



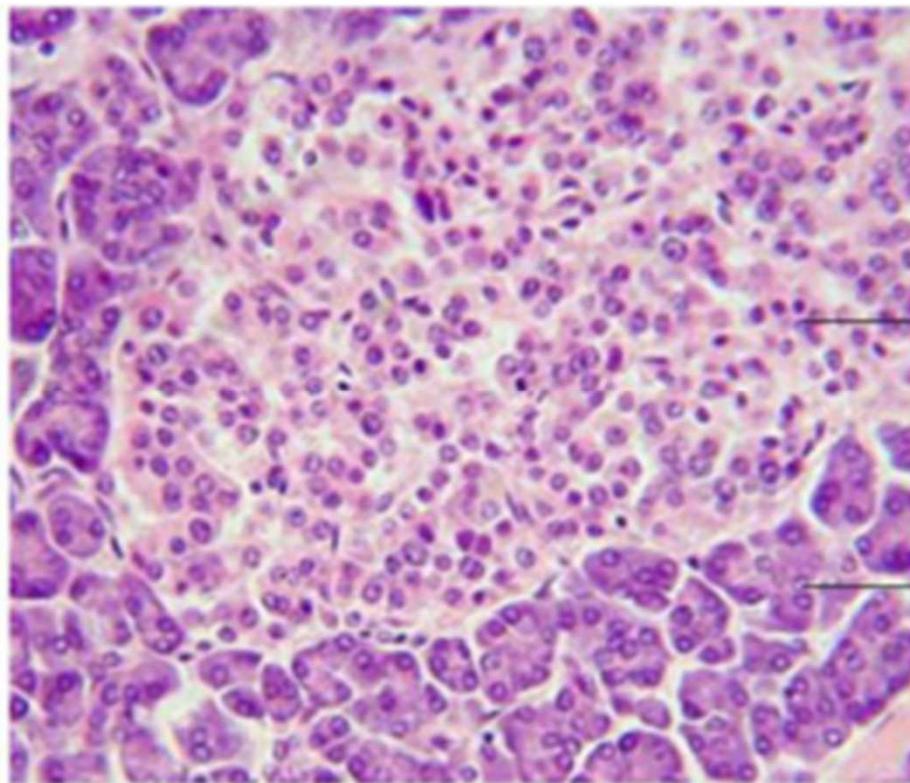
# TRANSPLANTATION D'ÎLOTS DE LANGERHANS UNE NOUVELLE GREFFE !

