

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Concordance des scores de succès de la greffe d'îlots
pancréatiques IGLS 2.0 avec la mesure continue du glucose (CGM)**

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2023 à 18h,
au pôle Formation, salle des thèses n°3
par Romain VANKEMMEL

JURY

Président :

Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHEN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur François PATTOU

Madame le Docteur Frédérique DEFRANCE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Mikaël CHETBOUN

**Travail du Laboratoire de recherche translationnelle sur le diabète
UMR 1190**

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

CGM	<i>Continuous glucose monitoring</i> (mesure du glucose en continu)
CGMS	<i>Continuous glucose monitoring system</i>
IAK	<i>Islet transplantation after kidney graft</i> (greffe d'îlots après rein)
ITA	<i>Islet transplantation alone</i> (greffe d'îlots seule)
IT	<i>Islet Transplantation</i> (transplantation d'îlots)
sMDRD	<i>simplified MDRD equation</i> (équation MDRD simplifiée)
SHE	<i>Severe hypoglycaemia event</i> (hypoglycémie sévère)
T1D	<i>Type 1 diabetes</i> (diabète de type 1, DT1)
TIR	<i>Time in range</i> (temps passé avec une glycémie entre 70 et 180 mg/dL)
TBR	<i>Time below range</i> (temps passé avec une glycémie <54 mg/dL)

Sommaire

Avertissement.....	2
Remerciements	3
Sigles.....	9
Sommaire	10
Préambule	12
Introduction.....	13
1 Introduction générale.....	13
2 Physiologie du pancréas endocrine.....	14
3 Le diabète de type 1 instable.....	14
Complications à court terme	14
Complications à long terme.....	15
Suivi du diabète	15
Hémoglobine glyquée et mesure continue du glucose (CGM)	15
Contrôle glycémique et instabilité glycémique,.....	17
4 Remplacement de la fonction β pour le traitement du DT1 instable	18
5 Principe et indications de l'allogreffe d'îlots pancréatiques.....	20
6 Critères de succès de l'allogreffe d'îlots intraportale.....	22
Article en Anglais.....	26
1 Introduction.....	26
2 Patients and methods.....	29
Study design	29
Outcomes.....	30
IGLS 2.0 classification classical approach.....	31
IGLS 2.0 classification CGM approach.....	31
Statistical analysis.....	32
3 Results	33
Patients characteristics before islet transplantation	33
Success of islet transplantation according to IGLS 2.0 classification and agreement between the two approaches	35
Cohen's κ measurement of agreement.....	35
Description of our cohort of patients according to IGLS 2.0 classification	35

Testing of TIR et TBR thresholds for best agreement of the CGM version of IGLS 2.0 classification with the classical version.	38
4 Discussion	39
5 Conclusion.....	43
Conclusion en Français	45
Liste des tables.....	47
Liste des figures	48
Références	49
Annexe	52
1 Supplementary data	52

Préambule

Cette thèse de médecine est présentée sous la forme suivante :

- Une introduction longue en français, qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais
- Un résumé en anglais
- Un article original en anglais, en vue d'une soumission à une revue scientifique internationale.
- Une discussion en français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en anglais de l'article

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon¹.

¹ Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

Introduction

1 Introduction générale

Le diabète sucré est une maladie métabolique définie par une hyperglycémie chronique, dont on distingue 4 grands types : le diabète de type 1, le diabète de type 2, les diabètes secondaires (notamment le diabète dit de type 3c secondaire à une pathologie pancréatique et les diabètes induits par certains traitement) et les diabètes causés par une anomalie génétique de la fonction de la cellule β .

Le diabète de type 1 est une pathologie auto-immune entraînant la destruction des cellules β du pancréas endocrine, sécrétrices d'insuline. Il fait partie des diabètes sucrés liés à une déficience de la sécrétion d'insuline, dit insulinoprives.

Selon les données de l'agence Santé Publique France les plus récentes, la prévalence du diabète de type 1 chez l'adulte était estimée à 10% de l'ensemble des diabètes sucrés en 2018, soit 0,3-0,5% en population générale en France [1].

Le traitement du diabète de type 1 nécessite l'apport d'insuline soit en injection, soit sous la forme du remplacement des cellules β . Le traitement par remplacement des cellules β est représenté par la greffe de pancréas entier et la greffe d'îlots pancréatiques, en particulier dans les diabètes de type 1 instables.

2 Physiologie du pancréas endocrine

Sur le plan anatomique, les cellules responsables de la fonction pancréatique endocrine constituent 2-5% du volume du pancréas.

Sur le plan histologique, ces cellules sont organisées en îlots appelés îlots de Langerhans. On distingue au sein d'un îlot de nombreux types de cellules endocrines, avec notamment les cellules alpha sécrétant le glucagon (hormone hyperglycémiant), les cellules β sécrétant l'insuline (hormone hypoglycémiant), représentant 55-60% du volume des îlots, et les cellules delta sécrétant la somatostatine [2].

3 Le diabète de type 1 instable

Complications à court terme

Dans moins de 1% des cas de diabète de type 1, le diabète est dit instable, c'est-à-dire associé à des variations de glycémie extrêmes responsables d'hypoglycémies sévères (requérant l'aide d'un tiers pour le traitement) et/ou de décompensations acido-cétosiques fréquentes et imprévisibles altérant la qualité de vie [3,4].

Le risque d'hypoglycémies sévères dépend du taux résiduel de C-peptide dans le sang. Le taux de C-peptide circulant, qui est proportionnel au taux d'insuline sécrété par les cellules β , témoigne de la sécrétion résiduelle d'insuline endogène chez les patients atteints d'un diabète de type 1, mais également de la persistance ou non d'une fonction *glucose sensor* limitant le risque d'hypoglycémies.

Un taux de C-peptide négatif, c'est-à-dire inférieur au taux minimal détecté par la technique de dosage, est en faveur de l'absence de sécrétion d'insuline par les cellules

β. Dans ce cas, la variabilité glycémique est élevée et les hypoglycémies plus fréquentes. Les autres facteurs de risque d'hypoglycémie sévère sont la dysautonomie, l'IMC et les facteurs sociaux et génétiques [5].

Complications à long terme

Les complications à long terme du diabète de type 1 sont vasculaires (athéromatose, rétinopathie voire cécité, néphropathie pouvant évoluer vers la dialyse, neuropathie périphérique avec risque de mal perforant plantaire).

Suivi du diabète

L'objectif premier du traitement du diabète est de maintenir une glycémie proche des valeurs normales (euglycémie) afin de prévenir ces complications ou, du moins, de ralentir leur évolution [6]. Plusieurs outils existent pour décrire la qualité du contrôle de la glycémie. Leur utilisation a évolué en fonction des innovations technologiques permettant d'évaluer ce contrôle.

Hémoglobine glyquée et mesure continue du glucose (CGM)

Trois outils sont utilisés en pratique clinique pour le contrôle de la glycémie :

- l'autosurveillance glycémique, réalisée par le patient à l'aide d'un dispositif de mesure de la glycémie capillaire, méthode contraignante longtemps considérée comme référence pour le suivi du diabète de type 1.
- l'hémoglobine glyquée (HbA1c), outil thérapeutique et marqueur pronostique qui permet de quantifier l'exposition à l'hyperglycémie sur les 3 mois précédant le dosage,

- la mesure continue du glucose (*continuous glucose monitoring*, CGM), dont l'utilisation explose depuis les années 2000, considérée comme une mesure indirecte la glycémie [7]. Le CGM permet la visualisation des excursions glycémiques en continu et fournit un ensemble de données statistiques à partir du taux de glucose mesuré, notamment le taux de glucose moyen, le pourcentage de temps passé en hyperglycémie (> 180 mg/dL ; *time above range* [TAR]), le temps passé en hypoglycémie ou en hypoglycémie profonde (respectivement < 70 mg/dL et < 54 mg/dL ; *time below range* [TBR]) et le temps passé dans la cible, c'est-à-dire avec une glycémie comprise entre 70 et 180 mg/dL (*time in range* [TIR]).

La mesure continue du glucose repose sur la mesure du taux de glucose interstitiel. Celle-ci est réalisée à l'aide d'un système de mesure continue du glucose (*continuous glucose monitoring system* [CGMS]), appareil composé d'un capteur posé sur la peau et d'un lecteur.

Les premiers CGMS, autrement appelés *holters* glycémiques, permettaient de réaliser un enregistrement sur 72 heures, non visualisé par le patient. Le recueil des données de CGM s'effectuait après la fin de l'enregistrement. Les CGMS plus récents sont utilisés par le patient en autonomie et réalisent un enregistrement sur plusieurs semaines. Selon les appareils, le patient reçoit sur le lecteur les données enregistrées soit de façon automatisée, soit de façon intermittente à chaque fois que le patient "scanne" le capteur (on parle alors de système *flash* de mesure du glucose). Les CGMS les plus récents ont l'avantage d'avertir le patient en temps réel de la survenue d'hypo- ou d'hyperglycémies et sont remboursés en France depuis 2021.

Le lien entre le taux d'HbA1c et la survenue des complications du diabète de type 1 est clairement établi [6]. A l'heure actuelle, quelques études suggèrent un lien entre les données du CGM et la survenue de complications du diabète, mais ce lien reste à prouver avec des essais prospectifs sur le long terme [8,9].

Dans ce contexte, Battelino *et al.* ont présenté en 2019 des objectifs de temps passé dans les taux de glucose-cibles (moins de 54 mg/dL, moins de 70 mg/dL et 180 mg/dL et plus). Ces objectifs de temps ont été définis par consensus d'experts pour utiliser le CGM dans le traitement du diabète de type 1. Des objectifs de temps adaptés au cas particulier des patients à haut risque d'hypoglycémie sévère ont également été proposés [7].

