


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

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction des services de santé et de l'évaluation
des technologies



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

Rédigé par

Nina N. Mombo
Julie Nieminen
Caroline Collette
Simon Bélanger
Ange Christelle Iliza

Avec la collaboration de

Alicia Framarin
Guylaine Rouleau
Geneviève Plamondon
Isabelle Ganache
Ariane Quintal

Coordination scientifique

Yannick Auclair

Sous la direction de

Michèle de Guise



Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteurs principaux

Nina N. Mombo, Ph. D.
Julie Nieminen, Ph. D.
Caroline Collette, Ph. D.
Simon Bélanger, M. Sc., M.B.A.
Ange Christelle Iliza, M. Sc.

Repérage d'information scientifique

Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*
Mathieu Plamondon, M.S.I.
Lysane St-Amour, M.B.S.I.
Julien Chevrier, M.S.I.
Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Collaborateurs internes

Alicia Framarin, M. Sc.
Guylaine Rouleau, B. Pharm., M.B.A.
Geneviève Plamondon, M. Sc.
Isabelle Ganache, Ph. D.
Ariane Quintal, B. Sc.

Coordonnateur scientifique

Yannick Auclair, Ph. D.

Directrice

Michèle de Guise, M.D., FRCPC, M.M.

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M. A.

Avec la collaboration de
Madeleine Fex, révision linguistique
Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2018
Bibliothèque et Archives Canada, 2018
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-82282-0 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2018

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Transplantation des îlots de Langerhans chez les personnes atteintes de diabète de type 1 instable. Rapport rédigé par Nina N. Mombo, Julie Nieminen, Caroline Collette, Simon Bélanger et Ange C. Iliza. Québec, Qc : INESSS; 2018. 74 p.

L'INESSS remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration de ce document.

Comité consultatif

Les membres du comité consultatif ayant collaboré à l'élaboration du présent avis sont :

M. Christian Coursol, pharmacien, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

D^{re} Marie-Chantale Fortin, néphrologue, éthicienne spécialisée en transplantation, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

D^r Vincent Poitout, directeur, Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CR-CHUM)

D^r S. John Weisnagel, endocrinologue, CHU de Québec – Université Laval

D^r Jean-François Yale, endocrinologue, CUSM

Lecteurs externes

Les lecteurs externes de cet avis sont :

D^r Frédéric Bernier, président de l'Association des médecins endocrinologues du Québec, endocrinologue, CIUSSS de l'Estrie – CHUS, directeur du programme de résidence en endocrinologie et métabolisme, Université de Sherbrooke

D^r Jacques Le Lorier, pharmaco-économiste, pharmaco-épidémiologiste, CR-CHUM, chef de l'Unité de recherche en pharmaco-économie et pharmaco-épidémiologie de l'Université de Montréal

Patients, usagers

Provenance des participants aux entrevues :

Patient 1, Montérégie

Patient 2, Laval

Patient 3, Lanaudière

Patient 4, Abitibi-Témiscamingue

Patient 5, Chaudière-Appalaches

Patient 6, Abitibi-Témiscamingue

Patient 7, Outaouais

Patient 8, Montréal

Patient 9, Montérégie

Patient 10, Canton-de-l'Est

Patient 11, Abitibi-Témiscamingue

Patient 12, Montréal

Patient 13, Chaudière-Appalaches

Patient 14, Montréal

Patient 15, Laval

Patient 16, Montréal

Comité d'excellence clinique

Présidence

M. Daniel La Roche, directeur de l'évaluation, de la qualité, de l'éthique, de la planification et des affaires juridiques, CHU de Québec – Université Laval

Membres

M^{me} Danielle Boucher, infirmière praticienne spécialisée en néphrologie, CHU de Québec – Université Laval

M. Serge Dumont, professeur titulaire, École de service social, Université Laval, directeur scientifique de l'Institut universitaire de première ligne en santé et services sociaux du CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^r Vincent Fradet, urologue oncologue, CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé, Département de chirurgie, Université Laval

D^{re} Mariel Gonzalez, médecin de famille, GMF Jolibour, médecine préventive, Centre EPIC, Institut de cardiologie de Montréal (ICM)

D^r Philippe Juvet, intensiviste pédiatre, CHU Sainte-Justine, professeur titulaire, Faculté de médecine, Université de Montréal

D^r Luigi Lepanto, radiologue, CHUM, adjoint au directeur, responsable de l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, CHUM, professeur titulaire de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

M^{me} Aude Motulsky, pharmacienne, professeure adjointe, CR-CHUM, professeure-chercheuse, École de santé publique de l'Université de Montréal

M^{me} Charo Rodriguez, professeure titulaire, Département de médecine de famille, Université McGill

D^r Jean-Claude Tardif, interniste et cardiologue, directeur, CR-ICM, professeur titulaire, Faculté de médecine, Université de Montréal

M. Pierre-Yves Therriault, ergothérapeute, professeur et directeur, Département d'ergothérapie, Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR)

M^{me} Nathalie Thiffault, conseillère-cadre en soins infirmiers aux continuums de soins critiques, cardiologie et neurologie, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

D^{re} Chantal Vallée, interniste, CISSS de la Montérégie-Centre, professeure agrégée, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

M. Bryn Williams-Jones, directeur, programmes de bioéthique, professeur titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

M. Thomas Poder, professeur associé, Département d'économique et Département de médecine de famille et de médecine d'urgence, Université de Sherbrooke

Membres citoyens

M. Guy Poulin

M^{me} Linda Xiang Wang

Autres contributions

L'INESSS tient aussi à remercier les personnes suivantes, qui ont contribué à l'élaboration de cet avis en fournissant soutien, information et conseils clés :

D^r Steven Paraskevas, professeur agrégé de chirurgie, directeur du programme de transplantation d'îlots pancréatiques et du pancréas, Laboratoire de transplantation d'îlots, CUSM

M. Marco Gasparrini, gestionnaire du programme de transplantation d'îlots, Laboratoire de transplantation d'îlots, CUSM

M. Louis Beaulieu, directeur général, Transplant Québec

D^r Prosanto Chaudhury, directeur médical, Transplant Québec

M^{me} Marie-Josée Simard, directrice des services cliniques, Transplant Québec

Déclaration d'intérêts

Les auteurs de l'avis déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts; aucun financement externe n'a été obtenu pour sa réalisation. Les membres du comité consultatif ainsi que les lecteurs externes qui ont déclaré des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

Comité consultatif (en ordre alphabétique)

M. Christian Coursol : pharmacien au CUSM, où sont transplantés des îlots pancréatiques; intérêts personnels ou activités professionnelles pour avoir participé à l'élaboration du protocole d'immunosuppression du programme de transplantation d'îlots de Langerhans (TIL) au CUSM; participation à des réunions sur la transplantation et les immunosuppresseurs organisées et financées par Astellas.

D^r Jean-François Yale : médecin endocrinologue au CUSM, où sont transplantés des îlots pancréatiques; intérêts personnels, un rôle professionnel ou des activités professionnelles pour avoir participé à l'évaluation de l'admissibilité de patients à recevoir la TIL.

Lecteurs externes (en ordre alphabétique)

D^r Frédéric Bernier : président de l'Association des médecins endocrinologues du Québec; intérêts personnels, un rôle professionnel ou des activités professionnelles pour avoir participé à des études sur l'utilisation de la dapagliflozine ou de différentes molécules pour traiter le diabète ou d'autres maladies (au CHUS ou au CIUSSS de l'Estrie – CHUS); présentation à une conférence organisée par NovoNordisk; participation à un comité consultatif pour NovoNordisk; professeur à l'Université de Sherbrooke, où il peut avoir à se prononcer sur l'utilisation de différents agents anti-hyperglycémiant; financement à titre de conférencier ou d'investigateur.

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document; les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY	V
SIGLES ET ABRÉVIATIONS	IX
GLOSSAIRE	XII
INTRODUCTION	1
Mandat	1
1 PORTRAIT DU DT1 ET DESCRIPTION DE LA TIL	2
1.1 Portrait du DT1	2
1.2 Description de la TIL	3
1.3 Offre de services destinée aux patients atteints de DT1 au Québec.....	5
1.4 Indications cliniques de la TP et la TIL	7
2 MÉTHODES.....	10
2.1 Questions clés d'évaluation.....	10
2.2 Sélection des études, extraction des données et évaluation de la qualité.....	10
2.3 Analyse des coûts de la TIL	11
2.4 Informations obtenues auprès des parties prenantes	11
2.5 Appréciation de la preuve.....	11
2.6 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts	12
2.7 Validation par les pairs	12
3 RÉSULTATS D'EFFICACITÉ ET D'INNOCUITÉ	13
3.1 Résultats de la recherche documentaire	13
3.2 Revue systématique de l'IHE (études de 2000 à 2010)	13
3.3 Efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique.....	15
3.4 Effets de la TIL sur les complications du DT1	22
3.5 Innocuité de la TIL.....	24
3.6 Innocuité liée à l'immunosuppression	29
3.7 Études cliniques	34
4 PERSPECTIVE DES PATIENTS.....	36
4.1 Résultats de la recherche documentaire	36
4.2 Revue systématique de l'IHE.....	36
4.3 Prise de décision et expérience de soins.....	36
4.4 Qualité de vie et satisfaction à l'égard de la TIL	37
4.5 Expérience des patients du Québec	40
5 RÉSULTATS D'EFFICIENCE.....	44

5.1	Résultats de la recherche documentaire	44
5.2	Revue de littérature	44
6	ANALYSE DES COÛTS DE LA TIL.....	47
7	DONNÉES CONTEXTUELLES ET EXPÉRIENTIELLES.....	51
8	CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES	54
8.1	Prise de décision libre et éclairée	54
8.2	Sélection des patients	54
8.3	Allocation des îlots de Langerhans	55
8.4	Coût d'opportunité de la TIL	55
	DISCUSSION.....	56
	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	58

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Indications cliniques de la TIL.....	7
Tableau 2	Résultats d'efficacité et d'innocuité du rapport de l'IHE.....	13
Tableau 3	Efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique – comparaison avant et après l'intervention (patients non urémiques)	15
Tableau 4	Efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique – comparaison avant et après l'intervention (patients urémiques et population mixte).....	16
Tableau 5	Efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique comparativement à l'ITI ou à la TP	20
Tableau 6	Caractéristiques des patients et statistiques globales du CITR.....	21
Tableau 7	Effets de la TIL sur les complications du DT1 – comparaison avant et après.....	22
Tableau 8	Effets de la TIL sur les complications du DT1 comparativement à ceux de l'ITI ou de la TP	23
Tableau 9	Effets indésirables liés à la TIL chez des patients atteints de DT1 – comparaison avec un groupe témoin	24
Tableau 10	Effets indésirables liés à la TIL chez des patients non urémiques atteints de DT1 – séries de cas.....	27
Tableau 11	Effets indésirables liés à la TIL dans une population mixte de patients atteints de DT1 – séries de cas.....	28
Tableau 12	Effets indésirables liés à l'immunosuppression chez des patients atteints de DT1 – comparaison avec la TP.....	29
Tableau 13	Effets indésirables liés à l'immunosuppression chez des patients atteints de DT1	31
Tableau 14	Résultats des études économiques retenues	44
Tableau 15	Coût moyen annuel de la TILs par patient non urémique.....	48
Tableau 16	Coût moyen annuel de la TILaR par patient urémique.....	49
Tableau 17	Estimation des coûts de la TILs chez des patients non urémiques	49
Tableau 18	Estimation des coûts de la TILaR chez des patients urémiques	49
Tableau 19	Analyse SWOT : programme clinique de TIL au Québec.....	53
Tableau 20	Critères de décision concernant la pertinence de mettre en place un programme clinique de TIL au Québec.....	58

FIGURE

Figure 1	Transplantation d'îlots de Langerhans.....	3
----------	--	---

RÉSUMÉ

Contexte

La transplantation de pancréas (TP) et la transplantation allogénique d'îlots de Langerhans (TIL) sont les deux options thérapeutiques permettant de remplacer les cellules bêta pancréatiques de patients atteints de diabète de type 1 (DT1) instable. L'instabilité se traduit par un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) supérieur à la cible visée ou par des hypoglycémies sévères et récurrentes, malgré un traitement insulinique optimal. Elle entraîne des complications à long terme, dont une insuffisance rénale (patients urémiques) pouvant mener à une greffe rénale.

La TIL consiste à isoler les cellules bêta à partir de 1 à 3 pancréas, à les purifier selon un processus complexe et à les injecter au patient par cathétérisme percutané de la veine porte, après une anesthésie locale. En moyenne, 2 TIL sont requises pour atteindre l'insulino-indépendance. Un traitement immunosuppresseur à vie est nécessaire.

Cette intervention est offerte aux États-Unis, en Australie, en Europe et en Asie, à titre expérimental ou non. Au Canada, elle est réalisée à Edmonton et à Vancouver dans le cadre de programmes cliniques et à Montréal (Centre universitaire de santé McGill (CUSM)), à titre expérimental. S'étant doté d'installations et d'une expertise en TIL, le CUSM vise à être désigné comme centre à vocation suprarégionale spécialisé dans ce domaine. Dans le présent avis, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) évalue la pertinence d'introduire la TIL parmi la gamme des traitements offerts aux patients atteints de DT1.

Méthodes

Une revue systématique de la littérature a été réalisée afin de documenter l'efficacité, l'innocuité et l'efficience de la TIL. De plus, une analyse de la perspective des patients, qu'ils aient reçu ou non une TIL, a été effectuée à partir d'une revue exhaustive de la littérature et d'entrevues avec des patients. Les considérations éthiques ont également été analysées au moyen d'une revue narrative. Les coûts liés à la TIL sont également présentés ainsi que des données contextuelles issues de la littérature grise et de la consultation de professionnels du milieu.

Résultats

EFFICACITÉ

- La TIL permet d'améliorer le contrôle glycémique en ce qui a trait au taux d'HbA1c et à la résolution des hypoglycémies sévères chez les patients urémiques ou non (niveau de preuve faible à modéré).
- La proportion de greffons totalement ou partiellement fonctionnels est très hétérogène. Les meilleurs résultats observés à 5 ans varient de 70 % à 80 % (analyse *per protocole*).
- Comparativement à la TP, la TIL permet d'obtenir un taux et une durée d'insulino-indépendance moindres.
- Les patients, urémiques ou non, nécessitant un traitement insulinique à la suite de la TIL maintiennent néanmoins un contrôle glycémique optimal, soit un taux d'HbA1c $\leq 7\%$ et bénéficient d'une protection contre les hypoglycémies sévères.

- Peu d'études évaluent l'efficacité de la TIL à prévenir, à moyen ou à long terme, les complications liées au DT1 (maladies cardiovasculaires, néphropathie, rétinopathie et neuropathie) et les données disponibles sont peu concluantes (niveau de preuve très faible).

INNOCUITÉ

- Les données issues d'études de comparaison indirecte indiquent un risque plus faible de complications liées à la TIL comparativement à la TP (niveau de preuve faible).
- Certaines complications sont résolues par des interventions chirurgicales ou médicales (laparotomies, transfusions). D'autres événements indésirables se résorbent spontanément (élévation transitoire des enzymes hépatiques, hémorragies mineures).
- La fréquence des effets indésirables liés à l'immunosuppression est variable. Les effets indésirables graves (néphrotoxicité, cancer) peuvent mener à l'arrêt de l'immunosuppression et, ultimement, à la perte du greffon.

PERSPECTIVE DES PATIENTS

Données de la littérature

- Le besoin d'informations pour prendre une décision éclairée varie selon les patients. Ces derniers espèrent devenir insulino-indépendants grâce à la TIL, ne serait-ce que pour une courte durée, et ils souhaitent améliorer leur bien-être et leur niveau d'énergie.
- Les patients rapportent une amélioration de leur qualité de vie à la suite de la TIL (niveau de preuve faible). En effet, ils ont tendance à avoir un plus grand bien-être, une plus grande capacité fonctionnelle et moins de symptômes dépressifs à court terme. Leur vie sociale tend à s'améliorer pour un certain temps et ils sont généralement satisfaits de l'intervention.

Données expérientielles

- Les patients consultés indiquent que leur niveau de satisfaction à l'égard de leur traitement est variable, qu'il s'agisse de l'insulinothérapie par injections multiples ou par pompe à insuline ou de la TIL.
- Certains patients portent des espoirs peu réalistes sur la TIL; notamment, ils pensent pouvoir guérir du diabète.
- Les principaux facteurs qui influencent leur décision sont le stade de la maladie, le rapport entre les risques et les bénéfices cliniques ainsi que le soutien de la famille et des proches.
- La plupart des patients disent préférer la TIL à la TP car elle leur semble moins risquée.

DONNÉES ÉCONOMIQUES

Données de la littérature

- Les analyses économiques indiquent que la TIL n'est pas une option coût-efficace comparativement à l'insulinothérapie intensive, et ce, en raison des coûts élevés liés à l'isolement des îlots.
- La TIL serait toutefois acceptable lorsqu'elle est comparée à la TP.

- Le rapport entre les coûts et l'efficacité de la TIL en regard de ceux des traitements usuels reste incertain, vu le faible niveau de preuve.

Données contextuelles

- Une analyse de coûts projetée sur 3 ans, selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), indique que le coût moyen par patient varie de 99 000 \$ à 132 000 \$ lorsque 10 patients reçoivent en moyenne 2 TIL.
- Le coût moyen d'une TIL augmente d'environ 25 % si seulement 5 patients sont traités par année.

CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

- Avant d'être admissibles à la TIL, les patients atteints de DT1 devraient avoir épuisé toutes les autres options thérapeutiques disponibles, y compris la pompe à insuline et la surveillance continue de la glycémie.
- Au Québec, ces modalités de traitement ne sont pas accessibles à tous les patients, ce qui pose un problème, tant sur le plan éthique que sur le plan clinique.

RECOMMANDATIONS

Recommandation 1

L'INESSS recommande d'accorder la couverture publique de la TIL aux patients atteints de DT1 qui, **malgré une prise en charge optimale**, se retrouvent dans une situation **d'impasse thérapeutique**. Il s'agit de patients qui présentent une importante labilité glycémique qui n'est pas due à une cause comportementale, mais qui est associée à des épisodes récurrents d'hypoglycémie sévère – nécessitant l'intervention d'un tiers ou une hospitalisation –, non ressentis ou ne pouvant être évités malgré une insulinothérapie intensive adéquate.

Recommandation 2

L'INESSS recommande qu'une évaluation de la pertinence de rembourser un système de surveillance continue de la glycémie et la pompe à insuline soit réalisée en considérant les patients qui satisfont aux critères d'admissibilité à la TIL ou à la TP.

Recommandation 3

L'INESSS recommande la mise en place d'un comité multidisciplinaire provincial dont le mandat serait notamment de veiller à la sélection des patients en fonction de critères établis et d'assurer un suivi de la performance du programme.

Recommandation 4

L'INESSS recommande que les critères d'admissibilité à la TIL soient périodiquement révisés à la lumière des nouvelles données probantes disponibles. La pertinence de recourir à la TIL devra notamment être réévaluée en fonction des nouveaux traitements disponibles.

Recommandation 5

L'INESSS recommande que l'offre de service en TIL soit soumise à une évaluation en contexte réel de soins. Un rapport d'évaluation devrait être remis chaque année au Conseil de médecins, dentistes et pharmaciens de l'établissement ainsi qu'au MSSS. Les indicateurs cliniques suivants devraient y être documentés :

- ✓ taux de survie du greffon;
- ✓ nombre de TIL par patient;
- ✓ HbA1c pré- et post-TIL;
- ✓ taux d'hypoglycémies sévères pré- et post-TIL;
- ✓ taux d'insulino-indépendance;
- ✓ innocuité de l'immunosuppression (taux d'infection, débit de filtration glomérulaire);
- ✓ coût par patient.

Recommandation 6

L'INESSS recommande l'élaboration d'un outil d'aide à la décision partagée destiné aux patients admissibles à la TIL pour qu'ils puissent prendre une décision éclairée.

L'outil doit permettre au patient :

- ✓ de connaître les différentes options qui peuvent lui être offertes, y compris celle de ne rien faire;
- ✓ d'être informé des bénéfices, des incertitudes et des risques associés à chacune des options.

Recommandation 7

L'INESSS recommande que soient entreprises des démarches en vue d'une concertation pancanadienne sur l'offre de service en TIL et que les rôles et complémentarités des différents centres de référence en TIL au Canada soient définis.

SUMMARY

Islet transplantation in patients with unstable type I diabetes

Background

Pancreatic transplantation (PT) and allogeneic islet transplantation (IT) are the two treatment options for replacing pancreatic beta cells in patients with unstable type I diabetes (T1D). The instability results in a glycated hemoglobin (HbA_{1c}) concentration higher than the target value or in severe, recurrent hypoglycemic episodes, despite optimal insulin therapy. It causes long-term complications, such as renal failure (uremic patients), which may require a kidney transplant.

IT consists in isolating beta cells from 1 to 3 pancreases, purifying them using a complex process, and infusing them into the patient by percutaneous catheterization of the portal vein after local anaesthesia. On average, 2 ITs are required to achieve insulin independence. Lifetime immunosuppressive therapy is necessary.

This procedure is available in the United States, Australia, Europe and Asia on an experimental and nonexperimental basis. In Canada, it is performed in Edmonton and Vancouver in clinical programs and in Montréal (McGill University Health Centre [MUHC]) on an experimental basis. Given that the MUHC has acquired IT facilities and expertise, it is seeking designation as a supraregional centre specializing in this area. In this report, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) assesses the relevance of including IT in the range of treatments available to T1D patients.

Methods

A systematic literature review was conducted to document the efficacy, safety and cost-effectiveness of IT. In addition, an examination of the patients' perspective, whether or not they had undergone IT, was performed based on an exhaustive literature review and interviews with patients. The ethical considerations were examined by means of a narrative review. The costs associated with IT are presented, as are contextual data from the grey literature and consultations with healthcare professionals.

Results

EFFICACY

- IT improves glycemic control in terms of the HbA_{1c} concentration and the resolution of severe hypoglycemic episodes in both uremic and nonuremic patients (low to moderate level of evidence).
- The proportion of completely or partially functional grafts is very mixed. The best 5-year outcomes vary from 70 to 80% (*per-protocol* analysis).
- IT results in a lower rate and duration of insulin independence than PT.
- Both uremic and nonuremic patients who require insulin therapy after IT nonetheless maintain optimal glycemic control, that is, an HbA_{1c} concentration $\leq 7\%$, and are protected against severe hypoglycemic episodes.
- Few studies have evaluated the efficacy of IT in preventing, in the medium or long term, the complications associated with T1D (cardiovascular disease, nephropathy, retinopathy and neuropathy), and the available data are inconclusive (very low level of evidence).

SAFETY

- The data from indirect comparison studies indicate that IT is associated with a lower risk of complications than PT (low level of evidence).
- Certain complications are resolved surgically or medically (laparotomies, transfusions). Other adverse events resolve spontaneously (transient elevation of liver enzyme levels, minor bleeding).
- The frequency of adverse events related to immunosuppression varies. The serious adverse events (nephrotoxicity, cancer) can lead to discontinuation of the immunosuppression and, ultimately, to the loss of the graft.

PATIENT PERSPECTIVE

Literature data

- The need for information to make an informed decision varies according to the patient. Patients hope to become insulin-independent with IT, even if it is only for a brief period of time, and they want to improve their well-being and energy level.
- Patients report an improvement in their quality of life after IT (low level of evidence). Indeed, they tend to have greater well-being, a greater functional capacity and fewer short-term depressive symptoms. Their social life tends to improve for a certain amount of time, and they are generally satisfied with the procedure.

Experiential data

- The patients consulted indicated that their level of satisfaction with their treatment varies, whether it was multiple-injection insulin therapy, insulin pump therapy or IT.
- Some patients entertain unrealistic hopes about IT. Specifically, they believe that it can cure their diabetes.
- The main factors that influence their decision are the stage of the disease, the risk/clinical benefit ratio, and the support from their family and friends.
- Most patients say that they prefer IT to PT because they find it less risky.

ECONOMIC DATA

Literature data

- The economic analyses indicate that IT is not a cost-effective option compared to intensive insulin therapy because of the high cost of islet isolation.
- When compared to PT, IT would, however, be acceptable.
- The cost-effectiveness of IT compared to that of the usual treatments is uncertain, given the low level of evidence.

Contextual data

- A cost analysis conducted over a 3-year time horizon from the perspective of the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) indicates that the average cost of IT per patient varies from \$99,000 to \$132,000 when 10 patients undergo an average of 2 ILTs.
- The average cost of IT increases by approximately 25% if only 5 patients are treated per year.

ETHICAL CONSIDERATIONS

- To be eligible for IT, patients with T1D should first have to exhaust all the other available treatment options, including the insulin pump and continuous blood glucose monitoring.
- In Québec, these treatment modalities are not accessible to all patients, which poses a problem, both from an ethical and clinical standpoint.

RECOMMENDATIONS

Recommendation 1

INESSS recommends granting public coverage of IT to patients with T1D who, **despite optimal management**, have reached a **therapeutic dead end**. These are patients with severe glycemic lability that is not due to a behavioural cause, but that is associated with severe, recurrent hypoglycemic episodes - that require a third person's intervention or hospitalization - that are not perceived and that cannot be prevented despite appropriate intensive insulin therapy.

Recommendation 2

INESSS recommends that the relevance of covering a continuous blood glucose monitoring system and the insulin pump be assessed for patients who meet the eligibility criteria for IT or PT.

Recommendation 3

INESSS recommends that a provincial multidisciplinary committee be formed that would be charged mainly with ensuring patient selection according to established criteria and ensuring that the program's performance is monitored.

Recommendation 4

INESSS recommends that the IT eligibility criteria be reviewed periodically in light of the new available evidence. The relevance of using IT should be reassessed in light of the new available treatments.

Recommendation 5

INESSS recommends that the offer of IT be evaluated in a real-world healthcare setting. An evaluation report should be submitted each year to the institution's Council of Physicians, Dentists and Pharmacists and to the MSSS. The following clinical indicators should be documented in that report:

- ✓ graft survival rate;
- ✓ number of IT per patient;
- ✓ pre- and post-IT HbA_{1c} concentration;
- ✓ pre- and post-IT severe hypoglycemic episode rate;
- ✓ insulin independence rate;
- ✓ safety of immunosuppression (infection rate, glomerular filtration rate);
- ✓ cost per patient.

Recommendation 6

INESSS recommends that a shared-decision support tool be developed for IT-eligible patients so that they can make an informed decision.

The tool should indicate:

- ✓ the different options that might be proposed to the patient, including that of not doing anything;
- ✓ the benefits, uncertainties and risks associated with each option.

Recommendation 7

INESSS recommends that steps be taken toward a pan-Canadian consultation regarding the offer of IT and that the roles and complementarities of the different IT referral centres in Canada be defined.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACD	Association canadienne du diabète (devenue Diabète Canada)
ACE	analyse coût-efficacité
ADA	American Diabetes Association
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AHS	Alberta Health Services
ALG	<i>anti-lymphocyte globulin</i>
ALT	antilymphocytes T
Anti-CD25	anticorps dirigé contre la chaîne alpha du récepteur interleukine 2 (ou CD 25)
ATG	<i>anti-thymocyte globulin</i>
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
AVG	années de vie gagnées
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
c.	comparé à
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEC	comité d'excellence clinique
CHEERS	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
CIT	Clinical Islet Transplantation Consortium
CIT-07	protocole 07 du CIT
CITR	<i>Collaborative Islet Transplant Registry</i>
CMV	cytomégalovirus
CRSH	Conseil de recherches en sciences humaines du Canada
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
DDS	<i>Diabetes Distress Scale</i>
DT1	diabète de type 1
DT2	diabète de type 2
ECR	essai clinique randomisé (ou à répartition aléatoire)
EIMC	épaisseur de l'intima media des artères communes
EQ-5D	EuroQol-5D

É.-U.	États-Unis
FID	Fédération internationale du diabète
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HbA1c	hémoglobine glyquée
HFS	<i>Hypoglycemia Fear Survey</i>
HQO	Health Quality Ontario
HYPO	<i>Ryan hypoglycemia severity score</i>
IAK	<i>islet-after-kidney transplantation</i>
ICIS	Institut canadien d'information sur la santé
IHE	Institute of Health Economics
IL	indice de labilité glycémique
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
ITA	<i>islet transplantation alone</i>
ITI	insulinothérapie intensive
mTOR	<i>mammalian target of rapamycin</i>
MSSS	ministère de la Santé et des Services sociaux
NIDDK	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
PAK	<i>pancreas after kidney transplantation</i>
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
POMS	<i>Profile of Mood State</i>
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 (en anglais : <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>)
SF-36	<i>Short form-36</i>
SF-36v2	<i>Short form-36 version 2</i>
SIK	<i>simultaneous islet-kidney transplantation</i>
s. o.	sans objet
SPK	<i>simultaneous pancreas-kidney transplantation</i>
Swe-HFS	version suédoise de l' <i>Hypoglycemia Fear Survey</i>
SWOT	<i>strengths, weaknesses, opportunities, threats</i>

TIL	transplantation d'îlots de Langerhans
TILaC	TIL après une greffe cardiaque
TILaR	TIL après une greffe rénale
TILmo	TIL après une greffe de moelle osseuse
TILsR	TIL simultanément à une greffe rénale
TILs	TIL seule
TNF α	<i>tumor necrosis factor</i> alpha
TP	transplantation du pancréas
TPaR	TP après une greffe rénale
TPs	TP seule
TPsR	TP simultanément à une greffe rénale

GLOSSAIRE

Allogreffe

Transfert de cellules, d'un tissu ou d'un organe d'un individu à un autre individu de la même espèce, mais génétiquement différent¹.

Analyse coût-efficacité

Analyse économique qui permet de comparer des interventions présentant *a priori* des niveaux d'efficacité différents et dont les conséquences sont de même nature, c'est-à-dire qui peuvent être exprimées en une seule et même unité physique (années de vie gagnées, nombre de cas évités, etc.) [Crochard-Lacour et LeLorier, 2000].

Analyse coût-utilité

Analyse économique qui permet de comparer des interventions avec des effets de natures différentes en tenant compte de la qualité de vie et en utilisant une seule mesure : l'utilité [Crochard-Lacour et LeLorier, 2000].

Années de vie gagnées (AVG)

Mesure qui exprime le nombre additionnel d'années de vie d'une personne en conséquence d'un traitement reçu².

Année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ ou QALY)

Mesure unique et complète de la qualité de vie prenant en compte à la fois l'effet quantitatif (durée de vie) et l'effet qualitatif (qualité de vie)³.

