

UNIVERSITE DE DROIT ET DE LA SANTE-LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2012

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

**EVOLUTION DES COMPLICATIONS MICROANGIOPATHIQUES
5 ANS APRES GREFFE D'ILOTS DE LANGERHANS**

Présentée et soutenue publiquement le 20 avril 2012

Par Delphine QUINTIN-BOZZINI

Jury

Président : Monsieur le Professeur FONTAINE

Assesseurs : Monsieur le Professeur NOËL

Monsieur le Professeur PATTOU

Directeur de thèse : Madame le Professeur VANTYGHM

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	
1.1. Histoire de la greffe d'îlots de Langerhans	12
1.2. Modalités pratiques de la thérapie cellulaire	13
1.2.1. Principe	13
1.2.2. Indications de la greffe	14
1.2.2.1. Critères d'inclusion	14
a. Greffe d'îlots seuls	14
b. Greffe d'îlots après transplantation rénale	14
1.2.2.2. Critères d'exclusion	15
1.2.3. Modalités pratiques de réalisation de la greffe	16
1.2.3.1. Compatibilité	16
1.2.3.2. Traitement	16
1.2.3.3. Résultats de la greffe	18
1.2.3.4. Complications de la greffe d'îlots	20
a. Complications générale	20
b. Effets sur la fonction rénale	21
c. L'hyperimmunisation	21
d. La qualité de vie	22
e. Les complications du diabète	22
2. COMPLICATIONS MICROANGIOPATHIQUES CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 1	23
2.1. Complications ophtalmologiques	23
2.1.1. Epidémiologie	23
2.1.2. Physiopathologie	27
2.1.3. Manifestations cliniques	28
2.2. Complications neurologiques	31
2.2.1. Epidémiologie	31
2.2.2. Physiopathologie	32
a. Facteurs métaboliques	32
b. Facteurs vasculaires et atteinte de la microcirculation	33
c. L'auto-immunité	34
d. Influence de l'insulino-résistance	34
2.2.3. Manifestations cliniques	35
a. Neuropathies distales et symétriques	35
b. Neuropathies focales et multifocales	37
c. La neuropathie autonome	38
2.2.4. Modalités d'évaluation clinique	38
2.2.5. Exploration électrophysiologique	39
2.3. Complications néphrologiques	39
2.3.1. Epidémiologie	39
2.3.2. Physiopathologie	42
a. Facteurs hémodynamiques	42
b. Facteurs métaboliques, facteurs de croissance et cytokines	42
c. Facteurs génétiques	42
2.3.3. Manifestations cliniques et biologiques	44

3. COMPLICATIONS MICROANGIOPATHIQUES CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 1 GREFFE DE PANCREAS	47
3.1. Cas de la transplantation pancréatique seule	47
3.1.1. Complications ophtalmologiques	47
3.1.2. Complications neurologiques	48
3.1.3. Complications néphrologiques	48
3.2. Cas de la transplantation rein-pancréas	51
3.2.1. Complications ophtalmologiques	51
3.2.2. Complications neurologiques	53
3.2.3. Complications néphrologiques	56
4. PATIENTS ET METHODES	57
4.1. Présentation générale de l'étude	57
4.2. Patients	57
4.3. Procédure de la greffe d'îlots	59
4.4. Données recueillies et méthode de recueil	60
4.4.1. Données générales	60
4.4.2. Méthode d'étude de la rétinopathie	61
4.4.3. Méthode d'analyse de la neuropathie	62
4.4.4. Méthode d'analyse de la néphropathie	63
4.5. Méthode statistique	63
5. RESULTATS	65
5.1. Caractéristiques de la population	65
5.2. Caractéristiques métaboliques initiales	66
5.3. Caractéristiques métaboliques 5 ans après la greffe	66
5.4. Evolution des paramètres en fonction de l'insulino-dépendance	67
5.5. Complications ophtalmologiques	71
5.5.1. Evolution de la rétinopathie diabétique au cours du temps	71
5.5.2. Paramètres influençant l'évolution de la rétinopathie diabétique	73
5.5.3. Evolution de l'acuité visuelle au cours du temps	76
5.5.4. Evolution de la cataracte au cours du temps	79
5.5.5. Paramètres favorisant le développement d'une cataracte	80
5.6. Complications neuropathiques	83
5.6.1. Evolution de la neuropathie clinique	83
5.6.2. Paramètres électromyographiques	85
5.6.2.1. Description de la population	85
5.6.2.2. Evolution au cours du temps des paramètres électromyographiques	86
a. Dans l'ensemble de la population étudiée	
b. Comparaison entre les patients insulino-dépendants et non insulino-dépendants	
c. Comparaison entre les patients greffés d'îlots seuls et les patients greffés îlots après rein	
5.6.3. Relation entre les paramètres électromyographiques et les données métaboliques	89
5.7. Complications néphrologiques	91
5.7.1. Evolution de la fonction rénale	91
5.7.2. Evolution de la microalbuminurie	92
5.7.3. Comparaison de l'évolution de la fonction rénale au cours du temps	93
a. Entre les patients insulino-dépendants et les patients non insulino-dépendants	

b. Entre les patients greffés d'îlots seuls et les patients greffés d'îlots après rein	
5.7.4. Evolution du traitement néphroprotecteur.....	95
5.7.5. Corrélation entre le fonctionnement rénal et les paramètres métaboliques.....	96
a. Créatinine	
b. Estimation du débit de filtration glomérulaire par le MDRD	
c. Microalbuminurie	
6. DISCUSSION.....	98
6.1. Résultats métaboliques généraux.....	98
6.2. Complications ophtalmologiques.....	99
6.2.1. Effets de la greffe d'îlots sur la rétinopathie diabétique.....	99
6.2.1.1. Dans notre série.....	99
6.2.1.2. Dans la littérature.....	100
6.2.1.3. Mécanismes.....	101
6.2.2. Effets de la greffe d'îlots sur l'acuité visuelle.....	104
6.2.3. Effets de la greffe d'îlots sur le développement d'une cataracte.....	104
6.3. Complication neurologiques.....	105
6.3.1. Dans notre série.....	105
6.3.2. Dans la littérature.....	107
6.3.3. Mécanismes.....	109
6.4. Complications néphrologiques.....	112
6.4.1. Evolution du fonctionnement rénal sur l'ensemble de la cohorte.....	112
6.4.1.1. Dans notre série.....	112
6.4.1.2. Dans la littérature.....	113
6.4.2. Evolution du fonctionnement rénal en fonction de l'insulino-dépendance....	114
6.4.3. Evolution du fonctionnement rénal en fonction du type de greffe.....	115
6.4.4. Acteurs métaboliques influençant l'évolution des paramètres néphrologiques	116
6.5. Limites.....	117
7. CONCLUSION.....	120

ABREVIATIONS

AmpM	amplitude des potentiels moteurs
AmpS	amplitude des potentiels sensitifs
BMI	Indice de masse corporelle
HbA1c	Hémoglobine glyquée
IAK	greffe d'îlots après rein
ID	Insulino-dépendant
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion
ITA	greffe d'îlots seuls
KA	greffe de rein seul
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NID	Non-insulino-dépendant
PTA	greffe pancréas seul
RD	rétinopathie diabétique
RDNP	rétinopathie non proliférante
RDP	rétinopathie proliférante
SPK	greffe rein-pancréas simultanée
VCM	vitesse de conduction motrice
VCN	vitesse de conduction nerveuse
VCS	vitesse de conduction sensitive

1. INTRODUCTION

1.1. Histoire de la greffe d'îlot de Langerhans

La découverte de l'insuline en 1921 a permis d'assurer la survie des patients diabétiques de type 1 qui étaient condamnés auparavant.

L'histoire de la greffe d'îlot a débuté il y a environ 40 ans par des études réalisées sur les rongeurs. Puis, la procédure a été utilisée chez les patients présentant une pancréatite chronique à type de transplantation autologue. Le pourcentage d'insulino-indépendance à 1 an était de 50%. La transplantation allogénique chez le patient diabétique de type 1 a ensuite été réalisée chez les patients porteurs d'une greffe rénale, utilisant l'avantage de l'immunosuppression nécessaire pour la greffe rénale. Il est rapidement apparu que les îlots venant d'un seul donneur n'étaient pas quantitativement suffisants pour obtenir l'insulino-indépendance. Cette observation a conduit initialement à la transplantation d'îlots de Langerhans cryoconservés, qui fut un échec, puis à la transplantation séquentielle d'îlots isolés de donneurs successifs. Le pourcentage d'insulino-indépendance à 1 an était faible de 10%.

La modification du protocole d'immunosuppression a conduit ensuite aux premiers succès des greffes d'îlots à Edmonton au Canada chez des patients diabétiques de type 1 non transplantés rénaux grâce à l'éviction des corticoïdes, à l'utilisation de faibles doses de tacrolimus (inhibiteur de la calcineurine) et d'un nouvel immunosuppresseur, le sirolimus, inhibiteur mTOR (mammalian target of rapamycin) (1). Ce protocole connu sous le nom de protocole d'Edmonton, a été reproduit avec un succès variable dépendant de l'expérience des centres (2)(3).

1.2. Modalités pratiques de la thérapie cellulaire

1.2.1. Principe

Le but de la thérapie cellulaire est de restaurer l'insulino-sécrétion ainsi que l'adaptation de sa sécrétion à la glycémie (« glucose sensing ») chez les patients diabétiques de type 1. La technique utilise des cellules β ou îlots de Langerhans isolés au laboratoire à partir d'un pancréas de donneur en état de mort cérébrale. Ces cellules sont ensuite infusées au patient receveur par gravité dans un cathéter logé dans la veine porte hépatique d'où elles iront s'implanter au niveau du foie. Comme dans toute greffe, un traitement immunosuppresseur est indispensable. Il inclut une trithérapie au décours de la phase d'induction (les 3 premiers mois) et une bi-thérapie ensuite, excluant les glucocorticoïdes. Il est souvent nécessaire de recourir à 2 ou 3 injections de cellules pour obtenir l'insulino-indépendance.

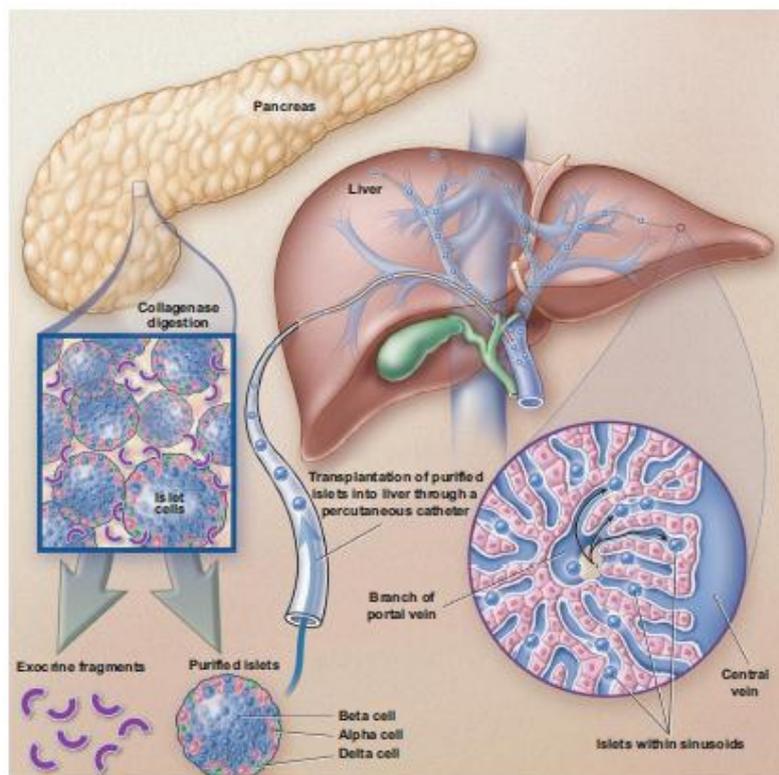


Figure 1 : méthode générale de transplantation intrahépatique d'îlots (4)

1.2.2. Indications de la greffe

1.2.2.1. Critères d'inclusion

a. Greffe d'îlots seuls

- Hypoglycémies fréquentes et non ressenties : hyposcore > 800 (fréquence/perception des hypoglycémies), index d'hypoglycémie (LBGI) >5 (fréquence/sévérité des hypoglycémies), score de Clarke > 4 (perception des hypoglycémies).
- Diabète difficile à contrôler : questionnaire (nombre d'injections de glucagon, besoin d'aide pour reconnaître ou traiter une hypoglycémie durant la dernière année), moyenne et déviation standard des glycémies sur le glucomètre, reproductibilité des glycémies, profondeur des hypoglycémies.

b. Greffe d'îlot après transplantation rénale

- Contre-indication à la double transplantation rein-pancréas : âge > 45 ans, complications macro-angiopathiques sévères.
- Echec de double transplantation rein-pancréas avec greffon rénal fonctionnel.
- Absence de contre-indication à l'éviction des corticoïdes : absence d'histoire de rejet, fonction rénale normale, pression artérielle contrôlée, absence de protéinurie.

1.2.2.2. Critères d'exclusion (5)

- C-peptide détectable
- Addiction, tabagisme
- HbA1c > 12%, témoignant la plupart du temps d'une observance médiocre
- Indice de masse corporelle (IMC) > 28 kg/m² ou besoins en insuline élevés témoignant d'une insulino-résistance importante (> 1UI/kg/j)
- Complications du diabète évolutives telles qu'une coronaropathie non traitée, une rétinopathie non stabilisée, une protéinurie > 0.3g/24h, une créatininémie > 16mg/l ou une clairance de la créatinine < 60-70 ml/min
- Les patients présentant un risque de complications lié à l'infusion des îlots dû à des anomalies hépatiques : augmentation des enzymes hépatiques > 3 fois la normale, cholestase, angiome hépatique, etc...
- L'existence d'anticorps anti-HLA à un taux > 20% avant la transplantation (ces anticorps rendent plus difficiles l'identification d'un donneur compatible et peuvent favoriser l'échec de la greffe)
- Les patients recevant des stéroïdes par voie systémique
- Les jeunes femmes désirant une grossesse
- Les patients présentant un risque augmenté de complications liées à l'immunosuppression :
 - Dyslipidémie non traitée, LDL > 1.3g/l
 - Hypertension artérielle > 160/100 mm Hg
 - Infection chronique notamment hépatite B et C
 - Néoplasie évolutive à l'exception du carcinome basocellulaire et du cancer in situ du col de l'utérus

1.2.3. Modalités pratiques de réalisation de la greffe

1.2.3.1 Compatibilité

La greffe nécessite que le donneur et le receveur soient ABO-compatibles et que le cross-match pancréatique soit négatif. Les îlots pancréatiques sont injectés dans un volume de moins de 10 ml sous contrôle de la pression portale qui ne doit pas excéder 10 cm d'eau. La perméabilité des veines mésentériques et portales est contrôlée par doppler couleur après chaque injection d'îlots.

Après la transplantation, l'apport intra-veineux de glucose et d'insuline qui est initié au début de la procédure est interrompu et remplacé par une insulinothérapie par voie sous-cutanée sous contrôle de la glycémie.

1.2.3.2 Traitement

Les îlots sont isolés grâce à une technique standardisée de digestion enzymatique par collagénase suivie d'une purification sur gradient de densité afin de séparer les îlots du tissu exocrine (6). La procédure d'isolement des cellules exclut les protéines d'origine animale. Le résultat est évalué en fonction du nombre d'îlots obtenu, de leur viabilité, de leur pureté, de leur réponse à la stimulation par le glucose et de données microbiologiques.

Les modalités d'injection des îlots diffèrent selon les protocoles. Dans tous les cas, la préparation doit contenir au moins 200 000 équivalents d'îlots d'un diamètre de 150 µm (IEQ) et/ou 3500 IEQ/kg. Dans le protocole de référence d'Edmonton, chaque patient doit recevoir au moins 10 000 IEQ/kg en 1 à 3 injections sur 3 mois (1).

Dans le protocole d'Edmonton, le traitement immunosuppresseur comprend une induction par un anticorps anti-récepteur de l'interleukine 2, initialement le daclizumab (actuellement le basiliximab), associé au tacrolimus et au sirolimus. Des variantes de ce protocole d'immunosuppression ont été décrites dans la littérature sans qu'une amélioration significative ne soit objectivée en terme de durée d'insulino-indépendance avec HbA1c normale, sauf peut-être en ce qui concerne l'éтанercept.

Ces variantes de protocole comportaient :

- L'utilisation d'un autre immunosuppresseur pour l'induction : anticorps anti-lymphocytes (Thymoglobuline*), hOKT3 gamma-1(Ala-Ala), Alemtuzumab ;
- L'association ou le remplacement du tacrolimus ou du sirolimus par du mycophénolate, de l'évérolimus, de la cyclosporine voire de l'azathioprine ;
- De la méthylprednisone ou de la prednisone
- L'association à un « anti-inflammatoire » : anti-TNF alpha (étanercept), infliximab, immunoglobulines, efalizumab... (7)

1.2.3.3. Résultats de la greffe

Les résultats de la greffe d'îlots varient considérablement selon les équipes et en fonction du but de la greffe et de la disponibilité des greffons. Certaines équipes recommandent en effet la thérapie cellulaire non pas pour rechercher l'insulino-indépendance mais simplement afin d'obtenir une normalisation du contrôle glycémique et une disparition des hypoglycémies (8). Le taux d'insulino-indépendance à 5 ans est estimé à environ 30%, il pourrait atteindre 50% au sein des centres les plus expérimentés (2)(3).

Les données les plus récentes sont rapportées par le CITR (Collaborative Islet Transplant Registry) qui collige les informations concernant le suivi des patients greffés d'îlots en Amérique du Nord, Europe et Australie depuis 1999 (n=571 patients, 481 patients greffés d'îlots seuls et 90 patients greffés d'îlots après rein ou rein-îlots simultanés).

Il est retrouvé à 5 ans après la 1^{re} infusion d'îlots (9) :

- 23% d'insulino-indépendance chez les patients greffés d'îlots seuls
- 29% de patients insulino-dépendants mais avec un C-peptide détectable
- 26% de patients ayant une perte de fonction du greffon
- 22% de patients dont les données n'ont pas pu être recueillies

77% des patients auraient atteint l'insulino-indépendance pendant plus de 2 semaines au moins 1 fois dont 71% qui l'étaient encore à 1 an et 52% à 2 ans.

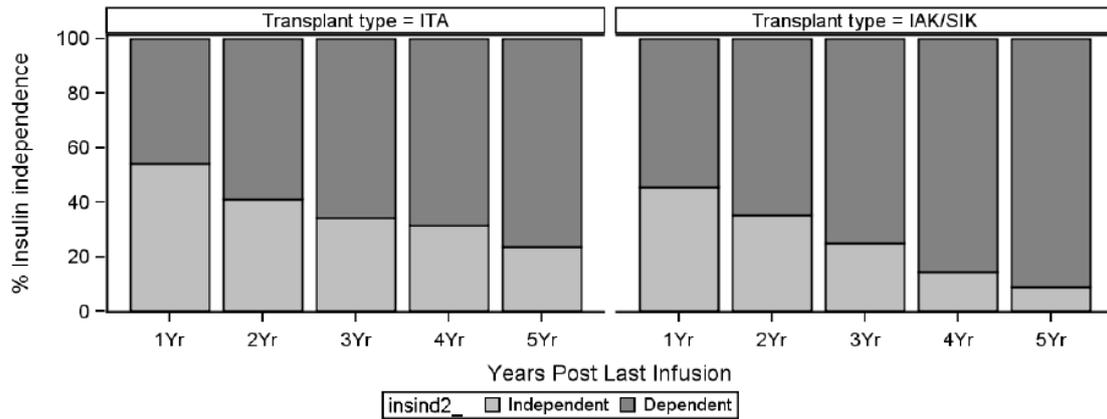


Figure 2 : Données du CITR, rapport annuel 2011 sur l'insulino-dépendance des patients greffés d'îlots (9)

ITA=patients greffés d'îlots seuls, IAK/SIK=patients greffés îlots et rein (soit simultanément, soit îlots après rein).

Les facteurs associés à un meilleur taux d'insulino-indépendance étaient :

- âge > 35 ans
- Besoins insuliniques avant la greffe moindre (<0,43 UI/kg/j)
- HbA1c prégreffe plus basse
- Triglycéridémie avant la greffe < 30 mg/dl
- Plus grand nombre d'îlots totaux infusés
- Plus grand nombre d'infusion d'îlots
- Protocole d'induction par daclizumab ou etanercept (également associé à une perte de fonction moindre)

1.2.3.4. Complications de la greffe d'îlots

a. Complications générales (3)

Selon les données du registre international, 46% des patients présentent un effet secondaire sévère durant l'année suivant la greffe (21% en rapport avec l'infusion et 18% en rapport avec l'immunosuppression).

Le taux de mortalité à 4 ans est de 2%.

Les principaux effets indésirables liés à l'injection des îlots sont : la thrombose portale (<2%) et, en cas d'injection percutanée, le risque hémorragique (15%) et de ponction vésiculaire (4%), en cas d'abord chirurgical, le risque de thrombose et d'hématome, ainsi que l'augmentation transitoire des enzymes hépatiques.

Les principaux effets secondaires liés au traitement immunosuppresseur sont : aphtose buccale, œdème, leucopénie, anémie, kystes ovariens chez la femme, protéinurie, hypertension artérielle, dyslipidémie, infections opportunistes, cancers cutanés, risque théorique de développer un lymphome augmenté (10).

b. Effets sur la fonction rénale

Les premières études sur le rapport bénéfice-risque de la thérapie cellulaire dans le diabète de type 1 à moyen terme (4 ans) sur un groupe de 41 patients rapportent un risque d'aggravation de la fonction rénale, particulièrement chez les patients greffés d'îlots seuls. Les facteurs de risque d'aggravation de cette fonction étaient : une longue durée d'évolution du diabète avant la greffe, le sexe féminin, un antécédent de rétinopathie ayant nécessité un traitement par laser (11). Cependant, une étude prospective réalisée sur un groupe de 21 patients greffés d'îlots comparés à un groupe de diabétique sous traitement optimisé n'a pas montré de différence significative au niveau de la détérioration de la fonction rénale (12).

Il existe également un risque de perte du greffon rénal ou de rejet aigu, probablement à mettre en rapport avec une immunoconversion trop rapide chez les patients greffés d'îlots après rein (13).

c. L'hyperimmunisation

Chez les patients greffés d'îlots seuls, les données du CITR montrent que le risque de développer des anticorps anti-HLA augmente à chaque nouvelle infusion. Il était noté un risque relatif 3,6 fois plus élevé de perdre le greffon chez les patients qui avaient développé une hyperimmunisation en post-greffe avec un cross-match > 20% (14). La présence d'anticorps anti-HLA avant greffe serait associée à un succès moindre de la greffe d'îlots (15).

Chez les patients greffés d'îlots et de rein le risque de développer une hyperimmunisation après greffes multiples n'apparaît pas plus important que chez les patients ayant bénéficié d'une greffe rénale seule (10% des cas) (16).

d. La qualité de vie

Plusieurs équipes ont montré une amélioration de la qualité de vie (QOL) relative à la disparition des hypoglycémies et à la peur qu'elles engendrent (17)(18)(19).

e. Les complications du diabète

Elles seront largement détaillées par la suite dans la discussion.

2. COMPLICATIONS MICROANGIOPATHIQUES CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 1

2.2. Complications ophtalmologiques

2.2.3. Epidémiologie

La prévalence de la rétinopathie diabétique chez les sujets diabétiques de type 1 varie de 27 à 85% selon les études et celle de la rétinopathie diabétique proliférante de 8 à 50%.

	Nombre de patients	Evolution moyenne du diabète	Population étudiée	Prévalence de la rétinopathie diabétique	Prévalence de la rétinopathie diabétique proliférante
Klein, étude WEDRS, 1984 (20)	N=1370		Etats-Unis	68,4% 28,8 % si DT1 < 5 ans 77,8% si DT1 > 15 ans	10,5%
EURODIAB, 2008 (21)	N=2787	20,5 ans	Européenne	46,2%	10,6%
Pedro, 2010 (22)	N=488		Espagne	36,47% 5,73% avec œdème maculaire	
Hietala, Finn Diane study Group, 2010 (23)	N=1117	25 ans	Finlandaise	78%	33%
Hammes, DPV-Wiss study Group, 2011 (24)	n=8784	14,5 ans	Allemagne	27,4%	8%

Tableau 1 : Prévalence de la rétinopathie diabétique chez le patient diabétique de type 1

	Nombre de patients	Population étudiée	Durée du d'évolution moyenne du diabète	Incidence cumulée sur X années	Incidence de la rétinopathie diabétique (RD)
Klein, étude WEDRS, 2008 (25)	N=955	Etats-Unis		25 ans	82% 43% progression vers RD proliférante 18% amélioration de la RD
EURODIAB, 2008 (21)	N=2787	16 pays européens	20,5 ans	20 ans	82%
DCCT/EDIC, 2009 (26)	N=1441	Etats-Unis	6 ans	30 ans	50% groupe traitement conventionnel 47% groupe traitement intensif
Hammes, DPV-Wiss study Group, 2011 (24)	n=8784	Allemagne	14,5 ans	40 ans	84,1% 50,2% pour la RD proliférante

Tableau 2 : Incidence de la rétinopathie diabétique chez le patient diabétique de type 1

Les facteurs de risque identifiés pour le développement d'une rétinopathie diabétique sont (24):

- Durée d'évolution du diabète
- HbA1C > 7%
- Tabagisme
- Sexe masculin
- Triglycérides > 1,7mmol/l
- TA > 140/90 mm Hg

L'étude WEDRS, retrouve une incidence de la progression de la rétinopathie diabétique après 25 ans d'évolution chez le patient diabétique de type 1 de 83%, de progression vers une rétinopathie diabétique proliférante de 42% et une amélioration de la rétinopathie diabétique de 18% (25).

L'étude DCCT a montré qu'un équilibre optimal de la glycémie pendant une période prolongée permettait de réduire l'incidence de la rétinopathie diabétique de 76% et sa progression de 54% chez les patients diabétiques de type 1 (27).

La maculopathie, en particulier l'œdème maculaire, est la 1^{re} cause de baisse d'acuité visuelle chez le patient diabétique. Elle atteint environ 7% de la population de patients diabétiques (28)(29). L'incidence à 4 ans est de 8,2% et à 10 ans de 20% (30). Après 25 ans de suivi de patients diabétiques de type 1, l'incidence de l'œdème maculaire est de 29% et 17% pour l'œdème maculaire cliniquement significatif (31). L'incidence annuelle de survenue est de 2,3% à 4 ans de suivi, 2,1% à 10 ans, 2,3% à 14 ans et 0,9% après 25 ans de suivi (31).

Les facteurs de risque identifiés pour le développement d'un œdème maculaire sont le sexe masculin, une rétinopathie plus sévère, une hémoglobine glyquée plus élevée, la présence d'une protéinurie, une pression artérielle systolique et diastolique plus élevée et la présence d'un tabagisme (31).

L'hyperglycémie chronique semble jouer un rôle important dans la survenue d'un œdème maculaire. L'étude du DCCT a mis en évidence une diminution de l'incidence de l'œdème maculaire de 23% chez les patients ayant bénéficié d'un traitement intensif par rapport aux patients ayant bénéficié du traitement conventionnel (27).

La cataracte est la 2^e cause de baisse d'acuité visuelle chez le patient diabétique de type 1 (32). Le risque de développer une cataracte chez le patient diabétique serait corrélé à la durée du diabète, l'âge, la sévérité de la rétinopathie diabétique (33).

Le diabète reste la première cause de cécité chez l'adulte (34).