— BENOÎT AVERLAND—

— RÉUNION DES COORDINATIONS • 28 SEPT 2021 —

# ILOTS DE LANGERHANS

Pancréas endocrine + exocrine



Cellules Béta

Cellules Alpha

Îlot de  
Langerhans

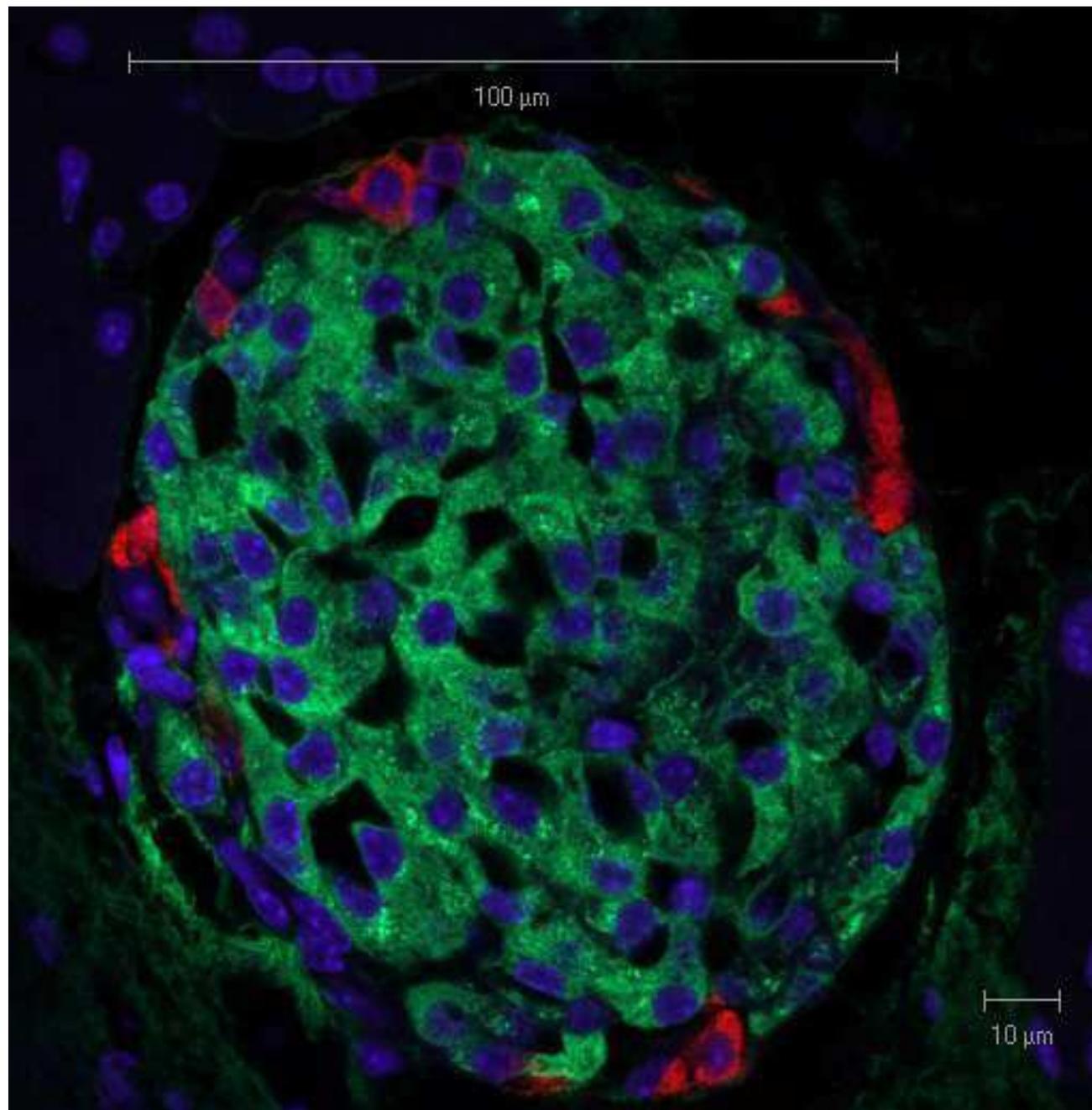


Cellule Beta

en vert

Cellule Alpha

en rouge



Direction générale médicale et scientifique - Direction prélèvement greffe organes – tissus  
Dr Benoît Averland

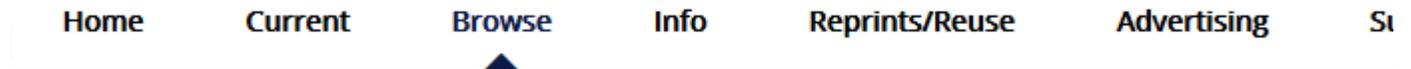
agence de la  
biomédecine

# TECHNIQUE

## Comment faire?

### La thérapie cellulaire

- Utiliser des cellules de patients malades.
- Recherche sur les cellules souches
- En France plusieurs centres de recherche
  - Grenoble, Lille, Strasbourg
  - Support GRAGI
  - Début des années 2000
- Un PHRC, puis un PRME