Effet Stroop

En psychologie, il s'agit de l'interférence que produit une information non pertinente au cours de l'exécution d'une tâche cognitive. La difficulté à ignorer cette information se traduit par un plus long temps de réaction et un plus grand pourcentage d'erreurs. Plusieurs variantes du test de Stroop sont utilisées en neuropsychologie [MacLeod, 1991, traduction libre].

¹ Office québécois de la langue française (OQLF). Le grand dictionnaire terminologique. Allogreffe [site Web]. Disponible à : http://www.granddictionnaire.com/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=8374769 (consulté le 28 février 2018).

² Académie européenne des patients. Années de vie gagnées [site Web]. Disponible à : <https://www.eupati.eu/fr/glossary/annees-de-vie-gagnees/> (consulté le 8 mars 2018).

³ Académie européenne des patients. Année de vie ajustée en fonction de la qualité [site Web]. Disponible à : <https://www.eupati.eu/fr/glossary/annee-de-vie-ajustee-en-fonction-de-la-qualite/> (consulté le 8 mars 2018).

Étude de cohorte

Étude d'observation dans laquelle les paramètres d'un groupe de sujets exposés à un facteur donné sont comparés à ceux d'un groupe semblable de sujets qui ne sont pas exposés à ce facteur⁴.

Étude de série de cas

Étude de type descriptif sans groupe témoin portant sur une intervention, ou l'exposition à un facteur donné, et son résultat chez une série de sujets⁴.

Étude d'observation ou observationnelle

Étude dans laquelle les investigateurs n'interviennent pas et ne font qu'observer les sujets exposés à un facteur donné (et parfois ceux qui ne le sont pas, à des fins de comparaison) et interpréter les résultats⁴.

Étude de suivi

Étude de vérification des résultats d'une intervention à une ou à plusieurs périodes fixes après la fin de l'intervention ou après la principale période de recherche⁴.

Étude transversale

Étude d'observation dans laquelle les chercheurs sélectionnent un groupe de sujets dans une population donnée et mesurent la présence ou l'absence simultanée du facteur de risque et du résultat étudiés⁴.

Hypoglycémie

Glycémie faible (limite supérieure de 4,0 mmol/l chez les patients insulinotraités) avec apparition de symptômes tels que des tremblements, des palpitations, des étourdissements, une transpiration accrue [AETMIS, 2004].

Hypoglycémie sévère

Hypoglycémie qui peut entraîner de la confusion, un coma ou des convulsions. La personne a besoin d'aide et risque de perdre conscience. La glycémie est habituellement inférieure à 2,8 mmol/L. Les hypoglycémies sévères surviennent souvent pendant le sommeil ou lorsque le patient ne perçoit pas de symptômes neurovégétatifs et ne peut par conséquent prendre les mesures nécessaires pour corriger sa glycémie [AETMIS, 2004].

Instabilité glycémique

Désigne une variabilité de la glycémie sur 24 heures telle qu'observée par l'auto-surveillance par ponction capillaire ou par la mesure du glucose en continu. S'exprime également par une variabilité de la glycémie à jeun d'un jour à l'autre, des excursions post-prandiales excessives ou des épisodes répétés d'hypoglycémie [Riveline et Hanaire, 2017].

⁴ Gouvernement du Canada. Termium Plus [site Web]. Disponible à : <http://www.btb.termiumplus.gc.ca/tpv2alpha/alpha-fra.html?lang=fra> (consulté le 28 février 2018).

Insuffisance rénale terminale

Syndrome défini par la baisse du débit de filtration glomérulaire du rein, comportant également des anomalies hydro-électriques et endocriniennes. C'est l'étape ultime de la néphropathie diabétique. Les patients sont traités par dialyse jusqu'à ce qu'ils puissent bénéficier d'une greffe rénale [AETMIS, 2004].

Insulino-indépendant

Dont le traitement ne nécessite pas le recours à l'insuline⁵.

Insulinothérapie traditionnelle

Deux injections quotidiennes d'un mélange d'insulines lente et rapide⁶.

Insulinothérapie intensive

Traitement visant à normaliser la glycémie par des multi-injections quotidiennes d'insuline, une prise de glycémie fréquente, un contrôle des glucides et une communication étroite avec l'équipe soignante. Les cibles glycémiques sont moins élevées qu'avec l'insulinothérapie dite traditionnelle et plus près des valeurs physiologiques normales [Nathan *et al.*, 1993, traduction libre].

Patient urémique

Patient présentant l'ensemble des manifestations liées à l'insuffisance rénale sévère⁷.

Ratio coût-efficacité incrémental (RCEI)

Indice d'efficacité incrémental traduisant la différence de coût entre un nouveau traitement et le traitement de référence devant être investie pour obtenir une unité d'efficacité supplémentaire [Crochard-Lacour et LeLorier, 2000].

Xénogreffe

Transfert de cellules, d'un tissu ou d'un organe entre deux individus qui appartiennent à des espèces différentes⁸.

⁵ Office québécois de la langue française (OQLF). Le grand dictionnaire terminologique. Non insulino-dépendant [site Web]. Disponible à :

http://www.granddictionnaire.com/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=8976047 (consulté le 28 février 2018).

⁶ Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la transparence. TOUJEO 300 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli [site Web]. Disponible à : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14452_TOUJEO_PIC_INS_Avis2_CT14452.pdf (consulté le 17 août 2018).

⁷ Office québécois de la langue française (OQLF). Le grand dictionnaire terminologique. Urémie [site Web]. Disponible à : http://www.granddictionnaire.com/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=8395875 (consulté le 28 février 2018).

⁸ Portail Québec. Thésaurus de l'activité gouvernementale. Fiche du terme : Xénogreffe [site Web]. Disponible à : <http://www.thesaurus.gouv.qc.ca/tag/terme.do?id=13356> (consulté le 28 février 2018).

INTRODUCTION

Contexte de la demande

D'importantes avancées ont été réalisées dans la prise en charge du diabète de type 1 (DT1) depuis l'avènement de l'insulinothérapie. La greffe de pancréas et d'îlots de Langerhans sont les deux options thérapeutiques disponibles pour remplacer les cellules bêta productrices d'insuline détruites par un processus d'auto-immun [Ludwig *et al.*, 2010]. La transplantation allogénique d'îlots de Langerhans (TIL) est offerte dans certains pays, dont le Canada, les États-Unis, l'Australie, la France et le Royaume-Uni. De 1999 à 2013, plus de 1 000 patients à travers le monde ont reçu une TIL, seule ou après une greffe rénale [CITR, 2016].

Le Canada a contribué significativement au succès de cette thérapie depuis plusieurs années. L'introduction d'un protocole d'immunosuppression sans corticostéroïdes en 2000 (protocole d'Edmonton) a été déterminante dans l'amélioration du taux de survie à long terme du greffon et dans le maintien de l'insulino-indépendance [Pepper *et al.*, 2013; Shapiro, 2012]. La TIL est réalisée dans trois centres de santé universitaires canadiens, soit à Edmonton (University of Alberta Hospital) [AHS, 2013], à Vancouver (Vancouver General Hospital) [BC Transplant, 2017] et à Montréal (Laboratoire de transplantation d'îlots humains du Centre universitaire de santé McGill [CUSM]). La TIL n'est pas encore offerte en Ontario et, jusqu'en 2013, les Ontariens bénéficiaient d'une entente de service avec l'Alberta qui n'est plus en vigueur [HQO, 2015]. La préparation et la réalisation de la TIL nécessitent des installations et une expertise de pointe que possède également l'équipe du programme de TIL du CUSM. Depuis mai 2015, 4 patients ont reçu la TIL à titre expérimental⁹. Le CUSM vise à intégrer cette pratique dans les services cliniques offerts aux diabétiques de type 1 et à être désigné comme centre à vocation suprarégionale spécialisé dans ce domaine.

Mandat

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) se questionne actuellement sur la pertinence d'introduire la TIL parmi la gamme de services cliniques offerts aux patients atteints de DT1. L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a été sollicité en vue d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et l'efficience de cette intervention en intégrant, notamment, la perspective des patients et une analyse des coûts.

⁹ Communication entre l'équipe de l'INESSS et celle du Laboratoire de transplantation d'îlots humains du CUSM datant du 10 mai 2018.

1 PORTRAIT DU DT1 ET DESCRIPTION DE LA TIL

1.1 Portrait du DT1

1.1.1 Fardeau clinique du DT1

Le DT1 représenterait environ 5 % à 10 % de tous les cas de diabète à travers le monde [FID, 2013]. En 2016, le Canada comptait environ 300 000 personnes ayant obtenu un diagnostic de diabète de type 1 [ACD, 2015]. Considérant les 600 000 personnes ayant obtenu un diagnostic de diabète (types 1 et 2 confondus) au Québec en 2014-2015, il y aurait de 30 000 à 60 000 personnes atteintes de DT1 [INSPQ, 2017]. De plus, on observe une augmentation de l'incidence du DT1 de 3 % par année à travers le monde [AACE, 2015].

Morbidité et mortalité liées au DT1

Les complications à long terme liées au DT1 (rétinopathie, néphropathie, neuropathie et maladies cardiovasculaires) sont des causes majeures de morbidité et de mortalité chez les patients DT1 ayant un contrôle glycémique sous-optimal. Les données de l'essai clinique randomisé (ECR) DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) et de l'étude observationnelle EDIC (*Epidemiology of Diabetic Complications*) montrent que l'insulinothérapie intensive (ITI) permet de retarder l'apparition de ces complications par rapport à l'insulinothérapie dite « traditionnelle » [Nathan *et al.*, 2005].

L'hypoglycémie sévère et l'acidocétose diabétique sont d'autres complications associées à des taux de mortalité importants [Miller *et al.*, 2015; Lind *et al.*, 2014; Classen, 2012; Long *et al.*, 2012; Forlenza et Rewers, 2011; Nathan *et al.*, 2009]. Les études DCCT et EDIC montrent la persistance des hypoglycémies sévères chez les patients atteints de DT1 (37 à 41 épisodes par 100 patients-année), malgré le recours aux technologies de surveillance en continu de la glycémie et aux analogues de l'insuline [Gubitosi-Klug *et al.*, 2017]. Lorsque surviennent des événements fréquents et imprévisibles d'acidocétose ou d'hypoglycémie sévère qui engagent le pronostic vital du patient ou altèrent sa qualité de vie, on parle alors de DT1 instable. Il s'agit d'une forme rare de diabète (toute origine comportementale ou maladie intercurrente étant exclue), qui représenterait 2,9 cas sur 1 000 [Gill *et al.*, 1996]. Au Canada, l'espérance de vie des diabétiques de types 1 et 2 est réduite d'environ 10 ans chez les personnes âgées de 19 ans et moins et de 5 à 10 ans chez les adultes âgés de 20 à 64 ans [ASPC, 2011].

1.1.2 Fardeau économique du DT1

Diabète Canada, auparavant l'Association canadienne du diabète (ACD) [2015], estime que les dépenses médicales annuelles engagées par les patients atteints de DT1 seraient de 1 000 \$ à 5 000 \$. Ce coût s'ajoute à la charge psychologique et physique liée à la gestion de la maladie ainsi qu'aux coûts sociétaux.

Les coûts pour le système de santé québécois sont également importants. En effet, les diabétiques âgés de 20 à 49 ans sont respectivement 2 et 3 fois plus susceptibles de consulter un médecin de famille ou un spécialiste [Émond, 2006]. De plus, comparativement à la population générale, ils présentent un risque de 3 à 20 fois plus élevé d'être hospitalisés en raison de complications du DT1 [ACD, 2015]. Au Québec, les coûts relatifs au diabète (types 1 et 2 confondus) sont estimés à près de 3 milliards de dollars par année [INSPQ, 2012].

1.2 Description de la TIL

1.2.1 Prémisse

L'idée que la greffe de fragments pancréatiques puisse normaliser la glycémie de patients atteints de DT1 remonte à la fin du 19^e siècle, avec les travaux de Minkowski [1892] et de Williams [1894]. Ce n'est qu'en 1989 qu'une équipe américaine réalise une TIL et normalise la glycémie de patients devenus diabétiques à la suite d'une greffe hépatique [Tzakis *et al.*, 1990]. En 2000, la mise au point d'un protocole d'immunosuppression sans stéroïdes (protocole d'Edmonton) permet de prolonger l'insulino-indépendance de patients atteints de DT1 ayant reçu une TIL [Shapiro *et al.*, 2000].

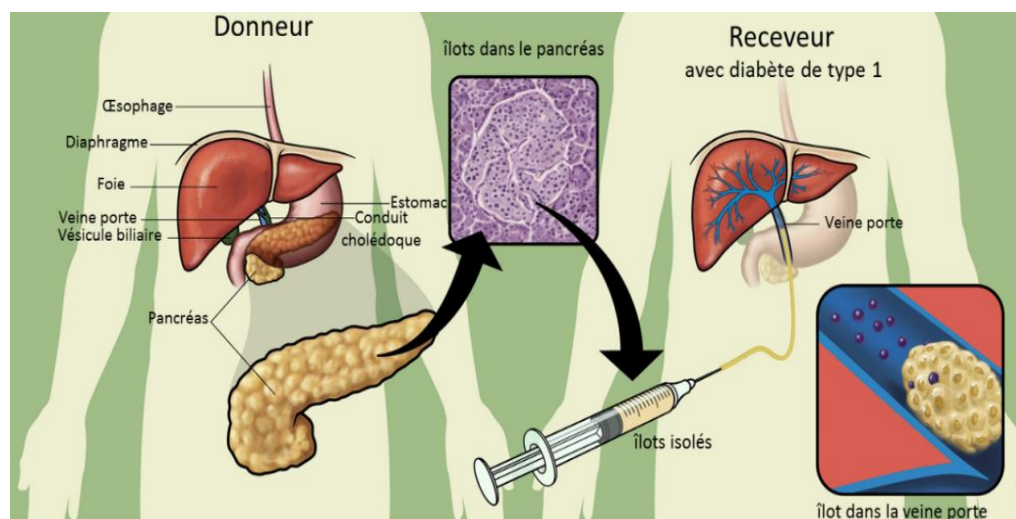
1.2.2 Prélèvement du pancréas et isolement des îlots de Langerhans

Le pancréas est un organe difficile à prélever car il est très sensible à l'ischémie, ce qui limite le nombre de pancréas utilisables pour une transplantation de l'organe entier [Mittal *et al.*, 2014]. La technique d'isolement des îlots est présentée en détail dans l'annexe A.

1.2.3 TIL

Le site le plus souvent retenu pour la TIL est le foie (Figure 1).

Figure 1 Transplantation d'îlots de Langerhans (TIL)



Adapté de Naftanel et Harlan, 2004.

Lorsque la TIL est réalisée simultanément à une greffe rénale (TILsR), les îlots sont injectés dans la veine porte. L'intervention, réalisée par un chirurgien, nécessite une anesthésie générale. Lors d'une TIL seule (TILs) ou après une greffe rénale (TILaR), l'injection est faite par cathétérisme percutané de la veine porte par guidage échographique. Cette intervention qui ne nécessite qu'une anesthésie locale est réalisée par un radiologue, et dure environ 1 heure [NIDDK, 2013].

Une partie des îlots injectés, déjà fragilisés par le processus d'isolement, ne parvient pas à s'implanter, du fait de réactions inflammatoires non spécifiques au site d'injection. De plus, un processus sous-optimal de revascularisation des îlots empêche un apport suffisant en nutriments et en oxygène aux cellules injectées. Cela entraîne une diminution du fonctionnement du greffon [Shapiro *et al.*, 2017]. Certains auteurs ont estimé que moins de 50 % des îlots infusés s'implantent et survivent [Korsgren *et al.*, 2008]. Pour augmenter ses chances de succès, un patient peut recevoir au total de 2 à 3 TIL sur une période de 3 ans ou plus.

La TIL est en constante évolution. Ainsi, plusieurs autres sites d'implantation, dont la moelle osseuse, les muscles et la voie sous-cutanée, sont à l'étude [Schuetz et Markmann, 2016]. De plus, des améliorations concernant l'optimisation de l'isolement des îlots, de la technique de greffe et des traitements immunosuppresseurs sont en cours [Robertson, 2016].

1.2.4 Médication immunosuppressive et adjuvante

Les protocoles d'immunosuppression utilisés pour réaliser la TIL reposent sur une phase d'induction consistant en l'administration d'anticorps déplétants ou non (sérum anti-lymphocytaire) et sur une phase d'entretien durant laquelle différentes classes d'immunosuppresseurs peuvent être utilisées, telles que les antimétaboliques (mofétilmycophénolate [MMF]), les anticalcineurines (tacrolimus) et les inhibiteurs de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) comme le sirolimus. Ces molécules visent à éviter le rejet du greffon. Cependant, elles sont cytotoxiques et doivent être prises à long terme. Elles entraînent donc des effets indésirables, tels que des anomalies hématologiques, des infections et des néoplasies (voir la section 3.6). Les protocoles d'immunosuppression ont évolué au fil du temps. Depuis 2006, la combinaison des inhibiteurs de calcineurine et du MMF est préférée [CITR, 2016].

Le recours aux antidiabétiques oraux analogues des GLP1 (exénatide, liraglutide) et des inhibiteurs DDP-4 (sitagliptine) permet d'améliorer la survie des greffons [Wang *et al.*, 2013]. Les effets sur le fonctionnement des greffons à long terme restent à démontrer.

1.2.5 Modalités de traitement expérimentales

D'autres options thérapeutiques font l'objet de recherches, telles que la xénogreffe [Bartlett *et al.*, 2016], le recours aux cellules souches ou aux cellules précurseurs comme sources de cellules insulinosécrétrices [Kerr Conte *et al.*, 2009] (voir section 3.7) et le développement du pancréas artificiel [Bartlett *et al.*, 2016].

Cette dernière solution semble prometteuse puisque, aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a autorisé la mise sur le marché du premier pancréas artificiel (MiniMed 670G) en 2016 [Boddy, 2016]. Il s'agit d'une pompe à insuline munie d'une électrode, implantée sous la peau, qui intègre les valeurs de glycémie et programme en temps quasi-réel la dose d'insuline à injecter. Ce système est d'une technicité plus haute que celle d'une pompe à insuline classique, parce qu'il ajuste automatiquement la quantité d'insuline à injecter en fonction de la glycémie et de la composition des repas. L'intervention du patient est minime. Cette technologie est remboursée en France depuis mars 2018 [Ministère des Solidarités et de la Santé, 2018]. Un système bihormonal (sécrétion d'insuline et de glucagon) mimant le fonctionnement physiologique du pancréas est également en cours d'élaboration [Jacobs *et al.*, 2014] ainsi que des techniques d'encapsulation des îlots^{10, 11}.

1.3 Offre de services destinée aux patients atteints de DT1 au Québec

Le DT1 nécessite, de la part des patients, une adhésion étroite aux diverses modalités de traitement et de surveillance de la glycémie pour prévenir les hypoglycémies sévères et non ressenties ainsi que les complications à long terme. La TIL s'ajouterait aux autres modalités de traitement disponibles, dont les programmes éducatifs et les interventions technologiques, pharmacologiques et biologiques.

1.3.1 Programmes éducatifs et interventions technologiques

Au Québec, de nombreux programmes éducatifs sur la gestion optimale de la glycémie sont offerts aux patients atteints de DT1. Les contenus incluent notamment la prévention de l'hypoglycémie ainsi que l'acquisition et le renforcement des compétences thérapeutiques et technologiques des patients.

Parmi les innovations technologiques disponibles, la surveillance continue de la glycémie et la pompe à insuline s'ajoutent à l'autosurveillance classique par ponction capillaire à l'aide d'un glucomètre, pour l'usage duquel la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) couvre le coût des bandelettes.

Plusieurs systèmes de surveillance continue de la glycémie sont offerts sur le marché [Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique, 2013]. Ces systèmes permettent d'évaluer l'efficacité du traitement et de détecter l'imminence d'une

¹⁰ Cooper-Jones B et Ford C. Islet cell replacement therapy for insulin-dependent diabetes. CADTH Issues in Emerging Health Technologies, Issue 157, June 2017. Disponible à : <https://cadth.ca/dv/ieht/islet-cell-replacement-therapy-insulin-dependent-diabetes> (consulté le 25 août 2017).

¹¹ ClinicalTrials.gov. A safety, tolerability, and efficacy study of VC-01™ combination product in subjects with type I diabetes mellitus, disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02239354> ; One-year follow-up safety study in subjects previously implanted with VC-01™, disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02939118> ; A safety and tolerability study of VC-02™ combination product in subjects with type 1 diabetes mellitus, disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03162926> (les trois sites Web ont été consultés le 27 octobre 2017).

hypoglycémie [ADA, 2018]. L'American Diabetes Association (ADA) en recommande l'usage chez les patients traités par l'ITI (notamment à l'aide de la pompe à insuline) qui ne rencontrent pas leur cible glycémique. Les systèmes de surveillance continue de la glycémie ne sont pas remboursés par la RAMQ, mais le sont par certains assureurs privés.

Un programme d'accès aux pompes à insuline est en vigueur au Québec depuis 2011; il permet le remboursement de la pompe et des fournitures aux patients atteints de DT1 âgés de moins de 18 ans qui présentent :

- des hypoglycémies nocturnes ou des hypoglycémies sévères récurrentes;
- une incapacité à percevoir les signes précurseurs et les symptômes de l'hypoglycémie;
- une labilité glycémique et un contrôle glycémique sous-optimal, malgré le respect des consignes thérapeutiques;
- des difficultés, voire une incapacité à s'injecter de l'insuline à la garderie ou à l'école.

L'admissibilité est évaluée chaque année et les patients peuvent bénéficier du programme (même après l'âge de 18 ans) tant qu'ils suivent rigoureusement les consignes thérapeutiques [INESSS, 2015]¹².

1.3.2 Interventions pharmacologiques

Au Québec, de nombreux analogues de l'insuline sont disponibles et remboursés par la RAMQ. Selon les lignes directrices canadiennes sur le diabète, l'association d'un analogue d'insuline à action rapide à une insuline basale est préférable à l'insuline à action régulière pour diminuer le taux d'HbA1c et l'incidence des hypoglycémies sévères [Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique, 2013]. De plus, il est recommandé d'utiliser l'insuline asparte ou lispro avec la pompe à insuline chez l'adulte atteint de DT1. Un autre analogue à action prolongée (insuline détémir ou insuline glargine) peut être utilisé comme insuline basale pour réduire le risque d'hypoglycémie [Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique, 2013].

1.3.3 Intervention biologique : transplantation allogénique du pancréas (TP)

La TP est une chirurgie majeure qui dure de 3 à 5 heures lorsqu'elle est réalisée seule ou après une greffe rénale (TPs ou TPaR) et de 6 à 10 heures lorsqu'elle est réalisée simultanément à une greffe rénale (TPsR). Elle peut être associée à des complications péri-opératoires (thrombose, pancréatite, péritonite) qui peuvent nécessiter une seconde intervention chirurgicale [IHE, 2013]. Tout comme pour la TIL, la prise d'immunosuppresseurs à vie est nécessaire et la TP est tributaire de la disponibilité des organes.

¹² Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Programme universel d'accès aux pompes à insuline pour les enfants atteints de diabète de type 1 [site Web]. Disponible à : <http://www4.gouv.qc.ca/fr/Portail/citoyens/programme-service/Pages/Info.aspx?sqctype=sujet&sqcid=2514> (consulté le 30 août 2018).

Au Québec, depuis 2007, de 5 à 20 TPsR et de 1 à 9 TPs ont été réalisées chaque année. Ces deux types d'interventions sont en décroissance constante depuis 2014 (moins de 10 TPsR et moins de 5 TPs par an de 2014 à 2016) [Transplant Québec, 2017a].

1.4 Indications cliniques de la TP et la TIL

1.4.1 Au Canada

Diabète Canada a émis la recommandation suivante : « Chez les personnes atteintes de diabète de type 1 et d'insuffisance rénale au stade terminal chez lesquelles on envisage une greffe de rein, une greffe simultanée de pancréas doit également être envisagée » (traduction libre) [Paty *et al.*, 2013].

La TP ou la TIL peut être envisagée chez les patients atteints de DT1 dont la fonction rénale est intacte ou qui ont reçu une greffe de rein, mais qui présentent une labilité glycémique ou des hypoglycémies sévères malgré tous les efforts déployés [Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique, 2013]. Dans la pratique, l'équipe d'Edmonton utilise les critères cliniques suivants pour indiquer la TIL (Tableau 1).

Tableau 1 Indications cliniques de la TIL [Shapiro, 2012]

TYPE DE TIL	INDICATIONS
TILs	DT1 depuis plus de 5 ans Âge : 18 ans et plus, poids < 90 kg, besoin en insuline < 1,0 U/kg/j Absence de tumeur maligne ou d'infection Capacité du patient à adhérer au traitement immunosuppresseur et au suivi étroit Hypoglycémie réfractaire ou labilité malgré : <ol style="list-style-type: none"> 1. une insulinothérapie intensive optimale par multi-injection ou pompe et une surveillance de la glycémie appropriée; 2. la supervision par un diabétologue ou un endocrinologue; 3. un risque accru de présenter des hypoglycémies, qui se manifestent par au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ score de Clarke de 4 (non-perception de l'hypoglycémie) ▪ score HYPO de 1000 ▪ IL de 400 ▪ HYPO combiné de 400 et IL de 300
TILaR	DT1 depuis plus de 5 ans, acceptation du risque de l'immunosuppression avant la greffe rénale Tolérance au traitement immunosuppresseur d'entretien Prednisone ≤ 5 mg/j Absence d'infection virale (Brennan-Krohn) ou d'infection opportuniste active Non sensibilisés : PRA < 20 %

Abréviations : DT1 : diabète de type 1; IL : indice de labilité glycémique; PRA : *panel reactive antibody* (panel d'anticorps réactifs); score HYPO : score composite d'hypoglycémie; TILaR : TIL après une greffe rénale; TILs : TIL seule; U : unité.

La TILs s'adresse à des patients atteints de DT1 depuis au moins 5 ans, dont le taux de peptide C n'est pas détectable et pour lesquels tous les efforts raisonnables ont été déployés pour obtenir un meilleur contrôle glycémique, par l'insulinothérapie à l'aide de la pompe ou par des injections multiples, associée à une surveillance continue de la glycémie [Shapiro, 2012]. Les patients admissibles sont évalués de manière objective à l'aide d'échelles qui mesurent la gravité des hypoglycémies (score de Clark, score HYPO Ryan) et l'excursion glycémique (indice de labilité) [Ryan *et al.*, 2004; Clarke *et al.*, 1995].

1.4.2 Aux États-Unis

Les patients atteints de DT1 et d'insuffisance rénale terminale sont de bons sujets pour la TPpR [Robertson *et al.*, 2006]. Les patients qui prennent déjà des immunosuppresseurs en raison d'une greffe rénale sont également admissibles à la TPpR. La TPpR devrait uniquement être considérée pour traiter les patients qui ne sont pas atteints d'insuffisance rénale majeure et qui présentent les trois critères suivants :

- antécédents d'hypoglycémie, d'hyperglycémie ou d'acidocétose nécessitant une prise en charge médicale;
- incapacité à adhérer à l'insulinothérapie pour des raisons d'ordre médical ou psychologique; et
- échec de l'insulinothérapie en ce qui concerne la prévention des hypoglycémies sévères.

Il est précisé que la TIL reste une intervention expérimentale [ADA, 2018; Robertson *et al.*, 2006].

L'analyse des données du registre américain sur la TIL (*Collaborative Islet Transplant Registry* [CITR]), obtenues dans le cadre d'essais cliniques réalisés majoritairement aux États-Unis et au Canada (plus de 60 % des études), permet de déterminer les principales caractéristiques des patients [Barton *et al.*, 2012], à savoir :

- patients âgés de 18 à 65 ans atteints d'un DT1 depuis au moins 5 ans;
- concentration de peptide C à jeun inférieure à 0,3 ng/ml dans 86 % à 92 % des cas;
- patients traités par l'ITI dans plus de 96 % des cas;
- indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 24;
- grande labilité glycémique;
- non-perception de l'hypoglycémie ou hypoglycémies (gravité non précisée) dans 90 % des cas;
- hémoglobine glyquée (HbA1c) à 7,9 % – 8 %;
- neuropathie dans 20 % à 40 % des cas et maladies cardiovasculaires dans 17 % à 53 % des cas.

Les patients traités après 2010 sont significativement plus âgés, ont un DT1 de plus longue durée et des taux de base d'HbA1c plus élevés (8,4 %; $p < 0,001$) que ceux traités avant 2010 [CITR, 2016].

1.4.3 En Europe

Les indications de la TP ou de la TIL sont globalement les mêmes. Le choix de l'une ou l'autre intervention est fait en fonction des caractéristiques cliniques et des préférences du patient. Le plus souvent, on cherche à retarder la progression des complications chroniques liées au diabète. L'option de la TIL est privilégiée chez les patients atteints de DT1 qui ont subi une greffe rénale, puisqu'ils prennent déjà des immunosuppresseurs, et qui présentent un risque chirurgical élevé en raison de leur âge ou de risques cardiovasculaires (première indication) [Baertschiger *et al.*, 2006].

La deuxième indication concerne les patients atteints de DT1 ayant une fonction rénale préservée, mais qui ne sont pas admissibles à une TP, et chez lesquels le contrôle glycémique est difficile à assurer malgré le respect des consignes thérapeutiques. Ces patients présentent, sans les ressentir, des hypoglycémies sévères et fréquentes, susceptibles de mettre leur vie en danger. Dans ce cas, le but recherché n'est pas nécessairement l'arrêt de l'insulinothérapie, mais bien la restauration d'un contrôle glycémique correct et la disparition des hypoglycémies [Baertschiger *et al.*, 2006].

2 MÉTHODES

Une revue sommaire de la littérature a permis de repérer 11 rapports d'évaluation sur la TIL [HQO, 2015; CADTH, 2014; Xie *et al.*, 2014; CADTH, 2013; IHE, 2013; HealthConsult Pty Ltd, 2011; Guo *et al.*, 2008; Hayes Inc., 2004; Piper *et al.*, 2004; Guo *et al.*, 2003; Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2002]. À la suite de leur évaluation, il a été décidé de faire une mise à jour d'un rapport récent réalisé en Alberta [IHE, 2013] pour répondre aux questions d'évaluation.