	Taux d'incidence cumulée	Nombre de patients	Cécité	Baisse d'acuité visuelle
Moss, 1998 (35)	14 ans	880	2,4%	14,2%
Agardh, 1993 (36)	5 ans	470	0,5%	1,7%
Henricsson, 1996 (37)	3 ans	2131	0%	1,7%
Grauslund, 2009 (38)	25 ans	573	7,5%	-
Klein, WESDR, 2010 (39)	25 ans	955	1,2%	13%

Tableau 3 : Incidence de la cécité et de la perte d'acuité visuelle chez le patient diabétique de type 1.

Les facteurs de risque associés à une baisse d'acuité visuelle sont (39) :

- Une hémoglobine glyquée élevée
- Une neuropathie sévère et la présence d'un œdème maculaire
- Le tabagisme
- La présence d'une hypertension artérielle

2.2.4. Physiopathologie

La rétinopathie diabétique est principalement une pathologie de la microvascularisation rétinienne. La lésion initiale correspond à un épaissement de la membrane basale des capillaires rétiens. Il en résulte une dilatation capillaire, la formation de micro-anévrysmes et une occlusion des capillaires rétiens. L'occlusion étendue des capillaires rétiens puis des artérioles rétiennes aboutit à une ischémie rétinienne.

Plusieurs mécanismes biochimiques peuvent être à l'origine des anomalies secondaires à l'hyperglycémie chronique (40) :

- L'excès de sorbitol intracellulaire (voie des polyols)

- La glycation non-enzymatique des protéines : la présence des AGE (produits avancés de la glycation) induit des perturbations métaboliques dont la principale serait le ralentissement du renouvellement des protéines. L'accumulation de ces protéines glyquées pourrait expliquer l'épaississement des membranes basales.

- L'activation des isoformes $\beta 2$ de la PKC par l'hyperglycémie chronique provoque une augmentation de l'expression des protéines de la matrice extracellulaire et de substances vasoactives telles que l'endothéline. Cela a pour conséquence l'épaississement des membranes basales, une modification de la perméabilité vasculaire et une modification du flux sanguin rétinien (41).

- L'augmentation du flux de glucose dans la voie de l'hexosamine qui aboutit à la formation de produits avancés de la glycation.
- La production de radicaux libres.

Les altérations des composants de la paroi capillaire aboutissent à une rupture de la barrière hémato-capillaire et à la formation de l'œdème rétinien.

L'ischémie rétinienne, quant à elle, est à l'origine de prolifération de néovaisseaux. En effet, la rétine interne ischémique synthétise des facteurs de croissance tels que le VEGF (vascular endothelial cell growth factor) qui induit une prolifération des cellules endothéliales des vaisseaux adjacents.

2.2.5. Manifestations cliniques

Le diagnostic de la rétinopathie diabétique repose principalement sur l'examen biomicroscopique du fond d'œil à la lampe à fente après dilatation pupillaire.

Les différents signes de la rétinopathie diabétiques sont représentés par :

- Les micro-anévrismes rétiniens et les hémorragies rétiniennes ponctiformes qui sont les premiers signes à apparaître.

- Les nodules cotonneux qui traduisent une occlusion des artérioles pré-capillaires rétiniennes.
- Les hémorragies intra-rétiniennes « en tache ».
- Les anomalies veineuses à type de dilatation veineuses irrégulières « en chapelet » ou de boucles veineuses (veines en oméga).
- Les anomalies microvasculaires intra-rétiniennes (AMIR) qui sont des dilatations et télangectasies vasculaires développées en périphérie des territoires d'occlusion capillaire.
- Les néovaisseaux prérétiniens et précapillaires qui témoignent d'une rétinopathie diabétique proliférante. Ils se développent à la périphérie postérieure des territoires ischémiques.
- Les hémorragies pré-rétiniennes ou intra-vitréennes qui témoignent de saignements à partir des néovaisseaux. La contraction du tissu fibreux de soutien des néovaisseaux peut être à l'origine de décollements rétiniens tractionnels.
- L'œdème maculaire qui se traduit par un épaissement de la rétine maculaire.

La rétinopathie peut être classée selon différents degrés de sévérité notamment grâce à la classification proposée par *l'American Academy of Ophthalmology* (42):

- **Pas de rétinopathie diabétique (RD)**
- **RD non proliférante minime** : petit nombre de micro-anévrismes ou d'hémorragies rétiniennes ponctiformes.
- **RD non proliférante modérée** : nombreux microanévrismes et/ou hémorragies en flammèches ou ponctuées, nodules cotonneux, AMIR peu

nombreuses, anomalies veineuses dans moins de 2 quadrants rétiens, hémorragies intrarétiniennes en flaques dans moins de 4 quadrants de la périphérie rétinienne.

- **RD non proliférante sévère** : hémorragies rétiennes en tache dans 4 quadrants de la périphérie rétinienne et/ou anomalies veineuses en chapelet dans 2 quadrants et/ou AMIR nombreuses dans un quadrant.

La RD non proliférante sévère représente un risque de 50% d'évolution vers la RD proliférante à 1 an dont 17% de formes à haut risque de cécité et un risque de 75% à 5 ans d'apparition d'une néovascularisation (43).

- **RD proliférante** : présence de néovascularisation, hémorragies prérétiennes ou vitréennes.

Il existe d'autres classifications telles que celle proposée par l'ALFEDIAM qui est un peu plus détaillée.

L'œdème maculaire peut se rencontrer aussi bien dans les formes de rétinopathies proliférantes que non proliférantes. Il peut être décrit également selon la classification de *l'American Academy of Ophthalmology* (42) :

- **Œdème maculaire minime** : épaissement rétinien localisé à distance du centre de la macula
- **Œdème maculaire modéré** : épaissement rétinien localisé à proximité du centre de la macula mais ne l'atteignant pas
- **Œdème maculaire sévère** : épaissement rétinien atteignant le centre de la macula

2.2. Complications neurologiques

2.2.1 Epidémiologie

La prévalence de la neuropathie diabétique est difficile à évaluer du fait de la disparité des critères utilisés pour l'évaluer. Elle semble toucher environ 20% des patients diabétiques de type 1 d'après les différentes données de la littérature.

Auteurs	Nombre de patients	Prévalence de la neuropathie
Pirart, 1979 (44)	4400	21% des diabétiques dont 6% symptomatiques
Harris, 1993 (45)	2405	30-40% des diabétiques
Albers, DCCT/EDIC (46)	1441	10% neuropathie clinique 31% neuropathie à l'électromyogramme
EURODIAB, 2008 (47)	2787	35% neuropathie clinique
Van Acker, 2009 (48)	344	25,6% neuropathie clinique 5,8% neuropathie douloureuse

Tableau 4 : Prévalence de la neuropathie chez les patients diabétiques

La prévalence de la neuropathie augmente avec l'âge et la durée du diabète. Il a été rapporté que la présence d'une néphropathie, une obésité, un faible taux de HDL-Cholestérol ou des triglycérides élevés étaient des facteurs indépendamment

associés au risque de développer une neuropathie (48). De même, la présence d'autres complications micro-angiopathiques (rétinopathie ou néphropathie) est associée à un risque accru de développer une neuropathie (47).

L'incidence annuelle de survenue d'une neuropathie a été estimée à 2% par an (48).

L'étude du DCCT/EDIC a montré qu'un traitement insulinique optimisé pouvait réduire la prévalence de la neuropathie périphérique chez le patient diabétique de type 1 (28% dans le groupe « traitement intensif » *versus* 50% dans le groupe « traitement conventionnel » à la fin de l'étude DCCT et 54% dans le groupe « traitement intensif » contre 69% dans le groupe « traitement conventionnel » à la fin de l'étude EDIC) et améliorer les formes infra-cliniques (46).

2.2.2. Physiopathologie

La neuropathie diabétique est d'origine multifactorielle. Des facteurs métaboliques, vasculaires, génétiques, environnementaux et nutritionnels peuvent être impliqués.

a. Facteurs métaboliques

L'atteinte nerveuse résulte de l'exposition à des concentrations élevées de glucose qui active plusieurs cascades biochimiques.

L'hyperglycémie chronique est à l'origine de l'activation de la voie des polyols qui induit une transformation accrue du glucose en sorbitol qui est ensuite métabolisé en fructose. Simultanément se produit une déplétion du contenu du nerf en myo-inositol dont le rôle pathogène est très probable puisque l'insulinothérapie adaptée et la supplémentation en myo-inositol corrigent à la fois cette déplétion et le ralentissement des vitesses de conduction nerveuses. Le déficit en myo-inositol altère la fonction nerveuse en réduisant l'activité de la pompe Na^+/K^+ ATPase. Ce transport maintient les gradients trans-cellulaires de sodium et de potassium et s'avère important dans la génération du potentiel membranaire et la conduction nerveuse.

Les produits avancés de la glycation (AGE) jouent également un rôle majeur dans les complications du diabète. La glycation concerne différents composants du nerf : tubuline, neurofilament et myéline. Comme la voie des polyols, la glycation augmente le stress oxydatif.

b. Facteurs vasculaires et atteinte de la microcirculation

La démyélinisation segmentaire et axonale des nerfs périphériques est caractéristique de la neuropathie. Le stress oxydatif peut réduire le flux sanguin endoneuronal en altérant la vasodilatation dépendante de l'endothélium. Des lésions endothéliales et l'hypoxie tissulaire provoquent une augmentation de la sécrétion de l'endothéline 1, un puissant vasoconstricteur qui est également stimulé lorsque les cellules endothéliales sont laissées dans un milieu riche en glucose. Enfin, une augmentation de la perméabilité capillaire à l'albumine consécutive à la dysfonction endothéliale est fréquente chez les patients

diabétiques et favorise l'œdème endoneuronal et la réduction de l'irrigation de l'endonèvre (49).

c. L'autoimmunité

Des anticorps antiphospholipides et anti-GM1 ont été mis en évidence respectivement chez 88 et 12% des patients diabétiques présentant une polyneuropathie sensitivo-motrice, de même que des anticorps anti-ganglions sympathiques et anti-médullosurrénale chez les patients diabétiques de type 1 dysautonomiques.

A l'inverse, la présence d'anticorps anti-GAD ne semble pas être corrélée au développement de la neuropathie (50).

d. Influence de l'insulinorésistance

L'insulinorésistance et l'intolérance au glucose participeraient aux étapes les plus précoces de l'atteinte du nerf par le biais d'un excès d'acide gras libres et d'endothéline 1 et par la diminution du monoxyde d'azote. Ils sont à l'origine d'une dysfonction endothéliale, d'altérations de la microcirculation et d'ischémie du nerf (51). Selon l'étude EURODIAB, l'obésité, les anomalies lipidiques et l'hypertension artérielle seraient des facteurs de risque indépendants de la neuropathie chez les patients diabétiques de type 1 (52).

En revanche, la présence de C-peptide résiduel aurait un rôle protecteur dans le développement de la neuropathie (53).

2.2.3. Manifestations cliniques

a. Neuropathies distales et symétriques

La complication neurologique la plus fréquente est la polyneuropathie sensitivo-motrice. Elle représente plus de 80% des neuropathies diabétiques symptomatiques (54). Le tableau clinique classique se présente par des troubles sensitifs débutant au niveau des pieds (atteinte distale des fibres les plus longues) à type de perte de la sensibilité thermo-algique ainsi que des dysesthésies. L'atteinte motrice en revanche ne se rencontre qu'à un stade très avancé.

Il s'agit le plus souvent de polyneuropathies sensitives. Leur topographie est habituellement distale, le plus souvent « en chaussettes », plus rarement « en gants », exceptionnellement thoraco-abdominale.

Les manifestations subjectives sont de deux ordres :

- les douleurs sont fréquentes, volontiers exacerbées la nuit, parfois intolérables avec sensation d'écrasement ou de brûlures, continues ou fulgurantes.
- plus souvent, il s'agit de paresthésies et de dysesthésies (fourmillements, démangeaisons, sensation de froid ou de chaud...)

L'examen neurologique trouve :

- une abolition des réflexes achilléens et parfois rotuliens.
- une altération de la sensibilité profonde avec diminution de la sensibilité vibratoire au diapason (qui n'a de valeur qu'avant 65 ans) et troubles du sens de position segmentaire des orteils.
- des troubles de la sensibilité superficielle tactile, thermique et douloureuse, l'insensibilité à la douleur pouvant paradoxalement s'associer à une hyperpathie au tact, voire même au simple frottement des draps.
- l'anesthésie à la douleur joue un rôle essentiel dans la pathogénie des ulcérations trophiques des pieds. En perdant la sensibilité à la douleur, le malade perd en effet le moyen fondamental de protection des pieds.

L'examen électromyographique de la neuropathie diabétique révèle un profil caractérisé par un ralentissement des vitesses de conduction nerveuses ainsi qu'une diminution de l'amplitude des potentiels d'action des nerfs sensitifs puis moteurs. Il ne permet cependant pas d'explorer les fibres de la douleur.

Les anomalies électrophysiologiques observées résultent de l'association au sein du nerf d'une dégénérescence axonale prédominant à la partie distale du nerf et des démyélinisations segmentaires, plus proximales qui vont ralentir les vitesses de conduction nerveuses.

b. Neuropathies focales et multifocales

Les atteintes focales uniques ou multiples, éventuellement avec atteinte des nerfs crâniens, sont beaucoup plus rares que les polyneuropathies symétriques dans la proportion de 1 pour 12 (55).

Elles ne représentent que **10 à 15 %** des neuropathies diabétiques : leur début est brutal, faisant suspecter une pathologie ischémique, mais parfois il s'agit seulement de la compression radiculaire ou tronculaire d'un nerf « fragilisé par le diabète ». Ces mononeuropathies se traduisent essentiellement par des signes moteurs déficitaires et des douleurs évocatrices par leur exacerbation nocturne.

Les membres inférieurs sont le plus souvent intéressés (cruralgies).

Les membres supérieurs sont moins souvent touchés. Il s'agit alors souvent d'une neuropathie compressive, telle qu'une compression du nerf médian dans le canal carpien.

L'atteinte des *nerfs oculomoteurs* est parmi les plus fréquentes. Un tiers des paralysies oculomotrices serait d'origine diabétique. Le III et le VI sont plus souvent intéressés que le IV. La paralysie est souvent précédée de douleurs vives. L'atteinte du III épargne en règle générale les fibres plus superficielles du III intrinsèque. La réactivité pupillaire est donc normale.

Le *syndrome d'amyotrophie proximale* est caractérisé par un déficit moteur asymétrique le plus souvent avec amyotrophie quadricipitale. Précédé de douleurs spontanées, il prédomine toujours aux membres inférieurs et n'intéresse que rarement les membres supérieurs.

c. La neuropathie autonome

Enfin, l'atteinte du système nerveux autonome est une particularité de la neuropathie diabétique. La dysautonomie peut toucher de nombreux systèmes et organes et être à l'origine de troubles cardiovasculaires, mictionnels, troubles sexuels ou de troubles digestifs. Nous ne développerons pas ces aspects ici dans la mesure où ils ne font pas l'objet de ce travail.

2.2.4. Modalités d'évaluation clinique

L'examen au test au monofilament 10g de Semmes-Weinstein permet de dépister les troubles de la sensibilité profonde. Le risque relatif de présenter dans les 3 ans une ulcération du pied est multiplié par 15 en cas d'anomalie au test au monofilament.

La pallesthésie est évaluée à l'aide d'un diapason 128 Hz posé au niveau de l'articulation interphalangienne distale de l'hallux.

Il existe de nombreux scores cliniques permettent d'améliorer la qualité des données recueillies tels que :

- le questionnaire du DN4 est le plus utilisé en France et est recommandé par la Haute autorité de santé.
- le Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI).
- le Neuropathic Total Symptom Score 6 (NTSS-6) ou le Neuropathy Pain Symptom Inventory qui permettent d'évaluer la douleur.

2.2.5. Exploration électrophysiologique

Cet examen comprend l'étude des conceptions nerveuses sensibles et motrices dans les 2 membres avec enregistrement de la latence, l'amplitude, la durée, la configuration et les vitesses de conduction nerveuses.

La réalisation d'un électromyogramme est recommandée lorsque le diagnostic de neuropathie est litigieux. La principale limite de cet examen est qu'il n'explore que les grosses fibres alors que dans la neuropathie diabétique ce sont les petites fibres qui sont atteintes en premier.

2.3. Complications néphrologiques

2.3.1. Epidémiologie

Chez le patient diabétique de type 1 la prévalence de la néphropathie est nulle avant 5 ans. Elle atteint 40% après 15 ans d'évolution du diabète période (56).

Les études DCCT et EDIC fournissent des données épidémiologiques concernant la néphropathie diabétique (57) :

- La néphropathie survient en moyenne après 14 ans d'évolution du diabète.

- 71% des patients présentant une néphropathie diabétique ont une rétinopathie associée.
- L'incidence cumulée de survenue de la microalbuminurie est de 14% à 10 ans, 33% à 20 ans et 38% à 30 ans d'évolution du diabète dans le groupe traité conventionnellement. L'incidence cumulée semble faire un plateau après 40%. Sous traitement intensif, les incidences cumulées de survenue étaient de 10% à 10 ans, 21% à 20 ans et 25% à 30 ans d'évolution du diabète. Le plateau d'incidence cumulée survenait plutôt dans ce cas à 25%.
- Le débit de filtration glomérulaire décline de 1,8%/an lorsque les sujets ont une microalbuminurie et de 1,4%/an lorsque les patient ont un antécédent de macroalbuminurie. Le débit de filtration glomérulaire décline de 5,7% par an lorsque les patients ont une macroalbuminurie (58).
- L'incidence cumulée de survenue d'une insuffisance rénale (clairance <60ml/min) est de 1,1% à 10 ans, 7,3% à 20 ans, and 11,4% à 23 ans après le début du DCCT (58)

Les patients présentant une néphropathie diabétique ont un risque de mortalité 6,2 fois plus important que celui attendu : 6,4 fois plus important chez les patients présentant une microalbuminurie, 12,5 fois plus important chez les patients présentant une macroalbuminurie et 29,8 fois plus important chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (59).

Auteur	Effectif	Durée moyenne de suivi	Evolution de la néphropathie
DCCT/EDIC (58)	N=1439	22 ans	40% ont développé une microalbuminurie 11% ont développé une macroalbuminurie
EURODIAB, 2010 (47)	N=2787	14,7 ans	29% albuminurie (20,5% ont une microalbuminurie et 8% ont une macroalbuminurie)
Pittsburgh Epidemiology of Diabetes complications Study, 2010 (59)	N=658 Durée d'évolution moyenne: 19 ans	20 ans	47,3% néphropathie - 21,3% microalbuminurie -22,2% macroprotéinurie -3,8% Insuffisance rénale terminale
Finn, 2005 (60)	N=20 005	16,7 ans	Incidence cumulée IRT : 2.2% à 20 ans et 7.8% à 30 ans après le diagnostic

Tableau 5 : Prévalence de la néphropathie chez les patients diabétiques de type 1.

2.3.2. Physiopathologie

La néphropathie diabétique est une glomérulopathie attribuable à l'hyperglycémie chronique. Il existe plusieurs mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'atteinte rénale du diabète :

a. Facteurs hémodynamiques

L'augmentation de la pression intraglomérulaire est délétère pour le rein (61). Dans les tissus non-insulino-sensibles, l'hyperglycémie provoque un excès de la production mitochondriale des espèces oxygénées réactives (62) et active plusieurs voies métaboliques du glucose normalement mineures (63). Cet état, qui mime la situation de l'hypoxie, provoque une vasodilatation capillaire généralisée qui augmente la tension pariétale et donc la perméabilité capillaire aux macromolécules. La paroi s'épaissit par activation des voies de synthèse des composants de la matrice mésangiale et de la membrane basale.

b. Facteurs métaboliques, facteurs de croissance et cytokines

L'hyperglycémie chronique est à l'origine de l'activation de plusieurs voies métaboliques à l'origine d'une vasodilatation à prédominance glomérulaire. Il en résulte une cascade biochimique conduisant à l'expression de cytokines et de facteurs de croissance (TGF β , GH-IGF1, VEGF...) stimulant la production de matériel extracellulaire ou inhibant sa

dégradation, stimulant la prolifération de certains types cellulaires (cellules mésangiales et tubulaires notamment). Ces modifications structurelles et fonctionnelles se traduisent finalement par l'altération de la perméabilité du filtre glomérulaire, soit cliniquement par l'apparition d'une microalbuminurie.

c. Facteurs génétiques

La survenue d'une néphropathie chez le patient diabétique de type 1 suit une courbe grossièrement sigmoïde (survenue rare avant 15 ans d'évolution, pic d'incidence vers 25 ans puis l'incidence chute) alors que l'incidence cumulée de la rétinopathie culmine à 100% après 30 ans de diabète ce qui suggère un déterminisme génétique important dans la néphropathie (64).

2.3.2. Manifestations cliniques et biologiques

La néphropathie diabétique se manifeste par une protéinurie majoritairement constituée d'albumine, une hypertension artérielle et un déclin du débit de filtration glomérulaire.

L'histoire naturelle de la néphropathie est représentée par les différents stades de sévérité décrits par Morgensen se succédant dans le temps (tableau 4).

	Stade 1 Hypertrophie rénale, hyperfiltration glomérulaire	Stade 2 Phase silencieuse	Stade 3 Néphropathie incipiens	Stade 4 Néphropathie	Stade 5 Insuffisance rénale
Albuminurie	normale	normale	Microalbuminurie (30-300mg/24h)	Protéinurie (albuminurie > 300mg/24h)	Protéinurie massive à faible, lorsque la fonction rénale est très altérée
Pression artérielle	Normale	Normale	Discrètement augmentée, perte de la baisse nocturne	Souvent élevée	Souvent élevée
Filtration glomérulaire	Elevée de l'ordre +20%)	Elevée à normale	Normale ou discrètement abaissée	Baisse de 10 ml/min/an en l'absence de traitement	Basse à effondrée

Tableau 6 : Stades de sévérité de la néphropathie diabétique selon la classification de Morgensen (61)

Il existe également une classification de la sévérité de l'atteinte rénale en fonction de la valeur du débit de filtration glomérulaire :

Stade	Débit de filtration glomérulaire en ml/min/1,73m ²	Définition
1	< 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Entre 30 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	<15	Insuffisance rénale chronique terminale

*avec marqueur d'atteinte rénale : protéinurie, hématurie, leucocyturie ou anomalies morphologiques ou histologiques ou marqueur de dysfonction tubulaire persistant plus de 3 mois

Tableau 7 : Classification de la maladie rénale chronique en fonction du débit de filtration glomérulaire.

Le dépistage repose sur le dosage de la microalbuminurie.

La réduction de l'hémoglobine glyquée prévient l'apparition de la microalbuminurie et la diminue lorsqu'elle est déjà présente elle peut diminuer la vitesse de dégradation de la fonction rénale au stade de protéinurie (65).

Chez les patients diabétiques de type 1 même normotendus, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) permettent de prévenir la progression de la néphropathie et de préserver la fonction rénale (66) .

L'étude du DCCT a montré que l'hyperglycémie était un facteur de risque de développer une microalbuminurie et qu'une insulinothérapie intensive pouvait prévenir ou retarder le développement de la microalbuminurie (67-68).

Les autres facteurs de risque de développer une microalbuminurie décrits sont (69-75) :

- l'âge avancé
- le sexe masculin
- un tabagisme
- une durée importante du diabète
- une hypertension artérielle
- une prédisposition génétique.

Il a également été mis en évidence qu'un bon contrôle de la pression artérielle et de la glycémie pouvait permettre une régression de la microalbuminurie en l'absence de médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine.

Le diabète de type 1 est donc une pathologie grave du fait des complications micro et macroangiopathiques qu'il entraîne. Notre travail est consacré aux complications microangiopathiques chez les patients diabétiques de type 1 ayant bénéficié d'une greffe d'îlots de Langerhans avec pour but d'évaluer :

1. L'effet d'un bon équilibre glycémique sur l'évolution des complications
2. Les conséquences éventuelles du traitement immunosuppresseur

3. COMPLICATIONS MICROANGIOPATHIQUES CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 1 GREFFE DE PANCREAS

3.3. Cas de la transplantation pancréatique seule

3.3.1. Complications ophtalmologiques

Auteur	Effectif	Durée moyenne suivi	Evolution rétinopathie diabétique (RD)
Ramsay, 1988 (76)	N=22 DT1 N=16 patients transplantés pancréas seul (PTA)	24 mois	Pas de différence significative entre les 2 groupes pour : - évolution de la rétinopathie - acuité visuelle
Giannarelli, 2005 (77)	N= 33 patients PTA N=35 patients DT1 non greffés	33 mois	% patients ayant stabilisé ou amélioré la RD* plus important chez patients greffés : 91% vs 43% (p<0,01)
Boggi, 2011(78)	N=71 PTA	23,7 mois	-pas de rétinopathie avant greffe (7,5% des patients) : pas d'évolution -RDNP (29,5% des patients) : 75% amélioration, 25% stables -RDP ou photocoagulée (63% des patients) : 82% stables, 18% dégradation

Tableau 8: évolution de la rétinopathie chez les patients greffés de pancréas et chez les patients non-greffés.

*La progression de la rétinopathie était définie comme l'évolution d'au moins 1 stade de la rétinopathie comme défini par l'étude EURODIAB (79).

La greffe pancréatique fonctionnelle est associée à une amélioration et/ou une stabilisation de la rétinopathie chez la majorité des receveurs (80).

3.3.2. Complications neurologiques

Du point de vue physiopathologique, peu d'études ont documenté la régénération nerveuse. Un case-report a mis en évidence des signes de régénération du tissu nerveux sur des biopsies du nerf sural chez un patient greffé de pancréas seul. Il a été retrouvé une réduction de la présence de péricytes capillaires endoneuraux anormaux et des anomalies de la myéline caractéristiques de dégénération.

D'autre part, il a été décrit des polyneuropathies induites par le Tacrolimus chez les patients greffés de pancréas, de foie ou de rein (81).

Boggi et al., ont mis en évidence dans une étude portant sur 71 patients greffés d'îlots seuls (durée moyenne de suivi = 4 ans) une amélioration de la neuropathie clinique évaluée le score MNSI ($p < 0,001$) et une amélioration de l'amplitude des potentiels d'action ($p < 0,001$).

3.3.3. Complications néphrologiques

Une étude réalisée chez des patients greffés de pancréas seul (PTA), a montré une réversibilité des lésions glomérulaires avec une amélioration histologique sur la biopsie rénale 10 ans après transplantation pancréatique (à noter qu'à 5 ans post-greffe, l'amélioration n'était pas significative). De plus, chez la plupart des patients,

la structure des tissus était revenue à la normale après 10 ans de suivi. Cependant, l'albuminurie moyenne restait stable au cours de l'étude mais les valeurs diminuaient chez les patients ayant une importante protéinurie au départ (82). Il était également noté une diminution significative ($p < 0,001$) du débit de filtration glomérulaire à 10 ans de suivi post-greffe (83).

Une autre équipe a également observé une diminution similaire du débit de filtration glomérulaire. Néanmoins, la fonction rénale ne déclinait significativement que chez les patients dont le débit de filtration glomérulaire était supérieur à 90 ml/min avant la greffe et pourrait résulter de la correction de l'hyperfiltration secondaire à la normalisation du métabolisme glucidique (78). Dans cette étude, la protéinurie était significativement plus basse 4 ans après la greffe.

D'autre part, il existe une néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine (Tacrolimus, Cyclosporine) qui peuvent avoir des effets hémodynamiques au niveau rénal conduisant à une diminution rapide du débit de filtration glomérulaire. Ces effets peuvent être initialement réversibles après réduction de la dose ou arrêt du médicament mais peuvent devenir irréversibles entraînant une atrophie tubulaire, une fibrose interstitielle, une glomérulosclérose et une atteinte des artérioles (84)(85). Une étude récente a montré chez des patients greffés de pancréas une absence de différence de néphrotoxicité entre le tacrolimus et la cyclosporine (86). Le sirolimus quant à lui serait moins néphrotoxique mais pourrait potentialiser la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine (87). Cependant, une étude réalisée chez des patients greffés d'îlots a montré que le sirolimus pourrait favoriser le développement d'une protéinurie (88).