Original Articles

### Automated Method for Isolation of Human Pancreatic Islets

Camillo Ricordi, Paul E Lacy, Edward H Finke, Barbara J Olack and David W Scharp

Author Affiliations

Address correspondence and reprint requests to Dr. C. Ricordi, Washington University School of Medicine, Department of Pathology, Box 8118, 660 South Euclid Avenue, St. Louis, MO 63110.

Diabetes 1988 Apr; 37(4): 413-420.

<https://doi.org/10.2337/diab.37.4.413>



Previous

Next



# ACTIVITÉ DES ÉQUIPES / RECHERCHE

## Equipes de greffe (PRME)

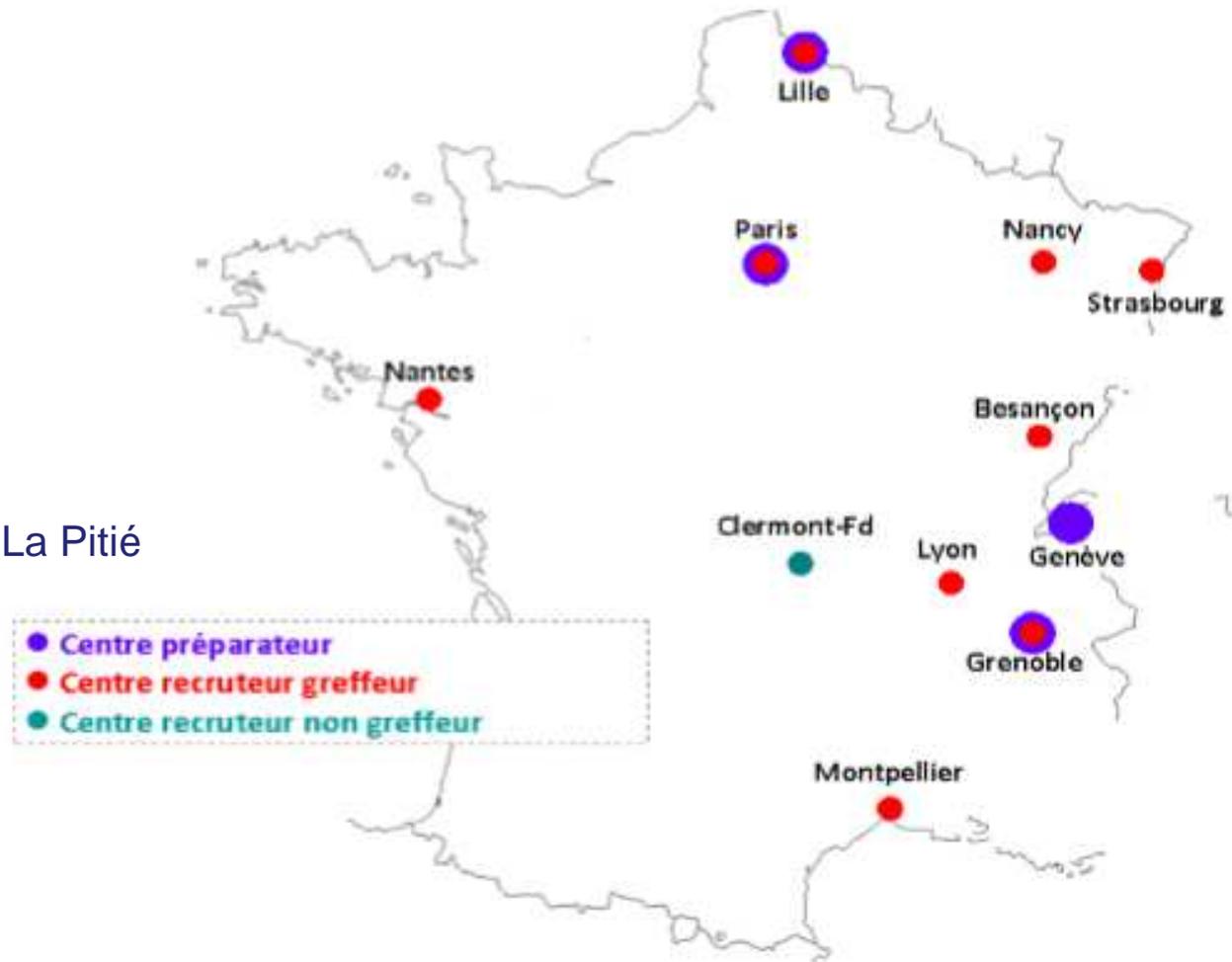
- CHU Grenoble
- CHU Besançon
- CHU Lille
- CHU Lyon
- CHU Montpellier
- CHU Nancy
- CHU Nantes
- APHP : Lariboisière - St LOUIS / La Pitié
- CHU Strasbourg