2.1 Questions clés d'évaluation

- 1 Quelle est l'efficacité de la TIL seule, réalisée simultanément ou après une greffe rénale chez les patients diabétiques de type 1?
- 2 Quelle est l'innocuité de la TIL seule, réalisée simultanément ou après une greffe rénale chez les patients diabétiques de type 1?
- 3 Quel est l'effet de la TIL seule, réalisée simultanément ou après une greffe rénale sur la qualité de vie des patients diabétiques de type 1?
- 4 Quelle est l'expérience de soins vécue par les patients diabétiques de type 1 qui ont reçu la TIL seule, réalisée simultanément ou après une greffe rénale?
- 5 Quelle est l'efficience de la TIL seule, réalisée simultanément ou après une greffe rénale chez les patients diabétiques de type 1?
- 6 Quel serait l'incidence économique de l'introduction de la TIL parmi la gamme de services offerts aux patients atteints de DT1 au Québec?

2.2 Sélection des études, extraction des données et évaluation de la qualité

La stratégie de recherche documentaire couvre la période de 2010 à 2018 (voir l'annexe B). La sélection des études a été effectuée de façon indépendante par deux évaluateurs selon les critères d'inclusion et d'exclusion définis dans l'annexe C; les caractéristiques des études retenues sont exposées dans l'annexe D et les raisons d'exclusion des études non retenues sont documentées dans l'annexe E. L'évaluation de la qualité des études retenues a été effectuée de façon indépendante par deux évaluateurs (voir l'annexe F). Les données extraites ont été validées par au moins un professionnel associé au projet (voir l'annexe G). Enfin, une mise à jour de la recherche documentaire a été effectuée en mars 2018.

La grille de Downs et Black [1998] a été utilisée pour l'évaluation des études comparatives avec groupe témoin et la grille de 20 items du rapport d'évaluation de l'Institute of Health Economics (IHE) de l'Alberta, pour évaluer les séries de cas [IHE, 2013]. Certaines études comparatives ont été évaluées à l'aide de la grille de l'IHE [2013] lorsque les indicateurs cliniques d'intérêt n'étaient pas comparés à ceux d'un

autre groupe. Concernant les études économiques, la grille de Drummond [2005] et les critères CHEERS (acronyme de l'anglais *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*) [Husereau *et al.*, 2013] ont été utilisés.

Une revue systématique de la littérature a été réalisée sur les aspects cliniques et une synthèse narrative, sur la perspective des patients, les considérations éthiques et les aspects économiques.

2.3 Analyse des coûts de la TIL

Une analyse des coûts de la TIL a été réalisée dans la perspective du MSSS, sur un horizon temporel de trois ans correspondant à la durée d'existence du programme expérimental du CUSM. L'objectif est d'évaluer les coûts liés à l'introduction de la TIL dans la gamme des traitements offerts à des patients atteints de DT1 qui présentent une atteinte rénale (patients urémiques) ou non (patients non urémiques), une labilité glycémique et des épisodes d'hypoglycémies récurrents et sévères ou à des patients chez lesquels la TP serait contre-indiquée.

2.4 Informations obtenues auprès des parties prenantes

Des entrevues semi-dirigées ont été réalisées avec des patients atteints de DT1 depuis au moins 10 ans, dont la glycémie est instable ou qui souffrent de complications du DT1. L'objectif est de documenter la perspective des patients du Québec sur la TIL. Le recrutement des participants a été réalisé par l'entremise des pages Facebook de l'INESSS et de l'association Diabète Québec. Un questionnaire a été utilisé comme guide lors des entrevues téléphoniques d'une durée d'environ 40 minutes (voir l'annexe H). Les entrevues ont été enregistrées et transcrites. L'analyse des données a permis de dégager les thèmes abordés et les opinions exprimées par les participants.

Une rencontre avec les gestionnaires de Transplant Québec et l'équipe du CUSM a permis de recueillir des informations contextuelles pour bonifier les données scientifiques. Ces informations ont aussi été utilisées pour effectuer l'analyse des coûts de la TIL (voir l'annexe I).

Un comité consultatif a été formé relativement à ce projet; sa composition et son mandat sont décrits dans les pages liminaires du présent avis.

2.5 Appréciation de la preuve

Pour évaluer la qualité de la preuve scientifique découlant de l'analyse des données de la littérature et la valeur de l'ensemble de la preuve, une approche basée sur celle proposée par le groupe de travail GRADE (acronyme de l'anglais *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) a été utilisée; les résultats sont présentés dans l'annexe K.

2.6 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

Les recommandations ont été élaborées en collaboration avec le comité consultatif et soumises, par un processus itératif, aux lecteurs externes et aux membres du comité d'excellence clinique (CEC) qui assurent la rigueur scientifique et l'acceptabilité professionnelle et sociale des productions de l'INESSS. Afin de garantir l'intégrité du présent projet, l'ensemble des membres des comités ont déclaré les intérêts personnels ainsi que les différentes fonctions ou activités professionnelles qui les placent dans des situations propices aux conflits d'intérêts ou de rôles. Les conflits d'intérêts ont été évalués et sont précisés dans les pages liminaires de cet avis.

2.7 Validation par les pairs

Le rapport préliminaire a fait l'objet d'une lecture par le comité consultatif et des experts externes (voir les pages liminaires).

3 RÉSULTATS D'EFFICACITÉ ET D'INNOCUITÉ

3.1 Résultats de la recherche documentaire

Le rapport d'évaluation de l'IHE couvre la période de 2000 à 2010 et comprend 6 études comparatives non randomisées, 14 séries de cas et 1 revue systématique incluant 2 études comparatives non randomisées et 12 séries de cas. La qualité des études varie de faible à modérée [IHE, 2013].

De plus, 43 études primaires parues à la suite de la publication du rapport de l'IHE [2013] ont été repérées de même que 2 rapports (voir l'annexe D). Parmi celles-ci, 38 études portent sur l'efficacité et l'innocuité de la TIL, 7, sur la qualité de vie et 4, sur des données économiques. Les études sont majoritairement de nature observationnelle. Seules 9 études comportent un groupe témoin, dont 1 ECR. Les résultats détaillés sont présentés dans l'annexe G.

3.2 Revue systématique de l'IHE (études de 2000 à 2010)

Un résumé des résultats du rapport de l'IHE [2013] portant sur l'efficacité et l'innocuité de la TIL est présenté dans le Tableau 2 ci-dessous. Les résultats détaillés d'efficacité clinique sont présentés dans l'annexe G-1¹³.

Tableau 2 Résultats d'efficacité et d'innocuité du rapport de l'IHE [2013]

	ÉTUDES AVEC GROUPE TÉMOIN NON RANDOMISÉES (6 études, 8 publications)	SÉRIES DE CAS (14 études, 20 publications)	REVUES SYSTÉMATIQUES (1 étude)
Patients non urémiques	TILs c. ITI : 2 publications TILs c. TP : aucune étude	TILs : 10 séries, 13 publications	1 revue incluant 2 études comparatives non randomisées et 12 séries de cas
Patients urémiques	TILsR c. TPsR : 1 publication TILaR c. TPsR : aucune étude TILaR ou TILsR c. TPaR : 1 publication	TILaR : 2 séries, 4 publications	-
Population mixte	TILs (ou TILaR) c. ITI, TPaR ou TPsR : 2 études	TILs et TILaR : 2 séries, 3 publications	-
Durée de suivi	1 an : 1 publication 2 à 5 ans : 3 publications 5 ans et plus : 4 publications	1 an : 7 publications 2 à 5 ans : 10 publications 5 ans et plus : 3 publications	-
Qualité des études	Grille Downs et Black ▪ Bonne : aucune publication ▪ Modérée : 4 publications ▪ Faible : 4 publications	Grille de l'IHE ▪ Bonne : 7 publications ▪ Modérée : 11 publications ▪ Faible : 2 publications	-
Résultats d'efficacité	Patients non urémiques ▪ Perte de l'indépendance à l'insuline chez la plupart des patients atteints de DT1 après 5 ans ▪ Hausse de la sécrétion du peptide C ▪ Baisse de HbA1c et de la dose d'insuline sans prévention de l'hypoglycémie sévère ▪ Aucune preuve concernant la prévention ou l'amélioration des complications cardiovasculaires Patients urémiques ▪ Contrôle glycémique : aucune différence entre TILsR et TPsR; stable durant plus de 3 ans		

¹³ Les résultats présentés sont ceux qui ont été rapportés par les auteurs du rapport de l'IHE; ils n'ont pas fait l'objet d'une extraction ni d'une évaluation par l'INESSS.

	ÉTUDES AVEC GROUPE TÉMOIN NON RANDOMISÉES (6 études, 8 publications)	SÉRIES DE CAS (14 études, 20 publications)	REVUES SYSTÉMATIQUES (1 étude)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Taux du peptide C plus élevé chez les patients ayant reçu une TP_{sR} ▪ Taux d'insulino-indépendance plus élevé chez les patients ayant reçu une TP_{sR}; baisse des doses d'insuline ▪ Tendance à l'amélioration de la fonction rénale chez les patients ayant reçu une TP_{sR} ▪ Survie : aucune différence entre TIL_{sR} et TP_{sR} ▪ Amélioration de la fonction cardiaque : aucune différence entre TIL_{sR} et TP_{sR} 		
	<p>Population mixte (patients urémiques et non urémiques)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Baisse des doses d'insuline et des hypoglycémies sévères chez les patients ayant reçu une TIL_{aR} ▪ Survie globale et survie du greffon : aucune différence entre TIL et TP ▪ Aucune hypoglycémie sévère; hypoglycémie modérée ▪ TP supérieure à TIL concernant le taux de peptide C, d'HbA1c et le besoin en insuline 		
Résultats d'innocuité	<p>Patients non urémiques</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucun décès relié à la TIL ▪ Effets indésirables reliés à l'intervention <ul style="list-style-type: none"> - Thrombose de la veine porte chez 5 % à 10 % des patients atteints de DT1 de quelques séries de cas - Hausse transitoire des enzymes hépatiques chez 100 % des patients atteints de DT1 de quelques séries de cas - Stéatose hépatique chez 8 % à 31 % des patients atteints de DT1 (série de cas) - Hémorragies intrapéritonéales dans 9 % à 23 % des interventions (série de cas) ▪ Effets indésirables reliés à l'immunosuppression <ul style="list-style-type: none"> - Arrêt de l'immunosuppression chez 12 % des patients atteints de DT1 ayant reçu la TIL (1 étude comparant la TIL à l'ITI) - Infection au CMV chez 13 % à 60 % des patients atteints de DT1 de 2 séries de cas (TIL, TIL_{aR} ou TIL_{sR}) - Baisse de la fonction rénale liée à l'immunosuppression dans 2 séries de cas (sirolimus à dose élevée et tacrolimus à faible dose) - Ulcères buccaux, leucopénie, diarrhée, neutropénie, nausée, kystes ovariens chez ≥ 50 % des patients (séries de cas) <p>Patients urémiques</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets indésirables reliés à l'intervention <ul style="list-style-type: none"> - Fréquence plus élevée chez les patients ayant reçu une TP_{sR}, comparativement à la TIL_{sR} (dont 2 hémorragies majeures) et chirurgie de correction dans 40 % des cas de TP_{sR} (1 étude comparative) - Hémorragies intrapéritonéales (2 séries de cas) - Hausse des enzymes hépatiques chez quelques patients (1 série de cas) - Production d'anticorps menant à la perte du greffon chez 2 patients (1 série de cas) <p>Population mixte (patients urémiques et non urémiques)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets indésirables reliés à l'intervention <ul style="list-style-type: none"> - Fréquence plus élevée chez les patients ayant reçu une TP, comparativement à la TIL, dont une hémorragie intrapéritonéale nécessitant une chirurgie de correction (1 étude comparative). ▪ Effets indésirables reliés à l'immunosuppression <ul style="list-style-type: none"> - Fréquence 4 fois plus élevée chez les patients ayant reçu une TIL, comparativement à l'ITI, dont une baisse de la fonction rénale chez 23 % des patients ayant reçu une TIL (1 étude) - Fréquence plus élevée chez les patients ayant reçu une TIL, comparativement à la TP, tels que des ulcères buccaux, une baisse modérée de la fonction rénale et le cancer de la peau (1 étude) - Infection au CMV chez 3 patients atteints de DT1 ayant reçu une TP comparativement à aucune infection chez ceux ayant reçu une TIL 		

Abréviations : c : comparé à; CMV : cytomégalovirus; DT1 : diabète de type 1; HbA1c : hémoglobine glyquée; ITI : insulinothérapie intensive; TIL : transplantation des îlots de Langerhans; TIL_{aR} : TIL après greffe rénale; TIL_{sR} : TIL simultanément à une greffe rénale; TP : transplantation de pancréas; TP_{sR} : TP simultanément à une greffe rénale.

Les auteurs concluent que le taux d'insulino-indépendance obtenu grâce à la TIL est significativement plus faible que celui obtenu avec la TP, et qu'il diminue avec le temps. Cependant, les besoins en insuline exogène sont réduits et le contrôle glycémique se maintient à des taux comparables à ceux de la TP. La TIL permet de prévenir les hypoglycémies sévères, même lorsque l'insulino-indépendance n'est pas atteinte. Le risque d'événements indésirables liés à la TIL est moins élevé que celui lié à la TP.

Finalement, les résultats des études sur l'effet de la TIL sur les complications du DT1 ne sont pas concluants.

3.3 Efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique

Les données issues des nouvelles études publiées depuis 2010 sont présentées selon le type de patients (patients urémiques, non urémiques ou population mixte de patients urémiques ou non). Les indicateurs cliniques retenus sont la survie du greffon, la fréquence des événements d'hypoglycémie sévère, l'atteinte de l'insulino-indépendance, les taux d'HbA1c ainsi que les doses d'insuline exogène requises pour assurer un contrôle glycémique optimal. Les données sont rapportées de manière longitudinale pour une même série de cas, passant de l'insulinothérapie intensive à la TIL, ou sont comparées de manière indirecte à celles d'un groupe témoin.

3.3.1 Fonctionnement du greffon

Chez les patients non urémiques, la proportion de greffons totalement ou partiellement fonctionnels après 1 an ou plus est supérieure ou égale à 80 % dans 7 études sur 11 (Tableau 3). Chez les patients urémiques et dans la population mixte (urémiques et non urémiques), des résultats légèrement inférieurs en ce qui a trait à la survie du greffon sont rapportés (Tableau 4). En effet, seules 2 études sur 7 indiquent une proportion de patients ayant un greffon fonctionnel supérieure à 80 % et 3 rapportent un taux inférieur ou égal à 50 %. Le fonctionnement du greffon à long terme n'a pas été évalué au-delà de 5 ans. Par ailleurs, dans la majorité des études, les patients ont reçu de 2 à 3 greffes d'îlots pour assurer la fonctionnalité du greffon à court terme (voir l'annexe G-1). Une thérapie adjuvante est parfois utilisée pour augmenter la survie du greffon (Tableau 3 et Tableau 4).

Tableau 3 Efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique – comparaison avant et après l'intervention (patients non urémiques)

ÉTUDES	NOMBRE DE PATIENTS SELON L'INTERVENTION	RÉSULTATS D'INTÉRÊT					
		Greffons fonctionnels	Peptide C pré-TIL c. post-TIL	Hypoglycémies sévères (N ^{bre} épisodes /patient/an; % patients)	HbA1c (%)	Insulino-indépendance	Dose d'insuline (U/kg/j)
Holmes-Walker <i>et al.</i> , 2017	10 TILs	1 an : 90 %	n. r.	Pré : n. r. Post : 0 (0 - 1)	Pré : n. r. Post : 6,4 ± 1,6	1 an : 70 %	Pré : n. r. Post : 6,4 ± 1,6
Hae Lee <i>et al.</i> , 2017	29 TILs *	4 ans : 100 % (<i>per protocole</i>)	↑	n. r.	Pré : 7,6 (7,0 - 8,3) 4 ans : 7,2 (6,2 - 8,0)	4 ans : 7 %	Pré : 0,55 (0,42 - 0,63) 4 ans : 0,31 (0,23 - 0,42)
Hering <i>et al.</i> , 2016	48 TILs	1 an : 94 %	↑	Pré : 100 % 1 an : 4,4 %	Pré : 7,2 1 an : 5,6	2 ans : 42 %	Pré : 0,5 (0,2 - 0,8) 1 an : 0,0 (0 - 0,4)
Moassesfar <i>et al.</i> , 2016	10 TILs	3 ans : 60 % - 70 %	↑	Pré : n. r. Post : 0 chez 100 %	Pré : 7,2 4,5 ans : 5,7	3 ans : 70 %	n. r.
Ludwig <i>et al.</i> , 2015	10 TILs	1 an : 100 %	↑	Pré : n. r. Post : 0 %	Pré : 8,4 ± 0,9 Post : 7,2	Post : 0 %	↓ de 20 % à 95 % de la valeur pré-TIL
D'Addio <i>et al.</i> , 2014	12 TILs	n. r.	n. r.	n. r.	Pré : 8,2 Post : 6,5	n. r.	Pré : n. r. Post : 30 U/j

ÉTUDES	NOMBRE DE PATIENTS SELON L'INTERVENTION	RÉSULTATS D'INTÉRÊT					
		Greffons fonctionnels	Peptide C pré-TIL c. post-TIL	Hypoglycémies sévères (N ^{bre} épisodes /patient/an; % patients)	HbA1c (%)	Insulino-indépendance	Dose d'insuline (U/kg/j)
Gillard <i>et al.</i> , 2014	48 TILs	n. r.	↑	n. r.	Pré: 8,0 (7,0 - 8,4) Post: 5,5 à 7,0	n. r.	Pré : 0,6 Post : 0,2 à 0,4
Maffi <i>et al.</i> , 2014	10 TILs	4 ans : 40 %	↑	Pré : n. r. Post : 0 % si greffon fonctionnel	Pré : 8,6 (ATG faible) Pré : 7,9 (ATG élevé) 3 ans : > 7 (ATG faible) 3 ans : < 7 (ATG élevé)	Post : 30 %	Pré : 0,55 (ATG faible) Pré : 0,52 (ATG élevé) Post : n. r.
Qi <i>et al.</i> , 2014	10 TILs*	5 ans : 70 %	↑	Pré : 824 (71 - 2 668)† 5 ans : 0	Pré : 7,9 ± 1,2 5 ans : < 6,5†	5 ans : 60 %	n. r.
Danielson <i>et al.</i> , 2013	15 TILs*	Post : 93 %	n. r.	Pré : n. r. Post : 0 %	Pré : 7,5 ± 1,1 4 ans : 6,0 ± 0,4	Post : 73 %	↓ de 3,75 à 15 fois chez 20 % des cas
O'Connell <i>et al.</i> , 2013	17 TILs*	n. r.	↑	n. r.	Pré : 8,3 ± 2,0 1 an : 6,5 ± 1,3	26 mois : 35 %	Pré : n. r. 1an : ↓ de 57 ± 26 %
Radosevich <i>et al.</i> , 2013	27 TILs	5 ans : 81 %	n. r.	n. r.	n. r.	5 ans : 47 %	n. r.
Bellin <i>et al.</i> , 2012	269 TILs (University of Minnesota)	n. r.	↑	Pré : 62 % 1 an : 20 %	Pré : n. r. 5 ans : 5,6 ± 0,5 (n = 29)	5 ans : 50 % (n = 49)	n. r.
Maffi <i>et al.</i> , 2011	33 TILs	1 mois : 85 %	↑	n. r.	n. r.	Post : 57 %	n. r.
Thompson <i>et al.</i> , 2011	32 TILs	Post : 72 %	n. r.	n. r.	Pré : 8,1 ± 1,2 Post : 6,7 ± 0,2	5 ans : 37,5 %	Pré : n. r. Post : 42,6 ± 14,3 U/j

* Traitement adjuvant

† Score HYPO; HbA1c à 5 ans observé chez 67 % des patients

Abréviations : ATG : *anti-thymocyte globulin*; c. : comparé à; HbA1c : hémoglobine glyquée; j : jour; kg : kilogramme; n. r. : non rapporté; TILs : transplantation d'îlots de Langerhans seule; U : unité.

Tableau 4 Efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique – comparaison avant et après l'intervention (patients urémiques et population mixte)

ÉTUDES	NOMBRE DE PATIENTS SELON L'INTERVENTION	RÉSULTATS D'INTÉRÊT					
		Greffons fonctionnels	Peptide C pré-TIL c. post-TIL	Hypoglycémies sévères (N ^{bre} épisodes /patient/an; % patients)	HbA1c (%)	Insulino-indépendance	Dose d'insuline (U/kg/j)
Delaune <i>et al.</i> , 2016	14 TILs, 7 TILaR, 4 TILsR	n. r.	↑	n. r.	Pré : n. r. 2 ans : 6,2 (6,0 - 6,5)	n. r.	Pré : n. r. 2 ans : 0,46 (0,11 - 0,85)
Nijhoff <i>et al.</i> , 2016	13 TILaR	3 ans : 92 %**	↑	Pré : 46 % 2 ans : 8 %	Pré : 7,4 2 ans : 6,2 ± 0,9	2 ans : 42 %	Pré : 0,65 ± 0,27 2 ans : 0,21 ± 0,23
Zoso <i>et al.</i> , 2016	44 TILs (TILaR, TILmo)	Post : ~ 50 % **	↑	n. r.	n. r.	Post : 66,3 %	n. r.
Brooks <i>et al.</i> , 2015	9 TILs, 3 TILaR	3 ans : 16,7 %	↑	Pré : 12 (0 - 50) Post : 1 (0 - 3)	Pré : 9,7 (5,9 - 12,9) Post : 7,4 (5,4 - 11,1)	Post : 8,3 %	Pré : 0,60 (0,42 - 1,04) Post : 0,42 (0 - 0,95)
Gerber <i>et al.</i> , 2015	15 TILsR, 6 TILaR, 1 TILaC	n. r.	-	Pré : n. r. Post : 0,3	Pré : 8,2 ± 1,5 Post : 6,7 ± 0,9	5 ans : 9 %	Pré : 0,53 ± 0,15 Post : 0,33 ± 0,24
Lablanche <i>et al.</i> , 2015	24 TILs, 20 TILaR	5 ans : 74 %	↑	Pré : TILs = 4,3 TILaR = 0,3	Pré : 8,0 (7,6 - 9,0) 5ans:6,7(5,4-9,6)	5 ans : 26 %	Pré : 0,50 (0,42-0,58) 5 ans : 0,18 (0 - 0,57)

ÉTUDES	NOMBRE DE PATIENTS SELON L'INTERVENTION	RÉSULTATS D'INTÉRÊT					
		Greffons fonctionnels	Peptide C pré-TIL c. post-TIL	Hypoglycémies sévères (N ^{bre} épisodes /patient/an; % patients)	HbA1c (%)	Insulino-indépendance	Dose d'insuline (U/kg/j)
				5 ans : TILs = 0 TILaR = 0,01			
Lehmann <i>et al.</i>, 2015	23 TILsR, 15 TILaR	n. r.	↑	Pré : 346 ± 345† Post : 11 ± 15†	Pré : 8,0 ± 1,3 10 ans : 6,5 ± 1,1	5 ans : 9,3 %	Pré : 0,48 Post : 0,4
Venturini <i>et al.</i>, 2015	33TILaR, 50 TILs...	n. r.	↑	n. r.	Pré : 8,3 ± 1,3 2 ans : 7,8 ± 1,5	2 ans : 13,2 %	Pré : 37,4 ± 19,8 U/j 2 ans : 24,3 ± 18,1 U/j
Brooks <i>et al.</i>, 2013	16 TILs, 4 TILaR	1 an : 95 %	↑	Pré : 15 (10 - 50) Post : 0 (0 - 1)	Pré : 7,4 (7,0 - 8,2) 1 an : 6,4 (5,8 - 7,1)	3 ans : 10 %	Pré : 0,49 (0,40 - 0,61) 1 an : 24,3 (0 - 0,30)
Tiwari <i>et al.</i>, 2012	347 TIL	n. r.	-	Pré : n. r. Post : 15,5 %	Pré : 8,3 Post : ≤ 6,5 [#]	n. r.	n. r.
Vantigham <i>et al.</i>, 2012	14 TILs, 9 TILaR	3 ans : 30 %	↑	Pré : 5 (1 - 8) 3 ans : 0 (0 - 2)	Pré : 8,3 (7,3 - 9) 3 ans : 6,7 (5,9 - 7,7)	3 ans : 43 %	Pré : 0,63 (0,40 - 0,75) 3 ans : 0 (0 - 0,28)
Girman et Saudek, 2011	15 TILs	1 an : 73 %	↑	Pré : n. r. Post : 0	Pré : n. r. 1 an : 5,3 ± 0,7	3 ans : 6,6 %	Pré : n. r. 3 mois : 14 ± 8,7 U/j
Niclauss <i>et al.</i>, 2011	26 TILs, 26 TILaR, 4 TILsR	n. r.	↑	n. r.	Pré : n. r. 1 an : 6,4 ± 0,3	1 an : 42 %	Pré : n. r. 1 an : 0,18 ± 0,04 U/kg
Hirsch <i>et al.</i>, 2010	6 TILs, 4 TILaR	n. r.	↑	Pré : n. r. 1 an : 0	Pré : 7,2 ± 0,3 3 mois : 5,6 ± 0,5	3 ans : 30 %	Pré : n. r. 1 an : 0 (60 % des cas)

* Les données rapportées en pourcentage représentent la proportion de patients ayant présenté au moins 1 hypoglycémie sévère durant la période de suivi.

** Traitement adjuvant

† épisodes par 100 patients-années

Résultat observé chez 61 % des patients, après la 3^e TIL

Abréviations : c. : comparé à; HbA1c : hémoglobine glyquée; j : jour; kg : kilogramme; n. r. : non rapporté; TIL : transplantation d'îlots de Langerhans; TILaC : TIL après une greffe cardiaque; TILaR : TIL après une greffe rénale; TILmo : TIL après une greffe de moelle osseuse; TILsR : TIL simultanément à une greffe rénale; U : unité.

3.3.2 Taux de peptide C : comparaison avant et après l'intervention

Le peptide C est produit par les cellules bêta du pancréas en quantités équimolaires à l'insuline [Jones et Hattersley, 2013]. Le dosage du peptide C sanguin est donc utilisé pour estimer la fonctionnalité des cellules bêta. Un taux indétectable de peptide C est un critère d'admissibilité à la TIL dans la plupart des centres associés au CTR [2016]. Chez la presque totalité des patients ayant reçu une TILs ou une TILaR, l'intervention a permis d'élever le taux de peptide C au-dessus du seuil de détection (Tableau 3 et Tableau 4). Une absence de variation significative est rapporté dans 1 étude qui inclut des patients atteint d'un DT1 de courte durée et pour lesquels le taux de peptide C est supérieur au seuil de détection avant l'intervention [Venturini *et al.*, 2015].

3.3.3 Hypoglycémies sévères : comparaison avant et après l'intervention

Les hypoglycémies sont jugées sévères lorsqu'elles entraînent une perte de conscience ou un coma ou lorsqu'elles nécessitent le recours à une tierce personne pour restaurer une glycémie acceptable. Ces événements sont plus fréquents chez les patients auxquels le contrôle glycémique pose un défi ou chez ceux atteints d'un DT1 de longue date [Shapiro, 2012].

On compte 8 études qui évaluent la fréquence des hypoglycémies sévères chez les patients non urémiques et qui rapportent une diminution marquée, voire l'élimination de ces épisodes (Tableau 3). Des résultats similaires sont observés dans les populations « urémique » et « mixte » (Tableau 4). En effet, 5 études sur 10 rapportent une absence d'hypoglycémie sévère sur une période variant de 1 à 5 ans après la TIL.

3.3.4 Taux d'HbA1c : comparaison avant et après l'intervention

L'hémoglobine glyquée HbA1c est la variante la plus commune parmi les formes d'hémoglobines glyquées et son dosage est utilisé de façon routinière chez les patients atteints de DT1 pour obtenir des valeurs qui reflètent le contrôle glycémique [Little et Sacks, 2009]. Ce dosage est jugé plus fiable et moins variable que le dosage du glucose sanguin, du fait qu'il permet de dresser le portrait de la glycémie des 8 à 12 semaines précédant le prélèvement. Il est généralement reconnu que des valeurs inférieures à 6,5 % ou à 7 % devraient être visées pour éviter les complications liées aux DT1 [Imran *et al.*, 2013]. Les taux de base d'HbA1c sont rapportés dans 89 % des études (HbA1c \geq 8 % dans 13 études; de 7,0 % à 7,9 % dans 8 études).

À la suite de la TIL, les patients non urémiques de la majorité des études ont vu leur taux d'HbA1c diminuer de manière significative, ce qui représente une amélioration du contrôle glycémique : dans 9 études sur 13, le taux d'HbA1c est inférieur ou égal à la cible de 6,5 % (Tableau 3). Cette proportion passe à 10 études sur 13 lorsque la cible visée est de 7 %. Dans les populations « urémique » et « mixte », 10 études sur 13 rapportent une diminution significative du taux d'HbA1c après l'intervention (Tableau 4). La cible de 6,5 % est atteinte dans 8 études sur 13 et la cible de 7 %, dans 11 études sur 13. Les patients traités par insulinothérapie à la suite de la TIL maintiennent un bon contrôle glycémique, comme le montrent les valeurs d'HbA1c inférieures ou égales à 7 %.

3.3.5 Insulino-indépendance : comparaison avant et après l'intervention

Chez les patients non urémiques ayant reçu une ou plusieurs TILs, les taux d'insulino-indépendance sont très variables, allant de 0 % post-TIL à 60 % après 5 ans (Tableau 3). Dans les populations « urémique » et « mixte », une grande variabilité est également rapportée (de 42 % après 1 an de suivi à 9,3 % après 5 ans) (Tableau 4). Malgré l'amélioration des techniques de préparation des îlots et le raffinement de l'intervention de transplantation et des protocoles d'immunosuppression, l'insulino-indépendance n'est pas atteinte par tous les patients. Lorsqu'elle l'est, cet effet est souvent transitoire (2 ans ou moins); les patients doivent alors reprendre un traitement insulinique.

3.3.6 Dose d'insuline exogène : comparaison avant et après l'intervention

Les études comparant les doses d'insuline exogène utilisées par les patients avant et après la TIL indiquent une diminution de la consommation quotidienne [Hae Lee *et al.*, 2017; Hering *et al.*, 2016; Brooks *et al.*, 2013; Vantyghem *et al.*, 2012].

3.3.7 Efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique : comparaison à un groupe témoin

Sept études comparent l'efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique à l'ITI ou à la TP. Quatre études, dont un ECR [Lablanche *et al.*, 2018] indiquent que la TIL présente une efficacité supérieure à l'ITI (injections multiples ou pompe à insuline) (Tableau 5). Ainsi, la TIL permet un meilleur contrôle glycémique en abaissant le taux d'HbA1c au niveau du seuil de 6,5 % ou en deçà, et en éliminant presque totalement les épisodes d'hypoglycémie sévère [Lablanche *et al.*, 2018; Holmes-Walker *et al.*, 2017; Gerber *et al.*, 2015; D'Addio *et al.*, 2014].