	Nombre de sujets	Durée moyenne du diabète	Immuno-suppresseurs	Protéinurie	Estimation du débit de filtration rénal
Fioretto, 1998 (83)	n=8 PTA	22 ans	prednisone, cyclosporine azathioprine	microalbuminurie T0 : 103 mg/24h T+10ans : 20mg/24h (p=0,11)	MDRD 108 ml/min/1,73m ² 74 ml/min/1,73m ² (p<0,001)
Genzini, 2006 (89)	n=45 PTA		Tacrolimus Mycophénolate mophétil Prednisone		Mesure de la clairance créatinine/24h T0 : 85 ml/min T post-greffe (moy 16 mois) : 60,5 ml/min (P<0,01)
Boggi, 2011 (78)	n=71 PTA	23,7 ans	Tacrolimus Mycophénolate mophétil	protéinurie T0 : 1,36g/24h T+4 ans : 0,29g/24h (p<0,01)	Cockroft-Gault T0 : 94 ml/min T+4ans :75 ml/min → Diminution d'environ 20% (p<0,01)

Tableau 9: Evolution de la fonction rénale chez les patients greffés de pancréas seul

3.4. Cas de la transplantation rein-pancréas

3.4.1. Complications ophtalmologiques

Auteur	Effectif	Durée moyenne suivi	Evolution rétinopathie diabétique (RD)
Wang, 1994 (90)	N=51 patients greffés rein+pancréas N=21 patients greffés rein seul	12 mois	Pas de différence de progression de la rétinopathie diabétique entre les 2 groupes (p<0,01)
Chow, 1999 (91)	N=46 patients greffés rein+pancréas	10 ans	- 14% d'amélioration de la RD - 76% stabilisation de la RD - 10% aggravation de la RD - 6,1% des patients ont présenté une hémorragie du vitré - Augmentation de la survenue de cataractes de tous types (p<0,01)
Koznarova, 2000 (92)	N=43 patients greffés rein + pancréas simultanés N= 45 patients greffés rénaux seul ou avec greffe pancréas non-fonctionnelle	44,9 mois 60,3 mois	- Effet bénéfique de la greffe de pancréas sur l'évolution de la RD même sur les stades avancés (p<0,001) - Meilleure acuité visuelle, moins d'œdème maculaire et moins de recours à la photocoagulation chez patients SPK (p<0,001)
Giannarelli, 2005 (80)	N= 48 patients greffés de pancréas + rein N=43 patients DT1 non greffés	17 mois	% patients ayant stabilisé ou amélioré la RD plus important chez patients greffés (p<0,05)

Tableau 10 : Evolution de la rétinopathie diabétique chez les patients diabétiques de type 1 greffés de pancréas

Des observations récentes rapportent que la rétinopathie serait stable après transplantation pancréatique (80,91–93). Cependant, les conclusions de ces études sont limitées par l'absence de groupe témoin de sujets traités médicalement.

L'équipe de Giannarelli a étudié l'évolution de la rétinopathie après greffe de rein-pancréas chez 48 patients comparée à un groupe témoin (n=43) de patients diabétiques de type 1 non-greffés. La progression de la rétinopathie était définie comme l'évolution d'au moins 1 stade de rétinopathie comme défini par l'étude EURODIAB (79). Dans le groupe des patients présentant une rétinopathie proliférante ou un antécédent de panphotocoagulation, la stabilisation était définie par l'absence d'apparition de nouveaux néovaisseaux ou la nécessité d'un recours à un nouveau traitement par laser. Chez les patients greffés rein-pancréas, il était noté une amélioration significative de la maculopathie ($p < 0,05$) alors qu'il n'y en avait pas dans le groupe de patients non-greffés (80).

	Greffé		Non-greffé	
	RDNP	RDP/LT	RDNP	RDP/LT
Amélioration	5 (10%)	0 (0%)	2 (5%)	0 (0%)
Stabilisation	3 (6%)	35 (73%)	4 (9%)	16 (37%)*
Détérioration	4 (8%)	1 (2%)	6 (14%)	15 (35%)*

Tableau 11 : Evolution de la rétinopathie chez les patients greffés rein- pancréas et les patients non-greffés.

** $p < 0,05$ versus RDP/LT chez patients greffés*

RDNP : rétinopathie diabétique non-proliférante. RDP/LT : rétinopathie diabétique proliférante ou panphotocoagulée.

L'équipe de Koznarova a comparé l'évolution de la rétinopathie chez des patients greffés rein et pancréas à celle de patients greffés uniquement de rein ou greffés rénaux avec un greffon pancréatique non-fonctionnel. Ils ont montré une amélioration ou une stabilisation plus importante de la rétinopathie ($p < 0,001$) chez les patients ayant un greffon pancréatique fonctionnel. De même, le recours à un traitement par laser avait été moins souvent nécessaire chez les patients greffés rein-pancréas (31% versus 58%) ($p < 0,001$) (92).

	Greffé rein-pancréas	Greffés rein
Amélioration	21,3%	6,1%
Stabilisation	61,7%	48,8%
Détérioration	17%	45,1%

Tableau 12 : Evolution de la rétinopathie chez les patients greffés rein-pancréas et les patients greffés rénaux seuls ou avec greffon pancréatique non-fonctionnel.

3.4.2. Complications neurologiques

La plupart des études mettent en évidence, chez les patients ayant bénéficié d'une greffe rein-pancréas, une amélioration des vitesses de conduction nerveuse (VCN) et des potentiels d'action.

Allen et al. ont mis en évidence 2 profils de récupération distincts. La récupération des vitesses de conduction nerveuses (VCN) étaient biphasiques avec une amélioration précoce et rapide dans les 6 premiers mois suivi d'une stabilisation puis d'une discrète

amélioration sur la fin du suivi. Pour ce qui était des amplitudes des potentiels, l'amélioration des valeurs s'était faite de manière constante et progressive.

Cependant, malgré l'amélioration des paramètres électrophysiologiques, il n'existe souvent pas de différence en termes d'amélioration des symptômes cliniques de neuropathie (94).

Auteur	Nombre de patients	Durée de suivi	Durée moyenne du diabète	Evolution neuropathie
Allen, 1997 (95)	n=44 greffés rein-pancréas	8 ans	25 ans	Amélioration des VCN de 27,1% à 1 an de la greffe (p<0,001)
Navarro, 1997 (96)	n= 115 patients greffés de pancréas (n=43 PTA, n=31 SPK, n=10 greffés rein après pancréas et n=31 IAK) n=92 DT1 insulino-traités	10 ans	21 ans	- Aggravation de la neuropathie chez les sujets contrôles - Amélioration significative (p<0,05) des VCN beaucoup + marquée que l'amélioration clinique. - Amélioration comparable entre les patients greffés pancréas seul vs patients greffés pancréas+rein
Tydén, 1999 (97)	n=14 patients SPK vs n=15 patients DT1 contrôle greffés rénaux	10 ans	25 ans	-VCN meilleures chez patients SPK que dans groupe contrôle à 4 ans (P=0.047) et à 8 ans (P=0.005) de la greffe (mais pas de différence à 2 ans). -Amélioration des VCN dans le groupe SPK alors qu'elles restent stables dans groupe contrôle.
Recasens, 2002 (98)	n=34 patients SPK	4 ans	23 ans	- Amélioration significative des VCN à 1 an de la greffe (p<0,02) se poursuivant au cours du suivi - Amélioration plus modérée de l'amplitude des potentiels d'action et survenant tardivement à la fin du suivi (p=0,04)

Tableau 13 : Evolution de la neuropathie chez les patients greffés de pancréas

PTA=greffe pancréas seul, SPK=greffe rein-pancréas simultanée, IAK=greffe d'îlots après rein

Les facteurs prédictifs d'une amélioration retrouvés sont un indice de masse corporelle plus faible, une moindre durée d'évolution du diabète et une neuropathie moins sévère initialement (95).

Morphologiquement, il a été mis en évidence chez des patients (n=15) 6 mois après une greffe rein/pancréas une amélioration significative de la densité et de la longueur des fibres nerveuses ($p=0,001$ et $p=0,002$) (99). Ce qui montre qu'une régénération des petites fibres nerveuses peut être observée chez les patients ayant bénéficié d'une greffe pancréatique.

3.4.3. Complications néphrologiques

	Nombre de sujets	Durée moyenne du suivi	Immuno-suppresseurs	Evolution des paramètres rénaux
Rerolle, 2002 (100)	N= 26 patients SPK N= 67 patients greffés de rein seul (KA)	4 ans	Azathioprine Ciclosporine ou tacrolimus	- créatininémies similaires entre les groupes SPK and KA 1 an après transplantation (147±41 vs 149±70 µmoles/l), à 2 ans (165±76 vs 141±47 µmoles/l) et à 4 ans (132±19 vs 136±47 µmoles/l) - Le rejet aigu du greffon rénal était + fréquent chez les patients greffés rein-pancréas (54 vs 27%; $P=0.01$) - Incidence des lésions rénales chroniques à la biopsie 4 ans après transplantation + élevée chez les patients greffés rein-pancréas (64 vs 24%, $P=0.002$)
Bunnapradist, 2003 (101)	N= 3642 SPK vs N= 2374 KA	5 ans		- SPK associé à une meilleure survie du greffon rénal ($p<0,001$) - SPK présentent un taux de rejet du greffon rénal + élevé
Fiorina, 2005 (102)	N=166 rein-pancréas (SPK) N=24 îlots seuls (ITA) N=44 rein seul (KA)	6 ans		- Les patients greffés rein-îlots et rein-pancréas avaient une meilleure survie du greffon rénal (SPK: 73%; ITA: 86%; KA: 42%, $P < 0.01$) - majoration significative de la créatinine chez les patients greffés de rein seul non observée dans les autres groupes (1.58 +/- 0.08 to 2.78 +/- 0.44 mg/dl, $P < 0.05$) - augmentation significative de la microalbuminurie chez les patients greffés de rein seul non observée dans les autres groupes (31.4 +/- 9.0 to 82.9 +/- 33.6 mg/l, $P < 0.05$)

Tableau 14 : Evolution du fonctionnement rénal chez les patients greffés de rein et de pancréas

Une étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre la fonction rénale des sujets greffés rein-pancréas et des sujets greffés rein-îlots après en moyenne 41 mois de suivi (103).

4. PATIENTS ET METHODES

4.1. Présentation générale de l'étude

Notre étude est une étude prospective portant sur 21 patients suivis au CHRU de Lille, dans le cadre des essais cliniques NCT00446264 intitulé « Islet Allotransplantation With Steroid Free Immunosuppression » et NCT01123187 intitulé « Islet Cell Transplantation in Patients With Type I Diabetes With Previous Kidney Transplantation » soutenus par le CHRU de Lille et l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale.

4.2. Patients

Les 21 patients ont été inclus dans une étude monocentrique de phase 2 initiée en 2003 après l'approbation de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

Les patients éligibles étaient des hommes ou des femmes âgés de 18 à 65 ans, présentant un diabète de type 1 documenté évoluant depuis plus de 5 ans avec un C-peptide non stimuable par l'arginine (<0,2 ng/ml) et des hypoglycémies non ressenties ou une labilité métabolique documentée.

Les critères d'exclusion étaient un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 28kg/m², une pathologie cardiaque ou une artériopathie instable, une infection active, des besoins insuliniques supérieurs à 1,2 unités/kg, une clairance de la créatinine inférieure à 60ml/min/1,73m² ou une macroprotéinurie (>300mg/24h), la coexistence d'une pathologie maligne, un tabagisme, un désir de grossesse, des troubles psychiatriques et une mauvaise compliance.

Nos 21 patients (9 hommes et 12 femmes) ont tous bénéficié d'une greffe d'îlots de Langerhans entre mars 2003 et novembre 2006. Seuls les patients ayant un suivi d'au moins 5 ans ont été inclus, à partir d'une population de 36 patients greffés dont 32 ayant bénéficié du protocole d'immunosuppression d'Edmonton. L'analyse a été faite sans exclusion de patients, en intention de traiter.

13 patients ont bénéficié d'une greffe d'îlots seuls et 8 patients d'une greffe d'îlots après une greffe rénale.

Ils ont tous été soumis à un suivi régulier comportant notamment des bilans annuels à la date anniversaire de la première injection d'îlots de Langerhans. L'ensemble des patients inclus dans l'étude a bénéficié d'un suivi d'au moins 5 ans.

4.3. Procédure de la greffe d'îlots

La greffe a consisté en 2 à 3 infusions d'îlots réalisées séquentiellement dans un délai maximum de 3 mois avec pour but d'obtenir un contrôle métabolique suffisant en l'absence d'insuline exogène.

Les îlots ont été isolés à partir de pancréas donateurs cadavériques ABO-compatibles avec un cross-match négatif.

L'accès à la veine porte s'est fait sous anesthésie générale par cathétérisation percutanée d'une branche portale périphérique sous contrôle échographique ou par cathétérisation chirurgicale d'une petite veine mésentérique. Dans tous les cas, le produit final a été hépariné (35 unités/kg) et infusé doucement via la gravité sous monitoring de la pression portale.

L'immunosuppression consistait en l'administration de tacrolimus (Prograf) avec des taux-cibles compris entre 3 et 6 ng/ml et de sirolimus (Rapamune) avec des taux-cibles compris entre 12 et 15 ng/ml pour les 3 premiers mois puis entre 7 et 10 ng/ml ensuite. Cinq doses d'induction de dacluzimab (Zenapax) (1mg/kg) ont été administrées de manière bi-hebdomadaire avec une première dose 1h avant la première infusion.

4.4. Données recueillies et méthode de recueil

4.4.1. Données générales

Pour l'ensemble des patients nous avons recueilli les données du bilan pré-greffe (T0) puis des bilans annuels post-greffe jusqu'au bilan anniversaire des 5 ans post-greffe (T+5 ans) concernant :

- Les paramètres cliniques du patient âge, durée d'évolution du diabète, temps écoulé entre greffe de rein et greffe de d'îlots, temps écoulé entre 1ere et dernière infusion d'îlots, poids, indice de masse corporelle.
- Les paramètres glycémiques (hémoglobine glyquée, glycémie et C-peptide à jeun et post-prandiaux), ainsi que les données du holter glycémique (Medtronic MiniMed) (moyenne glycémique et écart type).
- Le β score, un index validé allant de 0 à 8, évaluant la fonctionnalité de la greffe (0=pas de fonction de la greffe, 8=fonction de la greffe excellente) (104).
- La présence d'une auto-immunité ou non (taux d'anticorps anti-GAD, anti-ICA, anti-IA2).
- Le traitement anti-diabétique des patients (antidiabétiques oraux, doses d'insuline, insulino-indépendance).
- Le traitement anti-hypertenseur (en premier lieu IEC qui peut influencer sur la microalbuminurie).
- Le traitement hypolipémiant (en premier lieu, statine, principalement atorvastatine).
- Les concentrations sanguines des immunosuppresseurs (Tacrolimus et Sirolimus).

4.4.2. Méthode d'étude de la rétinopathie

Afin d'évaluer l'impact de la greffe d'îlots pancréatiques sur la rétinopathie, nous avons recueilli les données suivantes à chacun des 6 temps cités précédemment :

- L'acuité visuelle
- Le stade de la rétinopathie diabétique côté selon la classification proposée par l'American Academy of Ophthalmology (42) (cf. page 29-30)
- La présence ou non d'un œdème maculaire
- La présence ou non d'une cataracte ou de la réalisation d'une chirurgie de la cataracte.
- La survenue d'une hémorragie vitréenne
- Le recours à une ou plusieurs séances de photocoagulation rétinienne

Ces données ont été colligées à partir des examens ophtalmologiques annuels consignés dans les dossiers des patients.

Chaque œil a été analysé de manière indépendante. Nous avons donc obtenu des données pour n=42 yeux. 5 yeux ont été exclus pour cause de cécité.

Nous avons considéré une baisse d'acuité visuelle comme significative si elle était de plus de 1/10^e. Une aggravation de la rétinopathie a été notée s'il était rapporté une dégradation d'au moins 1 stade de rétinopathie selon la classification de l'American Academy of Ophthalmology.

4.4.3. Méthode d'analyse de la neuropathie

Afin d'évaluer l'impact de la greffe d'îlots pancréatiques sur la neuropathie périphérique, nous avons recueilli les données suivantes à chacun des 6 temps précédemment cités (et pour les patients greffés d'îlot après rein au moisn 6 mois après la greffe de rein) :

- Présence d'une neuropathie clinique (abolition des réflexes et/ou hypoesthésie)

- Les paramètres électromyographiques aux membres inférieurs : les vitesses de conduction nerveuse sensibles mesurées au niveau du nerf saphène externe et motrices mesurées au niveau du nerf sciatique poplité externe au niveau pédieux, et les amplitudes des potentiels sensitifs et moteurs.

- Une amélioration ou aggravation des différents paramètres électromyographiques (vitesses de conduction nerveuses ou amplitude des potentiels) a été considérée comme significative lorsqu'il existait une variation de plus de 15%, ce qui correspond à une moyenne de la variabilité afin d'exclure une variation opérateur-dépendante.

Concernant les données électromyographiques, nous avons réalisé pour chaque paramètre (VCS, VCM et amplitude des potentiels moteurs et sensitifs) la moyenne des valeurs obtenue à droite et à gauche. Pour les patients dont la détection était nulle, nous avons considérée que la valeur du paramètre était égale à 0.

4.4.4. Méthode d'analyse de la néphropathie

Afin d'évaluer l'impact de la greffe d'îlots pancréatiques sur la néphropathie, nous avons recueilli les données suivantes à chacun des 6 temps précédemment cités:

- La créatinine exprimée en mg/l.
- L'urée exprimée en g/l.
- La clairance de la créatinine mesurée selon la formule MDRD.
- La microalbuminurie exprimée en mg/l.
- La présence ou non d'un traitement néphroprotecteur de type inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine II dans le traitement du patient.

4.5. Méthode statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec l'aide du Pr Duhamel et de Mme Ramdane (CERIM, faculté de médecine Lille 2) qui ont utilisé le logiciel SPSS.

Pour les paramètres numériques, il a été calculé les moyennes, les écart-types et la médiane.

La comparaison des variables qualitatives avec une variable binaire a été réalisée selon un test du Chi-2 ou du Fisher-Exact.

La comparaison de 2 variables qualitatives a été réalisée à l'aide d'un test du Chi-2 ou de Mac Nemar.

La comparaison de 2 variables quantitatives a été réalisée grâce à un test de Wilcoxon lorsque les comparaisons sont réalisées sur l'ensemble du groupe à des temps différents et grâce à un à un test de Mann Whitney lorsque les comparaisons ont été réalisées sur 2 groupes différents au même temps t.

La recherche d'un lien entre 2 variables numériques continues a été recherchée à l'aide d'un test de corrélation de Spearman.

Pour l'évaluation de l'évolution dans le temps de variables quantitatives nous avons utilisé des tests de type ANOVA en mesures répétées.

Nous avons considéré que les résultats étaient significatifs lorsque $p < 0,05$.

5. RESULTATS

5.1. Caractéristiques de la population

La population de notre étude comporte 21 patients (9 hommes et 12 femmes). Au début de l'étude (bilan pré-greffe), l'âge moyen est de $44\pm 7,4$ ans, la durée d'évolution moyenne du diabète est de $28\pm 8,8$ ans et l'indice de masse corporelle moyen des patients est de $23,6\pm 2,09$ kg/m².

13 patients ont bénéficié d'une greffe d'îlots seuls et 9 patients ont bénéficié d'une greffe d'îlots après greffe de rein. Chez ces derniers patients, le délai moyen entre la première greffe de d'îlots et la greffe de rein était de 25 ± 10 mois.

Variables	Moyenne	Déviati on standard	Valeur minimum	Valeur maximale	médiane
Age (an)	44.10	7.40	31.00	56.00	44.00
BMI (kg/m ²)	23.61	2.09	20.50	27.79	23.46
Durée d'évolution du diabète (an)	28.10	8.80	7.00	47.00	29.00

Tableau 15 : Caractéristiques générales de la population

5.2. Caractéristiques métaboliques initiales

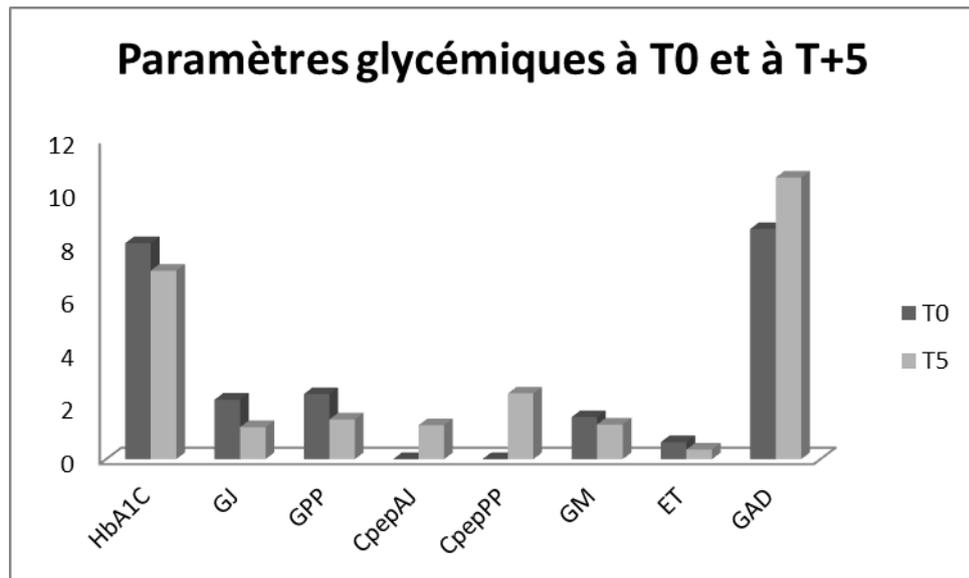
Variables	Moyenne	SD	valeur minimum	valeur maximale	Médiane
HbA1C (%)	8.10	0.98	6.60	9.60	8.30
Glycémie à jeun (g/l)	2.23	1.12	0.38	4.60	2.37
Glycémie post-prandiale (g/l)	2.44	1.67	0.56	6.32	1.96
Glycémie moyenne sur le holter (g/l)	1.58	0.42	0.97	2.43	1.47
Ecart-type des glycémies sur le holter	0.64	0.23	0.31	1.15	0.58
Taux des Anticorps anti-GAD (UI/L)	8.63	15.97	0.00	58.20	0.48
Cholestérolémie (g/l)	1.88	0.42	1.08	2.58	1.83
Triglycéridémie (g/l)	0.87	0.45	0.35	2.28	0.82
TA systolique (mm Hg)	124.4	14.33	102.0	160.0	120.5
TA diastolique (mm Hg)	74.31	8.00	64.00	98.00	72.50

Tableau 16 : Données métaboliques au moment du bilan prégreffe (T0)

5.3. Caractéristiques métaboliques à 5 ans après la greffe

Variables	Moyenne	SD	valeur minimum	valeur maximale	Médiane
HbA1C (%)	7.07	1.08	5.50	9.60	6.90
Glycémie à jeun (g/l)	1.20	0.38	0.54	2.13	1.08
Glycémie post-prandiale (g/l)	1.49	0.71	0.30	2.84	1.24
C-peptide à jeun (ng/ml)	1.28	1.06	0.00	3.50	0.95
C-peptide post-prandial (ng/ml)	2.47	1.80	0.00	5.80	2.70
Glycémie moyenne holter (g/l)	1.31	0.27	0.91	1.70	1.26
écart-type des glycémies holter	0.36	0.23	0.04	0.72	0.33
β Score	4.10	2.79	0.00	8.00	4.00
taux des Anticorps anti-GAD (UI/L)	10.56	22.31	0.10	94.00	1.40
Cholestérolémie (g/l)	1.75	0.34	1.20	2.51	1.74
Triglycéridémie (g/l)	0.81	0.34	0.48	1.75	0.68
TA systolique (mm Hg)	129.6	13.28	104.0	153.0	128.5
TA diastolique (mm Hg)	72.44	8.74	56.00	89.00	71.50

Tableau 17 : Données métaboliques à 5 ans après greffe d'ilots (T+5)

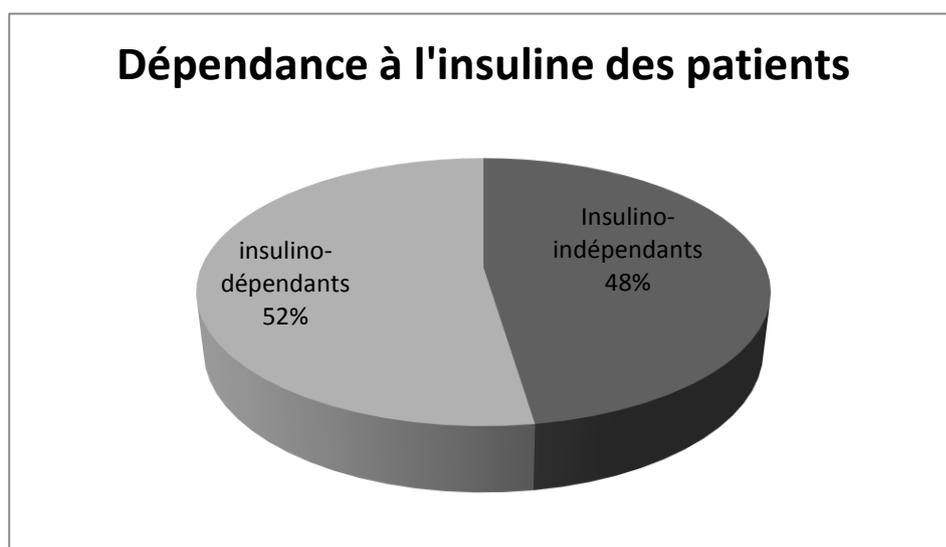


Graphique 1 : Moyennes des différents paramètres glycémiques à T0 (bilan pré-greffe) et à T5 (bilan à 5 ans après la greffe).

HbA1C=hémoglobine glyquée, *GJ*=glycémie à jeun, *GPP*=glycémie post-prandiale, *CpepAJ*=C-peptide à jeun, *CpepPP*=C-peptide post-prandial, *GM*=glycémie moyenne sur le holter glycémique, *ET*=écart type des glycémies sur le holter, *GAD*=taux d'anticorps anti-GAD.

5.4. Evolution des paramètres en fonction de l'insulino-indépendance

Cinq ans après la greffe, 10 patients sur les 21 (48%) étaient insulino-indépendants (absence de nécessité d'un traitement insulinique).



Graphique 2 : Pourcentage d'insulino-indépendance et insulino-dépendance des patients à 5 ans après la greffe.

8 patients sur les 10 patients insulino-indépendants (80%) avaient une hémoglobine glyquée $\leq 6,5\%$ à 5 ans.

3 patients sur les 21 (14%) avaient perdu leur greffon à 5 ans (taux de C-peptide nuls).