## Equipes de recrutement (PRME)

CHU Clermont-Ferrand

## Equipes candidates de greffe :

- Nice et Toulouse



# TECHNIQUE:

## Séparer les îlots

### Technique de séparation

1. Prélèvement du pancréas et conservation (cold storage)
2. Dissection / nettoyage (un ingénieur, deux techniciens) pour obtenir deux parties (tête + corps)
3. Perfusion de chaque partie par une solution avec de la **COLLAGENASE** c'est la « mise en tension »
4. Mise en chambre de Ricordi\*, avec billes de silicone et une solution de collagénase
5. Stoppage de la digestion par neutralisation
  - Obtenir suffisamment d'îlots
  - Dans une « soupe » cellulaire suffisamment pure



# TECHNIQUE:

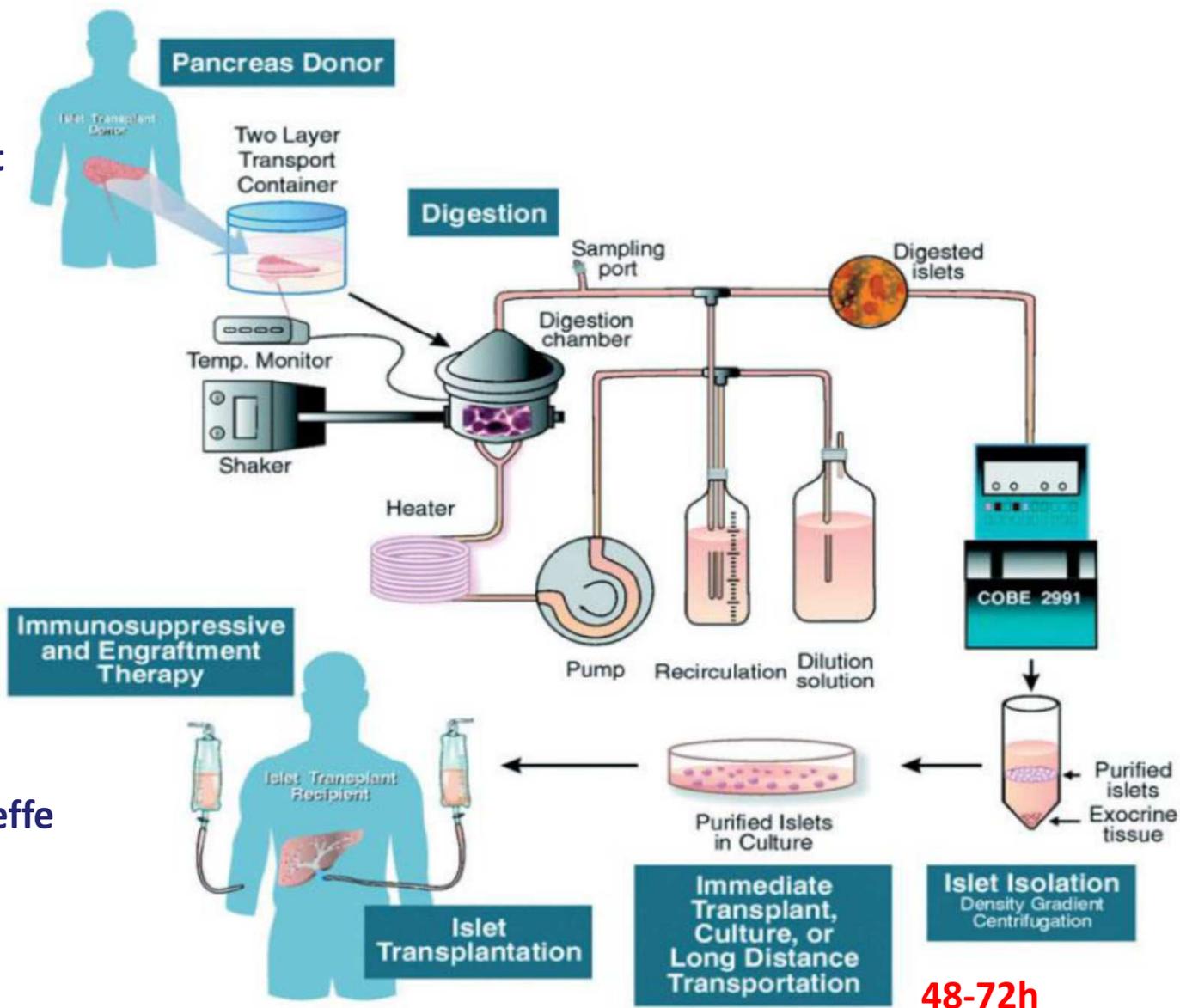
## Séparer les îlots (2)

