 10 ans post	↑86,33 ± 9,45 **p <0,05**	
				Rétinopathie	N.R.	
				Néphropathie	N.R.	
				Neuropathie	N.R.	

Alem : alemtuzumab; DT1 : diabète de type 1; Eta : étanercept; Exn : exénatide;HDL : *High Density Lipoprotein* (en français, lipoprotéine de haute densité); IMC : indice de masse corporelle; kg : kilogramme; LDL : lipoprotéine de faible densité (*Low Density Lipoprotein*); mg : milligramme; Sir : sirolimus; Tac : tacrolimus; TGL : triglycérides; TILaR : TIL après greffe de rein; UIC : University of Illinois Chicago.

Tableau G-3.1 Innocuité de l'intervention TIL chez les patients DT1 urémiques ou non / études comparatives

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/% H/Durée DT1	Témoin n/Âge/ % H	Durée de suivi	Effets indésirables Groupe intervention	Groupe témoin	Valeur p	Qualité
PATIENTS NON UREMIQUES							
[Moassesfar *et al.*, 2016] Étude de cohortes États-Unis	10 TILs 51,8 ± 8,3 ans H : 10 % 40,29 ± 11,1 ans	15 TPs 42,5 ± 10,4 ans H : 40 % 29,9 ± 8,12 ans	< 6 ans (12-118 mois)	**TIL**	**TP**		Modérée
				Hémorragie 1/10 cas (10 %) (au site d'injection hépatique)	0	N.R.	
				Thrombose veine porte 1/10 cas (10 %)	3/15 cas (20 %) (thrombose greffon menant à une pancréatectomie)	N.R.	
				Atteinte hépatique 0	0	s.o.	
				Décès N.R.	N.R.	s.o.	
				Autres 0	Fuite anastomotique : 1/15 cas (6,7 %) (pancréatectomie) Drainage vésical : 1/15 cas (6,7 %) Obstruction intestin grêle : 1/15 cas (6,7 %) Hernie incisionnelle : 2/15 cas (13,3 %) Abcès intra-abdominal : 1/15 cas (6,7 %) Rejet greffon: 1/15 cas (6,7 %) Ulcère gastrique : 1/15 cas (6,7 %) Embolie pulmonaire : 1/15 cas (6,7 %) Infection site chirurgical : 1/15 cas (6,7 %)	s.o.	
[Maffi *et al.*, 2011] Étude de cohortes rétrospective Italie, Suisse	33 TILs 36 ± 8,6 ans H : 54,6 % 23 ± 9,9 ans	33 TPs 37 ± 8,4 ans H : 57,8 % 20 ± 8,6 ans	≥ 1 an	**TIL**	**TP**		Modérée
				Hémorragie 12/33 cas (36 %) dont 10 mineures ne nécessitant aucune intervention	5/33 cas (15 %) toutes nécessitant une intervention	N.R.	
				Thrombose veine porte 3/33 cas (9,1 %) résolues	13/33 cas (39,3 %) toutes nécessitant une intervention	N.R.	
				Atteinte hépatique N.R.	N.R.	N.R.	
				Décès 0/33 cas (0 %)	1/33 cas (3 %) suite à rejet aigu, hémorragie massive par fistule aortique entérique)	N.R.	
				Autres			
				Rejet greffe 0/33 cas (0 %)	9/33 cas (27,3 %)		
				Séjour hospitalier Laparotomies post greffe 16 jours (9 à 19)	19 jours (16 à 24)	**0,009**	
				Transfusions sanguines 0	18	**< 0,001**	
				2	14	**< 0,001**	
PATIENTS UREMIQUES							
[Lehmann *et al.*, 2015] Étude de cohortes	23 TILsR 15 TILaR 51,8 ± 9,0	93 TPsR 1 TPaR 44,2 ± 7,6	TILsR/TILaR 6,4 ± 3,9 ans TPsR /TPaR	**TIL**	**TP**		
				Hémorragie 2/38 cas (5,2 %) (au site d'injection)	13/94 cas (13,9 %)	N.R.	
				Thrombose veine porte 0/38 cas	7/94 cas (7, 5 %)	N.R.	

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/% H/Durée DT1	Témoin n/Âge/ % H	Durée de suivi	Effets indésirables Groupe intervention	Groupe témoin	Valeur p	Qualité
prospective Suisse	ans H : 50 % 37,0 ± 11,0 ans	ans H : 42,1 % 32,1 ± 8,2 ans	5,6 ± 3,8 ans	**Atteinte hépatique**	N.R.	N.R.	N.R.	Modérée
				Décès	Survie à 10 ans : 65,4 % 1 décès (arrêt cardiaque chez 1 patient avec antécédents cardiaques)	Survie à 10 ans : 88,5 %,	0,004	
				Autres Laparotomie	4/38 cas (10,5 %)	39/94 cas (41,5 %)	N.R.	
PATIENTS UREMIQUES ET NON UREMIQUES								
[**Lablanche *et al.*, 2018]** Étude contrôlée randomisée, France, Suisse	25 TIL ou TILaR immédiate 52 (40 à 57) ans H : 48 %	21 ITI recevant la TIL après 6 mois sous ITI 51 (42 à 58) ans H : 38 %	25 TIL : 12 mois 21 ITI : 6 mois recevant une TIL après 6 mois sous ITI		**TIL immédiate (6 mois)**	**ITI (attente TIL)**	**TIL cohorte entière (12 mois)**		Bonne
				Hémorragie	1/25 cas (4 %)	0	3/46 (6,5 %)	N.R.	
				Thrombose veine porte	1/25 cas (4 %)	0	1/46 (2,2 %)	N.R.	
				Atteinte hépatique	1/25 cas (4 %) hématome	0	0	N.R.	
				Décès	0	1/21 cas (4,8 %) hypoglycémie nocturne	0	N.R.	
				Aures	3/25 cas (12 %) dont 1 cas d'insuffisance rénale post-opératoire	0	0	N.R.	
[Gerber *et al.*, 2015] Étude de cohortes rétrospective Suisse	15 TILsR 6 TILaR 1 TIL aC 52,6 ± 8,8 ans H : 56,5 % 39,5 ± 9,1 ans	13 DT1 greffés rein ou échec TPsR sur liste attente TIL 47,3 ± 9,5 ans H : 61,5 % 34,5 ± 11,7 ans 40 ITI 53,1 ± 10,2 ans H : 54,3 % 38,2 ± 6,5 ans	8 ans		**TIL**		**Liste attente ou ITI**		Modérée
				Hémorragie	2/22 cas (9,0 %) capsule hépatique		s.o..	s.o.	
				Thrombose veine porte	N.R.		s.o.	s.o.	
				Atteinte hépatique	N.R.		N.R.	s.o.	
				Décès	N.R.		N.R.	s.o.	
				Aures	N.R.		N.R.	s.o.	
[Venturini *et al.*, 2015] Étude observa-tionnelle de suivi prospective Italie	33TILaR 50 TILs 48,8 ± 9,4 ans H : 46,9 % Durée DT1 N.R.	25 auto-greffes îlots 57,6 ± 11,4 ans H : 48 % Durée DT1 N.R.	24 mois		**TIL**		**Autogreffe**		Modérée
				Hémorragie	N.R.		N.R.	N.R.	
				Thrombose veine porte	N.R.		N.R.	N.R.	
				Atteinte hépatique (stéatose)	TILaR : 9/33 cas (27,3 %) TILs : 1/50 cas (22 %) Total : 20/83cas (24,1 %)		1/25 cas (4 %)	N.R.	
				Décès	N.R.		N.R.	N.R.	
				Autres	N.R.		N.R.	N.R.	

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/% H/Durée DT1	Témoin n/Âge/ % H	Durée de suivi	Effets indésirables Groupe intervention	Groupe témoin	Valeur p	Qualité
[Brooks *et al.*, 2013] Étude observa-tionnelle de suivi Royaume-Uni	Îlots locaux TILs n= 8 TILaR n =3 48 (39 - 51) ans H : 27 ,2 % 31 (23 -40) ans	Îlots transportés TILs n=8 TILaR n = 1 54 (45 -58) ans H : 22,2 % 27(15 -39)	≥ 1 an	**Hémorragie**	Cohortes combinées 0/20 cas (0 %)	s.o.	Modérée
				Thrombose veine porte	Cohortes combinées 0/20 cas (0 %)	s.o.	
				Atteinte hépatique	N.R.	N.R.	
				Décès	N.R.	N.R.	
				Autres	N.R.	N.R.	

DT1 : diabète de type 1; n : nombre; N.R. : non rapporté; TILaR : TIL après greffe de rein; TILs : TIL seule; TILsR : TIL simultanée à une greffe rénale; TP : transplantation de pancréas; TPaR : TP après rein; TPsR : TP simultanément à une greffe de rein.

Tableau G-3.2 Innocuité de l'intervention TIL chez les patientsDT1 urémiques ou non / études d'observation et séries de cas

Étude Devis, pays	n/Âge/% H/ Durée DT1	Durée de suivi	Types de complications		Qualité
PATIENTS NON UREMIQUES					
[Hae Lee *et al.*, 2016] Étude observa-tionnelle de suivi prospective Belgique	51 TILs 29-63 ans H : 57% Durée DT1 n = 29 28 (24 à 38) ans n = 16 23 (20 à 29) ans n = 6 17 (12 à 42) ans	4 ans	**Hémorragie**	2/91 procédures (2,2 %) nécessitant une transfusion sanguine	Bonne
			Thrombose veine porte	Aucune	
			Atteinte hépatique	14/51 cas (27 %) ↑ AST 2 fois la normale au jour 6 résolu au jour 9 post 1re TIL 22/51 cas (43 %) ↑ ALT > 2,5 fois la normale au jour 6 résolu au jour 12 post 1re TIL Absence d'anomalies AST et ALT 2e TIL vs 1re TIL (**p < 0,001**)	
			Décès	N.R.	
			Autres	Irritation pleuro-péritonéale : 1/91 procédures (1,1 %)	
[Hering *et al.*, 2016] Étude de suivi/ Étude phase 3 prospective États-Unis	48 TILs médian 48,4 (26,2 à 65,5) ans H : 39,6 % 28,5 (11 à 57) ans	2 ans	**Hémorragie**	5/56 canulations (9 %) de la veine porte requièrent une transfusion sanguine ou une intervention chirurgicale	Bonne
			Thrombose veine porte	N.R.	
			Atteinte hépatique	N.R.	
			Décès	N.R.	
			Autres	Complications post-greffe : 2/48 cas (4,2 %) Hémorragie post-greffe : 2/48 cas (4,2 %) Hémorragie au site d'injection : 1/48 cas (2,1 %)	

Étude Devis, pays	n/Âge/% H/ Durée DT1	Durée de suivi	Types de complications		Qualité
[Maffi *et al.*, 2014] Étude de suivi/ Phases 1 et 2 Italie, Suisse	10 TILs 39,6 ans H : 40% 26,8 ± 10,6 ans	3,3 ± 0,7 ans (étendue : 2 à 4 ans)	**Hémorragie**	6/20 (30 %) transfusions sanguines	Bonne
			Thrombose veine porte	Partielle chez 1/17 cas (6 %)	
			Atteinte hépatique	N.R.	
			Décès	N.R.	
			Autres	N.R.	
[Qi *et al.*, 2014] Étude de suivi/ Phases 1 et 2 États-Unis	10 TILs Âge N.R. H : %N.R. Durée DT1 N.R.	≤ 5 ans	**Hémorragie**	N.R.	Modérée
			Thrombose veine porte	N.R.	
			Atteinte hépatique	Aucun signe de détérioration de la fonction hépatique au cours du suivi de 5 ans. ↑ transitoire de valeurs de l'AST et de l'ALT puis retour à la normale pour le reste de la durée de l'étude (n = 1)	
			Décès	N.R.	
			Autres	N.R.	
[O'Connell *et al.*, 2013] Étude de cohortes/ Phase 3 Australie	17 TILs 49,8 ± 8,0 ans H : 18 % Durée DT1 N.R.	> 1 an	**Hémorragie**	3/17 cas (17,6%) 2 cas nécessitant 1transfusion sanguine	Modérée
			Thrombose veine porte	1/17 cas (5,9 %) (résolution par anticoagulothérapie)	
			Atteinte hépatique	N.R.	
			Décès	Aucun	
			Autres	Aucun	
[Kawahara *et al.*, 2011] Étude observa-tionnelle de suivi rétrospective Canada (voir l'étude de Gala-Lopez 2011)	122 patients 268 TILs Âge N.R. H : % N.R. Durée DT1 N.R.	Jusqu'à 11 ans	**Hémorragie**	N.R.	Bonne
			Thrombose veine porte	Aucun cas de thrombose complète de la veine porte ni d'hypertension portale; 9/122 cas (3,7 %) de thrombose partielle; 100% résolus en quelques semaines.	
			Atteinte hépatique	N.R.	
			Décès	N.R.	
			Autres	N.R.	
PATIENTS UREMIQUES					
[Nijhoff *et al.*, 2016] Étude observa-tionnelle rétrospective	13 TILaR 50,9 ± 9,2 ans H : 61,5% 35,5 ± 9 ans	2 ans	**Hémorragie**	2/13 cas (15,4 %)	Bonne
			Thrombose veine porte	Aucune	
			Atteinte hépatique	Aucune	
			Décès	1/13 cas (7,7 %) (accident cérébrovasculaire ischémique)	

Étude Devis, pays	n/Âge/% H/ Durée DT1	Durée de suivi	Types de complications		Qualité
Pays-Bas			**Autres**	N.R.	
PATIENTS UREMIQUES ET NON UREMIQUES					
[Caiazzo *et al.*, 2015] Étude observationnelle longitudinale/ Phase 2 prospective France	14TILs 12 TILaR 40,1 ± 6,1 ans H : 55 %	6 ± 1,6 ans	**Hémorragie**	TILs : 1/14 cas (7 %) tractus biliaire TILaR : 1/12 cas (8,3 %) hématome hépatique (transfusion sanguine requise); 1/12 cas (8,3 %) hématome partiel (évidement requis)	Modérée
			Thrombose veine porte	TILs **:** 1/14 cas (7 %) thrombose partielle TILaR : Aucune	
			Atteinte hépatique	TILs **:** 1/14 cas (7 %) péritonite biliaire (chirurgie requise); 1/14 cas (7 %) ascite péri-hépatique TILaR : Aucune	
			Décès	Aucun	
			Autres	TILs **:** 1/14 cas (7 %) fistule artério-veineuse (antalgiques+antibiotiques requis); 1/14 cas (7 %) blocage intestin grêle (chirurgie requise) TILaR : 1/12 cas (8,3 %) iléus (fluide i.v. NPO)	
[Lablanche *et al.*, 2015] Étude observationnelle de suivi rétrospective France, Suisse (réseau GRAGIL)	24 TILs 20 TILaR médian 46 ans (42-55) H : 61,4 % 33 (26 à 37) ans	≤ 5 ans	**Hémorragie**	7/44 cas (15, 9 %) résolues spontanément (n = 3), après transfusion sanguine (n = 1), après laparotomie et transfusion sanguine (n = 2), après intervention radiologique et transfusion sanguine (n = 1)	Bonne
			Thrombose veine porte	1/44 cas (2,3 %) résolue par anticoagulothérapie	
			Atteinte hépatique	1/44 cas (2,3 %) cytolyse avec ASAT et ALAT 6 fois la normale résolue spontanément	
			Décès	Aucun	
			Autres	1/44 cas (2,3 %) douleur abdominale après l'injection	
[Girman et Saudek, 2011] Étude de suivi prospective République Tchèque	15 TILs 5 TILsR Âge non précisé H : 46 % 26 ± 7 ans	5 ans	**Hémorragie**	5/15 cas TILs (33%) dont 2 nécessitant une laparotomie	Faible
			Thrombose veine porte	N.R.	
			Atteinte hépatique	↑enzymes hépatiques 50 % des cas	
			Décès	Aucun à 1 an post-TIL	
			Autres	1/15 cas (6,7 %) : irritation veine porte + syncope vagale + bradycardie 1/15 cas (6,7 %) : ponction des voies biliaires + ictère résolu spontanément	

ALAT, ASAT : enztymes hépatiques; ALT : anti-lymphocytes T; DT1 : diabète de type; i.v. : intraveineux; NPO : nil per os; N.R. : non rapporté; TILs : TIL seule; TILaR : TIL après greffe de rein; TILsR : TIL simultanée à une greffe rénale.

Tableau G-4.1 Innocuité de l'immunosuppression de la TIL chez les patients DT1 urémiques ou non / études comparatives

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/% H/ Durée DT1	Témoin n/ Âge/ % H/ Durée DT1	Durée de suivi	Immunosuppression médication adjuvante	Types de complications Groupe intervention	Groupe témoin	Valeur p	Qualité
PATIENTS NON UREMIQUES								
[Holmes-Walker *et al.*, 2017] Étude d'observation Australie	10 TIL 50,6 ± 9,4 ans H : 40 % 40,1 ± 9,3 ans	10 ITI Pompe s.c. 52,2 ± 9,0 ans H : 40 % 40,1 ± 9,3 ans	1 an	**Induction** ATG 3 mg/kg x 5 j et 2 doses additionnelles si 2e ou 3e TIL Basi 20 mg 1 dose **Entretien** Tac 0,1 mg/kg ad [10 ng/ml] et MMF 2g /j	**Atteinte rénale** DFG (ml/min/1,73m²)	↓ ≥ 20 % : 2/10 cas (20 %)	N.R.	N.R.	Modérée
					Anomalie hématologique	Lymphopénie : 4/10 cas (40 %) Anémie : 1/10 cas (10 %) (résolue par transfusion sanguine)	N.R.	N.R.	
					Infection	Infection respiratoire : 1/10 cas (10 %) liée à Sir (nécessitant hospitalisation)	N.R.	N.R.	
					Néoplasie	N.R.	N.R.	N.R.	
					Décès	N.R.	N.R.	N.R.	
					Autres	N.R.	N.R.	N.R.	
					Substitution/arrêt médicament	À 6 mois substitution de Tac → Sir [4 à 10 ng/ml]	s.o.	s.o.	
[Moassesfar *et al.*, 2016] Étude de cohortes États-Unis	10 TILs 51,8 ± 8,3 ans H : 10 % 40,29 ± 11,1 ans	15 TPs 42,5 ± 10,4 ans H : 40 % 29,9 ± 8,12 ans	< 6 ans (12 à 118 mois)	1re TILs **Induction** ATG 4 mg/kg 2 j pré-TIL + Mpred (1 dose) **Entretien** n = 5 cas Bela 10 mg/kg i.v. 0, 4, 14, 28, 56, 75 j post TIL suivi 5 mg/kg q 4 sem ad 18 mois puis 5 mg/kg q 8 sem. + Sir [4 à 8 ng/ml] ou n = 5 cas Efa 1 mg/kg s.c. q sem 1 j pré-TIL x 3 mois suivi 0,5 mg/kg/sem + Sir [4 à 8 ng/ml] 2e TILs **Induction** Basi 20 mg i.v. 0, 4 j **Entretien** Bela ou Efa + Sir <u>TPs</u> **Induction**	**Atteinte rénale** DFG (ml/min/1,73m²)	**Pré** : 79 ± 13,7 **Post** : 72,9 ± 20,4 p = 0,5	**Pré** : 86,3 ± 18 **Post** : 67,9 ± 25,4 **p = 0,025**	N.R.	Modérée
					Insuffisance rénale (IR)	1/10 cas (10 %)	5/15 cas (33,3 %); 1/15 cas (6,7 %) IR aigue par nécrose tubulaire (dépendance à la dialyse)	N.R.	
					Protéinurie	3/10 cas (30 %)	1/15 cas (6,7 %)	N.R.	
					Anomalie hématologique	10/10 cas (100 %) anémie transitoire 4/10 cas (40 %) neutropénie transitoire 2/10 cas (20 %) thrombopénie transitoire	Idem à TILs	N.R.	
					Infection	1/10 cas (10 %) aspergillose pulmonaire	2/15 (13,3 %) virémie à CMV 1/15 (6,7 %) infection du site opératoire	N.R.	
					Néoplasie	1/10 cas (10 %) syndrome lymphoprolifératif	1/15 cas (6,7 %) syndrome lymphoprolifératif	N.R.	
					Décès	N.R.	N.R.	s.o.	
					Autres	4/10 cas (40 %) ulcère buccal relié à Sir 4/10 cas (40 %) diarrhée 3/10 cas (30 %) nausée	4/15 cas (26,7 %) ulcère buccal relié à Sir	N.R.	
					Substitution / arrêt médicament	Efa retrait du marché 2009 Efa → Sir + MMF	1/15 cas (6,7 %) arrêt tous immunosuppresseurs à cause du	N.R.	