Cinq ans après la greffe, il existe une différence significative entre les patients insulino-indépendants et les patients insulino-dépendants pour les valeurs de :

- Hémoglobine glyquée ($p=0,0009$)
- Glycémie moyenne sur le holter glycémique ($p=0,04$)
- Ecart-type des glycémies sur le holter glycémique ($p<0,0001$)

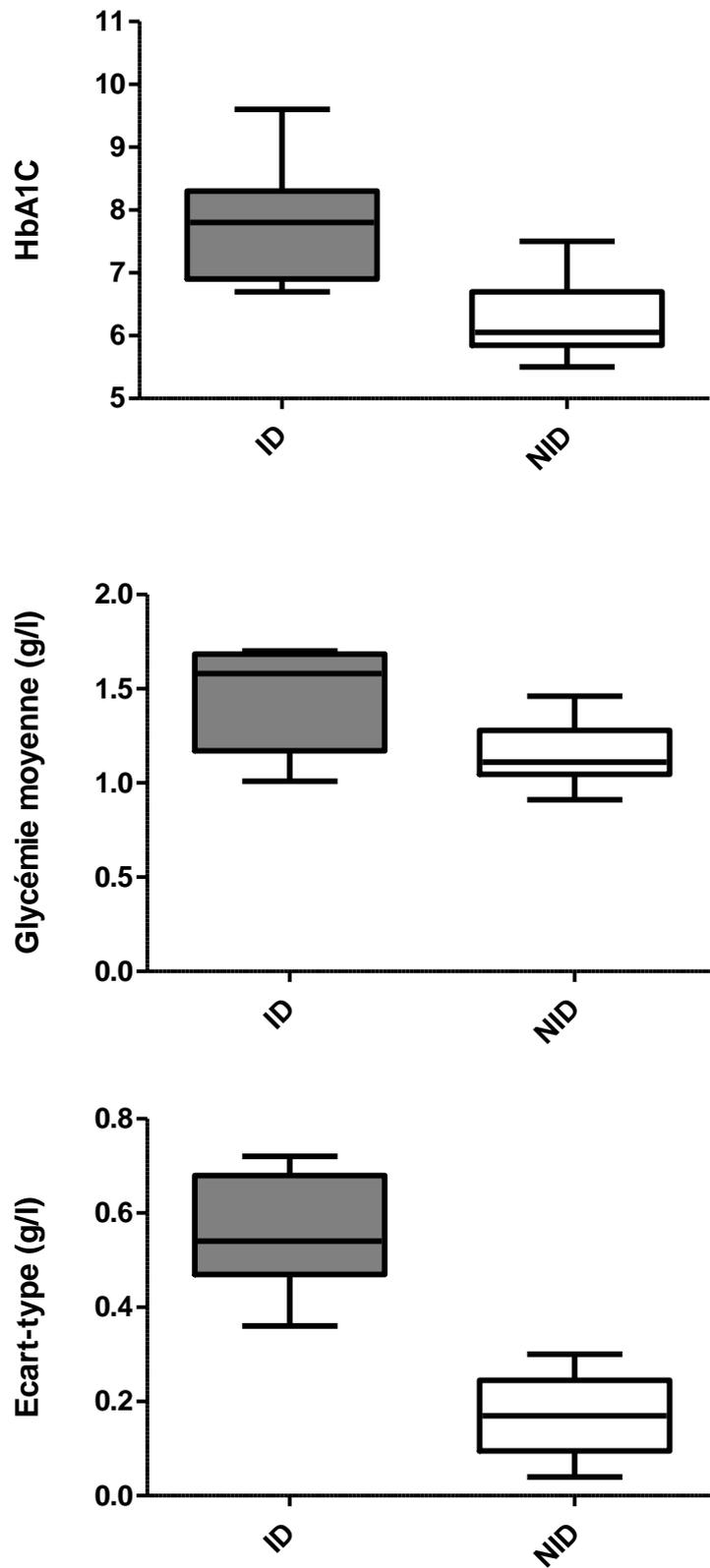
En revanche, il n'existe pas de différence entre les 2 groupes en ce qui concerne les concentrations d'anticorps anti-GAD ($p=0,41$), de cholestérolémie ($p=0,62$), de triglycéridémie ($p=0,21$) et des tensions artérielles moyennes systoliques ($p=0,87$) et diastoliques ($p=0,70$) sur le holter tensionnel.

	Insulino-indépendants					Insulino-dépendants					p
	Moy	SD	Med	Min	Max	Moy	SD	Med	Min	Maxi	
HbA1C	6,28	0,65	6,05	5,50	7,50	7,79	0,86	7,80	6,70	9,60	0,0009*
GJ	1,10	0,20	1,05	0,87	1,59	1,29	0,49	1,28	0,54	2,13	0,27
GPP	1,28	0,51	1,16	0,81	2,30	1,77	0,87	1,62	0,30	2,84	0,11
C-peptide AJ	2,12	0,79	2,00	0,60	3,50	0,43	0,40	0,55	0,00	1,00	0,0005*
C-peptidePP	3,61	1,53	3,50	0,40	5,80	1,32	1,26	1,40	0,00	3,10	0,002*
Gly moyenne	1,16	0,17	1,11	0,91	1,46	1,45	0,27	1,58	1,01	1,70	0,04*
Ecart type	0,17	0,09	0,17	0,04	0,30	0,56	0,12	0,54	0,36	0,72	<0,0001*
βscore	6,30	1,77	7,00	3,00	8,00	1,90	1,60	2,00	0,00	4,00	0,0005*
GAD	5,02	7,65	0,35	0,10	20,00	15,60	29,73	3,20	0,10	94,00	0,41
Cholestérol	1,71	0,39	1,74	1,20	2,51	1,79	0,30	1,74	1,45	2,29	0,62
Triglycérides	0,86	0,30	0,76	0,55	1,45	0,76	0,39	0,66	0,48	1,75	0,21
TAS	128,80	8,11	128,00	119,00	140,00	130,10	16,02	128,50	104,0	153,00	0,87
TAD	72,50	9,29	73,50	56,00	82,00	72,40	8,91	70,50	58,00	89,00	0,70

Tableau 18: Paramètres métaboliques des patients en fonction de leur dépendance ou non à l'insuline à 5 ans de la greffe.

GJ=glycémie à jeun, GPP=glycémie post-prandiale, Gly moyenne= glycémie moyenne sur le holter, Ecart-type= écart-type des glycémies sur le holter, TAS=tension artérielle systolique moyenne au holter, TAD=tension artérielle diastolique moyenne.

Moy=moyennes et Med=Médianes.



Graphique 3 : Paramètres glycémiques en fonction de la dépendance ou non à l'insuline 5 ans après la greffe d'îlots.

ID=patients insulino-dépendants, NID= patients non insulino-dépendants

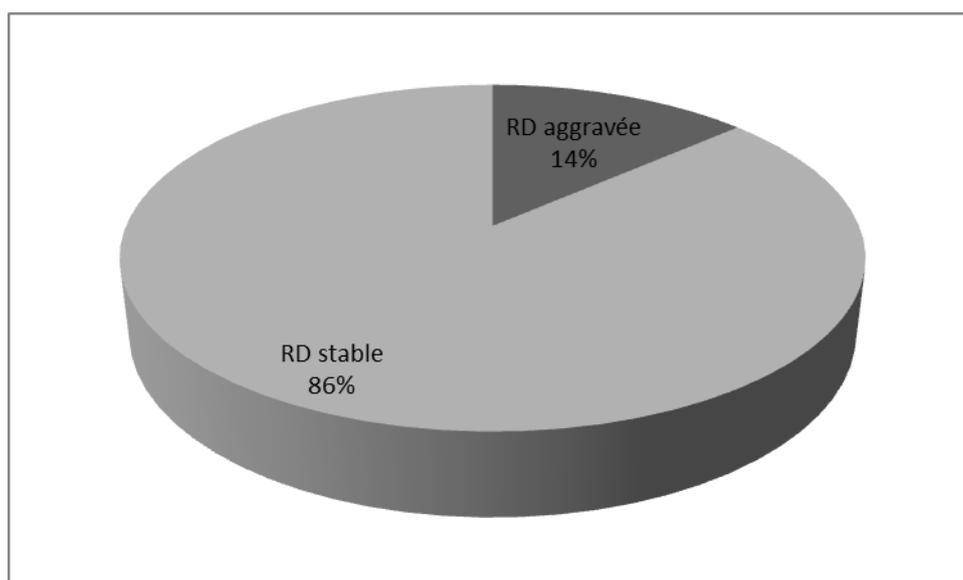
5.5. Complications ophtalmologiques

Pour l'étude des complications ophtalmologiques nous avons pris en compte individuellement chaque œil de l'ensemble des patients : soit un total de 42 yeux. Nous avons exclus les yeux présentant une cécité (n=5) ce qui donne donc une étude sur 37 yeux.

5.5.1. Evolution de la rétinopathie diabétique au cours du temps

Dans notre série de 21 patients (37 yeux), il a été observé:

- Au bilan prégreffe, 26 yeux présentaient une rétinopathie (70,3%) et 19 yeux avaient déjà été pan-photocoagulés (51%).
- 5 ans après la greffe, il existe une aggravation de la rétinopathie pour 5 yeux (14%) et la rétinopathie est stable pour 32 yeux (86%).

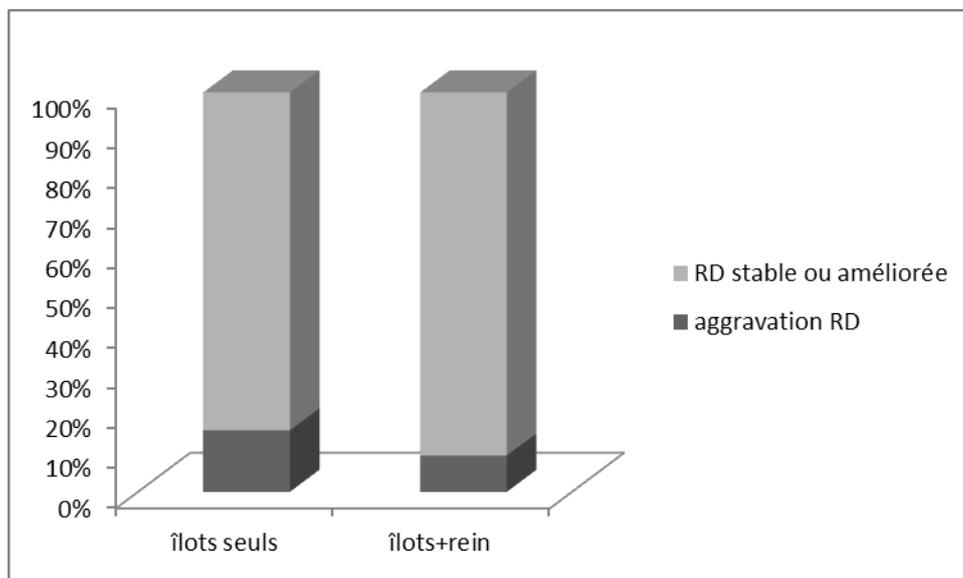


Graphique 4 : Evolution de la rétinopathie diabétique 5 ans après la greffe d'îlots.

Chez nos patients ayant aggravé leur rétinopathie, l'aggravation était minime (progression au maximum d'un seul stade de rétinopathie) et nous n'avons pas observé de progression d'une rétinopathie non proliférante vers une rétinopathie proliférante. 4 patients ont nécessité le cours à une photocoagulation complémentaire au cours des 5 ans de suivi.

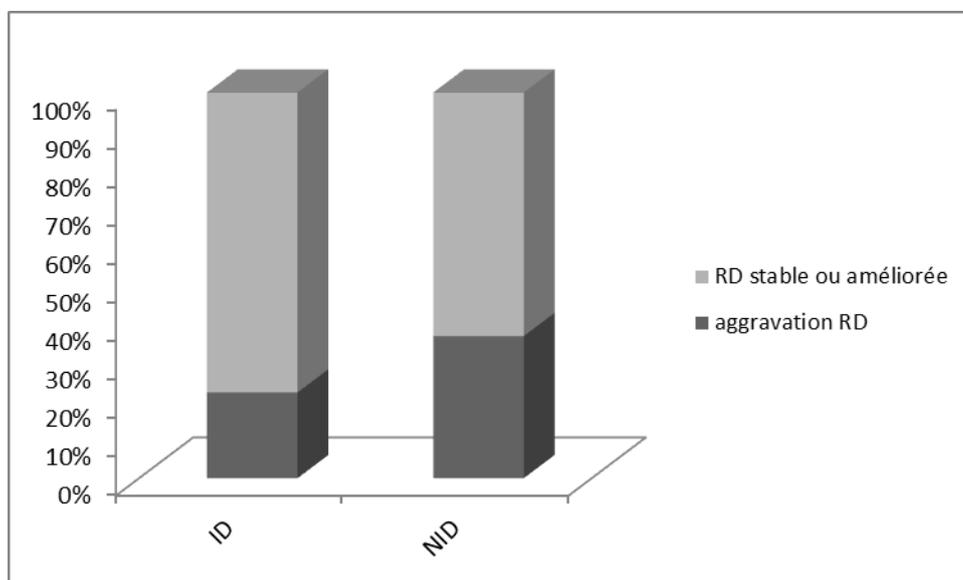
Nous avons observé 2 épisodes d'hémorragie vitréenne chez 2 patients différents survenus au cours de la première année après la greffe.

Il n'y a pas de différence significative entre les patients greffés d'îlots seuls et les patients greffés d'îlots après rein pour ce qui est de la fréquence de l'aggravation de la rétinopathie ($p=1$).



Graphique 5 : Evolution de la rétinopathie diabétique (RD) 5 ans après la greffe en fonction du type de greffe.

Il n'y a pas de différence significative entre les patients insulino-dépendants et non-insulino-dépendants en terme de fréquence de l'aggravation de la rétinopathie ($p=0,47$).



Graphique 6 : Evolution de la rétinopathie (RD) en fonction de la dépendance ou non à l'insuline 5 ans après la greffe.

ID=patients insulino-dépendants, NID=patients non insulino-dépendants à 5 ans après la greffe.

Cependant, les effectifs dans le groupe aggravation de la rétinopathie diabétique étant très faibles, les résultats sont à interpréter avec précaution.

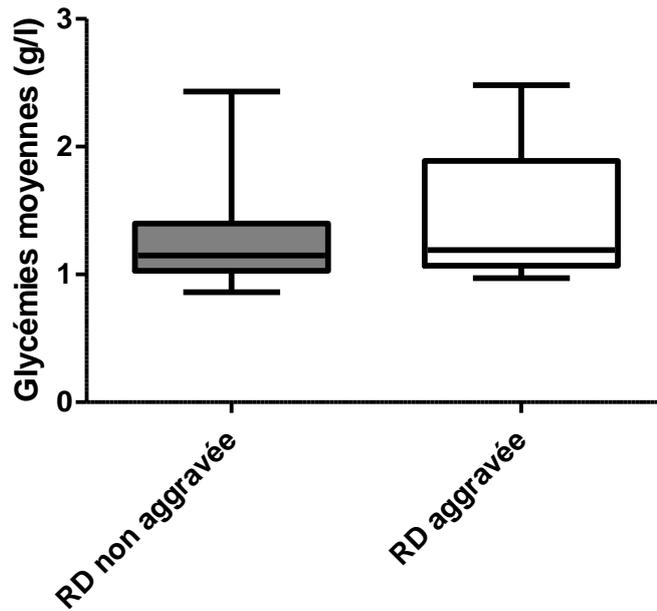
5.5.2. Paramètres influençant l'évolution de la rétinopathie diabétique

La durée d'évolution moyenne du diabète semble plus importante chez les patients présentant une aggravation de la rétinopathie, en moyenne 33,8 ans chez les patients présentant une aggravation contre 27,41 ans chez les patients ayant une rétinopathie stable ou améliorée. Cependant, cette différence n'est pas significative ($p=0,117$).

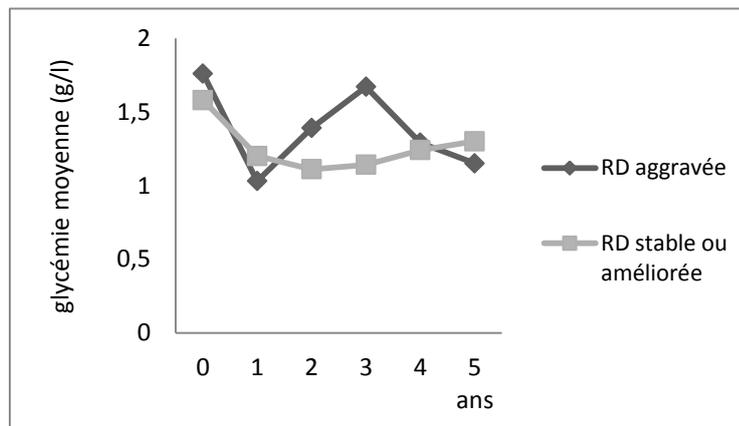
L'évolution au cours du temps de l'hémoglobine glyquée ($p=0,302$), la glycémie à jeun ($p=0,58$), le C-peptide à jeun ($p=0,95$), le C-peptide post-prandial ($p=0,49$), le β -score ($p=0,67$), le taux d'anticorps anti-GAD ($p=0,34$), les taux de cholestérol ($p=0,87$) et de triglycérides ($p=0,99$), les pressions artérielles moyennes systoliques ($p=0,13$) et diastoliques ($p=0,30$) ne diffèrent pas significativement entre le groupe rétinopathie aggravée 5 ans après la greffe et le groupe dont la rétinopathie est restée stable ou s'est améliorée. De même, l'évolution de l'acuité visuelle ne diffère pas significativement entre les 2 groupes ($p=0,43$).

En revanche, il existe une différence significative d'évolution au cours du temps des glycémies post-prandiales ($p=0,0004$), de la glycémie moyenne sur le holter glycémique ($p=0,0053$), de l'écart-type des glycémies sur le holter ($p=0,002$) et des doses d'immunosuppresseurs (sirolimus $p<0,0001$; tacrolimus $p<0,0001$) chez les patients présentant une aggravation de la rétinopathie diabétique par rapport à ceux dont la rétinopathie s'est stabilisée ou s'est améliorée au cours de l'étude.

Cependant, il n'y a pas de différence significative entre les moyennes des valeurs de glycémie post-prandiale ($p=0,08$), de glycémie moyenne sur le holter ($p=0,07$), de l'écart-type des glycémies sur le holter ($p=0,08$) et des doses de sirolimus ($p=0,06$) et de tacrolimus ($p=0,43$) entre ces 2 groupes.

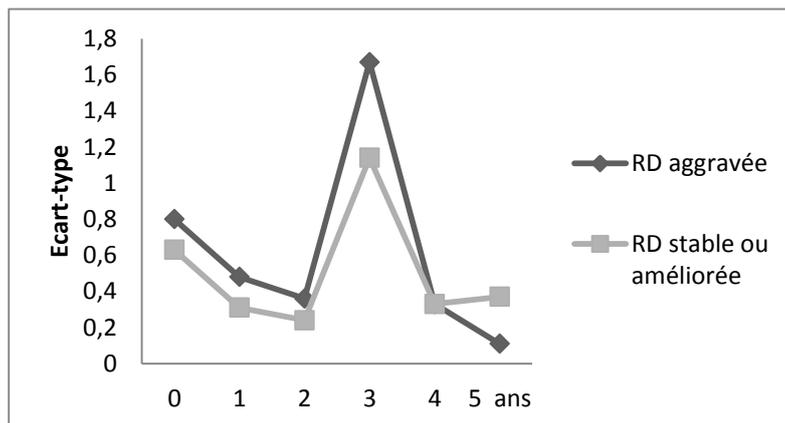


Graphique 7 a. Comparaison des valeurs de la glycémie moyenne sur le holter glycémique

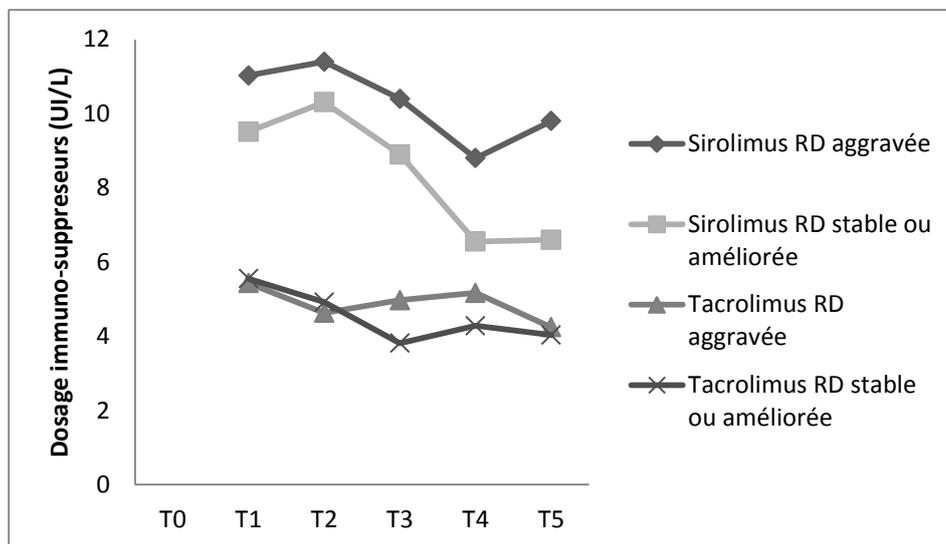


Graphique 7b. Comparaison de leur évolution dans le temps en fonction du temps

Entre les patients ayant aggravé leur rétinopathie et ceux pour lesquels elle est stable ou améliorée.



Graphique 8 : Evolution au cours du temps de l'écart-type des glycémies sur le holter glycémique.

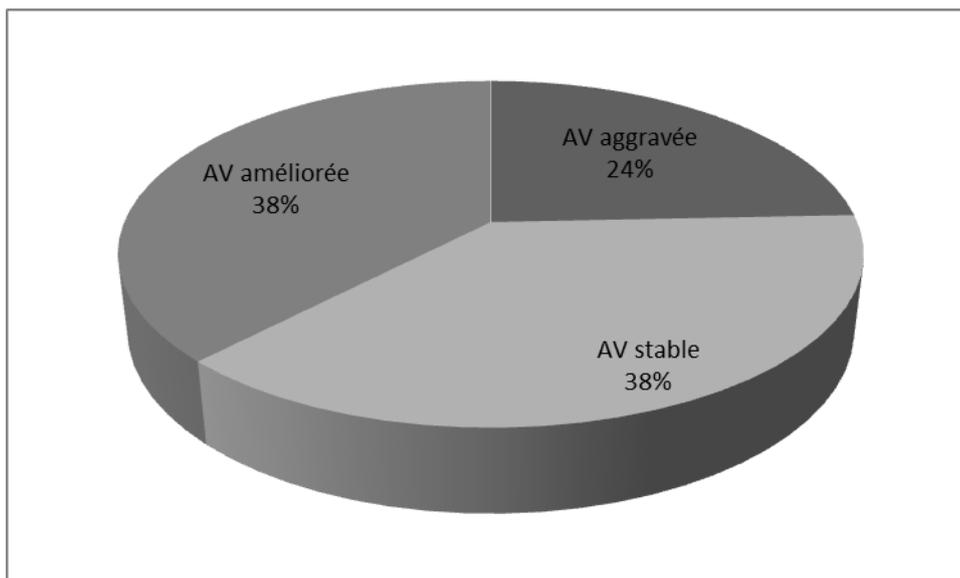


Graphique 9 : Evolution au cours du temps des taux d'immuno-suppresseurs

5.5.3. Evolution de l'acuité visuelle au cours du temps

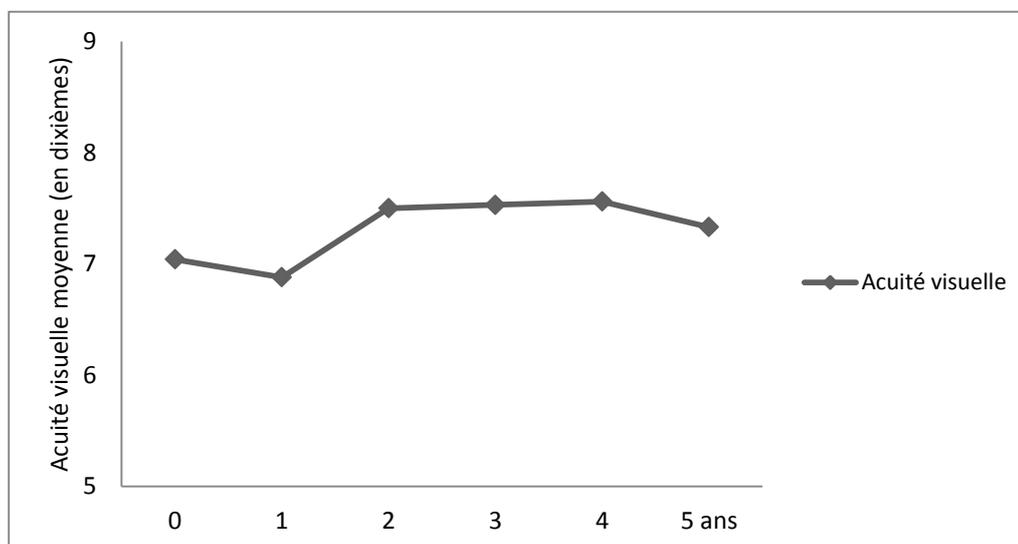
Dans notre série de 21 patients (37 yeux), il a été observé:

- une aggravation de l'acuité visuelle pour 9 yeux (24%)
- une acuité visuelle stable pour 14 yeux (38%)
- une amélioration de l'acuité visuelle pour 14 yeux (38%)



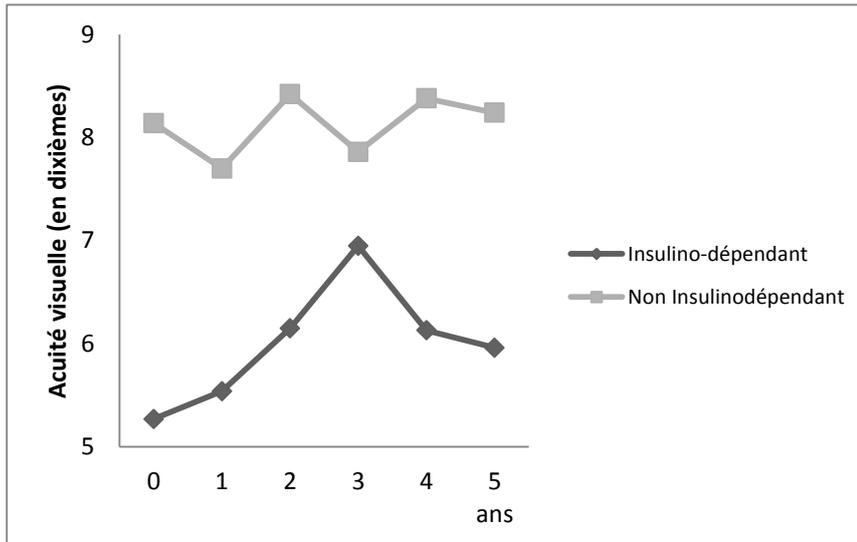
Graphique 10: évolution de l'acuité visuelle par rapport au bilan pré-greffe 5 ans après la greffe d'îlots.

Statistiquement, il n'existe pas d'évolution significative ($p=0,207$) de l'acuité visuelle au cours du temps.