- Centrifugation
- Mise en culture « d'attente »
- Culot cellulaire: volume < 15ml
- Richesse cellulaire:
  - Mesurée à l'œil
  - En îlots de 150µm = IEQ
  - Utilisation: 3500 IEQ / Kg et minimum 200 000 IEQ



PRODUCTION DES ILOTS  
SUCCÈS DE L'ISOLEMENT = 30%  
NOMBRE MOYEN D'INJECTION PAR PATIENT = 2 À 3

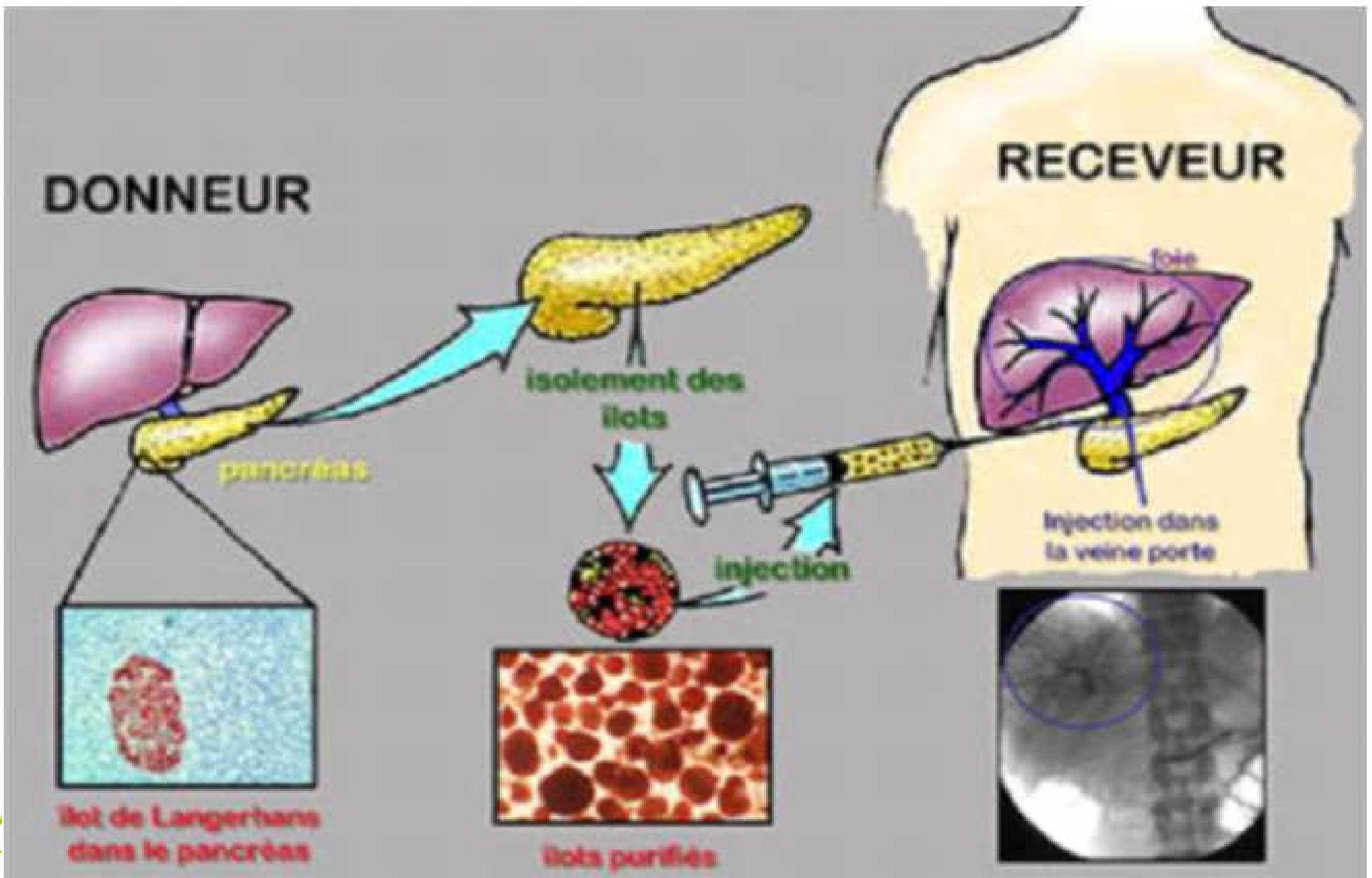
Transport  
Site de prélèvement  
Vers l'UTC  
6-8h



