

**Le réseau franco-suisse GRAGIL :
30 ans d'existence au service de la thérapie cellulaire du diabète**

Pierre Yves Benhamou & Thierry Berney

Le réseau franco-suisse GRAGIL s'est mis en place en 1996 afin de promouvoir la recherche et les soins autour de la transplantation d'îlots pancréatiques et de la thérapie cellulaire pour le traitement du diabète. Célébrant cette année ses 30 ans d'existence, ce réseau illustre comment un projet, une nécessité, une réalité et une volonté continuent à contribuer à une très belle aventure humaine, celle de la voie vers la guérison du diabète.

Un projet, avant tout. En 1990, mes maîtres en endocrinologie au CHU de Grenoble me (PYB) mettent entre les mains un défi qui me paraissait alors à la fois ahurissant et terriblement excitant : aller me former à la transplantation d'îlots pancréatiques aux USA. Ce qui aujourd'hui en 2026 peut paraître banal, puisque cette thérapeutique est passée en soins courants, était à l'époque une utopie pouvant relever du délire ou de la prétention, surtout partant d'un centre hospitalo-universitaire où n'existait aucun laboratoire de recherche dédié au diabète. Nous sommes à peine deux ans après la publication de Camillo Ricordi qui a mis au point une méthode d'isolement des îlots pancréatiques humains, tandis que David Scharp de l'équipe de Saint Louis (Missouri) vient de réaliser le premier saut de puce, quelques jours de production de C-peptide après une allogreffe d'îlots pionnière. Les équipes ayant l'expérience clinique de la greffe d'îlots dans le monde se comptent alors sur les doigts des mains : Miami (Daniel Mintz), Minneapolis (David Sutherland), Pittsburgh (Camillo Ricordi), Saint Louis (David Scharp et Paul Lacy), Edmonton (Ray Rajotte), Giessen (Bernard Hering), Oxford (Derek Gray), Paris (Jean Jacques Altman). En 1991, je me mets en route pour un stage de trois ans dans l'équipe de Yoko Mullen à UCLA, où j'aurai la chance de participer aux trois premières greffes californiennes. Une autre époque, où l'enthousiasme des pionniers se heurtait à la difficile réalité de résultats encore décevants (moins de 20% de succès à un an). A posteriori, ce défi nous enseigne que les plus beaux projets sont ouverts à tous, la barre n'est jamais trop haute et rien n'est insurmontable.

Une nécessité, ensuite. En 1994 à mon retour à Grenoble, il n'existe aucune piste d'atterrissage. Comment mettre en place un programme de greffe d'îlots sans infrastructure locale ? A l'heure où Internet et le Web n'étaient qu'embryonnaires et le téléphone portable inexistant, la littérature me met sur la piste des Hôpitaux Universitaires de Genève, qui viennent de s'investir en 1991 dans l'isolement d'îlots pancréatiques humains avec à la clé les premières transplantations humaines helvétiques. Je prends ma voiture et mon bâton de pèlerin, et très vite, nous entrevoyons les avantages gagnant-gagnant d'une approche de la greffe d'îlots en réseau : Genève dispose de l'infrastructure et du savoir-faire technologique en matière de préparation d'îlots, les centres français contribueront par un bassin de prélèvement multi-organes actif et par un fort potentiel de recrutement de patients candidats à la greffe : le réseau GRAGIL (**G**roupe **R**hône **A**lpes **G**enève pour la transplantation d'**I**lots) est né. Initialement articulé autour de Genève (José Oberholzer, Domenico Bosco, Raymond Mage, Nadine Pernin, bientôt coordonnés par Thierry Berney à son retour de Miami en 2002 ; plus tard viendront Géraldine Parnaud, Fanny Lebreton et Ekaterine Berishvili), Grenoble (Pierre Yves Benhamou, François Bayle, auxquels succéderont 15 à 20 ans plus tard Sandrine