Graphique 11 : évolution de l'acuité visuelle au cours du temps

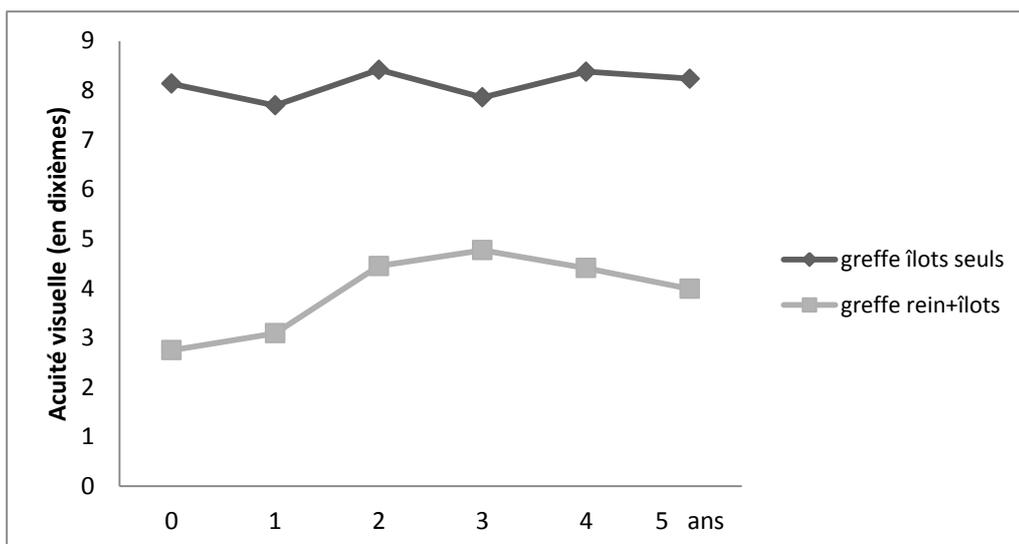
Il n'existe pas de différence significative d'acuité visuelle entre les patients insulino-dépendants et les patients insulino-indépendants ($p=0,58$) 5 ans après la greffe. Cependant l'acuité visuelle semble meilleure chez les patients insulino-indépendants.



Graphique 12 : Evolution de l'acuité visuelle en fonction de l'insulino-dépendance.

Il existe une différence significative d'évolution dans le temps de l'acuité visuelle entre les patients greffé d'îlots seuls en comparaison aux patients greffés îlots après rein ($p < 0,0001$).

L'acuité visuelle est meilleure chez les patients greffés d'îlots seuls ($p < 0,0001$) que ce soit avant (T0) ou à 5 ans après la greffe (T5).

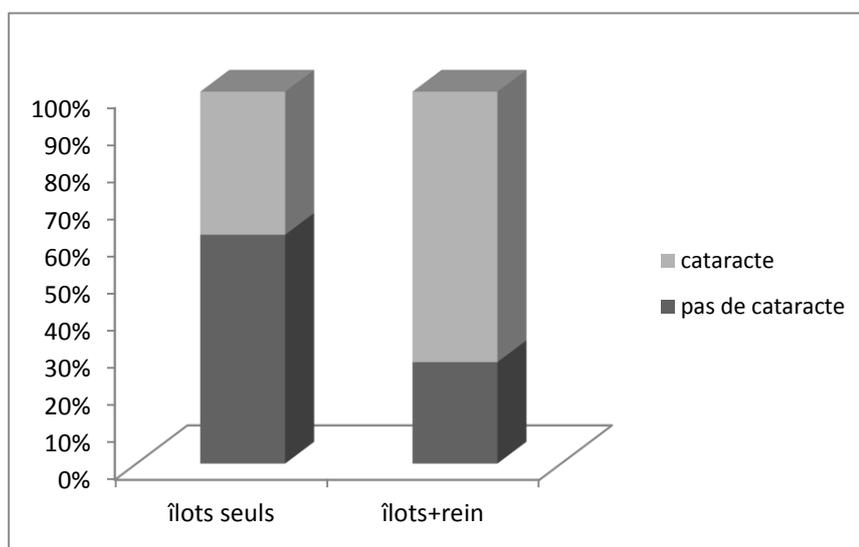


Graphique 13 : Evolution de l'acuité visuelle au cours du temps en fonction du type de greffe.

5.5.4. Evolution de la cataracte au cours du temps

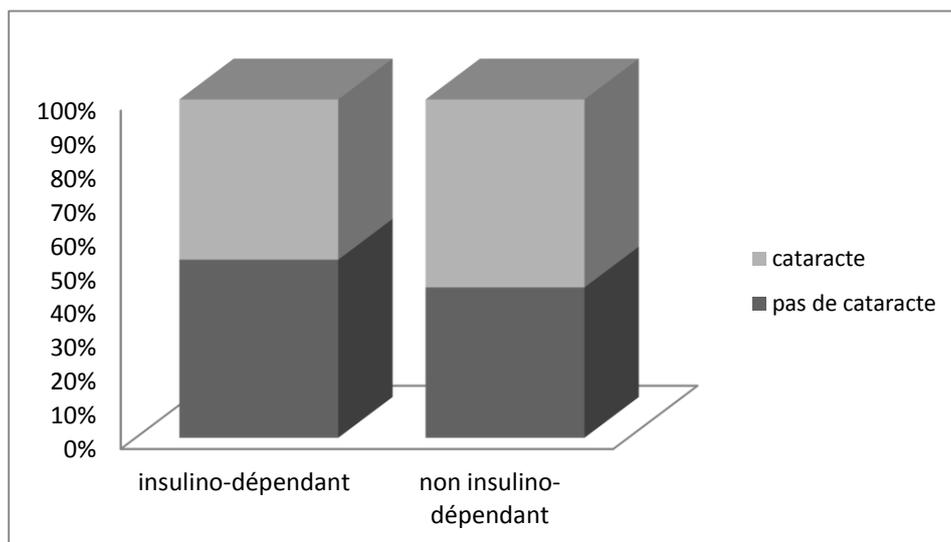
Au cours des 5 années de suivi, 10 yeux sur les 37 observés ont développé une cataracte.

Les patients ayant une greffe d'îlots seuls semblent présenter moins fréquemment de cataracte par rapport aux patients ayant bénéficié d'une greffe d'îlots après rein. Ce résultat est à la limite de la significativité ($p=0,056$). Les patients greffés d'îlots et de rein semblent présenter plus fréquemment une cataracte.



Graphique 14 : Pourcentage de patients présentant une cataracte en fonction du type de greffe.

Il n'existe pas de différence significative de fréquence de survenue d'une cataracte entre les patients insulino-dépendants et les patients non insulino-dépendants ($p=0,74$).



Graphique 15 : Pourcentage de patients présentant une cataracte en fonction de la dépendance ou non à l'insuline.

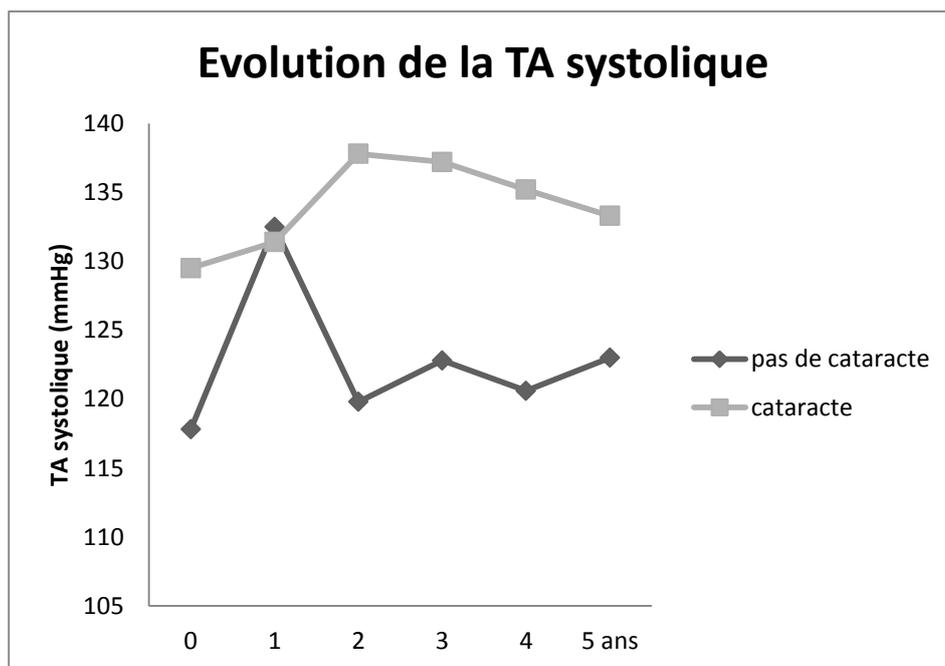
La durée d'évolution du diabète n'est pas significativement différente entre les patients qui ont une cataracte et ceux qui n'en n'ont pas (26 ans chez les patients n'ayant pas de cataracte versus 30 années d'évolution chez les patients ayant développé une cataracte opérée ou non, $p=0,61$).

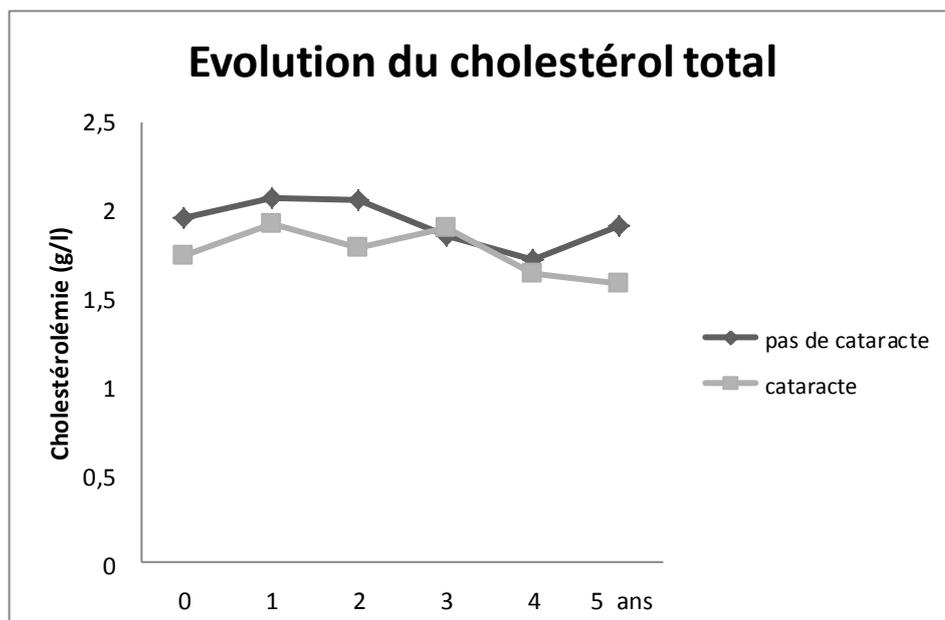
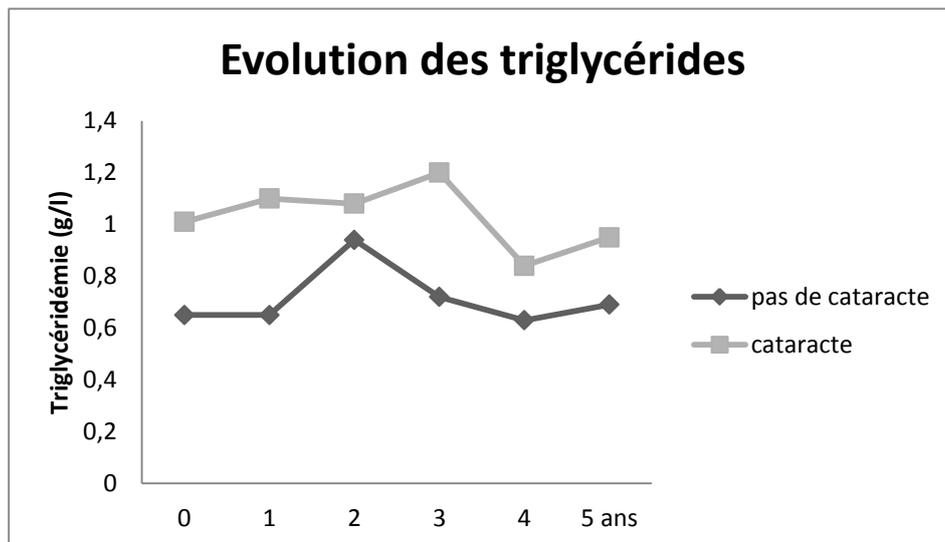
5.5.5. Paramètres favorisant le développement d'une cataracte

L'évolution au cours du temps de la glycémie à jeun ($p=0,908$), la glycémie post-prandiale ($p=0,76$), les taux de C-peptide à jeun ($p=0,23$) et post-prandiaux ($p=0,09$), la glycémie moyenne sur le holter ($p=0,72$) et son écart-type ($p=0,226$), le β -score ($p=0,385$), le taux d'anticorps anti-GAD ($p=0,561$), les taux de Sirolimus ($p=0,765$) et de Tacrolimus ($p=0,366$) et la pression artérielle diastolique moyenne au holter tensionnel ($p=0,979$) n'est pas différente entre les patients présentant une cataracte et

ceux n'en présentant pas. Les taux d'hémoglobine glyquée évoluent également de la même façon au cours du temps dans chacun des 2 groupes.

En revanche, il existe une évolution significativement différente dans le temps entre les valeurs de cholestérolémie ($p=0,03$), de triglycéridémie ($p=0,002$) et de pression artérielle systolique moyenne ($p=0,005$). En effet, les valeurs de triglycérides et de pressions artérielles systoliques moyennes sont plus élevées chez les patients présentant une cataracte que chez ceux n'en présentant pas. En revanche, les valeurs de cholestérol sont quant à elles en moyenne plus basses chez les patients présentant une cataracte.





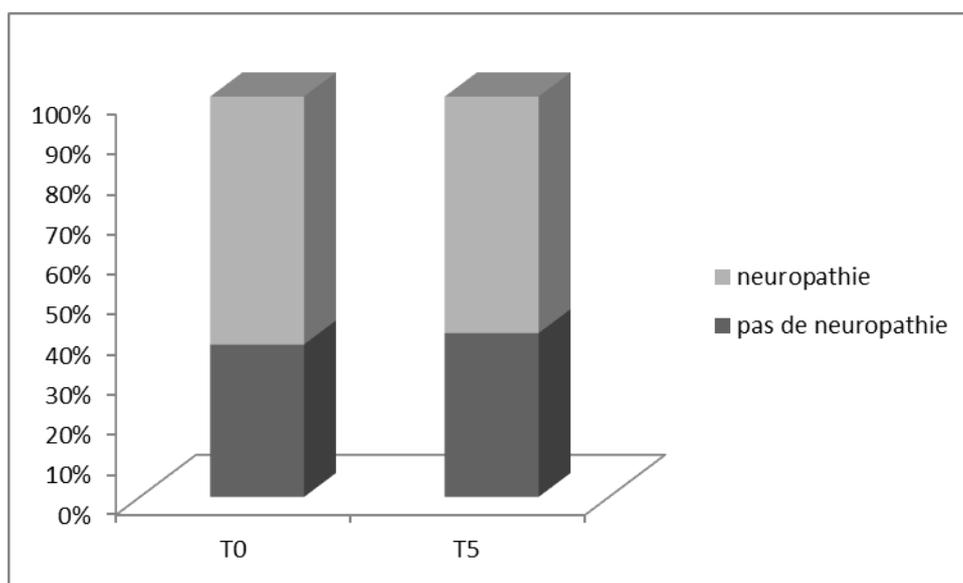
Graphiques 16, 17, 18 : Comparaison évolution au cours du temps respectivement de la pression artérielle systolique, des triglycérides et du cholestérol entre les patients ayant une cataracte et ceux n'en ayant pas

Il existe une diminution d'acuité visuelle au cours du temps chez les patients présentant une cataracte ($p=0,04$) qui n'est pas présente chez les patients n'en présentant pas ($p=0,193$).

5.6. Complications neuropathiques

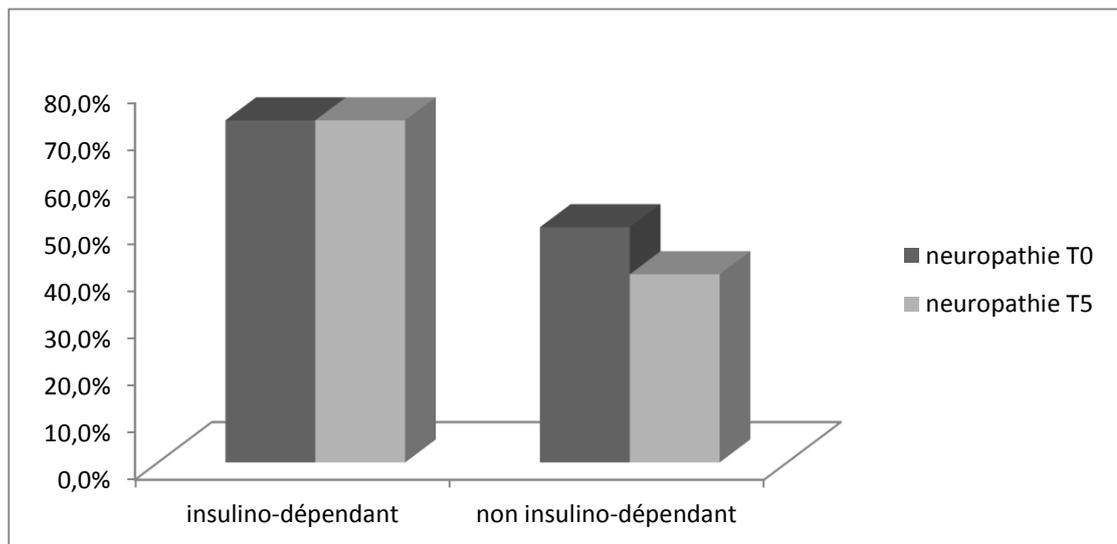
5.6.1. Evolution de la neuropathie clinique

Il n'y a pas de différence significative entre la présence d'une neuropathie avant greffe et 5 ans après greffe ($p=0,317$).



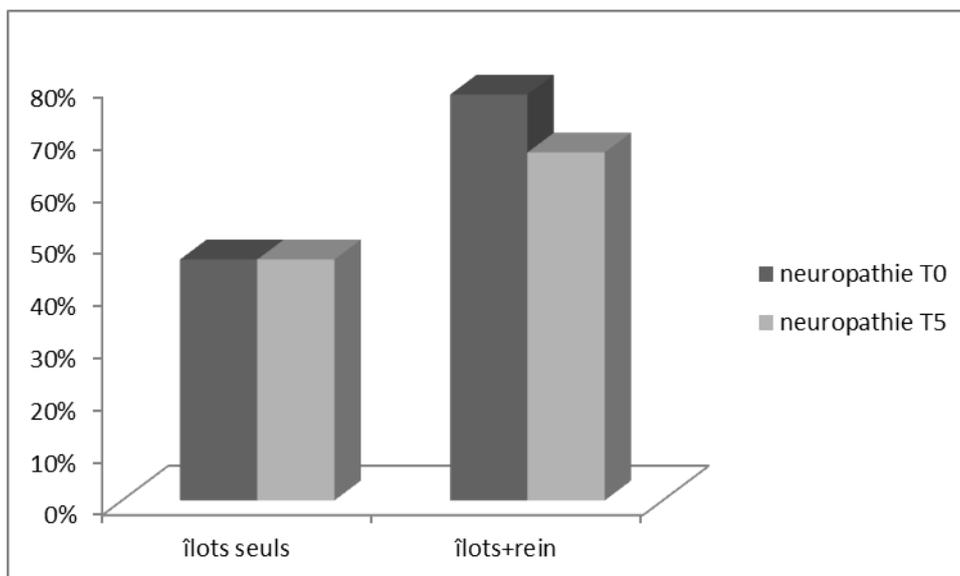
Graphique 19 : Pourcentage de patients présentant une neuropathie clinique à avant la greffe (T0) et à 5 ans après la greffe (T5)

Il n'y a pas de différence significative en termes de présence ou non d'une neuropathie clinique entre les patients insulino-dépendants et les patients non-insulinodépendants que ce soit avant greffe (T0, $p=0,39$) ou à 5 ans après la greffe (T5, $p=0,20$).



Graphique 20: Comparaison de la présence d'une neuropathie clinique entre le bilan pré-greffe (T0) et 5 ans après greffe (T5) chez les patients insulino-dépendants et chez les patients insulino-indépendants

De même, il n'y a pas de différence significative en termes de présence ou non d'une neuropathie clinique entre les patients greffés d'îlots seuls et ceux greffés d'îlots après rein que ce soit avant greffe (T0, $p=0,08$) ou à 5 ans après la greffe (T5, $p=0,366$).

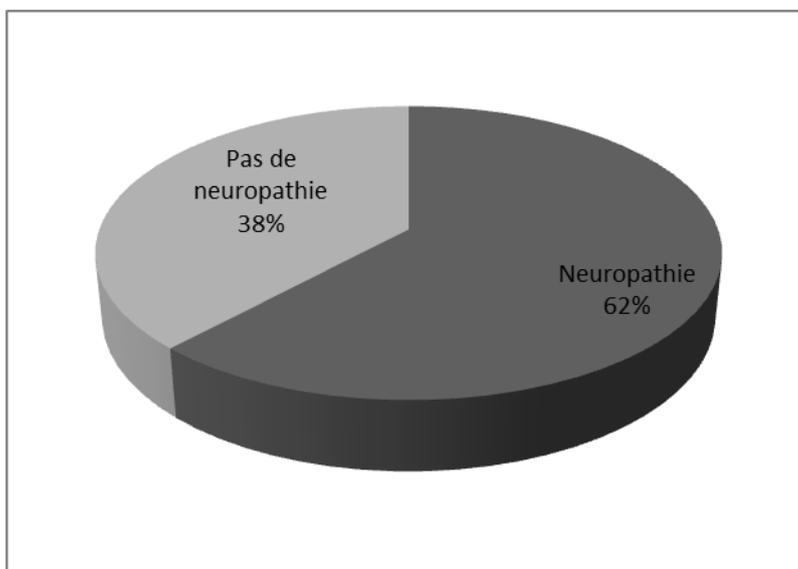


Graphique 21: Comparaison de la présence d'une neuropathie clinique entre le bilan pré-greffe (T0) et 5 ans après greffe (T5) chez les patients greffés d'îlots seuls et chez les patients greffés d'îlots après rein.

5.6.2. Paramètres électromyographiques

5.6.2.1. Description de la population

Au moment du bilan prégreffe, 13 patients présentaient une neuropathie significative à l'électromyogramme et 8 patients n'en présentaient pas.

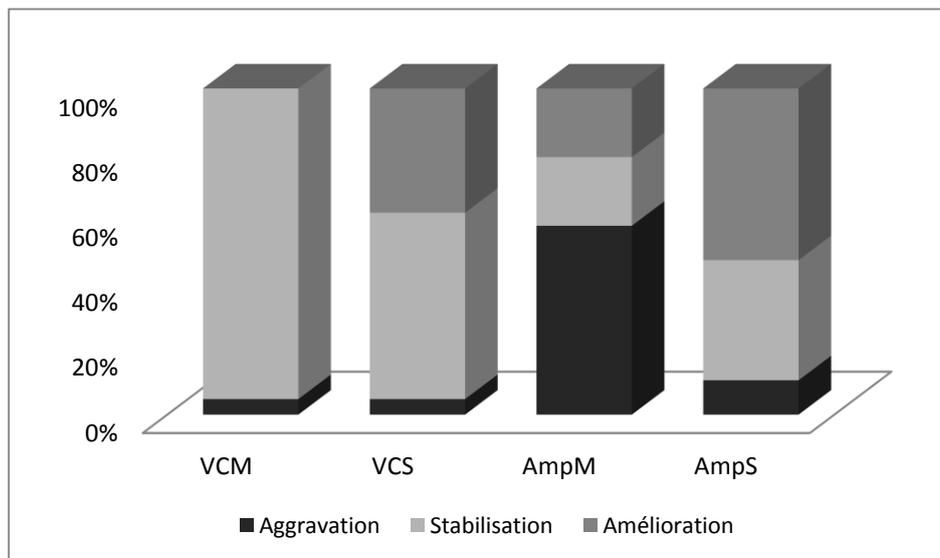


Graphique 22 : Proportions de patients présentant une neuropathie à l'électromyogramme au moment du bilan pré-greffe.

L'observation de l'évolution des différents paramètres de l'électromyogramme a permis de mettre en évidence :

	Aggravation	Stabilisation	Amélioration
Vitesse de conduction motrice	1	20	0
Vitesse de conduction sensitive	1	12	8
Amplitude motrice	11	4	4
Amplitude sensitive	2	7	10

Tableau 19 : Evolution des paramètres électromyographiques (nombre de patients ayant aggravé, amélioré ou stabilisé les différents paramètres-cf méthode p.62)



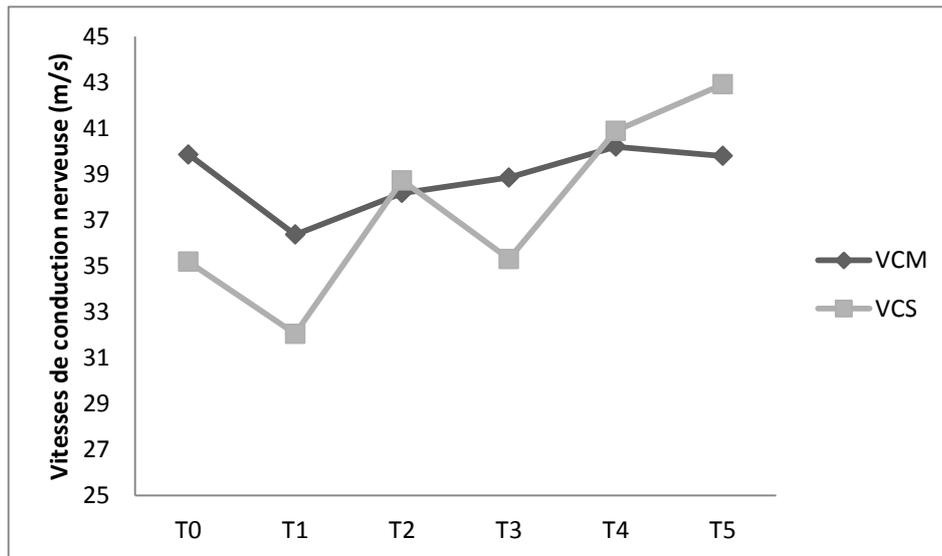
Graphique 23 : Evolution 5 ans après la greffe des différents paramètres de l'électromyogramme.

5.6.2.2. Evolution au cours du temps des paramètres électromyographiques

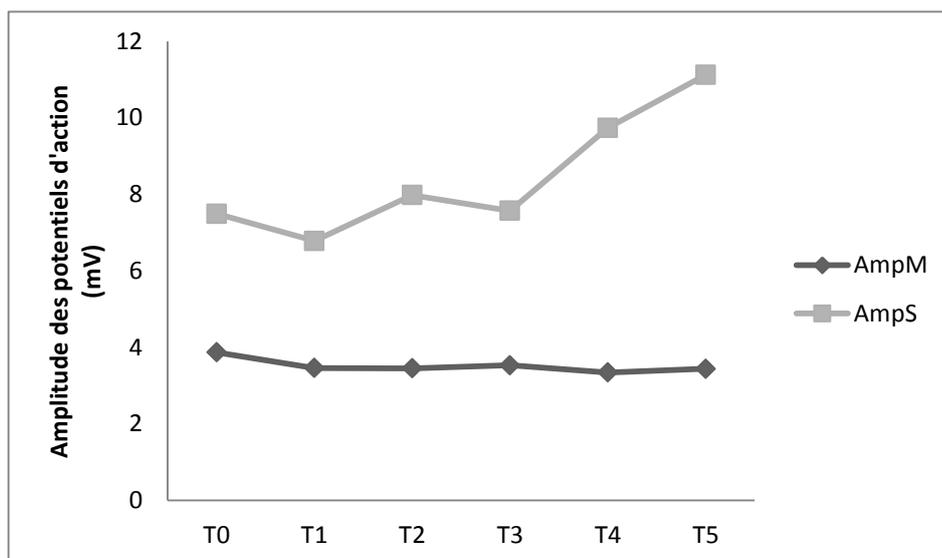
a. Dans l'ensemble de la population étudiée

L'évolution dans le temps des vitesses de conduction motrices ($p=0,237$), sensibles ($p=0,211$) et les amplitudes des potentiels moteurs ($p=0,196$) n'est pas significative. En revanche, les amplitudes des potentiels sensitifs évoluent significativement au cours du temps ($p=0,004$). Il existe effectivement une amélioration significative de l'amplitude des potentiels sensitifs au cours du temps après greffe d'îlots.