Transport  
Site de l'UTC  
Vers le centre de greffe  
6h

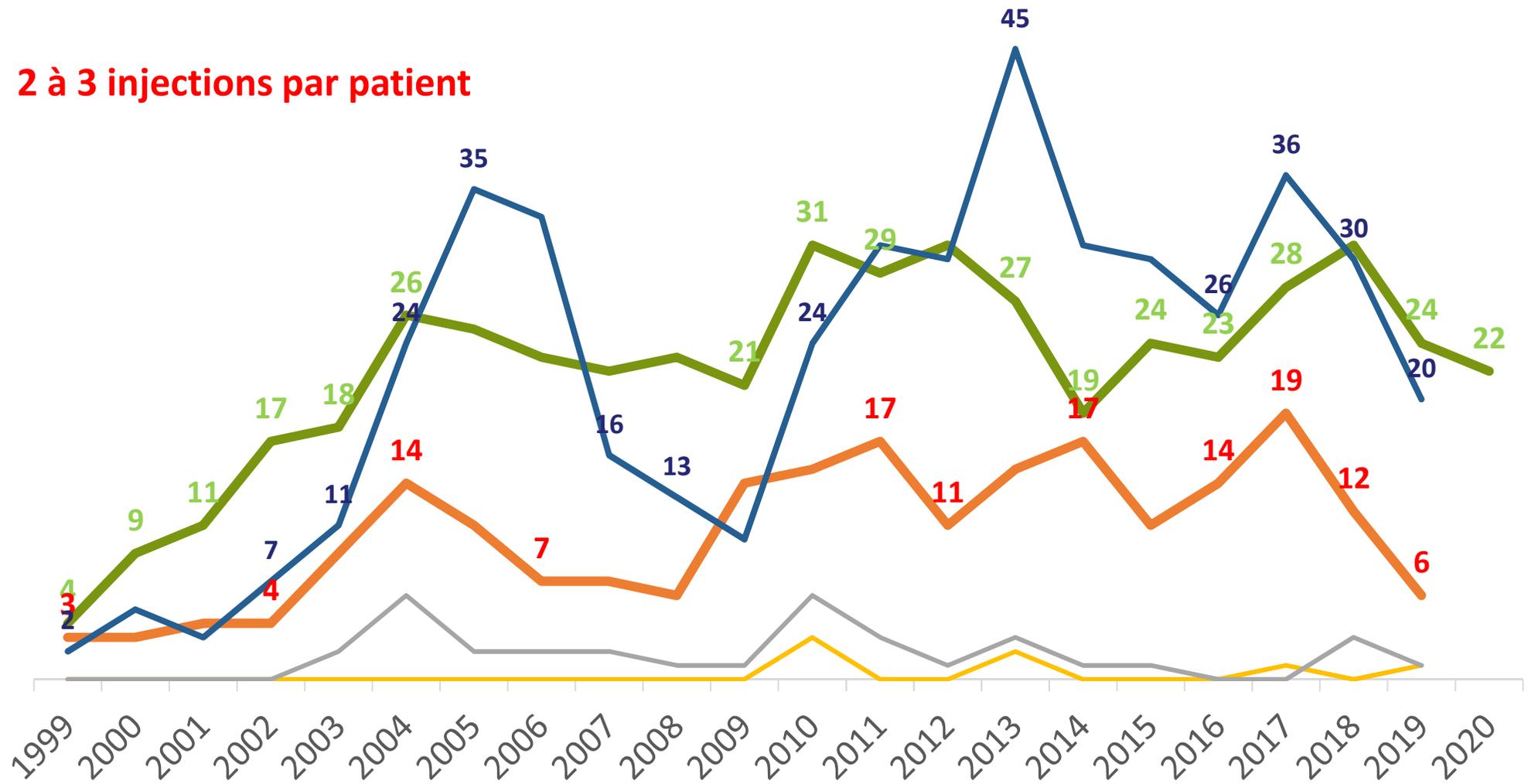


# SCHÉMA DE LA PROCÉDURE



# ACTIVITÉ DEPUIS 1999 !

2 à 3 injections par patient

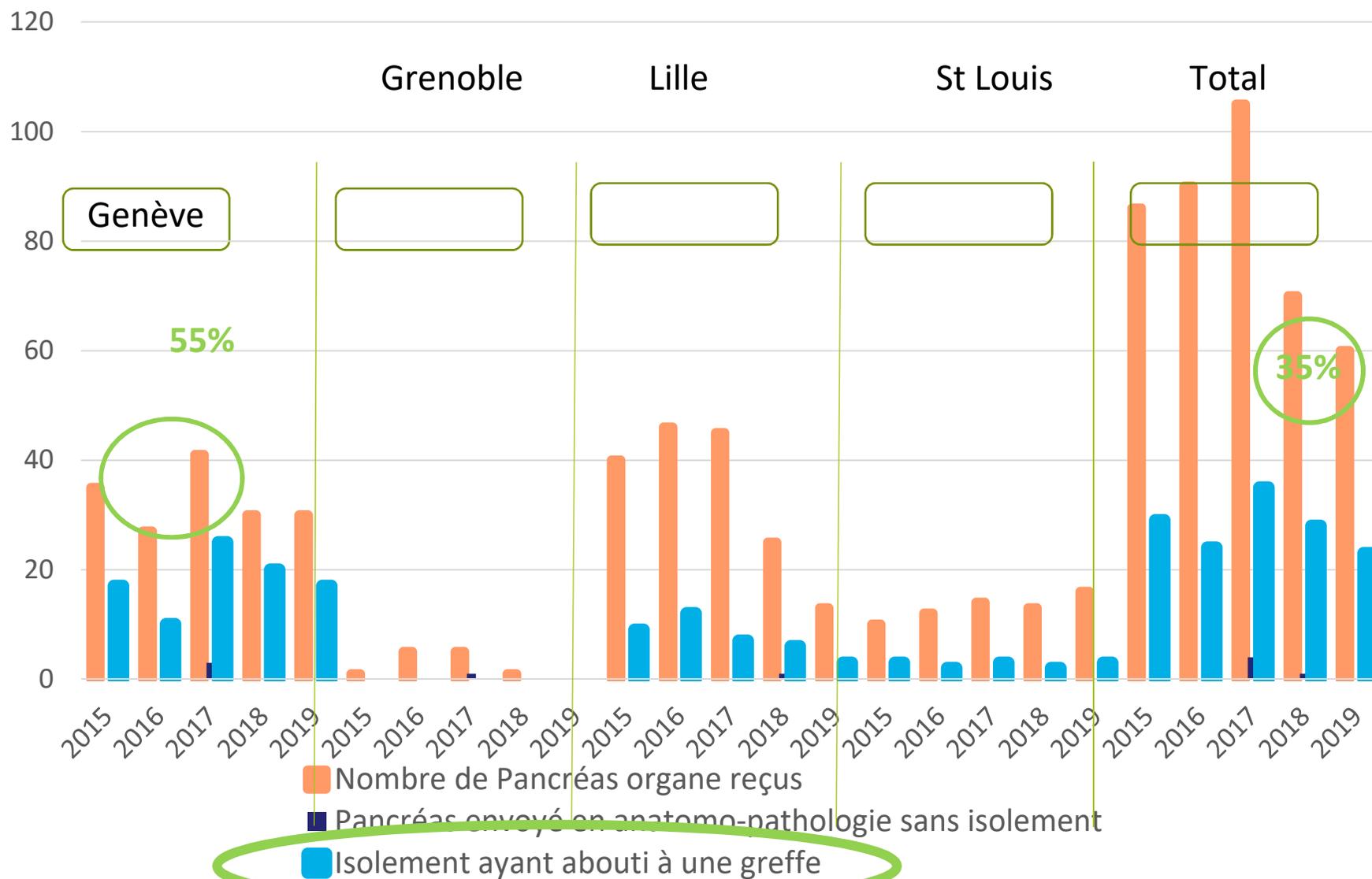


- Malades restant en attente au 1er janvier de chaque année
- Nouveaux inscrits dans l'année
- Décédés en attente dans l'année
- Sortis de liste d'attente
- Nombre total de greffons injectés\*



\* Direction générale de la médecine et des soins de santé – Direction prélèvement greffe organes – tissus  
Dr Benoît Averland

# BILAN D'ACTIVITÉ DES LABORATOIRES SUCCES DES ISOLEMENT D'ÎLOTS



# AVIS HAS

Indications

Préconisations

Organisation

---

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

RAPPORT  
D'ÉVALUATION

Transplantation  
d'îlots  
pancréatiques

**Avis n° 2020.0039/AC/SEAP du 16 juillet 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de l'acte de transplantation d'îlots pancréatiques**

# HAS AVIS N° 2020.0039/AC/SEAP 16 JUILLET 2020

- Avis favorable à l'inscription de l'acte de transplantation d'îlots de Langerhans sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale.
- **Le service attendu** de l'acte de transplantation d'îlots de Langerhans est suffisant et l'amélioration du service attendu de cet acte est ASA III comparativement
  - à l'insulinothérapie intensive
  - ou
  - à la transplantation de pancréas (organe entier).
- **Réévaluation dans 5 ans** de l'efficacité et de la sécurité de la TIL au regard des avancées thérapeutiques potentielles telles que les traitements par système de délivrance d'insuline semi-automatisé, et en fonction des avancées scientifiques en matière de préparation des îlots de Langerhans.