Lablanche et Paolo Malvezzi) et Lyon (Charles Thivolet, Xavier Martin, Jean Michel Dubernard, Nicole Lefrançois, puis bientôt Emmanuel Morelon arrivé de Paris-Saint Louis et Lionel Badet transfuge de Grenoble), il s'élargira très vite à ma demande aux centres de Besançon (Freddy Penfornis, rencontré lors d'un congrès de la Cell Transplantation Society à Pittsburgh en 1994, et converti à la thérapie cellulaire par son passé parisien à l'Hôtel Dieu, et bientôt secondé par Sophie Borot) et Strasbourg (Laurence Kessler, rencontrée lors d'un congrès de l'Alfediam-future SFD à mon retour en France, et dont je savais qu'elle s'investissait dans la greffe expérimentale d'îlots). GRAGIL se met en place en quelques mois et, fait remarquable, sans aucune structuration administrative officielle : pas de bureau ni président ni secrétaire, pas de statuts ni labellisation, pas de contrat écrit, pas de règles de publication, pas de financement propre, rien d'autre que la volonté farouche et enthousiaste de médecins désireux d'avancer sur une voie enivrante mais semée d'embûches. Il a fallu lever les obstacles réglementaires pour faire traverser la frontière suisse à des tissus humains, obtenir les autorisations administratives de l'Afssaps (ancêtre de l'ANSM), rédiger les procédures (reconnaissance à François Bayle qui excellait dans ces aspects), identifier-informer-motiver les équipes chirurgicales et radiologiques en charge du prélèvement et de la greffe, trouver les financements. Le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC), lancé par Bernard Kouchner depuis peu (1992) est la piste idéale, et nous décrochons un premier PHRC en 1998, sur un projet de phase 1-2 visant à évaluer la faisabilité d'une approche en réseau de la greffe d'îlots dans une configuration Ilots après Rein. L'activité est lancée ! Les prélèvements de pancréas avec transport transfrontalier entre la France et Genève débiteront en février 1999 et la première greffe du réseau sera réalisée à Grenoble le 15 avril 1999. Pour l'anecdote, son organisation fut cahotique : j'étais en vacances familiales en Catalogne, avec retour au bercail en urgence, tandis que nous avons dû rapatrier par avion notre radiologue interventionnel, en congrès à Toulouse, avec une autoroute engluée dans une tempête de neige entre l'aéroport et le CHU, au printemps ! La loi de Murphy était bel et bien valide.

Une réalité, bien sûr. *La première phase* de GRAGIL fut celle de l'enthousiasme des débuts. Entre avril 1999 et juin 2000, 12 patients seront greffés. Le protocole de traitement était celui en vigueur de par le monde, associant basiliximab, stéroïdes, cyclosporine, MMF et une injection d'îlots poolés, éventuellement cultivés de 1 à 14 jours, totalisant un minimum de 6000 îlots par kg. Les résultats (50% de fonction du greffon et 10% d'insulino-indépendance à 1 an), quoique très imparfaits, étaient néanmoins similaires à ceux obtenus par les équipes de référence dans le monde, lors d'essais monocentriques. Notre approche multicentrique, alors unique dans le monde, était validée, donnant lieu à plusieurs publications à fort retentissement [1-5], et fit des émules puisque d'autres réseaux furent alors mis en place en Europe (Scandinavie, Royaume-Uni), en Australie et aux USA sur ce modèle. A l'échelon national, GRAGIL devenait attractif et les équipes de Dijon (Gérard Rifle), Nancy (Edith Renoult puis Luc Frimat et Sophie Girerd), Montpellier (Eric Renard et Anne Wojtusciszyn), Clermont-Ferrand (Igor Tauveron), nous rejoindront dans les années 2000, suivies par Paris (Pierre Cattani, Mathieu Armanet, Jean Pierre Riveline) dans les années 2010, et plus récemment Toulouse dans les années 2020 (Laure Esposito). Depuis 2000, le réseau bénéficia de l'apport méthodologique des Hospices Civils de Lyon (Cyrille Colin, Adrienne Guignard, Laure Guittard, Coralie Brault) et du CHU Grenoble (Jean Luc Bosson, Sandra David-Tchouda).