Cependant, il existe une amélioration significative des valeurs de vitesses de conduction nerveuses sensibles ($p=0,008$) et de l'amplitude des potentiels sensitifs ($p=0,023$) entre le bilan pré-greffe et le bilan 5 ans après la greffe. On note en revanche une dégradation significative de l'amplitude des potentiels moteurs ($p=0,045$) au cours du temps.



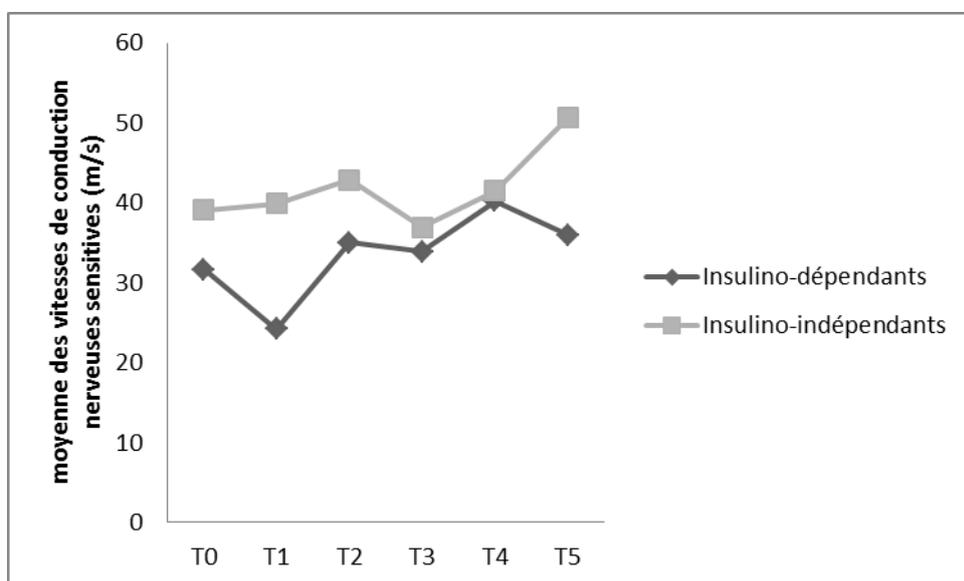
Graphique 24 : Evolution des moyennes des vitesses de conduction nerveuses
VCM= vitesse de conduction motrice, VCS= vitesse de conduction sensitive



Graphique 25: Evolution des moyennes des potentiels d'amplitude
AmpM=Amplitude des potentiels moteurs, AmpS= Amplitude des potentiels sensitifs

b. Comparaison entre les patients insulino-dépendants et non insulino-dépendants

Il existe une différence significative entre les valeurs de vitesse de conduction nerveuse sensitive 5 ans après la greffe chez les patients insulino-indépendants et chez les patients non insulino-dépendants ($p=0,02$). Cette différence ne préexistait pas au moment du bilan pré-greffe ($p=0,07$).



Graphique 26: Evolution des moyennes des vitesses de conduction nerveuses sensibles au cours du temps en fonction de la dépendance ou non à l'insuline.

En revanche, il n'existe pas à 5 ans de la greffe de différence significative entre les valeurs des vitesses de conduction nerveuses motrices ($p=0,22$), des potentiels sensitifs et moteurs chez les patients insulino-dépendants et ceux qui ne le sont pas (respectivement $p= 0,21$ et $p=0,31$).

c. Comparaison entre les patients greffés d'îlots seuls et les patients greffés îlots après rein

Les vitesses de conduction motrices ($p=0,229$), sensibles ($p=0,139$) et les amplitudes des potentiels sensitifs ($p=0,493$) et moteurs ($p=0,871$) évoluent de manière similaire dans le temps que ce soit dans le groupe de patients greffés d'îlots seuls ou dans le groupe de patient greffé îlots après rein.

5.6.3. Relation entre les paramètres électromyographiques et les données métaboliques

Il existe un lien statistique entre :

- Les valeurs des vitesses de conduction nerveuses motrices et :
 - la glycémie moyenne sur le holter glycémique ($p=0,0003$; $r = -0,34$), les taux plasmatiques de triglycérides ($p=0,019$; $r = -0,21$) et les taux plasmatique de tacrolimus ($p=0,01$; $r = -0,25$), avec une corrélation négative. Ce qui signifie que plus la glycémie moyenne, les taux de tacrolimus ou de triglycérides sont élevés plus les vitesses de conduction motrices sont abaissées.
 - le β -score ($p=0,03$; $r = 0,20$), avec une corrélation positive. Ce qui signifie que plus le β -score est élevé plus les vitesses de conduction nerveuses motrices sont importantes.

- Les valeurs des vitesses de conduction nerveuses sensibles et :
 - la glycémie moyenne sur le holter ($p=0,012$; $r = -0,24$), l'écart-type des glycémies sur le holter ($p=0,004$; $r = -0,19$) avec une corrélation négative.
 - le β -score ($p=0,013$; $r = 0,23$) avec une corrélation positive.

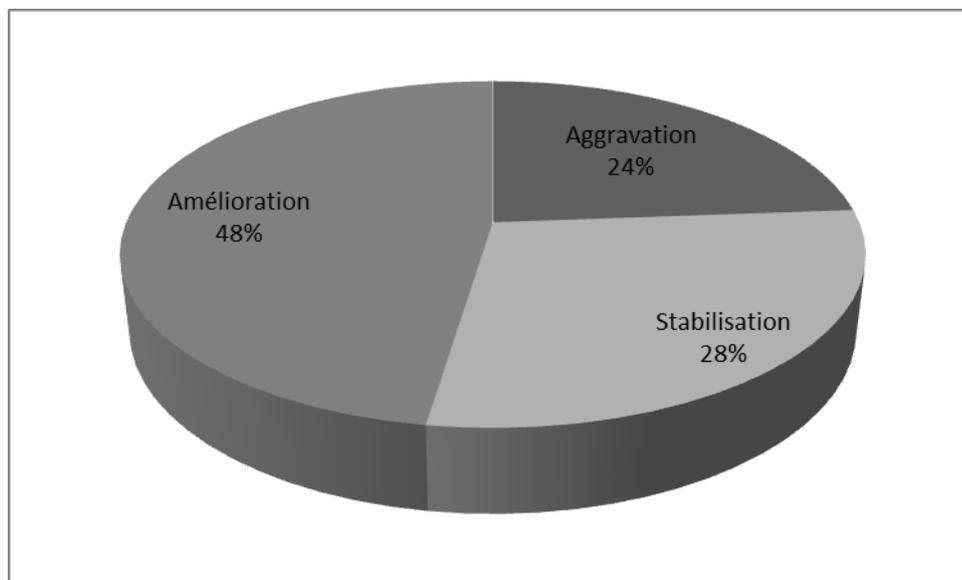
- Les valeurs des amplitudes des potentiels moteurs et :
 - les taux de C-peptide post-prandiaux ($p=0,006$; $r = 0,25$) avec une corrélation positive.
 - la glycémie moyenne sur le holter ($p=0,0046$; $r = -0,27$), la triglycémie ($p=0,0001$; $r = -0,35$), le taux de tacrolimus ($p=0,02$, $r = -0,23$) et la pression artérielle systolique moyenne sur le holter ($p<0,0001$; $r = -0,41$) avec une corrélation négative.

- Les valeurs des amplitudes des potentiels sensitifs et :
 - les taux de C-peptide post-prandiaux ($p=0,017$; $r = 0,22$) et le β score ($p=0,003$; $r = 0,19$) avec une corrélation positive.
 - la glycémie moyenne sur le holter ($p=0,0027$; $r = -0,28$), la triglycémie ($p<0,0001$; $r = -0,36$) avec une corrélation négative.

5.7. Complications néphrologiques

5.7.1. Evolution de la fonction rénale

Si l'on considère comme significative une variation de plus de 5 ml du débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD. Cinq ans après la greffe, 5 patients ont présenté une dégradation de leur fonction rénale, 6 patients ont gardé une fonction stable et 10 patients ont présenté une amélioration.



Graphique 27 : répartition de l'évolution de la fonction rénale à 5 ans

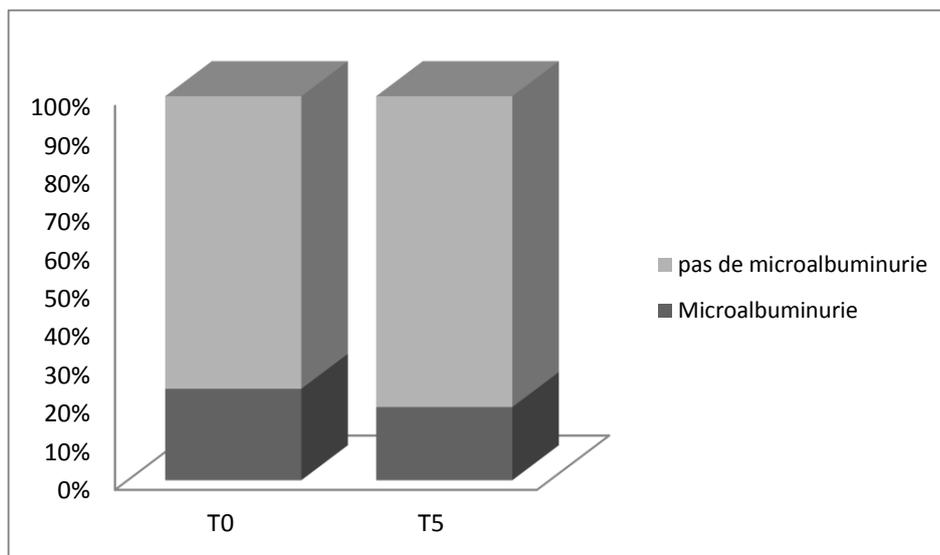
Nous avons observé une variation moyenne du débit de filtration glomérulaire estimé par le MDRD de + 2,16 ml/min/1,73m² entre le bilan pré-greffe et le bilan 5 ans après la greffe d'îlots.

Cependant, sur le plan statistique, il n'y a pas d'évolution significative dans le temps des taux de créatinine ($p=0,9$), de l'estimation de la clairance de la créatinine par le MDRD ($p=0,923$) et de la microalbuminurie ($p=0,193$).

5.7.2. Evolution de la microalbuminurie

Nous avons observé une variation moyenne de $+17,35\text{mg/l}$ de microalbuminurie entre le bilan pré-greffe (T0) et le bilan à 5 ans. Cette différence n'est pourtant pas significative ($p=0,06$).

Il n'y a pas de différence significative entre le nombre de patients qui présentait une microalbuminurie positive ($>30\text{mg/l}$) avant la greffe et celui à 5 ans après la greffe ($p=0,738$), sous réserve du traitement, chaque patient recevant le traitement médical optimal.

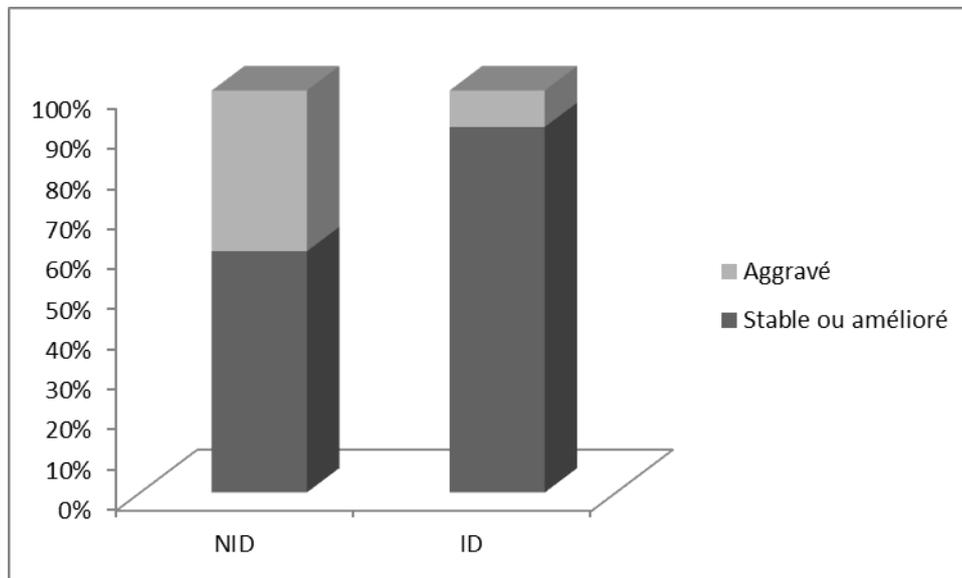


Graphique 28: Microalbuminurie (>30mg/l) à T0 et à T5

5.7.3. Comparaison de l'évolution de la fonction rénale au cours du temps

a. Entre les patients insulino-dépendants et les patients non-insulino-dépendants

Il n'y a pas de différence significative en terme d'amélioration de la fonction rénale entre les patients insulino-dépendants et les patients non-insulino-dépendants ($p=0,16$)



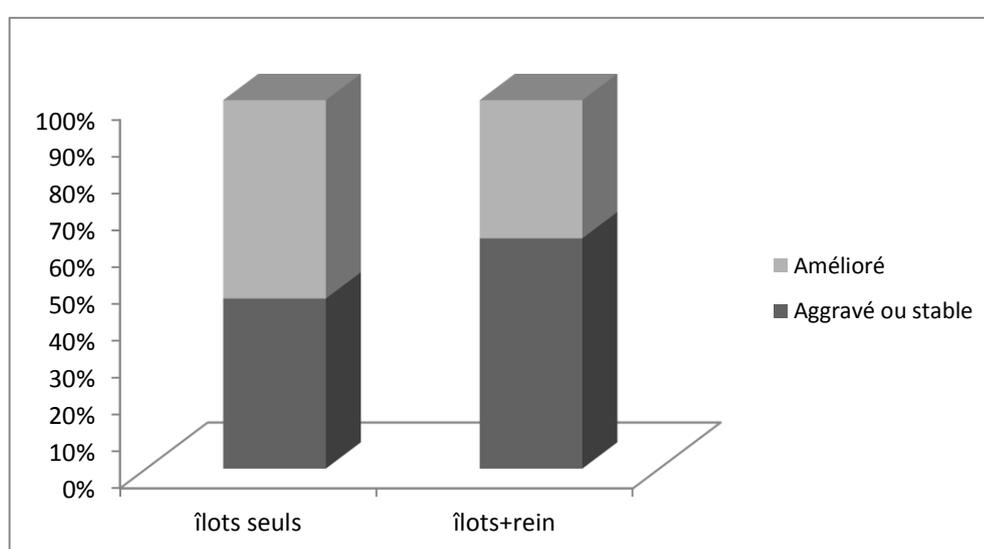
Graphique 29 : évolution des valeurs de MDRD en fonction de la dépendance ou non à l'insuline.

ID=insulino-dépendant, NID= non insulino-dépendant

Par ailleurs, les valeurs de créatinine ($p=0,97$), du MDRD ($p=0,65$) et de microalbuminurie ($p=0,13$) ne sont pas significativement différentes entre les patients insulino-dépendants et les patients non insulino-dépendants à 5 ans après la greffe.

b. Entre les patients greffés d'îlots seuls et les patients greffés d'îlots après rein

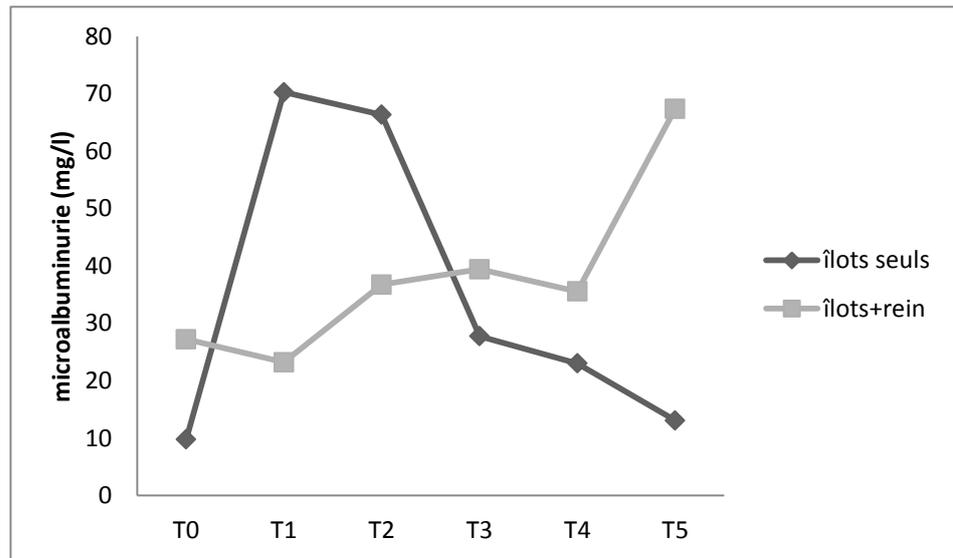
Il existe une différence significative d'évolution de la fonction rénale entre les patients greffés d'îlots seuls et les patients greffés d'îlots après rein ($p=0,017$). Les patients greffés d'îlots seuls présentent plus fréquemment une amélioration de leur fonction rénale (augmentation de plus de 5ml/min de la valeur de la clairance de la créatinine estimée par le MDRD).



Graphique 30: Pourcentage de patients ayant amélioré leur fonction rénale de plus de 5 ml à 5 ans après la greffe.

Il n'y a néanmoins pas de différence significative d'évolution dans le temps de la créatininémie ($p=0,654$) et du MDRD ($p=0,604$) entre les patients greffés d'îlots seuls et les patients greffés îlots après rein.

Par contre, il existe une différence significative pour ce qui est de l'évolution dans le temps de la microalbuminurie entre ces 2 groupes ($p=0,05$).

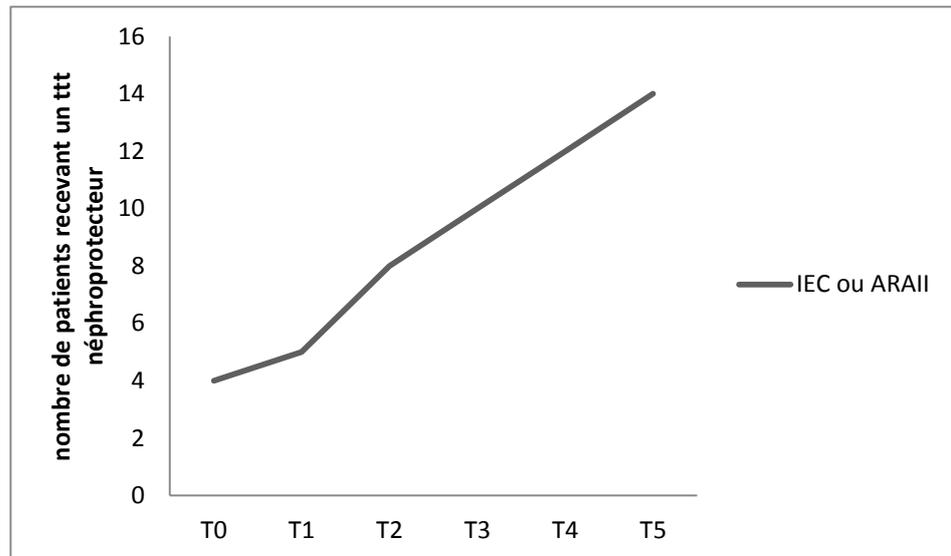


Graphique 31: Evolution de la microalbuminurie en fonction du type de greffe.

Cependant, bien que les courbes évolutives au cours du temps soient différentes, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les valeurs de microalbuminurie des patients greffés d'îlots seuls et celles des patients greffés d'îlots après rein 5 ans après la greffe ($p=0,31$).

5.7.4. Evolution du traitement néphro-protecteur

Il y a significativement plus de patients qui reçoivent un traitement néphro-protecteur de type IEC ou ARAII à 5 ans de la greffe qu'au moment du bilan pré-greffe ($p=0,001$).



Graphique 32 : Evolution au cours du temps du nombre de patients recevant un traitement néphroprotecteur.

5.7.5. Corrélation entre le fonctionnement rénal et les paramètres métaboliques

a. Créatinine

Les taux de créatinine plasmatique sont statistiquement liés avec une corrélation positive :

- Au taux plasmatique de tacrolimus ($p < 0,0001$; $r = 0,37$)
- A la triglycéridémie ($p = 0,005$; $r = 0,25$)

En revanche, il existe une corrélation statistique négative entre les taux de créatininémie et le taux d'anticorps anti-GAD ($p < 0,001$; $r = -0,42$)

b. Estimation du débit de filtration glomérulaire par le MDRD

Il existe une corrélation statistique négative entre les valeurs de l'estimation du débit de filtration glomérulaire par la formule du MDRD et :

- les taux plasmatique de tacrolimus ($p=0,0002$; $r = -0,36$)
- les taux de triglycérides ($p=0,009$; $r = -0,29$)
- la pression artérielle systolique moyenne sur le holter ($p=0,008$; $r = -0,27$)

On note également une corrélation statistique positive entre les valeurs de MDRD et le taux d'anticorps anti-GAD ($p=0,01$; $r = 0,23$).

c. Microalbuminurie

Les valeurs de microalbuminurie sont statistiquement liées aux :

- taux de triglycérides ($p=0,0038$; $r = 0,26$).
- Valeurs de pressions artérielles moyennes systoliques sur le holter
($p=0,0003$; $r = 0,36$)
- Le β score ($p=0,03$; $r = 0,19$)

Avec une corrélation positive.

6. DISCUSSION

6.1. Résultats métaboliques généraux

A l'inverse de la greffe pancréatique qui a un taux de mortalité à 1 an d'environ 5% et peut être à l'origine de complications post-chirurgicales sévères, la greffe d'îlots est une technique mini-invasive sur le plan chirurgical (105). Néanmoins elle exige actuellement la répétition des gestes chirurgicaux ainsi qu'une surveillance étroite du traitement immuno-suppresseur, ce qui n'en fait pas une technique recommandée dans l'ensemble des diabètes insulino-prives.

Le but de ce travail était d'évaluer à moyen terme le rapport entre les bénéfices de la restauration de l'insulino-sécrétion endogène et les risques de la procédure initiale et du traitement immuno-suppresseur.

Dans notre série, un peu moins de la moitié des patients étaient insulino-indépendants à 5 ans après la greffe ce qui est supérieur aux données de la littérature. En effet, le dernier rapport du Registre International de Greffe d'îlots (CITR) fait état d'une prévalence de l'insulino-indépendance à 5 ans de l'ordre de 30% pour les patients greffés d'îlots seuls et de 10% pour les patients greffés de rein et d'îlots (9). Nos résultats ont été analysés en termes de pourcentage d'amélioration, de détérioration ou de stabilité, de comparaison de moyennes ou de médianes en séries appariées entre 0 et 5 ans, mais aussi d'étude des courbes évolutives entre 0 et 5 ans dans le groupe entier et à 5 ans entre les groupes insulino-dépendants et non insulino-dépendants d'une part, greffés d'îlots seuls et îlots après rein d'autre part.

On note une amélioration significative au cours du temps de l'hémoglobine glyquée, de la glycémie moyenne et de l'écart-type des glycémies sur le holter glycémique.

Chez les patients insulino-indépendants, on note 5 ans après la greffe une amélioration significative de l'hémoglobine glyquée, des glycémies moyennes et de leurs écart-types sur le holter glycémique par rapport aux patients insulino-dépendants. Par contre, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes en termes de taux d'anticorps anti-GAD, de cholestérolémie, de triglycéridémie et de tension artérielle, chez des patients qui étaient traités efficacement pour l'hypertension et la dyslipidémie.

Une étude réalisée sur 471 patients diabétiques de type 1 a montré un effet protecteur indépendant d'une fonctionnalité résiduelle des îlots sur le développement des complications microangiopathiques, en bonne corrélation avec les données chez ces patients greffés (53). Le but de notre étude était de rechercher si cela se vérifiait également en thérapie cellulaire en dépit du traitement immuno-suppresseur.

6.2. Complications ophtalmologiques

6.2.1. Effets de la greffe d'îlots sur la rétinopathie diabétique

6.2.1.1. Dans notre série

Dans notre série, nous avons observé une aggravation de la rétinopathie diabétique chez seulement 13,5% des patients sur 5 ans. Cette aggravation était minime (progression d'un seul stade de rétinopathie et absence d'évolution vers une

rétinopathie proliférante). Cependant, avant la greffe, 70,3% des patients présentaient une rétinopathie dont 73% avaient déjà été pan-photocoagulées.

6.2.1.2. Dans la littérature

Nos résultats sont à mettre en parallèle avec ceux de l'équipe de Warnock, qui a étudié les effets de la greffe d'îlot sur la progression de la rétinopathie diabétique chez des patients greffés d'îlots seuls (n=27) en comparaison à la fois à un groupe de patients témoins diabétiques de type 1 (n=17) ayant bénéficié d'un traitement médical intensif et aux données des patients eux-même avant la greffe d'îlots (n=27) (106). Cette étude a montré que la rétinopathie des patients ayant bénéficié du traitement médical a plus fréquemment évolué par rapport à celle des patients ayant bénéficié de la greffe d'îlots (12,2% vs 0%, $p < 0,01$). Le niveau d'avancement de la rétinopathie étant comparable entre les 2 groupes à l'entrée dans l'étude, environ la moitié des patients présentaient à l'entrée dans l'étude une rétinopathie proliférante. Aucun œil n'était dénué de rétinopathie. Dans cette même étude, 2 patients (3 yeux) ont présenté une hémorragie du vitré ayant nécessité une vitrectomie après greffe d'îlots alors qu'aucun patient n'avait nécessité de vitrectomie dans le groupe de patients sous traitement médical. Deux patients ont développé un œdème maculaire significatif dans le groupe « traitement médical ». Il n'y avait de modification significative de l'acuité visuelle dans aucun des 2 groupes.

Ces résultats étaient également concordants avec les données retrouvées chez les patients greffés de pancréas (cf revue des différentes études déjà citées p.47). En 2011, Boggi et al. (78) ont rapporté l'observation de 71 patients greffés de pancréas seuls comparés à un groupe témoin de 35 patients diabétiques de type 1 non greffé. Il n'y avait pas d'aggravation de la rétinopathie chez les patients présentant avant

greffe une rétinopathie non proliférante (RDNP) ou pas de rétinopathie ; il était même noté une amélioration (évolution d'au moins 1 stade de la rétinopathie, selon les données de l'étude EURODIAB) chez 75% des patients présentant une RDNP. Chez les patients ayant déjà une rétinopathie proliférante ou photocoagulée en pré-greffe, 82% des rétinopathies étaient stables à 2 ans après la greffe et 18% s'étaient aggravées. L'équipe de Pearce (93) a montré une stabilisation de la rétinopathie chez plus de 90 % de leurs 20 patients. L'équipe de Giannarelli (80) a étudié 48 patients greffés rein et pancréas et 43 sujets contrôles et a également mis en évidence une stabilisation et un contrôle de la progression de la rétinopathie plus important chez les patients greffés de pancréas. Koznarova (81) a comparé 43 patients greffés rein-pancréas avec 45 autres patients dont le greffon pancréatique était non fonctionnel ou greffés de rein seul et a remarqué une aggravation moindre de la rétinopathie avec un recours moins important à un traitement par laser chez les patients dont le greffon pancréatique était fonctionnel.