Enfin, le CGM apporte également des informations qui objectivent la variabilité du taux de glucose, comme par exemple l'écart-type (standard deviation [SD]). Alors que le lien entre la variabilité glycémique et la survenue des complications à long terme du diabète de type 1 reste débattu [10], le lien entre la variabilité glycémique et l'altération de la qualité de vie est quant à lui certain [11].

Contrôle glycémique et instabilité glycémique,

Le terme de contrôle glycémique désigne le maintien d'une glycémie proche des valeurs normales (euglycémie). En pratique, ce terme désigne soit la stabilité de la valeur de l'HbA1c en dessous des objectifs d'HbA1c pour un patient donné, soit des valeurs de glycémies mesurées en pré et post-prandial, stables sur plusieurs jours et maintenues en dessous des seuils d'hyperglycémie.

Depuis l'utilisation du CGM, une évaluation plus fine en temps réel des variations de glycémie est permise. Les hypoglycémies sévères non ressenties par le patient,

auparavant difficiles à objectiver, sont ainsi détectées grâce au CGM. La notion de contrôle glycémique a donc évolué en prenant mieux en compte les hypoglycémies.

Le terme d'instabilité glycémique peut désigner plusieurs phénomènes qui se recoupent parfois : une glycémie à jeun variant d'un jour sur l'autre, des excursions post-prandiales de glycémie excessives, une variabilité de l'HbA1c dans le temps, la répétition d'hypoglycémies [4]. Le plus souvent, l'instabilité glycémique désigne des variations glycémiques extrêmes sur les 24h objectivées par l'autosurveillance glycémique ou le CGM.

4 Remplacement de la fonction β pour le traitement du diabète de type 1 instable

Les cellules β pancréatiques ont la particularité de produire la seule hormone hypoglycémiante du corps humain, l'insuline, en réponse à l'hyperglycémie. L'enjeu du traitement du diabète de type 1 est d'assurer une insulïnémie adaptée à la glycémie afin de parvenir à l'objectif d'euglycémie. Depuis la découverte de l'insuline en 1921, plusieurs modalités thérapeutiques de remplacement de la fonction des cellules β sont apparues [12].

L'insulinothérapie intensive par multi-injections a été longtemps considérée comme le traitement de référence. Pour les patients atteints d'un diabète instable, ce traitement permet d'atteindre l'objectif d'HbA1c au prix d'hypoglycémies. Elles sont bien souvent associées à une perte de la perception des hypoglycémies, et peuvent mener à une mise en jeu du pronostic vital.

Depuis les années 1990 puis 2000 sont apparues des alternatives à l'insulinothérapie intensive par multi-injections : l'insulinothérapie par pompe sous-cutanée et l'allogreffe

d'îlots pancréatiques (ou transplantation d'îlots [IT] allogénique). Cette dernière a la particularité de maintenir l'euglycémie en restaurant une sécrétion d'insuline endogène, ce qui était déjà le cas dans la greffe de pancréas, intervention plus lourde essentiellement pratiquée dans l'indication d'une double greffe rein-pancréas.

A la différence des autres traitements qui sont fondés sur une surveillance de la glycémie ou du taux de glucose interstitiel en fonction de laquelle sont calculées les doses d'insuline, greffe d'îlots et greffe de pancréas reposent sur la capacité des cellules β à détecter les variations de glycémie ("glucose sensing" en anglais) pour assurer une sécrétion d'insuline endogène auto-régulée.

Les premières données CGM rétrospectives du suivi à long terme de patients greffés d'îlots présentées par Chetboun *et al.* en 2021 montrent une augmentation du temps passé dans les objectifs recommandés par Battelino *et al.* après la greffe (Figure 1) [13]. Cette augmentation est statistiquement significative et persiste 10 ans après la greffe. Cependant, il n'existe actuellement pas de moyen standardisé validé pour comparer le bénéfice clinique apporté par le traitement par greffe d'îlots au bénéfice des autres traitement du diabète de type 1.

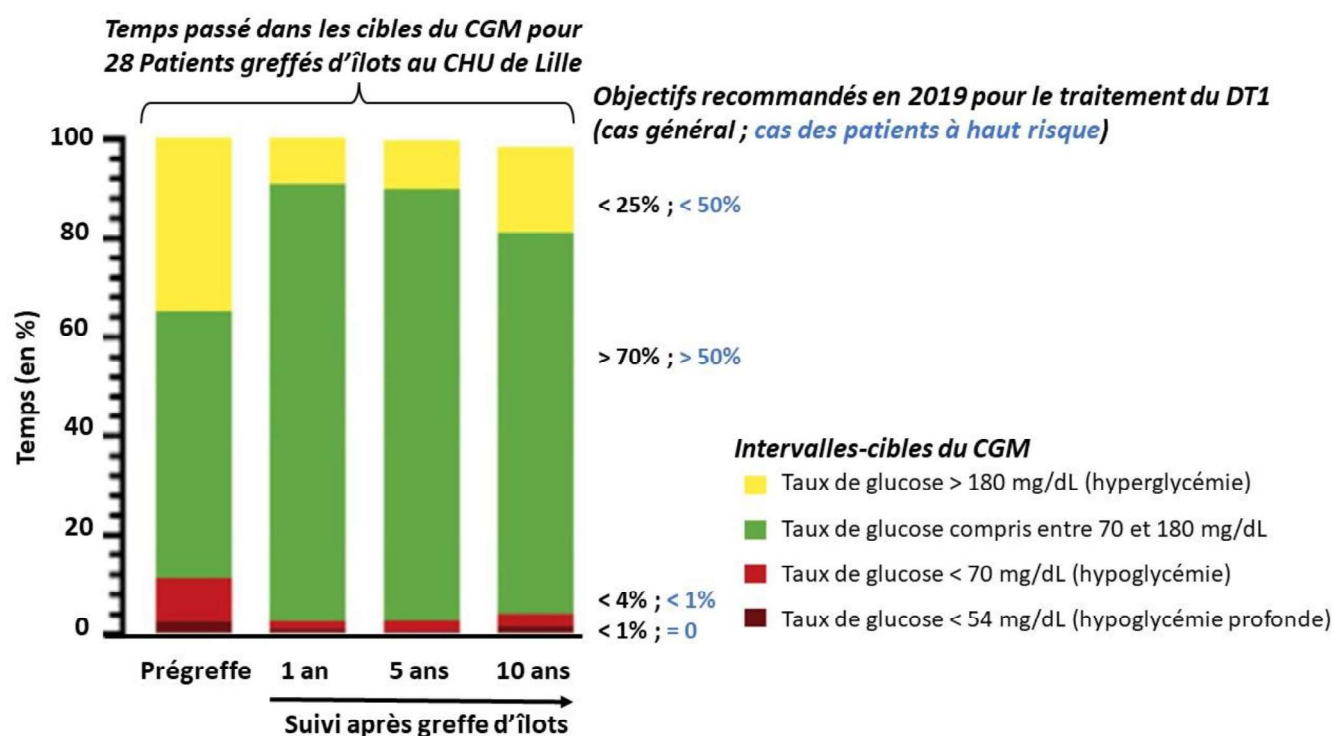


Figure 1. Données CGM de patients DT1 greffés d'îlots au CHU de Lille avant 2021 et objectifs (%) (adapté de Chetboun et al.[13])

De plus, l'utilisation des données du CGM est déjà bien validée pour l'évaluation de l'efficacité clinique d'autres traitements du diabète instable, comme par exemple le traitement par insulinothérapie en pompe sous-cutanée automatisée (appelée "boucle fermée").

5 Principe et indications de l'allogreffe d'îlots pancréatiques

La greffe d'îlots pour le traitement du diabète de type 1 est réalisée après prélèvement de pancréas sur un donneur décédé, suivi d'une étape de digestion des tissus puis de purification des îlots pancréatiques (Figure 2). La greffe d'îlots consiste en une injection

intra-hépatique d'îlots répétée deux ou trois fois sur quelques mois afin d'atteindre une masse de cellules β fonctionnelles suffisante. Cette injection est réalisée soit par cathétérisme radiologique de la veine porte, par ponction percutanée sous contrôle de l'imagerie et sous anesthésie locale, soit par abord chirurgical mini invasif lors d'une courte laparotomie avec cathétérisme de la veine porte via une veine distale de l'intestin grêle. Enfin les îlots allogéniques sont injectés dans le foie, sous couvert d'une anticoagulation et d'un traitement immunosuppresseur.

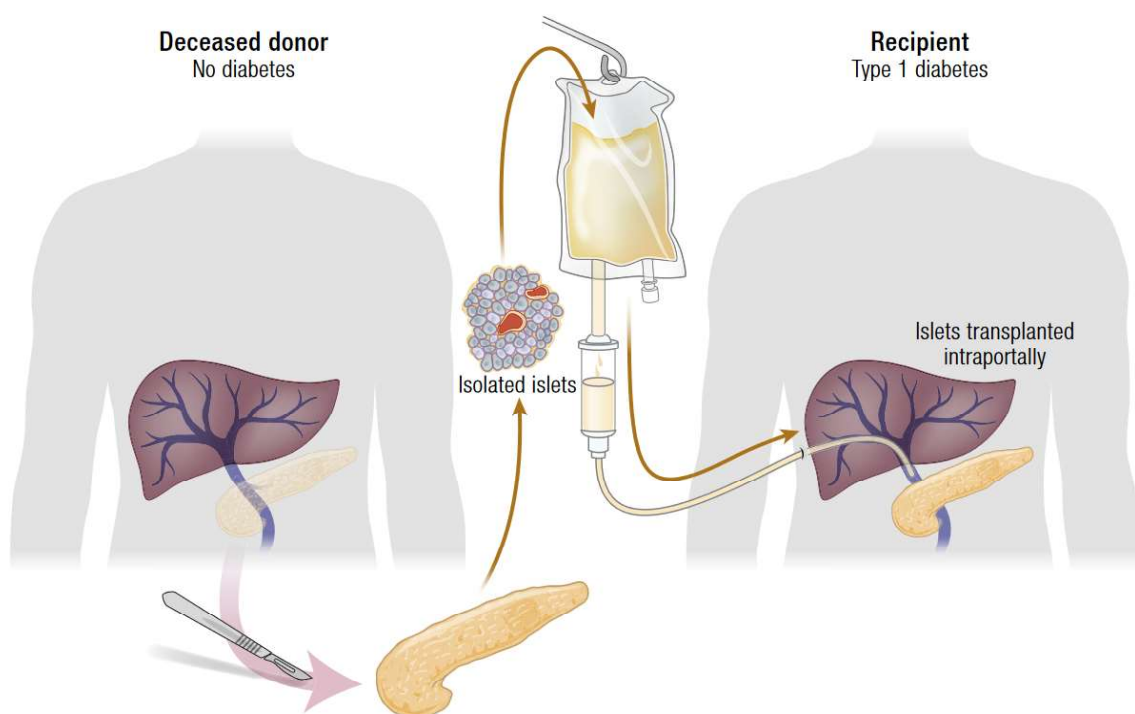


Figure 2. Procédure d'allogreffe d'îlots pancréatiques (Rickels et al. 2019 [14])