La seconde phase de GRAGIL, entre 2000 et 2003, fut en demi-teinte. Edmonton venait de publier les améliorations spectaculaires (80% d'insulino-indépendance à 1 an) obtenues avec

un changement de stratégie immunosuppressive (abandon des stéroïdes, recours à l'association sirolimus-tacrolimus) et l'utilisation d'une masse d'îlots plus importante (10000/kg) injectés dans les heures suivant leur isolement. L'engouement pour la greffe d'îlots connut alors un bond important de par le monde. GRAGIL décida d'élaborer un protocole similaire à celui d'Edmonton, en testant l'association cyclosporine – everolimus, ce dernier produit étant alors en développement. Entre décembre 2001 et septembre 2002, 9 patients furent ainsi greffés, avec de bons résultats initiaux en termes de fonction primaire, mais un taux important de perte secondaire du greffon attribué à une immunosuppression insuffisante. Ce protocole fut ainsi abandonné. Par ailleurs, l'activité du réseau dut subir un ralentissement transitoire pendant plusieurs mois en raison d'une procédure d'inspection de l'Afssaps. La thérapie cellulaire était alors en pleine structuration réglementaire et GRAGIL dut « essuyer les plâtres » pendant plusieurs années. Qu'on songe aux difficultés rencontrées conduisant à abandonner le sérum de veau fœtal (l'affaire de la vache folle et du prion était toute récente), la traçabilité de l'albumine suisse donnait de l'urticaire aux agences parisiennes, et que dire de la collagénase (Liberase®) utilisée pour la préparation des îlots !

La troisième phase de GRAGIL, entre 2004 et 2009, fut résolument positive, avec l'adoption à l'identique du protocole d'Edmonton. Cette période nous permit de terminer la phase 2 de validation de la greffe d'îlots et de nous positionner dans le trio de tête mondial en termes d'activité, avec des résultats bénéfiques aussi bien sur le plan métabolique (environ 60% d'insulino-indépendance à un an) que sur la qualité de vie, que ce soit en configuration Ilots Seuls ou Ilots-après-Rein [6-8]. L'activité était soutenue, avec un rythme d'environ 50 préparations d'îlots par an effectuées, et plus d'une greffe d'îlots mensuelle. La cohorte de patients greffés s'est étoffée pendant cette période, permettant d'affiner l'identification de facteurs prédictifs de succès [9-13], et de rapporter nos résultats à long terme, à 5 ans puis à 10 ans [14-15]. Avec ces résultats, et alors que la greffe d'îlots passait en soins courants dans plusieurs régions du monde (Suisse, province d'Alberta, Royaume Uni notamment), notre demande auprès de la Haute Autorité de Santé fut refusée, car il nous fut alors demandé la réalisation d'une étude de phase 3.

La quatrième phase de GRAGIL, entre 2010 et 2020, s'articula avec la création du groupe TREPID (Transplantation Pancréas-Îlots-Diabète) sous la houlette de Laure Esposito, Jean Pierre Duffas et Lionel Badet notamment, auquel participent toujours la totalité des centres de transplantation de pancréas et d'îlots en France. La force de ce groupe, qui comprenait l'équipe de Lille (François Pattou et Julie Kerr-Conte) en plus de celles du réseau GRAGIL permit la réalisation de l'étude TRIMECO, premier essai randomisé de phase 3 en transplantation dans le monde, et qui sera la pierre angulaire du dossier de remboursement de la greffe d'îlots en France. L'analyse des résultats de 50 patients à 6 mois et 12 mois, en configuration Ilots Seuls ou Ilots après Rein, par comparaison avec le traitement médical insulinique optimisé, permit de finaliser la validation de notre procédure [16]. L'étude TRIMECO fut terminée en 2014. Pour faire la jonction avec le passage en soins courants, qui ne fut acté qu'en 2021, il nous fallut également mettre en place, sur proposition de la HAS, une étude à finalité médico-économique, dans le cadre d'un PRME. Ce sera l'essai STABILOT, là encore randomisé versus insulinothérapie optimisée par pompe et capteur glycémique, qui aura porté sur 30 patients, et qui nous aura permis de préciser le ratio coût-utilité et l'impact budgétaire de la greffe d'îlots [17]. Enfin, grâce à la large cohorte qu'il aura mis en place, la contribution scientifique la plus récente de GRAGIL aura été de modéliser à 10 ans le bénéfice

apporté par la greffe d'îlots par rapport au traitement conventionnel, sur la morbidité liée au diabète [18].