Un seul ECR compare l'efficacité de la TIL à l'ITI chez 47 patients qui présentent un DT1 instable et des hypoglycémies sévères ou qui ont subi une greffe rénale [Lablanche *et al.*, 2018]. Le score β est utilisé comme critère de jugement principal¹⁴. Une valeur supérieure ou égale à 6 (valeur seuil) indique le succès de la TIL. Le score β , qui variait de 0 à 2 avant la TIL, atteint ou dépasse la valeur seuil chez 64 % des patients greffés, 6 mois après la TIL. Aucun patient n'obtient un score supérieur ou égal à 6 dans le groupe traité par ITI [Lablanche *et al.*, 2018]. À 12 mois de suivi, 46 des 47 patients ont reçu une TIL; 1 patient est décédé à la suite d'un épisode d'hypoglycémie sévère nocturne. Les 46 patients affichent un score β supérieur ou égal à 6.

Parmi les 3 études comparant l'efficacité de la TIL à la TP, 2 d'entre elles rapportent la supériorité de la TP en ce qui a trait au taux d'insulino-indépendance [Lehmann *et al.*, 2015; Maffi *et al.*, 2011]. Concernant le taux d'HbA1c, l'efficacité de la TIL apparaît inférieure ou égale à celle de la TP [Moassesfar *et al.*, 2016; Lehmann *et al.*, 2015]. Soulignons que les cohortes des études ne sont pas toujours comparables sur le plan clinique, qu'il s'agisse de l'âge des patients, de la durée du DT1 ou de la comorbidité (voir l'annexe G-1). Les résultats présentés ne sont pas ajustés en fonction de ces facteurs confusionnels.

¹⁴ Le score β intègre l'HbA1c, le peptide C, la dose d'insuline ou la prise d'antidiabétiques oraux et la glycémie à jeun [Ryan *et al.*, 2005].

Tableau 5 Efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique comparativement à l'ITI ou à la TP

ÉTUDES	NOMBRE DE PATIENTS SELON LE TRAITEMENT	RÉSULTATS D'INTÉRÊT					
		Taux de survie du greffon	Peptide C (ng/ml)	Hypoglycémies sévères (épisodes / patients-année)	HbA1c (%)	Taux d'insulino-indépendance	Dose d'insuline (U/kg/j)
D'Addio <i>et al.</i> , 2014	12 TILs c. 10 ITI	n. r.	Pré : n. r. Post : TILs : < 1 ITI : > 0	n. r.	Pré : TILs : 8,2 ± 0,9 ITI : 8,3 ± 1,1 Post : TILs : 6,5 ITI : n. r.	n. r.	Pré : n. r. Post : TILs : 30 UI ITI : 40 UI
Holmes-Walker <i>et al.</i> , 2017	10 TILs c. 10 ITI	1 an : TILs : 90 % ITI : s. o.	n. r.	Pré : n. r. Post : TILs : 0 (0 - 1) ITI : 8 (0 - 18)	Pré : n. r. 1 an : TILs : 6,4 ± 1,6 ITI : 8,1 ± 1,5	1 an : TILs : 70 % ITI : s. o.	Pré : n. r. 1 an : TILs : 0,2 ± 0,2 ITI : 0,4 ± 0,2
Gerber <i>et al.</i> , 2015	22TIL c. 40 ITI	n. r.	n. r.	Pré : TIL : 4,5 ± 9,7 ITI : 0,1 ± 0,7 Post : TIL : 0,3 ± 0,7 ITI : 0,2 ± 0,8	Pré : TIL : 8,2 ± 1,5 ITI : 7,8 ± 1,0 Post : TIL : 6,7 ± 0,9 ITI : 7,6 ± 1,0	5 ans : TIL : 9 % ITI : s. o.	Pré : n. r. Post : TIL : 0,3 ± 0,2 ITI : 0,6 ± 0,2
Lablanche <i>et al.</i> , 2018	20 TILs + 5 TILaR c. 22 ITI	n. r.	Pré : TIL : 0,00 (0,00 - 0,02) ITI : 0,01 (0,00 - 0,10) 6 mois : TIL : > 1 ITI : ~ 0	Pré : n. r. 6 mois : * TIL : 0 (0 - 0) n = 25 ITI : 2 (0 - 4) n = 21 12 mois : * TIL : 0 (0 - 0) n = 46	Pré : TIL : 8,1 (7,4 - 8,9) ITI : 8,1 (7,7 - 8,6) 6 mois : TIL : 5,6 ITI : 8,2	6 mois : TIL : 44 % (11/25) ITI : s. o. 12 mois : TIL : 59 % (27/46)	Pré : TIL : 0,53 (0,42 - 0,66) ITI : 0,46 (0,41 - 0,58) 6 mois : TIL : < 0,1 ITI : ~ 0,4
Maffi <i>et al.</i> , 2011	33 TILs c. 33 TPs	Post : TILs : 27 % TP : 3 %	n. r.	n. r.	n. r.	3 ans : TILs : 57 % TP : 76 %	n. r.
Moassesfar <i>et al.</i> , 2016	10 TILs c. 15 TPs	3 ans : TILs : 60 % - 70 % TP : n. r.	Pré : n. r. 6 mois, stimulé : TILs : 6,1 ± 2,0 à 7,3 ± 5,6 TP : n. r.	Pré : n. r. Post : TILs : 0 TP : n. r.	Pré : TILs : 7,2 TP : 7,3 ± 0,9 4,5 ans : TILs : 5,7 TP : 5,5 ± 0,9	3 ans : TILs : 70 % TP : 60 %	n. r.
Lehmann <i>et al.</i> , 2015	38 TIL c. 94 TP	n. r.	Pré : n. r. Post : TIL : 1,3 ± 1,1 nmol/l TP : n. r.	Pré (TIL, TP) : 346 ± 345** Post : TIL : 11,1 ± 15,2** TP : 4,5 ± 15,1**	Pré : TIL : 8,0 ± 1,3 TP : 7,8 ± 1,3 10 ans : TIL : 6,5 ± 0,8 TP : 5,5 ± 0,4	5 ans : TIL : 9,3 % TP : 73,6 %	Pré : n. r. Post : TIL : ↓ 20 % TP : ↓ > 80 %

* Nombre médian d'épisodes d'hypoglycémie sévère par année

** épisodes par 100 patients-années

Abréviations : c. : comparé à; ITI : insulinothérapie intensive; j : jour; kg : kilogramme; l : litre; ml : millilitre; ng : nanogramme; nmol : nanomole;

n.r. : non rapporté; s.o. : sans objet; TIL : transplantation d'îlots de Langerhans; TILs : TIL seule; TP : transplantation de pancréas; TPs : TP seule; UI : unité internationale; U : unité.

3.3.8 Efficacité de la TIL sur le contrôle glycémique : données du CITR

Le plus récent rapport du CITR [2016] rapporte les données collectées de 1999 à 2013 et inclut celles de certaines études présentées dans ce rapport et celui de l'IHE [2013]. Plus de 1 000 patients ont reçu 1 927 greffes d'îlots (moyenne de 2 TIL par patient) au cours de la période visée (Tableau 6). Précisons que seuls 19 % de ces patients ont reçu une TIL à la suite d'une greffe de rein.

Tableau 6 Caractéristiques des patients et statistiques globales du CITR [2016] *

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS, SELON L'INTERVENTION							
Âge (ans) Durée DT1 (ans)	TILs			TILaR			
		46 ± 10,4			46,0 ± 0,6		
	28,9 ± 0,4			32,8 ± 0,8			
INTERVENTION, SELON LE LIEU (n)							
Grand total	TILs **			TILaR			
	Total	Amérique du Nord	Europe, Australie, Asie	Total	Amérique du Nord	Europe, Australie, Asie	
Receveurs	1 011	819	488	331	192	64	128
Injections	1 927	1 584	933	651	343	112	231
Donneurs	2 421	2 032	1 005	1 027	389	123	266

* Période couverte : de 1999 à 2015 concernant l'Amérique du Nord et de 2006 à 2015 concernant l'Europe, l'Australie et l'Asie.

** TILsR exclus

L'indicateur clinique sur lequel la TIL a l'effet le plus positif est la proportion de patients n'ayant vécu aucun événement d'hypoglycémie sévère. Ainsi, 1 an après l'intervention, les taux sont de 94,0 % et de 95,5 % concernant la TILs et la TILaR, respectivement et se maintiennent à 88,5 % et 91,2 %, 5 ans après l'intervention. Les valeurs pré-TIL étaient de 21,8 % chez les patients non urémiques et de 61,7 % chez les patients urémiques. Le taux de peptide C, indétectable avant la TIL, reste au-dessus du seuil de détection pendant 5 ans, indiquant le fonctionnement total ou partiel des greffons. Par ailleurs, 1 an après la TIL, l'insulino-indépendance est obtenue chez environ 50 % des patients et, après 5 ans, le taux chute à 28,6 % avec la TILs et à 19,6 % avec la TILaR [CITR, 2016].

Malgré le besoin en insuline exogène chez plus de la moitié des patients, les taux d'HbA1c se maintiennent en-deçà du seuil de 7 % jusqu'à 5 ans, sauf dans le cas de la TILaR (7,1 % à 5 ans). Cependant, on constate une augmentation constante du taux d'HbA1c au fil du temps. En effet, le taux le plus faible est de 6,5 % à 1 an et le plus élevé est de 7,1 % à 5 ans. Les valeurs avant la TIL étaient de 7,9 % chez les patients non urémiques et de 8,1 % chez les patients urémiques [CITR, 2016].

En résumé

- Les données de 2010 à 2017 confirment les résultats du rapport de l'IHE. La TIL permet d'améliorer le contrôle glycémique en ce qui a trait au taux d'HbA1c et à la résolution des hypoglycémies sévères chez les patients urémiques ou non (niveau de preuve faible à modéré).
- La proportion de greffons totalement ou partiellement fonctionnels est très variable. Les meilleurs résultats observés à 5 ans varient de 70 % à 80 %.
- Le taux et la durée de l'insulino-indépendance obtenus avec la TIL sont inférieurs à ceux obtenus avec la TP.
- Les patients, urémiques ou non, nécessitant un traitement insulinique à la suite de la TIL maintiennent néanmoins un contrôle glycémique optimal, soit un taux d'HbA1c inférieur ou égal à 7 %, et bénéficient d'une protection contre les hypoglycémies sévères.

3.4 Effets de la TIL sur les complications du DT1

Un des objectifs visés par la TIL est la réduction des complications liées au DT1 par un meilleur contrôle glycémique. Les résultats détaillés des études sont présentés dans l'annexe G-2.

3.4.1 Comparaison avant et après

Peu d'études évaluant l'effet de la TIL sur les complications du DT1 ont été repérées (Tableau 7). Une étude rapporte une diminution de l'épaisseur de l'intima media des artères communes et des artères internes chez des patients non urémiques, 12 mois après la TILs [Danielson *et al.*, 2013]. Les valeurs de pression artérielle et de cholestérol ne varient pas de façon significative. L'absence de variation du taux de cholestérol est observée dans 4 études, mais n'est pas confirmée dans une autre étude (Tableau 7). L'absence de variation de la pression artérielle est observée dans une autre série de cas non urémiques [D'Addio *et al.*, 2014] alors qu'une diminution est rapportée dans 2 études portant sur une population mixte [Gerber *et al.*, 2015; Lehmann *et al.*, 2015]. Les données sur l'indice de masse corporelle sont contradictoires. Finalement, une diminution du débit de filtration glomérulaire est rapportée chez les patients ayant reçu une TILsR, ce qui indique une aggravation de l'atteinte rénale pouvant s'expliquer par le traitement immunosuppresseur [Lehmann *et al.*, 2015].

Tableau 7 Effets de la TIL sur les complications du DT1 – comparaison avant et après

RÉSULTATS D'INTÉRÊT	ÉTUDES						
	D'Addio <i>et al.</i> , 2014	Qi <i>et al.</i> , 2014	Danielson <i>et al.</i> , 2013	Gerber <i>et al.</i> , 2015	Lehmann <i>et al.</i> , 2015	Venturini <i>et al.</i> , 2015	Hirsch <i>et al.</i> , 2010
	PATIENTS NON UREMQUES			POPULATION MIXTE			
	12 TILs	10 TILs	15 TILs	15 TILsR 6 TILaR	23 TILsR 15 TILaR	33 TILaR 50 TILs	6 TILs 4 TILaR
MALADIE CARDIOVASCULAIRE / FACTEURS DE RISQUE							
Pression artérielle (moyenne)	=	n. r.	=	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
Pression artérielle systolique	n. r.	n. r.	=	↓	↓	n. r.	n. r.
Pression artérielle diastolique	n. r.	n. r.	=	↓	↓	n. r.	n. r.
Cholestérol	=	n. r.	=	↓	=	=	=
Indice de masse corporelle	n. r.	n. r.	n. r.	=	↓	n. r.	n. r.
EIMC artères communes	n. r.	n. r.	↓	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
EIMC artères internes	n. r.	n. r.	↓	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
NEPHROPATHIE							
Variation du DFG	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	↓ (TILsR)	n. r.	n. r.
Créatinine sérique	=	↓	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
Albumine-créatinine	n. r.	↑ chez ~ 50 %	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.

RÉSULTATS D'INTÉRÊT	ÉTUDES						
	D'Addio <i>et al.</i> , 2014	Qi <i>et al.</i> , 2014	Danielson <i>et al.</i> , 2013	Gerber <i>et al.</i> , 2015	Lehmann <i>et al.</i> , 2015	Venturini <i>et al.</i> , 2015	Hirsch <i>et al.</i> , 2010
		des patients					
NEUROPATHIE	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
RETINOPATHIE	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.

Abréviations : DFG : débit de filtration glomérulaire; EIMC : épaisseur de l'intima media des artères communes; n. r. : non rapporté; TILs : transplantation d'îlots de Langerhans seule; TILaR : TIL après une greffe rénale; TILsR : TIL simultanément à une greffe rénale.

3.4.2 Comparaison entre la TIL et l'ITI ou la TP

Cinq études rapportent les effets de la TIL sur les complications du DT1 comparativement à l'ITI ou à la TP (Tableau 8 et l'annexe G-2). L'effet de la TIL sur les facteurs de risque cardiovasculaire est semblable à celui de l'ITI ou de la TP dans une population de patients « non urémiques » et « mixte » [Gerber *et al.*, 2015; Lehmann *et al.*, 2015; D'Addio *et al.*, 2014; Thompson *et al.*, 2011]. Les données concernant l'effet de la TIL sur la progression de la néphropathie et de la neuropathie sont peu nombreuses et semblent indiquer un effet similaire à celui de l'ITI ou de la TP [Lehmann *et al.*, 2015; D'Addio *et al.*, 2014; Thompson *et al.*, 2011]. Une étude rapporte un ralentissement de la progression de la rétinopathie chez des patients ayant reçu une TIL comparativement à ceux traités par ITI [Thompson *et al.*, 2011].

Tableau 8 Effets de la TIL sur les complications du DT1 comparativement à ceux de l'ITI ou de la TP

ÉTUDES	NOMBRE DE PATIENTS	FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE*					NÉPHROPATHIE*		NEUROPATHIE	RÉTINOPATHIE
		PA (moyenne)	PA systolique	PA diastolique	Chol.	IMC	↓DFG	Créatinine sérique		
Gerber <i>et al.</i> , 2015	15 TILsR + 6 TILaR c. 40 ITI	n. r.	TIL = ITI	TIL = ITI	TIL = ITI	TIL < ITI	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
D'Addio <i>et al.</i> , 2014	12 TILs c. 10 ITI	TIL = ITI	n. r.	N.R.	TIL = ITI	n. r.	n. r.	TIL = ITI	TIL = ITI [†]	n. r.
Thompson <i>et al.</i> , 2011	32 TILs c. 40 ITI	n. r.	TIL < ITI	TIL = ITI	N.R.	n. r.	TIL < ITI	n. r.	TIL = ITI [†]	TIL < ITI [†]
Lehmann <i>et al.</i> , 2015	23 TILsR + 15 TILaR c. 93 TPpR + 1 TPpR	n. r.	TIL = TP	TIL < TP	TIL = ITI	TIL = TP	TIL = TP	n. r.	n. r.	n. r.

* Les valeurs des indicateurs chez les patients ayant reçu une TIL sont soit égales (=) ou inférieures (<) à celles des patients traités par ITI ou ayant reçu une TP.

† La progression de la maladie chez les patients ayant reçu une TIL est soit égale (=) ou moindre (<) à celle mesurée chez ceux traités par ITI ou ayant reçu une TP.

Abréviations : c. : comparé à; chol. : cholestérol; DFG : débit de filtration glomérulaire; IMC : indice de masse corporelle; ITI : insulinothérapie intensive; n. r. : non rapporté; PA : pression artérielle; TIL : transplantation d'îlots de Langerhans; TILs : TIL seule; TILsR : TIL simultanément à une greffe rénale

Toutes les études évaluant l'effet de la TIL sur les complications du DT1 comportent de nombreux biais qui limitent la validité des conclusions (échantillons de petite taille, attrition, données non normalisées ou non corrigées en fonction des facteurs

confusionnels). Les nouvelles données demeurent encore insuffisantes en nombre et en qualité pour statuer sur l'efficacité de la TIL concernant les complications à long terme liées au DT1.

En résumé

- Peu d'études portent sur l'effet de la TIL sur les complications liées au DT1 (maladies cardiovasculaires, néphropathie, rétinopathie et neuropathie).
- Il est parfois impossible de distinguer les effets de la TIL sur la fonction rénale de ceux des traitements immunosuppresseurs, du fait de leur néphrotoxicité.
- Les résultats des études récentes demeurent peu concluants (niveau de preuve très faible).

3.5 Innocuité de la TIL

La TIL comporte des effets indésirables, rapportés dans une trentaine d'études incluses dans le rapport de l'IHE [2013] (Tableau 2) et dans 17 nouvelles études. Des effets indésirables sont aussi colligés par le CITR. Les résultats détaillés des études sont présentés dans les annexes G-3 et G-4.

3.5.1 Innocuité liée à l'intervention : comparaison avec un groupe témoin

Sept études rapportent des résultats d'innocuité liée à l'intervention relativement à 4 paramètres d'intérêt, soit les hémorragies, les thromboses de la veine porte, les anomalies hépatiques et les décès (Tableau 9 ci-dessous).

Tableau 9 Effets indésirables liés à la TIL chez des patients atteints de DT1 – comparaison avec un groupe témoin

ÉTUDES	NOMBRE DE PATIENTS SELON L'INTERVENTION	RÉSULTATS D'INTÉRÊT, N (%)				
		Hémorragies	Thrombose de la veine porte	Atteinte hépatique	Décès	Autres effets indésirables
PATIENTS NON URÉMIQUES						
Moassesfar <i>et al.</i>, 2016	I : 10 TILs	1/10 (10 %) *	1/10 (10 %)	0	n. r.	0
	C : 15 TP	0	3/15 (20 %) **	0	n. r.	multiples événements
Maffi <i>et al.</i>, 2011	I : 33 TILs	12/33 (36 %) 10 mineures	3/33 (9,1 %)	n. r.	0	0 rejet, laparotomie, transfusion
	C : 33 TP	5/33 (15 %) 5 majeures	13/33 (39,3 %)	n. r.	1/33 (3 %)	9/33 rejets (27,3 %) 18/33 laparotomie (54,5 %) 14/33 transfusions (42,4 %); p ≤ 0,009
PATIENTS URÉMIQUES ET POPULATION MIXTE						
Lablanche <i>et al.</i>, 2018	I : 20 TILsR; 5 TILaR	post-intervention 1/25 cas (4 %) péritonéale 1/25 cas (4 %)	1/25 cas (4 %)	Hématome : 1/25 cas (0,4 %)	n. r.	insuffisance rénale post-TIL : 1/25 cas (4 %) Hémothorax : 1/25 cas (4 %) Arrêt cardiaque transitoire : 1/25 cas (4 %)
	C : 21 ITI	0	s. o.	0	n. r.	1 décès (4,8 %) dû à une hypoglycémie nocturne

ÉTUDES	NOMBRE DE PATIENTS SELON L'INTERVENTION	RÉSULTATS D'INTÉRÊT, N (%)				
		Hémorragies	Thrombose de la veine porte	Atteinte hépatique	Décès	Autres effets indésirables
Gerber <i>et al.</i>, 2015	I : 15 TILsR; 6 TILaR, 1 TILaC	2/22 cas (9,0 %)	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
	C : 13 DT1 après greffe rénale, liste d'attente, 40 ITI	s. o.	s. o.	n. r.	n. r.	n. r.
Lehmann <i>et al.</i>, 2015	I : 23 TILsR, 15 TILaR	2/38 cas (5,2 %)	0	n. r.	1	4/38 cas laparotomie (10,5 %)
	C : 93 TP sR, 1 TP aR	13/94 cas (13,9 %)	7/94 cas (7,5 %)	n. r.	0	39/94 cas laparotomie (41,5 %)
Venturini <i>et al.</i>, 2015	I : 33 TILaR, 50 TILs	n. r.	n. r.	20/83 (24,1 %) stéatose 1/25 cas (4 %) stéatose	n. r.	n. r.
	C : 25 autogreffes d'îlots	n. r.	n. r.		n. r.	n. r.

* Hémorragies ne nécessitant ni transfusion, ni laparotomie

** Thrombose du greffon nécessitant une pancréatectomie et thrombose partielle de la veine porte

Abréviations : C : comparateur; I : intervention; ITI : insulinothérapie intensive; n. r. : non rapportée; TIL : transplantation d'îlots de Langerhans; TILaC : TIL après une greffe de cœur; TILaR : TIL après une greffe rénale; TILsR : TIL simultanément à une greffe rénale; TP : transplantation de pancréas; TP aR : TP après une greffe rénale; TP sR : TP simultanément à une greffe rénale; s. o. : sans objet

Patients non urémiques

Deux études comparent la TILs et la TP [Moassesfar *et al.*, 2016; Maffi *et al.*, 2011] (Tableau 9). La première rapporte une fréquence plus élevée de thrombose de la veine porte chez les patients ayant reçu une TP (20 %) que chez ceux ayant reçu une TILs (10 %) [Moassesfar *et al.*, 2016]. La thrombose a entraîné une pancréatectomie chez 3 patients ayant reçu une greffe du pancréas. D'autres effets indésirables sont observés, notamment une fuite anastomotique, une obstruction de l'intestin grêle, une embolie pulmonaire et une infection du site chirurgical (voir l'annexe G-3).

La deuxième étude rapporte un plus grand nombre d'événements hémorragiques chez les receveurs de la TIL (36 %) que chez les patients ayant reçu une greffe du pancréas (15 %) [Maffi *et al.*, 2011]. Cependant, ces événements sont mineurs dans 83,3 % des cas et ne requièrent aucune intervention. En revanche, la fréquence de thrombose de la veine porte nécessitant un traitement est plus élevée dans le groupe TP (39,3 %) que dans le groupe TIL (9,1 %). Un décès par hémorragie massive d'une fistule aorto-entérique est constaté chez un patient ayant reçu une TP. Dans le groupe TP, les rejets de greffe sont significativement plus importants (TP : 27,3 % c. TILs : 0 %; $p = 0,009$) ainsi que les laparotomies subséquentes à l'intervention (TP : 54,5 % c. TILs : 0 %; $p < 0,001$) et les transfusions sanguines (TP : 42,4 % c. TILs : 0 %; $p < 0,001$).

Patients urémiques

Une étude compare l'innocuité de la TILsR à celle de la TP sR [Lehmann *et al.*, 2015]. Chez près de la moitié des patients (39/94) ayant reçu une TP sR, on rapporte 45 laparotomies correctrices à la suite d'hémorragies, de thromboses hépatiques, de complications rénales et d'autres effets indésirables (voir l'annexe G-3). En revanche, 10 % des patients ayant reçu une TILsR ont subi une laparotomie à la suite d'une

hémorragie majeure ou de complications liées à la greffe rénale; un décès est rapporté dans ce groupe. La survie des patients à 10 ans est meilleure chez les patients ayant reçu une TPsR (TPsR : 88,5 % c. TILsR : 65,4 %; $p = 0,004$). Cependant, avant l'intervention, l'atteinte rénale était plus avancée chez les patients ayant reçu une TIL que chez ceux ayant reçu une TP ($p < 0,001$) (voir l'annexe G-3).

Population mixte

Quatre études comparatives ont été retenues (Tableau 9). Un ECR rapporte une insuffisance rénale post-TIL et des hémorragies chez 3 des 25 patients du groupe TIL immédiate alors que 1 décès est survenu à la suite d'une hypoglycémie nocturne chez 1 patient en attente d'une TIL [Lablanche *et al.*, 2018]. Un des épisodes hémorragiques a entraîné un arrêt cardiaque transitoire. Dans une autre étude, aucun effet indésirable n'est observé chez des patients ayant reçu une greffe rénale et en attente d'une TIL ($n = 13$) ou chez des patients traités par l'ITI ($n = 40$). En revanche, 2 cas d'hémorragie hépatique ont été signalés parmi les 22 patients ayant reçu une TIL [Gerber *et al.*, 2015]. Une deuxième étude prospective comparant des patients ($n = 83$) ayant reçu une TILs ou une TILaR à des patients ayant reçu une autogreffe d'îlots ($n = 25$) rapporte un taux plus élevé de stéatose hépatique chez des patients ayant reçu une allogreffe (allogreffe : 24,1 % c. autogreffe : 4 %; p non précisé) [Venturini *et al.*, 2015]. Selon les auteurs, cela s'expliquerait par une suractivité des îlots allogreffés entraînant leur dysfonctionnement et n'aurait aucun lien avec l'immunosuppression ni avec les taux de cholestérol et de triglycérides (Tableau 9 et les annexes G-2 et G-3).

Dans une dernière étude, dont les données ne sont pas présentées dans le Tableau 9, aucun cas de thrombose n'a été observé chez des patients ayant reçu une TILs ou une TILaR, que les îlots aient été préparés sur place ou dans un autre centre [Brooks *et al.*, 2013].

3.5.2 Innocuité liée à l'intervention : séries de cas

Dix séries de cas rapportent des résultats sur l'innocuité de la TILs ou de la TILsR chez des patients non urémiques, urémiques et dans une population mixte (Tableau 10 et Tableau 11)

Patients non urémiques

Les données issues de 5 études de suivi prospectives [Hae Lee *et al.*, 2017; Hering *et al.*, 2016; Maffi *et al.*, 2014; Qi *et al.*, 2014; O'Connell *et al.*, 2013] et de 1 étude rétrospective [Kawahara *et al.*, 2011] sont présentées dans le Tableau 10 ci-après.

Tableau 10 Effets indésirables liés à la TIL chez des patients non urémiques atteints de DT1 – séries de cas

ÉTUDES	NOMBRE DE PATIENTS	RÉSULTATS D'INTÉRÊT, N (%)			
		Hémorragies	Thrombose de la veine porte	Atteinte hépatique	Autres effets indésirables
Hae Lee <i>et al.</i> , 2017	51 TILs	2/91 cas (2,2 %) Transfusions : 2 cas	0	↑ AST : 14/51 cas (27 %) ↑ ALT : 22/51 cas (43 %)	1/91 cas (1,1 %) Irritation pleuro-péritonéale
Hering <i>et al.</i> , 2016	48 TILs	5/56 cas (9 %) Transfusions : 3 cas	n. r.	n. r.	2/48 cas (4,2 %) Complications corrigées par laparotomie
Maffi <i>et al.</i> , 2014	10 TILs	6/20 cas (30 %)	1/17 cas (6 %)	n. r.	n. r.
Qi <i>et al.</i> , 2014	10 TILs	n. r.	n. r.	↑ AST et ALT transitoire	n. r.
O'Connell <i>et al.</i> , 2013	17 TILs	3/17 cas (17,6 %) Transfusions : 2 cas	1/17 cas (6 %)	n. r.	n. r.
Kawahara <i>et al.</i> , 2011	122 TILs	n. r.	9/122 cas	n. r.	n. r.

Abréviations : AST, ALT : enzymes hépatiques; n. r. : non rapporté; TILs : transplantation d'îlots de Langerhans seule.

La fréquence des taux d'hémorragie observée chez les patients non urémiques varie de 2,2 % à 30 % selon les études (Tableau 10). Les hémorragies ont été résolues par transfusions sanguines et, plus rarement, par laparotomie (4,2 %). Aucun cas de thrombose complète de la veine porte n'a été observé et 2 études prospectives rapportent un taux d'obstruction partielle de la veine porte de 6 % [Maffi *et al.*, 2014; O'Connell *et al.*, 2013]. Une élévation transitoire des enzymes hépatiques (AST, ALT) est rapportée dans deux études [Hae Lee *et al.*, 2017; Qi *et al.*, 2014]. Finalement, une étude rétrospective montre que l'élévation de la pression dans la veine porte est un facteur de risque de thrombose (9/122 cas) [Kawahara *et al.*, 2011].

Patients urémiques

Une seule étude menée chez 13 patients urémiques rapporte 2 cas d'hémorragie et 1 décès à la suite d'un accident cérébrovasculaire ischémique pour lequel la relation causale n'est pas clairement établie [Nijhoff *et al.*, 2016].

Population mixte

Les données issues de deux études prospectives [Caiazza *et al.*, 2015; Girman et Saudek, 2011] et d'une étude rétrospective [Lablanche *et al.*, 2015] sont présentées dans le Tableau 11 ci-après.