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/% H/ Durée DT1	Témoin n/ Âge/ % H/ Durée DT1	Durée de suivi	Immunosuppression médication adjuvante	Types de complications Groupe intervention	Groupe témoin	Valeur p	Qualité
				ATG 6 mg/kg + Pred **Entretien** n = 15 cas MMF + Tac + Pred 5 mg/j n = 12 cas ajout Sir [8 à 12 ng/ml] 3 à 4 sem		syndrome prolifératif et perte de la greffe pancréatique		
[Maffi *et al.*, 2011] Étude de cohortes rétrospectives Italie, Suisse	33 TILs 36 ± 8,6 ans H : 54,6 %	33 TPs 37 ± 8,4 ans H : 57,8 %	≥ 1 an	4 protocoles TIL n = 12 cas Edmonton **Induction** : Dac **Entretien** : Sir + Tac [4 ng/ml] n = 10 cas Sir pré 1re TIL + Edmonton n = 3 cas **Induction** ATG x 4 j **Entretien** Sir + MMF n = 8 cas Sir pré 1re TIL **Induction** ATG x 4 j **Entretien** Sir + MMF TP **Induction** ATG x 7 j + Mpred (bolus) + Pred 10 mg/j x 6 mois **Entretien** n = 25 cas MMF + Tac n = 8 cas MMF + Cyc	**Atteinte rénale** Mal. rénale terminale Néphropathie aggravée **Anomalie hématologique** **Infection** Réactivat. CMV *De novo* Infection urinaire Septicémie bactérienne Myocardite virale Fasciite nécrosante **Névrite optique** **Décès** **Hépatite toxique** **Substitution / arrêt médicament**	1/33 cas (3 %) (greffe rein) 2/33 cas (6 %) (1 cas hémodialyse et 1 cas IECA) 1/33 cas (3 %) 0/33 cas 1/33 cas (3 %) 1/33 cas (3 %) 0/33 cas 0/33 cas 2/33 cas (6 %) 0/33 cas 0/33 cas 0/33 cas 1/33 cas (3 %) 2/33 cas (6 %) amélioration après le retrait de Tac	N.R. N.R. N.R. **< 0,001** 20/33 cas (60,6 %) 1/33 cas (3 %) 3/33 cas (9 %) 2/33 cas (6 %) 0/33 cas 1/33 cas (3 %) avec amputation 1/33 cas (3 %) reliée à Tac 1/33 cas (3 %) (rejet aigu, hémorragie massive) 0/33 cas Aucun	N.R. N.R. N.R. N.R. N.R. N.R. N.R. N.R. N.R. N.R. N.R. N.R.	Modérée
PATIENTS UREMIQUES								
[Lehmann *et al.*, 2015] Étude de cohortes	23 TILsR 15 TILaR 51,8 ± 9,0 ans H : 50 %	93 TPsR 1 TPaR 44,2 ± 7,6 ans	TILsR/ TILaR 6,4 ± 3,9 ans	TILsR **Induction** Dac ad 2012 puis ATG ou Basi **Entretien** Tac [3 à 6 µg/L] + Sir	**Atteinte rénale** DFG (ml/min/1,73 m²) **Anomalie hématologique**	**1 an** : 50,0 ± 20,4 (TILsR) **13 ans** :↓13,3 ± 13,8 (TILsR) N.R.	70,0 ± 22,7 (TPsR) ↓ 9,5 ± 23,2 (TPsR) N.R.	**< 0,001** N.S. N.R.	Modérée

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/% H/ Durée DT1	Témoin n/ Âge/ % H/ Durée DT1	Durée de suivi	Immunosuppression médication adjuvante	Types de complications Groupe intervention	Groupe témoin	Valeur p	Qualité
Suisse	37,0 ± 11,0 ans	H : 42,1 % 32,1 ± 8,2 ans	TPsR / TPaR 5,6 ± 3,8 ans	[7 à 10 µg/L] TPsR **Induction** Basi ou ATG à partir 2012 **Entretien** Tac [10 à 15 µg/L] + MMF (720 à 1440 mg/j) + Pred TPaR/TILaR **Induction** Basi **Entretien** Idem TPsR et TILsR	**Infection** **Néoplasie** **Décès** **Autres** **Substitution /arrêt médicament**	N.R. N.R. 1/15 cas (66,7 %) TILaR avec antécédent cardiovasculaire N.R. **TILsR** Induction : Dac après 2012 →ATG ou Basi Entretien : Sir → MMF **TILaR** Induction : ATG → Basi	0/94 cas N.R. N.R. N.R. **TPsR** Induction: Basi après 2012 → ATG **TPaR** Induction: ATG → Basi	N.R. N.R. N.R. N.R. s.o.	
PATIENTS NON UREMIQUES ET UREMIQUES								
[Gerber *et al.*, 2015] Étude de cohortes prospectives Suisse	15 TILsR 6 TILaR 1 TIL aC 52,6 ± 8,8 ans H : 56,5 % 39,5 ± 9,1 ans	13 DT1 greffés rein ou échec TPsR sur liste attente TIL 47,3 ± 9,5 ans H : 61,5 % 34,5 ± 11,7 ans 40 ITI 53,1 ± 10,2 ans H : 54,3 % 38,2 ± 6,5 ans	8 ans	TILsR **Induction** Dac **Entretien :** Sir [7 à 10 µg/L] + Tac [3 à 6 µg/L] TILaR **Induction :** Dac 1 mg/kg jour 0 et q 14 j pour 5 doses ou Basi 20 mg 0 et 4 j **Entretien :** Cyc [200 à 250 µg/L] x 3 premiers mois et [60 à 100 µg/L] ensuite ou Tac [10 à 15 µg/L] x 3 premiers mois et [4 à 8 µg/L] ensuite et MMF 1 000 mg BID si poids > 50 kg	**Atteinte rénale** **Anomalie hématologique** **Infection** **Néoplasie** **Décès** **Autres** **Substitution /arrêt médicament**	N.R. N.R. N.R. N.R. Pneumonite interstitielle 2 cas à Sir Sir → MMF	N.R. N.R. N.R. N.R. N.R. N.R. s.o.	Modérée
[Brooks *et al.*, 2013] Étude de cohortes Royaume-Uni	Îlots locaux TILs n= 8 TILaR n =3	Îlots trans-portés TILs n=8 TILaR n = 1	≥ 1 an	**Induction** 1re TIL Alem n = 13 cas Dac/Basi n = 6 cas ATG n = 1 cas **Induction** 2e TIL : Alem n = 6 cas Dac/Basi n = 4 cas	**Atteinte rénale** Créatinine (□mol/l)	Cohortes combinées 103 (85 à 133)	N.R.	Modérée

Étude Devis, pays	Intervention n/Âge/% H/ Durée DT1	Témoin n/ Âge/ % H/ Durée DT1	Durée de suivi	Immunosuppression médication adjuvante	Types de complications Groupe intervention	Groupe témoin	Valeur p	Qualité
	48 (39 à 51) ans H : 27 ,2 % 31 (23 à 40) ans	54 (45 à 58) ans H : 22,2 % 27 (15 à 39) ans		aucun n = 3 cas **Induction** 3e TIL : Basi n = 1 cas Alem n = 2 cas **Entretien** n = 18 cas Tac [8 à 12 ng/ml] + MMF 500 à 2 g/j n = 1 cas Cyc + MMF n = 1 cas Tac + Sir				
					Anomalie hématologique neutropénie asymptomatique	Cohortes combinées 1/20 cas (5 %)	N.R.	
					Infection zona folliculite	Cohortes combinées 1/20 cas (5 %) 1/20 cas (5 %)	N.R.	
					Néoplasie	Aucune	Aucune	s.o.
					Décès	Aucun	Aucun	s.o.
					Autres	N.R.	N.R.	N.R.
					Substitution /arrêt médicament	N.R.	N.R	s.o.

Alem : alemtuzumab; ATG : *anti-thymocyte globulin* (en français, immunoglobuline anti-thymocyte); Basi : basiliximab; Bela : belatacept; CMV : cytomégalovirus; Cyc : cyclosporine; Dac : daclizumab; DFG : débit de filtration glomérulaire; DT1 : diabète de type 1; Efa : éfalizumab; H : homme; i.v. : intraveineux; j : jour; kg : kilogramme; mg : milligramme; ml : millilitre; MMF : mycophénolate mofétil ou acide mycophénolique; Mpred : méthylprednisolone; n : nombre; N.R. : non rapporté; Pred : prednisone; s.c. : sous-cutané; Sir : sirolimus; s.o. : sans objet; Tac : tacrolimus; TILaR : TIL après greffe de rein; TILs : TIL seule; TILsR : TIL simultanée à une greffe rénale; TP : transplantation de pancréas; TPaR : TP après rein; TPsR : TP simultanément à une greffe de rein.

Tableau G-4.2 Innocuité de l'immunosuppression de la TIL chez les patients DT1 urémiques ou non /études d'observation non comparatives et séries de cas

Étude Devis, pays	Intervention/Âge/% H/ Durée DT1	Durée de suivi	Immunosuppression Médication adjuvante	Types de complications		Qualité
CAS NON UREMIQUES						
[Hae Lee *et al.*, 2016] Étude observationnelle de suivi prospective Belgique	51 TILs 29 à 63 ans H : 57 % Durée DT1 n = 29 28 (24 à 38) ans n = 16 23 (20 à 29) ans n = 6 17 (12 à 42) ans	4 ans	**Induction** 1re TIL ATG 1re dose 9 mg /kg pré TIL et Jour 1 (n = 21 cas) Jour 4 (n = 30 cas) suivi 3 mg/kg x 6 j si lymphocyte T > 50/mm3 2e et 3e TIL : Ø ATG Bolus i.v. 500 mg Mpred 2 h avant ATG et avant q TIL **Entretien** Tac 1re dose Jour 2 (n = 33 cas) Jour 5 (n = 18 cas) [8 à 10 ng/ml] x 24 mois et [6 à 8 ng/ml] ensuite + MMF 2g/j (n = 46 cas) ou Myc 1 440 g/j (n = 5) Médication adjuvante Valganciclovir 900 mg QID et SMZ 800 mg/TMT 160 mg x 100 j post TIL	**Atteinte rénale**	Néphropathie à Tac: 1/51 cas (2 %)	Bonne
				Anomalie hématologique	Anémie : 1/19 cas (5,2 %) 4/37 EI résolue par transfusion sanguine Leucopénie : 1/19 cas (5,2 %) résolue par ↓ dose MMF Déplétion cellules sanguines : 16/51 cas (31 %)	
				Infection	Virémie à CMV : 5/51 cas (9,8 %) (37 EI) résolu par antiviral ou ↓ dose MMF Gastroentérite : 9/37 cas résolue par antibiothérapie (n = 2) Infections opportunistes : 2/19 cas (10,5 %) 2/37 EI résolues antifongiques et arrêt MMF Autres infections virales : 2/19 cas (37 EI) résolues sans traitement	
				Néoplasie	Adénocarcinome : 3/51 cas (5,8 %) (prostate, tube digestif) rémission après chirurgie et arrêt MMF (n =2) et décès (n = 1) Mélanome : 1/51 cas (1,9 %) résolu après excision et arrêt MMF + Tac	
				Décès	2/51 cas (4 %) Adénocarcinome gastrique (n = 1) métastasé possiblement lié à IS; Hémorragie cérébrale (n = 1) probablement non liée à IS	
				Autres	Angine de poitrine à l'exercice et instable probablement non liés à IS: 2/19 cas (10,5 %) résolu par pontage et intervention coronarienne percutanée Encéphalopathie à Tac : 1/37 EI nécessitant arrêt de Tac Douleur fosse iliaque gauche : 1/19 cas 5,3 %) résolue sans intervention Diarrhée chronique : 1/19 cas (5,3 %) résolue par antibiotique et arrêt MMF	
				Substitution/ arrêt médicament	Arrêt MMF seulement : 4/51 cas (8 %) Arrêt Tac seulement : 1/51 cas (2 %) Arrêt immunosuppresseurs : 22/51 cas (43 %) à 48 mois (16/51 cas (31,4 %)) pour perte greffon et 6/51 cas (11,8 %) autres raisons (cancers (n = 2), infection CMV résistante (n = 1), décès par hémorragie cérébrale (n = 1) non insulino-dépendants (n =2)) Toxicité Tac : 2/19 cas encéphalopathie résolu à l'arrêt (n = 1) et Néphotoxicité (n = 1) résolu ↓dose	
[Hering *et al.*, 2016] Étude de suivi/ Étude phase 3 prospective États-Unis	48 TILs médian 48,4 (26,2-65,5) ans H : 39,6 % 28,5 (11 à 57) ans	2 ans	**Induction** 1re TIL ATG (Thymo) 1,5 mg/kg 0, 1 et 2 j suivi 1 mg/kg x 1 j suivi de 0,5 mg/kg x 2 j + Éta 50 mg x 0 j et 25 mg 3, 7, 10 j Si 2e TIL Basi 20 mg 0 et 4 j **Entretien** Sir [10 à 15 ng/ml] x	**Atteinte rénale**	DFG médian (ml/min/1,73 m2) Base vs 102 (80 à 130) 75 j 98 (42 à 140) p = 0,09 365 j 90 (59 à 129) **p = 0,0008** 730 j 82 (54 à 123) **p < 0,0001** Insuffisance rénale aigue 1 /48 cas (2 %) : 1 épisode	Bonne
				Anomalie hématologique	2/48 cas (4 %) : 3 neutropénies fébriles 2/48 cas (4 %) : 2 neutropénies 1/48 cas (2 %) : 1 pancytopénie	
				Infection	1/48 cas (2 %) : pneumonie 1/48 cas (2 %) : pyélonéphrite	
				Néoplasie	N.R.	

Étude Devis, pays	Intervention/Âge/% H/ Durée DT1	Durée de suivi	Immunosuppression Médication adjuvante	Types de complications		Qualité
			3 mois et [8 à 12 ng/ml] ensuite + Tac [3 à 6 ng/ml]	**Décès**	Aucun	
				Autres liés	3/48 cas (6,2 %) : douleurs abdominales avec ou sans vomissement 1/48 cas (2 %) : flutter auriculaire	
				Substitution/ arrêt médicament	25/48 cas (52,1 %) : 2^{e} TIL ATG $\rightarrow$ Basi 1/48 cas (2 %) : Toxicité Sir 1/48 cas (2 %) : ATG urticaire (n =1), maladie sérique (n = 1), syndrome de libération de cytokines (n = 1) Tac et Sir : surdosage asympt. (n = 1)	
[Gillard *et al.*, 2014] Étude observationnelle de suivi prospective Belgique	48 TILs médian 44 (36 à 51) ans H : 54 % 25 (21 à 33) ans	5 ans	**Induction** ATG dose non précisée 1 à 4 j pré TIL suivi 3 à 6 j post TIL Mpred 500 mg 1h avant ATG et 2 h pré TIL **Entretien** Tac [8 à 10 ng/ml] x 3 mois suivi de [6 à 8 ng/ml] + MMF 2 g/j	**Atteinte rénale** DFG (ml/min/1,73m^{2})	Base : 90 vs post-TIL$_{2\ sem}$: 72 **p < 0,0001** post-TIL$_{2\ sem}$: 72 vs post-TIL$_{3\ sem}$: 72 p = 0,91 post-TIL$_{2\ sem}$: 72 vs post-TIL$_{4\ sem}$: 70 p = 0,68 De 1 à 5 ans : DFG stable et égal au DFG sem 3 **p < 0,0001** Analyses multi-variées associent le déclin de la fonction rénale à la dose élevée de Tac 4 à 35 jours post greffe (**p = 0,003**) et à la concentration plasmatique élevée de Tac 4 à 10 jours post TIL (**p = 0,02**)	Modérée
				Anomalie hématologique	N.R.	
				Infection	N.R.	
				Néoplasie	N.R.	
				Décès	N.R.	
				Autres	N.R.	
				Substitution/ arrêt médicament	Arrêt Tac retour à la valeur de base pour le DFG mais moins bon contrôle glycémique de 1 à 60 mois Arrêt Tac et MMF (séquentiellement ou simultanément) chez 21/48 cas (44 %) du fait d'un échec de la greffe entre le 10ème et le 57ème mois post-TIL	
[Maffi *et al.*, 2014] Étude de suivi/ Phases 1 et 2 Italie, Suisse	10 TILs 39,6 ± 4,9 ans H : 40 % 26,8 ± 10,6 ans	3,3 $\pm$ 0,7 ans (étendue : 2 à 4 ans)	Pré-TIL: Sir [8 à 10 ng/ml] x 30 j 1re TIL **Induction** ATG 1,5 mg/kg/j x 4 j + Pred bolus 500 mg suivi 10 mg/j + Ana 100 mg/j x2 sem. après chaque greffe Stratification 1) ATG faible dose : 3,9 $\pm$ 0,36 mg/kg si décompte lymphocyte T < 0,15x10^{9}/L 2) ATG forte dose : 5,19 $\pm$ 0,54 mg/kg] 2^{e} TIL Sans ATG ni stéroïdes **Entretien** Sir [12 à 15 ng/ml] x 3 mois suivi [10 à 12 ng/ml] + MMF 2g/j	**Atteinte rénale** DFG (ml/min/1,73 m^{2})	$\downarrow$ DFG $_{médian}$: - 0,29/mois (étendue: - 0,73 à - 0,1) 8/10 cas (80 %) Inh calcineurine (Cyc et Tac) plus fort déclin du DFG pour 2/10 cas (20 %)	Bonne
				Anomalie hématologique	Leucopénie : 10/10 cas (100 %) Neutropénie : 8/10 cas (80 %) Anémie : 7/10 cas (70 %)	
				Infection	CMV, Epstein-Barr : 0 cas Infection fongique: 3/10 cas (30 %) Infection urinaire basse : 1/10 cas (10 %)	
				Néoplasie	Aucun syndrome prolifératif post-transplantation	
				Décès	Aucun	
				Autres	Ulcères buccaux : 9/10 cas (90 %) Acné/éruption cutanée : 6/10 cas (60 %) Troubles menstruels : 3/6 cas (50 %) Troubles GI : 3/10 cas (30 %) Œdème périphérique : 2/10 cas (20 %) Douleurs articulaires : 2/10 cas (20 %) Hypertension sévère : 1/10 cas (10 %) Hypokaliémie : 1/10 (10 %) Hyperlipidémie : 4/10 cas (40 %) Fièvre (réaction ATG) : 1/10 cas (10 %) 1 cas/10 pour protéinurie, fatigue, céphalées, glossite, otite externe, toux, sécheresse cutanée	
				Substitution/ arrêt médicament	Pré-TIL: arrêt Sir chez 2/10 cas (20 %) Induction ATG 8/10 cas (80 %) $\downarrow$ dose; 1/10 cas (10%) :	