# NOUVELLE ACTIVITÉ DE SOIN

## Comment faire ?

Pour qu'une activité de soin soit reconnue en France

- Elle doit être autorisée
  - En général dans les Projets Régionaux de Santé (PRS)
  - Mais délais de révision se comptent en années ...
- Il faut donc une décision réglementaire L1151-1 du CSP
  - Nécessaire autorisation d'une thérapeutique, d'un dispositif médical ...
  - Décision du ministère de la Santé (décret)
  - L'agence Régionale de Santé définit la liste des établissements autorisés
  - Les établissements produisent un dossier de demande d'autorisation
  - L'agence de la biomédecine rend un avis (simple)
  - L'ARS autorise l'activité.
- L'Agence a donc travaillé avec la DGOS, l'ATIH, la DGS ...  
mais aussi les professionnels, les chercheurs ...



# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

**Arrêté du 5 mars 2021 modifiant l'arrêté du 19 février 2015 relatif aux forfaits alloués aux établissements de santé mentionnés à l'article L. 162-22-6 du code de la sécurité sociale ayant des activités de médecine, obstétrique et odontologie ou ayant une activité d'hospitalisation à domicile**

**Art. 2.** – L'article 6 est complété par un 27° ainsi rédigé :

« 27° Lorsque les prestations de séjour et de soins délivrées au patient donnent lieu à la production d'un des GHM de la racine 27C03 "Transplantations pancréatiques", la prise en charge du patient donne lieu à facturation d'un des GHS suivants :

« – dès lors qu'un acte de transplantation d'îlots pancréatiques, par injection dans la veine porte par voie transcutanée avec guidage radiologique (HNEH900), a été réalisé, la production du GHM 27C031, 27C032, 27C033 ou 27C034 donne lieu à facturation du **GHS 8940** ;

« – dans les autres cas, la production du GHM 27C031, 27C032, 27C033 ou 27C034 donne respectivement lieu à facturation du GHS 8910, 8911, 8912 ou 8913. »



# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

**Arrêté du 30 avril 2021** limitant la pratique de la greffe d'îlots de Langerhans à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de santé publique

NOR : SSAH2113755A

Le ministre de l'économie, des finances et de la relance et le ministre des solidarités et de la santé,  
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 1151-1 et L. 1431-2 et L. 6122-1 ;  
Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles R. 161-70 et R. 161-71 ;  
Vu l'avis de la Haute Autorité de santé n° 2021.0022/AC/SEAP du 25 mars 2021,

Arrêtent :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – L'acte de greffe d'îlots de Langerhans ne peut être réalisé que dans les établissements de santé répondant à l'ensemble des critères suivants :

1° L'établissement de santé est autorisé pour les activités de soins mentionnées aux 8° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique ;

2° L'établissement de santé dispose sur son site d'une **unité de thérapie cellulaire autorisée par l'ANSM** qui assure l'isolement, la préparation et l'acheminement des îlots selon une procédure préétablie. Le cas échéant, l'établissement de santé peut conclure une convention avec une unité de thérapie cellulaire située dans un autre établissement ;

**Art. 2.** – L'agence régionale de santé territorialement compétente fixe, après avis de l'Agence de la biomédecine, la liste des établissements de santé répondant aux critères définis à l'article 1<sup>er</sup> et assure le contrôle du respect des critères.

**Art. 3.** – Afin de permettre à l'Agence de la biomédecine de disposer de **la traçabilité des greffes d'îlots** de Langerhans et d'assurer le suivi des résultats de cette activité, les données CRISTAL sont renseignées en temps réel par l'établissement de santé pratiquant la greffe d'îlots de Langerhans.

**Art. 4.** – Ces critères sont applicables jusqu'au 30 avril 2023.



# TIL: INDICATIONS RETENUES / AVIS HAS

- Diabète insulino-prive instable avec fonction rénale conservée
- Diabète insulino-prive avec indication de transplantation rénale, la TIL pouvant être simultanée ou différée
- Diabète insulino-prive avec greffon rénal fonctionnel et présentant un taux d'HbA1c  $\geq 7\%$  ou des hypoglycémies sévères
- Diabète insulino-pénique ou insulino-prive à la suite d'une chirurgie pancréatique étendue ou totale ou à la suite d'un traumatisme pancréatique entraînant une dévascularisation étendue ou totale du pancréas (autogreffe).



# BÉNÉFICES / RISQUES DE LA TIL

## Bénéfices attendus

- l'amélioration de la **maitrise métabolique du diabète**, par le maintien d'une HbA1c < 7 % et par l'éviction des évènements d'hypoglycémie sévère
- l'amélioration considérable de la **qualité de vie**, que le patient soit ou non sevré d'insulinothérapie exogène ;
- la **réduction** à moyen terme du risque de progression des **complications vasculaires du diabète et du coût des hospitalisations**
- pour les patients greffés d'un rein, l'obtention d'une meilleure **survie du greffon rénal** en évitant la récurrence de la néphropathie diabétique sur l'organe greffé.