Voici les indications de l'allogreffe d'îlots intraportale en France :

- Diabète de type 1 instable avec fonction rénale conservée
- Diabète insulino-prive et insuffisance rénale avec indication de greffe rénale
- Diabète insulino-prive avec greffon rénal fonctionnel et HbA1c $\geq 7\%$ ou hypoglycémie sévère

6 Critères de succès de l'allogreffe d'îlots intraportale

Des scores de succès de la greffe d'îlots ont été proposés dans deux dynamiques :

- évaluer les résultats de la greffe d'îlots,
- disposer d'un score permettant la comparaison de ces résultats à ceux des autres approches thérapeutiques du diabète de type 1.

Dans un premier temps, afin d'évaluer d'une façon objective les résultats de la greffe d'îlots et de comprendre les déterminants du déclin de la fonction des îlots après la greffe, les auteurs ont proposé des scores et classifications pour évaluer la fonction du greffon. Le score le plus utilisé proposé en 2005 par Ryan *et al.* est le BETA score, score qualitatif de 0 (absence de fonction des cellules β) à 8 (excellente fonction des cellules β) nécessitant la glycémie à jeun, l'HbA_{1c}, les traitements antidiabétiques, le C-peptide stimulé (Table 1) [15]. Il a été validé sur le CGMS en 2011 par Vantyghem *et al.* [16].

Table 1. Détermination du BETA score (Ryan *et al.* [15])

Components	Score of 2	Score of 1	Score of 0
Fasting plasma glucose (mmol/l)	≤ 5.5	5.6–6.9	≥ 7.0
HbA _{1c} (%)	≤ 6.1	6.2–6.9	≥ 7.0
Daily insulin (units/kg) or OHA use	—	0.01–0.24 and/or OHA use	≥ 0.25
Stimulated C-peptide (nmol/l)	≥ 0.3	0.1–0.29	< 0.1

Le BETA-2 score est un score quantitatif continu dérivé du BETA score. A la différence de ce dernier, le calcul du BETA-2 score ne nécessite que le dosage à jeun du C-peptide (nmol/L) et de la glycémie veineuse (mmol/L), avec l'HbA1c (%) et la dose d'insulinothérapie (UI/kg/jour) (Equation 1) [17]. Le BETA-2 score permet de détecter avec une spécificité et une sensibilité supérieures à 82% l'insulino-indépendance suivant la greffe d'îlots (BETA-2 score ≥ 15) et l'intolérance au glucose (BETA-2 score < 20) [17].

Equation 1. Formule de calcul du BETA-2 score (adaptée de Forbes et al. [17])

$$\text{BETA-2 score} = \frac{\left(\frac{\sqrt{\text{C-peptide à jeun (nmol/L)}} \times (1 - \text{dose d'insuline [UI/kg/jour]})}{\text{glycémie veineuse à jeun (mmol/L)} \times \text{HbA1c}(\%)}\right) \times 1000$$

Cependant, ces premiers scores ne prennent pas en compte le fardeau des hypoglycémies sévères avant la greffe dans l'évaluation du succès clinique du traitement. Il a été montré par Vantyghem *et al.* qu'un traitement par allogreffe d'îlots pancréatiques peut permettre le maintien d'un réel bénéfice clinique pour le patient malgré une fonction du greffon médiocre, en le prémunissant du risque d'hypoglycémie sévère [16].

Ainsi dans un deuxième temps, la classification d'IGLS a été conçue en 2017 pour évaluer distinctement fonction du greffon et le succès clinique du traitement par greffe d'îlots [18] : la fonction du greffon est présentée comme une variable ordinale à 4 modalités, allant de "échec" (absence de fonction du greffon) à "optimal" (fonction du greffon optimale), tandis que le succès clinique est une variable binaire, "oui" ou "non", regroupant les résultats "optimaux" et "bons" (Table 2). Cette classification requiert

l'HbA1c (%), le nombre d'hypoglycémies sévères par an, la dose d'insulinothérapie (UI/kg/jour) et le C-peptide (comparé à la valeur pré-greffe).

Table 2. Définition du score d'IGLS (Rickels et al. 2018 [18]). Baseline est l'évaluation prégreffe.

β -cell graft functional status	HbA1c, % (mmol/mol)	Severe hypoglycemia, events per year	Insulin requirements, U·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	C-peptide	Treatment success
Optimal	≤6.5 (48)	None	None	>Baseline	Yes
Good	<7.0 (53)	None	<50% Baseline	>Baseline	Yes
Marginal	Baseline	<Baseline	≥50% Baseline	>Baseline	No
Failure	Baseline	Baseline	Baseline	Baseline	No

Par la suite, la classification IGLS a été modifiée en 2021 pour devenir IGLS 2.0, qui intègre le TIR (*time in range* [70-180 mg/dL]) et le TBR (*time below range* [< 54 mg/dL]) donnés par le CGM (Table 3) [19]. Dans cette classification, les TIR et TBR du CGM sont proposés comme une alternative à l'HbA1c et au recueil déclaratif des hypoglycémies sévères pour classer fonction du greffon et succès de la greffe. La classification d'IGLS 2.0 regroupe donc 2 classifications : une version innovante avec le CGM de la classification IGLS 2.0, et une version classique.

Table 3. Critères de la classification IGLS 2.0 (Landstra et al. [19]). Baseline est l'évaluation prégreffe.

Treatment outcome	Glycemic control		Hypoglycemia		Treatment success
	HbA _{1c} , % (mmol/mol)	CGM, % time-in-range	Severe hypoglycemia, events per y	CGM, % time < 54 mg/dl (3.0 mmol/L)	
Optimal	≤6.5 (48)	≥80	None	0	Yes
Good	<7.0 (53)	≥70	None	<1	Yes
Marginal	≤Baseline	>Baseline	<Baseline	<Baseline	No
Failure	~Baseline	~Baseline	~Baseline	~Baseline	No
β -cell graft function	C-peptide, ng/mL (nmol/L)		Insulin use or noninsulin antihyperglycemic therapy		
Optimal	Any		None		
Good	>0.5 (0.17) stimulated ≥0.2 (0.07) fasting		Any		
Marginal	0.3-0.5 (0.10-0.17) stimulated 0.1-<0.2 (0.04-<0.07) fasting		Any		
Failure	<0.3 (0.10) stimulated <0.1 (0.04) fasting		Any		

Avec cette classification, il est proposé pour la première fois une évaluation du succès de la greffe d'îlots à l'aide des données du CGM.

Cependant, à la différence du BETA score, cette version de la classification d'IGLS 2.0 avec les données du CGM n'a pas encore été validée sur des données de CGMS en vie réelle pour évaluer le succès de la greffe d'îlots. Il reste donc à déterminer dans quelle mesure la version CGM de la classification IGLS 2.0 est en accord avec la version classique de la classification IGLS 2.0. Ceci est l'objet du travail de cette thèse.

L'objectif principal de ce travail est donc de déterminer la concordance entre la version CGM de la classification IGLS 2.0 et sa version classique qui utilise l'Hba1c et le nombre d'hypoglycémies sévères.

Dans notre pratique clinique, nous nous interrogeons donc sur la pertinence clinique des seuils de TIR proposés par Landstra *et al.* qui font passer un patient du stade de succès de la greffe au stade "marginal" dans la version CGM de la classification IGLS 2.0.

L'objectif secondaire est de tester différents seuils de TIR dans la version CGM de la classification IGLS 2.0, afin de rechercher le seuil de TIR offrant la meilleure concordance entre cette version et la version classique de la classification IGLS 2.0. Plus particulièrement, nous testerons les seuils de TIR pour les critères de la classification IGLS 2.0 qui séparent les résultats de greffe d'îlots considérés comme un succès ("optimal" et "bon") des moins bon résultats ("marginal").

Article en Anglais

1 Introduction

The primary goal of treatment for type 1 diabetes (T1D) is to maintain blood glucose close to the normal range in order to reduce disease-associated complications [12]. Many patients can achieve this goal with intensive insulin therapy, but at the price of frequent treatment-associated hypoglycaemia episodes. In contrast, islet transplantation, which is a treatment used in routine care in France since 2020, aims to maintain normoglycemia by restoring endogenous and regulated islet secretion of insulin, and of other islet hormones.