Étude Devis, pays	Intervention/Âge/% H/ Durée DT1	Durée de suivi	Immunosuppression Médication adjuvante	Types de complications		Qualité
					maladie sérique **1re TIL** : Induction incomplète ATG : 9/10 cas (90 %) ATG → autre protocole: 3/10 cas (30 %) **1re et 2e TIL** MMF 2 cas troubles GI → Tac Sir 1 cas ulcères buccaux → Cyc Sir 1 cas troubles GI→ Aza Tac 1 cas troubles GI/perte de poids→Sir	
[Qi *et al.*, 2014] Étude de suivi/ Phases 1 et 2 États-Unis	10 TILs Âge non précisé H % N.R. Durée DT1 N.R.	≤ 5 ans	n = 4 cas Protocole Edmonton **Induction** : Dac **Entretien** : Sir + Tac doses non précisées n = 6 cas Protocole UIC **Induction** : Dac **Entretien** : Sir + Tac et médication adjuvante Eta 50 mg i.v. pré TIL et 25 mg s.c. 3, 7, 10 j post TIL + Exn 5 µg BID x 1 sem suivi 10 µg BID x 6 mois après q TIL Protocole UIC modifié Si intolérance à Sir → MMF	**Atteinte rénale** Crs (mg/dl) Ratio albumine/ créatinine (RAC) urinaire (mg/g)	<u>ProtocoleEdmonton</u> **À 5 ans:** Crs < 1,5 : 4/4 cas (100 %) RAC < 200 pour 2/4 cas (50 %) <u>Protocole UIC</u> : Crs < 1,5 pour 5/6 cas (83,3 %) RAC < 30 chez 4/6 cas (66,6 %)	Modérée
				Anomalie hématologique	N.R.	
				Infection	N.R.	
				Néoplasie	1/4 cas (25 %) cancer du sein (Edmonton)	
				Décès	N.R.	
				Autres	1/4 cas (25 %) rejet greffon (Edmonton) 1/6 cas (16,7 %) myonécrose au cou (UIC)	
				Substitution/ arrêt médicament	Si EI changement de protocole à UIC modifié Protocole UIC → UIC modifié 4/6 cas (66,7 %) Protocole Edmonton → UIC modifié chez 1/4 cas (25 %)	
[Danielson *et al.*, 2013] Série de cas prospective États-Unis	15 TILs 49,4 ± 9,5 ans H : 13 % 30,1 ± 12,2 ans	≤ 50 mois	n = 4 premiers cas Protocole Edmonton **Induction** Dac 1 mg/kg pré-TIL et 2, 4, 6 et 8 sem post TIL **Entretien** Sir [10 à 15 mg/ml] et Tac [3 à 6 mg/ml] n = 11 derniers cas Protocole UIC Idem à Edmonton +Éta 50 mg i.v. pré-greffe et 25 mg s.c. 3, 7, 10 j post greffe + Exn 5 µg s.c. BID x 2 sem et 10 µg BID x 6 mois	**Atteinte rénale** Ratio albumine/ créatinine (RAC) (mg/g)	**Pré**:7 ± 23 vs **1 an** : 26 ± 130 (n = 15); **p = 0,04** **Pré**: 14 ± 23 vs **4 ans** : 20 ± 137 (n = 7); p = 0,45	Bonne
				DFG (ml/min/1,73 m^2)	**Pré**: 83,7 ± 24 vs **1 an** : 83,6 ± 22,8 (n=15); p = 0,98 **Pré**: 84,2 ± 28,6 vs **4 ans**: 79,3 ± 20,5 (n = 7); p = 0,56	
				Anomalie hématologique	N.R.	
				Infection	1/15 cas (6,7 %) septicémie	
				Néoplasie	1/15 cas (6,7 %) cancer du sein	
				Décès	1/15 cas (6,7 %) septicémie d'origine inconnue	
				Autres	1/15 cas (6,7 %) perte du greffon	
				Substitution/ arrêt médicament	Arrêt immunosuppression à cause des EI et exclusion de l'étude : 1/15 cas (6,7 %) Si RAC > 300 mg/g Sir → MMF	
[O'Connell *et al.*, 2013] Étude de cohortes/ Phase 3 Australie	17 TILs 49,8 ± 8,0 ans H : 18 % Durée DT1 N.R.	> 1 an	**Induction** ATG 3 mg/kg x 5 j et 2 doses additionnelles si 2e ou 3e TIL Basi 20 mg 1 dose **Entretien** Tac 0,1 mg/kg ad [10 ng/ml] et MMF 2g /j vs À 6 mois Tac→ Sir [4 à 10	**Atteinte rénale** DFG (ml/min/1,73 m^2) Crs (□mol/l)	**Pré** : 77 ± 21 vs **1 an** : 67 ± 18; p = 0,051 ↓ > 20 % chez 5/17 cas (29 %) ≈ stable chez 7/17 cas (41 %) **Pré** : 75 ± 11 vs **1 an** : 86 ± 16; **p < 0,05**	Modérée
				Anomalie hématologique	Lymphopénie : 7/17 cas (41 %) Lymphopénie à MMF: résolue ↓ dose Anémie transitoire : 8/17 (47 %)	
				Infection	Colite à *C. difficile*: 1/17 cas (6 %)	
				Néoplasie	N.R.	
				Décès	Aucun	

Étude Devis, pays	Intervention/Âge/% H/ Durée DT1	Durée de suivi	Immunosuppression Médication adjuvante	Types de complications		Qualité
			ng/ml] et médication adjuvante 7/17 cas Sita 100 mg/j Met 500 à 1 000 mg/j	**Autres**	Microalbuminurie : 2/17 cas (12 %) Hypertension ou ↑ Tx antihypertenseur: 3/17 cas (17,6 %)	
				Substitution/ Arrêt médicament	à 6 mois Tac→ Sir : 9/17 cas (53 %) Tac + MMF : 8/17 cas (47 %) Arrêt Sir : 3/9 cas (33 %) EI sévères (1 cas anémie sévère et œdème Sir→bela + MMF) Tac : 2/8 cas (25 %) EI neurologiques (céphalées et trémor) Tac→Sir 1 cas pneumonite à Sir →Tac + MMF mais Crs reste élevée 118 mmol/L)	
[Del Olmo Garcia *et al.*, 2011] Étude observationnelle longitudinale États-Unis	18 TIL 48,5 ± 8 ans H : 0% 33,81 ± 10,13 ans	7,9 ± 1,13 ans	Protocole sans stéroïdes + Sir 0,2 mg/kg [12 à 15 ng/ml] x 90 j et [7 à 12 ng/ml] ensuite	**Atteinte rénale**	N.R.	Faible
				Anomalie hématologique	N.R.	
				Infection	N.R.	
				Néoplasie	N.R.	
				Décès	N.R.	
				Autres Pré vs post	Kystes ovariens *de novo*: 10/18 cas (56 %); **p = 0,01** Kystes ovariens récurrents : 5/18 cas (28 %) Ménorragies : 6/18 cas (33,3 %); **p = 0,03** Aménorrhée et oligoménorrhée : 5/18 cas (28 %) Chirurgie majeure : 8/18 cas (44,4 %) Tx médical Œstrogène + progestérone ou progestérone seule 9/18 cas (50 %)	
				Substitution/ arrêt médicament	N.R.	
[Gala-Lopez *et al.*, 2011] Étude observationnelle de suivi rétrospective Canada	121 cas 266 TILs Âge non précisé H : 44,6 % Durée DT1 N.R.	Jusqu'à 12,5 ans	**Induction** Dac 2 mg/kg 0 à 5 j ou ATG ou Alem Stratification Ac IL 2R(Dac) : 66,2 % ATG : 15,8 % Alem : 18 % **Entretien** Tac [3 à 6 ng/ml] + Sir [12 à 15 ng/ml] x 90 j et [8 à 10 ng/ml] ensuite	**Atteinte rénale**	N.R.	Bonne
				Anomalie hématologique	N.R.	
				Infection	$CMV_{Pré\ TIL}$ 47 séropositifs /121 cas (38 %) Séroconversion (- à +) : 6/121 cas (4,9 %) sans signes cliniques; 50 % des cas ont eu une prophylaxie antivirale. Virémie post-TIL : 8/121 cas (6,6 %) dont 2 avec signes cliniques; 100 % des cas ont eu une prophylaxie antivirale.	
				Néoplasie	N.R.	
				Décès	N.R.	
				Autres	Infection CMV selon induction - ATG : 5/42 (11,9 %) - Alem : 5/48 (10,4 %) - Ac IL 2R : 4/176 (2,3 %) **p = 0,05** Virémie selon induction - ATG : 4/8 (50 %) - Alem : 4/8 (50 %) vs Ac IL 2R 0; **p < 0,001**	
				Substitution/ arrêt médicament	Induction : Dac → Basi ou Inflix + Dac Basi → Éta ou Alem ou ATG Entretien : Sir →MMF	
PATIENTS UREMIQUES						
[Nijhoff *et al.*, 2016] Étude observationnelle rétrospective Pays-Bas	13 TILaR 50,9 ± 9,2 ans H : 61,5% 35,5 ± 9,0 ans	2 ans	**Induction** Alem 15 mg s.c. 0 et 1er j post TIL + Pred 20 mg i.v. 0 et 1 j ou 50 mg 1 dose Basi (autres TIL) 20 mg i.v. 1 h pré et 96 h post TIL	**Atteinte rénale** DFG MDRD (ml/min/1,73m²)	**Pré :** 43,5 ± 12,2 vs **1 an** : 44,9 ± 10,3 **2 ans** : 48,2 ± 11,6; p = 0,16	Bonne
				Anomalie hématologique	Déplétion lymphocytes 1 an post TILaR n = 13/13 cas (100 %)	
				Infection	10 épisodes infectieux/32,5 cas-années requièrent hospitalisation (IVRI n = 4; infection pied diabétique n = 2; gastroentérites n = 2; IVU n =1; réactivation CMV n = 1)	

Étude Devis, pays	Intervention/Âge/% H/ Durée DT1	Durée de suivi	Immunosuppression Médication adjuvante	Types de complications		Qualité
			Entretien Pred 10 mg/j puis 5 mg/j x 3 mois + Tac [4 à 8 mg/l] + MMF 500 mg BID Médication adjuvante Insuline i.v. 0 à 48 h post TIL [glucose = 4 à 7 mmol/l] Agoniste GLP-1 x 1 an Exn seul n = 6 Lira seul n = 5 Exn + Lira n = 2 Valganciclovir 900 mg/j et SMZ/TMT 400/80/j x 6 mois Nadroparine 2 850 UI s.c. 0 et 1 j post TIL	**Néoplasie** **Décès** **Autres** **Substitution/ arrêt médicament**	N.R. 1 cas AVC N.R. 11/13 cas (84,6 %) des greffés rénaux passent directement à la combinaison Tac + Pred + MMF après la TIL comme thérapie d'entretien	
PATIENTS UREMIQUES ET NON UREMIQUES						
[Lablanche et al., 2018] Étude randomisée, contrôlée France, Suisse	47 TIL ou TILaR 51 (41 à 58) ans H : 43 %	12 mois	**Induction** ATG 0,5mg/kg, 2 j pré-TIL; 1,0 mg/kg avec TIL; 1,5 mg/kg 2 j post TIL + MPred 2 mg/kg + Eta 50 mg 0 j; 25 mg 3,7,10 j post TIL **Entretien** Tac (1mg 2x/j)/ + MMF (1g 2x/j) **TILaR** Mpred + Tac + MMF **2e et 3e injection** Basi (0, 4 j post TIL)	**Atteinte rénale** **DFG** (ml/min) **Anomalie hématologique** **Infection** **Néoplasie** **Décès** **Substitution/ arrêt médicament** **Autres***	10/47 cas (21,3 %) **TILs Pré :** 90,5 (77-94) **Post :** 71,8 (59-89); **p = 0,014** **TILaR Pré :** 90,5 (77-94) **Post :** 71,8 (59-89); **p = 0,0008** 17/47 cas (36,2 %) dont 5 cas de neutropénie, 3 cas de leucopénie, 2 cas de lymphopénie 19/47 cas (40,4 %) dont 1 cas d'infection à CMV, 1 cas de septicémie et 3 cas d'infection respiratoire 1/47 cas (2,1 %) maladie de Bowen 1/47 cas (2,1 %) dû à une hypoglycémie nocturne non ressentie lorsque en attente de la TIL 1/47 cas (2,1 %) 34/47 cas (72,3 %)	Bonne
Commentaire narratif : Sur 96 événements indésirables survenus 6 mois suite à la TIL, 2/3 étaient reliés au traitement d'immunosuppression. Au total 135 EIs ont été répertoriés entre la randomisation et 12 mois suivant la première TIL chez les 47 patients. *Événements autres : maladies intestinales, rejet de la transplantation, maladies du système reproducteur, problèmes respiratoires, hyperthermie, maladies métaboliques, maladies musculosquelettiques, maladies de la peau et des tissus conjonctifs.						
[Zoso *et al.*, 2016] Étude observationnelle de suivi rétrospective États-Unis, Canada	44 TIL (TILs, TILaR) 55 ± 7,8 ans H : 41% 29,4 ± 11,4 ans	2000 à 2007	**Induction** n = 13 cas Dac seul : 5 doses 1 mg/kg 2 x / sem n = 7 cas Dac + Eta 50 mg iv 1 h post greffe suivi 25 mg s.c. 2x/sem sur 2 sem n = 17 cas Dac + Inflix 5mg/kg 2 h pré greffe n = 1 patient Dac + Inflix + Eta	**Atteinte rénale** **Anomalie hématologique** **Infection** **Néoplasie** **Décès** **Autres** **Substitution/ arrêt médicament**	N.R. Neutropénie : 16/44 cas (36,3 %) N.R. N.R. N.R. Kystes ovariens : 1/44 cas (2,3 %) Ulcère buccal : 1/44 cas (2,3 %) Œdème périphérique : 4/44 cas (10 %) Arrêt Sir→ Tac + MMF : 6/44 cas (13,6 %)	Faible

Étude Devis, pays	Intervention/Âge/% H/ Durée DT1	Durée de suivi	Immunosuppression Médication adjuvante	Types de complications		Qualité
			n = 5 cas Alem 20 mg à 0 et 1 j + Eta n = 1 patient Alem + Inflix + Eta **Entretien** Sir [12 à 15 ng/ml] x 3 mois suivi [10 à 12 ng/ml] suivi [7 à 10 ng/ml] + Tac [4 à 6 ng/ml] Médication adjuvante Exénatide 5 µg BID ad 30 µg/j Filgrastim 300 µg PRN			
[Lablanche *et al.*, 2015] Étude observationnelle de suivi rétrospective France, Suisse (réseau GRAGIL)	24 TILs 20 TILaR médian 46 ans (42-55) H : 61,4 % 33 (26 à 37) ans	≤ 5 ans	**Induction** Dac 1mg/kg pré TIL et q 2 sem pour 5 doses ou Basi 20 mg 0 et 4 j **Entretien** Sir [12 à 15 mg/L] x 3 mois et [10 à 12 mg/L] ensuite + Tac [4 à 6 mg/L]	**Atteinte rénale**	Insuffisance rénale aigue: 1/44 cas (2,3 %) résolue	Bonne
				Anomalie hématologique	Leuconeutropénie : 1/44 cas (2,3 %) Thrombopénie : 1/44 cas (2,3 %)	
				Infection	6/44 cas (13,6 %)	
				Néoplasie	Aucune	
				Décès	Aucun relié à TIL; 2 décès (4,5 %) reliés à des antécédents cardiovasculaires	
				Autres	Neuropathie optique : 1/44 cas (2,3 %) résolu Hypertension sévère : 1/44 cas (2,3 %) résolu avec ajustement d'antihypertenseurs Trémor : 1/44 cas (2,3 %) non résolu Micro-angiopathie avec insuffisance rénale aigue, anémie hémolytique et thrombopénie : 1/44 cas (2,3 %) résolu Diarrhée : 5/44 cas (11,4 %) résolue spontanément	
				Substitution/arrêt médicament	Arrêt Sir x 1 mois 1/44 cas (2,3 %) Arrêt Tac →MMF.	

Alem : alemtuzumab; AVC : accident vasculaire cérébral; Basi : basiliximab; Crs : créatinine sérique ; Cyc : cyclosporine; DFG : débit de filtration glomérulaire; DT1 : diabète de type 1; Eta : étanercept; Exn : exénatide; GLP-1 : glucagon-like peptide-1; IL 2R : récepteur de l'interleukine-2; Inflix : infliximab; i.v. : intraveineux; IVRI : infection des voies respiratoires inférieures; IVU : infection des voies urinaires; Lira : liraglutide; j : jour; kg : kilogramme; MDRD : *Modification of Diet in Renal Disease*; Met : metformine; mg : milligramme; ml : millilitre; Mpred : méthylprednisolone; myco : mycophénolate; N.R. : non rapporté; Pred : prednisone; s.c. : sous-cutané; Sir : sirolimus; Sita : sitagliptine; SMZ : sulfaméthoxazole; Tac : tacrolimus; TILaR : TIL après greffe de rein; TMT : trimétoprime; UIC : University of Illinois Chicago.

Tableau G-6.1 Caractéristiques, méthode et résultats des études sur la perspective des patients DT1

Études	Caractéristiques des patients et immunosuppression	Méthode et analyse	Résultats	Conclusions
[Lablanche *et al.*, 2018] Essai clinique randomisé, non à l'insu, multicentrique (voir les tableaux sur l'efficacité et l'innocuité pour d'autres détails sur cette étude)	**50 patients** atteints de DT1 recrutés dans 15 hôpitaux universitaires en France, entre juillet 2010 et juillet 2013 47 sont restés actifs dans l'étude Sujets assignés au hasard (1:1) dans 2 groupes : 1) **26 patients** ont eu une transplantation d'îlots au début de l'étude (**Gr. TIL**) 2) **24 patients** ont eu une insulinothérapie intensive pendant 6 mois suivie d'une TIL (**Gr. insuline**) **Caractéristiques des 47 patients** Âge médian **Gr. TIL** (n = 25) : 52 (40 à 57) ans **Gr. insuline (n = 22)** : 51 (42 à 58) ans Hommes Gr. TIL : 13 (52 %) Gr. insuline : 7 (32 %) Durée du diabète Gr. TIL : 34 (25 à 41) ans Gr. insuline : 30 (24 à 37) ans **Suivi médian** Gr. TIL : 184 (181 à 186) jrs Gr. insuline : 185 (172 à 201) jrs	**Outils d'évaluation** *Short Form 36 Health Survey* (SF-36), *Diabetes Quality of Life questionnaire* **Temps de mesure :** Gr. TIL : 6 mois après la 1re infusion Gr. insuline : 6 mois après la randomisation **Analyses** Nombre et pourcentage, médiane et EIQ, étendue Test de Mann-Whitney Test du chi carré Test exact de Fisher Test de Wilcoxon Test de McNemar	***Diabetes Quality of Life questionnaire*** (dimensions : satisfaction vis-à-vis du traitement et de la vie en général, impact du diabète au quotidien, inquiétude socio-professionnelle, inquiétude liée au diabète et bien-être Comparaison entre les 2 Gr., 6 mois après la 1re infusion (Gr. TIL) vs 6 mois après la randomisation (Gr. insuline) : • ↑ satisfaction (p < 0,0001) • ↓ impact du diabète au quotidien (p < 0,0001) • ↓ inquiétude liée au diabète (p = 0,005) • ↑ score global de la qualité de vie (p < 0,0001) • **tendance ↓** inquiétude socio-professionnelle (p n'est pas rapporté) • score du bien-être ne présente pas de différence entre les 2 Gr. (p = 0,21) **SF-36** (composante de la santé physique y inclus capacités physiques, limitations liées à l'état physique, douleurs physiques, santé générale perçue; composante de la santé mentale y inclus vitalité, vie relationnelle, limitations liées à l'état psychique, santé psychique; et modification perçue de l'état de santé qui un élément indépendant) Comparaison entre les 2 Gr., 6 mois après la 1re infusion (Gr. TIL) vs 6 mois après la randomisation (Gr. insuline) : • ↑ santé générale perçue (p = 0,008) • ↑ perception de l'état de santé (p < 0,001) • Les autres scores ne sont pas différents entre les deux Gr. : capacités physiques (p = 0,20), limitations liées à l'état physique (p = 0,91), douleurs physiques (p = 0,82), vitalité (p = 0,08), vie relationnelle (p = 0,58), limitations liées à l'état psychique (p = 0,70), santé psychique (p = 0,14), score total pour la composante de la santé physique (p = 0,08) et score total pour la composante de la santé mentale (p = 0,67)	***Effets de la TIL*** • Les résultats suggèrent que la TIL est efficace par rapport à l'insulinothérapie pour les patients qui ont un DT1 sévère. • La qualité de vie s'est améliorée après la TIL. **Limites** La durée du suivi de l'étude. Le type d'étude qui n'est pas à l'insu notamment pour les participants du Gr. insuline qui ont pu diminuer leur observance à leur traitement en sachant qu'ils auraient plus tard la TIL.