Une volonté, enfin. Entre la première transplantation réalisée en 1999 et l'aube du passage en soins courants, GRAGIL est une organisation originale transfrontalière, dynamisante, qui aura conduit à produire 260 préparations d'îlots et greffer 135 patients. Les apports scientifiques et médicaux de GRAGIL sont majeurs. Mais au-delà de ces contributions, c'est surtout l'apport humain de GRAGIL qu'il faut mettre en avant. Les fondateurs du réseau sont pour beaucoup au terme de leur parcours professionnel voire déjà partis pour certains. Nombreux d'ailleurs sont ceux qui ont construit leur carrière et leur épreuve de titres et travaux grâce à GRAGIL. Des nouveaux visages sont arrivés et animent le réseau (Fanny Buron, Oriane Villard, Quentin Perrier, Luc Rakotoarisoa) On ne peut que se réjouir de voir dans chaque ville le flambeau repris par des personnes animées par le même enthousiasme et la même volonté, celle de faire progresser la thérapie cellulaire du diabète, aujourd'hui avec des îlots primaires, demain avec des cellules souches. Le terreau demeure fertile, et c'est une excellente nouvelle.

Références

1. Benhamou PY, Oberholzer J, Toso C, Kessler L, Penfornis A, Bayle F, Thivolet C, Martin X, Ris F, Badet L, Colin C, Morel P; GRAGIL consortium. Human islet transplantation network for the treatment of Type I diabetes: first data from the Swiss-French GRAGIL consortium (1999-2000). Groupe de Recherche Rhin Rhône Alpes Genève pour la transplantation d'îlots de Langerhans. *Diabetologia* 2001; 44: 859-64.
2. Kessler L, Passemard R, Oberholzer J, Benhamou PY, Bucher P, Toso C, Meyer P, Penfornis A, Badet L, Wolf P, Colin C, Morel P, Pinget M; GRAGIL Group. Reduction of blood glucose variability in type 1 diabetic patients treated by pancreatic islet transplantation: interest of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2002; 25: 2256-62.
3. Guignard AP, Oberholzer J, Benhamou PY, Touzet S, Bucher P, Penfornis A, Bayle F, Kessler L, Thivolet C, Badet L, Morel P, Colin C; GRAGIL Group. Cost analysis of human islet transplantation for the treatment of type 1 diabetes in the Swiss-French Consortium GRAGIL. *Diabetes Care* 2004; 27: 895-900.
4. Kessler L, Bucher P, Milliat-Guittard L, Benhamou PY, Berney T, Penfornis A, Badet L, Thivolet C, Bayle F, Oberholzer J, Renoult E, Brun MJ, Rifle G, Atlan C, Colin C, Morel P; GRAGIL Group. Influence of islet transportation on pancreatic islet allotransplantation in type 1 diabetic patients within the Swiss-French GRAGIL network. *Transplantation* 2004; 77: 1301-4.
5. Kempf MC, Andres A, Morel P, Benhamou PY, Bayle F, Kessler L, Badet L, Thivolet C, Penfornis A, Renoult E, Brun JM, Atlan C, Renard E, Colin C, Milliat-Guittard L, Pernin N, Demuylder-Mischler S, Toso C, Bosco D, Berney T; GRAGIL group. Logistics and transplant coordination activity in the GRAGIL Swiss-French multicenter network of islet transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 1200-5.
6. Badet L, Benhamou PY, Wojtusciszyn A, Baertschiger R, Milliat-Guittard L, Kessler L, Penfornis A, Thivolet C, Renard E, Bosco D, Morel P, Morelon E, Bayle F, Colin C, Berney