Isolation of islets allows the ectopic transplantation of insulin and glucagon secreting cells, which represent only a few milliliters of tissue volume. Proof-of-concept of the principle of allogenic IT for the treatment of type 1 diabetes was first demonstrated in patients retrieving insulin-independence after pancreas transplantation. The promise of applying IT as an alternative for treating T1D was confirmed in 2000, with the achievement of insulin-independence in seven consecutive patients [20]. Since then, more than one thousand T1D patients have been treated with IT alone or after kidney transplantation for severe hypoglycaemia or poorly controlled glycemia, as reported to the Collaborative Islet Transplant Registry (CITR) [21]. This worldwide experience has confirmed the overall favourable safety profile of IT. The improvement in metabolic outcomes upon IT has been confirmed in a randomized clinical trial vs. optimized insulin therapy [22]. Because of the presence of other clinical benefits of IT (typically,

elimination of severe hypoglycaemia and insulin independence), standardized scores or classifications are needed to assess the global success of such a treatment.

Firstly, the BETA score and BETA-2 scores were designed to assess graft function after transplantation, using a calculation formula incorporating stimulated (for the BETA score) and fasting (for the BETA-2 score) C-peptide (nmol/L), fasting venous glucose (mmol/L), HbA1c (%) and insulin therapy dose (IU/kg). A BETA-2 score ≥ 15 indicates good graft function. A BETA-2 score < 20 indicates loss of insulin independence.

However, these initial scores do not take in account the burden of severe hypoglycaemia prior to transplantation when assessing the clinical success of treatment. It has been shown that islet allograft treatment can be of real clinical benefit to patients despite poor graft function, by protecting them from the risk of hypoglycaemia as registered on CGMS[16].

As a second step, the IGLS classification was designed in 2017 to assess distinctly graft function and clinical success of islet transplantation therapy: graft function is presented as a 4-modality ordinal variable, ranging from "failure" (no graft function) to "optimal" (optimal graft function), while clinical success is a binary variable, "yes" for optimal and good results or "no" for marginal results or failure. This classification requires HbA1c (%), the number of severe hypoglycaemia per year, the dose of insulin therapy (IU/kg/day) and C-peptide (compared with the pre-transplant value) [18]. Subsequently, the IGLS classification was modified to become the IGLS 2.0 classification, which integrates CGM data (namely, time in range, TIR [70-180 mg/dL] and time below range, TBR [< 54 mg/dL]) as an alternative to HbA1c and self-reported severe hypoglycaemia events, in order to classify graft function and graft success[19].

Therefore, the IGLS 2.0 classification offers two classifications: an innovative version of the IGLS 2.0 classification using TIR (70-180 mg/dL) and TBR (< 54 mg/dL) from the CGM, and a more classical IGLS 2.0 classification using HbA1c and severe hypoglycaemic events. Both approaches also consider the fasting C-peptide value and presence or absence of antihyperglycemic treatment.

With this classification, CGM data is proposed for the first time for assessment of IT success. Besides, the widespread use of CGMS in routine clinical practice is a reality and holds practical value for their application in transplantation success classification.

However, unlike the BETA score, this CGM version of the IGLS 2.0 classification has not yet been validated to assess islet transplant success. The choice of thresholds of TIR and TBR in this classification have been set by expert consensus agreements but lacks of clinical evidence. Further studies are needed to assess how the CGM version of the IGLS 2.0 classification agrees with the classic version of the IGLS 2.0 classification. This is the subject of this study.

Thus, the aim of this work is to determine retrospectively, in an islet-transplant recipients cohort followed up for 19 years, the agreement between these two versions of the IGLS 2.0 classification, one classical version using HbA1c and the number of reported severe hypoglycemic events, one more modern using CGM-derived TIR and TBR.

In our clinical practice, we therefore question the clinical relevance of the TIR thresholds proposed by Landstra *et al.* that change the patient transplantation outcome from success to "marginal" outcome in the CGM version of the IGLS 2.0 classification.

The secondary objective is therefore to test different TIR thresholds in the CGM version of the IGLS 2.0 classification, in order to find the TIR threshold that offers the best

agreement between this version and the classic version of the IGLS 2.0 classification. More specifically, we will test these different TIRs for the thresholds used in the IGLS 2.0 classification to discriminate islet transplantation results considered as successful ("optimal" and "good") from less successful ("marginal").

2 Patients and methods

Study design

This retrospective observational single-center cohort study explores the agreement between two islet transplantation success classifications, one classical approach of the IGLS 2.0 classification using the HbA1c and reported severe hypoglycaemic events and a more modern approach of this classification using CGM metrics, in a population of islet transplant recipient.

Participants

Patients received either islet transplantation alone or islet after kidney transplantation, and were followed-up to a maximum of 19 years post islet transplantation. Patients of this study include islet transplant recipients from three prospective studies (ClinicalTrials.gov Identifier NCT00446264, NCT01123187 and NCT01148680) and, since the year 2020, patients treated as part of the standard of care authorized by the French "Haute Autorité de Santé" fully reimbursed by health insurance. We analysed available data from 13/03/2003 to 09/05/2022, in accordance with the methodology MR-003 of the French data protection authority (CNIL).

Pre-transplant recipient characteristics (age, sex, estimated glomerular filtration rate [eGFR], duration of diabetes, body weight [kg], height [cm], body-mass index [kg/m²], HbA1c [%], fasting and stimulated C-peptide [ng/mL], daily needs of exogenous insulin [IU/kg/day], and number of severe hypoglycaemia episodes per year), and transplantation characteristics (date of each islet infusion received per recipient, number of islet infusion received, 'islet after kidney' or 'islet transplantation alone' transplantation status) were extracted from our local database.

We also analysed follow-up data collected in the database, at the visit before IT and at month 3, 6, 9, 12 after IT, and then annually for a maximum follow-up time of 19 years after islet transplantation including HbA1c (%), fasting and stimulated C-peptide (ng/mL), daily needs of exogenous insulin (IU/kg/day) and other antihyperglycemic treatment, number of severe hypoglycaemia episodes per year, mean glucose (mg/dL, SD around mean glucose in mg/dL, time spent within the range 70-180 mg/dL (3.9-10 mmol/L) (TIR in %), time spent below 70 mg/dL and time spent below 54 mg/dL (3 mmol/L) (TBR <70 mg/dL and TBR <54 mg/dL in %).

Severe hypoglycaemia episodes were defined as hypoglycaemia requiring third-party intervention to correct. Likewise, absence of reported SHE was considered as absence of SHE in the previous year. Use of antihyperglycemic therapy was recorded as a qualitative variable at each visit.

Outcomes

Treatment success outcomes were defined as followed, for every visit and for all the patients. Classification criteria of treatment outcomes were adapted from Landstra *et al.* criteria [19].

IGLS 2.0 classification classical approach

For the classical approach of the IGLS 2.0 classification, treatment outcome was considered as optimal if HbA1c $\leq 6.5\%$, and if there was no severe hypoglycaemia event (SHE) during the year preceding the visit, no antihyperglycemic therapy, and if either stimulated C-peptide ≥ 0.3 ng/mL or fasting C-peptide ≥ 0.1 ng/mL.

Treatment outcome was considered as good if HbA1c $< 7\%$, and if there was no SHE during the year preceding the visit, and if either stimulated C-peptide ≥ 0.3 ng/mL or fasting C-peptide ≥ 0.1 ng/mL.

Treatment outcome was considered as marginal if HbA1c $\geq 7\%$, or if there was at least one SHE during the year preceding the visit, and if either stimulated C-peptide ≥ 0.3 ng/mL or fasting C-peptide ≥ 0.1 ng/mL.

Treatment outcome was considered as failure if C-peptide was < 0.3 ng/mL and fasting C-peptide < 0.1 ng/mL.

IGLS 2.0 classification CGM approach

For the CGM approach of the IGLS 2.0 classification, treatment outcome was considered as optimal if the TIR (70-180 mg/dL) $\geq 80\%$ and the TBR (< 54 mg/dL) was null, and if there was no antihyperglycemic therapy, and if either stimulated C-peptide ≥ 0.3 ng/mL or fasting C-peptide ≥ 0.1 ng/mL.

Treatment outcome was considered as good if the TIR $\geq 70\%$ and the TBR < 1 , and if either stimulated C-peptide ≥ 0.3 ng/mL or fasting C-peptide ≥ 0.1 ng/mL.

Treatment outcome was considered as marginal if the TIR $< 70\%$, or if the TBR ≥ 1 , and if either stimulated C-peptide ≥ 0.3 ng/mL or fasting C-peptide ≥ 0.1 ng/mL.

Treatment outcome was considered as failure if C-peptide was <0.3 ng/mL and fasting C-peptide <0.1 ng/mL, regardless of TIR and TBR.

Statistical analysis

Qualitative, binary, or discrete variables are expressed as numbers and percentages.

Quantitative variables are expressed as median (IQR) or means (SD) as appropriate.

Categorical transplantation outcomes are expressed as number of follow-up visits or percentage of visits (%) as appropriate for both of IGLS 2.0 classifications.

The agreement between the two alternative IGLS 2.0 classifications is tested using the weighed Cohen's agreement coefficient κ [23–25]. Cohen's κ is a measure of categorical agreement between the two classifications, which takes in account the probability that this agreement occurs by chance. This statistic coefficient is appropriate when none of the tested classification is considered as a reference standard, bearing in mind the assumption that both classifications can be mistaken. As proposed by Landis et Koch [24], a κ inferior to 0 indicates no agreement between the classifications, a κ from 0 to 0.20 indicates a slight agreement, a κ from 0.21 to 0.40 indicates a fair agreement, 0.41–0.60 indicates a moderate agreement, a κ from 0.61 to 0.80 indicates a substantial agreement, and a κ from 0.81 to 1 is an almost perfect agreement. Weighted κ allows disagreements to be weighted when classifications are ordered: a disagreement between 2 classification is given more weight if the mismatch affects classification outcomes further away from each other.

3 Results

Patients characteristics before islet transplantation

68 patients were registered in our database after having received at least one allogenic IT between 13/03/2003 and 9/05/2022 (Figure 1). In this cohort, there were 31 males and 37 females, 51 ITA recipients and 17 IAK recipients, with a median glycosylated hemoglobin level of 8.2% (66 mmol/mol) and a median diabetes duration before IT of 30 years (25-38) (Table 1).