[Foster *et al.*, 2018]
 	
Série temporelle interrompue
 	
Qualité (grille de l'IHE) : bonne
 	
Voir l'étude de Hering *et al.* [2016] pour plus de détails
	Données de l'étude CIT-07
	n = 48 patients
	
	Caractéristiques des participants (n = 48)
	Âge médian : 48 ans (26 à 65 ans)
	Hommes : 39,6 %
	IMC : 25,1 kg / m^2 (étendue de 18,9 à 29,8 kg / m^2)
	Durée de leur diabète : 48,4 ans (étendue de 26,2 à 65,5 ans)
		Outils d'évaluation
		
		Diabetes Distress Scale (DDS), *Hypoglycemic Fear Survey* (HFS), SF-36 *version 2* (SF-36v2), *EuroQol-5 Dimensions* (EQ-5D)
		
		Temps de mesure : 3 mois avant la TIL;
		
		75, 365 et 730 jours
			DDS (sous-échelles : fardeau émotionnel, détresse liée aux relations interpersonnelles, à la relation avec le médecin, au régime)
			• **↓ du score total de l'échelle et des scores des quatre sous-échelles** entre le début de l'étude (avant la TIL) et à 75, à 365 et à 730 jours de la TIL initiale (p ≤ 0,0013).
			• **↓ cliniquement significative** pour :
			  • score total de l'échelle, scores sur le fardeau émotionnel et la détresse liée au régime (entre le début et tous les temps de suivi)
			  • scores sur la détresse liée aux relations interpersonnelles et à la relation avec le médecin (entre le début et 365 ou 730 jours)
			
			HFS (sous-échelles : comportementale et peur de l'hypoglycémie)
			• **↓ des scores** des deux sous-échelles entre le début de l'étude et après 75, 365 et 730 de la TIL initiale (p < 0,0001)
				Qualité de vie
				• Les sujets ont rapporté des améliorations statistiquement et cliniquement significatives de la QVLS après la TIL.
				  ○ ↓ de la détresse liée au diabète et de la peur de l'hypoglycémie.
				  ○ ↑ significative du bien-être des patients, mesuré par la EQ-5D.
				  ○ les médicaments immunosuppresseurs n'ont pas empiré la qualité de vie globale et l'état de santé fonctionnelle.

Études	Caractéristiques des patients et immunosuppression	Méthode et analyse	Résultats	Conclusions
	Effets cliniques attendus de la TIL (critère d'évaluation principal du projet CIT-07) 42 / 48 (87,5 %) patients : - ont un taux d'HbA1c < 7,0 % (53 mmol / mol) après 365 jrs de la TIL; et - n'ont pas eu d'hypoglycémies graves entre le 28e et le 365e jour après la TIL.	après la TIL initiale; après 75, 180, 365 et 730 jours après la dernière TIL (les résultats de ces temps ne sont pas disponibles actuellement). **Analyses** Moyenne et écart-type; fréquence et pourcentage; médiane et étendue interquartile Test U de Mann-Whitney Test des rangs signés de Wilcoxon Test de McNemar Ampleur de l'effet Modèles longitudinaux à effets mixtes	***SF-36v2*** (composante de la santé physique y inclus capacités physiques, limitations liées à l'état physique, douleurs physiques, santé perçue; composante de la santé mentale y inclus vitalité, vie relationnelle, limitations liées à l'état psychique, santé psychique) • ↑ santé physique et santé mentale au fil du temps globalement ○ ↑ **santé physique** (score total) entre le début et 365 jours ($p < 0,0001$ et changement cliniquement significatif) ET entre le début et 730 jours ($p = 0,0004$) ▪ ↑ capacités physiques à 75 et à 365 jours ($p = 0,0034$; $p = 0,0005$, respectivement); ▪ ↓ limitations liées à l'état physique à 75, 365 et 730 jours ($p = 0,0008$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$, respectivement); ▪ ↑ santé perçue à 75, 365 et 730 jours ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p = 0,0064$, respectivement). ○ ↑ **santé mentale** (score total) entre le début et 75 jours ($p = 0,0081$; changement n'est pas cliniquement significatif) ▪ vie relationnelle, limitations liées à l'état psychique et santé psychique (p = N.S., en général; changement ne sont pas cliniquement significatifs) ▪ ↑ vitalité à 75, 365 et 730 jours ($p = 0,0001$ et cliniquement significatif; $p = 0,0029$; $p = 0,0015$, respectivement) ***EQ-5D*** (comprend une échelle analogique de la santé globale et 5 dimensions de l'état de santé : mobilité, auto-gestion de la santé, activités habituelles, douleur / inconfort et anxiété / depression) dont les réponses peuvent servir à identifier la préférence de soins (*health utility*) des patients • ↑ santé globale à 365 et à 730 jours ($p < 0,0001$) • 5 dimensions : pas de changement statistiquement (p = N.S.) ou cliniquement significatif **Qualité de vie** (scores totaux de DDS, HFS, SF-36, EQ-5D) • tendance chez les sujets n'ayant pas atteint les objectifs de la TIL (critère principal) à avoir une moins bonne qualité de vie après la transplantation après 365 et 730 jours (p = N.S.) • pas de différence entre la qualité de vie des patients qui ont une indépendance à l'insuline ou pas (p = N.S.) après 75, 365 ou 730 jours • la présence d'hypoglycémie grave n'est pas un prédicteur important pour : ○ le score total de la DDS et ceux de ses sous-échelles sur la détresse liée aux relations interpersonnelles, à la relation avec le médecin ou au régime ○ le score total de la HFS • la présence d'hypoglycémie grave a été identifiée comme un prédicteur important pour les scores sur : ○ le fardeau émotionnel de la DDS ○ le comportement et la peur de l'hypoglycémie de la HFS ○ les composantes de la santé mentale et de la santé physique de la SF-36v2 ○ l'état de santé global de la EQ-5D • après un épisode d'hypoglycémie grave : ○ ↑du fardeau émotionnel de la DDS (1,08 [IC à 95 % de 0,23 à 1,92])	○ ↑ de l'état de santé physique. • Aucune différence statistique de la QVLS, de la santé physique ou de la préférence des soins (*health utility*) n'a été observée entre les sujets insulino-indépendants et insulino-dépendants. • ↑ QVLS lorsque les patients n'ont plus d'hypoglycémie sévère. • tendance ↓ détresse et ↓ peur lorsque indépendance à l'insuline • ↑ fardeau émotionnel et ↓ santé mentale si épisode d'hypoglycémie après la TIL • les améliorations statistiquement significatives de la santé (p. ex. évaluation avec la SF-36v2) ne sont pas toujours cliniquement significatives **Limites** Effet de plafond possible avec des patients dont les scores en début d'étude se situaient dans les normes de la population générale pour la santé physique, rendant moins probable que des améliorations cliniquement significatives soient observées.

Études	Caractéristiques des patients et immunosuppression	Méthode et analyse	Résultats	Conclusions
			○ ↓ de la santé mentale de la SF-36v2 (-7,85 [IC à 95 % de -14,79 à -1,21])	
[Speight *et al.*, 2016] Étude qualitative prospective Royaume-Uni et Canada Qualité (CASP) : bonne	**16 adultes** dont 8 avant leur transplantation 13 recrutés parmi 4 centres du Royaume-Uni et 3 recrutés dans un centre à Edmonton **Caractéristiques des patients** Âge moyen : 52 ± 10 ans (étendue de 30 à 64 ans) Hommes : 4 (25 %) Durée de leur diabète : 36 ± 9 ans (étendue de 21 à 56 ans) Nombre d'infusions : 1 à 4 / patient (total 19 infusions) Aucun patient insulino-indépendant au moment de l'étude. **Immnuosuppression** : non précisée	Entrevue semi-structurée Analyse thématique inductive Moyenne et écart-type	**Expérience dans la prise de décision** *Facteurs qui influencent la décision* • Certains ont recherché toutes les informations disponibles pour prendre une « décision éclairée ». • Les personnes interrogées ont souligné que la décision était la leur. • La plupart des patients ont discuté avec la famille mais certains avaient déjà décidé avec leur clinicien. • La possibilité de devenir insulino-indépendant même pour une courte durée est un critère déterminant dans la prise de décision. *Attentes et espoirs des patients* • Espoir d'être indépendant à l'insuline. ○ veulent un « meilleur contrôle » ou une « plus grande stabilité » de la glycémie. ○ un espoir souvent tempéré par la réalité du traitement et sa « non garantie ». ○ ne plus avoir d'hypoglycémie, ni d'insensibilité à l'hypoglycémie et pouvoir manger plus ou moins ce qu'ils veulent. ○ ne plus avoir le diabète. • Espoir que la TIL prévienne ou stoppe la progression des complications, en particulier la rétinopathie. • Espoir d'améliorer leur bien-être psychologique et leur niveau d'énergie. *Perception des risques et des bénéfices* • Les patients parlent et décrivent moins les risques que les avantages et les jugent souvent improbables. • Pour les personnes qui ont eu la TIL depuis plusieurs années, les risques semblent être derrière eux. • Les interviewés étaient conscients, et certains étaient fatalistes, de la possibilité d'effets secondaires des immunosuppresseurs. • Les premiers bénéficiaires de la TIL du Royaume-Uni ont rappelé le manque de certitude que les cliniciens avaient exprimé au sujet des risques encourus, en les inquiétant, en partie à cause de la nouveauté de la procédure. • Une fois qu'ils ont décidé d'avoir la TIL, les stratégies d'adaptation ont permis de réduire l'anxiété : les interviewés ont tendance à « réfléchir sur le côté positif » ou à considérer les risques comme une question de hasard ou de sort. **Expérience dans le processus de soins** *Participation à une recherche* • L'implication dans le programme de transplantation est passionnante. • « J'espérais que, même si cela ne fonctionnait pas sur moi, ça... ça pourrait aider quelqu'un d'autre ». *Avant la TIL* • Ont une hypoglycémie grave imprévisible, récurrente et une hypoglycémie qui limite leur qualité de vie. • Les aliments et l'insuline ont eu un impact imprévisible sur leur taux de	• <u>Patients post-TIL</u> espèrent obtenir une combinaison des résultats suivants : ○ ↑contrôle glycémique; ○ ↑insensibilité à l'hypoglycémie; ○ ↓fréquence ou sévérité des épisodes d'hypoglycémie; ○ ↑ état psychologique, bien-être, confiance et qualité de vie. • <u>Patients pré-TIL</u> ○ Peuvent avoir des attentes réalistes concernant la TIL, notamment par rapport à l'insulino-indépendance. ○ Biais d'optimisme irréaliste lorsque certains patients pensent demeurer insulino-indépendants jusqu'à 5 ans après la TIL (espoir partagé par les médecins). • Même s'il y a reprise du traitement insulinique, le patient devrait se concentrer sur les bénéfices de la stabilité glycémique. • Nécessité d'outiller les patients afin qu'ils développent des stratégies leur permettant de mieux gérer les périodes de déception, découragement ou le fait de ne pas pouvoir bénéficier de la TIL, l'attente d'une greffe, le rejet de la greffe ou la perte de fonction du greffon. **Limites** • Petite taille de l'échantillon et seule la moitié des participants ont eu une TIL. • Biais possibles en faveur de la TIL.

Études	Caractéristiques des patients et immunosuppression	Méthode et analyse	Résultats	Conclusions

			glycémie.
			• Pensaient avoir une compréhension claire de la procédure et l'ont décrit dans leurs propres mots.
			
			<u>Attente et incertitude</u>
			• N'ont pas voulu se faire trop d'illusions.
			• L'attente est longue, stressante et difficile à vivre.
			  ○ attente pour faire les recherches préalables à la TIL.
			  ○ attente pour trouver un donateur approprié.
			  ○ attente pour recevoir un appel du centre.
			• Les participants ont nourri au moins une fois de faux espoirs lorsqu'ils ont été appelés pour recevoir leur TIL mais que la préparation d'îlots n'était finalement pas appropriée pour eux, ce qui peut être bouleversant ou déprimant.
			
			Après la TIL
			• L'hypoglycémie sévère a été réduite ou éliminée, au moins à court terme; les bénéfices ne durent pas pour tous les patients.
			• Certains ont été temporairement sans insuline, bien que tous utilisaient des pompes à insuline ou des injections lors des consultations.
			• Un patient qui a eu la TIL après une greffe du rein, a souligné que le clinicien espérait « protéger mon rein aussi longtemps que possible ».
			• Les espoirs de presque tous les bénéficiaires de la TIL ont été réalisés, au moins au début, avec un bien-être psychologique et une énergie considérablement améliorés.
			• Lorsque la procédure s'est bien déroulée, elle était surtout décrite comme rapide, sans douleur et sans problème. Cependant, certaines complications « douloureuses » ont été expérimentées.
			• La récupération était généralement rapide, mais lorsque la procédure n'était pas simple, les séjours à l'hôpital étaient plus longs que prévus.
			• Les patients ont souligné le risque d'effets secondaires de l'immunosuppression.
			• Au Royaume-Uni, parce que c'était une procédure nouvelle, le séjour à l'hôpital était habituellement plus long qu'à Edmonton.
			• Les examens après la TIL sont exigeants, en particulier pour ceux qui habitent loin du centre.
			• En pesant le pour et le contre, les effets secondaires de l'immunosuppresseur, la procédure et son résultat final, ainsi que le temps de l'engagement, la plupart ont déclaré qu'ils n'avaient pas de regrets d'avoir essayé la TIL.
			• Certains problèmes de santé ont été vécus avec l'immunosuppression.
			• Les patients sont incertains quant à leur avenir, s'ils resteront indépendants de l'insuline ou non et si d'autres transplantations seront nécessaires ou non.	

[D'Addio *et al.*, 2014] Étude de cohorte prospective	22 patients DTI ont recruté, dont 12 ont eu la TILs **Comparaison entre 3 groupes** Gr. avec TIL : 12 sujets Gr. en attente : 10 sujets Gr. témoin : 10 sujets	**Outils d'évaluation** POMS (*Profile of Mood State*); questionnaire LEIPAD, évaluation neuropsychologique	**Comparaison entre les groupes avec TIL et en attente** *Test POMS (y compris 6 dimensions)* Dépression et abattement Gr. avec TIL : 2,6 ± 2,4 vs Gr. en attente : 9,2 ± 5,6; **p = 0,02** Confusion	• Les auteurs rapportent que les patients TILs présentent des résultats proches de la normale en ce qui concerne les tests neuropsychologiques. • Les auteurs rapportent de meilleurs résultats chez les personnes ayant reçu

Études	Caractéristiques des patients et immunosuppression	Méthode et analyse	Résultats	Conclusions
Italie Qualité (grille de l'IHE) : faible	**Caractéristiques des participants** Âge moyen Gr. avec TIL : 36,9 ± 7,3 ans Gr. en attente : 42 ± 12,3 ans Gr. témoin : 42 ± 5,0 ans p = N.S. Hommes Gr. avec TIL : 33 % Gr. en attente : 20 % Gr. témoin : 40 % p : N.S. Durée du diabète Gr. avec TIL : 23,3 ± 10,4 ans Gr. en attente : 27,1 ± 8,5 ans p = 0,41 **Immunosuppression** Induction : Dac Entretien : Tac + Sir Durée insulino-indépendance et hypoglycémies graves non rapportées	**Temps de mesure :** après 15 mois de suivi **Analyses** Moyenne et écart-type	Gr. avec TIL : 2,6 ± 2,4 vs Gr. en attente : 9,2 ± 5,6; **p = 0,04** Tension et anxiété, p = N.S. Activité et vitalité, p = N.S. Colère et hostilité, p = N.S. Fatigue et inertie, p = N.S. *Questionnaire LEIPAD (y compris 7 dimensions)* Anxiété et dépression Gr. avec TIL : 1,2 ± 0,8 vs Gr. en attente : 3,5 ± 1,9; **p = 0,02** Capacité physique fonctionnelle, p = N.S. Fonctionnement cognitif, p = N.S. Fonctionnement social, p = N.S. Fonctionnement sexuel, p = N.S. Soins personnels (*self-care*), p = N.S. Satisfaction face à la vie, p = N.S. *Évaluation neuropsychologique (seules les différences significatives sont rapportées)* PASAT Gr. avec TIL : 49,5 ± 7,82 vs Gr. en attente : 36,8 ± 14,8; **p = 0,04** Effet Stroop Gr. avec TIL : 4,1 ± 3,4 vs Gr. en attente : 3,8 ± 3,4; **p = 0,02**	la TIL que chez celles DT1 en attente concernant la dépression et l'anxiété, la rapidité du traitement de l'information et des capacités d'attention et l'attitude neuropsychologique. **Limites** • Faible taille de l'échantillon • On ne peut exclure la présence de biais entre le groupe TIL et le groupe en attente • Étude de courte durée

Études	Caractéristiques des patients et immunosuppression	Méthode et analyse	Résultats	Conclusions
[Radosevich *et al.*, 2013] Série temporelle interrompue prospective États-Unis Qualité (grille de l'IHE) : faible-modérée	75 patients diabétiques (DT1), dont 27 qui ont une TIL entre 2000 et 2009, ont été recrutés par la University of Minnesota 12 / 27 (44,4 %) ont déjà eu TIL, pas de données pré-transplantation **Nombre de greffons** 1 TIL : 18 / 27 patients (66,7 %) 2 TIL : 8 / 27 patients (29,6 %) 3 TIL : 1 / 27 patients (3,7 %) **Immunosuppression** : non précisée **Comparaison intragroupe** Gr. avec TIL : 27 patients **Comparaison entre 2 groupes** Gr. avec TIL au T0 : 12 patients Gr. en attente d'une TIL : 48 patients **Caractéristiques des patients** Âge moyen Gr. avec TIL (27 patients) : 41,5 ± 1,3 ans Gr. sans TIL (48 patients) : 46,1 ± 1,4 ans **p = 0,02** Hommes Gr. avec TIL : 7 (25,9 %) Gr. sans TIL : 18 (37,5 %) p = 0,307 Durée de leur diabète (moyenne ± erreur type sur la moyenne) Gr. avec TIL : 26,5 ± 1,6 ans Gr. sans TIL : 31,8 ± 1,5 ans **p = 0,018**	**Outils d'évaluation** EQ-5D, SF-36v2, *Beck Depression Inventory* (BDI-II), HFS, DDS Test sanguin incluant l'hémoglobine A1c (HbA1c); épisode d'hypoglycémie **Sept temps de mesure :** avant la TIL (T0) et 6, 12 mois et 2, 3, 4 et 5 ans après la TIL **Analyses** Moyenne, écart-type, erreur type sur la moyenne, pourcentage Méthodes mixtes Méthode des moindres carrés Test global	**Taux de réponses** Total : 76,4 % Selon le temps de mesure : entre 63,6 % et 88,9 % **Différences entre Gr. avec TIL au T0 (n = 12) et Gr. sans TIL (n = 48)** • pas de différence significative pour : EQ-5D, SF-36v2, HFS et DDS ($p > 0,17$) • Gr**. avec TIL** apparaissent plus déprimés avant l'intervention que **Gr. en attente d'une TIL** (BDI-II; **p = 0,019)**. **Résultats du suivi jusqu'à 5 ans post-TIL du Gr. avec TIL (n = 27)** ***SF-36v2* #** *Composantes de la santé physique* *Selon les auteurs :* • Pas d'effet sur la santé générale • A en moyenne une meilleure santé physique que la pop. É.-U. • Scores moyens stables au cours des 5 ans post-TIL *Selon les données rapportées :* • les scores sur la capacité physique fluctuent et ont tendance à : - ↑ lors de la 1re année; - ↓ entre les 2e et 5e années. *Composantes de la santé mentale* *Selon les auteurs :* • A une moins bonne santé mentale que pop. É.-U. avant et après la TIL (population de référence non définie) • Scores moyens stables au cours des 5 ans post-TIL *Selon les données rapportées :* • Le fonctionnement social des patients s'améliore durant la 1re année puis se détériore significativement durant les 5 années de suivi (**p = 0,004**) ***EQ-5D*** • ↑de la QVLS à 1 an, 2 ans et 3 ans (**p = 0,002**) ***BDI-II*** • ↓de la dépression à 1 an, 2 ans et 3 ans (**p = 0,003**) ***DDS*** (sous-échelles : fardeau émotionnel, détresse liée aux relations interpersonnelles, à la relation avec le médecin, au régime) • Pas d'effet significatif pour les 4 sous-échelles ***HFS*** • ↓des scores de la sous-échelle comportementale (**p < 0,001)** • ↓ des scores de la sous-échelle de la peur de l'hypoglycémie post-TIL, comme l'utilisation de l'insuline (**p < 0,001**) • Si ↑ de l'utilisation de l'insuline, ↑légère des scores moyens HFS • L'utilisation d'insuline semble directement liée aux scores de HFS	• Les patients avec une TIL perçoivent généralement : ○ une amélioration de leur santé; ○ une réduction des symptômes dépressifs; et ○ une atténuation de la peur de l'hypoglycémie. • La TIL semble être associée aux changements de comportement et à la diminution des craintes face à l'hypoglycémie (comparaison avant et après TIL, effet perdure jusqu'à 5 ans après la TIL). • Les scores sur l'échelle DDS sont demeurés inchangés. • Des mesures génériques, telles que les SF-36 et EQ-5D, jouent un rôle central dans l'évaluation des effets d'une nouvelle procédure. • Les outils spécifiques aux maladies, telles que le HFS et l'échelle DDS, sont des compléments utiles aux mesures génériques. **Limites** • Patients du Gr. avec TIL ont été suivis de manière prospective, mais pas les patients du Gr. en attente de TIL. • Données pré-TILs manquantes pour 44,4 % des patients (n = 12) du Gr. avec TIL