Tableau 11 Effets indésirables liés à la TIL dans une population mixte de patients atteints de DT1 – séries de cas

ÉTUDES	NOMBRE DE PATIENTS	RÉSULTATS D'INTÉRÊT, N (%)			
		Hémorragies	Thrombose de la veine porte	Atteinte hépatique	Autres effets indésirables
Caiazzo <i>et al.</i>, 2015	14 TILs 12 TILaR	TILs : 1/14 (7 %) TILaR : 2/12 (16 %) Transfusions : 1 cas	TILs : 1/14 (7 %) TILaR : 0	n. r.	TILs : 2/14 (14,3 %) TILaR : 1/12 (8,3 %)
Lablanche <i>et al.</i>, 2015	24 TILs 20 TILaR	7/44 (15,9 %) Transfusions : 3 cas	1/44 (2,3 %)	↑ AST : 1/44 (2,3 %) ↑ ALT : 1/44 (2,3 %)	1/44 (2,3 %) Douleur abdominale
Girman et Saudek, 2011	15 TILs 5 TILsR	TILs : 5/15 cas (33 %)	n. r.	↑ AST : 10/20 (50 %) ↑ ALT : 10/20 (50 %)	2/15 cas (13,3 %)

Abréviations : AST, ALT : enzymes hépatiques; n. r. : non rapporté; TIL : transplantation d'îlots de Langerhans; TILaR : TIL après une greffe rénale; TILs : TIL seule; TILsR : TIL simultanément à une greffe rénale

Les études sur la TIL rapportent un taux d'hémorragie variant de 7 % à 16 % (Tableau 11). Dans certains cas, des transfusions sanguines ont été nécessaires et, plus rarement, une intervention chirurgicale (laparotomie). L'incidence de thrombose de la veine porte varie, quant à elle, de 2,3 % à 7 %. Une élévation des enzymes hépatiques (6 fois au-dessus de la normale) a été observée chez 2,3 % à 50 % des patients (Tableau 11). Des anomalies hépatiques, telles qu'une péritonite biliaire (1 cas) nécessitant une chirurgie correctrice et une ascite périhépatique (1 cas) sont apparues de même que des complications intestinales (2 cas) [Caiazzo *et al.*, 2015]. Une étude mentionne 1 cas de syncope et de bradycardie résultant de l'irritation de la veine porte et 1 cas d'ictère à la suite d'une ponction des voies biliaires [Girman et Saudek, 2011].

En résumé

- Les nouvelles données issues d'études de comparaison indirecte indiquent un risque plus faible de complications liées à la TIL comparativement à la TP (confirmation des conclusions du rapport de l'IHE; niveau de preuve faible).
- Certaines complications sont résolues par des interventions chirurgicales ou médicales (laparotomies, transfusions). D'autres événements indésirables se résorbent spontanément (élévation transitoire des enzymes hépatiques, hémorragies mineures).

3.6 Innocuité liée à l'immunosuppression

3.6.1 Innocuité liée à l'immunosuppression : comparaison avec un groupe témoin

Treize études comparatives de qualité méthodologique modérée ont été retenues. Les résultats détaillés sont présentés dans l'annexe G-4. Une synthèse des données est présentée dans le Tableau 12 ci-dessous.

Tableau 12 Effets indésirables liés à l'immunosuppression chez des patients atteints de DT1 – comparaison avec la TP

ÉTUDES	NOMBRE DE PATIENTS SELON L'INTERVENTION / IMMUNOSUPPRESSION D'ENTRETIEN	RÉSULTATS D'INTÉRÊT, N (%)				
		Atteinte rénale (DFG ml/min/1,73 m ²)	Anomalies hématoLOGIQUES	Infections	Néoplasies	Décès
Moassesfar et al., 2016	I : 10 TILs (bélatcept + sirolimus / éfalizumab + sirolimus)	Pré : 79 ± 13,7 Post : 72,9 ± 20,4 n.s.	Anémie : 10/10 cas (100 %) Neutropénie : 4/10 cas (40 %) Thrombopénie : 2/10 cas (20 %)	Aspergillose pulmonaire 1/10 cas (10 %)	SLP 1/10 cas (10 %)	n. r.
	C : 15 TPs (MMF + tacrolimus + prednisone + sirolimus)	Pré : 86,3 ± 18 Post : 97,9 ± 25,4 p = 0,025	Idem TIL	Virémie CMV 2/15 cas (13,3 %)	SLP 1/15 cas (6,7 %)	
Maffi et al., 2011	I : 33 TILs (sirolimus + tacrolimus / sirolimus + MMF)	n. r. 4/33 cas aggravation de l'atteinte rénale	0	CMV réactivé 1/33 cas (3 %) CMV <i>de novo</i> 1/33 cas (3 %)	n. r.	0
	C : 33 TPs (MMF + tacrolimus / MMF + cyclosporine)		PTT : 1/33 cas (3 %)	CMV réactivé 20/33 cas (60,6 %) CMV <i>de novo</i> 1/33 cas (3 %)		1/33 (3 %)
Lehmann et al., 2015	I : 23 TILsR, 15 TILaR (tacrolimus + sirolimus)	1 an : 50,0 ± 20,4	n. r.	n. r.	n. r.	1/15 cas (6,7 %)
	C : 93 TPsR, 1TPaR (tacrolimus + MMF + prednisone / tacrolimus + sirolimus)	1 an : 70,0 ± 22,7 p < 0,001		0		n. r.

Abréviations : CMV : cytomégalovirus; DFG : débit de filtration glomérulaire; ITI : insulinothérapie intensive; MMF : mofétilmycophénolate; n. r. : non rapporté; n.s. : non significatif; PTT : purpura thrombocytopénique thrombotique; SLP : syndrome lymphoprolifératif; TIL : transplantation d'îlots de Langerhans; TILaR : TIL après une greffe rénale; TPs : transplantation de pancréas seule; TPaR : TP après une greffe rénale; TPsR : TP simultanément à une greffe rénale.

Patients non urémiques

Deux études comparent de manière indirecte la TILs à la TPs (Tableau 12). La première montre une réduction significative du débit de filtration glomérulaire après la TPs (p = 0,025) observée chez 33 % des cas, dont 1 requiert une dialyse; une réduction non significative est observée chez 10 % des patients ayant subi une TILs [Moassesfar et al., 2016]. Précisons que les protocoles d'immunosuppression sont différents (Tableau 12). Chez les patients ayant reçu une TIL, on rapporte un plus grand nombre de cas de protéinurie (TILs : 30 % c. TPs : 6,7 %). On y rapporte également davantage d'effets

indésirables liés au sirolimus (ulcères buccaux, diarrhée et nausée). Dans les deux groupes, on observe des cas de syndrome lymphoprolifératif menant à l'arrêt de l'immunosuppression, des infections et des anomalies hématologiques transitoires (Tableau 12).

L'autre étude rapporte une aggravation de l'atteinte rénale chez des patients ayant reçu une TILs (3 % des cas) ou une TP (9 % des cas) menant à une insuffisance rénale terminale chez 2 patients ayant reçu une TILs et chez 1 patient ayant reçu une TP [Maffi *et al.*, 2011]. L'arrêt du tacrolimus a permis de restaurer la fonction rénale chez 2 patients. Des infections sont également rapportées dans les deux groupes.

La réactivation de l'infection au cytomégalo virus (CMV) est plus marquée chez les patients ayant reçu une TP (20/33 soit 60,6 % des cas) que chez les patients ayant reçu une TILs (1/33 soit 3 % des cas). Cependant, le taux de nouvelles infections au CMV est similaire dans les deux groupes (3 %). On rapporte également 1 décès dû au rejet du greffon et plusieurs événements indésirables graves dans le groupe des patients ayant reçu une TP (septicémie bactérienne, fasciite nécrosante et amputation subséquente, névrite optique liée au tacrolimus). Chez les patients ayant reçu une TILs, 2 cas de la myocardite virale sont rapportés (Tableau 12).

Patients urémiques

Une étude compare l'innocuité entre la TIL (38 patients) et la TP (94 patients) [Lehmann *et al.*, 2015]. On remarque une diminution significative du débit de filtration glomérulaire à 1 an (TILsR : $50,0 \pm 20,4$ c. TP sR : $70,0 \pm 22,7$; $p < 0,001$). On rapporte 1 décès dans le groupe TILaR. Des changements dans les protocoles d'immunosuppression rendent les comparaisons entre les groupes difficiles (voir l'annexe G-4).

3.6.2 Innocuité liée à l'immunosuppression : séries de cas

Quinze nouvelles études font état de résultats sur l'innocuité de l'immunosuppression liée à la TIL chez des patients non urémiques, urémiques ou dans une population mixte.

Patients non urémiques

Neuf séries de cas rapportent des effets indésirables liés à l'immunosuppression chez des patients non urémiques, dont huit sont des études prospectives et une est une étude rétrospective (Tableau 13).

Une étude rapporte les données de 10 patients traités par insulinothérapie (pompe à insuline) qui ont ensuite reçu une TILs [Holmes-Walker *et al.*, 2017]. Ces patients ont participé à une étude précédente [O'Connell *et al.*, 2013] dont le protocole d'immunosuppression a été modifié (Tableau 13 et l'annexe G-4) par la substitution du tacrolimus par le sirolimus et par l'ajout d'une médication adjuvante chez 7 des 17 patients (41,2 %). Une diminution du débit de filtration glomérulaire d'au moins 20 % est notée chez 20 % des patients et 2 patients ont présenté des effets indésirables graves (infection respiratoire, anémie).

Tableau 13 Effets indésirables liés à l'immunosuppression chez des patients atteints de DT1

ÉTUDES	NOMBRE DE PATIENTS / IMMUNO-SUPPRESSION D'ENTRETIEN	RÉSULTATS D'INTÉRÊT, N (%)				
		Atteinte rénale (DFG ml/min/1,73 m ²)	Anomalies hématologiques	Infections	Néoplasies	Décès
PATIENTS NON URÉMIQUES						
Holmes-Valker et al., 2017	10 TILs (tacrolimus + MMF)	↓ TFG ≥ 20 % 2/10 cas (20 %)	Lymphopénie : 4/10 cas (40 %) Anémie : 1/10 cas (10 %)	respiratoire : 1/10 cas (10 %)	n. r.	n. r.
Hae Lee et al., 2017	51 TILs* (tacrolimus + MMF / tacrolimus + mycophénolate)	n. r.	Anémie : 1/19 cas (5,2 %) Leucopénie : 1/19 cas (5,2 %)	Virémie à CMV : 5/51 cas (9,8 %) Gastro-entérite : 9/37 cas (24%)	Adénocarcinome 3/51 cas (5,8 %) Mélanome : 1/51 cas (1,9 %)	2 cas (1 cas possiblement lié à l'immunosuppression)
Hering et al., 2016	48 TILs (sirolimus + tacrolimus)	Pré TIL : 102; 1 an : 90; p = 0,0008 2 ans : 82; p < 0,0001	Neutropénie fébrile : 2/48 cas (4 %) Neutropénie : 2/48 cas (4 %) Pancytopenie : 1/48 cas (2 %)	Pneumonie : 1/48 cas (2 %) Pyélonéphrite : 1/48 cas (2 %)	n. r.	Aucun cas
Gillard et al., 2014	48 TILs (tacrolimus + MMF)	Pré TIL : 90; à 2 semaines : 72; p < 0,0001	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
Maffi et al., 2014	10 TILs (sirolimus + MMF)	↓ 0,29/mois	Leucopénie : 10/10 cas (100 %) Neutropénie : 8/10 cas (80 %) Anémie : 7/10 cas (70 %)	fongiques : 3/10 cas (30 %) urinaires : 1/10 cas (10 %)	Aucun SLP	Aucun cas
Qi et al., 2014	10 TILs* (sirolimus + tacrolimus / MMF + tacrolimus)	n. r.	n. r.	n. r.	Cancer du sein : 1/4 cas (25 %)	n. r.
Danielson et al., 2013	15 TILs* (sirolimus + tacrolimus)	Pré TIL : 83,7 (24,0) 50 mois : 79,3 (20,5)	n. r.	Septicémie : 1/15 cas (6,7 %)	Cancer du sein : 1/15 cas (6,7 %)	1 cas (septicémie d'origine inconnue)
O'Connell et al., 2013	17 TILs* (tacrolimus + MMF/ sirolimus + tacrolimus)	↓ > 20 %; 5/17 cas (29 %)	Anémie : 8/17 cas (47 %) Lymphopénie : 7/17 cas (47 %)	Colite <i>C. difficile</i> : 1/17 cas (6 %)	n. r.	Aucun
Gala-Lopez et al., 2011	121 TILs (sirolimus + tacrolimus)	n. r.	n. r.	Virémie CMV : 8/121 cas (6,6 %)	n. r.	n. r.
PATIENTS URÉMIQUES OU POPULATION MIXTE						
Lablanche et al., 2018 (Données d'un ECR traitées comme une série de cas relativement à l'immunosuppression)	38 TILs; 9TILaR (tacrolimus + MMF / méthyl prednisolone)	TILs pré : 90,5 (76,6 - 94,0) TILs 1 an : 71,8 (59,0 - 89,0) p = 0,014 TILaR pré : 63,0 (55,0 - 71,0) TILaR 1 an : 57,0 (45,5 - 65,1) p = 0,0008 Insuffisance rénale aigüe : 10/47 (21,2 %)	Neutropénie : 5/47 cas (10,6 %) Leucopénie : 3/47 cas (6,4 %) Lymphopénie : 2/47 cas (4,3 %)	19/47 cas (40,4 %) dont infection à CMV : 1/47 cas (2,1 %) Septicémie : 1/47 cas (2,1 %) respiratoire : 3/47 cas (6,4 %)	Maladie de Bowen 1/47 (2,1 %)	n. r.

ÉTUDES	NOMBRE DE PATIENTS / IMMUNO-SUPPRESSION D'ENTRETIEN	RÉSULTATS D'INTÉRÊT, N (%)				
		Atteinte rénale (DFG ml/min/1,73 m ²)	Anomalies hématologiques	Infections	Néoplasies	Décès
PATIENTS URÉMIQUES OU POPULATION MIXTE						
Nijhoff <i>et al.</i>, 2016	13 TILaR* (tacrolimus + MMF + prednisone)	Pré : 43,5 ± 12,2 2 ans : 48,2 ± 11,6; p = 0,16	Lymphopénie : 13/13 cas (100 %)	10 épisodes / 32,5 cas- années requérant une hospitalisation	n. r.	1 cas (antécédents cardiovasculaires)
Zoso <i>et al.</i>, 2016	44 TILs, TILaR* (sirolimus + tacrolimus)	n. r.	Neutropénie : 16/44 cas (2,3 %)	n. r.	n. r.	n. r.
Lablanche <i>et al.</i>, 2015	24 TILs, 20 TILaR (sirolimus + tacrolimus)	Insuffisance rénale aigüe résolue : 1/44 cas (2,3 %)	Neutropénie : 1/44 cas (2,3 %) Thrombopénie : 1/44 cas (2,3 %)	6/44 cas (13,6 %)	Aucun cas	2 cas (antécédents cardiovasculaires)
Brooks <i>et al.</i>, 2013	8 TILs, 3 TILaR (tacrolimus + MMF)	n. r.	Neutropénie asymptomatique	n. r.	n. r.	n. r.
Gerber <i>et al.</i>, 2015	15 TILsR; 6 TILaR, 1 TILaC (cyclosporine + MMF)	n. r.	n. r.	Pneumonite : 2 /15 cas (13,3 %)	n. r.	n. r.

* Traitement adjuvant

Abréviations : CMV : cytomégalovirus; DFG : débit de filtration glomérulaire; MMF : mofétilmycophénolate; n. r. : non rapporté; SLP : syndrome lymphoprolifératif; TIL : transplantation d'îlots de Langerhans; TILaC : TIL après une greffe de cœur; TILaR : TIL après une greffe rénale; TILs : TIL seule

Une réduction du taux de filtration glomérulaire après la TIL est rapportée dans plusieurs études (Tableau 13), mais elle n'est significative que dans deux d'entre elles [Hering *et al.*, 2016; Gillard *et al.*, 2014]. Dans une étude, l'arrêt du tacrolimus ramène le taux de filtration glomérulaire à la valeur de base, mais un moins bon contrôle glycémique est observé ainsi qu'un rejet de greffe chez 44 % des patients [Gillard *et al.*, 2014]. De plus, 8 patients souffraient d'albuminurie. Tous les cas se sont normalisés de 2 mois à 5 ans après la TIL. Les auteurs précisent que ce résultat n'est pas dû à un traitement médicamenteux. Une micro-albuminurie réapparaît chez les patients dont le traitement par tacrolimus à faible dose est maintenu.

La plupart des études rapportent des anomalies hématologiques (neutropénie, leucopénie et anémie), dont certaines sont résolues par une réduction de la dose d'immunosuppresseurs. D'autres effets indésirables à long terme sont rapportés, tels qu'un adénocarcinome de la prostate ou du tube digestif (5,8 % des cas) [Hae Lee *et al.*, 2017]. On rapporte 2 décès, dont 1 décès est possiblement lié à l'immunosuppression, et 2 rémissions à la suite d'une chirurgie et de l'arrêt du mofétilmycophénolate. De plus, 1 cas de mélanome résolu par chirurgie est rapporté [Hae Lee *et al.*, 2017]. Des cas de cancer du sein sont aussi signalés dans deux études [Qi *et al.*, 2014; Danielson *et al.*, 2013].

Des infections au CMV sont observées dans 2 études [Hae Lee *et al.*, 2017; Gala-Lopez *et al.*, 2011]. L'une d'entre elles montre que les antilymphocytes T augmentent le risque de contracter une virémie ($p < 0,01$) et une infection au CMV ($p = 0,05$), comparativement

aux antagonistes des récepteurs de l'interleukine 2. Les données indiquent par ailleurs que la survie moyenne des greffons mesurée par le taux de peptide C n'est pas significativement affectée par l'infection au CMV (115,8 mois chez 121 patients non infectés comparativement à 84,7 mois chez les 14 patients infectés; $p = 0,15$) [Gala-Lopez *et al.*, 2011].

D'autres effets indésirables liés à l'immunosuppression sont rapportés. Une étude, dont les données ne sont pas présentées dans le Tableau 13, fait état de troubles gynécologiques à la suite du traitement immunosuppresseur (stéroïdes et sirolimus) : kystes ovariens *de novo* dans 10/18 cas (56 %, $p = 0,01$) et récurrents dans 5/18 cas (28 %); ménorragies dans 6/18 cas (33,3 %, $p = 0,03$); ils ont été résolus par chirurgie ou grâce à l'usage d'une médication dans 44,4 % des cas [Del Olmo Garcia *et al.*, 2011]. Dans une autre série de cas, une encéphalopathie liée au tacrolimus a été résolue par l'arrêt du médicament [Hae Lee *et al.*, 2017]. Dans cette étude, 43 % des patients cessent l'immunothérapie à 48 mois, soit en raison de la perte du greffon (31,4 %) ou des effets indésirables (7,8 %). Une dernière étude rapporte des effets indésirables neurologiques associés au tacrolimus dans 2/8 cas (25 %). De plus, dans 3/9 cas (33 %), les patients cessent le traitement par sirolimus en raison d'effets indésirables graves [O'Connell *et al.*, 2013].

Patients urémiques et population mixte

Une étude réalisée chez 13 patients urémiques ayant reçu une greffe rénale puis une TIL rapporte 10 épisodes infectieux par 32,5 années-patients (dont 1 réactivation du CMV) qui requièrent une hospitalisation [Nijhoff *et al.*, 2016]. Tous les patients ont un débit de filtration glomérulaire réduit et une déplétion des lymphocytes T 1 an après la TIL. Différents protocoles d'immunosuppression ont été utilisés. Il est donc difficile d'attribuer un événement indésirable à un médicament.

Deux études rétrospectives dans lesquelles l'immunosuppression d'entretien associe le sirolimus au tacrolimus ont été recensées [Zoso *et al.*, 2016; Lablanche *et al.*, 2015]. La première fait état de neutropénies (36,3 % des cas), d'œdèmes périphériques (10 %), de kystes ovariens (2,3 %), d'ulcères buccaux (2,3 %) et d'une conversion du sirolimus au mofétilmycophénolate (13,6 %) [Zoso *et al.*, 2016]. La seconde associe 18 des 55 effets indésirables à l'immunosuppression observés, dont des infections (13,6 %), des cas d'insuffisance rénale aiguë (2,3 %), de leuconéutropénie (2,3 %), de thrombopénie (2,3 %) et de neuropathie optique (2,3 %). La durée moyenne d'hospitalisation est de 7,05 jours par patient-année lorsque les effets indésirables sont pris en compte [Lablanche *et al.*, 2015].

Deux études rapportent 2 cas de pneumonite interstitielle liés au sirolimus [Gerber *et al.*, 2015] ainsi que 1 cas de neutropénie asymptomatique, 1 cas de zona et 1 cas de folliculite chez des patients ayant reçu une TIL [Brooks *et al.*, 2013]. Dans deux autres séries de cas, 3 décès sont signalés, dont 2 résultent d'antécédents cardiovasculaires [Nijhoff *et al.*, 2016; Lablanche *et al.*, 2015]. Dans une dernière étude, 90 des 135 effets indésirables graves observés sont liés à l'immunosuppression, dont une baisse du débit de filtration glomérulaire associée au tacrolimus [Lablanche *et al.*, 2018].

3.6.3 Données d'innocuité du CITR

La classification des effets indésirables étant en cours de révision, le 9^e rapport du CITR [2016] ne présente aucune donnée d'innocuité. Celles du 8^e rapport (1999 à 2013) sont donc présentées ici [CITR, 2014]. Au total, 686 patients ont reçu une TILs (1 356 infusions) et 178 autres ont reçu une TILsR ou une TILaR (323 infusions). L'âge des patients et la durée du DT1 des deux cohortes sont comparables. L'incidence des effets indésirables totaux est de 0,45 événements par personne par an (intervalle de confiance (IC) à 95 % : de 0,39 à 0,50) concernant la TILs et de 0,25 (IC à 95 % : de 0,21 à 0,29) concernant les effets indésirables graves, selon un suivi de 638,2 patients-années. Concernant la TILsR et la TILaR, l'incidence des effets indésirables totaux est de 0,37 (IC à 95 % : de 0,28 à 0,49) et de 0,27 événements par personne par an (IC à 95 % : de 0,19 à 0,37) concernant les effets indésirables graves [CITR, 2014].

On observe un taux plus élevé de décès (6,7 % c. 1,3 %), d'événements menaçant la vie du patient (21,3 % c. 15,7 %) ou entraînant une hospitalisation (44,4 % c. 31,6 %) et d'incapacités à long terme (4,5 % c. 3,1 %) dans le groupe TILaR et TILsR que dans le groupe TILs. L'incidence de cancer est de 0,007 événements par personne par an; 85 % des cas sont possiblement liés à l'immunosuppression. Les autres effets indésirables graves peuvent être associés à l'intervention et à l'immunosuppression.

En résumé

- La fréquence des effets indésirables liés à l'immunosuppression est variable, ce qui peut s'expliquer par la diversité des protocoles utilisés. Les effets indésirables graves peuvent mener à l'arrêt de l'immunosuppression et, ultimement, à la perte du greffon.
- L'usage d'antilymphocytes T semble augmenter le risque de contracter une virémie ou une infection au CMV.
- D'autres maladies infectieuses graves sont rapportées, dont certaines requièrent une hospitalisation.
- La néphrotoxicité est signalée, en particulier chez les patients traités par sirolimus ou tacrolimus.
- Bien qu'ils soient rares, des cas de cancer sont rapportés dans les études de suivi d'au moins 2 ans.

3.7 Études cliniques

Depuis les 5 dernières années, 33 essais cliniques de plus de 10 patients sont enregistrés dans le registre Clinical Trials (*ClinicalTrials.gov*) Ces études évaluent notamment :

- l'efficacité métabolique de la TIL (n = 13);
- l'innocuité de l'intervention et de l'immunosuppression (n = 8);
- la médication adjuvante pour améliorer la survie des greffons (n = 4) et prévenir le rejet (n = 2);
- d'autres sites d'implantation possibles (n = 3);
- les effets de l'encapsulation des îlots (n = 2) et les indications de la TIL (n = 2).

Les études sur le contrôle métabolique sont les plus nombreuses. Celles portant sur la préparation des îlots, les autres sources de cellules bêta et les analyses économiques sont plus rares. Un ECR évaluant l'incidence médico-économique de la TIL par rapport à celle de la pompe à insuline couplée à un lecteur de glycémie en continu est en cours [Lablanche *et al.*, 2017]; il sera complété en 2020.

4 PERSPECTIVE DES PATIENTS

4.1 Résultats de la recherche documentaire

Quelques études examinent la perspective des patients atteints de DT1 sur le fait de recevoir la TIL. Le rapport de l'IHE comprend 4 séries de cas [Benhamou *et al.*, 2009; Tharavanij *et al.*, 2008; Toso *et al.*, 2007; Barshes *et al.*, 2005] et 1 revue systématique [Speight *et al.*, 2010] qui compte 6 études correspondant à leurs critères [IHE, 2013]. Le présent avis inclut 7 nouvelles études primaires de qualité faible à bonne (voir l'annexe D). Leurs principales caractéristiques et leurs résultats sont présentés dans les annexes D, F et G [Foster *et al.*, 2018; Lablanche *et al.*, 2018; Speight *et al.*, 2016; D'Addio *et al.*, 2014; Radosevich *et al.*, 2013; Haggström *et al.*, 2011; Takita *et al.*, 2011].

4.2 Revue systématique de l'IHE

Malgré l'hétérogénéité des études, certains points communs sont observés. Selon la revue systématique de l'IHE, la TIL pourrait avoir des effets positifs sur les patients, dont une diminution de la crainte de l'hypoglycémie et une amélioration de certains aspects de la qualité de vie et de l'état de santé général jusqu'à 3 ans après l'intervention. Les patients rapportent également les inconvénients vécus à la suite de la TIL, tels que des douleurs à court terme, des effets indésirables liés aux immunosuppresseurs et un état dépressif dû à la perte de la fonction du greffon [IHE, 2013].

4.3 Prise de décision et expérience de soins

4.3.1 Prise de décision

Une étude qualitative explore les facteurs qui peuvent influencer la décision des patients, leurs espoirs, leur perception des risques et des bénéfices cliniques et leur expérience avant et après la TIL. Ainsi, 16 adultes du Royaume-Uni et du Canada, dont 8 étaient en attente d'une TIL, ont été interviewés. En ce qui concerne la prise de décision, certains ne voient pas la pertinence de recevoir des informations détaillées dès le début alors que d'autres ont recherché toutes les informations disponibles en vue de prendre une décision éclairée. La plupart des patients ont manifesté le besoin de discuter avec leur famille, mais certains ont préféré en discuter seulement avec leur médecin. La possibilité de cesser d'être insulino-dépendant, ne serait-ce que pour une courte durée, a été un critère déterminant dans la prise de décision [Speight *et al.*, 2016].

Avant l'intervention, les patients peuvent avoir des attentes variables par rapport à la TIL. Certaines sont réalistes et d'autres le sont moins. Par exemple, certains patients pensent demeurer insulino-indépendants pendant 5 ans, prévenir ou arrêter la progression des complications et améliorer leur bien-être psychologique ainsi que leur niveau d'énergie. Ils considèrent plus les avantages que les risques, qu'ils jugent souvent improbables. Ils sont toutefois conscients des effets indésirables liés à l'immunosuppression et certains sont fatalistes quant à ces effets. Une fois qu'ils ont

décidé de recevoir la TIL, ils adoptent des stratégies d'adaptation pour réduire leur niveau d'anxiété : ils ont tendance à « réfléchir au côté positif » ou à considérer les risques comme une question de hasard ou de sort [Speight *et al.*, 2016].

4.3.2 Expérience de soins

Les patients ont accepté de recevoir la TIL sans être certains du résultat clinique. Ils trouvent passionnant le fait de faire partie d'un projet de recherche et de pouvoir aider les autres : « *I did hope that, even if it didn't work on me, that...it might help somebody else* (J'espérais que, même si cela ne fonctionnait pas sur moi, que... ça pourrait aider quelqu'un d'autre) »¹⁵ [Speight *et al.*, 2016]. Ils disent avoir trouvé l'attente longue, stressante et difficile à vivre. Ils rapportent s'être sentis déprimés ou bouleversés au moins une fois au cours du processus lorsqu'ils ont été appelés, mais que l'intervention a finalement été annulée en raison d'une incompatibilité avec le donneur ou de l'échec de la préparation d'îlots.

Lorsque l'intervention s'est bien déroulée, elle est surtout décrite comme étant rapide, sans douleur et sans problème. Cependant, certains patients ont trouvé leur expérience pénible. La récupération est généralement rapide, mais les séjours à l'hôpital ont pu être plus longs et la prise en charge plus complexe dans certains cas. Le suivi post-TIL est exigeant pour certains patients, notamment ceux qui résident loin du centre de transplantation. Les patients restent incertains quant à leur avenir (atteinte de l'insulino-indépendance, autres TIL nécessaires) [Speight *et al.*, 2016].

4.4 Qualité de vie et satisfaction à l'égard de la TIL

Un ECR multicentrique compare 26 patients qui ont reçu la TIL (groupe TIL) à 24 patients en attente d'une TIL traités par insulinothérapie (groupe IT). Les résultats indiquent que la qualité de vie s'est améliorée 6 mois après la première TIL. Les scores obtenus avec le questionnaire *Diabetes Quality of Life* montrent effectivement des améliorations dans ce groupe par rapport au groupe IT sur le plan de la satisfaction à l'égard du traitement et de la vie en général ($p < 0,0001$), de l'effet du diabète au quotidien ($p < 0,0001$), de l'inquiétude liée au diabète ($p = 0,005$) et de la qualité de vie en général ($p < 0,0001$). La santé générale perçue ainsi que la modification perçue (amélioration ou détérioration) de l'état de santé mesurés à l'aide du questionnaire SF-36 (*Short form-36*) sont meilleures dans le groupe TIL que dans le groupe IT ($p = 0,008$ et $p < 0,0001$, respectivement). Les résultats relatifs aux autres aspects évalués (inquiétude socioprofessionnelle, bien-être, capacités physiques, limites liées à l'état physique, douleurs physiques, vitalité, vie relationnelle, limites liées à l'état psychique, santé psychique, scores totaux concernant les composantes de la santé physique et de la santé mentale) sont sensiblement les mêmes dans les 2 groupes [Lablanche *et al.*, 2018].

¹⁵ Traduction libre.

Une étude analytique (CIT-07) [Foster *et al.*, 2018] évalue l'effet de la TIL sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS), la santé fonctionnelle ainsi que les préférences de soins de 48 patients. Les résultats montrent une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la qualité de vie¹⁶. En particulier, la détresse liée au DT1, (évaluée à l'aide de l'échelle *Diabetes Distress Scale* ou DDS) ainsi que la crainte d'avoir une hypoglycémie (évaluée à l'aide de l'échelle *Hypoglycemic Fear Survey* ou HFS) ont diminué jusqu'à 2 ans après la transplantation ($p \leq 0,0013$; $p < 0,0001$, respectivement). Le bien-être (évalué à l'aide de l'échelle EuroQol-5 Dimensions ou EQ-5D, $p < 0,0001$) ainsi que la santé physique des patients s'améliorent également jusqu'à 2 ans après la TIL selon la version 2 du SF36 (SF-36v2, $p = 0,0004$). Ces améliorations ne sont pas toujours cliniquement significatives.