Table 1. Pretransplant patient characteristics. Values are expressed as medians (IQR) or frequencies (%)

Pretransplant patient characteristics	All patients (n=68)
Male sex (n)	31 (44%)
Age (years)	46 (40-53)
BMI (kg/m ²)	24.1 (22.5-25.7)
Diabetes duration (years)	30 (25-38)
Exogenous insulin requirements (IU/kg/day)	0.56 (0.43-0.68)
Glycated hemoglobin (%)	8.2 (7.3-8.7)
Glycated hemoglobin (mmol/mol)	66 (56-72)
eGFR (sMDRD, mL/min/1.73 m ²)	80 (66-90)
Pretransplant CGM records	All patients (n=68)
Mean glucose (mg/dL)	158 (137-183)
SD of mean glucose (mg/dL)	66 (52-80)
Time in range (70-180 mg/dL) (%)	57 (45-68)
Time below range (<70 mg/dL) (%)	9 (3-14)
Time below range (<54 mg/dL) (%)	2 (0-4)

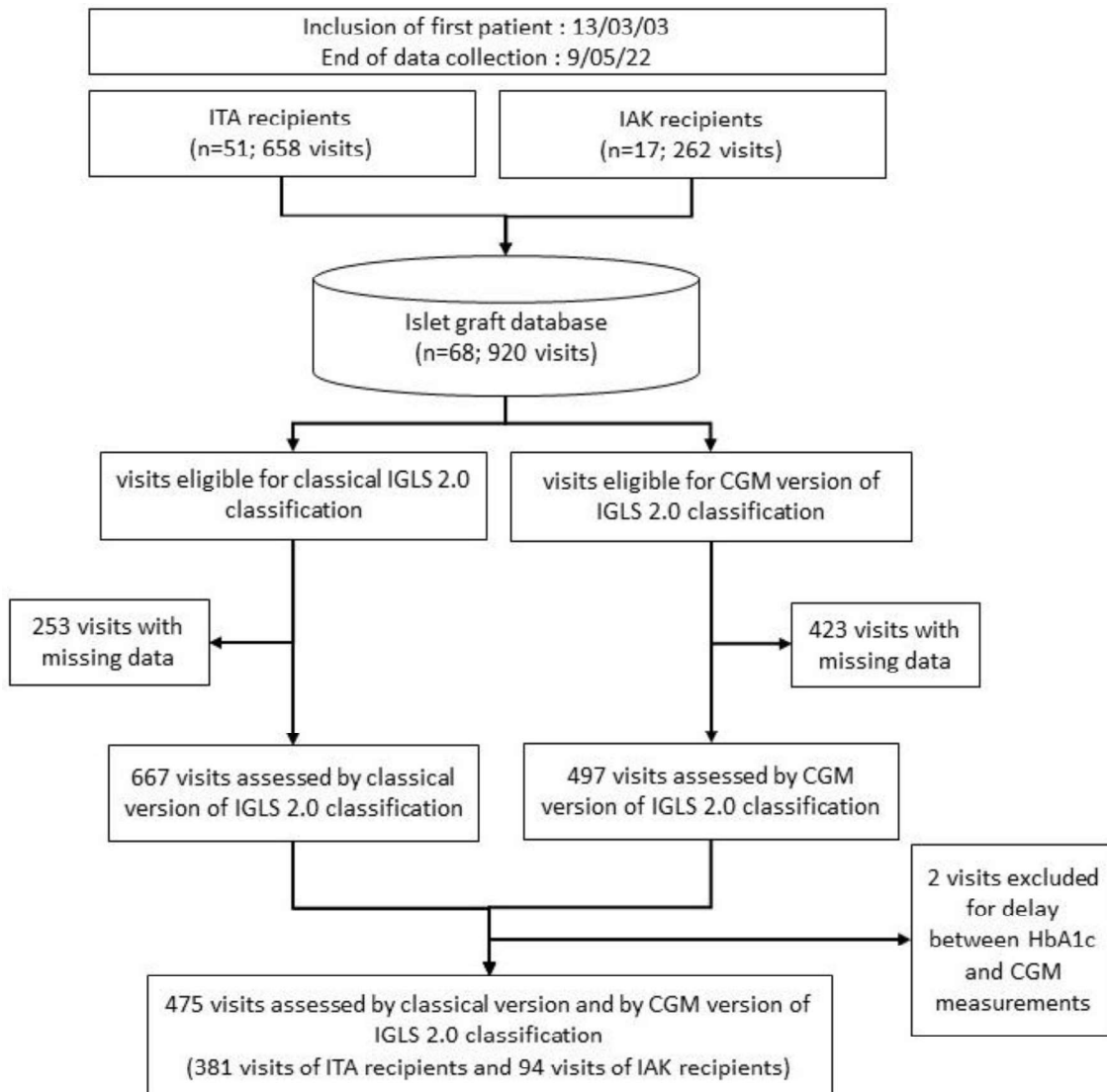


Figure 1. Flowchart. An attempt to calculate IGLS2.0 classification was done at each medical visit over the follow-up period (pretransplant visit and visits at 3, 6, 9, 12 months and annually after IT).

Altogether, these patients underwent 920 follow-up visits over a duration ranging from 3 months to a maximum of 19 years following IT. The success of islet transplantation could be assessed with the classical version of the IGLS 2.0 classification for 667 visits, and with the CGM version of the IGLS 2.0 classification for 497 visits (Figure 1).

During the follow-up of all the patients, there were 477 visits for which the success of islet transplantation could be assessed using both versions of the IGLS 2.0. classification (flowchart of the study, figure 1). Two of those visits were excluded

because of overt delay between CGM record and HbA1c measurement. Finally, only 475 out of 920 visits allowed the calculation of IGLS2.0 score by the 2 versions.

Median pretransplant CGM metrics were TIR: 57% (45-68), TBR (<70 mg/dL): 9% (3-14) and TBR (<54 mg/dL): 2% (0-4). 13% of CGM data were missing at the pretransplant visits since the CGMS was not available yet when the islet transplant program started. In addition, some CGM variables were not systematically given, and metrics with the most frequent missing data are TIR with 314 (34%) missing data and TBR <54 mg/dL with 323 (35%) missing data. Missing data were expressed in terms of number of visits and percentage of total visits.

Success of islet transplantation according to IGLS 2.0 classification and agreement between the two approaches

Cohen's κ measurement of agreement

The weighed Cohen's coefficient κ was 0.70 between the classical version and the CGM version of the IGLS 2.0 classification. This value of Cohen's κ indicates [24] a substantial agreement between these two classifications.

Description of our cohort of patients according to IGLS 2.0 classification

According to the classical approach of IGLS 2.0 classification, 232 (49%), 113 (24%), 80 (17%) and 50 (10%) out of a total of 475 follow up visits at any prespecified timepoint (see Patients and Methods) achieved respectively "optimal", "good", "marginal", and "failure" islet transplantation outcome (Table 2).

According to the CGM approach of IGLS 2.0 classification, 160 (33%), 63 (13%), 202 (43%), 50 (10%) out of a total of 475 follow up visits at any prespecified timepoint achieved "optimal", "good", "marginal", and "failure" islet transplantation outcome.

Table 2. Distribution of treatment outcomes according to the two modes of calculation of IGLS 2.0

IGLS 2.0	Optimal	Good	Marginal	Failure
HbA1c+SHE	49%	24%	17%	10%
CGM	33%	13%	43%	10%

Figure 2 depicts TIR and TBR weighted by fasting C-peptide. Each dot represents a visit, colour depends on the IGLS 2.0 classical treatment outcome. Orange area shows TIR and TBR criteria defining optimal outcome according to the CGM version of IGLS 2.0 classification. All the prespecified follow-up visits of the cohort patients are shown. For TBR, visits achieving optimal and good transplantation outcome with the HbA1c <7% criteria have mainly a TBR $\leq 1\%$, but TBR >1% may still be associated with optimal outcome.

For the TIR, figure 2 shows that the majority of "optimal" and "good" datapoints presents a TIR above 70%. Inversely, the majority of "marginal" and "failure" TIR values ranges below 70%. In addition, figure 2 shows that the CGM version of IGLS 2.0 classification does not discriminate optimal and good transplantation outcomes at follow-up visits as well as the classical IGLS 2.0. classification which uses HbA1c and SHE. Indeed, as we can see in the brown area of the lower graph, visits achieving TIR $\geq 80\%$ and TIR $\geq 70\%$ cannot be distinguished by TIR values, on which is based the CGM approach of IGLS 2.0 classification.

Notably, we can see that almost no patient presenting a graft failure achieve a TIR $\geq 80\%$ or a HbA1c $< 6.5\%$).