6.2.1.3 Mécanismes

Il y a plusieurs explications possibles aux meilleurs résultats sur le plan de l'évolution visuelle chez les patients greffés d'îlots (ou de pancréas) :

- Premièrement, les meilleurs résultats peuvent être expliqués par *un meilleur contrôle glycémique* avec des taux d'hémoglobine glyquée inférieurs. Dans notre étude nous avons mis en évidence que les patients qui aggravait leur rétinopathie avaient des glycémies moyennes sur le holter glycémique ainsi qu'un écart-type de ces glycémies significativement supérieurs à ceux dont la

rétinopathie restait stable ou s'améliorait. Il a été démontré à de nombreuses reprises qu'un meilleur contrôle glycémique était corrélé à une progression moindre de tous les stades de la rétinopathie (107, 39, 108) et à une meilleure réponse à la photocoagulation (109). Le suivi à long terme de la cohorte du DCCT a également mis en évidence que l'effet bénéfique de plusieurs années de contrôle glycémique sur la rétinopathie diabétique persiste plusieurs années, même s'il existe une détérioration ultérieure de l'équilibre glycémique (110).

- Deuxièmement, la présence de *C-peptide* pourrait également être bénéfique pour la rétinopathie. En effet, il a été montré que l'administration de C-peptide diminue la fuite de fluorécéine à travers la barrière hémato-rétinienne (111). Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les patients insulino-dépendants et les patients non-insulino-dépendants en terme d'évolution de la rétinopathie. Cependant, il est à noter que nos patients insulino-dépendants avaient pour la plupart (n= 7 patients sur les 11 ; 64%) gardé une sécrétion de C-peptide non-négligeable ce qui pourrait expliquer la relative protection vis-à-vis de l'évolution de la rétinopathie. En effet, l'étude DCCT/EDIC a mis en évidence que les sujets diabétiques de type 1 qui présentaient une sécrétion résiduelle de C-peptide avaient une progression moindre de leur rétinopathie (112).
- Troisièmement, la greffe d'îlots permet d'accroître le *flux sanguin rétinien* chez l'homme. Cette amélioration du flux sanguin a été mise en évidence

grâce à la réalisation de dopplers couleur rétininiens chez des patients greffés d'îlots seuls (113).

- Enfin, l'utilisation des immuno-suppresseurs chez les patients greffés pourrait potentiellement affecter la progression de la rétinopathie diabétique par un effet anti-prolifératif. Il n'y a cependant pas à ce jour dans la littérature d'article relatant l'effet d'une immuno-suppression sur la progression de la rétinopathie diabétique. Dans notre travail, les taux d'immunosuppresseurs ne sont pas significativement différents entre les patients ayant aggravé leur rétinopathie et ceux dont elle est restée stable mais ces résultats sont à interpréter avec précaution étant donné le très faible nombre de patients dans le groupe rétinopathie aggravée.

En ce qui concerne les facteurs métaboliques influençant la progression de la rétinopathie, dans notre série, nous n'avons pas mis en évidence de différence entre l'hémoglobine glyquée, les valeurs de C-peptide, de cholestérolémie, de triglycéridémie ou les taux d'anticorps anti-GAD des patients qui avaient aggravés leur rétinopathie et ceux dont la rétinopathie était stable ou améliorée.

Dans la littérature, il est retrouvé comme facteur de risque de développer une rétinopathie : la durée du diabète, l'hémoglobine glyquée, l'hypertension artérielle et la présence d'une microalbuminurie chez le patient diabétique de type 1 (22). Le développement d'un œdème maculaire serait lui associé à des taux de cholestérolémie et de triglycéridémie plus élevés.

6.2.2. Effet de la greffe d'îlots sur l'acuité visuelle

Nous avons observé une diminution de l'acuité visuelle de plus de 1/10^e chez 24% de nos patients. Cette diminution d'acuité visuelle a été observée principalement chez des patients ayant développé une cataracte au cours du suivi. Cependant, la baisse d'acuité visuelle au cours du temps n'est pas statistiquement significative. De même, il a été observé une amélioration de l'acuité visuelle chez 38% des patients. Dans plus de la moitié des cas cette amélioration est à mettre en parallèle avec la réalisation d'une chirurgie de la cataracte.

Il n'y a pas de différence significative d'acuité visuelle 5 ans après la greffe entre les patients non insulino-dépendants et les patients insulino-dépendants.

Nous avons montré que l'acuité visuelle était meilleure à 5 ans chez les patients greffés d'îlots seuls par rapport aux patients greffés d'îlots après rein mais l'évolution au cours du temps est similaire. Les patients greffés d'îlots seuls présentaient une meilleure acuité visuelle avant la greffe avec une rétinopathie beaucoup moins sévère initialement.

6.2.3. Effet de la greffe d'îlots sur le développement d'une cataracte

Les patients greffés d'îlots seuls semblent présenter moins fréquemment de cataracte que les patients greffés d'îlots après rein (résultats à la limite de la significativité).

La survenue d'une cataracte est aussi fréquente chez les patients insulino-dépendants que chez les patients insulino-indépendants.

Il existe une évolution différente dans le temps des taux de cholestérol, de triglycérides et de la pression artérielle systolique moyenne chez les patients ayant développé une cataracte. En effet, les patients porteurs d'une cataracte ont des taux de triglycérides et une pression artérielle systolique moyenne significativement plus élevés que les patients qui n'en présentent pas.

Ces données sont concordantes avec les données de la littérature : une étude allemande portant sur 2593 patients a montré que le développement d'une cataracte était corrélé à l'hypertension artérielle, l'âge et la durée du diabète (114), une autre étude a retrouvé comme facteur de risque de développement de la cataracte une macroalbuminurie, une HbA1C élevée, une hypertriglycémie (cataracte nucléaire) (115). Hermans et al. ont montré en revanche que le développement d'une cataracte n'était pas associé à la prise de statine (116).

6.3. Complications neurologiques

6.3.1. Dans notre série

Sur le plan clinique, nous n'avons pas mis en évidence d'évolution significative de la neuropathie clinique sur les 5 ans du suivi. L'évolution de la neuropathie était similaire entre les patients insulino-dépendants et ceux qui ne l'étaient pas et entre les patients greffés d'îlots seuls et ceux greffés d'îlots après rein. Cependant, nos observations se sont basées sur l'examen clinique et non sur un score clinique précis qui aurait pu affiner le diagnostic.

L'analyse des données des examens électromyographique a montré qu'avant la greffe les 2/3 des patients présentaient une neuropathie (62%). Sur la période de 5 ans après la greffe, nous avons observé sur les courbes une tendance à l'amélioration portant principalement sur les vitesses de conduction nerveuses sensitives (VCS) et sur l'amplitude des potentiels sensitifs ou une stabilisation des paramètres électromyographiques. Les aggravations observées portaient majoritairement sur l'amplitude des potentiels moteurs. En revanche, il existe une amélioration statistiquement significative des valeurs de VCS et d'amplitudes des potentiels sensitifs entre le bilan pré-greffe et l'examen réalisé 5 ans après la greffe.

Il existe une amélioration significative des vitesses de conduction nerveuse sensitives chez les patients insulino-indépendants par rapport aux patients qui ne le sont pas. Il n'y a en revanche pas de différence entre les 2 groupes en terme de valeurs de vitesses de conduction motricise ou d'amplitude des potentiels 5 ans après la greffe en notant que tous les patients même ceux qui présentaient une neuropathie sévère ont été analysés.

6.3.2. Dans la littérature

Plusieurs études ont montré une amélioration de la neuropathie chez les patients greffés d'îlots (117, 118, 12) .

2 équipes avaient rapporté que la greffe d'îlots seuls apportait une stabilisation de la neuropathie périphérique sur l'électromyogramme (119, 117).

Auteur	Effectif	Durée de suivi	Evolution de la neuropathie
Lee, 2005 (117)	n=8 ITA	1 an	-Pas de différence significative entre les vitesses de conduction nerveuses motrices et sensibles en pré-greffe et 1 an après la greffe -50% des patients ont une neuropathie stable
Del Carro, 2007 (118)	n=18 greffés d'îlots+rein n=9 greffés rein uniquement	6 ans	- Amélioration non significative des VCN chez les patients îlots+rein alors qu'il existe plutôt une dégradation chez les patients greffés de rein seul. - Tendance amélioration amplitude des potentiels moteurs et sensitifs chez les patients greffés îlots-rein alors qu'ils ont tendance à se détériorer chez les patients greffés de rein seul mais différence non significative.
Warnock, 2008 (12)	n=42 ITA (vs groupe témoin n=31)	3 ans	VCN stables dans les 2 groupes

Tableau 20 : Evolution de la neuropathie chez les patients greffés d'îlots dans la littérature

ITA=patients greffés d'îlots seuls

L'équipe de Lee (n=8) a observé que 50% des patients greffés d'îlots présentaient une stabilisation ou une amélioration de la neuropathie après greffe (117).

L'équipe de Del Carro a mené une étude qui a porté sur 18 patients ayant été greffé d'îlots après greffe rénale (groupe îlot-rein) en comparaison à un groupe témoin de 10 patients diabétique de type 1 greffés rénaux uniquement. Cette étude a montré à 2 ans de suivi des vitesses de conduction nerveuses (VCN) légèrement meilleures qu'avant la greffe. A 4 ans de suivi, les VCN ont continué de s'améliorer seulement dans le groupe îlot-rein avec une différence significative par rapport aux VCN de base alors que les VCN se sont aggravées par rapport aux valeurs de base dans le groupe greffe rénale seule. Cette tendance s'est confirmée à 6 ans de suivi cependant il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes. La même tendance avait été observée au niveau de l'amplitude des potentiels d'action moteurs et sensitifs sans toutefois qu'il n'y ait de différence significative. L'amélioration des paramètres avait été mise en évidence chez les patients insulino-indépendants (118). Dans notre série, nous avons retrouvé la même tendance avec toutefois des différences statistiquement significatives en termes d'amélioration 5 ans après la greffe des vitesses de conduction nerveuses sensitives et des amplitudes des potentiels d'action sensitifs sur l'ensemble du groupe. L'amélioration était significativement plus importante chez les patients insulino-indépendants.

Dans les études portant sur les patients greffés de pancréas on note également une amélioration significative des vitesses de conduction nerveuses et des amplitudes des potentiels d'action que ce soit chez les patients greffés de pancréas seul ou greffés rein-pancréas (78,95–98). Il est rapporté également une amélioration de la neuropathie clinique qui est généralement beaucoup plus modeste que l'amélioration des paramètres électromyographiques (78,96) (cf. tableau revue de la littérature p.54).

6.3.3. Mécanismes

En ce qui concerne les facteurs métaboliques pouvant influencer l'évolution de la neuropathie, nous avons mis en évidence que *la glycémie moyenne sur le holter glycémique* était corrélée négativement avec les valeurs de l'ensemble des paramètres électromyographiques (VCS, VCM, Amplitude des potentiels moteurs et sensitifs). C'est-à-dire que plus la glycémie moyenne est basse meilleurs sont les paramètres électromyographiques.

Par ailleurs,

- Plus les valeurs de *C-peptide post-prandiales* sont élevées plus l'amplitude des potentiels moteurs et sensitifs est élevée.
- Plus les *triglycérides* sont bas moins les valeurs de VCM et d'amplitude des potentiels sensitifs sont élevées.
- Meilleur est le *β -score* et donc meilleure est l'insulino-indépendance, plus les vitesses de conduction nerveuses sensitives et motrices sont élevées.

Ylitalo et al. ont montré que les facteurs de risques influençant le développement d'une neuropathie étaient l'âge, un indice de masse corporel élevé, une circonférence abdominale augmentée, la présence d'une hypertension artérielle et des taux de triglycérides élevés (120). Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence d'influence négative de la tension artérielle systolique qu'au niveau de l'amplitude des potentiels d'action moteurs.

Plusieurs études ont montré une amélioration des vitesses de conduction nerveuses et de l'amplitude des potentiels particulièrement chez les patients insulino-indépendants. Cette amélioration pourrait être le fait de la restauration de la sécrétion de *C-peptide*. L'étude EDIC a montré que les patients diabétiques de type 1 possédant des réserves endogènes de C-peptide résiduelles avaient un risque inférieur de progression de la neuropathie et de la rétinopathie (68). Ceci serait concordant avec les données de l'étude de Ekberg et al. qui rapporte une amélioration des vitesses de conduction nerveuses sensitives mais pas motrices chez les patients diabétiques de type 1 traités par C-peptide pendant 6 mois (121).

Ceci peut s'expliquer sur le plan physiopathologique par le fait que la neuropathie diabétique s'accompagne d'une réduction de l'activité de la Na⁺/K⁺ ATPase et d'anomalies microvasculaires telles qu'une diminution de la perfusion endoneurale (122). Le diabète de type 1 s'accompagne d'anomalies nerveuses structurales spécifiques qui sont peu retrouvées chez les patients diabétiques de type 2 (atrophie axonale, modifications nodales et paranodales qui contribuent à la diminution des vitesses de conduction nerveuses) (123,124). Il a été démontré que le C-peptide est un peptide bioactif agissant sur de nombreuses membranes cellulaires y compris endothéliales, rénales et des cellules nerveuses (125). Il entraîne une cascade intracellulaire conduisant à la stimulation de l'oxyde nitrique synthase endothéliale et de la Na⁺/K⁺ ATPase (126). D'autres indiquent que le C-peptide stimule également de nombreux facteurs de transcription donc plusieurs facteurs neurotrophiques (127).

L'équipe de Del Carro a étudié l'expression des récepteurs des *produits avancés de la glycation (RAGE)* dans les nerfs et les vaisseaux périneuraux chez des patients greffés

rénaux et greffés îlots et rein sur des biopsies cutanées. Les biopsies de patients diabétiques de type 1 insuffisants rénaux au stade terminal apparaissent complètement dénervées. Chez les patients greffés d'îlots et rein, on observe une expression beaucoup moins intense des RAGE au niveau du vasa nervorum par rapport aux patients greffés de rein seul (118). Cette étude suggère une toxicité neurologique des produits avancés de la glycation réversible après greffe d'îlots. Le fonctionnement des îlots pourrait donc renverser les mécanismes pathogénétiques en cause dans la neuropathie.

Dans la littérature, il a été décrit des polyneuropathies induites par le Tacrolimus chez des patients greffés de pancréas, de foie ou de rein (81). Dans notre série, il existe une corrélation négative entre les taux de tacrolimus et les paramètres moteurs (vitesses de conduction nerveuses motrices et amplitudes des potentiels moteurs) uniquement.

6.4. Complications néphrologiques

6.4.1. Evolution du fonctionnement rénal sur l'ensemble de la cohorte

6.4.1.1. Dans notre étude

Dans notre série, nous avons observé une dégradation du débit de filtration glomérulaire estimé par la formule du MDRD d'au moins 5 ml/min/1,73m² chez 24% de nos patients à 5 ans après la greffe.

Il n'existait pas néanmoins de différence statistique entre les valeurs de créatinine, de clairance de la créatinine (MDRD) et de microalbuminurie au moment du bilan pré-greffe (T0) et 5 ans après la greffe (T5), ni de différence de d'évolution de ces paramètres au cours du temps.

Pour ce qui est de la microalbuminurie, bien qu'il n'y ait pas de différence entre les valeurs à T0 et à T5, nous avons noté parallèlement une majoration importante de l'utilisation des médications néphroprotectrices (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes du récepteur de l'angiotensine II). La microalbuminurie n'évolue donc pas au cours du temps sous réserve d'un traitement médical optimal.

6.4.1.2. Dans la littérature

Les données de la littérature (cf tableau 21) montrent que chez les patients diabétiques de type 1 greffés d'îlots (seuls ou après rein) le débit de filtration glomérulaire (DFG) diminue et la microalbuminurie progresse en moyenne.

Auteur	Effectif	Durée de suivi	Evolution de la néphropathie
Maffi, 2005 (128)	n=19 patients greffés d'îlots seuls (ITA)	De 3 à 24 mois	<ul style="list-style-type: none"> - augmentation de la créatinine et du DFG chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée avant la greffe. - patients qui avaient fonction rénale normale au moment de la greffe gardent une fonction rénale normale au cours du suivi - tendance à la majoration de la microalbuminurie
Senior, 2007 (11)	n= 41 patients ITA	de 6-57 mois	<ul style="list-style-type: none"> - diminution du DFG en moyenne -0,39ml/min/1,73m²/mois - progression de la microalbuminurie (p<0,0001)
Del Carro, 2007 (118)	n=18 greffés d'îlots+rein (vs n=9 greffés rein uniquement)	6 ans	Créatinine augmentée chez les patients sans greffe d'îlots → effet protecteur de la greffe d'îlots sur le greffon rénal
Thompson, 2011 (129)	n=45 ITA (vs groupe témoin n=31)	3 ans	<ul style="list-style-type: none"> - greffe îlots : Diminution du DFG de 1,27ml/min/1,73m²/an au 99mTc-DTPA (- 1,4 pour le MDRD) - ttt médical : diminution du DFG de 2,98ml/min/1,73m²/an au 99mTc-DTPA (-3,53 pour le MDRD) DFG décline + rapidement chez patients sous traitement médical intensif que chez patients greffés d'îlots (p<0,001)

Tableau 21 : Evolution de la néphropathie chez les patients greffés d'îlots de Langerhans dans la littérature

Dans notre étude, l'évolution moyenne du MDRD était plus favorable que celles retrouvées dans la littérature. En effet, nous avons observé en moyenne une évolution positive de ce paramètre de +2,15 ml/min/1,73m².

Chez les patients diabétiques de type 1, il a été montré dans l'étude du DCCT/EDIC que l'insulinothérapie intensive pouvait réduire l'incidence et la progression de la néphropathie (67). Ce qui signifierait qu'un excellent contrôle métabolique pourrait améliorer la fonction rénale.

L'équipe de Fioretto a observé chez les patients diabétiques de type 1 greffés de pancréas seul, lorsque la normoglycémie était maintenue 10 ans, une récupération des lésions histologiques liées à la néphropathie diabétique et ce malgré la présence d'immunosuppresseurs de type inhibiteurs de la calcineurine qui sont connus pour être néphrotoxiques (83).

6.4.2. Evolution du fonctionnement rénal en fonction de l'insulino-indépendance

L'évolution au cours du temps des courbes évolutives de créatinine ($p=0,08$), de MDRD ($p=0,33$) et de microalbuminurie ($p=0,85$) n'étaient pas significativement différentes entre les patients insulino-indépendants et ceux qui ne le sont pas.

Nous n'avons pas non plus mis en évidence de différence statistique significative entre les valeurs moyennes de MDRD, de créatinine et de microalbuminurie entre des patients insulino-indépendants et ceux qui ne le sont pas à 5 ans après la greffe.

6.4.3. Evolution du fonctionnement rénal en fonction du type de greffe

Sur le plan du type de greffe, on note plus fréquemment une amélioration de la fonction rénale (estimée par la valeur du MDRD) chez les patients greffés d'îlots seuls. Cependant, il n'y a pas de différence significative d'évolution au cours du temps des valeurs de créatininémie, de MDRD entre les 2 groupes. La microalbuminurie évolue en revanche de manière différente. Elle augmente chez les patients greffés d'îlots après rein en comparaison aux patients greffés d'îlots seuls.

Chez les patients greffés d'îlots-rein ou rein-pancréas, il a été démontré une amélioration de la survie cumulée, de la taille du greffon rénal et de sa fonction chez les patients dont le greffon pancréatique (pancréas entier ou îlots) fonctionnait (102).

De même, le rôle bénéfique de la greffe d'îlots à la fois sur l'amélioration de la survie à long terme du greffon et sur la fonction du rein transplanté chez le patient diabétique de type 1 a été retrouvé dans plusieurs études (130)(102).

L'équipe de Fiorina a montré que la greffe d'îlots, lorsque le greffon était fonctionnel, était associée à une amélioration de la survie du greffon rénal, à une amélioration de l'excrétion urinaire d'albumine, à une restauration de l'activité Na^+/K^+ ATPase et à une réduction de la natriurèse chez les patients diabétiques de type 1 greffés rénaux (130). Ces améliorations pourraient être imputées à la restauration d'une sécrétion endogène de C-peptide. Il a été démontré que le C-peptide est un peptide bioactif qui induit une vasodilatation glomérulaire (126) et qui stimule la NO synthase endothéliale et la Na^+/K^+ ATPase des cellules tubulaires rénales (125,131).

6.4.4. Facteurs métaboliques influençant l'évolution des paramètres néphrologiques

Dans notre série, nous avons noté que la fonction rénale (créatininémie et MDRD) était d'autant meilleure que les taux de tacrolimus, de triglycérides étaient bas et de manière plus surprenante que les taux d'anticorps anti-GAD étaient élevés.

Le protocole d'immunosuppression communément utilisé dans la greffe d'îlots, protocole d'Edmonton, associe des faibles doses de tacrolimus au sirolimus. Le tacrolimus est connu pour sa néphrotoxicité. Il a été en effet rapporté qu'il pouvait être à l'origine d'atrophies tubulaires, de fibroses interstitielles et de gloméruloscléroses (84, 85). Le sirolimus serait quant à lui moins néphrotoxique mais pourrait potentialiser la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine (87). Il a néanmoins été retrouvé chez des patients greffés d'îlots que le Sirolimus pourrait favoriser le développement d'une protéinurie (88).

Cependant, malgré la néphrotoxicité établie des immunosuppresseurs, si l'on compare les patients greffés d'îlots à des patients diabétiques de type 1 non greffés, il a été mis en évidence que la fonction rénale se dégradait plus lentement (129).

Depuis l'avènement du protocole d'Edmonton, la greffe d'îlots seule a pu être proposée sans nécessité d'une greffe rénale associée aux patients diabétiques de type 1.

Dans notre série, nous n'avons pas observé de corrélation entre les taux de sirolimus et la microalbuminurie. Cependant, nous avons mis en évidence que des taux de tacrolimus élevés avaient un retentissement négatif significatif sur la créatininémie et d'estimation du débit de la filtration rénale (MDRD).

Concernant l'autoimmunité, dans une étude portant sur 91 patients diabétiques de type 1 greffés rein-pancréas, il n'avait pas été mis en évidence de différence significative de fonctionnement rénal entre les patients présentant des taux élevés d'anticorps anti-GAD et ceux n'en présentant pas (132). Cependant, des études expérimentales retrouvent chez la souris une expression de l'antigène Glutamic Acid decarboxylase (GAD) dans les tubules rénaux mais pas dans les glomérules ce qui suggère que l'autoimmunité dirigée contre GAD pourrait jouer un rôle dans la pathologie tubulo-interstitielle diabétique mais ne serait pas directement impliquée dans les lésions glomérulaires (133).

La microalbuminurie quant à elle est d'autant plus importante que les triglycérides et la pression artérielle moyenne systolique sont élevés. L'hypertension artérielle est un facteurs favorisant le développement de la microalbuminurie retrouvé dans de nombres études dans la littérature tant chez les patients diabétiques de type 1 (22) que chez les patients diabétiques de type 2 (134,135).

6.5. Limites

Les limites de notre étude sont tout d'abord le nombre réduit de patients lié au fait que la greffe d'îlots soit réalisée uniquement dans le cadre d'un essai clinique et au petit nombre de candidats éligibles greffés annuellement dans notre centre. Ceci est à l'origine d'un manque de puissance des résultats statistiques. Afin d'augmenter le nombre de patients et d'accroître la puissance statistique de nos résultats, il faudrait envisager la réalisation d'une étude multi-centrique.

Le second écueil, est l'absence de population-témoin à laquelle nous aurions pu comparer l'évolution des complications microangiopathiques. Nous sommes en train de constituer un groupe témoin correspondant aux patients ayant bénéficié d'un bilan pré-greffe et qui n'ont finalement pas été greffés afin de pouvoir compléter de notre étude.

Sur le plan ophtalmologique, l'examen du fond d'œil n'a pas été standardisé et réalisée par un seul et même ophtalmologue. Les patients ne bénéficiaient pas d'électrorétinogrammes qui auraient pu permettre une relecture de cet examen par le même examinateur expérimenté. Au début de l'étude, la rétino-graphie n'était pas encore une pratique systématique.

D'autre part, l'utilisation de l'acuité visuelle en dixième peut poser certains problèmes d'interprétation sur le plan statistique. La progression des échelles d'acuité visuelle de type Monnoyer (en dixièmes) est de type géométrique. Le passage d'une acuité visuelle de 1/10 à 2/10 équivaut en terme de gain au passage d'une acuité de 5/10 à 10/10 (dans les 2 cas on observe un doublement de l'acuité visuelle puisque l'angle de résolution minimal est divisé par 2). L'intervalle entre les lignes de l'échelle n'étant pas constant, l'utilisation de cette notation est peu propice à la réalisation de statistiques. Il aurait été plus rigoureux sur le plan statistique d'utiliser une conversion des chiffres d'acuité visuelle en échelle logarithmique (logMAR).

Sur le plan de la néphropathie, nous avons utilisé une estimation du débit de filtration rénal par la formule MDRD pour évaluer la fonction rénale. Il aurait pu être intéressant d'utiliser une mesure plus précise en utilisant la scintigraphie au ^{99m}Tc -DTPA par exemple.

Sur le plan neuropathique, la neuropathie clinique a été évaluée rétrospectivement sur les données de l'examen clinique reportées dans les observations à chaque bilan annuel. Il aurait pu être utile de pouvoir évaluer la neuropathie par un score clinique standardisé, plus reproductible.

D'autre part, l'électromyogramme étudie principalement les grosses fibres nerveuses.

Or, la neuropathie est surtout une atteinte des petites fibres nerveuses.

7. CONCLUSION

Le but de notre travail était de déterminer l'évolution des complications microangiopathiques 5 ans après greffe d'îlots de Langerhans.

Sur cette série modeste de 21 patients toutefois suivis prospectivement 5 ans et greffés selon un protocole peu agressif, le protocole princeps d'Edmonton, les moyennes d'acuité visuelle ainsi que la fonction rénale et la microalbuminurie restent stables 5 ans après la greffe. La rétinopathie reste également stable dans la plupart des cas ; dans les rares cas d'aggravation, nous n'avons pas observé d'évolution vers une rétinopathie proliférante. Les vitesses de conduction nerveuses sensitives s'améliorent au cours du temps ce qui suggère que, malgré le traitement immunosuppresseur, le protocole d'Edmonton est capable de stabiliser et même d'améliorer les complications microangiopathiques chez les patients greffés d'îlots (seuls ou avec greffe rénale associée).

Ces résultats pourront être étayés par la réalisation d'une étude complémentaire comparant nos patients greffés d'îlots avec un groupe témoin de patients diabétiques de type 1 non greffés. Les données concernant l'évolution des complications macroangiopathiques sont en cours d'étude.