Il est à noter que malgré les contraintes liées à la prise à long terme d'immunosuppresseurs, les scores se rapportant à la qualité de vie et à l'état de santé fonctionnelle des patients ne diminuent pas après la TIL. De plus, il n'y a aucune différence significative concernant la qualité de vie ou les préférences de soins entre les patients insulino-indépendants et les patients traités par insulinothérapie. Par contre, la santé mentale est moins bonne lorsque les patients vivent des épisodes d'hypoglycémie sévère après la TIL. La présence d'hypoglycémies sévères a d'ailleurs été désignée comme un facteur de prédiction important du fardeau émotionnel (dans le DDS), de la crainte d'avoir une hypoglycémie (dans le HFS), de la santé mentale et physique (dans le SF-36v2) ainsi que de l'état de santé global (dans l'EQ-5D) [Foster *et al.*, 2018].

Speight et ses collaborateurs [2016] rapportent qu'avant de recevoir la TIL, les patients vivaient des épisodes d'hypoglycémie sévère imprévisibles et récurrents qui affectaient leur qualité de vie, ce qui concorde avec les résultats de l'étude précédente. Après la TIL, ces épisodes sont devenus moins fréquents ou ont disparu, au moins à court terme, ce qui s'est traduit par un bien-être psychologique et un niveau d'énergie considérablement améliorés.

D'Addio et ses collaborateurs [2014] comparent la qualité de vie de patients atteints de DT1 ayant reçu une TIL (groupe TIL; $n = 12$) à celle de patients en attente d'une TIL (groupe témoin; $n = 10$). Le groupe TIL présente de meilleurs résultats au test POMS (acronyme de l'anglais *profile of mood state*) que le groupe témoin en ce qui a trait aux scores de dépression, d'abattement ($p = 0,02$) et de confusion ($p = 0,04$). Le degré d'anxiété et de dépression évalué à l'aide du questionnaire LEIPAD¹⁷ est plus faible dans le groupe TIL ($p = 0,02$). De plus, les patients présentent de meilleurs résultats à l'évaluation neuropsychologique à la suite de la TIL, montrant notamment une plus grande capacité d'attention et de traitement de l'information (selon le *Paced Auditory Serial Addition Test* ou PASAT, $p = 0,04$; effet Stroop¹⁸, $p = 0,02$). Aucune différence

¹⁶ Une variation intra-sujet supérieure ou égale à la moitié de la valeur de l'écart-type est considérée cliniquement significative par les auteurs [Foster *et al.*, 2018].

¹⁷ Le nom du questionnaire LEIPAD provient des deux institutions de ses principaux réalisateurs, LEIden (Pays-Bas) et PADua (Italie).

¹⁸ L'effet Stroop désigne l'interférence que produit une information non pertinente au cours de l'exécution d'une tâche cognitive.

significative n'est observée entre les deux groupes concernant les autres aspects évalués (fatigue, capacité physique, fonctionnements cognitif, social, sexuel et satisfaction à l'égard de la vie).

Dans l'étude de Häggström et ses collaborateurs [2011], les patients rapportent une amélioration concernant leur vie sociale et leur bien-être à la suite de la TIL. Ils se sentent plus libres, en paix avec leur vie et leur avenir. Dans une autre étude, la capacité physique et le fonctionnement social des patients auraient tendance à croître durant la première année suivant la TIL, puis diminueraient [Radosevich *et al.*, 2013]. De plus, leur qualité de vie s'améliore (selon l'EuroQol-5D ou EQ-5D; $p = 0,002$). Les symptômes dépressifs s'atténuent (selon l'échelle de dépression de Beck ou BDI-II; $p = 0,003$) durant les 3 années suivant l'intervention. La TIL est également associée à une diminution de la crainte de l'hypoglycémie (selon l'échelle *Hypoglycemia Fear Survey* ou HFS; $p < 0,001$) [Radosevich *et al.*, 2013]. Ces résultats sont confirmés par une autre étude montrant que la crainte de l'hypoglycémie est moins grande chez les patients ayant reçu une TIL ($n = 12$) que dans la population générale de patients atteints d'un DT1 sévère [Häggström *et al.*, 2011].

Finalement, Häggström et ses collaborateurs [2011] rapportent que, quel que soit le degré de succès du traitement, tous les participants sont satisfaits d'avoir expérimenté la TIL. Bien que la prise d'insuline exogène soit nécessaire, les patients semblent plus satisfaits de leur traitement que ceux n'ayant pas reçu la TIL [Takita *et al.*, 2011]. En évaluant le rapport entre les risques, les inconvénients et les bénéfices, la plupart des patients affirment n'éprouver aucun regret d'avoir opté pour la TIL [Speight *et al.*, 2016].

Les résultats de ces études doivent être interprétés avec prudence, car ces dernières comportent plusieurs limites. Par exemple, dans l'étude de Lablanche et ses collaborateurs [2018], les patients du groupe IT ont pu avoir diminué leur observance du traitement en sachant qu'ils recevraient plus tard la TIL. Les résultats de l'étude de D'Addio et ses collaborateurs [2014] ont pu être biaisés par l'angoisse des patients en attente d'une transplantation. D'autres limites sont la petite taille de l'échantillon [Speight *et al.*, 2016; D'Addio *et al.*, 2014; Häggström *et al.*, 2011; Takita *et al.*, 2011], la courte durée des études [Lablanche *et al.*, 2018; D'Addio *et al.*, 2014] et les données manquantes [Radosevich *et al.*, 2013].

En résumé

- Les données du rapport de l'IHE indiquent que le besoin d'informations pour prendre une décision éclairée varie selon les patients. Ces derniers espèrent être insulino-indépendants, ne serait-ce que pour une courte durée, et ils souhaitent améliorer leur bien-être et leur niveau d'énergie.
- Les patients rapportent une amélioration de leur qualité de vie après avoir reçu la TIL. En effet, ils bénéficient d'un meilleur bien-être, d'une plus grande capacité fonctionnelle et ressentent moins de symptômes dépressifs à court terme.
- Les patients ayant reçu la TIL expriment une moins grande crainte de l'hypoglycémie.
- Leur vie sociale tend à s'améliorer pour un certain temps et ils sont généralement satisfaits de l'intervention.
- Les biais relatifs aux études et la variabilité des résultats limitent la portée des conclusions.

4.5 Expérience des patients du Québec

Pour illustrer les perspectives des patients du Québec concernant la TIL, des entrevues ont été réalisées auprès de 16 adultes atteints de DT1 depuis au moins 10 ans et qui présentent des complications ou un mauvais contrôle glycémique (voir l'annexe H). Parmi eux, 10 participants utilisent la pompe à insuline et 3 ont reçu une greffe d'organe entier (1 TPsR, 1 TPs et 1 greffe rénale). De plus, au cours de la période de 2005 à 2017, 4 participants ont reçu la TIL, dont 1 est devenu insulino-indépendant (voir l'annexe H).

Les participants se sont exprimés sur leur expérience concernant le DT1, leur satisfaction à l'égard des soins, leurs espoirs et leurs questionnements concernant la TIL, les facteurs influençant leur décision et leurs préférences à l'égard des options thérapeutiques offertes. Malgré la petite taille de l'échantillon, des points communs se dégagent et confirment ou complètent les résultats de la synthèse narrative.

4.5.1 Fardeau du DT1

4.5.1.1 Rigueur nécessaire à la gestion du DT1

Le contrôle du DT1 exige une grande planification et une surveillance constante de la part des patients. Certains s'imposent une routine stricte et d'autres se contraignent moins. Les personnes interviewées soulignent la difficulté de calculer les glucides à certains moments, de « gérer » leur médication et la nécessité de mesurer fréquemment leur glycémie. Une patiente a élaboré une stratégie allant à l'encontre des consignes thérapeutiques par crainte des hypoglycémies nocturnes. Ne percevant pas les symptômes d'hypoglycémie, elle diminue sa dose d'insuline avant le coucher afin de maintenir une glycémie élevée et de mieux dormir. Parmi les patients qui utilisent la pompe à insuline, certains trouvent son utilisation astreignante, même s'ils contrôlent bien leur glycémie.

4.5.1.2 Effet sur la qualité de vie

Les patients peuvent se sentir dépassés par les fluctuations quotidiennes de leur glycémie. Cela a une influence directe sur leur moral. En effet, certains affirment éprouver une fragilité émotive ou avoir déjà vécu une dépression, associée ou non au DT1. De plus, le contrôle de la glycémie devient plus complexe lorsqu'ils pratiquent une activité physique. Ils sont plutôt démunis et ne comprennent pas pourquoi leur glycémie est si instable. Ils sont toutefois conscients que plusieurs variables influencent leur taux de sucre, qu'il n'est pas simple de le contrôler et que cela est exigeant.

Ils se sentent fatigués, notamment à cause de la charge mentale liée au contrôle du DT1 ou du manque de sommeil de qualité. Certains patients présentent des hypoglycémies sévères pouvant parfois mener à un coma. Une personne mentionne qu'avant qu'elle reçoive la TIL, ses proches étaient inquiets de la laisser seule à la maison, à tel point qu'ils pouvaient communiquer avec elle toutes les 15 minutes. Une autre patiente souligne qu'elle a besoin d'être accompagnée en tout temps, car elle est fréquemment sujette à des épisodes d'hypoglycémie sévère. Au moins deux patientes affirment être incapables de travailler à temps plein en raison de leur état de santé.

4.5.2 Satisfaction à l'égard des soins

La satisfaction des patients à l'égard de leur traitement est variable, qu'il s'agisse des injections multiples d'insuline, de la pompe à insuline ou de la TIL. Certains souhaiteraient avoir accès à des technologies plus performantes; d'autres rapportent éprouver des difficultés d'accès à des services spécialisés, notamment les patients qui vivent en région. Quelques participants indiquent avoir bénéficié du partage de savoirs et d'expériences de pairs, grâce à des groupes de soutien.

4.5.3 Espoirs et questionnements sur la TIL

Les patients portent divers espoirs sur la TIL. Ils aimeraient pouvoir vivre une vie normale et ne plus entendre parler de leur DT1 pendant au moins deux ans. En effet, deux patientes ayant reçu une TIL en 2005 et en 2015 sont devenues insulino-indépendantes pendant au moins deux ans. Certains savent que la probabilité de continuer à prendre de l'insuline après la TIL est élevée. Mais d'autres peuvent surestimer l'efficacité de l'intervention et croire en la guérison du DT1. Une personne ayant reçu la TIL mentionne que, bien qu'elle en connaissait l'efficacité, elle a espéré être insulino-indépendante plus longtemps que les deux années durant lesquelles elle l'a été.

Les participants qui ont un « assez bon contrôle glycémique » se demandent si le fait de recevoir la TIL n'aurait pour effet que de changer un problème (DT1) pour un autre (effets indésirables liés à l'immunosuppression). Ils se demandent si le jeu en vaut la chandelle, si la TIL équivaut à « changer quatre trente sous pour une piastre » et ont besoin de réponses à leurs questions (conséquences de l'immunosuppression, efficacité de la TIL et profil des patients ciblés par la TIL).

4.5.4 Prise de décision

4.5.4.1 Stade de la maladie

Les patients dont le DT1 est mal contrôlé se montrent disposés à recevoir la TIL et sont prêts à courir le risque d'avoir à prendre des immunosuppresseurs toute leur vie. En revanche, ceux chez qui le contrôle glycémique s'est amélioré sont plus réticents.

4.5.4.2 Bénéfices cliniques attendus

Les participants aimeraient réduire la fréquence des hypoglycémies sévères et des hyperglycémies grâce à la TIL. Ils souhaitent également avoir une glycémie stable, moins d'acidocétoses et ralentir la progression des complications du DT1. Tous les participants aimeraient diminuer leur besoin en insuline; certains « moins affectés par leur DT1 » voudraient ne plus avoir à en prendre. Une patiente précise que ce n'est pas tant la dose d'insuline à utiliser qui la préoccupe, mais plutôt le contrôle de la glycémie. Elle craint même que cela ne soit plus compliqué si le greffon est partiellement fonctionnel. Des patients désirent également devoir moins surveiller leur glycémie.

Sur le plan des relations familiales et sociales, certains mentionnent que la TIL leur permettrait de mieux s'occuper de leurs enfants ou d'en avoir d'autres. D'autres pensent que la TIL permettrait à leurs proches d'être moins stressés par leur état de santé.

Une patiente rapporte d'ailleurs que sa famille est plus « relaxe » depuis qu'elle a reçu la TIL et qu'elle n'a plus besoin d'être surveillée par crainte d'une hypoglycémie sévère. Sur le plan de la qualité de vie, les personnes interviewées espèrent améliorer la qualité de leur sommeil. Elles souhaitent également travailler à temps plein, être plus actives, voyager, ne plus avoir de restrictions alimentaires. Toutefois, le traitement immunosuppresseur peut exiger de suivre un régime alimentaire, comme le précise une patiente ayant reçu la TIL.

4.5.4.3 Risques et inconvénients

Pour les patients, le principal risque associé à la TIL est l'immunosuppression. Ceux qui contrôlent mal leur glycémie pensent que les inconvénients liés au traitement antirejet sont comparables à ceux dus aux complications qu'ils vivent déjà. En revanche, ceux qui ont un bon contrôle glycémique estiment que les risques de l'immunosuppression sont plus élevés.

Les patients mentionnent qu'ils devront adapter leurs comportements s'ils sont immunosupprimés, par exemple en évitant d'être exposés aux virus. Cela pourrait être problématique dans certains types d'emplois (ex. : professionnels de la santé, enseignants, éducateurs en garderie). D'autres disent craindre les risques de cancer liés à l'immunosuppression. Une jeune femme se demande si cela pourrait nuire à une éventuelle grossesse. Quant aux risques liés à l'intervention, ils ne semblent pas inquiéter les patients.

Les patients sont prêts à se déplacer régulièrement à l'hôpital (Montréal) pour le suivi et les examens médicaux fréquents, avant et après l'intervention, surtout ceux pour qui la fréquence des rendez-vous est similaire à ce qu'ils vivent déjà. Pour d'autres, cela pourrait être contraignant, comme le mentionne une patiente inquiète des conséquences du suivi sur sa vie professionnelle.

Le fait d'être inscrit sur une liste d'attente peut constituer un autre inconvénient. Un des patients qui a reçu la TIL rapporte que la période d'attente de trois ans a été infernale, « tu ne sais pas quand ils vont t'appeler... tu n'oses pas partir, partir en voyage ». Pour 3 autres patients, l'attente (d'une durée maximale de 16 mois) a été mieux vécue. Les participants qui n'ont pas reçu la TIL pensent que cela pourrait être stressant ou que c'est un mal nécessaire. D'autres mentionnent que cela ne serait pas un facteur déterminant dans la prise de décision.

4.5.4.5 Soutien de la famille et des proches

Le soutien de la famille lors du processus de soins a été apprécié par les patients qui ont reçu la TIL. La plupart des autres personnes estiment que leurs proches les appuieraient dans leur choix. Cependant, une patiente estime que cela pourrait inquiéter sa famille si elle choisissait de recevoir la TIL. Une autre affirme qu'il s'agit de sa décision, peu importe l'opinion de sa famille.

4.5.5 Préférences des patients

Les patients ont l'impression que la TIL est moins risquée que la TP. Ils choisiraient la TIL parce qu'il n'y a pas de chirurgie, qu'il y a moins de risques de complications (hémorragie, infection) et que la récupération est plus facile. L'un des participants explique ceci :

« J'irais probablement plus vers la transplantation d'îlots pour la simple et bonne raison qu'au moins on n'enlève pas un morceau. À ce que je comprends de ma maladie, c'est que mon pancréas fonctionne quand même pour faire d'autres choses. [...] Et je voudrais pas risquer une pancréatite. Donc, avec les îlots, ça a l'air d'une intervention [qui présente] moins de risques. Je dirais ça comme ça, avec l'insertion du cathéter dans le foie. Ça me fait moins peur qu'enlever un morceau. Je pense que les risques d'infection sont pas mal réduits. »

Deux participants ayant reçu une TP, dont un a aussi reçu une TIL, choisiraient la TIL si cela leur était proposé. En cas d'échec de la TIL, la TP serait le deuxième choix de certains. Une patiente hésitante dit préférer la TP à la TIL, parce que cela lui semble être un choix « plus gagnant » :

« Ah, peut-être j'irais plus vers le pancréas parce que lui, il me garantit plus de résultats... [...] d'un pancréas qui fonctionnerait là, tandis que l'autre, je suis obligée de continuer à me donner de l'insuline. Ça veut dire une chirurgie de 6 à 10 heures, tu sais c'est quoi 6 à 10 heures dans ma vie, si après ça j'ai plus besoin de me donner de l'insuline, tu sais. Ça me semblerait plus gagnant ça. Mais par contre, je connais quelqu'un qui a [reçu] une greffe du pancréas présentement puis c'est pas jojo, sa vie là [...]. Fait que [...] si c'est le même traitement après, c'est les mêmes conséquences là de... d'antirejets puis tout ça... j'irais pour la totale, vers le pancréas, je pense... Je pense. »

Deux autres opteraient plutôt pour un pancréas artificiel, si cette option était disponible. Une personne ayant reçu la TIL et ayant subi des complications dues aux immunosuppresseurs utilise actuellement la pompe à insuline et elle ne choisirait pas un autre traitement aujourd'hui.

En résumé

- Le DT1 est une maladie qui altère la qualité de vie des patients et de leurs proches.
- La satisfaction des patients à l'égard de leur traitement est variable, qu'il s'agisse de l'insulinothérapie par injections multiples, par pompe à insuline ou de la TIL.
- Certains patients portent des espoirs peu réalistes sur la TIL; notamment, ils espèrent guérir du diabète.
- Les patients ont besoin de réponses à leurs questions avant de faire leur choix à propos de la TIL.
- Les principaux facteurs qui influencent la décision des patients sont le stade de la maladie, le rapport entre les risques et les bénéfices cliniques ainsi que le soutien de la famille et des proches.
- La majorité des patients disent préférer la TIL à la TP, parce qu'elle leur semble moins risquée.

5 RÉSULTATS D'EFFICIENCE

5.1 Résultats de la recherche documentaire

Afin d'évaluer le rapport entre les coûts et l'efficacité de la TILs, de la TILsR ou de la TILaR chez les patients atteints de DT1, une mise à jour du rapport de l'IHE qui comprend une analyse coût-utilité [IHE, 2013] a été effectuée par l'INESSS. La recherche documentaire a permis de repérer deux nouvelles études économiques canadiennes, dont une analyse coût-utilité [Wallner *et al.*, 2016] et une analyse coût-efficacité du CUSM [Xie *et al.*, 2014].

5.2 Revue de littérature

Ces trois analyses économiques comparent la TILs, la TILsR ou la TILaR à l'ITI ou à la TP. La modélisation économique de ces études consiste en une simulation de cohortes de patients atteints de DT1 à partir d'un modèle de Markov. Un sommaire des résultats de chacune des études retenues est présenté dans le Tableau 14. Les méthodes et les résultats détaillés des études sont présentés dans l'annexe G-7.

En somme, le rapport coût-efficacité incrémental (RCEI) de la TIL varie de 128 179 \$ par année de vie gagnée (AVG) à 181 847 \$ par année de vie pondérée par la qualité (QALY) lorsqu'il est comparé à l'ITI, alors qu'il est de 66 552 \$ par AVG lorsqu'il est comparé à la TP. Les coûts élevés de la TIL sont dus en grande partie à la préparation des îlots de Langerhans, alors que les coûts liés aux complications du DT1 semblent moins importants à long terme.

Tableau 14 Résultats des études économiques retenues

AUTEUR, DATE PAYS	DEVIS HORIZON TEMPOREL	RÉSULTATS
RAPPORTS D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ		
IHE, 2013 Canada	<u>Devis</u> : analyse coût-utilité <u>Horizon temporel</u> : - 20 ans - toute la vie	TIL c. ITI <u>Horizon temporel de 20 ans</u> : TIL : 410 373 \$; 7,23 QALY c. ITI : 35 769 \$; 5,17 QALY RCEI : 181 847 \$ / QALY <u>Horizon temporel à vie</u> : TIL : 429 062 \$; 8,96 QALY c. ITI : 50 277 \$; 6,61 QALY RCEI : 161 185 \$ / QALY
Xie <i>et al.</i> , 2014 Canada	<u>Devis</u> : analyse coût-efficacité <u>Horizon temporel</u> : 5 ans	TILaR c. TP TILaR : 59 335 \$; 4,523 AVG c. TP : 53 215 \$; 4,431 AVG RCEI : 66 552 \$ / AVG TILaR c. ITI Coût incrémental : 24 779 \$ Efficacité incrémentale : 0,19 AVG RCEI : 128 179 \$ / AVG
ÉTUDES ÉCONOMIQUES PRIMAIRES		
Wallner <i>et al.</i> , 2016 Canada	<u>Devis</u> : analyse coût-utilité <u>Horizon temporel</u> : toute la vie	TIL c. ITI Coût incrémental: 290 816 \$ Efficacité incrémental: 1,94 QALY RCEI : 150 006 \$ / QALY

Abréviations : AVG : années de vie gagnées; c. : comparé à; ITI : insulinothérapie intensive; TIL : transplantation d'îlots de Langerhans; TILaR : TIL après une greffe rénale; TP : transplantation du pancréas; QALY : années de vie pondérées par la qualité; RCEI : ratio coût-efficacité incrémental

Parmi les études qui comparent la TIL à l'ITI, deux d'entre elles rapportent les avantages relatifs aux QALY [Wallner *et al.*, 2016; IHE, 2013] et une autre, aux AVG [Xie *et al.*, 2014]. Les RCEI obtenus sont comparables et supérieurs à 100 000 \$ par QALY (ou AVG), ce qui laisse supposer que la TIL ne serait pas coût-efficace par rapport à l'ITI. L'étude du CUSM montre que le RCEI diminue significativement selon l'horizon temporel, passant de 42 442 \$ par AVG sur 10 ans à 24 865 \$ par AVG sur 20 ans, comparativement à 128 179 \$ par AVG sur 5 ans [Xie *et al.*, 2014]. On peut toutefois se questionner sur la pertinence de considérer un horizon de 20 ans, vu le manque de données sur la survie du greffon à long terme et le fait qu'un patient reçoit au plus 2 infusions additionnelles 12 à 24 mois après la première TIL.

Les résultats indiquent que l'adoption de la TIL par rapport à la TP serait acceptable. Cela s'explique par un écart de coûts entre la TIL et la TP qui est moindre alors que les bénéfices cliniques apportés par la TIL sont légèrement plus importants en raison des risques plus faibles de mortalité et de complications liées à l'intervention.

L'analyse économique de l'IHE donne un RCEI supérieur à 100 000 \$ par QALY quel que soit l'horizon temporel choisi (161 185 \$ par QALY selon un horizon à vie et 181 847 \$ par QALY selon un horizon de 20 ans). Une analyse désagrégée des coûts montre que la TIL, comparée à l'ITI, a une faible incidence sur la réduction des coûts de soins de santé liés à la prise en charge du DT1, mais qu'elle est associée à une diminution significative de la morbidité et à une amélioration significative de la qualité de vie à long terme. Toutefois, ces bénéfices ne parviennent pas à compenser le coût initial élevé de la TIL [IHE, 2013].

Le rapport de l'IHE comprend une seule étude économique qui compare la TIL à l'ITI [Beckwith *et al.*, 2012]. Les résultats, présentés sous la forme d'un ratio moyen par QALY, sont de 47 800 \$ US par QALY (519 000 \$ US; 10,3 QALY) concernant la TIL selon un horizon temporel de 20 ans et de 71 000 \$ US par QALY (663 000 \$ US; 9,3 QALY) concernant l'ITI [Beckwith *et al.*, 2012]. Les auteurs concluent que la TIL est coût-efficace par rapport à l'ITI. Cette conclusion est néanmoins discutable, certaines des hypothèses retenues ne reflétant pas tout à fait la réalité clinique. En effet, il a été considéré qu'un patient ne reçoit qu'une seule TIL, ce qui sous-estime le coût de l'intervention, un patient pouvant recevoir jusqu'à 3 infusions. Les auteurs ont également considéré que le risque de complications dues au DT1 est nul à la suite de la TIL, ce qui en surestime les avantages.

Afin de simplifier les modèles économiques des études considérées, plusieurs hypothèses ont été émises et la robustesse des résultats obtenus a été testée par des analyses de sensibilité [IHE, 2013]. Celles-ci montrent que le RCEI de la TIL, quel que soit le comparateur, est principalement influencé par la durée de survie du greffon, le risque de complications liées au DT1 chez les patients ayant reçu une greffe, le risque de mortalité associée à l'intervention (TIL comparée à TP) ainsi que l'horizon temporel choisi.

Précisons également que le coût de la TIL par patient varie de 29 575 \$ [Xie *et al.*, 2014] à 131 000 \$ [IHE, 2013]. Cet écart peut en partie s'expliquer par les différentes

composantes de coûts considérées, dont celles liées au prélèvement des organes et à la préparation des îlots. Soulignons que les coûts d'isolement représentent plus de 30 % du coût total de la TIL [Xie *et al.*, 2014; IHE, 2013].

En résumé

- Les données indiquent que la TIL n'est pas une option coût-efficace par rapport à l'ITI, et ce, en raison des coûts élevés liés à l'isolement des îlots.
- La TIL serait toutefois acceptable lorsqu'elle est comparée à la TP.
- Le rapport entre les coûts et l'efficacité de la TIL reste incertain en raison du faible niveau de preuve.

6 ANALYSE DES COÛTS DE LA TIL

L'analyse des coûts de la TIL concerne les patients atteints de DT1 qui présentent une labilité glycémique et des épisodes récurrents d'hypoglycémie sévère ainsi que ceux qui ne seraient pas admissibles à une TP. Deux scénarios sont proposés : le recours à la TILs chez des patients non urémiques ou à la TILaR chez des patients urémiques.

Les données utilisées pour réaliser cette analyse proviennent du CUSM, du MSSS et de la RAMQ. Elles incluent les coûts des tests de laboratoire, des tests d'imagerie et des suivis en clinique externe avant et après la TIL, ceux liés à la préparation des îlots, à l'intervention, aux complications potentielles, à l'hospitalisation et aux médicaments (voir l'annexe I). Un sommaire des coûts est présenté dans les Tableaux 15 et 16. L'analyse des coûts de la TIL est réalisée selon la perspective du MSSS (Tableau 17 et Tableau 18). L'analyse est fondée sur les coûts générés par les 3 premières TIL réalisées au CUSM depuis 2015. L'estimation des coûts est donc faite sur un horizon de 3 ans.

Les principales hypothèses émises sont les suivantes :

- Le coût moyen par transplantation tient compte d'1 isolement d'îlots réussi et 1 échec pour chaque transplantation.
- Les coûts liés à la préparation des îlots de Langerhans et à l'utilisation des ressources de soins de santé tiennent compte d'une moyenne de 1,92 transplantation par patient [CITR, 2016].
- Dans le scénario de base, considérant la capacité de Transplant Québec à fournir les pancréas (voir la section 1.3.3), 10 patients par année pourraient être traités; ce nombre pourrait fluctuer de 5 à 20 patients par année.
- Selon les estimations, les coûts d'isolement par transplantation (y compris la main d'œuvre, le matériel, les installations et la maintenance de l'équipement) pourraient augmenter d'environ 39 % si 5 patients par année recevaient une transplantation. Ces coûts diminueraient d'environ 21 % si ce nombre passait à 20 patients par année (données du CUSM).
- Les coûts liés à la prise en charge du DT1 et de ses complications sont exclus, de même que ceux dus à l'effet de la TIL sur les complications du DT1 (ex. : hospitalisations potentiellement évitées).
- Les coûts de prélèvement du pancréas sont exclus car cet organe est généralement prélevé à partir de donneurs multi-organes. Il est difficile de déterminer la part des coûts attribuables au prélèvement du pancréas seul. Transplant Québec alloue une somme forfaitaire au centre préleveur, quel que soit le nombre de prélèvements.

Scénario 1 Recours à la TILs chez des patients non urémiques

- Aux coûts décrits dans l'annexe I s'ajoutent ceux associés aux immunosuppresseurs et aux possibles complications à court terme liées à leur utilisation.
- Un patient sur trois risque de présenter une complication liée à l'immunosuppression nécessitant une hospitalisation (données du CUSM).

Tableau 15 Coût moyen annuel de la TILs par patient non urémique*

PARAMÈTRES DE COÛTS	AN 1	AN 2	AN 3	COÛT TOTAL
Laboratoire	2 698 \$	1 260 \$	540 \$	4 497 \$
Activités ambulatoires	1 646 \$	551 \$	551 \$	2 748 \$
Isolement des cellules [†]	67 850 \$	s. o.	s. o.	67 850 \$
Transplantation et hospitalisation [*]	21 249 \$	s. o.	s. o.	21 249 \$
Immunosuppresseurs d'entretien et complications	11 996 \$	10 500 \$	10 500 \$	32 996 \$
Autres traitements (post-TIL) [§]	906 \$	906 \$	906 \$	2 718 \$
Coût total	106 345 \$	13 217 \$	12 497 \$	132 059 \$

[†] En moyenne, 1,92 transplantation est effectuée par patient [CITR, 2016].

[†] Le coût est ajusté en fonction de 10 patients transplantés par année (y compris une moyenne de 1,92 transplantation par patient effectuée au cours de la première année). Le coût moyen par transplantation tient compte d'1 échec de l'isolement d'îlots pour chaque transplantation.

^{*} Les coûts hospitaliers sont fondés sur les 3 premières TIL réalisées 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 liées aux interventions et aux médicaments.

[§] Le besoin quotidien en insuline diminue de 50 % chez les patients transplantés traités par insulinothérapie [NHS Blood and Transplant, 2016].

Abréviations : s. o. : sans objet; TILs : TIL seule

Selon le scénario 1, le coût moyen annuel de la TILs par patient lors de chacune des 3 premières années s'élèverait à 106 345 \$, 13 217 \$ et 12 497 \$, respectivement (Tableau 15); le coût moyen sur 3 ans serait donc de 132 059 \$.

Scénario 2 Recours à la TILaR chez des patients urémiques

Le coût de l'immunosuppression d'entretien est exclu puisque les patients qui ont reçu une greffe rénale sont déjà traités par immunosuppresseurs.

Tableau 16 Coût moyen annuel de la TILaR par patient urémique*

PARAMÈTRES DE COÛTS	AN 1	AN 2	AN 3	COÛT TOTAL
Laboratoire	2 698 \$	1 260 \$	540 \$	4 497 \$
Activités ambulatoires	1 646 \$	551 \$	551 \$	2 748 \$
Isolement des cellules [†]	67 850 \$	s. o.	s. o.	67 850 \$
Transplantation et hospitalisation [‡]	21 249 \$	s. o.	s. o.	21 249 \$
Autres traitements (post-TIL) [§]	906 \$	906 \$	906 \$	2 718 \$
Coût total	94 349 \$	2 717 \$	1 997 \$	99 063 \$

[†] En moyenne, 1,92 transplantation est effectuée par patient [CITR, 2016].