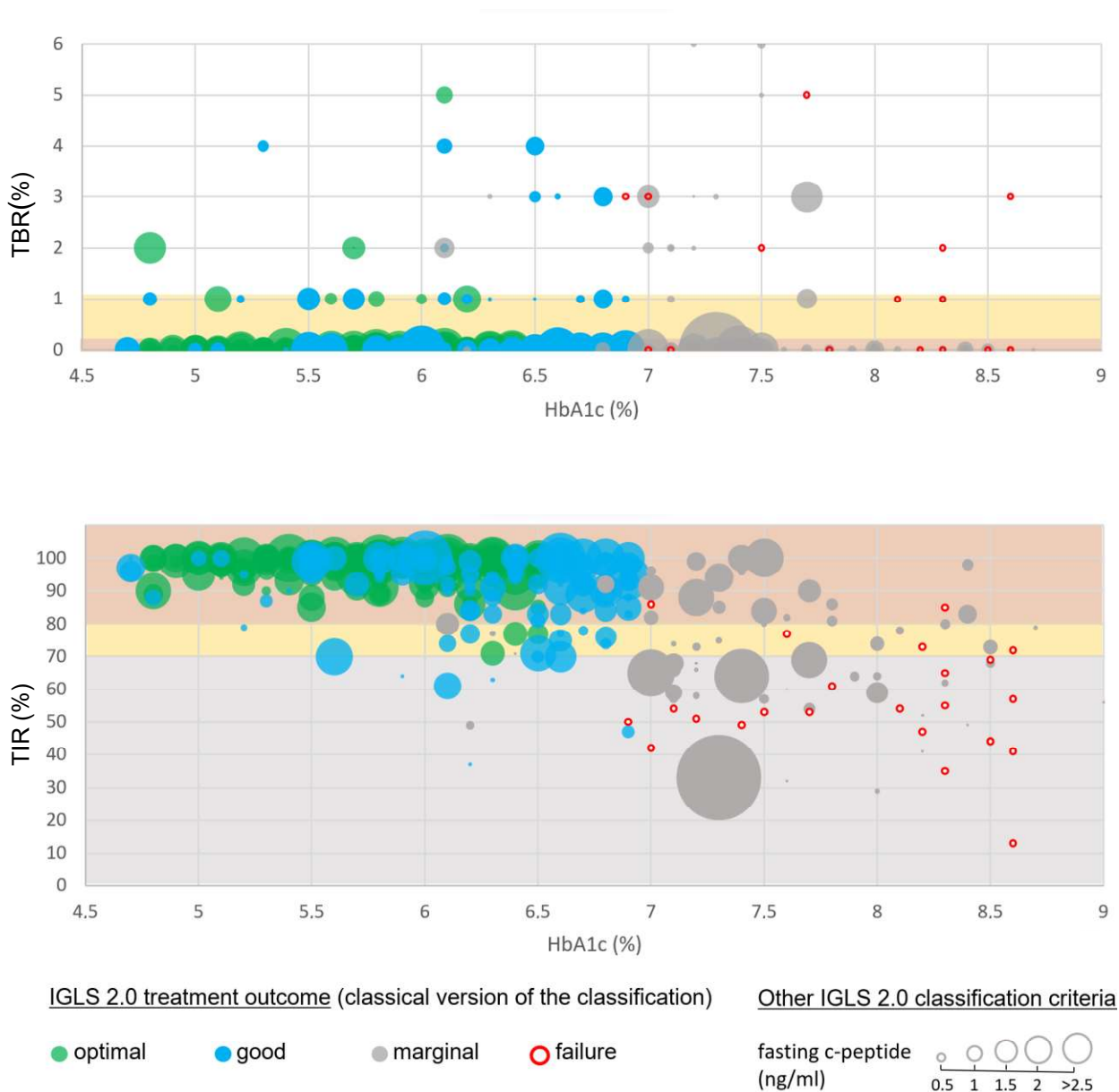


Figure 2. TIR and TBR weighted by fasting C-peptide according to IGLS2.0 treatment outcome with the HbA1c-SHE (classical version) of the classification. Each dot represents a visit, colour depends on classical version outcome. Orange areas show TIR and TBR criteria defining-optimal outcome according to CGM version. All the prespecified follow-up visits of the cohort patients are shown. HbA1c (%). Time in range (TIR, %) 70-180 mg/dL (3.9-10 mmol/L). Time below range (TBR, %) < 54 mg/dL (3.0 mmol/L).

Testing of TIR et TBR thresholds for best agreement of the CGM version of IGLS 2.0 classification with the classical version.

In Figure 3, we show that the TIR thresholds tested on the CGM version of the IGLS 2.0 classification which offer best agreement with the classical IGLS 2.0 classification are 75% (threshold between "optimal" and "good") and 70% (threshold between "marginal" and "good"), with a κ value of 0.71.

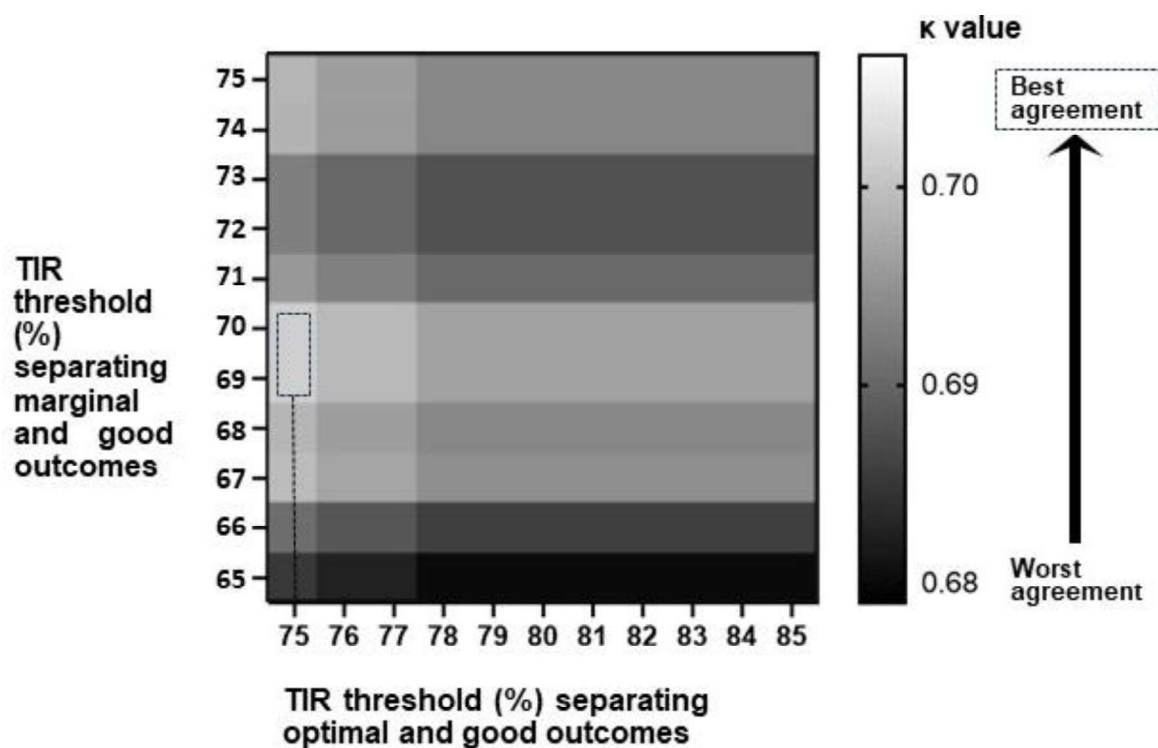


Figure 3. Heat map of Cohen's κ values measuring agreement between the classical IGLS 2.0 classification and the CGM version of IGLS 2.0 classification on which varying TIR thresholds are tested (on the x-axis, thresholds separating optimal and good outcomes ; on the y-axis, thresholds separating marginal and good outcomes)

4 Discussion

This real-world retrospective single-center cohort study provides the first measure of agreement between a CGM-based evaluation of the clinical success of IT and the evaluation based on HbA1c and self-reported severe hypoglycemic event (SHE). For this study, we tested the innovative CGM-based version of the IGLS 2.0 classification, and the classical approach of the IGLS 2.0 classification based on HbA1c and SHE proposed by Landstra *et al.*[19].

We applied to Landstra *et al.* IGLS 2.0 classification criteria some adaptations needed for assessing treatment outcome in this study in an automated manner (Supplementary table 2). Because of our adaptation of IGLS 2.0 criteria from Landstra *et al.*, the "failure" category did not anymore depend on a combination of values relative to baseline of multiple variables (HbA1c, SHE and C-peptide, or TIR, TBR and C-peptide), but only on the C-peptide value (strictly inferior to 0.3 ng/mL [0.10 nmol/L] for stimulated C-peptide, and/or strictly inferior to 0.1 [0.04 nmol/L] for fasting C-peptide). Subsequently, for the patients who did not meet this C-peptide rule, classification among the three other categories (optimal, good and marginal) did not depend on the C-peptide value anymore. Apart from that, optimal and good categories criteria have similar definition than the IGLS 2.0 criteria set by Landstra *et al.*

First, we show in this study that there is a substantial agreement between these two versions of the IGLS 2.0 classifications of the clinical success of IT. Thus, this agreement is not optimal, and this result needs to be questioned. This can be attributed to the difference in nature of the data used in each of the classifications. This substantial agreement allows to use the 2 methods of calculation of IGLS 2.0

classification of success depending on the local availability of CGMS. Interestingly, figure 3 shows that when we test different TIR to replace the TIR criteria proposed by Landstra *et al.* in the CGM version of IGLS 2.0 classification, we do not see any threshold effect of the TIR on the agreement with the classical version of the classification : the highest κ coefficient calculated with the various tested TIR threshold is 0.71. This κ value is close to the κ of 0.70 measured for the TIR thresholds of 80% and 70% proposed by Landstra *et al.* in the CGM version of the IGLS 2.0 classification. As shown on figure 3, best κ values represent a faint elevation of κ values for a wide range of TIR threshold.

Next step for optimizing agreement between classifications based on CGM data and more classical approaches using HbA1c and SHE will be to test thresholds of TBR. Because we think that the TBR does not account for problematic hypoglycaemia on its own, we did not test different threshold of TBR on the CGM version of IGLS 2.0 classification in this study. Prior to that, more work is needed to offer a good CGM based-marker of problematic hypoglycaemia. This marker could be made of a combination of TBR and clinical signs.

Concerning TIR, as shown on figure 2, the threshold of TIR >70% that correspond to the majority of visits achieving treatment success categories of the IGLS 2.0 classification (optimal or good) seems very concordant with our findings on the one hand, and is also in agreement with the international recommendations for T1D and T2D (Batellino *et al.*[7]) on the other hand. It also supports that IT allows high risk T1D patients (i.e., patients exposed to frequent hypoglycaemia and hypoglycaemia unawareness) to aim for the TIR and TBR targets used for the average T1D patient.