Études	Caractéristiques des patients et immunosuppression	Méthode et analyse	Résultats	Conclusions
[Haggstrom *et al.*, 2011] Étude mixte prospective Suède Qualité : faible (grille de l'IHE) et modérée (CASP)	11 patients DT1 grave, qui ont eu une TIL entre 2001 et 2009, à la Uppsala University Hospital **Caractéristiques des patients** Âge moyen : 56,2 ans (entre 44 et 64) Hommes : 7 (63,6 %)	***Partie quantitative*** **Outils d'évaluation** SF-36, *Hypoglycemia Fear Survey* (version en suédois, Swe-HFS) **Analyse** moyenne, médiane, écart-type ***Partie qualitative*** Entrevue semi-structurée, guide d'entrevue **Analyse** Transcription de verbatim, analyse de contenu, méthode de Granheim et Lundman	***Partie quantitative*** ***SF-36*** *Composantes de la santé physique* (moyenne) Patients : entre 56,6 et 64,0 Pop. générale suédoise (n = 8 930) : entre 74,8 et 87,9 *Composantes de la santé mentale* (moyenne) Patients : entre 43,6 et 69,3 Pop. générale : entre 68,8 et 88,6 ***Swe-HFS§*** (moyenne ± écart-type) Patients suédois (n = 10) : 24,8 ± 11,9 Patients DT1 grave des É.-U. (n = 108) : 66 ± 15 *Stratégies pour éviter l'hypoglycémie* • portent du sucre avec eux (5 / 10) • contrôlent leur taux de glycémie souvent si longue réunion ou fête (7 / 10) • gardent leur taux de glucose dans le sang plus élevé que recommandé si longue réunion ou fête (3 / 10) • 1 patient mange une collation plus grande avant le coucher tandis que 9 en mangent rarement ou jamais • évitent des activités si glycémie basse (2 / 10) • maintiennent leur taux de glucose dans le sang plus haut lorsqu'ils sont seuls ou évitent d'être seuls (2 / 10) ***Partie qualitative*** Vie sociale et peur de l'hypoglycémie <u>Pré-TIL</u> • imprévisibilité de la maladie limite la vie sociale (dépendance en autrui, impact sur la spontanéité car planification rigoureuse, idées préconçues et réaction des autres sur la maladie) • limitations de la vie sociale liées à la diminution du bien-être due aux fluctuations de la glycémie (effets de la maladie sur la santé mentale et physique) <u>Post-TIL</u> • sentiment de liberté (absence d'injections d'insuline et d'hypoglycémie, expérience de spontanéité) • amélioration du bien-être (meilleure capacité physique et mentale, reprise de contrôle et de pouvoir sur différentes situations de la vie quotidienne, nouvelle possibilité pour le contrôle de l'hypoglycémie) • en paix avec le présent et le futur (espoir de préserver la qualité de vie, conscience de la vulnérabilité, croyance dans le futur)	<u>Qualité de vie liée à la santé (QVLS)</u> ***Partie quantitative*** • Les participants ont une QVLS inférieure à celle de la population générale. ***Partie qualitative*** • En dépit d'une diminution de la QVLS, le niveau semble rester supérieur à celui qui existait avant la TIL. • Malgré les complications, les personnes interrogées ont indiqué que même s'il y avait des reculs (*setbacks*), cela valait la peine de passer par la TIL. <u>Peur liée à l'hypoglycémie</u> ***Partie quantitative*** • Les participants ont moins peur d'avoir une hypoglycémie que la population générale avec un DT1 sévère. <u>Vie sociale</u> ***Partie qualitative*** • Amélioration de la vie sociale après la TIL pour la plupart des patients. • Plusieurs patients ont rapporté que les maladies complexes et les complications associées influençaient davantage leur vie sociale que la peur de l'hypoglycémie elle-même. <u>Satisfaction</u> • Quel que soit le degré de succès du traitement, tous les participants ont parlé de l'expérience de satisfaction après la TIL. • Ayant déjà vécu une greffe rénale pour la plupart, les auteurs supposent que la TIL ne pouvait pas vraiment affectée la vie sociale des patients. • Les patients ont raconté comment ils ont choisi de vivre leur vie au quotidien bien que la TIL ne soit pas une garantie permanente pour la santé. **Limites** • Petit échantillon limitant les analyses statistiques. • Résultats non généralisables à une population plus large.

<table>
<tr><th>Études</th><th>Caractéristiques des patients et immunosuppression</th><th>Méthode et analyse</th><th>Résultats</th><th>Conclusions</th></tr>
<tr>
<td>[Takita et al., 2011]

Série temporelle interrompue

États-Unis

Qualité (grille de l'IHE) : modérée</td>
<td>11 patients DT1 avec une TIL et une insulinothérapie ont été recrutés par les Baylor University Medical Center et Baylor All Saints Medical Center

Caractéristiques des patients
Âge moyen : 43,8 ± 3,3 ans
Hommes : 2 (18 %)
IMC : 24,3 ± 1,1 kg / m^2

Durée de leur diabète à la 1re TIL : 33,4 ± 2,6 ans
Nombre moyen d'infusions d'îlots : 1,9 ± 0,3
Rendement total moyen des îlots : 14 947 ± 1 802 (normalisé à 150 µm) par kg du poids corporel
Indépendance à l'insuline : 8 patients (durée non précisée)

3 groupes :
Gr. 1: pré-TIL*

Gr. 2: SUITO bas post-TIL (score SUITO < 10) : 19 patients
Gr. 3: SUITO élevé post-TIL (score SUITO ≥ 10) : 17 patients</td>
<td>Six temps de mesure : pré-TIL et 3, 6, 12, 18 et 24 mois post-TIL

Outils d'évaluation
Secretory unit of islet transplant objects (SUITO) index**
Insulin Therapy Satisfaction Questionnaire (ITSQ)

Analyse
Test de Kruskal-Wallis
Test de Jonckheere-Terpstra

Analyse par paire

Coefficient de corrélation de Spearman</td>
<td>Satisfaction mesurée par le ITSQ
Différences entre les 3 groupes† pour le score total de l'ITSQ : p = 0,02

Scores des sous-échelles en faveur du Gr3 :
• contrôle de la glycémie : p < 0,001
• contrôle hypoglycémique : p = 0,01
• inconvénients du régime : p = 0,004

Comparaisons par paires entre les 3 groupes†
Score total de l'ITSQ :
• Gr. 3 vs Gr. 1 : p = 0,03
• Gr. 3 vs Gr. 2 : p = 0,005
Scores des sous-échelles
• contrôle glycémique
  ○ Gr. 3 vs Gr. 1 : p = 0,008
  ○ Gr. 3 vs Gr. 2 : p = 0,001
• contrôle hypoglycémique
  ○ Gr. 3 vs Gr. 2 : p = 0,04
• inconvénients du régime
  ○ Gr. 3 vs Gr. 2 : p = 0,008

Corrélations entre les scores de l'ITSQ et de l'indice de SUITO
<table>
<tr><th>Score ITQS</th><th>Coefficient de corrélation</th><th>p</th></tr>
<tr><td>Score total</td><td>0,60</td><td>< 0,001</td></tr>
<tr><td>Score des sous-échelles
• contrôle glycémique
• contrôle hypoglycémique
• inconvénients du régime
• flexibilité dans le mode de vie
• satisfaction de l'appareil d'administration d'insuline</td><td>
0,62
0,53
0,59
0,38
0,26</td><td>
< 0,001
< 0,001
< 0,001
0,01
N.S.*</td></tr>
</table>
* Valeur de p non précisée.</td>
<td>• Les patients du Gr. 3 rapportent une plus grande satisfaction vis-à-vis de la thérapie par injection d'insuline par rapport aux patients du Gr.1.

• Un indice de SUITO ≥ 10 est une référence raisonnable pour les TIL réussies.

Limite
• Petit échantillon de patients</td>
</tr>
</table>

* Le nombre de participants (questionnaires complétés) n'est pas indiqué pour ce groupe dans l'article de Takita *et al.* [Takita *et al.*, 2011].

** Deux études ont démontré 2 valeurs seuils de l'indice SUITO : un score ≥ 26 prévoit une dépendance à l'insuline et un de ≥ 10 prévoit la prévention d'épisodes hypoglycémiques sévères (Matsumoto *et al.* [2005] et Takita *et al.* [2012][1] cités par Takita *et al.* [2011]). L'indice de SUITO a été calculé selon la formule suivante : C-peptide en jeûne (ng / ml) x 1500 / glycémie à jeun (mg / dl)-63) (Takita *et al.* [2012][1] cité par Takita *et al.* [2011]).

† Seuls des diagrammes à surface et des différences significatives sont présentés dans l'article.

‡ Le journal alimentaire de 4 jours a été utilisé avant la TIL et tous les 3 mois jusqu'à 18 mois après la TIL. Après, un journal alimentaire de 24 heures a été utilisé tous les 6 mois jusqu'à 10 ans.

§ Cette mesure a été utilisée à tous les 6 mois à partir du 18e mois après la TIL.

Les auteurs rapportent que les scores globaux du SF-36v2 sont résumés par des composantes physiques et mentales et que ces dernières mesures sont standardisées (moyenne de 50 et écart-type de 10) à un échantillon représentatif des États-Unis.

BDI-II : *Beck Depression Inventory*; CIT-07 : *Clinical Islet Transplantation Consortium Protocol 07*; Dac : daclizumab; DDS : *Diabetes Distress Scale*; dl : décilitre; DT1 : diabète de type 1; EIQ : écart interquartile; ESHA : *Elizabeth Stewart Hands and Associates*; EQ-5D : *EuroQol-5D*; É.-U. : États-Unis; IHE: Institute of Health Economics; IMC : indice de masse corporelle; ITSQ : *Insulin Therapy Satisfaction Questionnaire*; g : gramme; Gr. : groupe; h : heure; HbA1c : hémoglobine glyquée; HFS : *Hypoglycemia Fear Survey*; IC : intervalle de confiance; kg : kilogramme; LEIPAD ; LEIden (Pays-Bas) et PADua (Italie) ; m : mètre; mg : milligramme; ml : millilitre; ng : nanogramme; N.S. : différence non significative; PASAT : *Paced Auditory Serial Addition Test*; POMS : *Profile of Mood State*; pop. : population; pré-TIL: avant la transplantation d'îlots de Langerhans; QVLS : qualité de vie liée à la santé; SF-36 : *Short Form 36 Health Survey*; Sir : Sirolimus; SUITO : *secretory unit of islet transplant objects*; Swe-HFS : *Hypoglycemia Fear Survey* (version en suédois); T0 : temps avant la TIL; Tac : tacrolimus; TIL : transplantation d'îlots de Langerhans; µm : micromètre; ; v2 : version 2; vs : versus.

[1] L'étude était sous presse lors de la publication de l'article de Takita *et al.* [2011].

G-7 Données d'efficience

Tableau G-7.1 Caractéristiques, méthode et résultats des études économiques

AUTEUR/PAYS/ FINANCEMENT	MÉTHODES	PARAMÈTRES/SOURCES DE DONNÉES	HYPOTHÈSES	RÉSULTATS	CONCLUSION
RAPPORTS D'ETS					
[Institute of Health Economics (IHE), 2013] Canada, Alberta Alberta Health Services(AHS)	**Devis** Coût-utilité **Horizon temporel** 20 ans Toute la vie (61 ans) **Perspective** AHS **Population** Cohorte des patients âgés de 19 ans et plus et qui ne présentent aucune complication secondaire au DT1. **Comparateur** Insulinothérapie intensive (ITI) **Modélisation** Type de modèle Modèle de Markov Description du modèle - Cycle annuel - L'âge initial des patients est de 19 ans - Branche ITI : le modèle décrit 3 états de santé pour l'ITI à savoir l'ITI, les complications secondaires au DT1 et la mort - Branche TIL : le modèle décrit 9 états de santé dont 3 qui sont similaires à ceux de l'ITI, les états définis par le fonctionnement du greffon (total, partiel ou perte totale) et les complications associées aux immunosuppresseurs (cancer de la peau ou insuffisance rénale) - Dans le modèle, les patients ne peuvent pas transiter vers un état de santé meilleur.	**Efficacité :** QALY **Coûts directs** : - Tests de laboratoire, hospitalisation, procédures et complications qui y sont reliées - Coûts associés aux soins ambulatoires (médecin) - Coûts associés à la prise en charge du DT1 et des complications qui y sont reliées - Coûts des médicaments (immunosuppresseurs, insuline) **Sources de données :** - Littérature - CIP - Base de données médico-administratives de l'Alberta (AHS, PCD, DAD, ACCS)	- Un patient qui a une insuffisance cardiaque ou rénale présente un risque accru de mortalité et un risque accru de mortalité lié au DT1. - Les patients qui ont subi une TIL et chez qui le greffon fonctionne totalement ou partiellement, ne présentent pas de risques de complications associées au DT1; cependant, ils présentent un risque accru des complications associées aux immunosuppresseurs. - Les patients chex qui le greffon fonctionne partiellement sont traités par l'ITI; cependant les doses d'insuline sont moindres que celles administrées à un patient qui n'a pas reçu la TIL. - Les patients qui ont un greffon non fonctionnel ne sont pas admissibles à une seconde TIL. - Un maximum de 4 TIL	**Analyse principale:** Horizon temporel de 20 ans : ITI : 35 769$; 5,17 QALY TIL : 410 373$; 7,23 QALY RCEI: 181 847$/QALY Horizon temporel à vie: ITI : 50 277$; 6,61 QALY TIL : 429 062$; 8,96 QALY RCEI : 161 185$/QALY Analyse désagrégée des coûts Comparativement à l'ITI, la TIL est associée à : - Une augmentation du coût net par patient des services médicaux (14 463$), des immunosuppresseurs (26 979$), des services ambulatoires (384$) et de la transplantation (304 519$). - Une diminution de 1 537 $ du coût des services hospitaliers. Impact budgétaire - 65 TIL peuvent être effectuées/année. - Le coût des 65 TIL réalisées dans une 1 année s'élève à 8 903 687$. **Analyse de sensibilité :** Analyse déterministe Prise en compte des complications secondaires au DT1 chez les patients dont le greffon fonctionne partiellement. - 20 ans: 506 222$/QALY - Toute la vie: 380 912$/QALY Analyse probabiliste - Avec un seuil d'acceptabilité de 100 000$/QALY à 182 584$/QALY, la probabilité que la TIL soit coût-efficace est de 0 % à 50 %, respectivement. - Si le seuil d'acceptabilité est supérieur ou	- La TIL n'est pas coût-efficace: Le coût élevé de la procédure dépasse les coûts évités associés à la prise en charge du DT1 et des complications qui y sont reliées.

AUTEUR/PAYS/ FINANCEMENT	MÉTHODES	PARAMÈTRES/SOURCES DE DONNÉES	HYPOTHÈSES	RÉSULTATS	CONCLUSION
			par patient a été considéré.	égal à 250 000$/QALY, la probabilité que la TIL soit coût-efficace est supérieur à 90 %. - L'intervalle de confiance à 95% est de 129 516$/QALY – 325 832$/QALY pour un horizon temporel de 20 ans et 112 685$/QALY – 309 263$/QALY pour un horizon temporel à vie.	
[Xie *et al.*, 2014] Canada, Québec Centre universitaire de santé McGill (CUSM)	**Devis** Coût-efficacité **Horizon temporel** 5 ans **Perspective** CUSM **Population** Patients atteints de DT1 et ayant reçu une greffe rénale. **Comparateur** Transplantation du pancréas (TP) Insulinothérapie intensive (ITI) **Modélisation** Type de modèle Modèle de Markov Description du modèle - Cycle mensuel - Branche TIL : Le modèle décrit 4 états de santé définis selon le fonctionnement du greffon (total, partiel ou perte totale) et la mort. - Dans le modèle, les patients ne peuvent pas transiter vers un état de santé meilleur. - Branche TP : Le modèle décrit 3 états de santé définis selon le fonctionnement du greffon (total, perte totale et la mort).	**Efficacité:** AVG **Coûts directs** : - Procédures, tests de laboratoire, radiologie et hospitalisation - Complications chirurgicales - Coûts associés à la prise en charge du DT1 et des complications qui y sont reliées. **Sources de données :** - Littérature - IPTR - UAITR - CITR - CUSM - Expert : Dr Paraskevas	- Le modèle ne tient pas compte des coûts liés au traitement immunosuppresseur ni des coûts liés aux complications associées à ce traitement. - Le risque de mortalité associé à la procédure chirurgicale est fixé à 2 % pour la TP et 0 % pour la TIL. - Le risque de mortalité associé à la TIL est le même que celui associé à la TP, soit 7 fois plus élevé que dans la population générale (comparativement 3 fois pour l'ITI). - Le fonctionnement du greffon n'influe pas sur le risque de mortalité. - Les risques associés aux complications du DT1 varient selon le degré de fonctionnement du greffon. - Les patients traités par l'ITI ont les mêmes	**Analyse principale:** TILaR vs TP: TP : 53 215$; 4,431 AVG TILaR : 59 335$; 4,523 AVG RCEI: 66 552$/AVG TILaR vs ITI : Coût incrémental : 24 779$ Efficacité incrémentale : 0,19 AVG RCEI : 128 179$/AVG Coût de la procédure par patient - TIL: 29 575$ - TP: 18 293$ Impact budgétaire - L'augmentation nette du budget annuel liée au recours à la TIL plutôt qu'à la TP pour 6, 10 ou 20 patients serait de 27 048$, 45 079$ et 90 159$, respectivement. - De plus, si 20 % des TIL sont réalisées chez des patients qui ne sont pas admissibles à une TP, l'impact budgétaire annuel initial dû au coût de 6, 10 ou 20 interventions s'élèverait à 57 129$, 95 214$ et 190 428$, respectivement. **Analyse de scénarios :** TILaR vs TP : - 50 % des patients ont un fonctionnement total du greffon pendant 5 ans : 55 834$/AVG - Le fonctionnement du greffon influe sur le risque de mortalité : 68 003$/AVG - Le risque de mortalité associé à la TP est de 10 % : 19 964$/AVG - Selon les données et les hypothèses tirées de l'étude de Barton et al. 2012 : 64 423$/AVG	- La TIL est une procédure très coûteuse - Comparativement à la TP, la TIL est associée à un risque faible de complications chirurgicales et donc à une meilleure survie - Comparativement à l'ITI, la TIL est associée à une diminution significative des complications secondaires au DT1. - Recommandations: L'utilisation de la TIL devrait être restreinte à un maximum de 7 patients/année.