[‡] Le coût est ajusté en fonction de 10 patients transplantés par année (y compris une moyenne de 1,92 transplantation par patient effectuée au cours de la première année). Le coût moyen par transplantation tient compte d'1 échec de l'isolement d'îlots pour chaque transplantation.

[§] Les coûts hospitaliers sont fondés sur les 3 premières TIL réalisées au CUSM.

[§] Le besoin quotidien en insuline diminue de 50 % chez les patients transplantés traités par insulinothérapie [NHS Blood and Transplant, 2016].

Abréviations : s. o. : sans objet; TILaR : TIL après une greffe rénale

Selon le scénario 2, le coût annuel moyen de la TILaR par patient lors de chacune des 3 premières années s'élèverait à 94 349 \$, 2 717 \$ et 1 977 \$, respectivement (Tableau 16); le coût moyen sur 3 ans serait donc de 99 063 \$.

Tableau 17 Estimation des coûts de la TILs chez des patients non urémiques*

NOMBRE DE PATIENTS	AN 1	AN 2	AN 3	COÛT TOTAL	COÛT TOTAL PAR PATIENT
5	663 111 \$	66 084 \$	62 484 \$	791 679 \$	158 336 \$
8	919 316 \$	105 735 \$	99 975 \$	1 125 025 \$	140 628 \$
10	1 063 453 \$	132 168 \$	124 968 \$	1 320 589 \$	132 059 \$
20	1 846 135 \$	264 337 \$	249 937 \$	2 360 409 \$	118 020 \$

[†] En moyenne, 1,92 transplantation est effectuée par patient [CITR, 2016].

Selon les hypothèses émises dans le scénario 1, le recours à la TILs dans une cohorte de 10 patients atteints de DT1 générerait des coûts de 1 320 589 \$ sur 3 ans. Si une cohorte de 5, 8 ou 20 patients recevait la TIL la première année, les coûts s'élèveraient à 791 679 \$, 1 125 025 \$ ou 2 360 409 \$, respectivement, sur 3 ans (Tableau 17).

Tableau 18 Estimation des coûts de la TILaR chez des patients urémiques*

Nombre de patients	AN 1	AN 2	AN 3	COÛT TOTAL	COÛT TOTAL PAR PATIENT
5	603 131 \$	13 584 \$	9 984 \$	626 699 \$	125 340 \$
8	823 347 \$	21 734 \$	15 974 \$	861 056 \$	107 632 \$
10	943 492 \$	27 168 \$	19 968 \$	990 628 \$	99 063 \$
20	1 606 214 \$	54 336 \$	39 936 \$	1 700 486 \$	85 024 \$

[†] En moyenne, 1,92 transplantation est effectuée par patient [CITR, 2016].

Selon les hypothèses émises dans le scénario 2, le recours à la TILaR dans une cohorte de 10 patients atteints de DT1 générerait des coûts de 990 628 \$ sur 3 ans. Ces coûts s'élèveraient à 626 699 \$, 861 056 \$ ou 1 700 486 \$ si une cohorte de 5, 8 ou 20 patients recevait la TILaR, respectivement, sur 3 ans (Tableau 18).

Par ailleurs, considérant qu'un des objectifs cliniques de la TIL est la prévention des épisodes d'hypoglycémie sévère, il est important d'estimer les coûts d'hospitalisation évités. Selon le NHS Blood and Transplant [2016], le nombre annuel médian d'hypoglycémies sévères passe de 9,5 à 0, 1 an après la TIL. De plus, le coût moyen lié à la prise en charge d'une hypoglycémie sévère est estimé à 2 215 \$ [CADTH, 2010]. La TIL permettrait donc de générer des réductions potentielles de coûts d'environ 21 041 \$ par année pour 9,5 épisodes d'hypoglycémies sévères évités.

Il est aussi intéressant de comparer le coût de la TIL à celui de la pompe à insuline et à celui de la TPs. Ainsi, le coût par patient du traitement par pompe à insuline lors de chacune des 3 premières années serait de 10 631 \$, 4 331 \$ et 4 331 \$, respectivement (coût total sur 3 ans de 19 293 \$) (voir l'annexe J)¹⁹. Cela signifie que sur 3 ans, les sommes engagées pour le traitement d'un patient par la TILs auraient permis de traiter 6,8 patients par la pompe à

insuline. Quant à la TPs, le coût par patient lors de chacune des 3 premières années serait de 53 583 \$, 12 311 \$ et 11 591 \$, respectivement (coût total estimé de 77 185 \$ sur 3 ans) (voir l'annexe I)²⁰. Cela représente approximativement 1,7 patient traité par une TPs comparativement à 1 patient traité par une TILs pendant 3 ans.

Estimation des coûts totaux sur 3 ans

- TIL seule : **0,79 M\$** (5 patients) à **2,36 M\$** (20 patients)
- TIL après greffe rénale : **0,63 M\$** (5 patients) à **1,70 M\$** (20 patients)

¹⁹ Gouvernement du Québec. Programme d'accès aux pompes à insuline [site Web]. 2016. Disponible à : <http://sante.gouv.qc.ca/programmes-et-mesures-daide/programme-d-acces-aux-pompes-a-insuline/> (consulté le 11 janvier 2018).

²⁰ Coût estimé à partir de l'analyse économique de la TIL du CUSM [Xie *et al.*, 2014].

7 DONNÉES CONTEXTUELLES ET EXPÉRIENTIELLES

7.1 Programmes cliniques de TIL à travers le monde

La publication du protocole d'Edmonton [Shapiro *et al.*, 2000] et la création du CITR ont largement contribué à l'essor de la TIL. De 1999 à 2013, plus de 900 TIL ont été réalisées [CITR, 2016]. Cependant, l'accès à cette intervention n'est pas universel et dans la majorité des cas, la TIL est effectuée dans un cadre de recherche (voir l'annexe J). En effet, à l'exception du Royaume-Uni, de l'Australie et de trois provinces canadiennes (Alberta, Colombie-Britannique et Ontario), qui prennent en charge la totalité des coûts reliés à la TIL, la majorité des autres États couvrent les frais reliés au prélèvement du pancréas et à l'infusion des îlots. Les coûts d'isolement des îlots sont couverts par des fonds hospitaliers, des fonds de recherche ou par des fondations d'hôpitaux. Les autorités sanitaires américaines et françaises ont signifié la nécessité de réaliser des ECR qui évalueront la valeur thérapeutique et l'efficacité de la TIL pour se prononcer sur la question du remboursement de ce traitement [Lablanche *et al.*, 2018; Hering *et al.*, 2016]. La TIL est donc encore considérée comme une intervention expérimentale aux États-Unis et en France.

Plusieurs pays ont centralisé les opérations liées à la préparation des îlots afin de réduire les coûts des installations et de l'isolement et de concentrer l'expertise technique sur quelques sites. C'est le cas de la France et de la Suisse dans le réseau du groupe Rhin-Rhône-Alpes-Genève pour la TIL (GRAGIL), des pays scandinaves dans le réseau Nordique, du Royaume-Uni et de l'Australie. Il a été démontré que l'étape de transport n'affecte pas la qualité des îlots [Kaddis *et al.*, 2013; Aldibbiat *et al.*, 2012; Ichii *et al.*, 2007]. Le nombre de centres d'isolement varie selon la taille de la population (voir l'annexe J). Ainsi, en Australie, on compte 2 centres pour 24 millions d'habitants. La France et la Suisse ont 3 centres pour 75 millions d'habitants, tout comme le Royaume-Uni, qui compte 3 centres pour 66 millions d'habitants.

7.1.1 Contextes canadien et québécois

Au Canada, la TIL est offerte à Edmonton (University of Alberta Hospital) depuis 2001, à Vancouver (Vancouver General Hospital) depuis 2003 et à Montréal (CUSM) depuis 2015. En Ontario, un programme clinique est actuellement mis en place (University Health Network)²¹. Les centres d'Edmonton et de Vancouver sont membres du CITR²². Un partenariat est établi avec le CUSM, qui agira dans un premier temps à titre de centre fournisseur d'îlots purifiés pour l'Ontario; la construction d'un centre d'isolement en Ontario est néanmoins prévue²³. Les patients des autres provinces ont accès à la TIL dans un des deux centres (University of Alberta Hospital et Vancouver General Hospital).

²¹ Recommandation de l'Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC) [HQO, 2015].

²² Les données du centre de Vancouver ne sont pas incluses dans le dernier rapport du CITR [2016].

²³ *Ibid.*

En Alberta, en Colombie-Britannique et en Ontario, le coût de l'intervention est entièrement couvert. Au Québec, les coûts reliés au prélèvement de l'organe et à la TIL sont assumés par la RAMQ. En revanche, les coûts d'isolement des îlots sont couverts par des fonds de recherche ou de fondation et par le centre hospitalier.

De 2005 à 2014, 429 TIL ont été réalisées chez 331 patients résidant au Canada [ICIS, 2016]. De 2006 à 2010, 119 TIL ont été effectuées chez 99 patients en Alberta, à raison de 10 à 25 patients par année [IHE, 2013]; 65 % d'entre eux ont reçu 2 infusions. De plus, 60 % des patients de la cohorte albertaine résidaient dans la province. En Colombie-Britannique, 4 TIL ont été réalisées en 2017 et, à ce jour, 39 patients qui ont reçu une TIL sont toujours suivis [BC Transplant, 2018]. Au Québec, 4 patients ont reçu 5 TIL au CUSM depuis 2015, dont 2 sont toujours insulino-indépendants à ce jour²⁴.

De 2005 à 2010, le taux de succès moyen des isolements d'îlots était de 34 % en Alberta. Comparativement, il atteint 27 % aux États-Unis, de 2007 à 2013, et 43 % en Europe avec le réseau GRAGIL, de 2011 à 2015 (voir l'annexe J). Au Québec, il s'élevait à 67 % en 2015²⁵.

Système d'allocation des pancréas

L'organisme gouvernemental Transplant Québec assure la coordination du don d'organe à l'échelle de la province et administre une liste d'attente unique pour chaque organe (voir la section 8.3). Cette organisation des services permet d'augmenter le nombre de patients atteints de DT1 pouvant bénéficier d'une greffe. Ailleurs au Canada, le modèle d'allocation des organes est décentralisé : chaque centre transplantateur administre sa propre liste d'attente.

7.1.2 Contexte britannique

La TIL était offerte au Royaume-Uni dès 2008 à titre expérimental [NHS Blood and Transplant, 2016]. Un programme clinique de TIL est financé par le National Health Service (NHS) depuis 2014. L'objectif clinique visé est l'élimination des hypoglycémies sévères et récurrentes ainsi que la restauration d'un bon contrôle glycémique (voir la section 1.4.3) [NHS Blood and Transplant, 2016]. Une évaluation de ce programme montre qu'en moyenne, depuis 2008, 29 TIL sont effectuées chaque année; le délai d'attente médian est de 279 jours. Un an après la TIL, le nombre médian d'hypoglycémies sévères par année passe de 9,5 à 0 et le taux d'HbA1c, de 8,0 % à 6,8 %. À 1 an, le taux d'HbA1c est inférieur à 7 % chez 57 % des patients (n = 47). De plus, durant la première année, la dose d'insuline exogène diminue de 50 %, passant de 0,52 U/kg à 0,24 U/kg et 14 % des 84 patients ayant reçu la TIL sont devenus insulino-indépendants [NHS Blood and Transplant, 2016]. L'adoption d'un système national d'allocation des pancréas pour la TP et la TIL en 2010 a permis d'augmenter le nombre de patients pouvant recevoir une TIL. Depuis 2008, 183 TIL ont été réalisées chez 84 patients (moyenne de 2,2 infusions par patient) [NHS Blood and Transplant, 2016].

²⁴ Selon les informations recueillies auprès des patients de novembre à décembre 2017.

²⁵ Communication du CUSM faite lors de la visite du Centre le 24 novembre 2017. Taux de succès des isolements obtenu pour 4 TIL réalisées.

7.2 Faisabilité d'un programme clinique de TIL au Québec

La consultation des experts (comité consultatif) et des parties prenantes (l'équipe du CUSM, Transplant Québec et 16 patients) a permis de dégager les points clés à considérer pour la mise en place d'un programme clinique de TIL. Ils sont présentés à l'aide de la matrice SWOT (acronyme de l'anglais *strengths, weaknesses, opportunities, threats*) (Tableau 19).

Tableau 19 Analyse SWOT : programme clinique de TIL au Québec

FORCES	FAIBLESSES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Acquisition et renforcement d'une expertise en TIL <input type="checkbox"/> Premiers résultats cliniques prometteurs <input type="checkbox"/> Installations en place <input type="checkbox"/> Certification de Santé Canada <input type="checkbox"/> Liste d'attente unique pour chaque organe <input type="checkbox"/> Capacité de répondre à une augmentation de la demande en TIL 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Coût élevé de la TIL <input type="checkbox"/> Difficulté à maintenir l'expertise en TIL <input type="checkbox"/> Source limitée de pancréas <input type="checkbox"/> Faible volume de patients <input type="checkbox"/> Peu d'années de recul (3 ans) <input type="checkbox"/> Pompe à insuline et surveillance continue de la glycémie difficilement accessibles aux adultes dont le DT1 est instable <input type="checkbox"/> Méconnaissance de la TIL dans le réseau
OPPORTUNITÉS	MENACES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Offrir une meilleure prise en charge aux patients dont le DT1 est instable <input type="checkbox"/> Désigner le CUSM comme centre de référence en TIL au Québec <input type="checkbox"/> Établir un partenariat avec l'Ontario : CUSM, centre fournisseur d'îlots purifiés <input type="checkbox"/> Établir un leadership en TIL dans l'est du Canada (provinces maritimes, Ontario) <input type="checkbox"/> Établir des liens de collaboration avec l'Alberta 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Perte de l'expertise en TIL <input type="checkbox"/> Développement de la TIL en Ontario <input type="checkbox"/> Nouvelles technologies à venir (pancréas artificiel, encapsulation des îlots) <input type="checkbox"/> Augmentation des coûts de santé en cas de non-respect des critères d'admissibilité à la TIL

Abréviations : DT1 : diabète de type 1; CUSM : Centre universitaire de santé McGill; TIL : transplantation d'îlots de Langerhans

L'expertise en TIL acquise par le CUSM pourrait être mise à profit pour le bénéfice des patients atteints de DT1 qui présentent une labilité glycémique ou des hypoglycémies sévères récurrentes. Il s'avère cependant essentiel d'assurer l'équilibre entre les forces et les faiblesses du contexte québécois, d'une part, et les opportunités et les menaces liées à l'environnement externe (autres provinces canadiennes), d'autre part.

8 CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

8.1 Prise de décision libre et éclairée

En contexte de soins, il est souhaitable que le patient participe aux décisions concernant le traitement qui lui est offert et qu'il y consente de façon libre, éclairée et continue (renouvellement du consentement au long du parcours de soins). Les préoccupations éthiques associées au don de pancréas sont semblables à celles liées au don d'organes et ont déjà été explorées dans la littérature [Caplan et Coelho, 1998]. En revanche, les questions liées à la décision de recevoir la TIL méritent d'être approfondies.

8.1.1 Évaluation du rapport risques-bénéfices cliniques

Lors de la prise de décision, le patient doit évaluer le rapport entre les avantages, les risques et les inconvénients de l'intervention [Schenker et Meisel, 2011]. Ce point a été abordé précédemment dans les sections 4.3. et 4.5.

8.1.2 Besoin d'information et attentes des patients

Les professionnels de la santé devraient fournir au patient des informations utiles de manière compréhensible et en temps opportun afin qu'il puisse prendre une décision éclairée sur les options thérapeutiques possibles [Beauchamp et Childress, 2001]. Dans le contexte québécois, il est probable que les données d'efficacité et d'innocuité soient incomplètes, car l'intervention est actuellement offerte à titre expérimental. L'acquisition des connaissances et des compétences dans ce nouveau champ d'expertise se poursuit et il est possible que l'efficacité et l'innocuité de la TIL ne soient pas optimales au début de l'offre de service, comparativement à celles d'un programme clinique établi depuis plusieurs années [IHE, 2013]. Les membres de l'équipe soignante devraient en informer le patient, en présentant notamment l'incertitude sur certains risques et effets indésirables qui restent à être précisés, pour que son consentement soit mieux éclairé.

Dans certains cas, la compréhension du patient peut être limitée par la détresse occasionnée par le DT1 et par l'espoir d'une guérison, ce qui empêche la prise de décision éclairée. Ainsi, des patients interrogés sur leurs attentes à l'égard de la TIL parlent plus des avantages que des risques de l'intervention [Speight *et al.*, 2016]. Il est donc probable qu'ils accordent une plus grande importance aux avantages. Les données issues de la synthèse narrative et de la consultation de patients atteints de DT1 qui vivent au Québec confirment cette hypothèse (voir les sections 4.3. et 4.5). L'équipe soignante doit donc s'assurer que le patient porte un regard lucide sur les avantages et les risques liés à la TIL.

8.2 Sélection des patients

Les principes de justice distributive exigent de diriger les ressources selon les caractéristiques de la maladie à traiter, dont la gravité et les avantages potentiels du traitement [Gagné *et al.*, 2016]. La TIL est offerte aux patients atteints de DT1 qui sont

grandement affectés par des hypoglycémies sévères ou non ressenties et chez lesquels l'ITI a été un échec (voir la section 1.3). Cette sélection des patients réduit les torts potentiels et souscrit au principe du risque minimal, c'est-à-dire que « la probabilité et l'importance des éventuels inconvénients associés à une recherche sont comparables à ceux auxquels [les participants] s'exposent dans les aspects de leur vie quotidienne » [CRSH, 2014].

Étant donné les risques liés à l'intervention et à l'immunosuppression (voir les sections 3.5 et 3.6), le recours à la TIL n'est justifiable que dans les cas où ces risques équivalent à ceux dus à un mauvais contrôle du DT1 (principe de non-malfaisance). Ainsi, avant de rendre un patient atteint de DT1 admissible à la TIL, il faut avoir épuisé toutes les autres options thérapeutiques disponibles, y compris la pompe à insuline et la surveillance continue de la glycémie. Or, au Québec, ces modalités de traitement ne sont pas accessibles à tous les patients (voir la section 1.3), ce qui pose problème, tant sur le plan éthique que sur le plan clinique.

8.3 Allocation des îlots de Langerhans

Il apparaît important de s'assurer que le processus d'allocation des îlots est effectué de manière juste et équitable. Au Québec, le don d'organe est coordonné par l'organisme gouvernemental, Transplant Québec, qui s'occupe de la liste d'attente unifiée. Selon les principes d'allocation qui y sont appliqués, les îlots de Langerhans sont isolés à partir de pancréas jugés impropres à une greffe de l'organe entier [Transplant Québec, 2017b]. Ainsi, la TIL n'entre pas en compétition avec la TP et le nombre de patients atteints de DT1 pouvant bénéficier d'une greffe (TP ou TIL) est augmenté.

8.4 Coût d'opportunité de la TIL

Le fait de choisir d'offrir une modalité de traitement comporte un coût de renonciation ou un coût d'opportunité qui correspond à la valeur de la meilleure autre option à laquelle on renonce. Cela soulève des questions d'ordre éthique sur la distribution équitable des ressources allouées au traitement du DT1 au Québec : les patients atteints de DT1 ont-ils équitablement accès au traitement de référence recommandé par les sociétés savantes (pompe à insuline et systèmes de surveillance continue de la glycémie) (voir la section 1.3)? Si la TIL est offerte au Québec, elle devrait s'inscrire dans un continuum de soins dans lequel la pertinence clinique des traitements est assurée. Ainsi, l'allocation des ressources vers la TIL ciblerait seulement les patients correspondant aux critères de sélection établis. Dans le cas contraire, des ressources dont auraient pu bénéficier un plus grand nombre de patients atteints de DT1 risqueraient d'être utilisées pour la TIL, augmentant ainsi son coût d'opportunité.

DISCUSSION

Plusieurs perspectives, dont celles des patients, des cliniciens et du MSSS, sous-tendent la réflexion sur la pertinence d'offrir un programme clinique de TIL au Québec. Les données probantes, contextuelles et expérientielles peuvent être appréhendées à la lumière de ces divers points de vue.

Les patients atteints de DT1 qui vivent une situation d'impasse thérapeutique souhaitent avoir accès aux meilleurs soins possibles afin d'atteindre un équilibre glycémique optimal et d'éviter les épisodes répétés d'hypoglycémie sévère. Ils espèrent également améliorer leur qualité de vie, laquelle peut être considérablement réduite selon la sévérité de leur maladie.

L'objectif des cliniciens est de diminuer la fréquence des complications liées au DT1 ou d'en retarder la survenue, en respectant les meilleures pratiques cliniques. Quant à la mission du MSSS, elle consiste à améliorer ou à maintenir la santé et le bien-être de la population québécoise en offrant des soins et des services de qualité sur l'ensemble du territoire, en respectant les principes d'équité et d'efficience.

Les données probantes montrent que la TIL constitue une intervention qui pourrait être bénéfique à un groupe restreint de patients atteints de DT1 qui présentent une forte labilité glycémique ou qui vivent des épisodes d'hypoglycémie sévère récurrents, malgré le respect des consignes thérapeutiques. Au Québec, ce profil clinique pourrait concerner de 100 à 200 patients²⁶. Toutefois, selon les experts consultés, certains de ces patients pourraient être soignés efficacement par un traitement par pompe à insuline (avec ou sans surveillance continue de la glycémie). Cette perspective est appuyée par l'expérience d'une patiente interviewée dans le cadre des présents travaux et qui, à la suite de l'échec de la TIL, a obtenu un contrôle glycémique optimal grâce à un traitement par pompe à insuline.

L'accès à la pompe à insuline et aux systèmes de surveillance continue de la glycémie est assez limité au Québec. En effet, seuls les patients âgés de moins de 18 ans lors de la première demande peuvent bénéficier du programme de couverture publique de la pompe à insuline. Les systèmes de surveillance continue de la glycémie sont couverts par certains assureurs privés. Du fait de ce contexte particulier et des risques liés à une transplantation, notamment ceux dus à l'immunosuppression, se pose la question éthique d'offrir la TIL à des patients qui n'ont pu recourir à toutes les options thérapeutiques disponibles.

L'analyse des données probantes indique que la TIL peut réduire la fréquence des épisodes d'hypoglycémie sévère et améliorer la qualité de vie de patients rigoureusement sélectionnés, même en présence d'une fonction partielle du greffon (requérant une reprise de l'insulinothérapie). De plus, le taux d'HbA1c peut demeurer en-deçà de 7 % jusqu'à 5 ans après la TIL, comparativement à 8 % avant l'intervention. La TIL présente un

²⁶ Estimation de 30 000 à 60 000 patients atteints de DT1 au Québec, dont 3 cas sur 1 000 présenteraient un DT1 instable (voir la section 1).

meilleur profil d'innocuité que la greffe du pancréas. Cependant, les risques d'effets indésirables liés à l'immunosuppression sont importants. Par ailleurs, le rapport coût-efficacité de la TIL est élevé comparativement à celui des traitements usuels.

La validité des résultats portant sur l'efficacité de la TIL chez les patients atteints d'un DT1 instable demeure limitée par le niveau de preuve, qui varie de très faible à modéré. En effet, les plans des études comportent de nombreux biais qui limitent la portée des conclusions. La majorité des études incluses dans la revue de littérature (cohortes de patients et comparaisons indirectes avec un groupe témoin) présentent un taux d'attrition important, des résultats qui ne sont pas ajustés en fonction des facteurs confusionnels, une hétérogénéité dans les groupes de patients comparés et une grande variabilité dans les protocoles d'immunosuppression. Également, sur le plan économique, une incertitude concernant la relation entre les coûts et l'efficacité de la TIL en regard des traitements usuels est soulevée, du fait du faible niveau de preuve.

Les dépenses engagées pour la mise en place d'un programme clinique de TIL au Québec constituent un investissement financier important. Il faudrait cependant considérer les économies réalisées par la TIL grâce à la réduction des épisodes d'hypoglycémie sévère. Cela permettrait de dégager un potentiel d'économie tant sur le plan social que sur le plan financier. Ces données ne sont pas disponibles actuellement. L'étude médico-économique STABILOT permettra de lever certaines incertitudes. Il faudrait également s'assurer que les critères de sélection des patients admissibles à la TIL sont bien respectés pour, d'une part, garantir la pertinence clinique de l'intervention et, d'autre part, contrôler les coûts de santé qui y sont liés.

Compte tenu de la population restreinte à laquelle la TIL est destinée, la mise en place d'une offre de service efficiente en TIL pourrait nécessiter une concertation à l'échelle canadienne. Présentement, trois centres sont en activité au Canada, soit ceux de Montréal, de Vancouver et d'Edmonton, ce dernier faisant figure de pionnier en la matière, et la mise en place d'un quatrième est en cours en Ontario. Le maintien de l'expertise technique constituant un facteur déterminant de la qualité des résultats cliniques, il apparaît opportun de favoriser la collaboration entre les centres de production des îlots de Langerhans. Par ailleurs, la mise en place d'un réseau de distribution d'îlots à l'échelle canadienne permettrait d'augmenter le nombre de patients susceptibles de recevoir la TIL. À cet égard, des discussions ont déjà été amorcées entre l'Ontario et le Québec afin que le CUSM fournisse des îlots de Langerhans à l'Ontario. Ce réseau pourrait également subvenir aux besoins des centres de recherche en leur fournissant des préparations d'îlots qui n'ont pu être utilisées en clinique.

Finalement, la décision de mettre en place ou non un programme de TIL se prend dans un contexte de rationalisation où le choix entre plusieurs critères s'impose. Il importe donc d'analyser chacun d'entre eux, qu'il soit d'ordre économique, clinique, scientifique, politique ou éthique.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Une grille d'aide à la décision est proposée (Tableau 20) pour guider le processus de délibération en vue de l'élaboration de recommandations.

Tableau 20 Critères de décision concernant la pertinence de mettre en place un programme clinique de TIL au Québec

CRITÈRES	SOUS-CRITÈRES	DONNÉES (SCIENTIFIQUES, EXPÉRIENTIELLES ET CONTEXTUELLES)
CONDITION ET BESOINS	<ul style="list-style-type: none"> • Gravité de la maladie 	Adultes atteints de DT1 (> 5 ans) avec labilité glycémique ou hypoglycémies sévères
	<ul style="list-style-type: none"> • Besoins non comblés 	Certains patients atteints de DT1 sont dans une impasse thérapeutique et présentent une instabilité glycémique et des hypoglycémies sévères à répétition (toute cause comportementale étant exclue) malgré un traitement optimal, y compris le traitement par pompe à insuline et les systèmes de surveillance continue de la glycémie, dont l'accès est limité au Québec. Les diabétiques de type 1 qui ont reçu une greffe rénale et qui n'atteignent pas leur cible glycémique doivent également être considérés.
	<ul style="list-style-type: none"> • Taille de la population cible 	De 100 à 200 patients correspondraient à ce profil au Québec, dont une partie pourrait obtenir un contrôle optimal avec la pompe à insuline et la surveillance continue de la glycémie. On estime que 10 à 20 patients par année pourraient recevoir la TIL au Québec.*
CONTEXTE HISTORIQUE, POLITIQUE ET CULTUREL	<ul style="list-style-type: none"> • Expertise en TIL au Québec 	Installations et expertise en place au CUSM; audit de Santé Canada effectué avec succès; projet de partenariat avec l'Ontario
	<ul style="list-style-type: none"> • Expertise en TIL au Canada et dans le monde 	Programme clinique en Colombie-Britannique, en Alberta (~ 20 ans); mise en place en cours en Ontario Programme clinique au Royaume-Uni et en Australie Attente d'une décision de remboursement en France et aux États-Unis
	<ul style="list-style-type: none"> • Prise en charge du DT1 au Québec 	Accès limité à la pompe à insuline et à la surveillance continue de la glycémie (aucune couverture publique pour les patients adultes atteints de DT1); accès à la TIL très limité (Colombie-Britannique, Alberta, Québec)

CRITÈRES	SOUS-CRITÈRES	DONNÉES (SCIENTIFIQUES, EXPÉRIENTIELLES ET CONTEXTUELLES)
BÉNÉFICES CLINIQUES	• Efficacité clinique	TIL améliore le contrôle glycémique (↓HbA1c et hypoglycémies sévères) même avec une fonction partielle du greffon (niveau de preuve faible à modéré). Efficacité de la TIL sur les complications à long terme du DT1 non démontrée (niveau de preuve très faible)
	• Innocuité	La TIL est moins effractive que la TP (niveau de preuve faible); risques liés à l'immunosuppression connus pour la TIL et la TP.
	• Qualité de vie perçue par les patients	Possibilité d'améliorer la qualité vie (niveau de preuve faible); expérience positive vécue par les patients du Québec qui ont reçu la TIL
RAPPORT COÛT BÉNÉFICES	• Ratio coût-efficacité	RCEI élevé; données limitées ne permettant pas de conclure
CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET PRIORITÉS SOCIALES	• Équité	Souci d'équité concernant l'accessibilité à la TIL, à la pompe à insuline et à la surveillance continue de la glycémie au Québec
	• Acceptabilité	Patients atteints de DT1 instable prêts à recevoir la TIL; d'autres aimeraient plutôt avoir accès à la pompe à insuline et à la surveillance continue de la glycémie
CAPACITÉ DU SYSTÈME / MISE EN PLACE OPTIMALE	• Faisabilité d'un programme de TIL au Québec	Expertise et structure en place; capacité de Transplant Québec à fournir les pancréas si la demande venait à augmenter, mais nombre limité d'organes; 4 TIL réalisées au CUSM depuis 2015, résultats prometteurs
	• Estimation des coûts de la TIL dans le système de santé québécois	Estimation des coûts de 0,99 à 1,32 millions sur 3 ans pour 10 patients (TILs ou TILaR), chacun recevant en moyenne 2 TIL

*Une étude canadienne rapporte que le taux d'acceptation des demandes de TIL s'élève à 19 % [Ling *et al.*, 2017]; hypothèse de 50 à 100 demandes pour le Québec
Abréviations : CUSM : Centre universitaire de santé McGill; DT1 : diabète de type 1; HbA1c : hémoglobine glyquée; ITI : insulinothérapie intensive; RCEI : ratio coût-efficacité incrémental; TIL : transplantation d'îlots de Langerhans; TILaR : TIL après greffe rénale; TILs : TIL seule; TP : transplantation de pancréas

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques à la lumière des données contextuelles et expérientielles et ont fait l'objet d'échanges et de délibérations avec le comité d'experts et les membres du comité d'excellence clinique (CEC) de la Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies. Ils servent d'assise à la formulation des recommandations de l'INESSS.