One should bear in mind the context in which the IGLS 2.0 classification has been proposed when interpreting figure 2. As we can see in figure 2, when analysing visits with TIR equal or above 80 (brown area on the graph), 232 and 113 visits were classified respectively as "optimal" and "good" according to the classical approach. As plotted on figure 2, 30 visits (6%) were classified as good according to the classical approach but classified as optimal in the CGM based approach. In addition, 69 visits (14%) were classified as good according to the classical approach but classified as marginal in the CGM based approach. On the one hand, this suggests that the CGM based approach proposed by Landstra *et al.* tend to overestimate the treatment outcome within the "success" categories (optimal or good). This overestimation of islet transplantation success is in line with current efforts of US scientific community in raising awareness about the clinical benefit of this treatment[18]. On the other hand, this shows that the CGM based approach gives a harder definition of good transplantation outcome. This shift is a consequence of the high sensitivity of CGMS in detecting hypoglycaemia, which were frequently ignored before CGMS use.

The type of CGMS system may also introduce a small variability in the data especially for the sensitive TBR value. Even healthy adult people may show a physiological 1% of time spent in hypoglycaemia <70mg/dL spontaneously on CGMS, for instance with the Dexcom® CGMS [26]. Besides, more studies are needed to assess the accuracy of the CGMS device itself in measuring low glycemia.

Moreover, TBR may increase a lot during the period while insulin is adjusted, after IT, especially during the period of insulin weaning [27].

Our second aim was to propose adjustments of TIR et TBR thresholds for best agreement of CGM-based classification with the classical approach of the IGLS 2.0

classification. We do not see any clinically relevant improvement of the agreement when modifying the threshold of TIR, knowing that patients in our cohort with HbA1c $\leq 6.5\%$ and no SHE had TIR ranging from 75 to 100% (Figure 3).

One of the next questions to address is what does the IGLS 2.0 classification brings more to the assessment of islet transplantation results, compared to the use of CGM metrics alone, which may be used to compare all kinds of antidiabetic treatment.

One of the limits of the IGLS 2.0 classification is the absence of evidence for a relation between the classification outcome and the long-term clinical outcome in contrast with the BETA score or with the BETA-2 score. On one hand, the IGLS 2.0 classification is a tool that can be used at a given timepoint but does not allow quantitative evaluation of treatment success. Its advantage is nevertheless to be designed for success assessment of all kinds of T1D treatment. On the other hand, the most recently transplanted patients in our study truly benefit from the CGMS glucose quantitative measurement on which are set automated alerts preventing occurrence of severe hypoglycaemia.

The strength of our study is the important set of data of our cohort and the use of comprehensive CGM records since 2004. The first patient included in this analysis had his pretransplant medical visit on the 13/03/2003, and CGM records comprised only glycaemic minimum, glucose maximal value and SD for his first year of follow-up post transplantation. TIR and TBR values, as well as number of low- and high excursion, duration above limit of 180 mg/dL and glucose area below low limit (70 mg/dL) and above high limit were recorded from 2004 and onwards.

One limitation of our study is the number of missing data, which implies a potential selection bias. Moreover, the high number of data does not allow to individualize

results, for instance high TBR during the period of insulin weaning. In addition, different CGMS may have been used along time and some monitoring did not work or showed erratic data raising technical issues. Finally, not every patient accepts repeated CGM monitoring.

Future work on our data would imply imputation studies in order to shed light on more sensitive variations between functional class proportions at each time point that we studied.

5 Conclusion

Overall, this real-world retrospective single-center cohort study shows a substantial agreement between CGM-based evaluation of the clinical success of IT and the evaluation based on HbA1c and self-reported severe hypoglycemic event (SHE) suggested by Landstra *et al.*[19]. This agreement allows to use the 2 approaches of the IGLS 2.0 classification.

One improvement of the IGLS 2.0 classification would be choosing TIR thresholds of 75% and 70% to better discriminate respectively optimal from good and good from marginal treatment outcomes. It is more difficult to assess the thresholds for TBR which may depend a lot of the need for treatment and technical issues.

Finally, in the classification tested in this study, the 2 main items of success are:

- HbA1c and SHE or CGM metrics (with the following thresholds : TIR >70% and TBR $\leq$ 1%)
- C-peptide with the threshold of detectable C-peptide (>0.3 ng/mL), bearing in mind the variability of C-peptide across blood glucose, creatine level, insulin

sensitivity or even treatments) and the need for any antidiabetic treatment (especially the daily insulin need)

Each of these items allows to assess the glucose balance on the one hand and the graft function, if any, on the other hand.

Interestingly among other results, a HbA1c level <7% is associated with a transplantation success. HbA1c are comprised between 7 and 8.5% in marginal transplantation outcome. TBR >1% may still occur despite an IT assessed as successful with the classical version of IGLS 2.0 criteria. This is a point that should be emphasized, perhaps related to dysregulation of islet grafts in the liver.

These results should encourage to give more weight to CGM metrics in future methods used to evaluate clinical outcomes and graft function in β cell replacement therapies including islet transplantation with the objective to reach the recommendations of the consensus published by Batellino *et al.* for patients even when they are at high risk because of hypoglycaemia unawareness.

Conclusion en Français

Cette étude de cohorte monocentrique rétrospective fournit la première mesure de la concordance entre une évaluation du succès clinique de la transplantation d'îlot par la classification IGLS 2.0 version CGM et par la version classique de la classification IGLS 2.0.

La concordance entre ces méthodes d'évaluation du succès clinique de la TI est substantielle, mais pas optimale. L'évaluation par le score IGLS 2.0 CGM est beaucoup moins favorable que l'évaluation par le score classique qui surévalue le succès. De plus contrairement à ce que l'on pourrait attendre, il persiste des hypoglycémies < 0.54 g/L même dans les résultats optimaux de la greffe d'îlots, soit par excès de sensibilité du capteur, soit par défaut de régulation partiel des cellules greffées chez des patients présentant de surcroît une absence de perception des hypoglycémies. Les mesures CGM donnent une vision complète des excursions glycémiques : le critère $TBR \geq 1\%$ (pour $TBR < 54$ mg/dL) est plus souvent observé dans notre cohorte que le critère $SHE \geq 1$ basé sur des données déclaratives.

Nos résultats suggèrent que la modification du seuil de TIR qui discrimine une prise en charge clinique " optimale " d'une " bonne " prise en charge, n'est pas chose aisée sachant que les patients de notre cohorte avec une $HbA1c \leq 6,5\%$ et sans SHE ont des TIR compris entre 75 et 100% (Figure 3).

La force de notre étude est le nombre important de données de notre cohorte et l'utilisation d'enregistrements CGM complets depuis 2004. Le premier patient inclus dans cette analyse a eu une visite médicale pré-greffe le 13/03/2003, et les

enregistrements CGM ne comprenaient que la valeur glycémique minimale, la valeur glycémique maximale et le SD pour la première année de suivi post-transplantation. Les valeurs TIR et TBR, ainsi que le nombre d'excursions basses et hautes, la durée au-dessus de la limite de 180 mg/dL et la zone de glucose en dessous de la limite basse (70 mg/dL) et au-dessus de la limite haute ont été enregistrées à partir de 2004.

L'une des limites de notre étude est le nombre de données manquantes, ce qui implique un biais de sélection potentiel. Des travaux futurs sur nos données impliqueraient des études d'imputation afin de mettre en lumière des variations plus sensibles entre les proportions de classes fonctionnelles à chaque point de temps que nous avons étudié.

Cette étude de cohorte rétrospective monocentrique permet donc de mesurer la concordance entre l'évaluation du succès clinique de l'IT basée sur la CGM et l'évaluation basée sur l'HbA1c et les événements hypoglycémiques sévères (SHE) déclaratifs proposée par Landstra *et al.* [17]. Cette concordance importante permet d'utiliser l'une ou l'autre des 2 approches d'évaluation, selon la disponibilité du CGM. Le CGM est maintenant de pratique courante et remboursé en France, et devrait par la suite prendre plus de place dans les méthodes utilisées pour évaluer les résultats cliniques et la fonction du greffon dans les thérapies de remplacement bêta, y compris la transplantation d'îlots de Langerhans.

Liste des tables

Introduction

Table 1. Détermination du BETA score (Ryan et al. [15]).....	22
Table 2. Définition du score d'IGLS (Rickels et al. 2018 [18]).....	24
Table 3. Critères de la classification IGLS 2.0 (Landstra et al. [19]).....	24

Article en anglais

Table 1. Pretransplant patient characteristics.....	33
Table 2. Distribution of treatment outcomes according to the two modes of calculation of IGLS 2.0.....	36

Annexe

Supplementary table 1. IGLS 2.0 classification adapted from Landstra et al.....	52
---	----

Liste des figures

Introduction

Figure 1. Données CGM de patients DT1 greffés d'îlots au CHU de Lille avant 2021 et objectifs (%) (adapté de Chetboun et al. [13])	20
Figure 2. Procédure d'allogreffe d'îlots pancréatiques [14]	21

Article en anglais

Figure 1. Flowchart.	34
Figure 2. TIR and TBR weighted by fasting C-peptide according to IGLS2.0 treatment outcome with the HbA1c-SHE (classical version) of the classification.	37
Figure 3. Heat map of Cohen's κ values measuring agreement between the classical IGLS 2.0 classification and the CGM version of IGLS 2.0 classification on which varying TIR thresholds are tested	38

Références

- [1] Diabète n.d. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete> (accessed August 17, 2023).
- [2] Ionescu-Tirgoviste C, Gagniuc PA, Gubceac E, Mardare L, Popescu I, Dima S, et al. A 3D map of the islet routes throughout the healthy human pancreas. *Sci Rep* 2015;5:14634. <https://doi.org/10.1038/srep14634>.
- [3] Lablanche S, Borot S. Prise en charge du patient porteur d'un diabète de type 1 instable. *Médecine Mal Métaboliques* 2016;10:329–33. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(16\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(16)30120-1).
- [4] Riveline J-P, Hanaire H. Instabilité glycémique : démarche diagnostique et thérapeutique 2017.
- [5] Stuckey HL, Mullan-Jensen CB, Reach G, Kovacs Burns K, Piana N, Vallis M, et al. Personal accounts of the negative and adaptive psychosocial experiences of people with diabetes in the second Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN2) study. *Diabetes Care* 2014;37:2466–74. <https://doi.org/10.2337/dc13-2536>.
- [6] Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, 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;329:977–86. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
- [7] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019;42:1593–603. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>.
- [8] Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:81–5. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0310>.
- [9] Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol* 2019;13:614–26. <https://doi.org/10.1177/1932296818822496>.
- [10] Mao Y, Zhong W. HbA1c Variability as an Independent Risk Factor for Microvascular Complications in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2022;19322968221100833. <https://doi.org/10.1177/19322968221100833>.
- [11] Vanstone M, Rewegan A, Brundisini F, Dejean D, Giacomini M. Patient Perspectives on Quality of Life With Uncontrolled Type 1 Diabetes Mellitus: A

Systematic Review and Qualitative Meta-synthesis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2015;15:1–29.