## Risques connus

- ceux **liés à la procédure d'injection d'îlots** ;  
Hématome de paroi et sous-capsulaire hépatique,  
Thrombose d'une branche de la veine porte,
- ceux **liés à l'immunosuppression**



# ASPECTS PRATIQUES (1/2)

**Equipe de prélèvement** chirurgical du pancréas d'un donneur décédé

## **Laboratoire de thérapie cellulaire autorisé par ANSM**

- la quantité d'îlots greffés pour obtenir une réponse optimale doit être supérieure à 10 000 IEQ/kg de poids de receveur (issue de 2-3 donneurs)
- Un minimum de 200 000 IEQ ou 3 500 IEQ/kg de poids de receveur à chaque greffe
- conservation des îlots 24 à 72h,
- préparation du « greffon »

## **ABM**

- gestion LNA
- Allocation des îlots à un receveur, donc d'un pancréas à une UTC



# ASPECTS PRATIQUES (2/2)

## Equipe de transplantation pluri-professionnelle

- **Inscription** sur liste d'attente de greffe / CRISTAL
- **Greffe** : perfusion des îlots via un cathéter placé dans la voie portale (ablation du cathéter en fin de procédure)
  - soit cathéter percutané par voie radiologique,
  - soit cathéter par voie chirurgicale (mini-laparotomie, ciel ouvert lors d'une chirurgie du pancréas)
- **Traitement immunosuppresseur**
  - Induction lors de chaque TIL
    - Sérum anti-lymphocytaire +/- anti-TNF $\alpha$  lors de la première TIL
    - Anti-récepteur IL2 lors des TIL ultérieures
  - Entretien : Mycophénolate mofétyl, anti-calcineurine
- **Séjour hospitalier de greffe (8 jours)**
  - Glycémie / insulinothérapie
  - J2 : Echo-doppler hépatique
  - J7 : TDM hépatique
- **Suivi au long cours**



# ORGANISATION

## Les structures

Pour aboutir à une greffe d'îlots:

- Il faut un pancréas prélevé: établissements autorisés
- Il faut une Unité de Thérapie Cellulaire (UTC)
  - Autorisées locaux + procédé par l'ANSM après avis ABM
- Il faut une équipe de greffe
  - Autorisées par l'ARS
  - Dans un CHU, adossée à une équipe de greffe et une équipe de diabétologie
  - Engagée à inscrire des patients en attente
  - Engagée à effectuer un suivi de ses cohortes



# AUTORISATION DES UTC / ANSM

- UTC Montpellier & Lille : valide
- UTC Paris (St Louis) : en cours d'instruction
- Demande d'importation des îlots de Genève par UTC Lyon : en cours d'instruction
  - Les équipes de greffe pourront avoir une convention avec UTC de Lyon pour greffer des îlots traités par UTC Genève
  - UTC de Lyon purement réglementaire
- UTC Lyon, Strasbourg : en projet

## Points de vigilance de l'ABM :

- Activité de l'UTC en lien avec celle du prélèvement d'organes (24H/24 7 jours/7)
- Durée d'ischémie froide : 6h (8h max)
- Durée transport de la préparation d'îlots jusqu'au centre de greffe : 6h
- Traçabilité des greffons pancréatiques
- Démarche de qualité et gestion des risques en lien avec la biovigilance de l'ABM



# AUTORISATIONS DES ÉQUIPES DE GREFFE / ARS

- Dossier CHU Montpellier & Lille
  - Transmis aux l'ARS
- Dossiers CHU Lyon, Grenoble, Toulouse & Strasbourg
  - Transmis aux ARS
  - Non valides par l'absence de convention avec une UTC autorisée
- Dossier Saint-Louis/AP-HP
  - Préparation par ARS IDF, complément et validation ABM
  - Convention avec UTC ?
- Dossier CHU Nantes
  - En attente ..



Donneur SME  
Pas de contre-indication au prélèvement de pancréas

Age ≤ 44 ans  
ET  
IMC < 27

Age = 45-49  
ans  
ou  
IMC = 27-29

Age ≥ 50 ans  
ET / OU  
IMC ≥ 30

Propositions à l'équipe locale

- Greffe RP malades prioritaires (R local)
- Greffe RP malades non prioritaires (R local)
- Greffe P

Propositions à l'échelon régional puis national

- Greffe RP malades prioritaires (2<sup>nd</sup> R)

Propositions à l'échelon régional puis national

- Greffe Pancréas

Propositions à l'échelon local puis régional puis national

- **Greffe d'îlots**

Propositions à l'équipe locale

- Greffe RP malades prioritaires (R local)
- Greffe RP malades non prioritaires (R local)
- Greffe P
- **Greffe d'îlots**

Propositions à l'échelon régional

Pour chaque équipe l'ensemble des propositions sera fait avant de passer à l'équipe suivante selon le tour établi

- **Greffe RP malades prioritaires (2<sup>nd</sup> R)**
- Greffe P
- **Greffe d'îlots**

Propositions aux équipes à l'échelon national

Pour chaque équipe l'ensemble des propositions sera fait avant de passer à l'équipe suivante selon le tour établi

- **Greffe RP malades prioritaires (2<sup>nd</sup> R)**
- Greffe P
- **Greffe d'îlots**

Propositions à l'équipe locale

- **Greffe d'îlots**

Propositions à l'échelon régional

- **Greffe d'îlots**

Propositions à l'échelon national

- **Greffe d'îlots**



# MERCI

## DE VOTRE ATTENTION



Direction générale médicale et scientifique - Direction prélèvement greffe organes – tissus  
Dr Benoît Averland