Constats

- Il subsiste une proportion de patients qui, malgré un traitement optimal, sont dans une impasse thérapeutique et présentent une instabilité glycémique ponctuée d'épisodes répétés d'hypoglycémie sévère.
- Le nombre estimatif de patients dans cette situation est de 100 à 200 au Québec et pourrait varier à la baisse en fonction de l'accès au traitement par pompe à insuline et aux systèmes de surveillance continue de la glycémie; cet accès est actuellement limité.
- La TIL peut améliorer le contrôle glycémique (sans toutefois garantir l'insulino-indépendance à moyen terme), réduire les épisodes d'hypoglycémie sévère et améliorer la qualité de vie de certains patients rigoureusement sélectionnés, atteints de DT1 depuis plusieurs années (niveau de preuve faible à modéré).
- La qualité de la preuve scientifique est globalement faible. Très peu de données à long terme sur la survie du greffon et la survie des patients et peu de données économiques sont disponibles. Les résultats d'un premier ECR (étude TRIMECO) confirment l'efficacité clinique de la TIL comparativement à celle de l'ITI à court terme. Un deuxième ECR actuellement en cours (étude STABILOT) fournira de nouvelles données économiques.
- La TP est disponible au Québec.
- Les mécanismes d'allocation en vigueur à Transplant Québec permettent d'augmenter le nombre de patients atteints de DT1 pouvant recevoir une TIL ou une TP. En effet, seuls les pancréas dont les caractéristiques ne sont pas conformes aux critères relatifs à une transplantation de l'organe entier sont utilisés pour la TIL.
- La TIL a un profil d'innocuité favorable comparativement à celui de la TP.
- Le coût moyen par patient est de 99 000 \$ à 132 000 \$ si 10 patients reçoivent 19 TIL sur 3 ans alors que celui d'une TP est d'environ 77 000 \$ sur 3 ans. Le coût moyen d'une TIL augmente d'environ 25 % si seulement 5 patients sont traités par année.
- Au Québec, l'acquisition et le renforcement de connaissances et de compétences dans le domaine de la TIL se poursuit et des installations reconnues par Santé Canada sont déjà en place.
- Des programmes cliniques de TIL ont été mis en place au Royaume-Uni, en Australie et au Canada (Alberta, Colombie-Britannique, Ontario). L'Alberta, la Colombie-Britannique et le Québec disposent des installations nécessaires pour isoler les îlots de Langerhans.

Préoccupations

- Les résultats cliniques (durée de l'insulino-indépendance, nombre d'infusions d'îlots) sont largement tributaires de la technique d'isolement des îlots.
- Le maintien de l'expertise constitue un facteur important, vu le faible nombre de patients potentiels au Québec.

- Le coût d'une TIL est élevé, ce qui est en grande partie lié au coût de maintien des installations et au coût d'isolement des cellules.
- L'incertitude quant à la relation entre les coûts et les bénéfices cliniques de la TIL est importante.
- L'intégration des innovations dans le domaine du traitement du DT1 est en constante évolution.

Sommaire des délibérations

Les recommandations ont été élaborées par l'équipe projet en collaboration avec le comité consultatif et soumises, dans un processus itératif, aux lecteurs externes et aux membres du CEC. Les principaux commentaires qui sont ressortis des discussions sont présentés.

La recommandation d'offrir la couverture publique de la TIL fait consensus. Le défi consiste à bien déterminer quels sont les patients auxquels cette modalité de traitement peut s'appliquer. Certains experts ont mentionné que la population visée devrait notamment inclure les patients atteints de DT1 qui n'atteignent pas leur cible glycémique après avoir reçu une greffe rénale. Considérant le coût élevé de cette intervention et les incertitudes sur son efficacité à long terme, d'autres experts ont souligné que la TIL ne devrait être offerte qu'aux patients chez lesquels les bénéfices cliniques ont réellement été démontrés, c'est-à-dire ceux qui présentent une importante labilité glycémique et qui sont aux prises avec des épisodes d'hypoglycémie sévère récurrents, non ressentis ou ne pouvant être évités, et ce, malgré une prise en charge optimale.

Par ailleurs, quelques experts rappellent que la TIL devrait être considérée dans une perspective d'intégration aux différentes modalités thérapeutiques déjà disponibles. À cet égard, ils suggèrent de définir précisément en quoi consiste la prise en charge optimale d'un patient atteint de DT1 instable. Selon eux, cela inclut non seulement la pompe à insuline et la surveillance continue de la glycémie, mais aussi les nouvelles formes d'insuline ou les autres médicaments antidiabétiques qui sont offerts sur le marché, mais qui ne sont pas nécessairement disponibles au Québec ou remboursés par la RAMQ. Cela soulève des questions d'ordre éthique (distribution équitable des ressources pour le traitement du DT1, équité d'accès aux meilleurs traitements) et d'ordre économique (coût d'opportunité de la TIL) qui s'inscrivent dans une réflexion qui dépasse le cadre des présents travaux.

L'idée que les patients admissibles à la TIL devraient au préalable avoir accès à la pompe à insuline et à la surveillance continue de la glycémie pendant une période définie, par exemple 6 mois, fait également consensus. On craint néanmoins qu'une telle mesure soit discriminatoire envers les autres patients atteints de DT1 qui ne sont pas admissibles à la TIL.

Étant donné le faible niveau de preuve scientifique sur l'efficacité clinique de la TIL à long terme, il est difficile d'évaluer le rapport risques-bénéfices de la TIL à long terme ainsi que la relation entre les coûts et l'efficacité de l'intervention. Les membres des deux comités soulignent l'importance de donner aux patients toute l'information sur les

bénéfices cliniques, les incertitudes et les risques relatifs à cette modalité de traitement. Ils préconisent le recours à un outil normalisé de divulgation de l'information qui présente toutes les options de traitement disponibles pour le patient ainsi que les avantages et les inconvénients qui y sont reliés. Par ailleurs, ils considèrent qu'il est essentiel de mesurer de manière prospective des indicateurs d'efficacité et d'innocuité de la TIL et de réévaluer périodiquement la pertinence de recourir à cette intervention.

Recommandations

RECOMMANDATION 1

L'INESSS recommande d'accorder la couverture publique de la TIL aux patients atteints de DT1 qui, **malgré une prise en charge optimale**, se trouvent dans une situation **d'impasse thérapeutique**. Il s'agit de patients qui présentent une importante labilité glycémique qui n'est pas due à une cause comportementale, mais qui est associée à des épisodes récurrents d'hypoglycémie sévère – nécessitant l'intervention d'un tiers ou une hospitalisation –, non ressentis ou ne pouvant être évités malgré une insulinothérapie intensive adéquate.

RECOMMANDATION 2

L'INESSS recommande qu'une évaluation de la pertinence de rembourser un système de surveillance continue de la glycémie et la pompe à insuline soit réalisée en considérant les patients qui satisfont aux critères d'admissibilité à la TIL ou à la TP.

RECOMMANDATION 3

L'INESSS recommande la mise en place d'un comité multidisciplinaire provincial dont le mandat serait notamment de veiller à la sélection des patients en fonction de critères établis et d'assurer un suivi de la performance du programme.

RECOMMANDATION 4

L'INESSS recommande que les critères d'admissibilité à la TIL soient périodiquement révisés à la lumière des nouvelles données probantes disponibles. La pertinence de recourir à la TIL devra notamment être réévaluée en fonction des nouveaux traitements disponibles.

RECOMMANDATION 5

L'INESSS recommande que l'offre de service en TIL soit soumise à une évaluation en contexte réel de soins. Un rapport d'évaluation devrait être remis chaque année au Conseil de médecins, dentistes et pharmaciens de l'établissement ainsi qu'au MSSS. Les indicateurs cliniques suivants devraient y être documentés :

- ✓ taux de survie du greffon;
- ✓ nombre de TIL par patient;
- ✓ HbA1c pré- et post-TIL;
- ✓ taux d'hypoglycémies sévères pré- et post-TIL;
- ✓ taux d'insulino-indépendance;

- ✓ innocuité de l'immunosuppression (taux d'infection, débit de filtration glomérulaire);
- ✓ coût par patient.

RECOMMANDATION 6

L'INESSS recommande l'élaboration d'un outil d'aide à la décision partagée, destiné aux patients admissibles à la TIL pour qu'ils puissent prendre une décision éclairée.

L'outil doit permettre au patient :

- ✓ de connaître les différentes options qui peuvent lui être offertes, y compris celle de ne rien faire;
- ✓ d'être informé des bénéfices, des incertitudes et des risques associés à chacune des options.

RECOMMANDATION 7

L'INESSS recommande que soient entreprises des démarches en vue d'une concertation pancanadienne sur l'offre de service en TIL et que les rôles et complémentarités des différents centres de référence en TIL au Canada soient définis.

RÉFÉRENCES

- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Comparaison entre la pompe à insuline et les multi-injections quotidiennes d'insuline pour le traitement intensif du diabète de type 1. Rapport préparé par Brigitte Côté et Carole St-Hilaire. Montréal, Qc : AETMIS; 2004. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/Diabete/2004_07_fr.pdf (consulté le 29 mars 2018).
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Le diabète au Canada : perspective de santé publique sur les faits et chiffres. Ottawa, ON : ASPC; 2011. Disponible à : <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/cd-mc/publications/diabete-diabete/facts-figures-faits-chiffres-2011/pdf/facts-figures-faits-chiffres-fra.pdf> (consulté le 12 décembre 2017).
- Alberta Health Services (AHS). Edmonton remains a world leader for islet transplants [site Web]. Toronto, ON : Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF); 2013. Disponible à : <https://www.jdrf.ca/news-and-media/press-room/edmonton-remains-a-world-leader-for-islet-transplants/> (consulté le 30 mai 2017).
- Aldibbiat A, Huang GC, Zhao M, Holliman GN, Ferguson L, Hughes S, et al. Validation of islet transport from a geographically distant isolation center enabling equitable access and National Health Service funding of a clinical islet transplant program for England. *Cell Med* 2012;2(3):97-104.
- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). The burden of type 1 diabetes [site Web]. AACE Diabetes Resource Center. Jacksonville, FL : AACE; 2015. Disponible à : <http://outpatient.aace.com/type1-diabetes/the-burden-of-type-1-diabetes> (consulté le 30 novembre 2017).
- American Diabetes Association (ADA). Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):S55-S64.
- Association canadienne du diabète (ACD). Rapport sur le diabète 2015 – Agir pour le changement. Toronto, ON : ACD; 2015. Disponible à : <https://www.diabetes.ca/getmedia/f8887870-470a-46dd-bfe7-92033b731cdd/2015-report-on-diabetes-driving-change-french.pdf.aspx>.
- Baertschiger RM, Morel P, Berney T. La transplantation d'îlots de Langerhans ou de pancréas dans le traitement du diabète de type 1. *Rev Med Suisse* 2006;2(68):1462-6.
- Barshes NR, Vanatta JM, Mote A, Lee TC, Schock AP, Balkrishnan R, et al. Health-related quality of life after pancreatic islet transplantation: A longitudinal study. *Transplantation* 2005;79(12):1727-30.
- Bartlett ST, Markmann JF, Johnson P, Korsgren O, Hering BJ, Scharp D, et al. Report from IPITA-TTS opinion leaders meeting on the future of beta-cell replacement. *Transplantation* 2016;100(Suppl 2):S1-44.
- Barton FB, Rickels MR, Alejandro R, Hering BJ, Wease S, Naziruddin B, et al. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999-2010. *Diabetes Care* 2012;35(7):1436-45.

- BC Transplant. Organ donation & transplant statistics [site Web]. Vancouver, BC : BC Transplant; 2018. Disponible à : <http://www.transplant.bc.ca/health-info/organ-donation-transplant-statistics#Yearly--summaries> (consulté le 28 février 2018).
- BC Transplant. Pancreas and islets transplant [site Web]. (Contact: Pre-Transplant Assessment Clinic, Vancouver General Hospital). Vancouver, BC : BC Transplant; 2017. Disponible à : <http://www.transplant.bc.ca/health-info/organ-transplant/pancreas-and-islets-transplant> (consulté le 30 mai 2017).
- Beauchamp TL et Childress JF. Principles of biomedical ethics, 5th ed. New York, NY : Oxford University Press; 2001.
- Beckwith J, Nyman JA, Flanagan B, Schrover R, Schuurman H-J. A health economic analysis of clinical islet transplantation. Clin Transplant 2012;26(1):23-33.
- 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. Am J Transplant 2012;12(6):1576-83.
- Benhamou PY, Milliat-Guittard L, Wojtuszczyz A, Kessler L, Toso C, Baertschiger R, et al. Quality of life after islet transplantation: Data from the GRAGIL 1 and 2 trials. Diabet Med 2009;26(6):617-21.
- Boddy J. Artificial pancreas approved by FDA [site Web]. Science News, 29 septembre 2016. Disponible à : <http://www.sciencemag.org/news/2016/09/artificial-pancreas-approved-fda> (consulté le 9 octobre 2017).
- Brooks AM, Oram R, Home P, Steen N, Shaw JA. 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. Am J Transplant 2013;13(12):3236-43.
- Caiazzo R, Vantighem 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. Rapid Response Report. Ottawa, ON : CADTH; 2014. Disponible à : https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/dec-2014/RC0614_Islet%20Cell%20Transplantation_Final.pdf.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Drug therapies for immunosuppression in adult patients following islet cell transplantation for the treatment of diabetes: Clinical and cost-effectiveness. Rapid Response Report. Ottawa, ON : CADTH; 2013. Disponible à : <https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/apr-2013/RB0575%20Post%20Islet%20Cell%20Transplant%20Final.pdf>.

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Second-line therapy for patients with diabetes inadequately controlled on metformin: A systematic review and cost-effectiveness analysis. Optimal Therapy Report. Ottawa, ON : CADTH; 2010. Disponible à : https://www.cadth.ca/media/pdf/C1110_SR_Report_final_e.pdf.
- Caplan AL et Coelho DH. The ethics of organ transplants: The current debate. Amherst, NY : Prometheus Books; 1998.
- Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. Diabetes Care 1995;18(4):517-22.
- Classen JB. Review of evidence that epidemics of type 1 diabetes and type 2 diabetes/metabolic syndrome are polar opposite responses to iatrogenic inflammation. Curr Diabetes Rev 2012;8(6):413-8.
- Collaborative Islet Transplant Registry (CITR). CITR Ninth Annual Report. Rockville, MD : CITR Coordinating Center, The Emmes Corporation; 2016. Disponible à : https://citregistry.org/system/files/9AR_Report.pdf.
- Collaborative Islet Transplant Registry (CITR). CITR Eighth Annual Report. Rockville, MD : CITR Coordinating Center, The Emmes Corporation; 2014. Disponible à : https://citregistry.org/system/files/8AR_Report.pdf.
- Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique. Lignes directrices de pratique clinique 2013 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. Can J Diabetes 2013;37(Suppl 5):S361-S598.
- Conseil de recherches en sciences humaines du Canada (CRSH), Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG), Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). Éthique de la recherche avec des êtres humains. Énoncé de politique des trois Conseils [EPTC 2 (2014)]. Ottawa, ON : Secrétariat sur la conduite responsable de la recherche; 2014. Disponible à : http://www.ger.ethique.gc.ca/pdf/fra/epc2-2014/EPTC_2_FINALE_Web.pdf.
- Crochard-Lacour A et LeLorier J. Introduction à la pharmacoeconomie. Montréal, Qc : Presses de l'Université de Montréal; 2000.
- 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 Transplant 2011;20(10):1649-51.
- Delaune V, Toso C, Benhamou PY, Wojtuszczyzn A, Kessler L, Slits F, et al. Alloimmune monitoring after islet transplantation: A prospective multicenter assessment of 25 recipients. Cell Transplant 2016;25(12):2259-68.

- Downs SH et Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998;52(6):377-84.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, 3rd ed. New York, NY : Oxford University Press; 2005.
- Émond V. Le diabète nouveau fléau. Dans : Venne M et Robitaille A, réd. *L'annuaire du Québec* 2006. Montréal, Qc : Fides; 2006 : 333-9.
- Fédération internationale du diabète (FID). *Atlas du diabète de la FID*. 6^e éd. Bruxelles, Belgique : FID; 2013. Disponible à : <https://www.idf.org/component/attachments/attachments.html?id=868&task=download>.
- Forlenza GP et Rewers M. The epidemic of type 1 diabetes: What is it telling us? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18(4):248-51.
- 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;41(5):1001-8.
- Gagné V, Ganache I, Roy M, Benigeri M. Entendre la voix citoyenne pour améliorer l'offre de soins et services : rapport d'appréciation thématique de la performance du système de santé et de services sociaux 2016 : un état des lieux. Québec, Qc : Commissaire à la santé et au bien-être (CSBE); 2016. Disponible à : http://www.csbe.gouv.qc.ca/fileadmin/www/2016/PanierServices_Rapport/CSBE_Panier_Services_Voix_Citoyenne.pdf.
- Gala-Lopez BL, Senior PA, Koh A, Kashkoush SM, Kawahara T, Kin T, et al. Late cytomegalovirus transmission and impact of T-depletion in clinical islet transplantation. *Am J Transplant* 2011;11(12):2708-14.
- 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.
- Gill GV, Lucas S, Kent LA. Prevalence and characteristics of brittle diabetes in Britain. *QJM* 1996;89(11):839-43.
- 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. *Rev Diabet Stud* 2011;8(1):35-43.
- Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, White NH, Sherwin RS, Service FJ, Lachin JM, Tamborlane WV. Risk of severe hypoglycemia in type 1 diabetes over 30 years of follow-up in the DCCT/EDIC study. *Diabetes Care* 2017;40(8):1010-6.
- Guo B, Corabian P, Harstall C. *Islet transplantation for the treatment of type 1 diabetes – An update* Edmonton, AB : Institute of Health Economics (IHE); 2008. Disponible à : https://www.ihe.ca/download/islet_transplantation_for_the_treatment_of_type_1_diabetes_an_update.pdf.

- Guo B, Harstall C, Corabian P. Islet cell transplantation for the treatment of non-uremic type 1 diabetic patients with severe hypoglycemia. HTA 31. Edmonton, AB : Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR); 2003. Disponible à : <https://www.ihe.ca/advanced-search/islet-transplantation-for-the-treatment-of-type-1-diabetes>.
- 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* 2017;101(9):2218-27.
- Häggström E, Rehnman M, Gunningberg L. Quality of life and social life situation in islet transplanted patients: Time for a change in outcome measures? *Int J Organ Transplant Med* 2011;2(3):117-25.
- Hayes Inc. Islet cell transplantation for the treatment of type 1 diabetes Lansdale, PA : Hayes Inc.; 2004.
- Health Quality Ontario (HQO). Pancreas islet transplantation for patients with type 1 diabetes mellitus: A clinical evidence review. *Ont Health Technol Assess Ser* 2015;15(16):1-84.
- HealthConsult Pty Ltd. Health technology assessment of proposal to establish the islet transplantation procedure as a nationally funded centre. Sydney, Australie : HealthConsult Pty Ltd.; 2011. Disponible à : http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/cab8a58041dd92d4be18bed65487caab/Islet+Cell+Transplantation.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKS_PACE-cab8a58041dd92d4be18bed65487caab-lmfa3.6.
- 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 Obes Metab* 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;101(6):1268-75.
- Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Int J Technol Assess Health Care* 2013;29(2):117-22.
- Ichii H, Sakuma Y, Pileggi A, Fraker C, Alvarez A, Montelongo J, et al. Shipment of human islets for transplantation. *Am J Transplant* 2007;7(4):1010-20.
- Imran SA, Rabasa-Lhoret R, Ross S. Targets for glycemic control. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S31-4.
- Institut canadien d'information sur la santé (ICIS). Registre canadien des insuffisances et des transplantations d'organes 2016 [site Web]. Ottawa, ON : ICIS; 2016. Disponible à : <https://www.cihi.ca/fr/registre-canadien-des-insuffisances-et-des-transplantations-dorganes-2016> (consulté le 2 février 2018).

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Les pompes à insuline dans le traitement du diabète de type 1 : efficacité clinique, dimensions économiques et critères médicaux d'admissibilité au financement public. Note informative rédigée par Geneviève Martin. Québec, Qc : INESSS; 2015. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/MaladiesChroniques/INESSS_Pompesinsuline.pdf.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Diabète [site Web]. Québec, Qc : INSPQ; 2017. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/santescopie/syntheses/diabete> (consulté le 30 novembre 2017).
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Diabète. Québec, Qc : INSPQ; 2012. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/responsabilite-populationnelle/f012_diabete.pdf (consulté le 30 novembre 2017).
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Pancreatic islet transplantation for patients with type 1 diabetes mellitus. Bloomington, MN : ICSI; 2002.
- Institute of Health Economics (IHE). Islet transplantation for the treatment of type 1 diabetes Edmonton, AB : IHE; 2013. Disponible à : https://www.ihe.ca/download/islet_transplantation_for_the_treatment_of_type_1_diabetes.pdf.
- Jacobs PG, El Youssef J, Castle J, Bakhtiani P, Branigan D, Breen M, et al. Automated control of an adaptive bihormonal, dual-sensor artificial pancreas and evaluation during inpatient studies. *IEEE Trans Biomed Eng* 2014;61(10):2569-81.
- Jones AG et Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med* 2013;30(7):803-17.
- Kaddis JS, Hanson MS, Cravens J, Qian D, Olack B, Antler M, et al. Standardized transportation of human islets: An islet cell resource center study of more than 2,000 shipments. *Cell Transplant* 2013;22(7):1101-11.
- Kawahara T, Kin T, Kashkoush S, Gala-Lopez B, Bigam DL, Kneteman NM, et al. Portal vein thrombosis is a potentially preventable complication in clinical islet transplantation. *Am J Transplant* 2011;11(12):2700-7.
- Kerr Conte J, Hubert T, Pattou F. Traitement du diabète par la thérapie cellulaire : le point sur les cellules souches et les cellules précurseurs. *Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie* 2009;11(1):35-45.
- Korsgren O, Lundgren T, Felldin M, Foss A, Isaksson B, Permert J, et al. Optimising islet engraftment is critical for successful clinical islet transplantation. *Diabetologia* 2008;51(2):227-32.
- Lablanche S, Vantyghem M-C, Kessler L, Wojtusciszyn A, Borot S, Thivolet C, et al. Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycaemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation (TRIMECO): A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(7):527-37.

- Lablanche S, David-Tchouda S, Margier J, Schir E, Wojtusciszyn A, Borot S, et al. Randomised, prospective, medico-economic nationwide French study of islet transplantation in patients with severely unstable type 1 diabetes: The STABILOT study protocol. *BMJ Open* 2017;7(2):e013434.
- Lablanche S, Borot S, Wojtusciszyn A, Bayle F, Tétaz R, Badet L, et al. Five-year metabolic, functional, and safety results of patients with type 1 diabetes transplanted with allogenic islets within the Swiss-French GRAGIL network. *Diabetes Care* 2015;38(9):1714-22.
- 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.
- Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjornsdottir S, Pivodic A, Wedel H, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371(21):1972-82.
- Ling Y, Gill A, Oram R, Shapiro AM, Senior P. Clinical islet transplantation for type 1 diabetes in Canada: Referral patterns and eligibility assessment. *Can J Diabetes* 2017 [Epub ahead of print].
- Little RR et Sacks DB. HbA1c: How do we measure it and what does it mean? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009;16(2):113-8.
- Long AE, Gillespie KM, Rokni S, Bingley PJ, Williams AJ. Rising incidence of type 1 diabetes is associated with altered immunophenotype at diagnosis. *Diabetes* 2012;61(3):683-6.
- Ludwig B, Ludwig S, Steffen A, Saeger H-D, Bornstein SR. Islet versus pancreas transplantation in type 1 diabetes: Competitive or complementary? *Curr Diab Rep* 2010;10(6):506-11.
- MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop effect: An integrative review. *Psychol Bull* 1991;109(2):163-203.
- 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, Scavini M, Socci C, Piemonti L, Caldara R, Gremizzi C, et al. Risks and benefits of transplantation in the cure of type 1 diabetes: Whole pancreas versus islet transplantation. A single center study. *Rev Diabet Stud* 2011;8(1):44-50.
- Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: Updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2015;38(6):971-8.

- Ministère des Solidarités et de la Santé. Arrêté du 13 février 2018 portant inscription du système de mesure en continu du glucose interstitiel couplé à une pompe à insuline externe MINIMED 640G de la société MEDTRONIC France au titre I de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. Journal officiel de la République française, 16 février 2018. Disponible à : https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000036605819 (consulté le 4 avril 2018).
- Minkowski O. Weitere mittheilungen über den diabetes mellitus nach exstirpation des pankreas. Berlin Klin Wochenschr 1892;29(5):90-4.
- Mittal S, Johnson P, Friend P. Pancreas transplantation: Solid organ and islet. Cold Spring Harb Perspect Med 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. Am J Transplant 2016;16(2):518-26.
- Naftanel MA et Harlan DM. Pancreatic islet transplantation. PLoS Med 2004;1(3):e58.
- Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S, Miller R, Orchard TJ. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). Arch Intern Med 2009;169(14):1307-16.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005;353(25):2643-53.
- Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329(14):977-86.
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Pancreatic islet transplantation [site Web]. Bethesda, MD : NIDDK; 2013. Disponible à : <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/insulin-medicines-treatments/pancreatic-islet-transplantation> (consulté le 15 novembre 2017).
- NHS Blood and Transplant. Annual report on pancreas and islet transplantation. Report for 2015/2016. Watford, Royaume-Uni : NHS Blood and Transplant; 2016. Disponible à : https://nhsbt.dbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/1316/organ_specific_report_pancreas_2016.pdf.
- 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. Am J Transplant 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. *Am J Transplant* 2013;13(7):1850-8.
- Paty BW, Koh A, Senior P. Pancreas and islet transplantation. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S94-6.
- Pepper AR, Gala-Lopez B, Ziff O, Shapiro AJ. Current status of clinical islet transplantation. *World J Transplant* 2013;3(4):48-53.
- Piper M, Seidenfeld J, Aronson N. Islet transplantation in patients with type 1 diabetes mellitus Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2004. Disponible à : <https://archive.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/islet/islet.pdf>.
- Qi M, Kinzer K, Danielson KK, Martellotto J, Barbaro B, Wang Y, et al. Five-year follow-up of patients with type 1 diabetes transplanted with allogeneic islets: The UIC experience. *Acta Diabetol* 2014;51(5):833-43.
- Radosevich DM, Jevne R, Bellin M, Kandaswamy R, Sutherland DE, Hering BJ. Comprehensive health assessment and five-yr follow-up of allogeneic islet transplant recipients. *Clin Transplant* 2013;27(6):E715-24.
- Riveline J-P et Hanaire H. Instabilité glycémique : démarche diagnostique et thérapeutique. *MCED* 2017;(86):30-4.
- Robertson RP. Spontaneous hypoglycemia after islet transplantation: The case for using non-hepatic site. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(10):3571-4.
- Robertson RP, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DE. Pancreas and islet transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(4):935.
- 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.
- Ryan EA, Shandro T, Green K, Paty BW, Senior PA, Bigam D, et al. Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. *Diabetes* 2004;53(4):955-62.
- Schenker Y et Meisel A. Informed consent in clinical care: Practical considerations in the effort to achieve ethical goals. *JAMA* 2011;305(11):1130-1.
- Schuetz C et Markmann JF. Islet cell transplant: Update on current clinical trials. *Curr Transplant Rep* 2016;3(3):254-63.
- Shapiro AM. Islet transplantation in type 1 diabetes: Ongoing challenges, refined procedures, and long-term outcome. *Rev Diabet Stud* 2012;9(4):385-406.
- Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000;343(4):230-8.
- Shapiro AM, Pokrywczynska M, Ricordi C. Clinical pancreatic islet transplantation. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13(5):268-77.
- Speight J, Reaney MD, Woodcock AJ, Smith RM, Shaw JAM. Patient-reported outcomes following islet cell or pancreas transplantation (alone or after kidney) in type 1 diabetes: A systematic review. *Diabet Med* 2010;27(7):812-22.

- 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. *Transplant Direct* 2016;2(5):e72.
- 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. *Transplant Proc* 2011;43(9):3250-5.
- Tharavanij T, Betancourt A, Messinger S, Cure P, Leitao CB, Baidal DA, et al. Improved long-term health-related quality of life after islet transplantation. *Transplantation* 2008;86(9):1161-7.
- 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. *Am J Transplant* 2012;12(7):1898-907.
- Toso C, Shapiro AM, Bowker S, Dinyari P, Paty B, Ryan EA, et al. Quality of life after islet transplant: impact of the number of islet infusions and metabolic outcome. *Transplantation* 2007;84(5):664-6.
- Transplant Québec. Statistiques officielles 2016. Montréal, Qc : Transplant Québec; 2017a. Disponible à : http://www.transplantquebec.ca/sites/default/files/statistiques_officielles_2016_vaut_2017.pdf (consulté le 19 décembre 2017).
- Transplant Québec. Rapport annuel 2016-2017. Montréal, Qc : Transplant Québec; 2017b. Disponible à : http://www.transplantquebec.ca/sites/default/files/ra_1617_lowres.pdf (consulté le 27 février 2018).
- Tzakis AG, Ricordi C, Alejandro R, Zeng Y, Fung JJ, Todo S, et al. Pancreatic islet transplantation after upper abdominal exenteration and liver replacement. *Lancet* 1990;336(8712):402-5.
- 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). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(11):E2078-83.
- 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. *Pharmacol Res* 2015;98:52-9.
- Wallner K, Shapiro AM, 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 Endocr Disord* 2016;16:17.

- Wang Y, Qi M, McGarrigle JJ, Rady B, Davis ME, Vaca P, Oberholzer J. Use of glucagon-like peptide-1 agonists to improve islet graft performance. *Curr Diab Rep* 2013;13(5):723-32.
- Williams PW. Notes on diabetes treated with extract and by grafts of sheep's pancreas. *BMJ* 1894;2:1303-4.
- Xie X, Rich B, Dendukuri N. Islet transplantation in patients with type 1 diabetes mellitus. Report no. 66. Montréal, Qc : Technology Assessment Unit (TAU), McGill University Health Centre (MUHC); 2014. Disponible à : https://muhc.ca/sites/default/files/micro/m-TAU/muhc_tau_2014_66_islet_transplantation.pdf.
- 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, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

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