AUTEUR/PAYS/ FINANCEMENT	MÉTHODES	PARAMÈTRES/SOURCES DE DONNÉES	HYPOTHÈSES	RÉSULTATS	CONCLUSION
			caractéristiques cliniques que ceux qui ont reçu une TIL et dont le greffon est non fonctionnel. - Chaque patient peut recevoir de 1 à 3 infusions d'îlots de Langerhans. - Le modèle exclut l'hypothèse du fonctionnement partiel du greffon chez les patients qui ont subi une TP.	**Analyse de sensibilité :** TILaR vsTP : - Avec un taux d'actualisation de 0 ou de 0,05, le RCEI s'élève à 65 367$/AVG et à 69 419$/AVG, respectivement. - Le risque de mortalité selon l'âge et le sexe étant 3 ou 10 fois plus élevé que celui de la population générale, le RCEI s'élève à 76 024$/AVG et 74 146$/AVG, respectivement. - Horizon temporel de 10 ans : 66 264$/AVG - Horizon temporel de 20 ans : 73 216$/AVG TILaR vs ITI : Horizon temporel de 10 ans : 42 442$/AVG Horizon temporel de 20 ans : 24 865$/AVG	
ÉTUDES ÉCONOMIQUES PRIMAIRES					
[Wallner *et al.*, 2016] Canada, Alberta Alberta Innovates Health Solutions	**Devis** Coût-utilité **Horizon temporel** Toute la vie (62,5 années) **Perspective** AHS **Population** Cohorte de patients hypothétiques atteints de DT1 instable qui ont un âge moyen de 49 ans **Comparateur** Insulinothérapie intensive (ITI) **Modélisation** Type de modèle Modèle de Markov Description du modèle - Cycle de 23 jours - L'âge moyen de patients était de 49 ans - Branche ITI : le modèle décrit 3 états de santé avec ou sans complications secondaires au DT1 et la mort. - Branche TIL : le modèle décrit 6 états de santé notamment un état de	**Efficacité :** QALY **Coûts directs** : - Procédure, hospitalisation et suivis médicaux - Médicaments (immunosuppresseurs génériques vs non génériques) - Coûts associés à la prise en charge du DT1 et des complications qui y sont reliées **Sources de données :** - Littérature - University of Alberta Hospital - Opinion d'expert	- Le modèle comprend trois groupes de complications: 1) complications initiales ou complications liées aux immuno-suppresseurs, 2) complications majeures liées à l'immunosuppression et 3) complications liées au DT1. - Le risque de complications liées au DT1 est de 55 %; il diminue de 75 % ou de 55 % si le fonctionnement du greffon est total ou partiel. - 1,5 % des patients ont des complications liées aux immunosuppresseurs; l'arrêt du traitement immunosuppresseur	**Analyse principale:** TIL vs ITI: Coût incrémental: 290 816$ Efficacité incrémentale : 1,94 QALY RCEI : 150 006$/QALY **Analyse de sensibilité :** Analyse déterministe - Le RCEI diminue si le taux d'actualisation est de 3% mais reste > à 100 000$/QALY - En considérant les immunosuppresseurs génériques et une diminution du coût de la TIL de 20 00$, le RCEI est de 90 412$/QALY Analyse de la valeur de l'information* - Si le seuil de propension à payer était de 100 000$/QALY, l'EVPI serait de 50,73$ par patient et 260 744$ pour la province d'Alberta. - Si le seuil de propension à payer était de 50 000$/QALY : EVPI serait nulle. Analyse probabiliste - La probabilité que la TIL soit coût-efficace est de 95% si le seuil de propension à payer était de 196 000$.	La TIL n'est pas coût-efficace en raison de coûts d'acquisition très élevés.

AUTEUR/PAYS/ FINANCEMENT	MÉTHODES	PARAMÈTRES/SOURCES DE DONNÉES	HYPOTHÈSES	RÉSULTATS	CONCLUSION
	transplantation, 3 états définis selon le fonctionnement du greffon (total, partiel, ou perte totale); 2 états définis selon la présence ou non des complications secondaires au DT1 et la mort. - Dans le modèle, les patients ne peuvent pas transiter vers un état de santé meilleur.		survient chez 10 % de ces patients. - Les patients chez qui le greffon fonctionne partiellement peuvent recevoir une seconde TIL. - Toutes les probabilités restaient consistantes au cours de différents cycles. - Le taux d'échec de la greffe à court terme est important au cours des six premiers mois suivant la TIL.		

* Une analyse de la valeur de l'information permet de déterminer si une recherche additionnelle est requise, compte tenu de l'information disponible. La valeur attendue de l'information parfaite (expected value of perfect information) correspond à la perte monétaire moyenne attendue si le traitement le plus optimal n'est pas choisi. L'analyse tient compte de la taille de la population cible et de l'horizon temporel [Drummond *et al.*, 2005]

ACCS : Ambulatory Care Classification System; AHS : Alberta Health Services; CIP : Clinical Islet Program; CITR : *Collaborative Islet Transplant Registry*; CUSM : Centre universitaire de santé McGill; DAD : *Discharge abstracts database*; DT1 : diabète de type 1; ETS : évaluation des technologies de la santé; EVPI : *expected value of perfect information*; IHE : Institute of Health Economics; IPTR : International Pancreas Transplant Registry; ITI : insulinothérapie intensive; AVG : années de vie gagnées; PCD : *Physician claims database*; QALY : années de vie pondérées par la qualité; TIL : transplantation d'îlots de Langerhans; TILaR : TIL après une greffe rénale (IAK : *islet-after-kidney transplantation*); TP : transplantation du pancréas; RCEI : ratio coût-efficacité incrémental; UAITR : University of Alberta Islet Transplantation Review; vs : versus.

ANNEXE H

Lettre de recrutement des patients DT1

VOLONTAIRES RECHERCHÉS

Perspective des patients atteints de diabète de type 1 sur la transplantation d'îlots de Langerhans

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) est un organisme parapublic qui a pour mission de promouvoir l'excellence clinique et l'utilisation efficace des ressources dans le secteur de la santé et des services sociaux. L'INESSS s'est vu confier le mandat d'évaluer la **pertinence d'introduire la transplantation d'îlots de Langerhans (TIL) dans la gamme de services offerts aux patients atteints de diabète de type 1 (DT1)** en intégrant la perspective des patients.

Pour ce projet, l'INESSS est à la recherche de patients atteints de DT1 afin de recueillir leurs propos et ainsi mieux comprendre l'expérience qu'ils vivent, notamment en ce qui concerne la gestion de la glycémie et les complications liées au diabète ainsi que leur perspective sur la TIL. Les personnes intéressées seront contactées pour une entrevue téléphonique d'environ 1 heure au courant du mois de novembre.

Le projet s'adresse aux personnes correspondant aux critères suivants :

- **Avoir 18 ans ou plus; et**
- **Être atteints du DT1 depuis au moins 10 ans; et**
- **Éprouver des difficultés avec la gestion de sa glycémie** (p. ex., avoir souffert d'au moins un épisode d'hypoglycémie grave ayant nécessité l'intervention d'un tiers et / ou avoir vécu au moins un événement d'insensibilité à l'hypoglycémie et / ou avoir été hospitalisé en lien avec son diabète dans la dernière année); **ou**
- **Souffrir de complications du DT1** (p. ex., troubles de la vision, perte de sensibilité des pieds, maladie rénale (avec ou sans greffe de reins) et / ou maladie cardiaque (hypertension, angine);

SI VOUS RÉPONDEZ À CES CRITÈRES, VOUS POUVEZ PARTICIPER EN CLIQUANT SUR LE LIEN SUIVANT ET COMPLÉTER LE FORMULAIRE D'INSCRIPTION.

https://goo.gl/forms/DkbgK4plQ0PnHuaw2

N'hésitez pas à communiquer avec nous pour toute autre question.

Caroline Collette, professionnelle scientifique
Courriel : caroline.collette@inesss.qc.ca
Téléphone : 514-873-2563 poste 21365

Nina N. Mombo, professionnelle scientifique
Courriel : nina.ndiaye-mombo@inesss.qc.ca
Téléphone : 514-873-2563 poste 29333

Questionnaire d'entrevue

Entrevue avec les patients - transplantation des îlots de Langerhans chez les personnes atteintes d'un diabète de type 1*
Identifiant du patient : Date de l'entrevue :

Introduction

- Courte présentation. Remerciements de leur collaboration.
- Rappel pour l'enregistrement, la confidentialité, la possibilité d'arrêter l'entrevue s'ils le souhaitent.
- Vérifier s'ils ont lu le document explicatif.
- Rappel des avantages et des inconvénients de la TIL.
- Voir si questions.

Scénario actuel

Thèmes et questions	Réponses (exemples, explications)
Qualité de vie des patients	
Qualité de vie ou bien-être psychologique • En général, comment vous vous sentez vous? Comment est votre moral? Êtes-vous une personne : o enthousiaste? heureuse? o triste? o calme, en paix? o beaucoup d'énergie? épuisée? fatiguée?	
Autonomie fonctionnelle • Est-ce que votre diabète vous limite dans vos activités quotidiennes (alimentation, sommeil, autonomie…)? • Sur une échelle de 1 à 7, dites-moi comment vous respectez votre régime alimentaire ou votre médication. (La note 1 signifie pas du tout et 7 complétement, les notes intermédiaires servent à nuancer votre jugement.) • Nommez les complications liées à votre DT1 rapportées sur le questionnaire en ligne pour validation (p. ex. rétinopatie, néphropatie, perte de sensation aux jambes, hypoglycémie)	
Expérience de soins et prise de décision	
Satisfaction face à leur traitement • Est-ce que vous considérez que votre traitement actuel vous permet de gérer adéquatement votre glycémie? • Sur une échelle de 1 à 7, dites-moi si vous êtes satisfait(e) de votre traitement en général. (La note 1 signifie pas du tout satisfait(e) et 7 signifie très satisfait(e), les notes intermédiaires servent à nuancer votre jugement.)	

Scénario hypothétique avec la TIL

Thèmes et questions	Réponses (exemples, explications)
Expérience de soins et prise de décision	
Connaissances et croyances • Aviez-vous déjà entendu parler de la TIL? Si oui, qui ou comment vous en a été informée? o Que savez-vous de cette intervention? o Que pensez-vous de cette intervention? • Si vous avez des interrogations sur la TIL, lesquelles aimeriez-vous poser aux professionnels de la santé pour faire un choix éclairé sur la TIL? • Êtes-vous en attente d'une greffe de pancréas ou d'une TIL ?	

Préférences, valeurs et attentes • Si vous aviez le choix entre une greffe du pancréas et la TIL, quelle intervention choisiriez-vous et pourquoi? • Est-ce que vous pensez que le gouvernement québécois devrait offrir la TIL? • Si la TIL vous était proposée, est-ce que vous choisiriez d'avoir ce traitement? Pourquoi? • Pensez-vous que vos proches vous appuieraient dans cette décision? Pourquoi? • Quelles sont vos attentes concernant l'efficacité de la TIL pour que celle-ci soit réussie à vos yeux? • Est-ce que le traitement immunosuppressif représenterait un inconvénient pour vous?	
Expériences de soins anticipées • Comment vivriez-vous avec le fait d'être inscrit sur une liste d'attente? • Comment vivriez-vous avec le fait de devoir vous déplacer régulièrement à l'hôpital pour un suivi et des examens médicaux fréquents avant et après l'intervention? • Seriez-vous inquiet des risques liés à l'intervention et à l'immunosuppression?	
Satisfaction • Seriez-vous satisfait du traitement si vous arriviez à bien contrôler votre glycémie tout en continuant à prendre de l'insuline? • Seriez-vous satisfait du traitement si vous n'aviez plus d'hypoglycémie grave mais que vous deviez continuer à prendre de l'insuline? (optionnel)	
Qualité de vie des patients	
Qualité de vie ou bien-être psychologique • Pensez-vous que la TIL aurait un impact sur votre bien-être psychologique?	
Autonomie fonctionnelle • Pensez-vous que la TIL vous rendrait plus autonome? Pensez-vous que la TIL vous permettrait d'être moins limité dans vos activités quotidiennes (alimentation, sommeil, autonomie…)? • Pensez-vous que vous auriez moins de complications suite à la TIL? Quel serait votre objectif à atteindre avec la TIL?	
Relations sociales • Pensez-vous que la TIL aurait un impact sur vos relations avec vos proches? Décrivez les changements anticipés par rapport à votre situation actuelle.	

Conclusion

- Est-ce que vous avez d'autres réflexions à partager sur votre expérience avec le diabète de type 1, la TIL et / ou la façon que cette intervention devrait être offerte en milieu hospitalier?
- Dans quelle ville habitez-vous?
- Travaillez-vous ? Oui ? À temps plein ou à temps partiel? Non?
- Remerciements
- Est-ce nous pouvons vous contacter à nouveau pour d'autres dossiers, le cas échéant.

*Quelques questions ont été ajoutées pour les patients ayant reçu la TIL à propos de leur expérience avant, pendant et après la transplantation.

Profil des patients interviewés

Tableau H-1 Caractéristiques des participants DT1

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES	PARTICIPANTS (N = 16)
Hommes, N (%)	5 (31,2)
Âge, moyenne ± E-T (ans)	46 ± 14
Provenance, n (%)	
Montréal	4 (25,0)
Abitibi-Témiscamingue	3 (18,8)
***Chaudières*-Appalaches**	2 (12,5)
Laval	2 (12,5)
Montérégie	2 (12,5)
Estrie	1 (6,3)
Lanaudière	1 (6,3)
Outaouais	1 (6,3)
Occupation, n (%)	
Emploi à temps plein	5 (31,3)
Emploi à temps partiel	4 (25,0)
Personne au foyer	3 (18,8)
Retraité	4 (25,0)
Durée du DT1, n (%)	
10-15 ans	1 (6,3)
16-20 ans	1 (6,3)
> 20 ans	14 (85,7)
Type de traitement, n (%)	
Pompe à insuline + lecteur en continu	6 (37,5)
Pompe à insuline seule	4 (25,0)
TIL*	4 (25,0)
Injections multiples	3 (18,8)
TP	2 (12,5)
Épisodes d'hypoglycémie, N (%)	
Hypoglycémies graves	9 (56,2)
Non perception de l'hypoglycémie	8 (50,0)
Complications liées au DT1, N (%)	
Neuropathie	10 (62,5†)
Néphropathie	4‡(25,0)
Rétinopathie	5 (31,3)
Maladie cardiovasculaire	4 (26,7†)

***** Parmi eux, deux patients ont eu une greffe rénale. Un patient est insulino-indépendant.

† N = 15 (données manquante pour 1 patient)

DT1 : diabète de type 1; E-T : écart-type; n : nombre de personnes;
TIL : transplantation d'îlots de Langerhans, TP : transplantation de pancréas

ANNEXE I

Données d'analyse des coûts de la TIL

Tableau I-1 Coût moyen annuel de la TILs par patient non urémique*

PARAMÈTRES DES COÛTS	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Laboratoire	**2 698 $**	**1 260 $**	**540 $**	**4 497 $**
Avant la transplantation	184 $	n/a	n/a	184 $
Jour de la transplantation	870 $	n/a	n/a	870 $
Post-transplantation	1 644 $	1 260 $	540 $	3 443 $
Activités ambulatoires	**1 646 $**	**551 $**	**551 $**	**2 748 $**
Suivi avant la transplantation	110 $	n/a	n/a	110 $
Jour de la transplantation	212 $	n/a	n/a	212 $
Post-transplantation	1 323 $	551 $	551 $	2 426 $
Isolement/Préparation des cellules*	**67 850 $**	**n/a**	**n/a**	**67 850 $**
Transplantation/Hospitalisation	**21 249 $**	**n/a**	**n/a**	**21 249 $**
Radiologie/Imagerie	4 746 $	n/a	n/a	4 746 $
Complications	245 $	n/a	n/a	245 $
Immunosuppresseurs	8 760 $	n/a	n/a	8 760 $
Autres médicaments	926 $	n/a	n/a	926 $
Hospitalisation	6 572 $	n/a	n/a	6 572 $
Immunosuppresseurs d'entretien et complications	**11 996 $**	**10 500 $**	**10 500 $**	**32 996 $**
Post-transplantation	10 500 $	10 500 $	10 500 $	31 500 $
Complications	1 496 $	n/a	n/a	1 496 $
Autres Traitements (post-TIL)	**906 $**	**906 $**	**906 $**	**2 718 $**
*Insuline***	906 $	906 $	906 $	2 718 $
Total	**106 345 $**	**13 217 $**	**12 497 $**	**132 059 $**

Note : *En moyenne, 1,92 transplantation est effectuée par patient ([Collaborative Islet Transplant Registry (CITR), 2016]).

ł Le coût est ajusté pour 10 patients transplantés par an (incluant une moyenne de 1,92 infusions par patient effectuées dans la prémière année).Le coût moyen par transplantation tient compte d'un isolement échoué pour chaque transplantation.

‡ Les coûts hospitaliers sont basés sur les 3 patients transplantés au CUSM. Ils comprennent le coût de l'hospitalisation ainsi que les coûts reliés à la rémunération des médecins, à la prise en charge des complications procédurales et aux médicaments.

§ Insuline : Le besoin quotidien en insuline diminue de 50 % par patient transplanté [NHS, 2016]. .

TILs : transplantation d'îlots de Langerhans seule

Tableau I-2 Coût moyen annuel de la TILaR par patient par patient urémique*

PARAMÈTRES DES COÛTS	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Laboratoire	**2 698 $**	**1 260 $**	**540 $**	**4 497 $**
Avant la transplantation	184 $	n/a	n/a	184 $
Jour de la transplantation	870 $	n/a	n/a	870 $
Post-transplantation	1 644 $	1 260 $	540 $	3 443 $
Activités ambulatoires	**1 646 $**	**551 $**	**551 $**	**2 748 $**
Suivi avant la transplantation	110 $	n/a	n/a	110 $
Jour de la transplantation	212 $	n/a	n/a	212 $
Post-transplantation	1 323 $	551 $	551 $	2 426 $
Isolement/Préparation des cellules*	**67 850 $**	**n/a**	**n/a**	**67 850 $**
Transplantation/Hospitalisation	**21 249 $**	**n/a**	**n/a**	**21 249 $**
Radiologie/Imagerie	4 746 $	n/a	n/a	4 746 $
Complications	245 $	n/a	n/a	245 $
Immunosuppresseurs	8 760 $	n/a	n/a	8 760 $
Autres médicaments	926 $	n/a	n/a	926 $
Hospitalisation	6 572 $	n/a	n/a	6 572 $
Immunosuppresseurs et Complications	**n/a**	**n/a**	**n/a**	**n/a**
Post-transplantation	n/a	n/a	n/a	n/a
Complications	n/a	n/a	n/a	n/a
Autres Traitements (Post TIL)	**906 $**	**906 $**	**906 $**	**2 718 $**
*Insuline (pour les patients avec une fonction partielle du greffon)***	906 $	906 $	906 $	2 718 $
Total	**94 349 $**	**2 717 $**	**1 997 $**	**99 063 $**

Note : *En moyenne, 1,92 transplantation est effectuée par patient ([Collaborative Islet Transplant Registry (CITR), 2016]).

ł Le coût est ajusté pour 10 patients transplantés par an (incluant une moyenne de 1,92 infusions par patient effectuées dans la prémière année).Le coût moyen par transplantation tient compte d'un isolement échoué pour chaque transplantation.

‡ Les coûts hospitaliers sont basés sur les 3 patients transplantés au CUSM.

§ Insuline : Le besoin quotidien en insuline diminue de 50 % par patient transplanté [NHS, 2016].