- [12] Vantyghem M-C, de Koning EJP, Pattou F, Rickels MR. Advances in β -cell replacement therapy for the treatment of type 1 diabetes. *Lancet Lond Engl* 2019;394:1274–85. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31334-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31334-0).
- [13] Chetboun M, Jannin A, Kerr-Conte J, Pattou F, Vantyghem M-C. 1921–2021: From insulin discovery to islet transplantation in type 1 diabetes. *Ann Endocrinol* 2021;82:74–7. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2021.03.006>.
- [14] Rickels MR, Robertson RP. Pancreatic Islet Transplantation in Humans: Recent Progress and Future Directions. *Endocr Rev* 2019;40:631–68. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00154>.
- [15] Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Lakey JRT, Bigam D, Shapiro AMJ. Beta-score: an assessment of beta-cell function after islet transplantation. *Diabetes Care* 2005;28:343–7. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.2.343>.
- [16] 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 (β -score greater than 7) Is required to abrogate hyperglycemia, whereas a minimal function is necessary to suppress severe hypoglycemia (β -score greater than 3). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E2078-2083. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2115>.
- [17] Forbes S, Oram RA, Smith A, Lam A, Olateju T, Imes S, et al. Validation of the BETA-2 Score: An Improved Tool to Estimate Beta Cell Function After Clinical Islet Transplantation Using a Single Fasting Blood Sample. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2016;16:2704–13. <https://doi.org/10.1111/ajt.13807>.
- [18] Rickels MR, Stock PG, de Koning EJP, Piemonti L, Pratschke J, Alejandro R, et al. Defining Outcomes for β -cell Replacement Therapy in the Treatment of Diabetes: A Consensus Report on the Igls Criteria From the IPITA/EPITA Opinion Leaders Workshop. *Transplantation* 2018;102:1479–86. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002158>.
- [19] Landstra CP, Andres A, Chetboun M, Conte C, Kelly Y, Berney T, et al. Examination of the Igls Criteria for Defining Functional Outcomes of β -cell Replacement Therapy: IPITA Symposium Report. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:3049–59. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab386>.
- [20] Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, Korbitt 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;343:230–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM200007273430401>.
- [21] CITR Coordinating Center. CITR 11th Allograft Report (2022). CITR; 2022.
- [22] Lablanche S, Vantyghem M-C, Kessler L, Wojtusciszyn A, Borot S, Thivolet C, et al. Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycaemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation (TRIMECO): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*

- Diabetes Endocrinol 2018;6:527–37. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30078-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30078-0).
- [23] Cohen J. Weighted kappa: nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. Psychol Bull 1968;70:213–20. <https://doi.org/10.1037/h0026256>.
 - [24] Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. Biometrics 1977;33:159–74. <https://doi.org/10.2307/2529310>.
 - [25] Trikalinos TA, Balion CM. Options for Summarizing Medical Test Performance in the Absence of a “Gold Standard.” In: Chang SM, Matchar DB, Smetana GW, Umscheid CA, editors. Methods Guide Med. Test Rev., Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012.
 - [26] Shah VN, DuBose SN, Li Z, Beck RW, Peters AL, Weinstock RS, et al. Continuous Glucose Monitoring Profiles in Healthy Nondiabetic Participants: A Multicenter Prospective Study. J Clin Endocrinol Metab 2019;104:4356–64. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02763>.
 - [27] Mailliez A, Ternynck C, Jannin A, Lemaître M, Chevalier B, Le Mapihan K, et al. Cognitive Outcome After Islet Transplantation. Transplant Direct 2023;9:e1493. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001493>.

Annexe

1 Supplementary data

Supplementary table 1. IGLS 2.0 classification adapted from Landstra et al.

Treatment outcome	Glycemic control		Hypoglycaemia		β cell graft function		
					C-peptide, ng/mL (nmol/L)	Anti-hyperglycemic therapy	
Classical approach	HbA1c, % (mmol/mol)		Severe hypoglycaemia event, events per y				
Optimal	≤ 6.5 (48)	and	None	and	≥ 0.3 (0.10) stimulated and/or ≥ 0.1 (0.04) fasting	and	None
Good	< 7.0 (53)	and	None	and	≥ 0.3 (0.10) stimulated and/or ≥ 0.1 (0.04) fasting	and	Any
Marginal	≥ 7.0 (53)	or	≥ 1	and	≥ 0.3 (0.10) stimulated and/or ≥ 0.1 (0.04) fasting	and	Any
Failure	Any	or	Any	and	< 0.3 (0.10) stimulated and < 0.1 (0.04) fasting	and	Any
CGM approach	TIR, %		TBR < 54 mg/dL (3.0 mmol/L), %				
Optimal	≥ 80	and	= 0	and	≥ 0.3 (0.10) stimulated and/or ≥ 0.1 (0.04) fasting	and	None
Good	≥ 70	and	< 1	and	≥ 0.3 (0.10) stimulated and/or ≥ 0.1 (0.04) fasting	and	Any
Marginal	< 70	or	≥ 1	and	≥ 0.3 (0.10) stimulated and/or ≥ 0.1 (0.04) fasting	and	Any
Failure	Any	or	Any	and	< 0.3 (0.10) stimulated and < 0.1 (0.04) fasting	and	Any

AUTEUR : Nom : VANKEMMEL **Prénom :** Romain

Date de Soutenance : 17/10/2023

Titre de la Thèse : Concordance des scores de succès de la greffe d'îlots pancréatiques IGLS 2.0 avec la mesure continue du glucose (CGM)

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Diabétologie **DES :** Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition

Mots-clés : diabète de type 1, transplantation d'îlots, CGM, remplacement des cellules β

RESUME : Objectifs : La transplantation d'îlots (TI) dans le diabète de type 1 (DT1) est désormais remboursée dans de nombreux pays. Ses résultats peuvent être évalués par différents scores, dont la classification IGLS 2.0, qui permet de comparer la TI à d'autres modalités de traitement du DT1. 2 modes de calcul du score IGLS 2.0 ont été proposés : une version classique utilisant HbA1c et nombre d'hypoglycémies sévères déclarées (SHE), et une version plus récente utilisant TIR (temps dans la cible [70-180 mg/dL]) et TBR (temps en dessous de 54mg/dL) donnés par la mesure continue du glucose (CGM). Ces 2 versions n'ont pas été comparées en termes de classification du succès clinique de la TI.

Patients et méthodes : Cette étude de cohorte monocentrique rétrospective utilise les données en soins courants d'une cohorte de 68 patients DT1 suivis au CHU de Lille pendant 19 ans maximum, avant TI et à 3, 6, 9, 12 mois puis tous les ans après TI, soit 920 visites de suivi au total. 475 visites ont été étudiées, les autres étant exclues en raison de données manquantes. Les 2 versions d'IGLS 2.0 ont été comparées avec le κ de Cohen pondéré mesurant l'accord catégoriel entre elles.

Résultats : Le κ pondéré est de 0,7, correspondant à une concordance substantielle entre les 2 versions de la classification IGLS 2.0. Cependant, selon la version classique, le traitement par TI a été classé pour 49%, 24%, 17% et 10% des 475 visites respectivement comme optimal, bon, marginal et échec de la greffe, tandis qu'avec la version CGM, les pourcentages étaient de 33%, 13%, 43% et 10%. Ainsi, l'approche classique classe 73% des visites en succès (traitement optimal ou bon), alors que 46% sont classées en succès avec l'approche CGM. Lorsque l'on teste d'autres plages de TIR comme critères de classification, le κ calculé le plus élevé est de 0,71. La majorité des patients présentant un résultat optimal ou bon selon la version classique d'IGLS 2.0 (HbA1c <7% et absence de SHE) ont un TIR >70% et un TBR <1%, mais un TBR >1% peut encore être associé à un résultat optimal, et ce point n'a encore jamais été rapporté. De plus, le TIR ne permet pas de distinguer les classes optimal et bon entre elles.

Conclusion : Cette concordance permet d'utiliser l'une ou l'autre des classifications IGLS 2.0. Il n'existe pas d'effet seuil du TIR sur la concordance entre les 2 approches. L'approche CGM sous-estime le taux de succès du traitement, mais devrait être validée sur les résultats à long terme.

Composition du Jury :

Président :	Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHEM
Assesseurs :	Monsieur le Professeur François PATTOU Madame le Docteur Frédérique DEFRANCE
Directeur de thèse :	Monsieur le Docteur Mikaël CHETBOUN