ANNEXE

1. Evolution entre le bilan pré-greffe et à 5 ans des données chiffrées dans l'ensemble du groupe

	Moyenne à T0	Moyenne à T5	Significativité de la différence (p)
Complications ophtalmologiques			
Acuité visuelle	7/10	7/10	NS
Complications neurologiques			
VCM	39,85	39,79	NS
VCS	35,18	42,91	0,01
Amplitude motrice	3,870	3,438	0,04
Amplitude sensitive	7,490	11,12	0,02
Complications néphrologiques			
Créatinine	11,24	11,30	NS
MDRD	60,02	62,17	NS
Microalbuminurie	16,40	33,76	NS

2. Comparaison entre les patients insulino-dépendants et non-insulino-dépendants 5 ans après la greffe

	Moyenne NID	Moyenne ID	Significativité de la différence (p)
Complications ophtalmologiques			
Acuité visuelle	8/10	7/10	NS
Complications neurologiques			
VCM	42,44	37,40	NS
VCS	50,59	36,00	0,02
Amplitude motrice	3,967	2,961	NS
Amplitude sensitive	12,81	9,610	NS
Complications néphrologiques			
Créatinine	11,81	10,84	NS
MDRD	60,20	63,96	NS
Microalbuminurie	32,09	35,28	NS

NID= patients non-insulino-dépendants, ID=patients insulino-dépendants à 5 ans

3. Comparaison entre les patients greffés d'îlots seuls et des patients greffés d'îlots après rein 5 ans après la greffe d'îlots

	Moyenne ITA	Moyenne IAK	Significativité de la différence (p)
Complications ophtalmologiques			
Acuité visuelle	8/10	4/10	0,04
Complications neurologiques			
VCM	39,53	40,24	NS
VCS	40,37	47,26	NS
Amplitude motrice	4,150	2,215	NS
Amplitude sensitive	11,47	10,54	NS
Complications néphrologiques			
Créatinine	9,385	14,41	NS
MDRD	70,52	48,61	NS
Microalbuminurie	13,07	67,38	NS

ITA=patients greffés d'îlots seuls, IAK= patients greffés d'îlots après rein

8. BIBLIOGRAPHIE

1. Shapiro AM, Lakey JR, 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 juill 27;343(4):230–8.
2. 2007 update on allogeneic islet transplantation from the Collaborative Islet Transplant Registry (CITR). *Cell Transplant.* 2009;18(7):753–67.
3. Alejandro R, Barton FB, Hering BJ, Wease S. 2008 Update from the Collaborative Islet Transplant Registry. *Transplantation.* 2008 déc 27;86(12):1783–8.
4. Robertson RP. Islet transplantation a decade later and strategies for filling a half-full glass. *Diabetes.* 2010 juin;59(6):1285–91.
5. Vantyghem MC, Balavoine AS, Caiazzo R, Kerr-Conte J, Noel C, Pattou F. Diabetes cell therapy: a decade later. *Minerva Endocrinol.* 2011 mars;36(1):23–39.
6. Ricordi C, Lacy PE, Finke EH, Olack BJ, Scharp DW. Automated method for isolation of human pancreatic islets. *Diabetes.* 1988 avr;37(4):413–20.
7. Vantyghem MC, Kerr-Conte J, Noel C, Pattou F. Thérapie cellulaire du diabète de type 1. De la recherche clinique à la réalité quotidienne. *EMC Endocrinologie-Nutrition.* 2010;(10-366-M-30).
8. Lehmann R, Spinass GA, Moritz W, Weber M. Has time come for new goals in human islet transplantation? *Am. J. Transplant.* 2008 juin;8(6):1096–100.
9. CITR coordinating center. CITR 7th Annual report. 2011 déc;
10. Hafiz MM, Faradji RN, Froud T, Pileggi A, Baidal DA, Cure P, et al. Immunosuppression and procedure-related complications in 26 patients with type 1 diabetes mellitus receiving allogeneic islet cell transplantation. *Transplantation.* 2005 déc 27;80(12):1718–28.
11. Senior PA, Zeman M, Paty BW, Ryan EA, Shapiro AMJ. Changes in renal function after clinical islet transplantation: four-year observational study. *Am. J. Transplant.* 2007 janv;7(1):91–8.
12. Warnock GL, Thompson DM, Meloche RM, Shapiro RJ, Ao Z, Keown P, et al. A multi-year analysis of islet transplantation compared with intensive medical therapy on progression of complications in type 1 diabetes. *Transplantation.* 2008 déc 27;86(12):1762–6.
13. Toso C, Baertschiger R, Morel P, Bosco D, Armanet M, Wojtusciszyn A, et al. Sequential kidney/islet transplantation: efficacy and safety assessment of a steroid-free immunosuppression protocol. *Am. J. Transplant.* 2006 mai;6(5 Pt 1):1049–58.
14. Naziruddin B, Wease S, Stablein D, Barton FB, Berney T, Rickels MR, et al. HLA Class I Sensitization in Islet Transplant Recipients - Report from the Collaborative Islet Transplant Registry. *Cell Transplant [Internet].* 2011 nov 11.

15. Campbell PM, Salam A, Ryan EA, Senior P, Paty BW, Bigam D, et al. Pretransplant HLA antibodies are associated with reduced graft survival after clinical islet transplantation. *Am. J. Transplant.* 2007 mai;7(5):1242–8.
16. Ferrari-Lacraz S, Berney T, Morel P, Marangon N, Hadaya K, Demuylder-Mischler S, et al. Low risk of anti-human leukocyte antigen antibody sensitization after combined kidney and islet transplantation. *Transplantation.* 2008 juill 27;86(2):357–9.
17. Cure P, Pileggi A, Froud T, Messinger S, Faradji RN, Baidal DA, et al. Improved metabolic control and quality of life in seven patients with type 1 diabetes following islet after kidney transplantation. *Transplantation.* 2008 mars 27;85(6):801–12.
18. Toso C, Shapiro AMJ, Bowker S, Dinyari P, Paty B, Ryan EA, et al. Quality of life after islet transplant: impact of the number of islet infusions and metabolic outcome. *Transplantation.* 2007 sept 15;84(5):664–6.
19. Benhamou PY, Milliat-Guittard L, Wojtuszczyz A, Kessler L, Toso C, Baertschiger R, et al. Quality of life after islet transplantation: data from the GRAGIL 1 and 2 trials. *Diabet. Med.* 2009 juin;26(6):617–21.
20. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch. Ophthalmol.* 1984 avr;102(4):527–32.
21. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care.* 2008 juill;31(7):1360–6.
22. Pedro R-A, Ramon S-A, Marc B-B, Juan F-B, Isabel M-M. Prevalence and relationship between diabetic retinopathy and nephropathy, and its risk factors in the North-East of Spain, a population-based study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2010 août;17(4):251–65.
23. Hietala K, Harjutsalo V, Forsblom C, Summanen P, Groop P-H. Age at onset and the risk of proliferative retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2010 juin;33(6):1315–9.
24. Hammes HP, Kerner W, Hofer S, Kordonouri O, Raile K, Holl RW. Diabetic retinopathy in type 1 diabetes—a contemporary analysis of 8,784 patients. *Diabetologia.* 2011 août;54(8):1977–84.
25. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology.* 2008 nov;115(11):1859–68.
26. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth S, Miller R, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch. Intern. Med.* 2009 juill 27;169(14):1307–16.

27. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1993 sept 30;329(14):977–86.
28. Ling R, Ramsewak V, Taylor D, Jacob J. Longitudinal study of a cohort of people with diabetes screened by the Exeter Diabetic Retinopathy Screening Programme. *Eye (Lond).* 2002 mars;16(2):140–5.
29. Broadbent DM, Scott JA, Vora JP, Harding SP. Prevalence of diabetic eye disease in an inner city population: the Liverpool Diabetic Eye Study. *Eye (Lond).* 1999 avr;13 (Pt 2):160–5.
30. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 1994 sept;112(9):1217–28.
31. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology.* 2009 mars;116(3):497–503.
32. Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology.* 1984 janv;91(1):1–9.
33. Klein BE, Klein R, Moss SE. Prevalence of cataracts in a population-based study of persons with diabetes mellitus. *Ophthalmology.* 1985 sept;92(9):1191–6.
34. Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy A clinical update. *Diabetologia.* 2002 déc;45(12):1617–34.
35. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology.* 1998 juin;105(6):998–1003.
36. Agardh E, Agardh CD, Hansson-Lundblad C. The five-year incidence of blindness after introducing a screening programme for early detection of treatable diabetic retinopathy. *Diabet. Med.* 1993 juill;10(6):555–9.
37. Henricsson M, Tyrberg M, Heijl A, Janzon L. Incidence of blindness and visual impairment in diabetic patients participating in an ophthalmological control and screening programme. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996 déc;74(6):533–8.
38. Grauslund J, Green A, Sjølie AK. Blindness in a 25-year follow-up of a population-based cohort of Danish type 1 diabetic patients. *Ophthalmology.* 2009 nov;116(11):2170–4.
39. Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BEK. The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2010 janv;117(1):63–70.
40. Franck RN. On the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1997;(8):19–31.
41. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes.* 1998 juin;47(6):859–66.

42. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003 sept;110(9):1677–82.
43. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology*. 1991 mai;98(5 Suppl):741–56.
44. Pirart J. [Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (3rd and last part) (author's transl)]. *Diabete Metab*. 1977 déc;3(4):245–56.
45. Harris M, Eastman R, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care*. 1993 nov;16(11):1446–52.
46. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary PA, et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2010 mai;33(5):1090–6.
47. Charles M, Soedamah-Muthu SS, Tesfaye S, Fuller JH, Arezzo JC, Chaturvedi N, et al. Low peripheral nerve conduction velocities and amplitudes are strongly related to diabetic microvascular complications in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care*. 2010 déc;33(12):2648–53.
48. Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, Weiss S, Matthys K, Raemen H, et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab*. 2009 juin;35(3):206–13.
49. Valensi P, Behar A, Attalah M, Cohen-Boulakia F, Pariès J, Attali JR. Increased capillary filtration of albumin in diabetic patients--relation with gender, hypertension, microangiopathy, and neuropathy. *Metab. Clin. Exp*. 1998 mai;47(5):503–7.
50. Jaeger C, Allendörfer J, Hatziagelaki E, Dyrberg T, Bergis KH, Federlin K, et al. Persistent GAD 65 antibodies in longstanding IDDM are not associated with residual beta-cell function, neuropathy or HLA-DR status. *Horm. Metab. Res*. 1997 oct;29(10):510–5.
51. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005 juin;54(6):1615–25.
52. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N. Engl. J. Med*. 2005 janv 27;352(4):341–50.
53. Panero F, Novelli G, Zucco C, Fornengo P, Perotto M, Segre O, et al. Fasting Plasma C-Peptide and Micro- and Macrovascular Complications in a Large Clinic-Based Cohort of Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2009 févr;32(2):301–5.
54. MULDER DW, LAMBERT EH, BASTRON JA, SPRAGUE RG. The neuropathies associated with diabetes mellitus. A clinical and electromyographic study of 103 unselected diabetic patients. *Neurology*. 1961 avr;11(4)Pt 1:275–84.

55. Palumbo PJ, Elveback LR, Whisnant JP. Neurologic complications of diabetes mellitus: transient ischemic attack, stroke, and peripheral neuropathy. *Adv Neurol.* 1978;19:593–601.
56. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia.* 1994 mars;37(3):278–85.
57. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch. Intern. Med.* 2011 mars 14;171(5):412–20.
58. Molitch ME, Steffes M, Sun W, Rutledge B, Cleary P, de Boer IH, et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care.* 2010 juill;33(7):1536–43.
59. Orchard TJ, Secrest AM, Miller RG, Costacou T. In the absence of renal disease, 20 year mortality risk in type 1 diabetes is comparable to that of the general population: a report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia.* 2010 nov;53(11):2312–9.
60. Finne P, Reunanen A, Stenman S, Groop P-H, Grönhagen-Riska C. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA.* 2005 oct 12;294(14):1782–7.
61. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes.* 1983 mai;32 Suppl 2:64–78.
62. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature.* 2000 avr 13;404(6779):787–90.
63. Tooke JE. Microvascular function in human diabetes. A physiological perspective. *Diabetes.* 1995 juill;44(7):721–6.
64. Lindner TH, Mönks D, Wanner C, Berger M. Genetic aspects of diabetic nephropathy. *Kidney Int. Suppl.* 2003 mai;(84):S186–191.
65. Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet.* 1998 juill 18;352(9123):213–9.
66. ACE inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patients data. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 370–379.
67. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int.* 1995 juin;47(6):1703–20.

68. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA*. 2003 oct 22;290(16):2159–67.
69. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia*. 1983 déc;25(6):496–501.
70. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1989 mai 4;320(18):1161–5.
71. Coonrod BA, Ellis D, Becker DJ, Bunker CH, Kelsey SF, Lloyd CE, et al. Predictors of microalbuminuria in individuals with IDDM. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 1993 oct;16(10):1376–83.
72. Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R, Penno G, Rottiers RE, Fuller JH. Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycemic threshold. *Kidney Int.* 2001 juill;60(1):219–27.
73. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ*. 2004 mai 8;328(7448):1105.
74. Rossing P, Hougaard P, Parving H-H. Progression of microalbuminuria in type 1 diabetes: ten-year prospective observational study. *Kidney Int.* 2005 oct;68(4):1446–50.
75. de Boer IH, Sibley SD, Kestenbaum B, Sampson JN, Young B, Cleary PA, et al. Central obesity, incident microalbuminuria, and change in creatinine clearance in the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007 janv;18(1):235–43.
76. Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DE, Mauer SM, Robison LL, Cantrill HL, et al. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1988 janv 28;318(4):208–14.
77. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini MS, Del Chiaro M, Vistoli F, Rizzo G, et al. Pancreas transplant alone has beneficial effects on retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia*. 2006 déc;49(12):2977–82.
78. Boggi U, Vistoli F, Amorese G, Giannarelli R, Coppelli A, Mariotti R, et al. Results of pancreas transplantation alone with special attention to native kidney function and proteinuria in type 1 diabetes patients. *Rev Diabet Stud.* 2011;8(2):259–67.
79. Aldington SJ, Kohner EM, Meuer S, Klein R, Sjølie AK. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia*. 1995 avr;38(4):437–44.
80. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini M, Aragona M, Boggi U, Vistoli F, et al. Effects of pancreas-kidney transplantation on diabetic retinopathy. *Transpl. Int.* 2005 mai;18(5):619–22.

81. De Weerd A, Claeys KG, De Jonghe P, Ysebaert D, Chapelle T, Roeyen G, et al. Tacrolimus-related polyneuropathy: case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008 mars;110(3):291–4.
82. Fioretto P, Mauer M. Effects of pancreas transplantation on the prevention and reversal of diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol.* 2011;170:237–46.
83. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1998 juill 9;339(2):69–75.
84. Williams D, Haragsim L. Calcineurin nephrotoxicity. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006 janv;13(1):47–55.
85. Liptak P, Ivanyi B. Primer: Histopathology of calcineurin-inhibitor toxicity in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006 juill;2(7):398–404; quiz following 404.
86. Fioretto P, Najafian B, Sutherland DER, Mauer M. Tacrolimus and cyclosporine nephrotoxicity in native kidneys of pancreas transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 janv;6(1):101–6.
87. Veroux M, Tallarita T, Corona D, D’Assoro A, Gurrieri C, Veroux P. Sirolimus in solid organ transplantation: current therapies and new frontiers. *Immunotherapy.* 2011 déc;3(12):1487–97.
88. Senior PA, Paty BW, Cockfield SM, Ryan EA, Shapiro AMJ. Proteinuria developing after clinical islet transplantation resolves with sirolimus withdrawal and increased tacrolimus dosing. *Am. J. Transplant.* 2005 sept;5(9):2318–23.
89. Genzini T, Marchini GS, Chang AJBA, Antunes I, Hayashi A, Abensur H, et al. Influence of pancreas transplantation alone on native renal function. *Transplant. Proc.* 2006 août;38(6):1939–40.
90. Wang Q, Klein R, Moss SE, Klein BE, Hoyer C, Burke K, et al. The influence of combined kidney-pancreas transplantation on the progression of diabetic retinopathy. A case series. *Ophthalmology.* 1994 juin;101(6):1071–6.
91. Chow VC, Pai RP, Chapman JR, O’Connell PJ, Allen RD, Mitchell P, et al. Diabetic retinopathy after combined kidney-pancreas transplantation. *Clin Transplant.* 1999 août;13(4):356–62.
92. Koznarová R, Saudek F, Sosna T, Adamec M, Jedináková T, Boucek P, et al. Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. *Cell Transplant.* 2000 déc;9(6):903–8.
93. Pearce IA, Ilango B, Sells RA, Wong D. Stabilisation of diabetic retinopathy following simultaneous pancreas and kidney transplant. *Br J Ophthalmol.* 2000 juill;84(7):736–40.
94. Müller-Felber W, Landgraf R, Scheuer R, Wagner S, Reimers CD, Nusser J, et al. Diabetic neuropathy 3 years after successful pancreas and kidney transplantation. *Diabetes.* 1993 oct;42(10):1482–6.

95. Allen RD, Al-Harbi IS, Morris JG, Clouston PD, O'Connell PJ, Chapman JR, et al. Diabetic neuropathy after pancreas transplantation: determinants of recovery. *Transplantation*. 1997 mars 27;63(6):830–8.
96. Navarro X, Sutherland DE, Kennedy WR. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann. Neurol*. 1997 nov;42(5):727–36.
97. Tydén G, Bolinder J, Solders G, Brattström C, Tibell A, Groth CG. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation*. 1999 mars 15;67(5):645–8.
98. Recasens M, Ricart MJ, Valls-Solé J, Caballero A, Fernández-Cruz L, Esmatjes E. Long-term follow-up of diabetic polyneuropathy after simultaneous pancreas and kidney transplantation in type 1 diabetic patients. *Transplant. Proc*. 2002 févr;34(1):200–3.
99. Mehra S, Tavakoli M, Kallinikos PA, Efron N, Boulton AJM, Augustine T, et al. Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration after pancreas transplantation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007 oct;30(10):2608–12.
100. Rerolle JP, Thervet E, Anglicheau D, Desgrandchamps F, Nochy D, Janin A, et al. Long-term renal allograft outcome after simultaneous kidney and pancreas transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2002 mai;17(5):905–9.
101. Bunnapradist S, Cho YW, Cecka JM, Wilkinson A, Danovitch GM. Kidney allograft and patient survival in type I diabetic recipients of cadaveric kidney alone versus simultaneous pancreas kidney transplants: a multivariate analysis of the UNOS database. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2003 janv;14(1):208–13.
102. Fiorina P, Venturini M, Folli F, Losio C, Maffi P, Placidi C, et al. Natural history of kidney graft survival, hypertrophy, and vascular function in end-stage renal disease type 1 diabetic kidney-transplanted patients: beneficial impact of pancreas and successful islet cotransplantation. *Diabetes Care*. 2005 juin;28(6):1303–10.
103. Gerber PA, Pavlicek V, Demartines N, Zuellig R, Pfammatter T, Wüthrich R, et al. Simultaneous islet-kidney vs pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes mellitus: a 5 year single centre follow-up. *Diabetologia*. 2008 janv;51(1):110–9.
104. Ryan EA, Lakey JRT, Paty BW, Imes S, Korbitt GS, Kneteman NM, et al. Successful islet transplantation: continued insulin reserve provides long-term glycemic control. *Diabetes*. 2002 juill;51(7):2148–57.
105. Gruessner RW, Sutherland DE, Troppmann C, Benedetti E, Hakim N, Dunn DL, et al. The surgical risk of pancreas transplantation in the cyclosporine era: an overview. *J. Am. Coll. Surg*. 1997 août;185(2):128–44.
106. Thompson DM, Begg IS, Harris C, Ao Z, Fung MA, Meloche RM, et al. Reduced progression of diabetic retinopathy after islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation*. 2008 mai 27;85(10):1400–5.

107. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ophthalmology*. 1995 avr;102(4):647–61.
108. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1998 févr;39(2):233–52.
109. Kotoula MG, Koukoulis GN, Zintzaras E, Karabatsas CH, Chatzoulis DZ. Metabolic control of diabetes is associated with an improved response of diabetic retinopathy to panretinal photocoagulation. *Diabetes Care*. 2005 oct;28(10):2454–7.
110. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2002 mai 15;287(19):2563–9.
111. Johansson BL, Kernell A, Sjöberg S, Wahren J. Influence of combined C-peptide and insulin administration on renal function and metabolic control in diabetes type 1. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1993 oct;77(4):976–81.
112. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann. Intern. Med*. 1998 avr 1;128(7):517–23.
113. Venturini M, Fiorina P, Maffi P, Losio C, Vergani A, Secchi A, et al. Early increase of retinal arterial and venous blood flow velocities at color Doppler imaging in brittle type 1 diabetes after islet transplant alone. *Transplantation*. 2006 mai 15;81(9):1274–7.
114. Graw J, Welzl G, Ahmad N, Klopp N, Heier M, Wulff A, et al. The KORA Eye Study: a population-based study on eye diseases in Southern Germany (KORA F4). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011 sept;52(10):7778–86.
115. Raman R, Pal SS, Adams JSK, Rani PK, Vaitheeswaran K, Sharma T. Prevalence and risk factors for cataract in diabetes: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetics Study, report no. 17. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2010 déc;51(12):6253–61.
116. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Statin therapy and cataract in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2011 avr;37(2):139–43.
117. Lee TC, Barshes NR, O'Mahony CA, Nguyen L, Brunicardi FC, Ricordi C, et al. The effect of pancreatic islet transplantation on progression of diabetic retinopathy and neuropathy. *Transplant. Proc*. 2005 juin;37(5):2263–5.
118. Del Carro U, Fiorina P, Amadio S, De Toni Franceschini L, Petrelli A, Menini S, et al. Evaluation of polyneuropathy markers in type 1 diabetic kidney transplant patients and effects of islet transplantation: neurophysiological and skin biopsy longitudinal analysis. *Diabetes Care*. 2007 déc;30(12):3063–9.

119. Várkonyi TT, Farkas G, Fülöp Z, Vörös P, Lengyel C, Kempler P, et al. Beneficial effect of fetal islet grafting on development of late diabetic complications. *Transplant. Proc.* 1998 mars;30(2):330–1.
120. Ylitalo KR, Sowers M, Heeringa S. Peripheral vascular disease and peripheral neuropathy in individuals with cardiometabolic clustering and obesity: National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Diabetes Care.* 2011 juill;34(7):1642–7.
121. Ekberg K, Brismar T, Johansson B-L, Lindström P, Juntti-Berggren L, Norrby A, et al. C-Peptide replacement therapy and sensory nerve function in type 1 diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 2007 janv;30(1):71–6.
122. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 2001 nov;44(11):1973–88.
123. Cherian PV, Kamijo M, Angelides KJ, Sima AA. Nodal Na(+)-channel displacement is associated with nerve-conduction slowing in the chronically diabetic BB/W rat: prevention by aldose reductase inhibition. *J. Diabetes Complicat.* 1996 août;10(4):192–200.
124. Brismar T, Sima AA, Greene DA. Reversible and irreversible nodal dysfunction in diabetic neuropathy. *Ann. Neurol.* 1987 mai;21(5):504–7.
125. Rigler R, Pramanik A, Jonasson P, Kratz G, Jansson OT, Nygren P, et al. Specific binding of proinsulin C-peptide to human cell membranes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1999 nov 9;96(23):13318–23.
126. Wahren J, Ekberg K, Johansson J, Henriksson M, Pramanik A, Johansson BL, et al. Role of C-peptide in human physiology. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000 mai;278(5):E759–768.
127. Zhang W, Kamiya H, Ekberg K, Wahren J, Sima AAF. C-peptide improves neuropathy in type 1 diabetic BB/Wor-rats. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2007 janv;23(1):63–70.
128. Maffi P, Bertuzzi F, De Taddeo F, Magistretti P, Nano R, Fiorina P, et al. Kidney function after islet transplant alone in type 1 diabetes: impact of immunosuppressive therapy on progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2007 mai;30(5):1150–5.
129. Thompson DM, Meloche M, Ao Z, Paty B, Keown P, Shapiro RJ, et al. Reduced progression of diabetic microvascular complications with islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation.* 2011 févr 15;91(3):373–8.
130. Fiorina P, Folli F, Zerbini G, Maffi P, Gremizzi C, Di Carlo V, et al. Islet transplantation is associated with improvement of renal function among uremic patients with type I diabetes mellitus and kidney transplants. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003 août;14(8):2150–8.
131. Ido Y, Vindigni A, Chang K, Stramm L, Chance R, Heath WF, et al. Prevention of vascular and neural dysfunction in diabetic rats by C-peptide. *Science.* 1997 juill 25;277(5325):563–6.

132. Dieterle CD, Hierl F-X, Gutt B, Arbogast H, Meier GR, Veitenhansl M, et al. Insulin and islet autoantibodies after pancreas transplantation. *Transpl. Int.* 2005 déc;18(12):1361–5.
133. Liu ZH, Striker LJ, Hattori M, Yang CW, Striker GE. Localization of glutamic acid decarboxylase in the kidneys of nonobese diabetic mice. *Nephron.* 1996;72(4):662–6.
134. Estacio RO, Dale RA, Schrier R, Krantz MJ. Relation of Reduction in Urinary Albumin Excretion to Ten-Year Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and Systemic Hypertension. *The American Journal of Cardiology* [Internet]. 2012 mars 20.
135. Menne J, Izzo JL Jr, Ito S, Januszewicz A, Katayama S, Chatzykirkou C, et al. Prevention of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Journal of Hypertension.* 2012 avr;30(4):811–8.

AUTEUR : QUINTIN-BOZZINI Delphine

Date de soutenance : 20 avril 2012

Titre de la thèse : Evolution des complications microangiopathiques 5 ans après greffe d'îlots de Langerhans

Thèse médecine, Lille, 2012

Cadre de classement : Endocrinologie-Diabétologie et Maladies Métaboliques

Mots-clés : greffe d'îlots de Langerhans, diabète de type 1, complications microangiopathiques, rétinopathie, néphropathie et neuropathie diabétique.

Résumé :

- **Titre :** Evolution des complications microangiopathiques 5 ans après greffe d'îlots.
- **Contexte :** Le rapport bénéfice-risque à long terme de la greffe d'îlots de Langerhans a été peu évalué. Le but de ce travail était de déterminer l'évolution des complications microangiopathiques du diabète 5 ans après greffe d'îlots.
- **Matériels et méthodes :** 21 patients (13 greffes d'îlots seuls (ITA) et 8 greffes d'îlots après rein (IAK)) avaient un recul d'au moins 5 ans sur la cohorte de 36 patients greffés d'îlots au CHRU de Lille. Ces 21 patients ont été évalués prospectivement avant la greffe et de manière annuelle pendant 5 ans. On observait une perte de fonction des îlots chez 2 patients ITA et 2 patients IAK. Dix patients (48%) étaient insulino-indépendants à 5 ans dont 8 avec HbA1c <6.5%. La moyenne d'HbA1c était de $8.1 \pm 1.0\%$ avant vs. $7.0 \pm 1.0\%$ 5 ans après la greffe d'îlots ($p < 0.01$).
- **Résultats :** La rétinopathie s'est modérément aggravée chez 5/37 (14%) yeux chez 21 patients; elle est restée stable ou s'est améliorée pour 32/37 yeux (86%). L'évolution de l'acuité visuelle n'a pas varié significativement au cours du temps dans l'ensemble du groupe, mais différait entre les patients ITA et IAK ($p < 0.05$), peut-être du fait d'une fréquence plus importante de cataracte chez les patients IAK ($p = 0.056$). Les patients présentant une cataracte avaient des taux plus importants de triglycérides (TG), pression artérielle ($p < 0.01$) et des taux de cholestérol moindres ($p < 0.05$). La créatininémie, le débit de filtration glomérulaire estimé par MDRD et la microalbuminurie n'ont pas varié significativement entre 0 et 5 ans. La créatinine et MDRD étaient corrélés négativement avec le taux d'anticorps anti-GAD (respectivement $p < 0.001$ and 0.05), et positivement avec tacrolimus ($p < 0.01$) et TG ($p = 0.01$); la microalbuminurie était corrélée avec le β -score ($p < 0.05$), TG ($p < 0.01$), la pression artérielle systolique ($p < 0.001$). La moyenne des amplitudes des potentiels moteurs et sensitifs ($p < 0.05$) et les vitesses de conduction nerveuse ($p < 0.01$) se sont améliorées dans l'ensemble du groupe entre 0 et 5 ans, principalement en corrélation avec le β -score pour les paramètres sensitifs et le C-peptide, la glycémie moyenne sur le holter et les TG pour les amplitudes.
- **Conclusion :** Chez les patients greffés d'îlots, la fonction rénale et l'acuité visuelle demeurent stables 5 ans après la greffe. Les vitesses de conduction nerveuses s'améliorent, suggérant qu'en dépit du traitement immunosuppresseur, le protocole d'Edmonton permet de stabiliser voire d'améliorer l'évolution des complications microangiopathiques du diabète.

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FONTAINE

Asseseurs : Monsieur le Professeur NOËL

Monsieur le Professeur PATTOU

Directeur : Madame le Professeur VANTYGHEM