- T; GRAGIL Group. Expectations and strategies regarding islet transplantation: metabolic data from the GRAGIL 2 trial. *Transplantation* 2007; 84: 89-96.
7. Borot S, Niclauss N, Wojtusciszyn A, Brault C, Demuylder-Mischler S, Müller Y, Giovannoni L, Parnaud G, Meier R, Badet L, Bayle F, Frimat L, Kessler L, Morelon E, Penfornis A, Thivolet C, Toso C, Morel P, Bosco D, Colin C, Benhamou PY, Berney T; GRAGIL Network. Impact of the number of infusions on 2-year results of islet-after-kidney transplantation in the GRAGIL network. *Transplantation* 2011; 92: 1031-8.
 8. Benhamou PY, Milliat-Guittard L, Wojtusciszyn A, Kessler L, Toso C, Baertschiger R, Debatty I, Badet L, Penfornis A, Thivolet C, Renard E, Bayle F, Morel P, Morelon E, Colin C, Berney T; GRAGIL group. Quality of life after islet transplantation: data from the GRAGIL 1 and 2 trials. *Diabet Med* 2009; 26: 617-21.
 9. Niclauss N, Bosco D, Morel P, Demuylder-Mischler S, Brault C, Milliat-Guittard L, Colin C, Parnaud G, Muller YD, Giovannoni L, Meier R, Toso C, Badet L, Benhamou PY, Berney T. Influence of donor age on islet isolation and transplantation outcome. *Transplantation* 2011; 91: 360-6.
 10. Niclauss N, Wojtusciszyn A, Morel P, Demuylder-Mischler S, Brault C, Parnaud G, Ris F, Bosco D, Badet L, Benhamou PY, Berney T. Comparative impact on islet isolation and transplant outcome of the preservation solutions Institut Georges Lopez-1, University of Wisconsin, and Celsior. *Transplantation* 2012; 93: 703-8.
 11. Lablanche S, Borot S, Thaumat O, Bayle F, Badet L, Morelon E, Thivolet C, Wojtusciszyn A, Frimat L, Kessler L, Penfornis A, Brault C, Colin C, Bosco D, Berney T, Benhamou PY; GRAGIL Network. Impact of anti-insulin antibodies on islet transplantation outcome: data from the GRAGIL Network. *Transplantation* 2014; 98: 475-82.
 12. Delaune V, Toso C, Benhamou PY, Wojtusciszyn A, Kessler L, Slits F, Demuylder-Mischler S, Pernin N, Lablanche S, Orci LA, Oldani G, Morel P, Berney T, Lacotte S. Alloimmune Monitoring After Islet Transplantation: A Prospective Multicenter Assessment of 25 Recipients. *Cell Transplant* 2016; 25: 2259-2268.
 13. Pouliquen E, Baltzinger P, Lemle A, Chen CC, Parissiadis A, Borot S, Frimat L, Girerd S, Berney T, Lablanche S, Benhamou PY, Morelon E, Badet L, Dubois V, Kessler L, Thaumat O; GRAGIL Network. Anti-Donor HLA Antibody Response After Pancreatic Islet Grafting: Characteristics, Risk Factors, and Impact on Graft Function. *Am J Transplant* 2017; 17: 462-473.
 14. Lablanche S, Borot S, Wojtusciszyn A, Bayle F, Tétaz R, Badet L, Thivolet C, Morelon E, Frimat L, Penfornis A, Kessler L, Brault C, Colin C, Tauveron I, Bosco D, Berney T, Benhamou PY; GRAGIL Network. 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: 1714-22.
 15. Lablanche S, Borot S, Wojtusciszyn A, Skaare K, Penfornis A, Malvezzi P, Badet L, Thivolet C, Morelon E, Buron F, Renard E, Tauveron I, Villard O, Munch M, Sommacal S, Clouaire L, Jacquet M, Gonsaud L, Camillo-Brault C, Colin C, Bosson JL, Bosco D, Berney T, Kessler L, Benhamou PY; GRAGIL Network. Ten-year outcomes of islet transplantation in patients with type 1 diabetes: Data from the Swiss-French GRAGIL network. *Am J Transplant* 2021; 21: 3725-3733.
 16. Lablanche L, Vantyghem MC, Kessler L, Wojtusciszyn A, Borot S, Thivolet C, Girerd S, Bosco D, Bosson JL, Colin C, Tétaz R, Logerot S, Kerr-Conte J, Renard E, Penfornis A, Morelon E, Buron F, Skaare K, Grguric G, Camillo-Brault C, Egelhofer H, Benomar K, Badet L, Berney T, Pattou F, Benhamou PY. 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: 527-537.

17. Lablanche S, David-Tchouda S, Margier J, Schir E, Wojtuszczyk A, Borot S, Kessler L, Morelon E, Thivolet C, Pattou F, Vantyghem MC, Berney T, Benhamou PY. 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: e013434.
18. Perrier Q, Jambon-Barbara C, Kessler L, Villard O, Buron F, Guerci B, Borot S, Roustit M, Berishvili E, Rakotoarisoa L, Vantyghem MC, Morelon E, Renard E, Besch C, Berney T, Benhamou PY, Lablanche S; GRAGIL Network. Impact of Islet Transplantation on Diabetes Complications and Mortality in Patients Living With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2025;48: 1007-1015.