TILaR : transplantation d'îlots de Langerhans après une greffe rénale

Tableau I-3 Autres interventions : Détails des coûts

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL	SOURCE
Pompe à insuline					
Coût moyen de la pompe	6 300 $	s.o.	s.o.	6 300 $	Gouvernement du Québec, 2011[2]
Fournitures	4 000 $	4 000 $	4 000 $	12 000 $	
Suivis ambulatoires	331 $	331 $	331 $	993 $	RAMQ. 3 visites annuelles (endocrinologue)
Total	**10 631 $**	**4 331 $**	**4 331 $**	**19 293 $**	
Transplantation du pancréas					
Chirurgien principal	3 074 $	s.o.	s.o.	3 074 $	RAMQ : 05416 transplantation pancréatique avec anastomose vasculaire et digestive
Chirurgien collaborateur	1 260 $	s.o.	s.o.	1 260 $	05299 chirurgien collaborateur
Complications opératoires	7 848 $	s.o.	s.o.	7848 $	[Xie *et al.*, 2014]
Honoraire médecin (suivi intra-hospitalisation)	2 804 $	s.o.	s.o.	2 804 $	RAMQ : Honoraire global incluant les actes diagnostiques et thérapeutiques y afférents: 09381 1er au 15e jour inclus (honoraire global): Pour 21 jours d'hospitalisation
Thérapie immunosuppressive (suivi intra-hospitalisation)	530 $	s.o.	s.o.	530 $	Thérapie immunosuppressive pour transplantation, traitement complet pré et postopératoire; 09491 pancréatique
Hospitalisation + médicaments d'induction	21 013 $	s.o.	s.o.	21 013 $	[Xie *et al.*, 2014]
Post transplantation : suivis ambulatoires + laboratoire + immunosuppresseurs	15 258 $	12 311 $	11 591 $	39 160 $	Même que TIL seule
Complications liées aux immunosuppresseurs	1 496 $	s.o.	s.o.	1 496 $	Même que TIL seule
Total	**53 283 $**	**12 311 $**	**11 591 $**	**77 185 $**	

RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; TIL : transplantation d'îlots de Langerhans.

[2] Gouvernement du Québec. Programme d'accès aux pompes à insuline. 2011. Disponible à : http://sante.gouv.qc.ca/programmes-et-mesures-daide/programme-d-acces-aux-pompes-a-insuline/ (consulté le 11 janvier)

Tableau I-4 Paramètres cliniques

PARAMÈTRES	VALEUR	SOURCE
Proportion de femmes	48,4%	Statistique Canada[3].
Proportion de femmes 50 ans et plus	82,5%	
Proportion de femmes 18-49 ans	15,3%	
Proportion de patients: infusion supplémentaire		
1 infusion	31,2%	[CITR, 2016]
2 infusions	48,7%	[CITR, 2016]
3 infusions	17,5%	[CITR, 2016]
4-6 infusions	2,6 %	[CITR, 2016]
Nombre moyen d'infusions par patient	1,92	[CITR, 2016], Estimé à partir des données (2009-2013)
Besoin quotidien en insuline	50,0 %	[CITR, 2016]
Risque de complications opératoires		
Hémorragies intrapéritonéales	15,9%	Éstimée à partir des études incluses dans la revue. Voir le rapport de cet avis, section 3.5.
Thromboses veine porte	6,8%	Éstimée à partir des études incluses dans la revue. Voir le rapport de cet avis, section 3.5.
Mortalité	0,0%	[Xie *et al.*, 2014]
Durée d'hospitalisation	5	CUSM

CITR : Collaborative Islet Transplant Registry

[3] Statistique Canada. Tableau 105-0508 - Caractéristiques de la santé des canadiens, estimations annuelles, selon le groupe d'âge et le sexe, Canada (sauf les territoires) et provinces, occasionnel (nombre sauf indication contraire). Diabète

ANNEXE J

Programmes cliniques de TIL à travers le monde

Tableau J-1 Programmes cliniques de TIL à travers le monde

PAYS (POPULATION EN 2016)	MODÈLE D'ORGANISATION	TAUX DE SUCCÈS DES ISOLEMENTS*	COUVERTURE
Canada[4,5] **(36 M d'hab.)**	Isolement des îlots et transplantation centralisés (4 centres)	34%* sur un total de 335 isolements (de 2005 à 2010, Alberta)	▪ Couverture complète en Alberta (2001), en Colombie-Britannique (2003) et en Ontario (2015). ▪ Ententes interprovinciales pour les résidents des autres provinces. Les frais de déplacement ne sont pas couverts. ▪ Au Québec, la TIL est remboursée par la RAMQ au cas par cas, excepté les coûts d'isolement des îlots (couverts par une fondation).
États-Unis[6,7] (consortium du NIH) **(323 M d'hab.)**	Isolement des îlots (10 centres) et transplantation décentralisés (12 centres)	27%* sur un total de 1 235 isolements (de 2007 à 2013)	▪ Depuis avril 2004, couverture complète pour les patients participant aux études cliniques des National Institutes of Health (NIH). ▪ Attente d'homologation de la TIL par la FDA en tant que procédure médicale reconnue.
France/Suisse[8] (réseau GRAGIL) **(75 M d'hab.)**	Isolement des îlots centralisé (3 centres†). Transplantation des îlots décentralisée (9 centres)	43 % sur un total de 535 isolements (de 2011 à 2015)	▪ Prélèvement de l'organe et transplantation couverts. ▪ L'isolement des îlots n'est pas couvert (fonds de recherche ou fondations). ▪ Couverture complète dans le cadre d'un ECR seulement (TRIMECO) [Lablanche *et al.*, 2018]. ▪ Étude économique en cours (STABILOT, début : 2015). ▪ Évaluation pour couverture universelle en cours. ▪ La Suisse rembourse la TIL après greffe de rein. ▪ En 2013, 130 patients ont reçu 850 TIL.
Scandinavie (groupe Nordic[9]) **(21 M d'hab.)**	Un seul centre	—	▪ Prélèvement de l'organe et transplantation couverts. ▪ L'isolement des îlots n'est pas couvert (fonds de recherche ou de fondation). ▪ Financement des infrastructures pour l'isolement des îlots par le gouvernement. ▪ 25 à 40 transplantations par année.

[4] Pancreas Islet Transplantationfor Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: OHTAC Recommendation. September2015; pp. 1–5 . Disponible à : http://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/evidence/reports/recommendation-pancreas-islet-transplantation-1509-en.pdf. Consulté le 28 février 2018.

[5] Landsbergh DN et Shapiro J, 2010 » BC Medical Journal, 52 : 189-196. Disponible à : http://www.bcmj.org/article/kidney-pancreas-and-pancreatic-islet-transplantation. Consulté le 28 février 2018.

[6] National Coverage Determination (NCD) for Islet Cell Transplantation in the Context of a Clinical Trial (260.3.1). Disponible à : www.cms.gov. Consulté le 11 janvier 2018.

[7] Ricordi C, 2014. Disponible à : http://c.ymcdn.com/sites/www.celltherapysociety.org/resource/resmgr/2014_AnnualMtgPresentations/OA5_C.Ricordi.pdf. Consulté le 5 février 2018.

[8] Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France, 2015. Disponible à : https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/organes/07-pancreas/synthese.htm. Consulté le 11 janvier 2018 et [Lablanche *et al.*, 2015]

[9] Nordic Network For Islet Transplantation: http://nordicislets.medscinet.com/en.aspx

Belgique[10] **(11 M d'hab.)**	Un seul centre	—	▪ Le gouvernement couvre la moitié des coûts, le patient doit prendre en charge l'autre moitié.
Italie[10] **(61 M d'hab.)**	Un seul centre	—	▪ Seul le coût du prélèvement de l'organe est couvert par le gouvernement.
Royaume-Uni[11,12] **(66 M d'hab.)**	Isolement des îlots centralisé (3 centres) Transplantation décentralisée (7 centres)	—	▪ Depuis avril 2014, la procédure est entièrement couverte par le National Health Service (NHS). ▪ 183 TIL réalisées entre 2008 et 2016 (moyenne de 23 interventions par année). ▪ 28 patients sur la liste d'attente en 2016.
Australie[13,14] **(24 M d'hab.)**	Isolement des îlots (2 centres) et transplantation (3 centres) centralisés	—	▪ Depuis 2014, la procédure est entièrement couverte via le Funded Centre Program du gouvernement australien. ▪ de 2002 à 2016, 53 personnes ont reçu 92 TIL.

* Isolements ayant effectivement mené à une transplantation d'îlots.

† Centres pour lesquels les isolements d'îlots ont mené à une transplantation d'îlots.

GRAGIL : groupe Rhin-Rhône-Alpes-Genève pour la transplantation des îlots de Langerhans. M d'hab. : millions d'habitants.

NIH : National Institutes of Health.

[10] [HealthConsult Pty Ltd, 2011]

[11] Annual report on pancreas and islet transplantation, 2005/2016. Disponible à : https://nhsbtdbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/1316/organ_specific_report_pancreas_2016.pdf. Consulté le 11 janvier 2018.

[12] NHS Standard contract for islet transplantation service (adult). 2013. Disponible à : https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2016/01/a03-islet-trans-serv-ad.pdf. Consulté le 11 janvier 2018.

[13] New Nationnally Funded Centre for islet transplantion. Disponible à : https://www.svi.edu.au/news/new_nationally_funded_centre_for_islet_transplantation. Consulté le 11 janvier 2018.

[14] ANZIPTR report 2017 Disponible à : http://anziptr.org/wp-content/uploads/2017/08/ANZIPTR-Annual-Report-2017.pdf. Consulté le 19 janvier 2018.

ANNEXE K
Qualité de la preuve

Le processus d'évaluation de la qualité de la preuve scientifique est inspiré des travaux du *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Le système GRADE est fondé sur les résultats et part du type d'études pour déterminer la qualité des données scientifiques. Les études cliniques randomisées fournissent des données scientifiques de qualité élevée tandis que les études observationnelles sont de faible qualité. Le niveau de confiance envers l'estimation de l'effet est binaire, soit fort ou faible.

Tableau K-1 Définition de la qualité de la preuve

Qualité de la preuve	Degré de confiance
Élevée	Nous sommes très confiants que l'effet réel est proche de l'estimation de l'effet.
Modérée	Nous sommes modérément confiants en l'estimation de l'effet : l'effet réel est probablement proche de l'estimation, mais il y a une possibilité qu'il soit considérablement différent.
Faible	Notre confiance en l'estimation est limitée : l'effet réel peut être considérablement différent de l'estimation.
Très faible	Nous avons très peu confiance en l'estimation de l'effet : l'effet réel est probablement considérablement différent de l'estimation.

Adapté de [Balshem *et al.*, 2011]

Tableau K-2 Appréciation de la preuve pour chacun des résultats d'intérêt

Nombre d'études	Risque de biais	Hétérogénéité des résultats	Résultats indirects	Imprécision des résultats	Biais de publication	Facteurs augmentant le niveau de preuve	Qualité de la preuve
Contrôle glycémique (patients non urémiques)							
Insulino-indépendance 10 études obs. + 2 comp. IHE 2013 (10 études obs. + 1 comp.) CITR 2016 (n = 819 patients)	Limites importantes* (-1)	Grande† (-1)	Pas de limite importante	Oui‡ (-1)	Probable #	Importance de l'effet (+2)‖	⊕⊕⊕ Modérée
HbA1c 11 études obs. + 3 comp. IHE 2013 (7 études obs. + 2 comp.) CITR 2016 (n = 819 patients)	Limites importantes* (-2)	Modérée (-0,5)	Limites importantes§ (-1)	Oui‡ (-1)	Probable #	Importance de l'effet (+1)‖	⊕⊕ Faible
Dose d'insuline 8 études obs. IHE 2013 (6 études obs. + 2 comp.)	Limites importantes* (-2)	Faible	Limites importantes§ (-1)	Oui‡ (-1)	Probable #	Importance de l'effet (+1)‖	⊕⊕ Faible
Peptide C 6 études obs. + 2 comp. IHE 2013 (7 études obs. + 2 comp.) CITR 2016 (n = 819 patients)	Limites importantes* (-1)	Faible	Limites importantes§ (-1)	Oui‡ (-1)	Probable #	Importance de l'effet (+1)‖	⊕⊕⊕ Modérée
Hypoglycémies sévères 6 études obs. IHE 2013 (5 études obs.) CITR 2016 (n = 819 patients)	Limites importantes* (-2)	Faible	Pas de limite importante	Oui‡ (-1)	Probable #	Importance de l'effet (+2)‖	⊕⊕⊕ Modérée
Contrôle glycémique (patients urémiques ou population mixte)							
Insulino-indépendance 10 études obs. + 2 comp. IHE 2013 (2 études obs. + 5 comp.) CITR 2016 (n = 192 patients)	Limites importantes* (-1)	Grande† (-1)	Pas de limite importante	Oui‡ (-1)	Probable #	Importance de l'effet (+2)‖	⊕⊕⊕ Modérée
HbA1c 11 études obs. + 2 comp. IHE 2013 (4 études obs. + 6 comp.) CITR 2016 (n = 192 patients)	Limites importantes* (-2)	Modérée (-0,5)	Limites importantes§ (-1)	Oui‡ (-1)	Probable #	Importance de l'effet (+1)‖	⊕⊕ Faible
Dose d'insuline 9 études obs. + 2 comp. IHE 2013 (2 études obs. + 5 comp.)	Limites importantes* (-1)	Faible	Limites importantes§ (-1)	Oui‡ (-1)	Probable #	Importance de l'effet (+1)‖	⊕⊕⊕ Modérée
Peptide C 11 études obs. IHE 2013 (4 études obs. + 6 comp.) CITR 2016 (n = 192 patients)	Limites importantes* (-1)	Faible	Limites importantes§ (-1)	Oui‡ (-1)	Probable #	Importance de l'effet (+1)‖	⊕⊕⊕ Modérée
Hypoglycémies sévères 9 études obs. + 2 comp. IHE 2013 (3 études comp.) CITR 2016 (n = 192 patients)	Limites importantes* (-1)	Faible	Pas de limite importante	Oui‡ (-1)	Probable #	Importance de l'effet (+2)‖	⊕⊕⊕ Modérée
Complications secondaires du DT1 (patients non urémiques)							
Maladie cardiovasculaire 1 étude obs. + 1 comp IHE 2013 (1 étude comp.)	Limites importantes* (-1)	Grande† (-1)	Limites importantes§ (-1)	Oui‡ (-1)	Non détecté ++	Aucun	⊕ Très faible

Tableau K-2 Appréciation de la preuve pour chacun des résultats d'intérêt

Nombre d'études	Risque de biais	Hétérogénéité des résultats	Résultats indirects	Imprécision des résultats	Biais de publication	Facteurs augmentant le niveau de preuve	Qualité de la preuve
Rétinopathie							
1 étude comp IHE 2013 (2 études obs. + 1 comp.)	Limites importantes* (-2)	Faible	Limites importantes§ (-1)	Oui‡ (-1)	Non détecté ++	Aucun	⊕ Très faible
Néphropathie							
1 étude obs. + 2 comp IHE 2013 (1 étude comp.)	Limites importantes* (-2)	Faible	Limites importantes§ (-1)	Oui‡ (-1)	Non détecté++	Aucun	⊕ Très faible
Neuropathie							
2 études comp IHE 2013 (2 études obs. + 1 comp.)	Limites importantes* (-1)	Grande† (-1)	Limites importantes§ (-1)	Oui‡ (-1)	Non détecté++	Aucun	⊕ Très faible
Complications secondaires du DT1 (patients urémiques et population mixte)							
Maladie cardiovasculaire							
2 études obs. + 2 comp. IHE 2013 (1 étude obs. + 3 comp.)	Limites importantes* (-1)	Grande† (-1)	Limites importantes§ (-1)	Oui‡ (-1)	Non détecté++	Aucun	⊕ Très faible
Néphropathie							
1 étude comp. IHE 2013 (aucune étude primaire)	Limites importantes* (-2)	Faible	Limites importantes§ (-1)	Oui‡ (-1)	Non détecté ++	Aucun	⊕ Très faible
Innocuité de l'intervention (patients non urémiques)							
6 études obs. + 2 comp. IHE 2013 (11 études obs.) CITR 2014 (n = 686 patients)	Limites importantes* (-1)	Faible	Limites importantes§ (-1)	Oui‡ (-1)	Non détecté ++	Aucun	⊕⊕ Faible
Innocuité de l'intervention (patients urémiques et population mixte)							
6 études obs. + 2 comp. IHE 2013 (4 études obs + 3 comp.) CITR 2014 (n = 178 patients)	Limites importantes* (-1)	Faible	Limites importantes§ (-1)	Oui‡ (-1)	Non détecté ++	Aucun	⊕⊕ Faible
Innocuité de l'immunosuppression (patients non urémiques)							
10 études obs. + 2 comp. IHE 2013 (14 études obs. + 1 comp.) CITR 2014 (n = 686 patients)	Limites importantes* (-1)	Faible	Limites importantes§ (-1)	Oui‡ (-1)	Non détecté ++	Aucun	⊕⊕ Faible
Innocuité de l'immunosuppression (patients urémiques et population mixte)							
4 études obs. + 2 comp. IHE 2013 (3 études obs. + 2 comp.) CITR 2014 (n = 178 patients)	Limites importantes* (-1)	Faible	Limites importantes§ (-1)	Oui‡ (-1)	Non détecté ++	Aucun	⊕⊕ Faible
Qualité de vie							
1 étude qualit. + 1 cohorte + 1 série temp. interrompue + 1 mixte IHE 2013 (4 séries de cas + 1 revue systématique)	Limites importantes* (-2)	Faible	Pas de limite importante	Oui‡ (-1)	Non détecté ++	Aucun	⊕⊕ Faible

*Qualité faible des études (devis). Les études non comparatives introduisent des biais (biais d'attrition, faible échantillon, non ajustement pour les facteurs de confusion, diversité des traitements immuno-suppresseurs). Durée du suivi inférieure à 5 ans ; temps de mesure parfois non précisé ; valeurs pré-TIL non rapportées dans de nombreuses études. Études observationnelles en majorité.

†Les résultats varient d'une étude à l'autre. Les cibles d'HbA1c peuvent être plus élevées chez les patients urémiques (≤ 8, 0 %) que chez les patients non urémiques.

‡Taille des populations à l'étude faible (< 75 participants). Recours à un traitement adjuvant, dans certaines études, qui allonge la durée de l'insulino-indépendance.

§Mesure indirecte du contrôle glycémique (HbA1c), de la fonction du greffon (peptide C, dose d'insuline) et des complications. Comparaisons indirectes des indicateurs cliniques d'intérêt.

‖L'impact de la TIL sur la glycémie des patients est considérable même si l'insulino-indépendance est transitoire (2 à 3 ans).

++Il n'y a pas de revues systématiques dans lesquelles des biais de publication auraient pu être détectés.

Plusieurs essais cliniques répertoriés sur le site ClinicalTrials.gov n'ont pas fait l'objet d'une publication. Tous les centres experts en TIL ne rapportent pas leurs données au CITR.

comp. : comparative; DT1 : diabète de type 1; HbA1c : hémoglobine glyquée; IHE : Institute of Health Economics; obs. : observationnelle; qual : qualitative; s.o. : sans objet; temp : temporelle.

RÉFÉRENCES

Badet L, Benhamou PY, Wojtusciszyn A, Baertschiger R, Milliat-Guittard L, Kessler L, et al. Expectations and strategies regarding islet transplantation: metabolic data from the GRAGIL 2 trial. Transplantation 2007;84(1):89-96.

Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011;64(4):401-6.

Bellin MD, Barton FB, Heitman A, Harmon JV, Kandaswamy R, Balamurugan AN, et al. Potent induction immunotherapy promotes long-term insulin independence after islet transplantation in type 1 diabetes. American journal of transplantation 2012;12(6):1576-83.

Benhamou PY, Oberholzer J, Toso C, Kessler L, Penfornis A, Bayle F, et al. 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 Rhjne Alpes Geneve pour la transplantation d'Ilots de Langerhans. Diabetologia 2001;44(7):859-64.

Bertuzzi F, Grohovaz F, Maffi P, Caumo A, Aldrighetti L, Nano R, et al. Successful [correction of Succesful] transplantation of human islets in recipients bearing a kidney graft. Diabetologia 2002;45(1):77-84.

Brooks AM, Oram R, Home P, Steen N, Shaw JAM. Demonstration of an intrinsic relationship between endogenous C-peptide concentration and determinants of glycemic control in type 1 diabetes following islet transplantation. Diabetes care 2015;38(1):105-12.

Brooks AM, Walker N, Aldibbiat A, Hughes S, Jones G, de Havilland J, et al. Attainment of metabolic goals in the integrated UK islet transplant program with locally isolated and transported preparations. American journal of transplantation 2013;13(12):3236-43.

Caiazzo R, Vantyghem M-C, Raverdi V, Bonner C, Gmyr V, Defrance F, et al. Impact of Procedure-Related Complications on Long-term Islet Transplantation Outcome. Transplantation 2015;99(5):979-84.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Islet cell transplantation in patients with unstable diabetes: a review of clinical- and cost-effectiveness and guidelines (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2014;(4)

Collaborative Islet Transplant Registry (CITR). CITR Ninth Annual Report [internet]. Rockville (MD) : The Registry; 2016. Disponible à : https://citregistry.org/system/files/9AR_Report.pdf.

D'Addio F, Maffi P, Vezzulli P, Vergani A, Mello A, Bassi R, et al. Islet transplantation stabilizes hemostatic abnormalities and cerebral metabolism in individuals with type 1 diabetes. Diabetes care 2014;37(1):267-76.

Danielson KK, Hatipoglu B, Kinzer K, Kaplan B, Martellotto J, Qi M, et al. Reduction in carotid intima-media thickness after pancreatic islet transplantation in patients with type 1 diabetes. Diabetes care 2013;36(2):450-6.

Del Olmo Garcia MI, Lauriola V, Aracena AG, Messinger S, Corrales A, Ricordi C, Alejandro R. Alterations of the female reproductive system in islet recipient receiving immunosuppression. Cell transplantation 2011;20(10):1649-51.

Delaune V, Toso C, Benhamou P-Y, Wojtusciszyn A, Kessler L, Slits F, et al. Alloimmune Monitoring After Islet Transplantation: A Prospective Multicenter Assessment of 25 Recipients. Cell transplantation 2016;25(12):2259-68.

Delmonte V, Peixoto EML, Poggioli R, Enfield G, Luzi L, Ricordi C, Alejandro R. Ten years' evaluation of diet, anthropometry, and physical exercise adherence after islet allotransplantation. Transplantation proceedings 2013;45(5):2025-8.

Drummond M, Sculpher M, G T. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 3 éd éd. New York : Oxford University Press; 2005.

Fiorina P, Folli F, Bertuzzi F, Maffi P, Finzi G, Venturini M, et al. Long-term beneficial effect of islet transplantation on diabetic macro-/microangiopathy in type 1 diabetic kidney-transplanted patients. Diabetes care 2003a;26(4):1129-36.

Fiorina P, Folli F, Zerbini G, Maffi P, Gremizzi C, Di Carlo V, et al. Islet transplantation is associated with improvement of renal function among uremic patients with type I diabetes mellitus and kidney transplants. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2003b;14(8):2150-8.

Fiorina P, Gremizzi C, Maffi P, Caldara R, Tavano D, Monti L, et al. Islet transplantation is associated with an improvement of cardiovascular function in type 1 diabetic kidney transplant patients. Diabetes care 2005a;28(6):1358-65.

Fiorina P, Venturini M, Folli F, Losio C, Maffi P, Placidi C, 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 2005b;28(6):1303-10.

Foster ED, Bridges ND, Feurer ID, Eggerman TL, Hunsicker LG, Alejandro R. Improved Health-Related Quality of Life in a Phase 3 Islet Transplantation Trial in Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia. Diabetes Care 2018;

Frank A, Deng S, Huang X, Velidedeoglu E, Bae Y-S, Liu C, et al. Transplantation for type I diabetes: comparison of vascularized whole-organ pancreas with isolated pancreatic islets. Annals of surgery 2004;240(4):631-3.

Froud T, Ricordi C, Baidal DA, Hafiz MM, Ponte G, Cure P, et al. Islet transplantation in type 1 diabetes mellitus using cultured islets and steroid-free immunosuppression: Miami experience. American journal of transplantation 2005;5(8):2037-46.

Gala-Lopez BL, Senior PA, Koh A, Kashkoush SM, Kawahara T, Kin T, et al. Late cytomegalovirus transmission and impact of T-depletion in clinical islet transplantation. American journal of transplantation 2011;11(12):2708-14.

Gangemi A, Salehi P, Hatipoglu B, Martellotto J, Barbaro B, Kuechle JB, et al. Islet transplantation for brittle type 1 diabetes: the UIC protocol. American journal of transplantation 2008;8(6):1250-61.

Gerber PA, Hochuli M, Benediktsdottir BD, Zuellig RA, Tschopp O, Glenck M, et al. Islet transplantation as safe and efficacious method to restore glycemic control and to avoid severe hypoglycemia after donor organ failure in pancreas transplantation. Clinical transplantation 2018;32(1)

Gerber PA, Locher R, Zuellig RA, Tschopp O, Ajdler-Schaeffler E, Kron P, et al. Glycemia, Hypoglycemia, and Costs of Simultaneous Islet-Kidney or Islet After Kidney Transplantation Versus Intensive Insulin Therapy and Waiting List for Islet Transplantation. Transplantation 2015;99(10):2174-80.

Gerber PA, Pavlicek V, Demartines N, Zuellig R, Pfammatter T, Wuthrich R, et al. Simultaneous islet-kidney vs pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes mellitus: a 5 year single centre follow-up. Diabetologia 2008;51(1):110-9.

Gillard P, Rustandi M, Efendi A, Lee DH, Ling Z, Hilbrands R, et al. Early alteration of kidney function in nonuremic type 1 diabetic islet transplant recipients under tacrolimus-mycophenolate therapy. Transplantation 2014;98(4):451-7.

Girman P et Saudek F. The IKEM pancreas and islet transplant program as part of healthcare for type 1 diabetes patients: retrospective analysis of outcome from 1983 to 2010. The review of diabetic studies : RDS 2011;8(1):35-43.

Hae Lee D, Keymeulen B, Hilbrands R, Ling Z, Van de Velde U, Jacobs-Tulleneers-Thevissen D, et al. Age and early graft function relate with risk-benefit ratio of allogenic islet transplantation under Anti-thymocyte globulin - Mycophenolate mofetil - Tacrolimus immune suppression. Transplantation 2016;(wej, 0132144)

Haggstrom E, Rehnman M, Gunningberg L. Quality of life and social life situation in islet transplanted patients: time for a change in outcome measures? International journal of organ transplantation medicine 2011;2(3):117-25.

Health Quality Ontario (HQO). Pancreas islet transplantation for patients with type 1 diabetes mellitus: OHTAC recommendation Health Technology Assessment Database. Toronto : 2015. Disponible à : http://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/evidence/reports/eba-pancreas-islet-transplantation-1509-en.pdf.

HealthConsult Pty Ltd. Health technology assessment of proposal to establish the islet transplantation proceure as a nationally funded centre. New South Wales : HealthConsult Pty Ltd.; 2011.

Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, Eggerman TL, Alejandro R, Bellin MD, et al. Phase 3 Trial of Transplantation of Human Islets in Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia. Diabetes care 2016;39(7):1230-40.

Hirsch D, Odorico J, Radke N, Hanson M, Danobeitia JS, Hullett D, et al. Correction of insulin sensitivity and glucose disposal after pancreatic islet transplantation: preliminary results. Diabetes, obesity & metabolism 2010;12(11):994-1003.

Holmes-Walker DJ, Gunton JE, Payk M, Donath S, Hawthorne WJ, Loudovaris T, et al. Islet transplantation provides superior glycemic control with less hypoglycemia compared to continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or multiple daily insulin injections (MDI). Transplantation 2017;(wej, 0132144)

Hubert T, Strecker G, Gmyr V, Arnalsteen L, Garrigue D, Ezzouaoui R, et al. Acute insulin response to arginine in deceased donors predicts the outcome of human islet isolation. Am J Transplant 2008;8(4):872-6.

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health 2013;16(2):231-50.

Institute of Health Economics (IHE). Islet transplantation for the treatment of type 1 diabetes Health Technology Assessment Database. Edmonton : 2013. Disponible à : http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=clhta&AN=HTA-32015001032.

Kawahara T, Kin T, Kashkoush S, Gala-Lopez B, Bigam DL, Kneteman NM, et al. Portal vein thrombosis is a potentially preventable complication in clinical islet transplantation. American journal of transplantation 2011;11(12):2700-7.

Keymeulen B, Gillard P, Mathieu C, Movahedi B, Maleux G, Delvaux G, et al. Correlation between beta cell mass and glycemic control in type 1 diabetic recipients of islet cell graft. PNAS 2006;103(46):17444-9.

Koh A, Senior P, Salam A, Kin T, Imes S, Dinyari P, et al. Insulin-heparin infusions peritransplant substantially improve single-donor clinical islet transplant success. Transplantation 2010;89(4):465-71.

Lablanche S, Borot S, Wojtusciszyn A, Bayle F, Tetaz R, Badet L, et al. Five-Year Metabolic, Functional, and Safety Results of Patients With Type 1 Diabetes Transplanted With Allogenic Islets Within the Swiss-French GRAGIL Network. Diabetes care 2015;38(9):1714-22.

Lablanche S, Vantyghem M-C, Kessler L, Wojtusciszyn A, Borot S, Thivolet C, et al. Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycaemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation (TRIMECO): a multicentre, randomised controlled trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology 2018;

Lehmann R, Graziano J, Brockmann J, Pfammatter T, Kron P, de Rougemont O, et al. Glycemic Control in Simultaneous Islet-Kidney Versus Pancreas-Kidney Transplantation in Type 1 Diabetes: A Prospective 13-Year Follow-up. Diabetes care 2015;38(5):752-9.

Ludwig B, Reichel A, Kruppa A, Ludwig S, Steffen A, Weitz J, Bornstein SR. Islet transplantation at the Dresden diabetes center: five years' experience. Hormone and metabolic research 2015;47(1):4-8.

Maffi P, Berney T, Nano R, Niclauss N, Bosco D, Melzi R, et al. Calcineurin inhibitor-free immunosuppressive regimen in type 1 diabetes patients receiving islet transplantation: single-group phase 1/2 trial. Transplantation 2014;98(12):1301-9.

Maffi P, Bertuzzi F, De Taddeo F, Magistretti P, Nano R, Fiorina P, 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(5):1150-5.

Maffi P, Scavini M, Socci C, Piemonti L, Caldara R, Gremizzi C, et al. Risks and benefits of transplantation in the cure of type 1 diabetes: whole pancreas versus islet transplantation. A single center study. The review of diabetic studies : RDS 2011;8(1):44-50.

Matsumoto S, Yamada Y, Okitsu T, Iwanaga Y, Noguchi H, Nagata H, et al. Simple evaluation of engraftment by secretory unit of islet transplant objects for living donor and cadaveric donor fresh or cultured islet transplantation. Transplantation proceedings 2005;37(8):3435-7.

Mittal S, Johnson P, Friend P. Pancreas transplantation: solid organ and islet. Cold Spring Harbor perspectives in medicine 2014;4(4):a015610.

Moassesfar S, Masharani U, Frassetto LA, Szot GL, Tavakol M, Stock PG, Posselt AM. A Comparative Analysis of the Safety, Efficacy, and Cost of Islet Versus Pancreas Transplantation in Nonuremic Patients With Type 1 Diabetes. American journal of transplantation 2016;16(2):518-26.

Niclauss N, Bosco D, Morel P, Demuylder-Mischler S, Brault C, Milliat-Guittard L, et al. Influence of donor age on islet isolation and transplantation outcome. Transplantation 2011;91(3):360-6.

Nijhoff MF, Engelse MA, Dubbeld J, Braat AE, Ringers J, Roelen DL, et al. Glycemic Stability Through Islet-After-Kidney Transplantation Using an Alemtuzumab-Based Induction Regimen and Long-Term Triple-Maintenance Immunosuppression. American journal of transplantation 2016;16(1):246-53.

O'Connell PJ, Holmes-Walker DJ, Goodman D, Hawthorne WJ, Loudovaris T, Gunton JE, et al. Multicenter Australian trial of islet transplantation: improving accessibility and outcomes. American journal of transplantation 2013;13(7):1850-8.

Piper M, Seidenfeld J, Aronson N. Islet transplantation in patients with type 1 diabetes mellitus Health Technology Assessment Database. Rockville,MD : Blue Cross and Blue Shield Association; 2004. Disponible à : http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=clhta&AN=HTA-32004000727.

Qi M, Kinzer K, Danielson KK, Martellotto J, Barbaro B, Wang Y, et al. Five-year follow-up of patients with type 1 diabetes transplanted with allogeneic islets: the UIC experience. Acta diabetologica 2014;51(5):833-43.

Radosevich DM, Jevne R, Bellin M, Kandaswamy R, Sutherland DER, Hering BJ. Comprehensive health assessment and five-yr follow-up of allogeneic islet transplant recipients. Clinical transplantation 2013;27(6):E715-24.

Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. Diabetes 2005;54(7):2060-9.

Shapiro AM, Pokrywczynska M, Ricordi C. Clinical pancreatic islet transplantation. Nat Rev Endocrinol 2017;13(5):268-77.

Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, Auchincloss H, Lindblad R, Robertson RP, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. N Engl J Med 2006;355(13):1318-30.

Speight J, Woodcock AJ, Reaney MD, Amiel SA, Johnson P, Parrott N, et al. Well, I Wouldn't be Any Worse Off, Would I, Than I am Now? A Qualitative Study of Decision-Making, Hopes, and Realities of Adults With Type 1 Diabetes Undergoing Islet Cell Transplantation. Transplantation direct 2016;2(5):e72.

Takita M, Matsumoto S, Noguchi H, Shimoda M, Ikemoto T, Chujo D, et al. Adverse events in clinical islet transplantation: one institutional experience. Cell transplantation 2012;21(2-3):547-51.

Takita M, Matsumoto S, Shimoda M, Chujo D, Itoh T, Iwahashi S, et al. Association between the secretory unit of islet transplant objects index and satisfaction with insulin therapy among insulin-dependent islet recipients. Transplantation proceedings 2011;43(9):3250-5.

Thompson DM, Meloche M, Ao Z, Paty B, Keown P, Shapiro RJ, et al. Reduced progression of diabetic microvascular complications with islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. Transplantation 2011;91(3):373-8.

Tiwari JL, Schneider B, Barton F, Anderson SA. Islet cell transplantation in type 1 diabetes: an analysis of efficacy outcomes and considerations for trial designs. American journal of transplantation 2012;12(7):1898-907.

Turgeon NA, Avila JG, Cano JA, Hutchinson JJ, Badell IR, Page AJ, et al. Experience with a novel efalizumab-based immunosuppressive regimen to facilitate single donor islet cell transplantation. American journal of transplantation 2010;10(9):2082-91.

Vantyghem M-C, Kerr-Conte J, Arnalsteen L, Sergent G, Defrance F, Gmyr V, et al. Primary graft function, metabolic control, and graft survival after islet transplantation. Diabetes care 2009a;32(8):1473-8.

Vantyghem M-C, Marcelli-Tourvieille S, Fermon C, Duhamel A, Raverdy V, Arnalsteen L, et al. Intraperitoneal insulin infusion versus islet transplantation: comparative study in patients with type 1 diabetes. Transplantation 2009b;87(1):66-71.

Vantyghem M-C, Raverdy V, Balavoine A-S, Defrance F, Caiazzo R, Arnalsteen L, et al. Continuous glucose monitoring after islet transplantation in type 1 diabetes: an excellent graft function (beta-score greater than 7) Is required to abrogate hyperglycemia, whereas a minimal function is necessary to suppress severe hypoglycemia (beta-score greater than 3). The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2012;97(11):E2078-83.

Venturini M, Fiorina P, Maffi P, Losio C, Vergani A, Secchi A, Del Maschio A. Early increase of retinal arterial and venous blood flow velocities at color Doppler imaging in brittle type 1 diabetes after islet transplant alone. Transplantation 2006;81(9):1274-7.

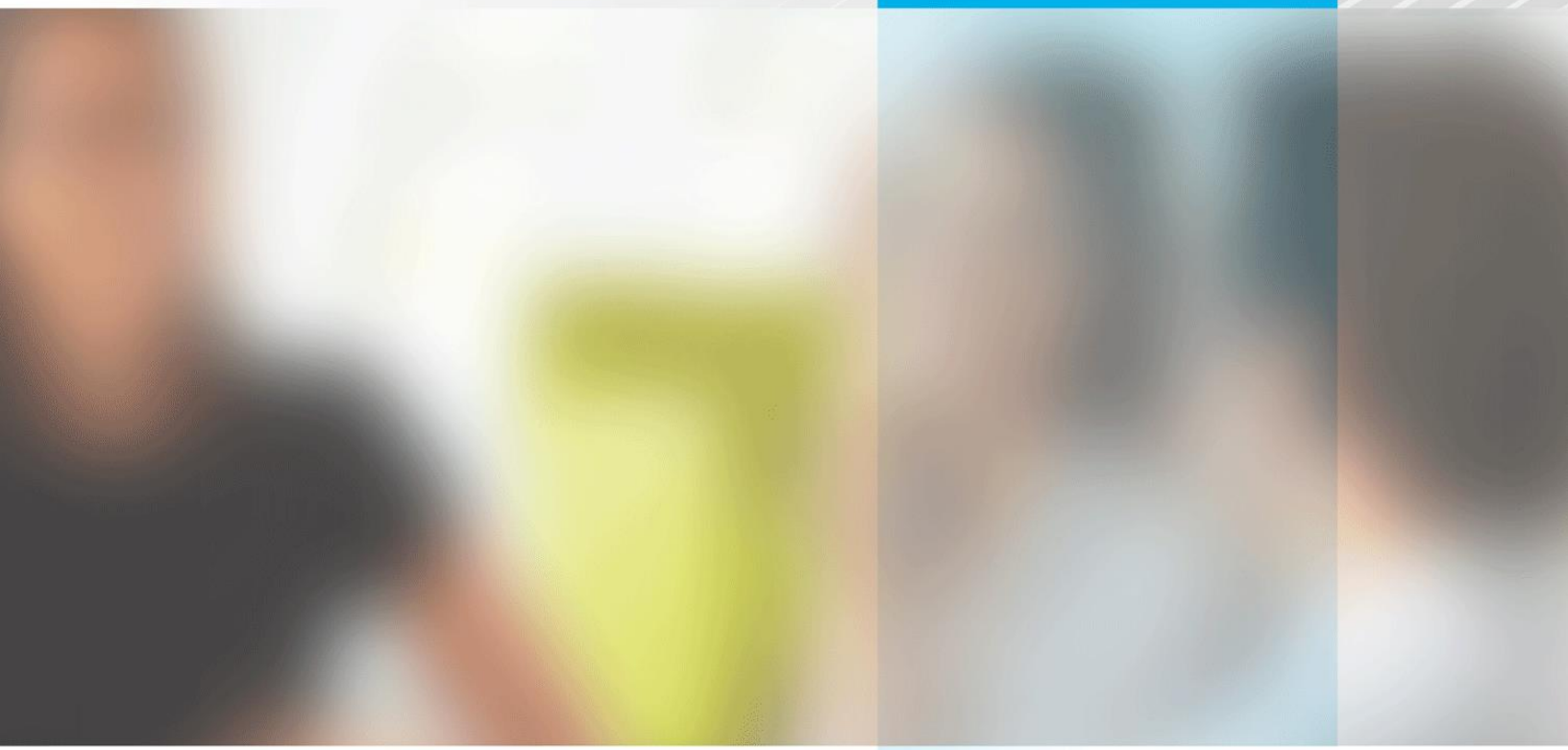
Venturini M, Maffi P, Querques G, Agostini G, Piemonti L, Sironi S, et al. Hepatic steatosis after islet transplantation: Can ultrasound predict the clinical outcome? A longitudinal study in 108 patients. Pharmacological research 2015;98(phc, 8907422):52-9.

Wallner K, Shapiro AMJ, Senior PA, McCabe C. Cost effectiveness and value of information analyses of islet cell transplantation in the management of 'unstable' type 1 diabetes mellitus. BMC endocrine disorders 2016;16(101088676):17.

Warnock GL, Thompson DM, Meloche RM, Shapiro RJ, Ao Z, Keown P, et al. A multi-year analysis of islet transplantation compared with intensive medical therapy on progression of complications in type 1 diabetes. Transplantation 2008;86(12):1762-6.

Xie X, Rich B, Dendukuri N. Islet transplantation in patients with Type 1 Diabetes Mellitus Health Technology Assessment Database. Montreal : McGill University Health Centre, Technology Assessment Unit; 2014. Disponible à : http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=clhta&AN=HTA-32014001252.

Zoso A, Serafini P, Lanzoni G, Peixoto E, Messinger S, Mantero A, et al. G-CSF and Exenatide Might Be Associated with Increased Long-Term Survival of Allogeneic Pancreatic Islet Grafts. PloS one 2016;11(6):e0157245.



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec