



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**IMPACT DU SIROLIMUS  
SUR L'ÉVOLUTION DU TISSU ADIPEUX  
DES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 1  
GREFFÉS D'ÎLOTS DE LANGERHANS**

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 26 avril 2019 à 18h  
au Pôle Recherche

**Par Arnaud JANNIN**

---

**JURY**

**Présidente :**

**Madame le Professeur Marie Christine VANTYGHM**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur François PATTOU**

**Monsieur le Professeur Pascal PIGNY**

**Madame le Docteur Christine DOCAO**

**Directrice de Thèse :**

**Madame le Docteur Stéphanie ESPIARD**

**Travail du Service d'Endocrinologie, Diabétologie, Maladies  
Métaboliques et Nutrition.**

---

## **AVERTISSEMENT**

**La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteur(e)s.**

## Table des matières

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| <b>I.</b>   | <b>Résumé</b> .....   | 7  |
| <b>II.</b>  | <b>Introduction</b> .....   | 8  |
| <b>1.</b>   | <b>Généralités sur le diabète de type 1</b> .....                                       | 8  |
| a.          | Epidémiologie .....   | 8  |
| c.          | Instabilité du diabète de type 1 .....  | 9  |
| d.          | Traitements du diabète de type 1 .....  | 11 |
| <b>2.</b>   | <b>Transplantation pancréatique et d'îlots de Langerhans</b> .....                      | 12 |
| a.          | Généralités .....   | 12 |
| b.          | Protocoles d'immunosuppression .....  | 13 |
| c.          | Critères d'éligibilité à la transplantation d'îlots de Langerhans .....                 | 14 |
| d.          | Résultats de la transplantation d'îlots de Langerhans .....                             | 15 |
| <b>3.</b>   | <b>Sirolimus</b> .....  | 19 |
| a.          | Mécanisme d'action .....  | 19 |
| b.          | Voie de signalisation mTOR .....  | 20 |
| c.          | Effets métaboliques du sirolimus .....  | 22 |
| <b>III.</b> | <b>Objectifs de l'étude</b> .....   | 34 |
| <b>IV.</b>  | <b>Patients et méthodes</b> .....   | 35 |
| <b>1.</b>   | <b>Type d'étude</b> .....   | 35 |
| <b>2.</b>   | <b>Patients</b> .....   | 35 |
| a.          | Critères d'inclusion et d'exclusion .....   | 35 |
| b.          | Protocoles d'immunosuppression .....  | 36 |
| <b>3.</b>   | <b>Recueil de données</b> .....   | 37 |
| a.          | Paramètres cliniques .....  | 37 |
| <b>4.</b>   | <b>Analyse statistique</b> .....  | 40 |
| <b>V.</b>   | <b>Résultats</b> .....  | 41 |
| <b>1.</b>   | <b>Comparaison des groupes « sirolimus » et « non-sirolimus » avant la greffe</b> ..... | 41 |
| <b>2.</b>   | <b>Analyse des paramètres associés à la masse grasse</b> .....                          | 42 |
| <b>3.</b>   | <b>Analyse des paramètres associés au contrôle glycémique</b> .....                     | 48 |
| <b>4.</b>   | <b>Analyse des autres paramètres</b> .....  | 48 |
| <b>VI.</b>  | <b>Discussion</b> .....   | 51 |
| <b>1.</b>   | <b>Evolution des marqueurs du tissu adipeux</b> .....                                   | 51 |

---

|              |   |           |
|--------------|---|-----------|
| <b>2.</b>    | <b>Evolution des autres paramètres.....</b> | <b>55</b> |
| <b>3.</b>    | <b>Limites de l'étude .....</b>             | <b>55</b> |
| <b>4.</b>    | <b>Perspectives.....</b>                    | <b>56</b> |
| <b>VII.</b>  | <b>Conclusion.....</b>                      | <b>58</b> |
| <b>VIII.</b> | <b>Annexes.....</b>                         | <b>59</b> |
| <b>IX.</b>   | <b>Références .....</b>                     | <b>61</b> |

## Figures

|   |           |
|---|-----------|
| <i>Figure 1: Impact de la voie mTOR sur le métabolisme lipidique .....</i>  | <i>24</i> |
| <i>Figure 2 : Impact de la voie mTOR sur le métabolisme glucidique .....</i>  | <i>30</i> |
| <i>Figure 3 : Impact du sirolimus au niveau de l'hypothalamus .....</i>   | <i>33</i> |
| <i>Figure 4 : Poids, indice de masse corporelle et masse grasse avant et 1 an après la greffe dans les groupes « sirolimus » et « non-sirolimus ».....</i>  | <i>45</i> |
| <i>Figure 5 : Evolution du poids (a) et de l'indice de masse corporelle (b) de manière trimestrielle dans les 2 groupes « sirolimus » et « non-sirolimus » .....</i>  | <i>46</i> |
| <i>Figure 6 : Evolution de la leptinémie avant et 1 an après la greffe dans les groupes «sirolimus » et « non-sirolimus ».....</i>  | <i>47</i> |
| <i>Figure 7 : Variation du poids (a, c) et de la masse grasse (b, d) des patients en fonction de la présence à V12 d'une insulinothérapie (a,b) ou d'hypoglycémies (c, d). .....</i>  | <i>47</i> |
| <i>Figure 8 : Evolution de la glycémie à jeun (a), du peptide-C (b), du <math>\beta</math>-score (c), ainsi que du score HOMA-IR (d), du % de temps passé dans l'objectif (e) et en hypoglycémie au CGMS (f), de manière trimestrielle pendant 1 an dans les 2 groupes.....</i> | <i>49</i> |
| <i>Figure 9 : Evolution des lymphocytes de manière trimestrielle pendant 1 an dans les 2 groupes « sirolimus » et « non-sirolimus » (a) et étude de la corrélation entre le tacrolimus plasmatique et la variation de lymphocytes entre V0 et V12 (b) .....</i>                 | <i>50</i> |

## Tableaux

|   |    |
|---|----|
| <i>Tableau 1: Facteurs favorisant l'instabilité glycémique</i> .....  | 10 |
| <i>Tableau 2 : Indications des greffes pancréatiques et d'îlots de Langerhans</i> .....   | 15 |
| <i>Tableau 3 : Evolution pondérale au cours de différentes greffes d'organes solides.</i> .....   | 18 |
| <i>Tableau 4 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude</i> .....   | 36 |
| <i>Tableau 5 : Caractéristiques des protocoles d'immunosuppression : Edmonton et « non-sirolimus »</i> .....  | 37 |
| <i>Tableau 6 : Eléments de calcul du <math>\beta</math>-score</i> .....   | 39 |
| <i>Tableau 7 : Comparaison des données cliniques et paracliniques à l'inclusion.</i> .....  | 42 |
| <i>Tableau 8 : Comparaison des groupes « sirolimus » et « non-sirolimus » avant et 1 an après greffe, exprimée en médiane (IQR)</i> .....             | 44 |
| <i>Tableau 9 : Corrélations entre les différents immunosuppresseurs et les différents paramètres du tissu adipeux (Corrélation de Pearson).</i> ..... | 45 |

## Abréviations

### A

AD : Antidiabétiques  
 AgRP : Agouti related peptide  
 AKT : Protein kinase B  
 AMPK : Adenosine Monophosphate-  
 Activated Protein Kinase

### C

C/EBP $\alpha$  : C/Enhancer Binding Protein  
 CGMS : Continuous glucose  
 monitoring system  
 CITR : Collaborative International  
 Transplantation Registry

### D

DCCT : Diabetes Control and  
 Complications Trial  
 DT1 : Diabète de type 1

### E

4EBP : eIF4E binding protein

### F

FKBP-12 : FK-binding protein 12  
 FoxO1 : Forkhead box protein O1

### H

HbA1c : Hémoglobine glyquée  
 Hypo : Hypoglycémie

### I

IAK : Islet after kidney  
 ICV : Intra-cérébroventriculaire  
 IMC : Indice de masse corporelle  
 ITA : Islet transplantation alone

### K

KO : Knock-out

### M

MG : Masse grasse  
 mTOR : Mechanistic (mammalian)  
 target of rapamycin  
 mTORC : mTOR complex

### N

NPY : Neuropeptide Y

### P

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase  
 POMC : Propioélanocortine  
 PPAR $\gamma$  : Peroxisome proliferator-  
 activated receptor  $\gamma$ )

### R

REDD1 : Regulated in Development  
 and DNA damage responses  
 RHEB : RAS homolog enriched in  
 brain

### S

S6K1/2 : Protein S6 kinases  
 SREBP : Sterol response element-  
 binding protein

### T

TA : Tissu adipeux  
 TIL : Transplantation d'îlots de  
 Langerhans  
 TIR : Time in range  
 TNF $\alpha$  : Tumor necrosis factor $\alpha$   
 TSC : Tuberous sclerosis complex

## I. Résumé

**Introduction** : Outre son rôle immunosuppresseur et anti-prolifératif, le sirolimus, un inhibiteur de mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin), a également des effets sur les métabolismes glucidique et lipidique, variables selon la dose, la durée du traitement et les apports nutritionnels. *In vitro* et *in vivo*, il inhibe l'adipogenèse et conduit à une diminution de MG (masse grasse). À la différence des greffes d'organes solides, les TIL (transplantation d'îlots de Langerhans) donnent lieu à une perte de poids des patients. Notre hypothèse était que le sirolimus y contribue. Pour la vérifier, nous avons comparé, de manière longitudinale, la composition corporelle et les paramètres métaboliques des patients DT1 (diabétiques de type 1), greffés d'îlots, selon deux protocoles d'immunosuppression dont un contenant du sirolimus.

**Patients et Méthode** : La composition corporelle, les marqueurs du tissu adipeux : IMC (indice de masse corporelle), MG, leptine et les paramètres métaboliques : HbA1c (Hémoglobine glyquée), glycémie à jeun, peptide-C,  $\beta$ -score, HOMA-IR, de patients greffés d'îlots traités ou non par sirolimus ont été comparés avant et un an après transplantation.

**Résultats** : De 2004 à 2017, 35 patients ont été inclus, 22 dans le groupe « sirolimus » et 13 dans le groupe « non-sirolimus ». Dans les 2 groupes, un an après la transplantation, nous avons observé une baisse significative de l'IMC et de la MG. Un an après la transplantation d'îlots, l'IMC, la MG ainsi que le contrôle glycémique ne diffèrent pas entre les 2 groupes, sauf pour la leptinémie qui était plus faible dans le groupe « sirolimus » par rapport au groupe « non-sirolimus » ( $p=0.006$ ). Le taux de sirolimus plasmatique était corrélé négativement à l'IMC, à la MG et à la leptine.

**Conclusion** : Un an après la greffe, la TIL des patients DT1 est associée à une perte significative de MG et à un meilleur équilibre métabolique dans les deux groupes. La leptinémie était plus basse chez les patients traités par sirolimus à un an suivant la TIL. Ces résultats suggèrent que l'exposition au sirolimus pourrait moduler la qualité du tissu adipeux et ainsi l'insulino-résistance.



## II. Introduction

### 1. Généralités sur le diabète de type 1

#### a. Epidémiologie

Le diabète est un problème de santé publique majeur. Selon la Fédération Internationale du Diabète, 8,8% de la population mondiale est diabétique et entre 10 à 15% de ces patients ont un DT1 (diabète de type 1) (1).

Le DT1 est une maladie chronique auto-immune caractérisée par un déficit de la masse  $\beta$ -cellulaire responsable d'un défaut d'insulinosécrétion endogène qui conduit à une hyperglycémie (2–4). L'incidence du DT1 ne cesse d'augmenter dans les pays occidentaux. Selon l'étude Eurodiab (European Diabetes) la prévalence du DT1 atteindra 160 000 sujets européens de moins de 15 ans en 2020 (5).

#### b. Les complications du diabète de type 1

Le pronostic de la maladie diabétique est principalement lié aux complications qu'elle entraîne lorsque l'équilibre glycémique n'est pas optimisé. Les complications chroniques liées à l'hyperglycémie chronique, comme la rétinopathie diabétique, l'insuffisance rénale, la neuropathie et les maladies cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, infarctus myocardique, artérite pouvant conduire à l'amputation). Ces complications chroniques sont des causes majeures de morbi-mortalité chez les patients diabétiques. L'essai clinique randomisé DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) et l'étude observationnelle EDIC (Epidemiology of Diabetic Complications) montrent que l'insulinothérapie intensive permet, mieux que l'insulinothérapie dite « traditionnelle », de retarder l'apparition de ces complications (6). Malheureusement, selon l'étude ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), l'intensification de l'insulinothérapie augmente le risque

d'hypoglycémies malgré le recours aux technologies de surveillance en continu de la glycémie (7), et entraîne une surmortalité globale chez les patients diabétiques de type 2 (8). Outre ces complications chroniques, les patients peuvent présenter des complications aiguës, hyperglycémies ou à des hypoglycémies sévères, parfois non ressenties (9) les exposant à un risque vital aigu (coma hypoglycémique, acidocétose, traumatisme) (10–12). Celles-ci participent à l'altération de la qualité de vie des patients. Par ailleurs, il est maintenant bien établi que les hypoglycémies sont responsables d'une altération des fonctions cognitives (13)

c. Instabilité du diabète de type 1

La définition du DT1 instable est encore floue. Initialement, il était défini par une variabilité glycémique importante malgré un traitement insulinique optimal, donnant lieu à des épisodes fréquents et imprévisibles d'hypoglycémies ou d'hyperglycémies sévères et à des hospitalisations répétées, ce qui altérait sévèrement la qualité de vie (14,15). Aujourd'hui, on tend à le définir par la survenue d'hypoglycémies sévères nécessitant l'aide d'un tiers, ou d'hypoglycémies non ressenties définies par un score de Clarke  $\geq 4$  avec une variabilité glycémique importante. Dans cette situation, les données glycémiques issues des auto-surveillances ou d'une mesure continue du glucose (CGMS, continuous glucose monitoring system) révèlent une variabilité glycémique sévère. Des critères chiffrés ont fait récemment l'objet d'un consensus international (16):

- HbA1c  $> 7,5-8\%$ ,
- Score de Clarke  $\geq 4$  et  $\geq 1$  hypoglycémie sévère /an (nécessitant l'aide d'un tiers)
- Variabilité glycémique excessive sur le CGMS, définie par :
  - Déviation standard de la glycémie  $\geq 2.2$  mmol/l
  - Ou coefficient de variation  $\geq 30\%$
  - Ou temps passé en hypoglycémie ( $< 3$  mmol/l)  $> 5\%$

L'instabilité glycémique entraîne des complications à long terme, dont une insuffisance rénale pouvant mener à une greffe rénale, plus de complications cardiovasculaires et de rétinopathies (17). Elle multiplie la mortalité par 3, soit de l'ordre de 4% chez ces patients (18). L'identification des facteurs favorisant l'instabilité est essentielle pour la prise en charge de ces patients avec une instabilité glycémique (Tableau 1). En l'absence de facteurs favorisants, il s'agit d'une forme rare de DT1 qui représenterait 2,9 cas sur 1 000 (19).

|  | <b>Tendance hyperglycémie</b>       | <b>Tendance hypoglycémie</b>  |
|--|-------------------------------------|---|
| <b>Causes extrinsèques</b>   | Phobies des hypoglycémies           | Corrections excessives  |
|  | Resucrages excessifs                | Alcool  |
|  | Trouble du comportement alimentaire | Activité physique   |
|  | Dysmorphophobie                     | Troubles obsessionnels compulsifs   |
| <b>Causes intrinsèques</b>   | Iatrogène : glucocorticoïdes        | Cause auto-immune : anticorps anti-insuline et anti-récepteur de l'insuline |
|  | Néoplasie                           |   |
|  | Infections                          |   |
| <b>Endocrinopathies</b>  |                                     |   |
|  | Syndrome de Cushing                 | Insuffisance surrénalienne  |
|  | Acromégalies                        | Hypothyroïdie   |
|  | Hyperthyroïdie                      | Maladie coeliaque   |
| <b>Gastroparésie</b>   |                                     |   |
| Troubles de résorption de l'insuline :<br>lipoatrophie ou lipohypertrophie |                                     |   |

Tableau 1: Facteurs favorisant l'instabilité glycémique

d. Traitements du diabète de type 1

L'insulinothérapie est la pierre angulaire du traitement des patients DT1. L'insuline a été utilisée pour la première fois en 1922 grâce aux travaux de Best et Banting (20). Sa structure biochimique a été découverte bien plus tard, en 1955, par le biochimiste anglais Sanger, récompensé par un prix Nobel. Le développement des formes thérapeutiques de l'hormone s'est accéléré à partir des années 70, avec notamment l'arrivée des insulines dites "ultra-purifiées", issues de pancréas de bœuf ou de porc, beaucoup mieux tolérées par les patients. Dix ans plus tard, on a pu proposer une insuline humaine, produite par génie génétique en insérant un gène de l'insuline humaine dans des bactéries. La décennie suivante (années 90) a été marquée par l'apparition des "analogues" de l'insuline, des insulines génétiquement modifiées d'action plus rapide ou plus longue et des schémas multi-injections. Depuis, de nombreux outils thérapeutiques plus ou moins sophistiqués ont montré leur efficacité pour réduire la variabilité glycémique. Certains d'entre eux, tels que les pompes à insuline associées ou non à des dispositifs de CGMS, sont couramment utilisées. Un traitement par pompe à insuline permet la diminution de l'HbA1c de l'ordre de 0,6 % par rapport au traitement par injections multiples dans le DT1, et divise par 4 la fréquence des hypoglycémies sévères (21–23). Dans des cas particulièrement complexes, le recours au traitement par pompe à insuline couplée à un capteur avec arrêt automatique de l'insuline en cas d'hypoglycémie, voire d'hyperglycémie, précède souvent la TIL (transplantation d'îlots de Langerhans) ou la greffe de pancréas qui restent les moyens les plus efficaces pour réduire la variabilité glycémique (24–27).

## 2. Transplantation pancréatique et d'îlots de Langerhans

### a. Généralités

La restauration de l'insulinosécrétion endogène, déficitaire chez les DT1, peut être obtenue chez des patients sélectionnés ayant bénéficié ou non d'une greffe de rein, en réalisant une transplantation allogénique de pancréas entier ou d'îlots pancréatiques intra-portale.

La première greffe de pancréas chez l'homme a été réalisée en 1966. Il en existe désormais différents types : la greffe de pancréas soit isolée, soit réalisée après une greffe de rein, soit combinée à une greffe de rein. Selon les données de l'agence de la biomédecine, le taux d'insulino-indépendance des patients ayant bénéficié d'une greffe de pancréas après une greffe de rein est de 79 % à un an (24). Cependant, cette intervention chirurgicale est assez lourde (2 à 3 semaines d'hospitalisation) et exige un bon état vasculaire car les anastomoses sont effectuées sur les axes iliaques. Des complications surviennent dans près de 30% des cas. Elles nécessitent donc souvent une ré-intervention et sont associées à une mortalité élevée (28,29). Par ailleurs, le pancréas est un organe difficile à prélever car très sensible à l'ischémie, ce qui limite le nombre de pancréas utilisables pour une transplantation de l'organe entier et explique également une perte du greffon pancréatique dans environ 10 % des cas (30). C'est pour ces raisons qu'au cours de ces dernières années, la TIL a pris autant d'importance.

L'idée que la greffe de fragments pancréatiques puisse normaliser la glycémie de patients atteints de DT1 remonte aux travaux de Minkowski en 1892 et de Williams en 1894 (31,32). Il a toutefois fallu attendre 1989 pour qu'une équipe américaine réalise une TIL et parvienne ainsi à normaliser la glycémie de patients devenus diabétiques à la suite d'une exentération abdominale (foie, pancréas, rate, estomac, duodénum et intestin) pour une tumeur trop étendue (33). En 2000, la mise au point d'un protocole d'immunosuppression sans stéroïdes,

nommé protocole d'Edmonton, a permis d'obtenir une insulino-indépendance pendant au moins un an chez 7 patients atteints de DT1 ayant reçu une TIL (34). Depuis, de nombreux centres ont développé cette approche dans le cadre d'essais cliniques (35–37). Selon le CITR (Collaborative International Transplantation Registry) 2016 ([www.citrregistry.org](http://www.citrregistry.org)), entre 1999 et 2013, plus de 1 000 patients à travers le monde ont reçu une TIL, seule ou après une greffe rénale.

b. Protocoles d'immunosuppression

Actuellement, il existe en France 2 protocoles d'immunosuppression de TIL : le protocole dit d'Edmonton et un protocole n'utilisant pas le sirolimus, qu'on nommera « non-sirolimus », similaire à d'autres protocoles de greffes d'organes.

1) *Protocole d'Edmonton*

Ce protocole associe 3 molécules : le sirolimus, un inhibiteur de mTOR (mammalian target of rapamycin), le tacrolimus, un inhibiteur des calcineurines et le basiliximab, un anticorps monoclonal anti-interleukine 2. Il diffère du protocole « non-sirolimus », notamment par l'absence de corticothérapie systémique.

2) *Protocole non sirolimus*

Ce protocole ne comprend pas de sirolimus, mais du mycophénolate associé à un inhibiteur des calcineurines prescrit à plus forte dose en maintenance. Il comporte à l'induction une administration initiale d'anticorps anti-lymphocyte avec un bolus unique de méthylprednisolone, les inductions pour les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> injections étant assurées par un anti-récepteur de l'interleukine 2. De l'etarnecept, un anti-TNF $\alpha$  (Tumor necrosis factor  $\alpha$ ) est également prescrit.

c. Critères d'éligibilité à la transplantation d'îlots de Langerhans

Les difficultés liées à la pénurie de greffons pancréatiques, aux techniques d'isolement et à la nécessité d'un traitement immunosuppresseur limitent la TIL aux patients présentant les formes les plus instables ou compliquées de la maladie (38). En France, la greffe n'est actuellement réalisée que dans le cadre d'essais cliniques. Des recommandations récentes viennent d'être publiées (24). Le tableau 2 résume les indications des différents types de greffe.

Après avoir éliminé une cause organique d'instabilité glycémique (malabsorption, dysautonomie, insuffisance surrénalienne ou corticotrope), les patients qui peuvent être candidats à une TIL doivent répondre aux critères suivants :

- Age > 18 ans et DT1 depuis au moins 5 ans
- IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>
- Peptide-C plasmatique basal < 0,3 ng/mL ou stimulé < 0,5 ng/mL
- Besoins insuliniques < 1 UI/Kg/j
- En cas d'instabilité glycémique : hypoglycémies sévères justifiant l'intervention d'un tiers, ou non ressenties, et/ou mal équilibrés avec une HbA1c > 7,5-8% malgré un traitement optimisé bien conduit pendant plus de 6 mois
- Contre-indication à la greffe pancréas : âge > 55 ans, sténose des artères iliaques, cardiopathie sévère ...
- Après une greffe rénale lorsque l'équilibre glycémique est non-optimal.

Les patients dont l'adhésion au suivi médical post-greffe ou au traitement immunosuppresseur risque d'être difficile ne peuvent pas bénéficier de la thérapie cellulaire.

|  |  |
|--|--|
| <b>Grefe de pancréas<br/>(combinée à une greffe de rein)</b> | Sujets DT1 < 45-55 ans<br>Insuffisance rénale pré-terminale ou dialyse   |
| <b>Allogreffe d'îlots seuls</b>                              | <b><i>Diabète instable malgré insulinothérapie optimisée</i></b><br><b><i>Hypoglycémies fréquentes et /ou non ressenties :</i></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Score de Clarke <math>\geq 4</math></li> </ul>   |
| <b>Allogreffe d'îlots après rein</b>                         | <b><i>Contre-indication (ou refus) d'une greffe rein-pancréas :</i></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age &gt; 55 ans</li> <li>• Complications macroangiopathiques sévères</li> </ul> <b><i>Echec d'une greffe rein-pancréas avec greffon rénal fonctionnel</i></b><br><b><i>Greffe de rein avec donneur vivant</i></b> |
| <b>Autogreffe d'îlots</b>                                    | <b><i>Pancréatites génétiquement déterminées, après pancréatectomie</i></b><br><b><i>Tumeur intracanalairé pancréatique mucineuse papillaire</i></b><br><b><i>Tumeurs pancréatiques multiples hors contexte génétique</i></b><br><b><i>Traumatismes pancréatiques nécessitant une pancréatectomie</i></b>                          |

Tableau 2 : Indications des greffes pancréatiques et d'îlots de Langerhans (36)

DT1 : Diabète de type 1

#### d. Résultats de la transplantation d'îlots de Langerhans

La TIL a permis une nette amélioration de la qualité de vie des patients souffrant d'un DT1 instable. Cette amélioration se traduit par la disparition des hypoglycémies sévères, une diminution des doses d'insuline voire d'un arrêt de l'insulinothérapie et d'une restauration des mécanismes physiologiques de contrôle glycémique chez les patients greffés (27,39,40). D'après le CITR 2016, l'analyse univariée à 5 ans du nombre de patients insulino-indépendants révèle un taux de 30% pour les TIL seuls (islet transplantation alone, ITA) et de 20% pour les TIL après transplantation rénale (islet after kidney, IAK transplantation). L'analyse de différentes séries révèle des taux d'insulino-indépendance variables entre 10-65% à 5 ans dans de petites séries (10–65 patients) d'ITA ou d'IAK (39,41–45). En France, le groupe GRAGIL a montré qu'entre 2003 et 2010, 60% des patients greffés avaient connu une période d'insulino-indépendance pendant les 5 ans suivant la greffe avec cependant moins de



20% d'insulino-indépendants à 5 ans (46). Peu d'études ont rapporté les données d'insulino-indépendance après 10 ans de suivi. En France, l'équipe lilloise a montré que plus de 70% des îlots greffés sont fonctionnels (Peptide-C détectable) et que 25% des patients traités selon le protocole d'Edmonton restent insulino-dépendants avec un taux d'HbA1c < 6,5%, 10 ans après la TIL (47). La qualité des résultats dépend beaucoup de la masse d'îlots greffés.

Malgré l'amélioration des techniques de greffe et l'optimisation des protocoles d'immunosuppression, les résultats de la TIL restent limités par la perte progressive de fonction du greffon responsable de la perte de l'insulino-indépendance. Comme dans de multiples types de greffe, différents facteurs ont été identifiés : la réaction inflammatoire et thrombotique rapide dans les suites de la transplantation, les réactions auto et allo-immunes humorales et cellulaires, la réaction inflammatoire non spécifique, l'hypoxie cellulaire lors de l'isolement des îlots au laboratoire, la lipotoxicité due à l'afflux de nutriments au niveau hépatique en post-prandial, le surpoids, le syndrome métabolique et les effets secondaires des immunosuppresseurs (48–51).

Le tableau 3 montre que la TIL est le seul type de greffe où l'on observe une perte de poids au cours de la transplantation (41,48,52–54). Ceci peut s'expliquer par l'absence d'utilisation de corticostéroïdes à long terme à la différence des protocoles d'immunosuppression de greffe rénale, hépatique, cardiaque et pulmonaire contrairement aux protocoles d'immunosuppression de TIL seuls. Plusieurs études relatives à ces différents types de greffe se sont intéressées à l'impact du sirolimus sur le poids au cours de la première année de greffe. Diekmann *et al.*, ont montré que la prescription de sirolimus dans le protocole d'immunosuppression suivant la greffe rénale permettait de limiter significativement la prise de poids, surtout dans les 6 mois suivant la greffe (55). Dunkelberg *et al.*, ont également constaté, au sujet de la transplantation hépatique, que l'association de sirolimus au protocole d'immunosuppression permettait d'obtenir, un an après la greffe, un nombre moins important

de patients obèses (20/170 vs 30/180,  $p < 0,05$ ) (56). McKenna *et al.*, ont confirmé que la prise de poids de patients transplantés hépatiques était moins importante lorsque le protocole d'immunosuppression contenait du sirolimus (poids médian à 2 ans : 75,3 versus 84,1 kg dans le groupe sirolimus versus non-sirolimus,  $p=0,05$ , confirmé également à 5 ans) (57).

|                         | Références                          | n=   | Evolution   |
|-------------------------|-------------------------------------|------|---|
| <b>TIL</b>              | Ryan <i>et al.</i> (41)             | 65   | ↘ Poids moyen de 5,4 kg en 1 an   |
|                         | Poggioli <i>et al.</i> (54)         | 52   | ↘ Poids moyen de 3,7 kg en 18 mois  |
|                         | Rickels <i>et al.</i> (53)          | 12   | ↘ Poids moyen de 5 kg en 7 mois   |
| <b>Grefe rénale</b>     | Johnson <i>et al.</i> (52)          | 115  | ↗ Poids ( $\geq 10\%$ poids initial) chez 57% des patients.<br>49% des patients en surpoids à 1 an                            |
|                         | Merion <i>et al.</i> (49)           | 263  | ↗ Poids moyen à 1 an : 9 kg chez les patients non-obèses, 14 kg chez les obèses   |
|                         | Gill <i>et al.</i> (58)             | 252  | ↗ Poids moyen à 1 an : 8,5 kg   |
|                         | Cofán <i>et al.</i> (59)            | 2691 | A 1 an : 26% des patients avec un poids normal ont développé un surpoids et 6% une obésité.                                   |
|                         | De Oliveira <i>et al.</i> (60)      | 203  | ↗ Poids moyen à 1 an : 4 kg   |
|                         | Diekmann <i>et al.</i> (55)         | 1178 | Prise de poids de 2,8+/-4,6 kg en 2 ans dans le groupe sirolimus vs. 6,2+/-6,6 kg dans le groupe non sirolimus                |
| <b>Grefe hépatique</b>  | Schütz <i>et al.</i> (61)           | 30   | ↗ Poids moyen à 2 ans : 12 kg<br>↗ MG moyenne : 8,7 kg  |
|                         | Bianchi <i>et al.</i> (62)          | 99   | A 1 an : 57.4% des patients présentaient un surpoids ou une obésité contre 37,5% avant TP                                     |
|                         | Martinez-Camacho <i>et al.</i> (63) | 2968 | ↗ IMC ( $> 1$ point) = 54%  |
|                         | Dunkelberg <i>et al.</i> (56)       | 350  | Nombre de patients obèses moins importants dans le groupe sirolimus (20/170) contre 30/180 dans le groupe contrôle, (p <0,05) |
| <b>Grefe cardiaque</b>  | Williams <i>et al.</i> (64)         | 158  | ↗ Poids moyen à 1 an : 10,3 +/- 10,6 kg   |
|                         | Baker <i>et al.</i> (65)            | 47   | ↗ Poids moyen à 1 an : 10,1 kg +/- 1,6  |
| <b>Grefe pulmonaire</b> | Singer <i>et al.</i> (66)           | 587  | ↗ Poids moyen 1 an = +10% / poids avant greffe  |
|                         | Carvalho Araújo <i>et al.</i> (67)  | 117  | ↗ Poids moyen à 1 an : 5,78 kg  |

Tableau 3 : Evolution pondérale au cours de différentes greffes d'organes solides

Kg : Kilogrammes, IMC : Indice de masse corporelle, MG : Masse grasse, n=nombre de sujets, TIL : Transplantation d'îlots de Langerhans,

### 3. Sirolimus

#### a. Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de mTOR sont de puissants immunosuppresseurs utilisés pour la prévention du rejet aigu lors des transplantations d'organes solides. Ils sont également utilisés en oncologie dans différents cancers pour leur rôle inhibiteur sur les voies de signalisation de la croissance cellulaire, de l'angiogénèse et dans le métabolisme (68,69). Ces traitements modifient les métabolismes glucidique et lipidique et entraînent fréquemment des diabètes et des dyslipidémies (69–72).

Le premier inhibiteur de mTOR développé a été la rapamycine, un macrolide aux propriétés antifongiques, découvert en 1964, à partir d'une bactérie, *Streptomyces hygroscopicus*, qui sécrète cette molécule (73,74). La rapamycine a obtenu son autorisation de mise sur le marché pour ses propriétés immunosuppressives à la fin des années 1990. Elle est actuellement exploitée sous le nom de sirolimus (Rapamune®).

Le sirolimus se lie au domaine FRB de FKBP-12 (FK-binding protein 12), une immunophiline (superfamille de protéines intervenant dans le repliement et dans l'assemblage d'autres protéines) formant ainsi un complexe sirolimus-FKBP-12 qui inhibe mTORC1 (70,75). Outre son rôle sur mTORC1, le sirolimus inhiberait aussi l'assemblage de mTORC2, et donc sa fonction, à la suite de sa liaison avec FKBP-12. La rapamycine peut également se lier à d'autres FKBP, comme FKBP-51 et FKBP-52, empêchant ainsi la complexification de mTORC2 et donc sa fonction (76).

b. Voie de signalisation mTOR

La protéine mTOR est une protéine sérine/thréonine kinase, appartenant à la famille des kinases associées au PI3K (phosphoinositide 3-kinase). Elle est essentielle dans la régulation du cycle cellulaire, dans la traduction et dans les métabolismes lipidique et glucidique. Elle permet l'adaptation de la cellule aux processus anaboliques et cataboliques en réponse aux facteurs environnementaux comme les facteurs de croissance, les acides aminés et le stress. Une dérégulation de la voie mTOR est associée à de nombreuses pathologies comme l'obésité, le diabète de type 2, le cancer et de nombreuses pathologies neurologiques (68,69).

La protéine mTOR est présente, au niveau cellulaire, en 2 complexes multiprotéiques appelés mTORC1 et mTORC2, selon les sous-unités régulatrices qui les constituent, respectivement la sous-unité raptor (regulatory associated protein of TOR) et la sous-unité rictor (rapamycin-insensitive companion of TOR), respectivement) (Figure 1) (69,77):

- Le complexe mTORC1, composé de 5 unités, est essentielle au fonctionnement cellulaire en favorisant la transcription, la traduction, la croissance et le métabolisme cellulaire en réponse à des acides aminés, au stress, au statut énergétique, à l'oxygénation de la cellule et à des facteurs de croissance (dont l'insuline).
- Le complexe mTORC2 est composé de 6 sous-unités, dont 4 sont communes avec mTORC1. Il participe aussi au cycle cellulaire, à la migration, au métabolisme et à l'organisation du cytosquelette en réponse à des facteurs de croissance et à des acides aminés.

Cette voie de signalisation, PI3K/Akt (protein kinase B) /mTOR, est activée par de nombreux signaux extra et intracellulaire. Elle est en particulier mise en jeu en aval de l'activation de nombreux récepteurs à activité tyrosine kinase, comme ceux de la famille de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), et ceux de l'IGR (Insulin-like Growth Factor Receptor).

Cette voie est souvent activée pour répondre à un besoin métabolique immédiat et va entraîner une synthèse protéique adaptée. L'activation de la voie mTOR est également fonction du statut énergétique de la cellule. En effet, lorsque l'apport énergétique est faible, l'élévation du ratio intracellulaire AMP/ATP (Adénosine mono ou tri-phosphate) active le TSC (Tuberous sclerosis complex) via l'AMPK (Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase) et donc réprime mTORC1. A l'inverse, lorsque les apports énergétiques sont suffisants, l'activation de la voie PI3K/Akt sous l'influence des facteurs de croissance inhibe le TSC. L'hypoxie quant à elle induit l'expression du gène REDD1 (Regulated in Development and DNA damage responses) responsable d'une activation du TSC et donc d'une répression de mTOR (78–80). La voie de signalisation mTOR est donc un régulateur central qui détecte la disponibilité en nutriments (glucose, acides aminés, cholestérol et fer), la disponibilité en facteurs de croissance et la disponibilité énergétique.

Une fois le récepteur activé par la fixation de son ligand, une autophosphorylation activatrice du récepteur va s'opérer sur de multiples résidus tyrosine générant l'activation en cascade de plusieurs molécules dont la cible est la PI3K (Figure 1). Ces molécules intermédiaires sont représentées par les substrats 1 à 4 du récepteur de l'insuline (IRS 1-4) et la protéine SHC (SH2-containing collagen-related proteins). La protéine PI3K convertit le phosphatidylinositol-4,5-diphosphate (PIP<sub>2</sub>) en phosphatidylinositol 3,4,5 triphosphates (PIP<sub>3</sub>) nécessaire à l'activation de la voie mTOR. Cette molécule est reconnue par des protéines possédant un domaine PH (Plekstrin homology domain), en particulier deux sérine/théronine kinase, PDK1 (phosphoinositide-dependent kinase) et Akt, la première étant capable de phosphoryler la seconde. L'action de la PI3K est contrebalancée par celle d'une phosphatase appelée PTEN (Phosphatase and tensin homolog on chromosome 10), qui hydrolyse spécifiquement le groupement phosphate fixé sur PIP<sub>2</sub> par la PI3K. PTEN est donc responsable du contrôle négatif de la voie PI3K. Akt est capable de phosphoryler une protéine

appelée TSC2. Son association avec TSC1 forme la GAP (GTPase activating protein) d'une protéine G localisée au niveau de la membrane lysosomale, la protéine RHEB (RAS homolog enriched in brain). TSC2 stimule l'activité GTPasique et désamorce RHEB en RHEB-GDP. Seul RHEB-GTP peut activer mTORC1, cette dernière sera donc activée à la suite de phénomènes inhibiteurs (Akt inhibe TSC2 par phosphorylation et TSC2 inhibe RHEB-GTP en accélérant l'hydrolyse du GTP en GDP). L'activation de mTORC1, à son tour, phosphoryle ses deux effecteurs d'aval : la p70S6 kinase (S6K1) et la protéine de liaison (4E-BP1) du facteur eucaryote d'initiation de la traduction 4E (eIF4E), qui permet la synthèse protéique nécessaire à la survie, la croissance et la prolifération cellulaire. Par ailleurs, la voie mTOR est également essentielle à l'angiogénèse, et dans le métabolisme glucidique et lipidique. C'est cette dernière partie qui va particulièrement nous intéresser.

c. Effets métaboliques du sirolimus

Les effets métaboliques du sirolimus sont complexes. Ils dépendent non seulement de la dose et de la durée d'administration mais aussi du type cellulaire et de l'environnement métabolique

1) *Effets sur le métabolisme lipidique (Figure 1)*

De nombreuses études se sont intéressées au rôle de la voie mTOR dans la formation adipocytaire ainsi que dans la synthèse lipidique notamment en réponse à l'insuline (81,82).

L'adipogenèse se fait en deux étapes : d'abord une phase d'expansion clonale à partir de pré-adipocytes dérivés de cellules mésenchymateuses multipotentes, puis une phase de différenciation qui aboutit aux adipocytes matures. L'adipogenèse est favorisée par mTORC1 et mTORC2 que ce soit *in vitro* ou *in vivo*.

Le rôle de mTORC1 dans le TA (tissu adipeux) a été étudié à partir de différents modèles de souris transgéniques, telles que des modèles de KO (knock-out) de S6K ou de raptor de manière systémique ou au niveau du TA, et ainsi qu'à partir de souris traitées par sirolimus (81–83). Ces modèles montrent que l'arrêt de fonctionnement du mTORC1 diminue la masse adipocytaire (abdominale et sous-cutanée) et permet de résister à l'obésité induite par le régime hyperlipidique (84–89). L'analyse histologique du TA a mis en évidence une diminution de la taille (86,89,90) et du nombre des adipocytes sous sirolimus (87,88). À l'inverse, l'augmentation d'activité de mTORC1 par des siRNA (small interfering RNA) contre TSC1/2 ou un KO de ces même molécules chez la souris favoriserait l'adipogénèse (84).

Ce rôle de mTOR dans l'adipogénèse est régulé par différentes protéines, en particulier :

- 4E-BP1 par son contrôle sur le PPAR $\gamma$  (Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ), capable d'initier ou d'interrompre l'adipogénèse (91,92).
- SREBP1 (Sterol Regulatory Element Binding Protein) intervenant dans la maturation finale des adipocytes.
- C/EBP $\alpha$  (C/Enhancer Binding Protein) ou FAS nécessaire à la maturation tardive des adipocytes.
- S6K. Le KO de S6K1 chez des souris leur permet de résister à l'obésité induite par un régime riche en graisse liée à une altération de la formation adipocytaire (93). Une étude récente a également montré que l'EPRS (glutamylprolyl-tRNA synthetase) était un effecteur d'aval de l'axe mTORC1-S6K1 dans le fonctionnement des adipocytes. En effet, l'activation de mTORC1-S6K1 phosphoryle EPRS qui pourra ainsi interagir avec FATP1 (Fatty acid transport protein 1), et apporter ainsi les acides gras dans l'adipocyte (94).



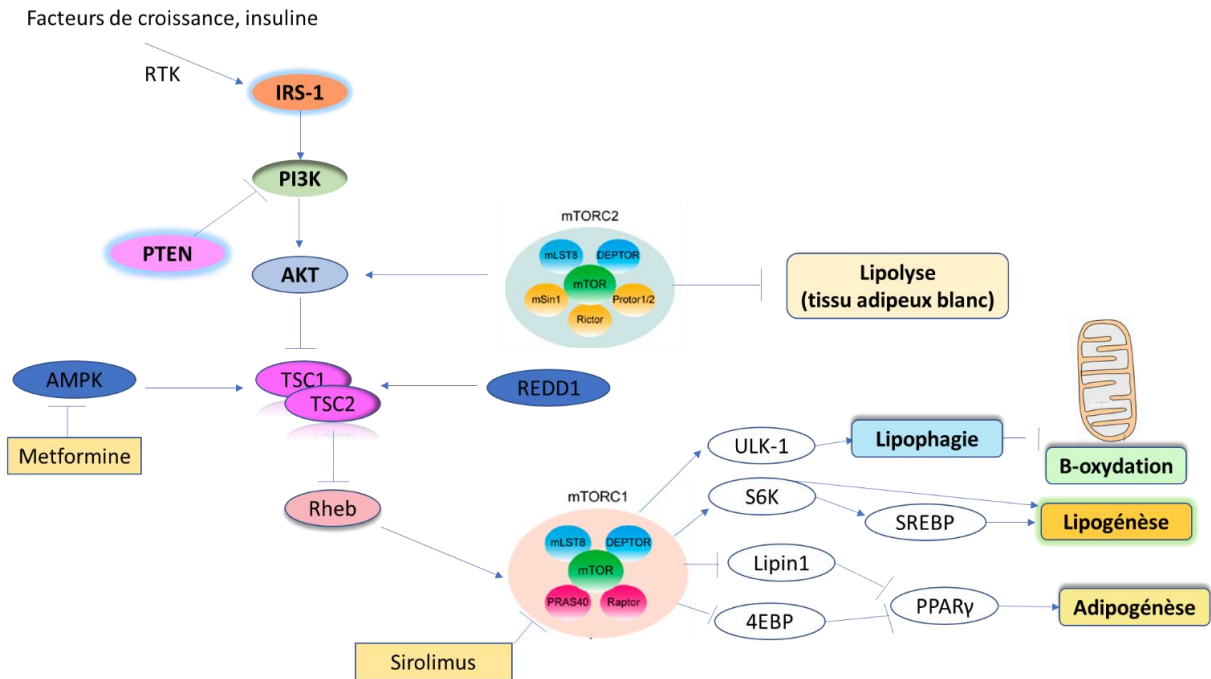


Figure 1: Impact de la voie mTOR sur le métabolisme lipidique, adapté de (69–71,82)

4E-BP1 : protéine de liaison du facteur eucaryote d'initiation de la traduction 4E (eIF4E), Akt : Protéine Kinase B, AMPK : Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase, IRS-1 : substrats 1 du récepteur de l'insuline, mTOR : mammalian target of rapamycin, mTORC1-2 : mTOR complex 1-2, PI3K : phosphoinositide 3-kinase, PPAR $\gamma$  : Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PTEN : Phosphatase and tensin homolog on chromosome 10, RHEB : RAS homolog enriched in brain, RTK : Récepteur tyrosine kinase, S6K : protéine p70S6 kinase (S6K1), SREBP1 : Sterol Regulatory Element Binding Protein, TSC : Tuberous sclerosis complex, ULK-1 : UNC-51-like kinase 1

En bloquant l'activité de mTORC1, le sirolimus réduit l'expression génique de PPAR $\gamma$ , SREBP1, C/EBP $\alpha$  et S6K et donc l'expansion clonale et la différenciation adipocytaire, à l'origine d'une diminution du nombre des adipocytes matures et de la masse du TA. Le gène *PPAR $\gamma$*  semble être le plus sensible aux effets des inhibiteurs de mTOR.

Parallèlement à ce phénomène, le sirolimus induit *in vivo* une dyslipidémie marquée par une augmentation des taux sériques de LDLc, de triglycérides et acides gras libres (71,86,88,95–98).

Cette dyslipidémie est dose-dépendante et s'explique notamment par une inhibition de la lipogénèse, essentiellement par inhibition de :

- SREBP-1c. L'activation du facteur de transcription SREBP-1c par mTORC1 favorise l'expression de gènes impliqués dans la lipogénèse (*acetyl-CoA carboxylase, fatty acid synthase, stearyl-CoA desaturase, lipo Protéine Lipase*) (99). Le sirolimus diminue l'expression des enzymes lipogéniques précédemment citées (99–102).
- S6K1. L'activation de S6K1 permet l'épissage d'ARNms lipogéniques, augmentant ainsi leur stabilité et ceci de manière SREBP indépendante (103).
- Lipine1. Cette phosphatidate phosphatase intervient dans la synthèse des triglycérides et favorise l'activité adipogénique de PPAR $\gamma$  (104). Par ailleurs, il a été suggéré que la Lipin 1 activait l'expression SREBP-1c (105).

Le complexe mTORC1 inhibe également la lipophagie, par ULK-1 (UNC-51-like kinase 1), processus particulier d'autophagie lysosomale des gouttelettes lipidiques cytoplasmiques, responsable d'une accumulation de triglycérides intracellulaires (106,107). Cette inhibition de la lipophagie fournit ainsi moins de substrats d'acide gras à la  $\beta$ -oxydation et donc inhibe ce processus (107,108).

Le complexe mTORC1 est également impliqué dans la conversion du TA brun en TA blanc. Un traitement par rapamycine, permet *in vitro* et *in vivo*, d'augmenter la masse de TA brun, limitant ainsi l'insulino-résistance (109).

Le lien entre le complexe mTORC2 et le TA est quant à lui plus complexe. Une délétion de rictor, un de ses composants, dans le TA a montré que les souris étaient plus grosses avec des organes de taille plus importante (110). La délétion de rictor dans le TA de souris les rendraient également incapables d'inhiber la lipolyse en réponse à l'insuline, d'où une hypertriglycéridémie (111). L'impact sur le métabolisme lipidique du sirolimus par inhibition de mTORC2 est encore imprécis.

Ainsi, expérimentalement, dans des conditions d'excès énergétique, les inhibiteurs de mTOR préviennent le développement d'une obésité en réprimant les phénomènes d'adipogénèse et de lipogénèse au prix d'une dyslipidémie.

## 2) Effets sur le métabolisme glucidique (Figure 2)

Les mécanismes moléculaires liant l'inhibition de mTOR à la survenue de troubles du métabolisme glucidique sont complexes et imparfaitement connus. Les effets de la voie mTORC1 sur les cellules périphériques (foie, muscle et TA) et sur les cellules pancréatiques sont différents.

Concernant les cellules périphériques, mTORC1 stimule la capture de glucose ainsi que la glycolyse en modulant HIF1 $\alpha$  (Hypoxia-inductible factor) (112). L'inhibition de mTOR (AZD8055) diminue la capture de glucose insulino-induite dans le muscle de souris de l'ordre de 30% sans modifier la translocation ni l'activité de GLUT4 mais potentiellement par GLUT-1, modulé par HIF1 $\alpha$  (113) (Figure 2). Cet effet pourrait également s'expliquer par une modulation de mTORC2.

Le complexe mTORC1 contrôle également la néoglucogène hépatique. L'inhibition chronique de la voie mTORC1-S6K1, par du sirolimus, augmente l'expression d'enzymes hépatiques de la néoglucogénèse comme PEPCK (phosphoenolpyruvate carboxykinase) et G6Pase (glucose 6-phosphatase) (88). L'expression génique de ces enzymes est sous le contrôle du facteur de transcription FoxO1 (forkhead box protein O1) (Figure 2).

*In vivo*, un traitement par rapamycine, durant 2 semaines, de souris obèses nourries avec un régime diabétogène, diminue la sensibilité à l'insuline avec une réduction précoce de la phosphorylation d'Akt et une augmentation d'activité de la GSK3b (Glycogen Synthase Kinase 3b) diminuant ainsi la synthèse de glycogène. Le complexe mTORC1 favorise la résistance à l'insuline dans le TA, le foie et les muscles en favorisant la phosphorylation de la sérine d'IRS, ce qui a pour conséquence de réduire l'activation de PI3kinase (72,114–116). À l'opposé, mTORC favorise le métabolisme oxydatif au niveau du muscle. Les animaux invalidés pour mTORC1 présentent une réduction de la masse musculaire et des capacités oxydatives musculaires (117).

Par ailleurs, mTORC1 intervient aussi dans le métabolisme glucidique en régulant la masse et la fonction des cellules  $\beta$  de Langerhans. En effet, mTORC1 active la fonction de la cellule  $\beta$  en augmentant l'insulinosécrétion grâce à une augmentation de la taille et du nombre des cellules  $\beta$  (118–120). Les explications moléculaires ont été récemment démontrées. Dans les cellules pancréatiques  $\beta$ , le complexe mTORC1 interagit avec un complexe fait de ChREBP (Carbohydrate Response Element Binding Protein) et de Mlx (Max-like protein), il inhibe ainsi sa translocation dans le noyau, empêchant la transcription de TXNIP (thioredoxin-interacting protein) et donc l'apoptose des cellules  $\beta$ . Cependant, une activation prolongée de mTORC1 dans les cellules  $\beta$  favorise leur apoptose (121,122). L'inhibition de mTOR par de la rapamycine diminue de 30% la sécrétion d'insuline (122) et protège, *in vitro*, le pancréas de

l'accumulation lipidique, du stress du réticulum endoplasmique et de la dysfonction des cellules  $\beta$  dans les régimes « overload » (123,124). On peut penser que la réduction de l'effet stimulant de mTORC1 sur l'insulinosécrétion serait à l'origine de la diminution de la réponse insulinique observée sous inhibiteurs mTOR. Ceci pourrait expliquer la réduction d'intensité et de fréquence des hypoglycémies des patients avec un insulinome traités par des inhibiteurs de mTOR (125,126).

Alors qu'*in vitro*, les liens biochimiques entre la voie mTOR et le métabolisme glucidique sont de mieux en mieux connus, *in vivo*, les effets du sirolimus sur le métabolisme glucidique, *in vivo*, sont variables en fonction des espèces, des apports nutritionnels, de la dose et de la durée d'exposition au sirolimus.

Les effets du sirolimus varient également selon les espèces. Beaucoup d'études sur le sirolimus ont été réalisées chez des souris ou des rats. Dans 2 études réalisées chez des souris greffées d'îlots de souris, le sirolimus était délétère pour le greffon en diminuant la vascularisation des îlots greffés et l'insulinosécrétion et en favorisant l'insulino-résistance (127–130). A l'inverse, sur des modèles canins d'auto ou d'allogreffe, le traitement par sirolimus associé ou non à de la cyclosporine ne modifiait pas l'insulino-sensibilité (131,132). Une autre étude réalisée, *in vivo*, chez des mini-porcs révélait une augmentation de l'insulinémie sous rapamycine en base et après apports glucidiques, cet effet étant réversible à l'arrêt du traitement. Dans cette même étude, la culture d'îlots de Langerhans humains en présence de rapamycine à doses thérapeutiques mettait en évidence une augmentation du contenu insulinique intra-cellulaire, de l'insulinosécrétion et de la synthèse d'ATP (133). Chez des sujets sains, l'administration de sirolimus (sans atteinte des concentrations plasmatiques immunosuppressives) associée à une perfusion d'acide aminés (permettant l'activation de la voie mTOR), n'avait pas d'effet sur la sensibilité hépatique à l'insuline mais

favorisait plutôt la sensibilité périphérique (134). Ainsi, le sirolimus n'agit probablement pas de la même façon sur des îlots de Langerhans d'espèces différentes. Les résultats obtenus chez la souris sont donc difficilement transposables à l'homme.

Des dosages de sirolimus différents ont des effets différents sur le métabolisme glucidique. Les inhibiteurs de mTOR exerceraient un effet «Janus» sur le métabolisme glucidique, c'est-à-dire que des doses faibles ou fortes (souvent pharmacologiques) pourraient avoir un effet favorable ou délétère sur le métabolisme glucidique, qui dépend également de l'environnement énergétique (69). Cette considération est importante puisque les taux intra-portaux de rapamycine chez l'homme (taux auxquels sont soumis les îlots de Langerhans greffés) sont jusqu'à 2 fois plus importants que les taux sériques périphériques (135). *In vitro*, la rapamycine à doses supra-thérapeutiques (10 à 50 fois les doses utilisées en immunosuppression chez l'homme) provoque une diminution significative de l'insulinosécrétion, et ceci de façon dose-dépendante (136). Toujours *in vitro* mais à doses thérapeutiques, la rapamycine peut inhiber l'insulinosécrétion de cellules capables de sécréter de l'insuline en réponse à une stimulation glucidique (cellules HIT-T15 par exemple), mais n'a pas d'effet sur les îlots de Langerhans (137).

Par ailleurs, la durée d'administration du traitement par sirolimus modifie également son effet métabolique (138). L'administration de rapamycine sur une courte durée (injection unique) augmente la sensibilité à l'insuline et la capture de glucose (134,139,140). Au contraire, plusieurs équipes ont montré que des souris diabétiques de type 2 traitées par rapamycine durant 2 semaines étaient davantage hyperglycémiques (88,122). De manière similaire, l'administration de rapamycine durant 6 semaines augmentait l'intolérance glycémique des souris obèses KK/HIJ (87). Chez les patients transplantés rénaux traités de façon chronique par éverolimus, on observe une diminution de la phosphorylation d'Akt induite par l'insuline

dans les monocytes circulants traduisant une résistance à l'insuline (141). Chez ces mêmes patients, le remplacement des inhibiteurs de la calcineurine par le sirolimus s'accompagne d'une augmentation de l'insulinorésistance et d'un déficit d'insulinosécrétion (142).

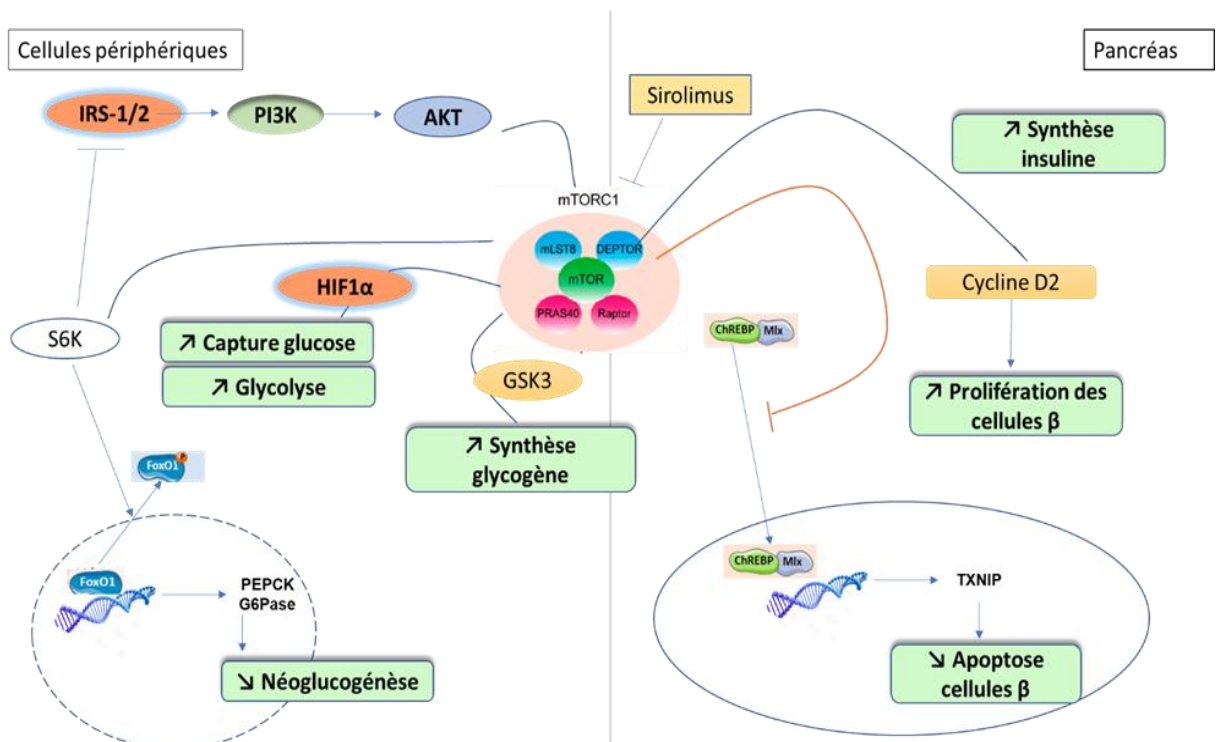


Figure 2 : Impact de la voie mTOR sur le métabolisme glucidique, adapté de (72,82,108)

*Akt* : Protéine Kinase B, *IRS-1* : substrats 1 du récepteur de l'insuline, *FoxO1* : forkhead box protein O1, *G6Pase* : Glucose 6-phosphatase, *GSK3b* : Glycogène Synthase Kinase 3b, *HIF1α* : Hypoxia-inductible factor, *Mlx* : Max-like protein, *mTOR* : mammalian target of rapamycin, *mTORC1-2* : mTOR complex 1-2, *PEPCK* : Phosphoenolpyruvate carboxykinase, *PI3K* : phosphoinositide 3-kinase, *S6K* : protéine p70S6 kinase, *TXNIP* : Thioredoxin-interacting protein.

### 3) Impact hypothalamique du sirolimus (Figure 3)

L'hypothalamus est essentiel dans le contrôle du métabolisme de l'organisme. Il détermine notamment la prise alimentaire en recevant les signaux nutritionnels et hormonaux périphériques (insuline, leptine, ghréline). Ces signaux sont d'abord intégrés au niveau des neurones de 1er ordre du noyau arqué :

- neurones anorexigènes POMC (Pro-opio-mélanocortine) et
- neurones orexigènes AgRP (Agouti related peptide) / NPY (Neuropeptide Y)

Les neurones de 1er ordre émettent des projections vers les neurones de 2ème ordre (notamment au niveau du noyau périventriculaire) qui réguleront la balance énergétique (143).

Le fonctionnement de ces différents neurones hypothalamiques implique la voie mTORC1 dans le contrôle de la prise alimentaire et de la balance énergétique. En effet, lors du jeûne (faible disponibilité en substrat, baisse de leptine et d'insuline et augmentation de la ghréline), les taux de phosphorylation de mTORC1 et de S6K1 diminuent au niveau hypothalamique tandis que l'AMPK hypothalamique est au contraire active. L'inverse se produit lors de la reprise alimentaire après un jeûne (144,145). L'administration aiguë ICV (intra-cérébro-ventriculaire) de rapamycine entraîne une augmentation de la prise alimentaire à court terme chez des rats avec accès libre à une nourriture palatable (145). Cet effet pourrait être lié au blocage des effets anorexigènes de la leptine et de la leucine par inhibition de l'activation de mTORC1 au niveau hypothalamique, en particulier au sein des neurones POMC (145). Cependant, l'administration ICV de rapamycine bloque également l'effet orexigène de la ghréline et l'augmentation de l'expression de l'ARNm de l'AgRP et du NPY induite par la ghréline (146). Les effets de la rapamycine semblent donc complexes également au niveau hypothalamique (Figure 3).



Afin de mieux comprendre le rôle de la voie mTOR au sein de l'hypothalamus *in vivo*, Yan *et al* ont étudié des souris âgées qui présentent une voie mTORC1 hyperactivée au niveau des neurones POMC par rapport aux souris jeunes. Cet excès d'activation de mTORC1 inhibe l'activité électrique de ces neurones. Dans cette étude, l'administration de rapamycine par voie générale ou par voie ICV entraîne une diminution de la prise alimentaire ainsi que du poids corporel et restaure l'excitabilité des neurones POMC des souris âgées (147). Mori *et al* ont quant à eux étudié des souris présentant une activation constitutive de mTORC1, secondaire à une délétion de TSC1, au niveau des neurones POMC (souris POMC-TSC1-KO), caractérisées par une obésité et une hyperphagie. Chez ces souris, l'effet inhibiteur de la leptine sur la prise alimentaire et le poids corporel est réduit et associé à une augmentation très significative de la leptinémie par rapport aux animaux non mutés (148). Un traitement chronique par rapamycine permet de normaliser les paramètres métaboliques de ces souris, y compris la leptinémie. Ces différentes données illustrent à nouveau la complexité des effets de la rapamycine et la variation de ces effets en fonction de la durée de son administration et du contexte nutritionnel et hormonal.

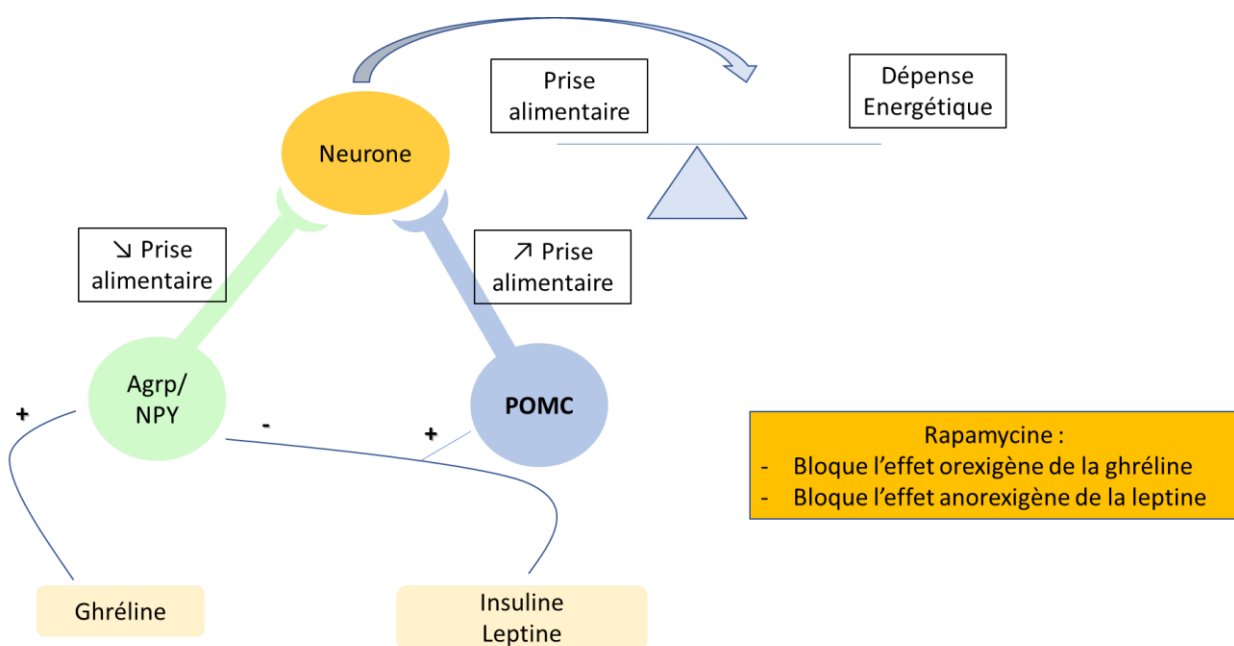


Figure 3 : Impact du sirolimus au niveau de l'hypothalamus

AgRP : Agouti related peptide, NPY : Neuropeptide Y, POMC : Pro-opio-mélanocortine

### III. Objectifs de l'étude

Lors des TIL, les patients perdent du poids contrairement aux autres greffes d'organes où l'on observe une prise de poids qui favorise notamment la survenue du diabète post-transplantation.

Nous faisons l'hypothèse que le sirolimus, prescrit dans le cadre du protocole d'Edmonton chez les patients greffés d'îlots de Langerhans, pourrait jouer un rôle spécifique sur la perte de poids en modulant le TA, notamment par son action sur l'adipogenèse, la lipogenèse et ainsi l'insulino-résistance, ce qui améliorerait le pronostic de la TIL.

Afin d'explorer cette hypothèse, nous avons comparé la variation de MG (masse grasse) à 1 an des patients DT1 greffés d'îlots seuls soumis à une immunosuppression soit à base de sirolimus (protocole d'Edmonton) soit à base de mycophénolate mofétil (protocole non-sirolimus). Ceci représente l'objectif principal de notre étude. Nos objectifs secondaires étaient de comparer la variation des autres paramètres anthropométriques et les paramètres évaluant le métabolisme lipidique et glucidique ainsi que les lymphocytes.

## IV. Patients et méthodes

### 1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude ancillaire longitudinale comparant, à 1 an, l'évolution des paramètres anthropométriques et métaboliques (lipidiques et glycémiques) des patients DT1 suivis dans le service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques du Centre Hospitalier Universitaire de Lille dans le cadre d'une TIL seule réalisée entre mai 2003 et mai 2017. Ces patients étaient traités selon le protocole d'Edmonton (protocole NCT00446264, période d'inclusion : mai 2003 à mai 2016) ou par un protocole ne comportant pas de sirolimus (protocole NCT01148680, date des inclusions : mai 2011 à mai 2017).

### 2. Patients

#### a. Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus dans notre étude les patients âgés de 18 à 65 ans, souffrant d'un DT1 instable et ayant reçu une TIL fonctionnelle (2 à 3 infusions sur 3 mois (en dehors d'exceptions liées à une hyperimmunisation) jusqu'à obtention d'une insulino-indépendance et d'une normoglycémie et/ou jusqu'à l'infusion de 10000 équivalents d'îlots/kg). L'ensemble des critères d'inclusion et d'exclusion sont précisés dans le tableau 4. Le switch d'immunosuppresseur dans la 1<sup>ère</sup> année était un critère d'exclusion de notre étude.

Chaque patient avait donné son consentement écrit pour participer au programme de TIL, au suivi régulier clinique et biologique post-greffe et à l'utilisation de ses données pour d'autres travaux de recherche.

| Critères d'inclusion  | Critères d'exclusion  |
|---|---|
| Age entre 18 et 65 ans<br>Durée du diabète > 5 ans<br>DT1 instable et invalidant (survenue d'une hypoglycémie sévère, cétoacidose, score de Clark $\geq 4$ )<br>Peptide-C stimulé < 0,2 ng/ml<br>Patient ayant été pris en charge par un diabétologue dans les 2 dernières années pour éducation thérapeutique. | Liés à la procédure d'injection intra-portale des îlots : trouble de l'hémostase, pathologie hépatique, lithiases vésiculaires<br>Liés aux complications du diabète : rétinopathie proliférante, artériopathie ou pathologie cardiaque non stabilisées, créatininémie > 16 mg/dl ou clairance < 35 ml/min<br>Liés spécifiquement à la greffe d'îlots :<br>> Liés au protocole immunosuppresseur (néphropathie, HTA)<br>> IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> ou dose d'insuline $\geq 0.85$ UI/kg/jour<br>> Infection ou leuco-neutropénie<br>> Projet de grossesse dans les 24 mois<br>> Greffe de rein ou de foie associée |

Tableau 4 : Critères d'inclusion et d'exclusion des protocoles d'Edmonton et de Stabilot

b. Protocoles d'immunosuppression

Les caractéristiques des protocoles d'immunosuppression sont présentées dans le tableau 5.

|                  | Edmonton   | « Non-sirolimus »  |
|------------------|--|--|
| <b>Induction</b> | <b>Basilixumab</b> (Simulect®, anticorps anti-IL2)<br>20 mg 2 h avant greffe et 20 mg à J4<br><br>Le basiliximab est prescrit à la 2 <sup>ème</sup> et à la 3 <sup>ème</sup> infusion selon le taux de lymphocytes CD25. | 1) <b>Thymoglobuline®</b><br>(anticorps anti-lymphocytes)<br>1,5mg/kg/jr de J2 à J3<br>2) <b>Méthylprednisolone IV</b> , 2 mg/kg, 1h avant l'injection de thymoglobuline<br>3) <b>Etanercept (Enbrel®)</b><br>50 mg, IV 1h avant greffe (J0)<br>25 mg SC, J3, J7 et J10<br>Pour les 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> infusions :<br>- Etanercept selon le même protocole<br>- + Basilixumab : 20 mg en IV avant le début de la greffe et à J4. |

|   |   |  |
|---|---|--|
| <b>Maintien</b>   | <b>Sirolimus</b> (Rapamune®) PO :   | <b>Tacrolimus</b> (Prograf®) PO :                                      |
|   | <u>Doses</u> : Charge : 0,2 mg/kg/jour avant greffe puis 0,1 mg/kg/jour J1                                      | <u>Doses</u> : 1 mg 2 fois / jour à J1                                 |
|   | <u>Objectifs des concentrations sériques /48h</u> :<br>12 à 15 ng/mL pendant 3 mois<br>puis entre 7 et 10 ng/mL | <u>Concentration</u> :<br>9 et 13 ng/mL M0-M3,<br>6 à 10 ng/mL au delà |
|   | <b>Tacrolimus</b> (Prograf®) PO :   | <b>Mycophénolate mofétil</b> (Cellcept®) PO :                          |
| <u>Doses</u> :<br>1 mg immédiatement avant la greffe<br>puis 1 mg 2 fois par jour | <u>Dose</u> : 1 g 2 fois / jour et débuté à J1  |  |
|   | <u>Concentration</u> : 3 et 6 ng/mL   |  |

Tableau 5 : Caractéristiques des protocoles d'immunosuppression : Edmonton et « non-sirolimus »

### 3. Recueil de données

#### a. Paramètres cliniques

Les patients greffés d'îlots seuls ont bénéficié d'une évaluation clinique et paraclinique dans les 6 mois précédant la greffe. Ils sont suivis de manière hebdomadaire le premier mois suivant chaque infusion afin d'adapter les thérapeutiques, puis mensuellement dans l'année suivant la première infusion avec une évaluation annuelle plus complète. Ensuite, ils bénéficient d'une évaluation clinique et paraclinique dans le cadre des protocoles de greffe de manière trimestrielle avec une évaluation annuelle plus complète. Nous nous sommes intéressés aux données recueillies lors des évaluations pré-greffe et trimestrielles durant la première année. A chacune de ces visites, les paramètres cliniques suivants ont été recueillis :

- L'âge,
- Le jour de la première infusion d'îlots,
- Le sexe : masculin ou féminin,
- Le poids, en kilogramme, en pré-greffe puis tous les 3 mois pendant 1 an,

- L'IMC, en kilogramme par mètre carré (kg/m<sup>2</sup>), avant greffe puis tous les 3 mois jusqu'à 1 an après la greffe,
- Une mesure continue de la glycémie capillaire par CGMS. Nous avons étudié le CGMS-TIR (Time in range, c'est-à-dire le % de temps où la glycémie était dans les objectifs de 0,7 à 1,80 g/l) et le CGMS-Hypo (c'est-à-dire le % de temps passé en hypoglycémie (glycémie < 0,7 g/l)).
- L'insulino-indépendance à chaque temps définie par une HbA1c  $\leq$  6,5% en l'absence de traitement par insuline.

#### b. Paramètres paracliniques

Les données biologiques lors des visites pré-greffe et trimestrielles dans l'année suivant la greffe ont été recueillies :

- Glycémie à jeun, exprimée en gramme par litre (g/L), dosée à l'aide du kit glucose hexokinase 2 (Bayer Health Care)
- Peptide-C à jeun, exprimé en nanogramme par millilitre (ng/mL). Dosage réalisé grâce
  - o au kit C-peptide IRMA KIT (Immunotech) d'avril 2004 à avril 2007,
  - o puis sur Cobas 6000 (Roche) d'avril 2007 à mars 2015,
  - o et par l'analyseur d'immunoanalyse Architect i2000 SR (Abbott) d'avril 2015 à la dernière inclusion
- Hémoglobine glyquée (HbA1c), exprimée en pourcentage du taux d'hémoglobine. Dosage réalisé par une technique de routine (High Liquid Chromatography Performance).
- Leptine, exprimée en ng/mL. Dosage radio-immunologique, RIA Kit Human Leptin (Millipore). Le coefficient de variation intra-essai était entre 3,4 et 8,3% et le coefficient de variation inter-essai était entre 3 et 6,2%.

- Taux résiduels de tacrolimus et de sirolimus exprimés en ng/mL. Dosage immunologique micro-particulaire par chimiluminescence CMIA, réactifs des laboratoires Abbott.
- Score HOMA-IR, score d'insulino-résistance calculé selon la formule : peptide-C à jeun (nmol/L) x glycémie à jeun (mmol/L) / 22,5
- $\beta$ -score, calculé à partir de la glycémie à jeun, du peptide-C, de l'HbA1c, de la prise ou non d'anti-diabétiques oraux, de la reprise ou non d'une insulinothérapie sous-cutanée par injection ou pompe ambulatoire (Tableau 5) (149). Le  $\beta$ -score est coté de 0 à 8 suivant le score attribué à chaque paramètre. Il reflète la fonctionnalité du greffon : un score à 0 correspond à un patient diabétique alors qu'un score à 8 identifie l'absence de diabète. Les points sont attribués de la manière suivante et sont calculés manuellement à chaque temps :

|   | Score de 2   | Score de 1              | Score de 0  |
|---|--------------|-------------------------|-------------|
| <b>Glycémie à jeun (mmol/l)</b>                   | $\leq 5,5$   | 5,6 – 6,9               | $\geq 7,0$  |
| <b>HbA1c (%)</b>                                  | $\leq 6,1$   | 6,2 – 6,9               | $\geq 7,0$  |
| <b>Peptide-C stimulé (nmol/l)</b>                 | $\geq 0,3^*$ | 0,1 – 0,29              | $< 0,1$     |
| <b>Insulinothérapie quotidienne (UI/kg) ou AD</b> | -            | 0,01 – 0,24<br>et/ou AD | $\geq 0,25$ |

Tableau 6 : Eléments de calcul du  $\beta$ -score

\*ou Peptide-C à jeun  $\geq 0,3$  nmol/l,

AD : antidiabétiques oraux ou injectables. HbA1c : hémoglobine glyquée

Nous avons obtenu les données de MG totale des patients inclus à partir d'une absorptiométrie à rayons X (LUNAR jusqu'en 2011 puis HOLOGIC Discovery A). La MG totale est exprimée en pourcentage du poids du corps entier. Ces données n'ont pu être recueillies pour l'ensemble des patients (contre-indication médicale à la réalisation de l'examen ou technique non disponible dans le suivi des premiers patients greffés).



#### 4. Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été décrites par la médiane et l'interquartile. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement ainsi que par l'intermédiaire du test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et le pourcentage. Elles ont été comparées entre les groupes grâce à des tests de Khi-Deux. Les variables quantitatives ont été comparées entre les groupes par test de Student. Lorsque les données ne suivaient pas une distribution normale, le test non paramétrique de Wilcoxon a été utilisé.

La comparaison de l'évolution des paramètres biologiques au cours du temps entre les deux groupes a été réalisée par l'intermédiaire de modèles linéaires mixtes.

Le lien entre 2 variables quantitatives a été apprécié par l'intermédiaire de corrélations de Pearson en cas de variables normales ou de corrélations de Spearman en cas de variables non gaussiennes (intervalle de confiance à 95%).

Le seuil de significativité a été fixé à 0,05. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9,4 (SAS Institute, Cary NC, USA).

## V. Résultats

### 1. Comparaison des groupes « sirolimus » et « non-sirolimus » avant la greffe

Au sein du CHU de Lille, 39 patients ont bénéficié d'une TIL isolée (sans greffe rénale ou hépatique associée) entre mai 2003 et mai 2017. Parmi eux, 24 patients ont été traités selon le protocole d'Edmonton et 15 selon le protocole « non-sirolimus ». Suite à des changements d'immunosuppresseurs, nous avons exclu 2 patients dans le groupe « sirolimus », et 2 dans le groupe « non-sirolimus ». Au total, 22 patients ont été inclus dans le groupe « sirolimus » et 13 patients dans le groupe « non sirolimus ».

Avant la greffe, les groupes « sirolimus » et « non-sirolimus » étaient comparables (Tableau 7) concernant :

- L'âge, le sexe
- Les données anthropométriques : poids, IMC, MG
- Les données biologiques : HbA1c, glycémie à jeun, peptide-C à jeun, % d'hypoglycémies (CGMS-hypo) et % de temps passé dans l'objectif glycémique (CGMS-TIR) au CGMS, leptinémie.

En revanche, avant la transplantation, il existe une différence significative du taux de lymphocytes ( $p=0,016$ ).

|                                   |                                    | <b>V0</b>                    |                                  |              |
|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------|
|                                   |                                    | « Sirolimus »<br><i>n=22</i> | « Non-Sirolimus »<br><i>n=13</i> | <i>p=</i>    |
| <b>Caractéristiques générales</b> | <b>Sexe F/H</b>                    | 11/11                        | 6/7                              | 0,83         |
|                                   | <b>Age</b>                         | 47,50 ± 8,61                 | 50,00 ± 5,63                     | 0,36         |
| <b>Masse grasse</b>               | <b>Poids (kg)</b>                  | 72,2 (64,4 ; 78,0)           | 72 (69,5 ; 75,8)                 | 0,88         |
|                                   | <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>      | 24,6 (22,7 ; 25,7)           | 25,53 (23,24 ; 26,57)            | 0,29         |
|                                   | <b>MG (%)</b>                      | 26,25 (18,3 ; 34)            | 27,3 (21,9 ; 31,6)               | 0,85         |
|                                   | <b>Leptine (ng/ml)</b>             | 6,2 (3,1 ; 12,6)             | 9,5 (5,4 ; 13,9)                 | 0,22         |
| <b>Contrôle glycémique</b>        | <b>HbA1c (%)</b>                   | 8,3 (7,3 ; 8,5)              | 8,2 (6,8 ; 8,6)                  | 0,44         |
|                                   | <b>Glycémie à jeun (g/l)</b>       | 2,02 (1,17 ; 2,64)           | 0,98 (0,87 ; 2,05)               | 0,12         |
|                                   | <b>Peptide-C (nmol/l)</b>          | 0,20 (0,20 ; 0,20)           | 0,20 (0,20 ; 0,20)               | 1            |
|                                   | <b>CGMS, TIR (%)</b>               | 56,5 (43,5 ; 72,5)           | 57 (49 ; 65)                     | 0,97         |
|                                   | <b>CGMS, Hypo (%)</b>              | 9 (3,5 ; 16)                 | 4 (4 ; 14)                       | 0,57         |
| <b>Autres</b>                     | <b>Lymphocyte(/mm<sup>3</sup>)</b> | 1500 (1290 ; 1950)           | 2100 (1500 ; 2610)               | <b>0,016</b> |

Tableau 7 : Comparaison des données cliniques et paracliniques à l'inclusion.

CGMS : continuous glucose monitoring system, F : femme, H : homme, HbA1c : hémoglobine glyquée, Hypo : % de temps passé en hypoglycémie (glycémie < 0,7 g/l), kg : kilogramme, TIR : time in range (temps passé dans les objectifs glycémiques : 0,7-1,8 g/l), MG : masse grasse, V0 : visite à l'inclusion, V12 : visite 1 an après la greffe.

## 2. Analyse des paramètres associés à la masse grasse

Au cours de la première année de transplantation, on observe une baisse significative du poids et de l'IMC dans les 2 groupes (Tableaux 7 et 8, Figure 4). La variation de ces 2 paramètres durant la première année de greffe est similaire entre les 2 groupes et leur analyse trimestrielle ne montre pas de différence d'évolution entre les groupes (Figure 5). On note dans les deux groupes une baisse de la MG avec une tendance à la baisse plus importante dans le groupe « sirolimus » par rapport au groupe « non-sirolimus » ( $p=0,12$ ) (Figure 4 c).

Un an après la greffe, la leptinémie est significativement plus basse chez les patients traités par sirolimus ( $p=0,006$ ) sans différence significative de la variation de leptinémie entre V0 et

V12 entre les 2 groupes (Tableau 8, Figure 6). La variation de leptinémie entre V0 et V12 chez les 35 patients était corrélée significativement à la variation de MG (coefficient de corrélation de Pearson :  $r=0,36105$ ,  $p=0,05$ ). La variation des hypoglycémies entre V0 et V12 n'était pas corrélée à la variation de MG entre V0 et V12 (coefficient de corrélation de Pearson :  $r=0,370004$ ,  $p=0,0574$ ), bien que la signification soit à la limite.

La moyenne de perte de poids (V12-V0) est plus importante chez les patients insulino-indépendants à V12 ( $n=28$ ,  $-6,7 \pm 3,6$  kg) que chez les patients insulino-dépendants à V12 ( $n=7$ ,  $-3,6 \pm 3,4$ kg). De la même manière, la moyenne de la variation de MG était plus importante chez les patients insulino-indépendants à V12 ( $n=25$ ,  $-6,2 \pm 5,7$  kg) que chez les patients insulino-dépendants à V12 ( $n=6$ ,  $-0,5 \pm 3,8$  kg) (Figure 7-a-b). La moyenne de perte de poids (V12-V0) était moins importante chez les patients qui présentaient encore des hypoglycémies à V12 ( $n=10$ ) par rapport à ceux qui n'en présentaient plus ( $n=20$ ) ( $-3,9 \pm 3,2$  vs  $-7,3 \pm 3,6$  ;  $p=0,019$ ). La moyenne de la variation de MG (V12-V0) n'était pas statistiquement différente entre les patients présentant ou non des hypoglycémies à V12 ( $-2,6 \pm 6$  vs  $-6,8 \pm 5,4$  ;  $p=0,067$ ). Il n'existait pas de corrélation entre la variation du % de temps passé en hypoglycémie et la variation de poids entre V0 et V12 (coefficient de Pearson =  $0,1305$  ;  $p=0,5062$ )

Les taux de sirolimus et de tacrolimus plasmatiques étaient corrélés négativement avec le poids et l'IMC. Seul le sirolimus était corrélé négativement avec la MG et la leptinémie (Tableau 9 et Annexes 1 et 2).

|                            |                                     | V12                   |                       |                  | Δ V0-V12              |                      |        |
|----------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|--------|
|                            |                                     | « Sirolimus »         | « Non-Sirolimus »     | p=               | « Sirolimus »         | « Non-Sirolimus »    | p=     |
|                            |                                     | n=22                  | n=13                  |                  | n=22                  | n=13                 |        |
| <b>Masse grasse</b>        | <b>Poids (kg)</b>                   | 67,1 (56,2 ; 69)      | 66,3 (60 ; 73)        | 0,65             | -6,3 (-9,9 ; -3,8)    | -4,9 (-6,2 ; -3,2)   | 0,45   |
|                            | <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>       | 21,73 (20,26 ; 24,05) | 23,20 (21,24 ; 25,26) | 0,18             | -2,17 (-3,19 ; -1,24) | -1,60 (-2 ; -1,18)   | 0,55   |
|                            | <b>MG (%)</b>                       | 17,40 (14,40 ; 22,60) | 24,20 (15,90 ; 25,60) | 0,16             | -5,35 (-10,7 ; -0,50) | -3,20 (-6,10 ; 0,10) | 0,12   |
|                            | <b>Leptine (ng/ml)</b>              | 2,50 (1,80 ; 5,80)    | 6,1 (5,8 ; 10,1)      | <b>0,006</b>     | -3,25 (-8,30 ; -0,60) | -1,5 (-3,5 ; 0,6)    | 0,24   |
| <b>Contrôle glycémique</b> | <b>HbA1c (%)</b>                    | 5,9 (5,5 ; 6,5)       | 5,9 (5,4 ; 6,3)       | 0,62             | -2,15 (-2,80 ; -1,30) | -2,0 (-2,7 ; -1,3)   | 0,67   |
|                            | <b>Glycémie à jeun (g/l)</b>        | 1,05 (0,98 ; 1,16)    | 1,11 (0,96 ; 1,38)    | 0,62             |                       |                      |        |
|                            | <b>Peptide-C (nmol/l)</b>           | 1,89 (1,2 ; 2,2)      | 1,70 (1,35 ; 1,90)    | 0,47             | 1,69 (1,00 ; 2,00)    | 1,50 (1,15 ; 1,70)   |        |
|                            | <b>CGMS, TIR (%)</b>                | 98,5 (93 ; 100)       | 95,5 (82,5 ; 100)     | 0,36             | 37,50 (23,50 ; 44)    | 38,5 (26 ; 49,5)     | 0,89   |
|                            | <b>CGMS, Hypo (%)</b>               | 0 (0 ; 3,00)          | 0 (0 ; 0,5)           | 0,45             | -10,5 (-16 ; -1)      | -5,5 (-14,5 ; -2,5)  | 0,58   |
|                            | <b>Insulino-indépendant (%)</b>     | 8,8                   | 76,9                  | NA               |                       |                      |        |
|                            | <b>Homa-IR</b>                      | 0,17 (0,11 ; 0,20)    | 0,15 (0,12 ; 0,18)    | 0,81             | 0,13 (0,08 ; 0,17)    | 0,13 (0,10 ; 0,16)   | 0,97   |
|                            | <b>Beta-score</b>                   | 7 (5 ; 8)             | 6 (4 ; 8)             | 0,69             |                       |                      |        |
| <b>Autres</b>              | <b>Lymphocyte (/mm<sup>3</sup>)</b> | 960 (880 ; 1230)      | 770 (570 ; 990)       | <b>0,021</b>     | -490 (-600 ; -150)    | -1210 (-1410 ; -930) | <0,001 |
|                            | <b>Tacrolimus (ng/ml)</b>           | 5,05 (4,40 ; 5,60)    | 7,10 (6,20 ; 7,50)    | <b>&lt;0,001</b> |                       |                      |        |

Tableau 8 : Comparaison des groupes « sirolimus » et « non-sirolimus » avant et 1 an après greffe, exprimée en médiane (Interquartile).

CGMS : Continuous glucose monitoring system, F : Femme, H : Homme, HbA1c : Hémoglobine glyquée, Hypo : % de temps passé en hypoglycémie (glycémie < 0.7 g/l), kg : kilogrammes, TIR : Time in range (temps passé dans les objectifs glycémiques : 0,7-1,8g/l), MG : Masse grasse, NA : Non applicable, V0 : visite à l'inclusion, V12 : visite 1 an après la greffe, Δ V0-V12 : Variation des différents paramètres entre V0 et V12

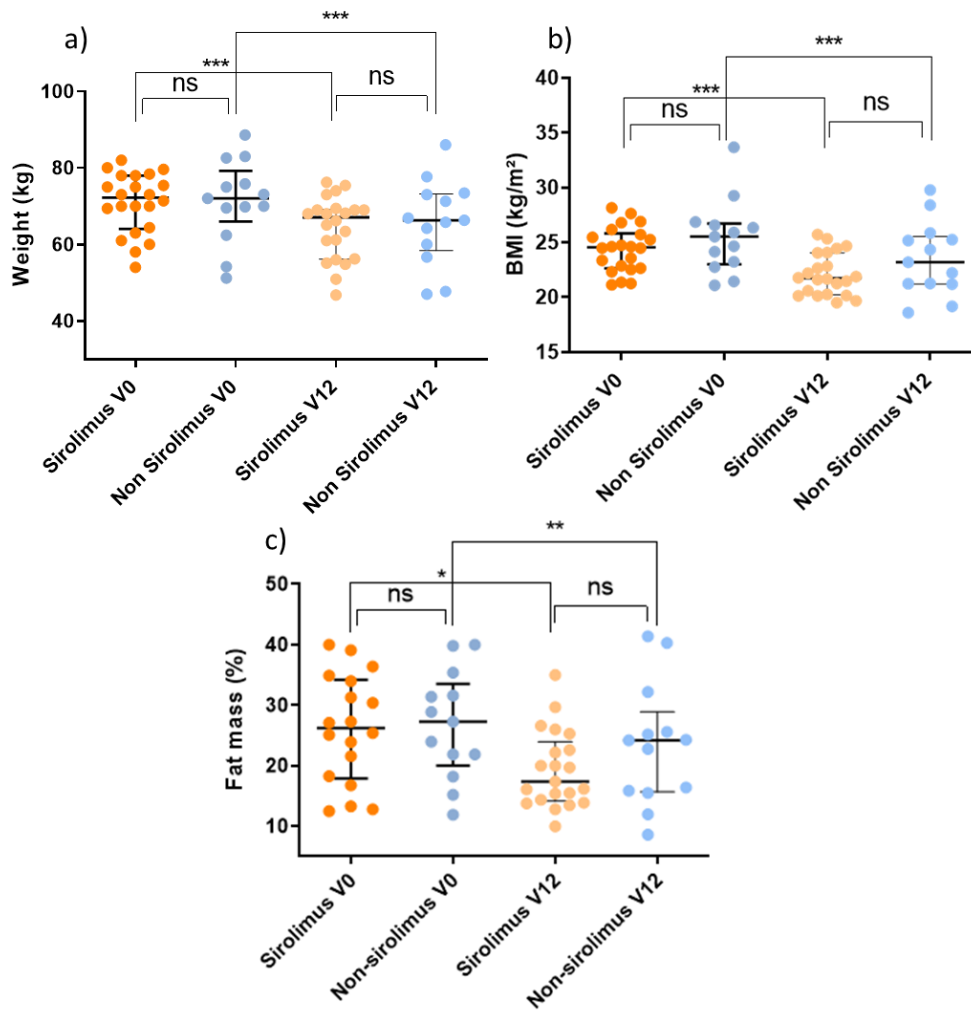


Figure 4 (a-c) : Poids (Weight, en kg), indice de masse corporelle (BMI, Body mass index en kg/m<sup>2</sup>) et masse grasse (Fat-mass, exprimée en %) avant et 1 an après la greffe dans les groupes « sirolimus » et « non-sirolimus ».

|                   |                   | r        | p             |
|-------------------|-------------------|----------|---------------|
| <b>Sirolimus</b>  | <b>Poids</b>      | -0,3664  | <b>0,0212</b> |
|                   | <b>IMC</b>        | -0,4425  | <b>0,0026</b> |
|                   | <b>MG</b>         | -0,4266  | <b>0,0068</b> |
|                   | <b>Leptine</b>    | -0,4298  | <b>0,0063</b> |
| <b>Tacrolimus</b> | <b>Poids</b>      | -0,2958  | <b>0,0129</b> |
|                   | <b>IMC</b>        | -0,3282  | <b>0,0055</b> |
|                   | <b>MG</b>         | -0,2322  | 0,0627        |
|                   | <b>Leptinémie</b> | -0,06274 | 0,6195        |

Tableau 9 : Corrélations entre les différents immunosuppresseurs et les différents paramètres du tissu adipeux (Corrélation de Pearson).

IMC : Indice de masse corporelle, MG : Masse grasse, r : Rho de corrélation

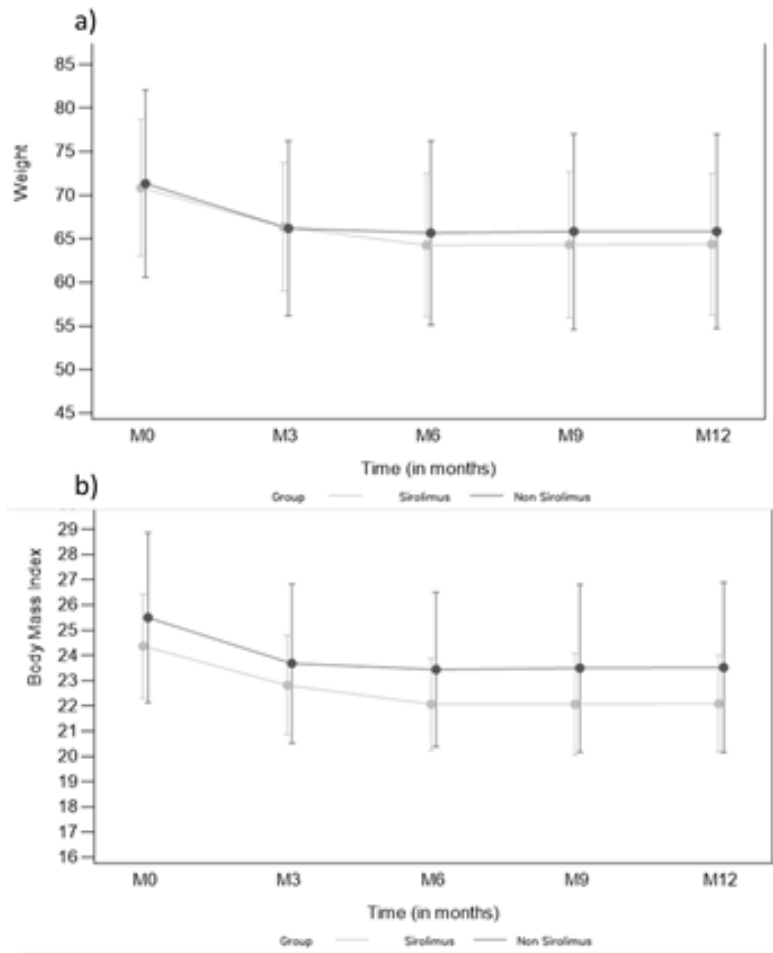
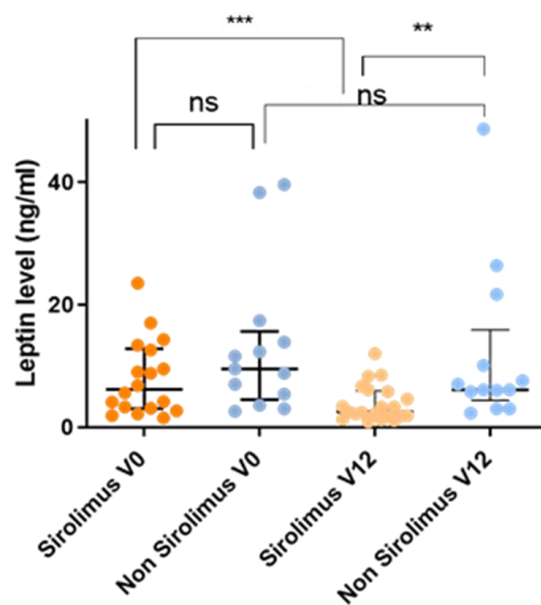


Figure 5 (a-b) : Evolution du poids (a) (Weight, kg) et de l'IMC (b) (Body Mass Index, kg/m²) de manière trimestrielle dans les 2 groupes « sirolimus » et « non-sirolimus »



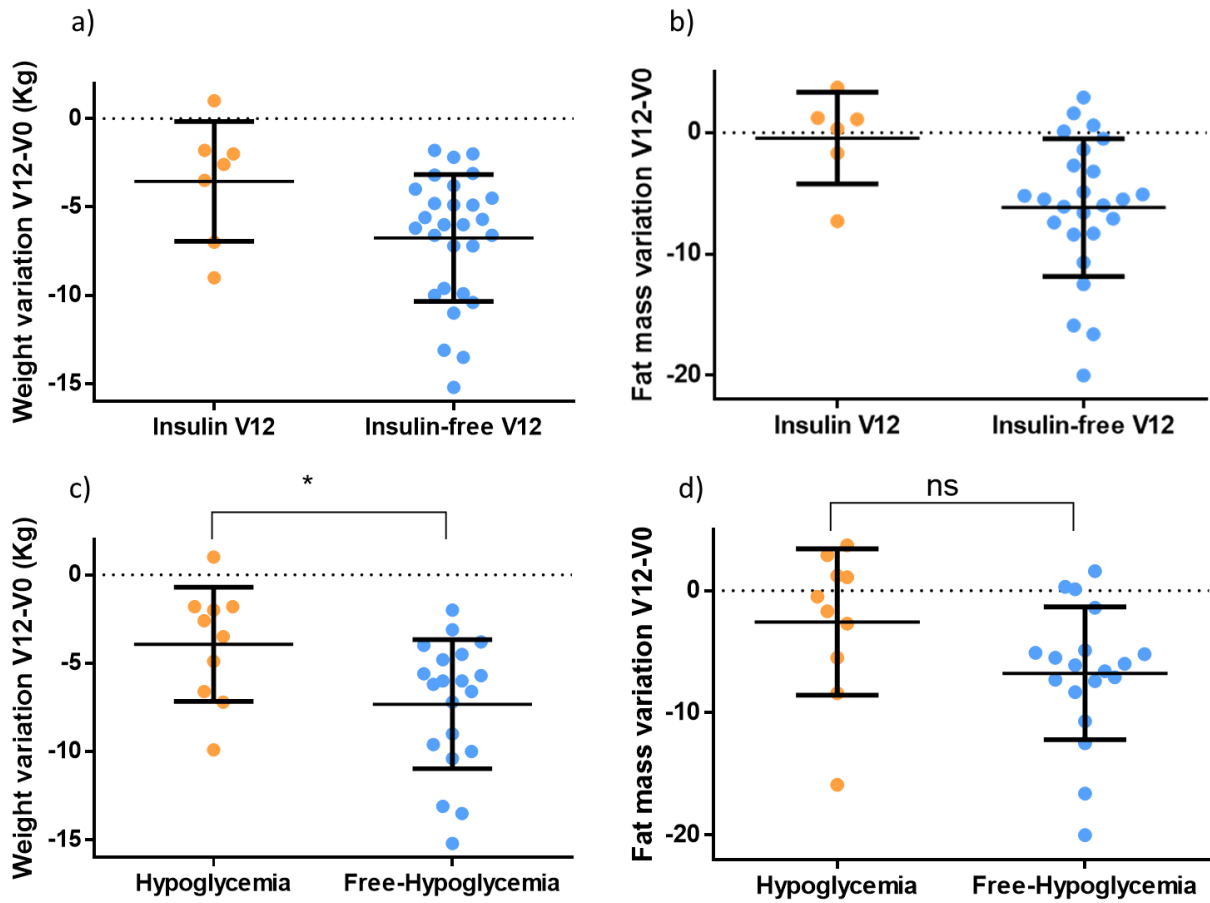


Figure 6 : Evolution de la leptinémie avant et 1 an après la greffe dans les groupes « sirolimus » et «non-sirolimus »

Figure 7 (a-d) : Variation du poids (a, c) et de la masse grasse (b, d) des patients en fonction de la présence à V12 d'une insulinothérapie (a,b) ou d'hypoglycémies (c, d).



### 3. Analyse des paramètres associés au contrôle glycémique

La comparaison des différents paramètres (glycémie à jeun, peptide-C,  $\beta$ -score, HOMA-IR, CGMS-Hypo, CGMS-TIR et HbA1c) à V12 et de leurs variations entre V0 et V12 ne montre pas de différence significative entre les deux groupes (Tableau 8). Le profil d'évolution globale de ces différents paramètres ne montre pas non plus de différence entre les deux groupes (Figure 8 a-f). Un an après la greffe, 81,8% des patients étaient insulino-indépendants dans le groupe « sirolimus » contre 76,9% dans le groupe non sirolimus (Tableau 8).

### 4. Analyse des autres paramètres

La baisse du nombre de lymphocytes est beaucoup plus importante dans le groupe « non-sirolimus » ( $p < 0,001$ ) (Tableau 8 et figure 9a). Le taux plasmatique de tacrolimus est quant à lui plus élevé dans le groupe « non-sirolimus » un an après la greffe ( $p < 0,001$ ) (Tableau 5). Ce taux moyen durant la première année de greffe est corrélé négativement à la variation de lymphocytes entre V0 et V12 (coefficient de Pearson = -0,53 et  $p = 0,001$ ) (Figure 9b).

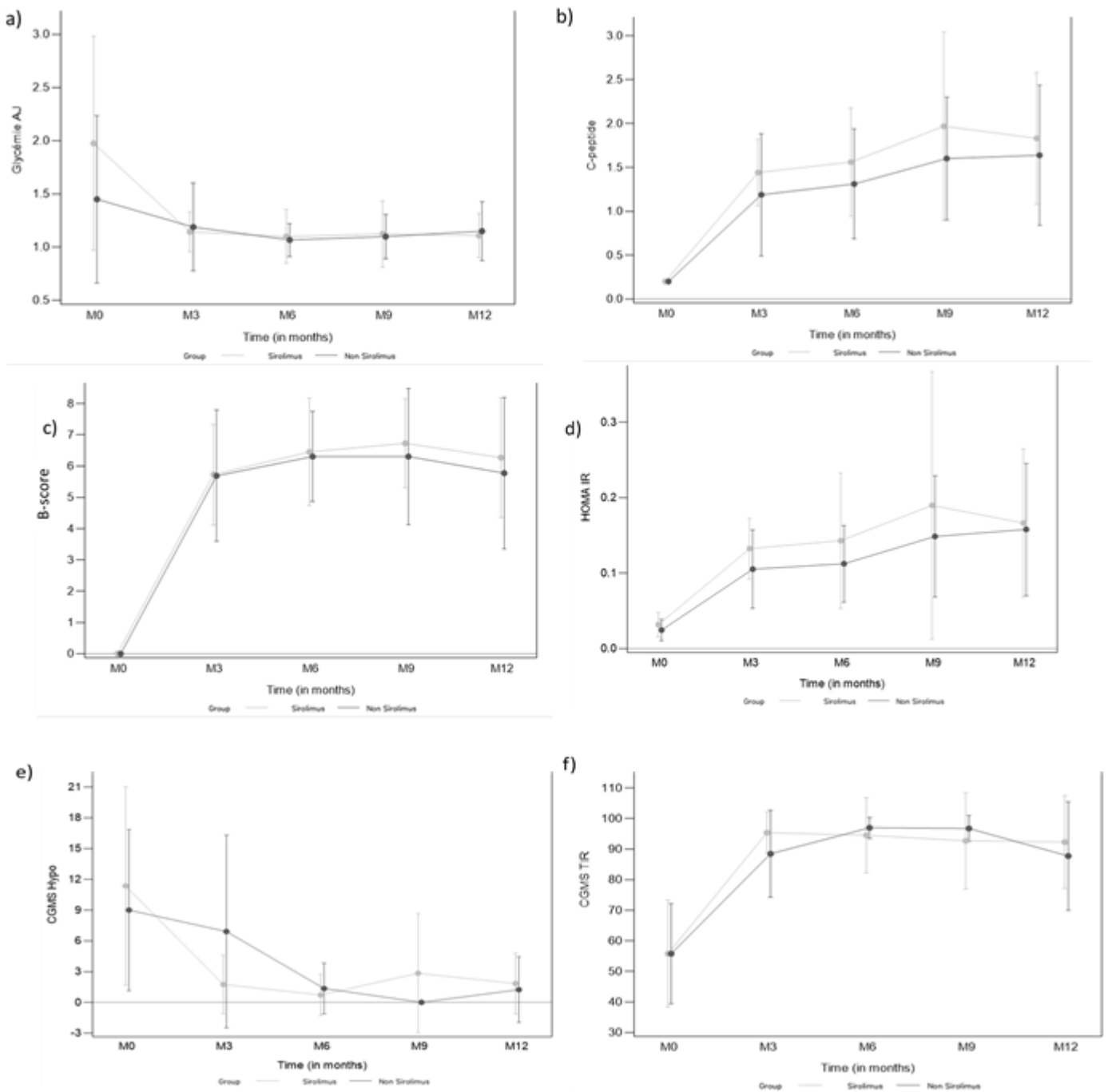


Figure 8 (a-f) : Evolution de la glycémie à jeun (a), du peptide-C (b), du  $\beta$ -score (c), ainsi que du score HOMA-IR (d), du % de temps passé dans l'objectif au CGMS (e) et du % d'hypoglycémie au CGMS (f), de manière trimestrielle pendant 1 an dans les 2 groupes.

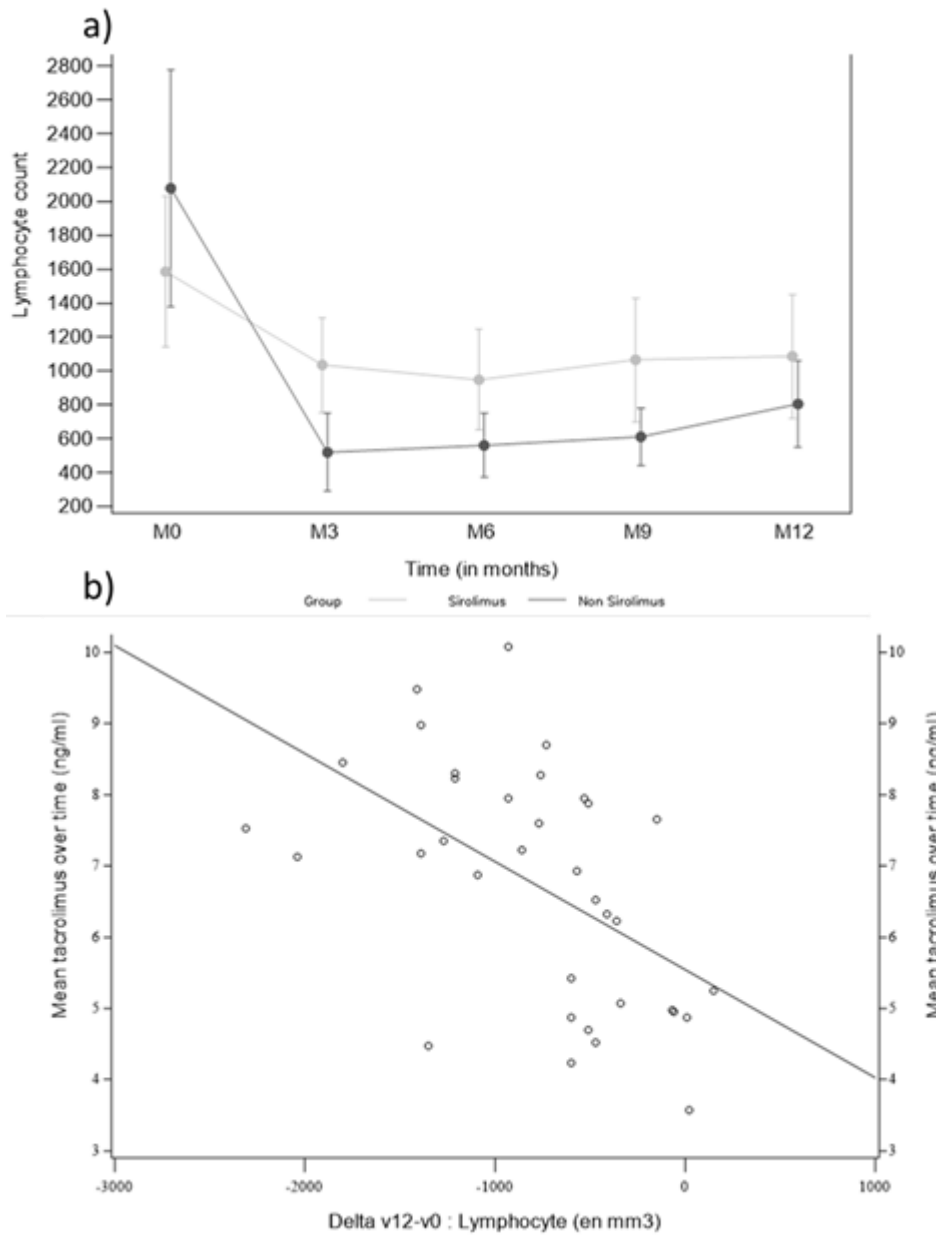


Figure 9 (a-b) : Evolution des lymphocytes (/mm<sup>3</sup>) de manière trimestrielle pendant 1 an dans les 2 groupes « sirolimus » et « non-sirolimus » (a) et étude de la corrélation entre le tacrolimus plasmatique et la variation de lymphocytes entre V0 et V12 (b).

## VI. Discussion

L'objectif primaire de cette étude était de comparer la variation de MG 1 an après la TIL chez des patients DT1 selon qu'ils étaient ou non exposés au sirolimus. Les objectifs secondaires étaient de comparer la variation des autres paramètres anthropométriques et des paramètres glucido-lipidiques ainsi qu'immunitaires (lymphocytes), afin de déterminer si le sirolimus joue un rôle spécifique dans le succès de la greffe d'îlots.

### 1. Evolution des marqueurs du tissu adipeux

Nous avons montré une perte pondérale significative au cours de la première année suivant la TIL, sans que la variation de poids durant cette année ne soit différente entre les deux groupes (« sirolimus » versus « non-sirolimus »). D'autres travaux avaient déjà mis en évidence cette perte pondérale dans les suites de la TIL (41,54). En 2005, Ryan *et al.*, publiaient les résultats, un an après une TIL isolée, chez 65 patients traités selon le protocole d'Edmonton avec des taux résiduels cibles de sirolimus et de tacrolimus similaires à ceux de notre étude. Les patients perdaient en moyenne 5,4 kg alors que la perte médiane de poids était de 6,3 kg dans notre étude (41). Poggioli *et al.*, se sont intéressés aux modifications métaboliques et des habitudes alimentaires de 30 patients (20 greffés d'îlots seuls, 7 greffés d'îlots après rein et 3 greffés d'îlots et de moelle osseuse). Leur traitement immunosuppresseur de maintien comprenait soit du tacrolimus en association avec du sirolimus soit du mycophénolate. Au terme des 18 mois de suivi, les patients avaient perdu en moyenne 3,7 kg, sans différence significative entre les deux sexes (54). Cette étude ne précise pas si la perte pondérale était comparable dans les 2 protocoles d'immunosuppression. Ces résultats sont concordants avec notre étude, la perte de poids étant toutefois moindre dans l'étude de Poggioli possiblement en raison des 7 patients greffés rénaux pour lesquels le protocole d'immunosuppression associe

une administration chronique de corticostéroïdes, traitement favorisant l'adipogenèse et donc la prise de poids (150).

Cette perte de poids suite à la TIL se fait au dépend de la MG. On observe en effet une baisse significative de la MG à 1 an de la TIL dans les deux groupes, sans différence significative entre eux. La perte de MG corporelle médiane était de -5,35 (-10,7 ; -0,50) dans notre groupe « sirolimus » et de -3,20 (-6,10 ; 0,10) dans notre groupe « non-sirolimus ». Il existe une tendance à la perte de MG plus importante dans le groupe sirolimus mais ceci n'a pas pu être confirmé notamment en raison d'un manque de puissance de l'étude. L'étude de Poggioli *et al.*, avait déjà mis en évidence une baisse de la MG après TIL : au terme du suivi, les patients avaient perdu environ 3,8 kg de MG, sans différence significative entre les 2 sexes. La MG était cependant évaluée en impédancemétrie, et non par DEXA, la méthode de référence. Cette étude n'a pas comparé les effets sur la MG des 2 protocoles d'immunosuppression (54). Notre étude a permis de noter une faible corrélation négative entre le taux plasmatique de sirolimus et la MG ainsi qu'avec la leptine, non présentes avec le tacrolimus. Il existait également une faible corrélation négative entre le poids et l'IMC d'une part et les concentrations plasmatiques de sirolimus et de tacrolimus.

L'absence de différence des variations de poids, d'IMC et de MG entre les 2 groupes laisse suggérer que la baisse de ces paramètres n'est pas induite principalement par le type d'immunosuppresseur et notamment le sirolimus mais possiblement par l'amélioration de l'équilibre métabolique et par la diminution ou l'arrêt de l'insulinothérapie induite par la TIL (151). A un an de la TIL, les 2 groupes se sont améliorés de manière semblable en termes d'équilibre métabolique (HbA1c, glycémie à jeun, peptide-C,  $\beta$ -score et HOMA-IR) avec une proportion de patients greffés d'îlots insulino-indépendants sensiblement. À ce moment, les patients DT1 greffés présentent soit une sécrétion insulinique physiologique lorsqu'ils sont

insulino-indépendants, ou soit des apports exogènes en insuline moindres. Or, l'amélioration de l'équilibre glycémique grâce à l'insulinothérapie exogène s'accompagne généralement d'une prise pondérale et de MG (151–154). Une diminution des apports d'insuline exogène permet donc un meilleur équilibre pondéral qu'on retrouve chez nos patients puisqu'à un an de la TIL, la perte de poids, d'IMC et de MG semblait plus importante chez nos patients insulino-indépendants par rapport à nos patients insulino-indépendants. Ce constat doit tout de même être interprété avec précaution vu notre faible effectif. De plus, on constate dans nos 2 groupes, une diminution du temps passé en hypoglycémie ce qui limite les prises alimentaires nécessaires au resucrage et pourrait donc également participer à la perte de poids observée. En effet, dans l'étude DCCT, les patients qui présentaient le plus d'hypoglycémies prenaient le plus de poids (39,155,156). On retrouve ces mêmes données chez nos patients qui présentent encore des hypoglycémies à 1 an de la TIL.

La perte de poids observée suite à la TIL pourrait donc être davantage liée à la baisse de l'insulinothérapie et des hypoglycémies qu'au sirolimus, comme l'indique la corrélation entre immunosuppresseurs, poids et IMC, reflet indirect de la diminution de l'insulinothérapie et des hypoglycémies après greffe. Néanmoins une corrélation supplémentaire est présente entre sirolimus et MG ou leptine, son marqueur biologique, qui pourrait témoigner d'un effet plus spécifique du sirolimus sur le TA.

En effet, la leptine est un marqueur du TA (plutôt viscéral) qui participe à la régulation du poids corporel en diminuant l'appétit et la prise alimentaire (157). Dans notre étude, un an après la greffe, la variation de leptinémie est corrélée à la variation de MG. Dans d'autres types de greffe, comme la greffe rénale, des études ont montré une association positive entre l'augmentation de la leptinémie et la prise de poids (158,159). Notre étude révèle que la leptine ne diminue significativement (près de 60% l'année suivant la TIL) que chez les

patients exposés au sirolimus. Ceci a déjà été observé chez des rats traités par rapamycine. La baisse de la leptinémie était reliée certes à une baisse du TA mais aussi à une diminution de la synthèse de la leptine directement par la rapamycine (160). Dans notre étude, la leptinémie est d'ailleurs corrélée négativement avec le taux plasmatique de sirolimus au cours de la première année suivant la TIL.

Théoriquement, le sirolimus et la baisse de leptinémie devraient entraîner une augmentation de l'apport alimentaire quotidien et donc favoriser la prise de poids (145,157). Nous n'avons malheureusement pas pu évaluer les apports alimentaires quotidiens de nos patients dans l'année suivant la TIL. Nous notons néanmoins qu'aucun patient ne s'est plaint d'anorexie, même si 6 patients du groupe sirolimus ont présenté une aphtose buccale, en général modérée, contre un seul dans le groupe « non-sirolimus » (données non montrées). Du fait de l'amélioration des paramètres glycémiques (insulino-indépendance et diminution des hypoglycémies), on peut cependant attendre une baisse des apports alimentaires globaux. L'étude de Poggioli *et al.*, observait déjà une baisse de la consommation de glucides et de protéines 18 mois après la TIL (évaluation par questionnaires) (54). A notre connaissance, aucune étude diététique fine des apports alimentaires des patients traités par TIL n'a encore été réalisée à ce jour. Dans la greffe pulmonaire, Forli *et al.*, ont suggéré que la prise de poids survenait sans augmentation des apports alimentaires (161). Les rats traités par sirolimus perdaient du poids et augmentaient leur leptinémie sans diminuer leur consommation alimentaire (162). Le métabolisme de la leptine semble perturbé par les immunosuppresseurs sans que pour l'instant les conséquences ne soient parfaitement comprises.

L'activité physique pourrait également participer à cette perte de poids mais nous n'avons pas pu la mesurer. À notre connaissance, cette donnée n'a pas encore été étudiée.

## 2. Evolution des autres paramètres

Comme attendu, le taux plasmatique résiduel de tacrolimus est plus élevé dans le groupe « non-sirolimus ». Indépendamment des propriétés inhibitrices du tacrolimus sur l'insulinosécrétion et la prolifération de la cellule  $\beta$ , nous avons voulu savoir si ce taux pouvait modifier l'équilibre pondérale de nos patients (163). On note une corrélation entre tacrolimus et le poids comme l'IMC. Cette corrélation est probablement le reflet indirect de la perte de poids engendrée par la greffe qui favorise l'arrêt de l'insuline, hormone anabolisante et la disparition des hypoglycémies génératrices de collation.

Dans notre étude, la différence de concentration de tacrolimus entre les deux groupes explique en partie pourquoi nous observons une baisse plus importante du nombre de lymphocytes dans le groupe « non-sirolimus ». Cette baisse peut également s'expliquer par l'utilisation de la thymoglobuline®, un anticorps anti-lymphocyte, qui est responsable de lymphopénie chronique.

## 3. Limites de l'étude

Une première limite réside dans la longue période de notre étude où les premiers patients ont bénéficié du protocole d'Edmonton et les patients inclus plus récemment du protocole « non-sirolimus ». Du fait de ce biais, l'analyse de la MG n'a pas pu être réalisée sur la même machine d'absorptiométrie à rayons X.

Par ailleurs, nous avons été confrontés à un manque de données pour certains paramètres.

De plus, l'étude s'est concentrée sur la première année suivant la TIL, or les effets du sirolimus se modifient avec la durée d'exposition. Il serait intéressant d'analyser les données à 5 ans ou plus par exemple.



Les effets centraux du sirolimus, notamment son impact sur le contrôle de l'appétit, n'ont pas été étudiés dans notre travail. C'est une donnée essentielle que de prochaines études devront prendre en compte.

Enfin, la principale limite de notre étude est son faible effectif qui apporte une puissance de 9,1%, bien insuffisante pour nous permettre conclure sur une différence significative de MG entre les deux protocoles. Il est difficile en France de recruter un grand nombre de patients greffés d'îlots du fait du manque de greffons mais également en raison de la réalisation de TIL seulement dans des protocoles de recherche limitant les inclusions. Afin de montrer une différence de variation de MG entre les deux groupes avec une puissance de 80%, il faudrait recruter au total 780 patients : 490 dans le groupe « sirolimus » et 290 dans le groupe « non-sirolimus ». L'analyse des données du CITR du moins sur le plan du poids permettrait peut-être de répondre à ce manque de puissance.

Cependant, bien que modeste, cette étude monocentrique permet d'obtenir une granulation plus fine en termes d'analyse de MG, de leptine et d'immunophénotypage lymphocytaire par des méthodes homogènes. La réalisation d'une étude prospective, multicentrique, internationale de longue durée permettrait d'augmenter nos effectifs et d'apporter des réponses à nos questions.

#### **4. Perspectives**

Si notre hypothèse n'a pas pu être confirmée, cette étude préliminaire laisse tout de même ouverte la question du rôle propre des immunosuppresseurs dans le métabolisme du TA chez les patients greffés. Les patients greffés représentent un excellent modèle d'étude du lien entre l'immunité et le métabolisme du TA. Les données détaillées en introduction suggèrent un lien entre la voie mTOR, le métabolisme de la leptine et l'immunité. Nous disposons de biopsies de TA de patients greffés dans les 2 groupes. L'étude devra se poursuivre par la comparaison

de l'aspect du TA (taille des adipocytes, nombre de pré adipocytes), des différentes populations cellulaires immunitaires au sein du TA et par l'étude de la voie de signalisation de la leptine chez les 2 groupes de patients.

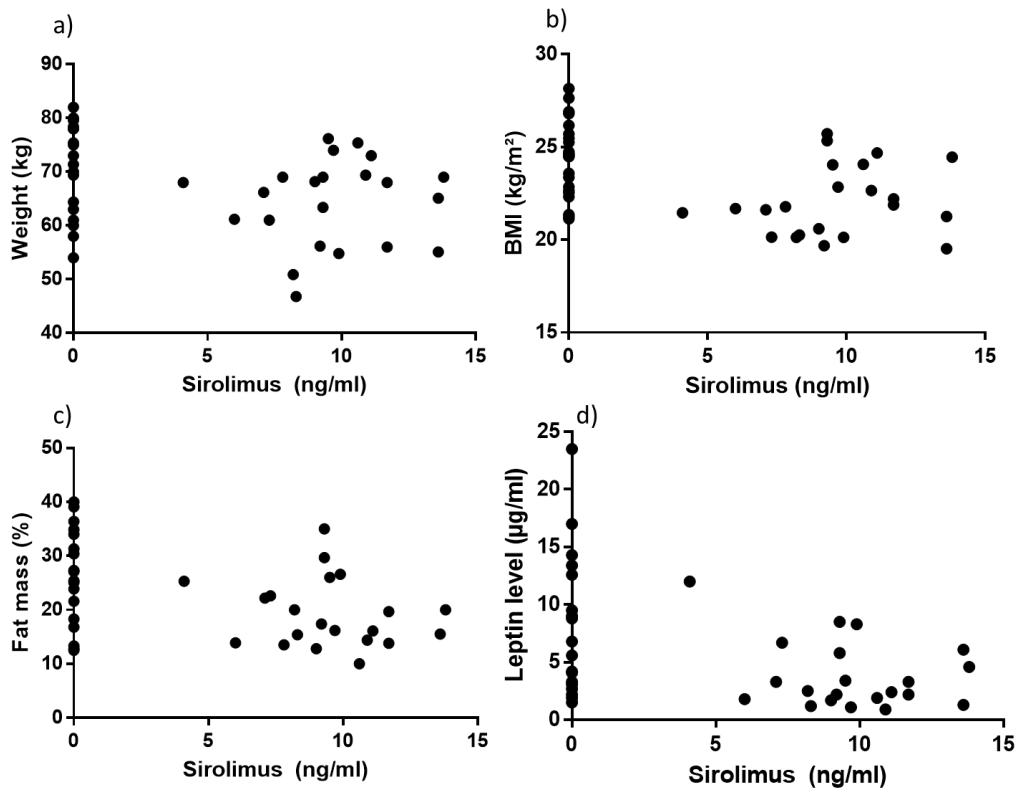
De manière intéressante, ce travail ne montre pas de différence significative dans l'évolution des différents paramètres métaboliques (HbA1c, peptide-C, % d'hypoglycémies, % TIR,  $\beta$ -score et HOMA-IR) entre les 2 groupes. Le protocole « non-sirolimus » est associé à une concentration plasmatique de tacrolimus plus élevée et à une lymphopénie plus importante, or ces deux éléments sont associés à un surrisque de cancer et d'infections (164–170). Le protocole d'Edmonton étant en outre plus simple à mettre en œuvre et moins coûteux que le protocole « non-sirolimus », il serait intéressant de réaliser une étude de non infériorité pour comparer ces 2 protocoles en termes d'efficacité et de complications infectieuses et oncologiques.

## VII. Conclusion

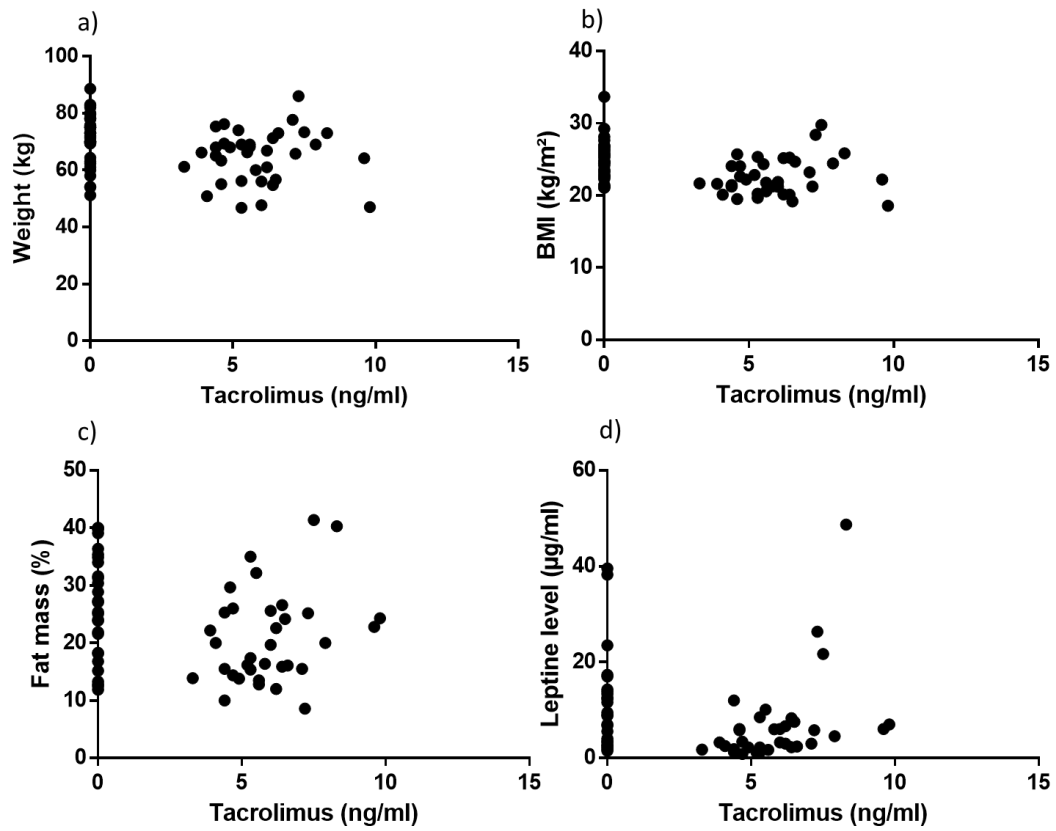
Notre étude a confirmé que la TIL était associé à une diminution significative de la MG, du poids et de l'IMC à 1 an, déjà constatée dans trois études antérieures. Cette perte de MG a été prouvée par une méthode de référence, l'absorptiométrie biphotonique, alors que l'unique étude antérieure avait été effectuée en impédancemétrie. Elle est associée à une diminution conjointe de la leptine significative seulement dans le groupe « sirolimus » sans que la comparaison de la variation de leptine entre les deux groupes ne soit significative. Le taux de sirolimus plasmatique est corrélé à la leptinémie dans cette étude, laissant suggérer un lien entre ces 2 paramètres.

L'évolution des paramètres relatifs au métabolisme du glucose (HbA1c, glycémie à jeun, peptide-C,  $\beta$  score, HOMA-IR, % de temps passé en hypoglycémie ou dans l'objectif) est similaire entre les deux protocoles, permettant d'attribuer une part de la perte pondérale à l'arrêt de l'insulinothérapie et à la disparition des hypoglycémies. On observe cependant une baisse plus importante des lymphocytes dans le groupe « non-sirolimus ». Ces résultats laissent à penser que des modifications immunitaires humorales et/ou tissulaires pourraient contribuer à l'efficacité métabolique des différents protocoles d'immunosuppression.

## VIII. Annexes



Annexe 1 : Corrélation du taux plasmatique de sirolimus à v0 et v12 avec le poids (a), l'indice de masse corporel (b), la masse grasse (c) et le taux de leptine.



**Annexe 2 : Corrélation du taux plasmatique de tacrolimus à V0 et V12 avec le poids (a), l'indice de masse corporel (b), la masse grasse (c) et le taux de leptine.**

**IX. Références**

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. IDF [http://www.diabetesatlas.org/component/ attachments/?task=download&id=116](http://www.diabetesatlas.org/component/attachments/?task=download&id=116) (2015).
2. SEARCH Study Group. SEARCH for Diabetes in Youth: a multicenter study of the prevalence, incidence and classification of diabetes mellitus in youth. *Control Clin Trials*. oct 2004;25(5):458-71.
3. Atkinson H, England JA, Rafferty A, Jesudason V, Bedford K, Karsai L, et al. Somatostatin receptor expression in thyroid disease. *Int J Exp Pathol*. juin 2013;94(3):226-9.
4. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med*. 22 mai 1986;314(21):1360-8.
5. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 13 juin 2009;373(9680):2027-33.
6. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 22 déc 2005;353(25):2643-53.
7. Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, White NH, Sherwin RS, Service FJ, Lachin JM, et al. Risk of Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Over 30 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 2017;40(8):1010-6.
8. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 12 juin 2008;358(24):2545-59.
9. Shalitin S, Phillip M. Hypoglycemia in type 1 diabetes: a still unresolved problem in the era of insulin analogs and pump therapy. *Diabetes Care*. févr 2008;31 Suppl 2:S121-124.
10. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care*. juin 2015;38(6):971-8.
11. Lind M, Svensson A-M, Kosiborod M, Gudbjörnsdottir S, Pivodic A, Wedel H, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 20 nov 2014;371(21):1972-82.
12. Forlenza GP, Rewers M. The epidemic of type 1 diabetes: what is it telling us? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. août 2011;18(4):248-51.
13. Graveling AJ, Deary IJ, Frier BM. Acute Hypoglycemia Impairs Executive Cognitive Function in Adults With and Without Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 1 oct 2013;36(10):3240-6.
14. Vantuyghem M-C, Press M. Management strategies for brittle diabetes. *Ann Endocrinol (Paris)*. sept 2006;67(4):287-96.

15. Lablanche S, David-Tchouda S, Margier J, Schir E, Wojtusciszyn A, Borot S, et al. Randomised, prospective, medico-economic nationwide French study of islet transplantation in patients with severely unstable type 1 diabetes: the STABILOT study protocol. *BMJ Open* [Internet]. 20 févr 2017 [cité 17 mars 2019];7(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5337667/>
16. Rickels MR, Stock PG, de Koning EJP, Piemonti L, Pratschke J, Alejandro R, et al. Defining Outcomes for  $\beta$ -cell Replacement Therapy in the Treatment of Diabetes: A Consensus Report on the IGLS Criteria From the IPITA/EPITA Opinion Leaders Workshop. *Transplantation*. 2018;102(9):1479-86.
17. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, Buchan I, Kontopantelis E, Myint PK, et al. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. déc 2015;38(12):2354-69.
18. Lee MH, Ward GM, MacIsaac RJ, Howe K, Holmes-Walker DJ, Anderson P, et al. Mortality in People With Type 1 Diabetes, Severe Hypoglycemia, and Impaired Awareness of Hypoglycemia Referred for Islet Transplantation. *Transplant Direct*. nov 2018;4(11):e401.
19. Gill GV, Lucas S, Kent LA. Prevalence and characteristics of brittle diabetes in Britain. *QJM*. nov 1996;89(11):839-43.
20. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Can Med Assoc J*. mars 1922;12(3):141-6.
21. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. juill 2008;25(7):765-74.
22. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. avr 2011;34(4):795-800.
23. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, Gallen G, Pender S, Brackenridge A, et al. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia-unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. déc 2013;36(12):4160-2.
24. Wojtusciszyn A, Branchereau J, Esposito L, Badet L, Buron F, Chetboun M, et al. Indications for islet or pancreatic transplantation: Statement of the TREPID working group on behalf of the Société francophone du diabète (SFD), Société française d'endocrinologie (SFE), Société francophone de transplantation (SFT) and Société française de néphrologie - dialyse - transplantation (SFNDT). *Diabetes Metab*. 14 sept 2018;
25. Spaan N, Teplova A, Stam G, Spaan J, Lucas C. Systematic review: continuous intraperitoneal insulin infusion with implantable insulin pumps for diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2014;51(3):339-51.
26. Shapiro AMJ, Pokrywczynska M, Ricordi C. Clinical pancreatic islet transplantation. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(5):268-77.

27. Vantyghem M-C, Marcelli-Tourvieille S, Fermon C, Duhamel A, Raverdy V, Arnalsteen L, et al. Intraoperative insulin infusion versus islet transplantation: comparative study in patients with type 1 diabetes. *Transplantation*. 15 janv 2009;87(1):66-71.
28. Gruessner AC. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud*. 2011;8(1):6-16.
29. 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*. août 1997;185(2):128-44.
30. Mittal S, Johnson P, Friend P. Pancreas transplantation: solid organ and islet. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 1 avr 2014;4(4):a015610.
31. Minkowski O. Weitere mittheilungen über den Diabetes mellitus nach extirpation des pankreas. *Berl Klin Wochenschr*. 1892;29:90-94.
32. Williams P. Notes on diabetes treated with extract and by grafts of sheep's pancreas. *Br Med J*. 1894;2:1303-1304.
33. Tzakis AG, Ricordi C, Alejandro R, Zeng Y, Fung JJ, Todo S, et al. Pancreatic islet transplantation after upper abdominal exenteration and liver replacement. *Lancet*. 18 août 1990;336(8712):402-5.
34. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*. 27 juill 2000;343(4):230-8.
35. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes*. juill 2005;54(7):2060-9.
36. Vantyghem M-C, Quintin D, Caiazzo R, Leroy C, Raverdy V, Cassim F, et al. Improvement of Electrophysiological Neuropathy After Islet Transplantation for Type 1 Diabetes: A 5-Year Prospective Study. *Dia Care*. 6 janv 2014;37(6):e141-2.
37. Shapiro AMJ, Ricordi C, Hering BJ, Auchincloss H, Lindblad R, Robertson RP, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med*. 28 sept 2006;355(13):1318-30.
38. Ludwig B, Ludwig S, Steffen A, Saeger H-D, Bornstein SR. Islet versus pancreas transplantation in type 1 diabetes: competitive or complementary? *Curr Diab Rep*. déc 2010;10(6):506-11.
39. Vantyghem M-C, Raverdy V, Balavoine A-S, Defrance F, Caiazzo R, Arnalsteen L, et al. Continuous glucose monitoring after islet transplantation in type 1 diabetes: an excellent graft function ( $\beta$ -score greater than 7) is required to abrogate hyperglycemia, whereas a minimal function is necessary to suppress severe hypoglycemia ( $\beta$ -score greater than 3). *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2012;97(11):E2078-2083.



40. Lablanche S, Vantyghem M-C, Kessler L, Wojtuszczyzn A, Borot S, Thivolet C, et al. Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycaemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation (TRIMECO): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(7):527-37.
41. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes.* juill 2005;54(7):2060-9.
42. Benomar K, Chetboun M, Espiard S, Jannin A, Le Mapihan K, Gmyr V, et al. Purity of islet preparations and 5-year metabolic outcome of allogenic islet transplantation. *Am J Transplant.* avr 2018;18(4):945-51.
43. Qi M, Kinzer K, Danielson KK, Martellotto J, Barbaro B, Wang Y, et al. Five-year Follow-up of Patients with Type 1 Diabetes Transplanted with Allogeneic Islets: The UIC Experience. *Acta Diabetol.* oct 2014;51(5):833-43.
44. Turgeon NA, Avila JG, Cano JA, Hutchinson JJ, Badell IR, Page AJ, et al. Experience with a novel efalizumab-based immunosuppressive regimen to facilitate single donor islet cell transplantation. *Am J Transplant.* sept 2010;10(9):2082-91.
45. Maffi P, Scavini M, Socci C, Piemonti L, Caldara R, Gremizzi C, et al. Risks and benefits of transplantation in the cure of type 1 diabetes: whole pancreas versus islet transplantation. A single center study. *Rev Diabet Stud.* 2011;8(1):44-50.
46. Lablanche S, Borot S, Wojtuszczyzn A, Bayle F, Tétaz R, Badet L, et al. Five-Year Metabolic, Functional, and Safety Results of Patients With Type 1 Diabetes Transplanted With Allogenic Islets Within the Swiss-French GRAGIL Network. *Diabetes Care.* 1 sept 2015;38(9):1714-22.
47. Vantyghem MC, Chetboun M, Benomar K, Le Mapihan K, Caiazza R, Kerr-, Conte J et al. Impact of primary graft function on long-term (10 years) outcome of 853 islet transplantation EASD meeting oral communication Lisbon September 2017.
48. Pischon T, Sharma AM. Obesity as a risk factor in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1 janv 2001;16(1):14-7.
49. Merion RM, Twork AM, Rosenberg L, Ham JM, Burtch GD, Turcotte JG, et al. Obesity and renal transplantation. *Surg Gynecol Obstet.* mai 1991;172(5):367-76.
50. Tainio J, Qvist E, Hölttä T, Pakarinen M, Jahnukainen T, Jalanko H. Metabolic risk factors and long-term graft function after paediatric renal transplantation. *Transpl Int.* juin 2014;27(6):583-92.
51. Ruangkanhasetr P, Bunnag S, Vongwiwatana A, Premasathian N, Avihingsanon Y, Gojaseni P, et al. Metabolic Syndrome in Thai Renal Transplant Recipients: A Multicenter Study. *Ann Transplant.* 27 août 2015;20:500-5.
52. Johnson CP, Gallagher-Lepak S, Zhu YR, Porth C, Kelber S, Roza AM, et al. Factors influencing weight gain after renal transplantation. *Transplantation.* oct 1993;56(4):822-7.

53. Rickels MR, Kong SM, Fuller C, Dalton-Bakes C, Ferguson JF, Reilly MP, et al. Improvement in Insulin Sensitivity After Human Islet Transplantation for Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2013;98(11):E1780-5.
54. Poggioli R, Enfield G, Messinger S, Faradji RN, Tharavanij T, Pisani L, et al. Nutritional status and behavior in subjects with type 1 diabetes, before and after islet transplantation. *Transplantation.* 27 févr 2008;85(4):501-6.
55. Diekmann F, Campistol JM, Rovira J, Budde K, Neumayer H-H, Oppenheimer F, et al. Treatment with sirolimus is associated with less weight gain after kidney transplantation. *Transplantation.* 15 sept 2013;96(5):480-6.
56. Dunkelberg JC, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Kugelmas M, Steinberg T, et al. Sirolimus as primary immunosuppression in liver transplantation is not associated with hepatic artery or wound complications. *Liver Transpl.* mai 2003;9(5):463-8.
57. McKenna, G.J., Trotter, J., Klintmalm, E., Sanchez, E.Q., Chinnakotla, S., Randall, H. et al. The effect of sirolimus on body weight in liver transplantation: can we limit a major comorbidity. *Hepatology.* 2009; 50: 590A.
58. Gill IS, Hodge EE, Novick AC, Steinmuller DR, Garred D. Impact of obesity on renal transplantation. *Transplant Proc.* févr 1993;25(1 Pt 2):1047-8.
59. Cofán F, Vela E, Clèries M, Catalan Renal Registry. Obesity in renal transplantation: analysis of 2691 patients. *Transplant Proc.* nov 2005;37(9):3695-7.
60. de Oliveira CMC, Moura ÁEF, Gonçalves L, Pinheiro LSF, Pinheiro FML, Esmeraldo RM. Post-transplantation weight gain: prevalence and the impact of steroid-free therapy. *Transplant Proc.* août 2014;46(6):1735-40.
61. Schütz T, Hudjetz H, Roske A-E, Katzorke C, Kreymann G, Budde K, et al. Weight gain in long-term survivors of kidney or liver transplantation--another paradigm of sarcopenic obesity? *Nutrition.* avr 2012;28(4):378-83.
62. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, Pinna AD, Zoli M. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl.* nov 2008;14(11):1648-54.
63. Martinez-Camacho A, Fortune BE, Gralla J, Bambha K. Early weight changes after liver transplantation significantly impact patient and graft survival. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* janv 2016;28(1):107-15.
64. Williams JJ, Lund LH, LaManca J, Kunavarapu C, Cohen DJ, Heshka S, et al. Excessive weight gain in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* janv 2006;25(1):36-41.
65. Baker AM, Levine TB, Goldberg AD, Levine AB. Natural history and predictors of obesity after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* déc 1992;11(6):1156-9.

66. Singer LG, Brazelton TR, Doyle RL, Morris RE, Theodore J, International Lung Transplant Database Study Group. Weight gain after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. août 2003;22(8):894-902.
67. Carvalho Araújo I, Proença Vieira L, di Credde Alves AC, Naoyuki Samano M, de Oliveira Braga Teixeira RH. Weight Gain and Acute Rejection in Patients Submitted to Pulmonary Transplantation: A Retrospective Cohort of 10 Years. *Transplant Proc*. avr 2018;50(3):804-8.
68. Mamane Y, Petroulakis E, LeBacquer O, Sonenberg N. mTOR, translation initiation and cancer. *Oncogene*. 16 oct 2006;25(48):6416-22.
69. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*. 13 avr 2012;149(2):274-93.
70. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*. 9 mars 2017;168(6):960-76.
71. Vergès B, Walter T, Cariou B. Endocrine side effects of anti-cancer drugs: effects of anti-cancer targeted therapies on lipid and glucose metabolism. *Eur J Endocrinol*. févr 2014;170(2):R43-55.
72. Vergès B, Cariou B. mTOR inhibitors and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. nov 2015;110(2):101-8.
73. Dutcher JP. Mammalian target of rapamycin inhibition. *Clin Cancer Res*. 15 sept 2004;10(18 Pt 2):6382S-7S.
74. Julien L-A, Roux PP. mTOR, la cible fonctionnelle de la rapamycine. *Med Sci (Paris)*. 1 déc 2010;26(12):1056-60.
75. Liang J, Choi J, Clardy J. Refined structure of the FKBP12-rapamycin-FRB ternary complex at 2.2 Å resolution. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. avr 1999;55(Pt 4):736-44.
76. März AM, Fabian A-K, Kozany C, Bracher A, Hausch F. Large FK506-binding proteins shape the pharmacology of rapamycin. *Mol Cell Biol*. avr 2013;33(7):1357-67.
77. Guertin DA, Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer Cell*. juill 2007;12(1):9-22.
78. Zhou H, Huang S. The complexes of mammalian target of rapamycin. *Curr Protein Pept Sci*. sept 2010;11(6):409-24.
79. Dowling RJO, Topisirovic I, Fonseca BD, Sonenberg N. Dissecting the role of mTOR: lessons from mTOR inhibitors. *Biochim Biophys Acta*. mars 2010;1804(3):433-9.
80. Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev*. 15 août 2004;18(16):1926-45.

81. Lamming DW, Sabatini DM. A Central role for mTOR in lipid homeostasis. *Cell Metab.* 1 oct 2013;18(4):465-9.
82. Mao Z, Zhang W. Role of mTOR in Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci* [Internet]. 13 juill 2018 [cité 10 mars 2019];19(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6073766/>
83. Lee PL, Tang Y, Li H, Guertin DA. Raptor/mTORC1 loss in adipocytes causes progressive lipodystrophy and fatty liver disease. *Mol Metab.* 11 avr 2016;5(6):422-32.
84. Zhang HH, Huang J, Düvel K, Boback B, Wu S, Squillace RM, et al. Insulin stimulates adipogenesis through the Akt-TSC2-mTORC1 pathway. *PLoS ONE.* 10 juill 2009;4(7):e6189.
85. Polak P, Cybulski N, Feige JN, Auwerx J, Rüegg MA, Hall MN. Adipose-specific knockout of raptor results in lean mice with enhanced mitochondrial respiration. *Cell Metab.* nov 2008;8(5):399-410.
86. Chang G-R, Chiu Y-S, Wu Y-Y, Chen W-Y, Liao J-W, Chao T-H, et al. Rapamycin protects against high fat diet-induced obesity in C57BL/6J mice. *J Pharmacol Sci.* avr 2009;109(4):496-503.
87. Chang G-R, Wu Y-Y, Chiu Y-S, Chen W-Y, Liao J-W, Hsu H-M, et al. Long-term administration of rapamycin reduces adiposity, but impairs glucose tolerance in high-fat diet-fed KK/HIJ mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* sept 2009;105(3):188-98.
88. Houde VP, Brûlé S, Festuccia WT, Blanchard P-G, Bellmann K, Deshaies Y, et al. Chronic rapamycin treatment causes glucose intolerance and hyperlipidemia by upregulating hepatic gluconeogenesis and impairing lipid deposition in adipose tissue. *Diabetes.* juin 2010;59(6):1338-48.
89. Rovira J, Ramírez-Bajo MJ, Banon-Maneus E, Moya-Rull D, Ventura-Aguilar P, Hierro-Garcia N, et al. mTOR Inhibition: Reduced Insulin Secretion and Sensitivity in a Rat Model of Metabolic Syndrome. *Transplant Direct* [Internet]. 22 janv 2016 [cité 10 mars 2019];2(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4946492/>
90. Rovira J, Marcelo Arellano E, Burke JT, Brault Y, Moya-Rull D, Bañón-Maneus E, et al. Effect of mTOR inhibitor on body weight: from an experimental rat model to human transplant patients. *Transplant International.* oct 2008;21(10):992-8.
91. Le Bacquer O, Petroulakis E, Pagliarunga S, Poulin F, Richard D, Cianflone K, et al. Elevated sensitivity to diet-induced obesity and insulin resistance in mice lacking 4E-BP1 and 4E-BP2. *J Clin Invest.* févr 2007;117(2):387-96.
92. Tsukiyama-Kohara K, Katsume A, Kimura K, Saito M, Kohara M. 4E-BP1 regulates the differentiation of white adipose tissue. *Genes to Cells.* juill 2013;18(7):602-7.
93. Carnevalli LS, Masuda K, Frigerio F, Le Bacquer O, Um SH, Gandin V, et al. S6K1 plays a critical role in early adipocyte differentiation. *Dev Cell.* 18 mai 2010;18(5):763-74.
94. Arif A, Terenzi F, Potdar AA, Jia J, Sacks J, China A, et al. EPRS is a critical mTORC1-S6K1 effector that influences adiposity in mice. *Nature.* 16 2017;542(7641):357-61.

95. Spinelli GA, Felipe CR, Park SI, Mandia-Sampaio EL, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO. Lipid profile changes during the first year after kidney transplantation: risk factors and influence of the immunosuppressive drug regimen. *Transplant Proc.* déc 2011;43(10):3730-7.
96. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet.* 15 juill 2000;356(9225):194-202.
97. Blum CB. Effects of Sirolimus on Lipids in Renal Allograft Recipients: An Analysis Using the Framingham Risk Model. *American Journal of Transplantation.* 2002;2(6):551-9.
98. Zhang N, Su D, Qu S, Tse T, Bottino R, Balamurugan AN, et al. Sirolimus is associated with reduced islet engraftment and impaired beta-cell function. *Diabetes.* sept 2006;55(9):2429-36.
99. Porstmann T, Santos CR, Griffiths B, Cully M, Wu M, Leever S, et al. SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth. *Cell Metab.* sept 2008;8(3):224-36.
100. Peng T, Golub TR, Sabatini DM. The immunosuppressant rapamycin mimics a starvation-like signal distinct from amino acid and glucose deprivation. *Mol Cell Biol.* août 2002;22(15):5575-84.
101. Brown NF, Stefanovic-Racic M, Sipula IJ, Perdomo G. The mammalian target of rapamycin regulates lipid metabolism in primary cultures of rat hepatocytes. *Metab Clin Exp.* nov 2007;56(11):1500-7.
102. Mauvoisin D, Rocque G, Arfa O, Radenne A, Boissier P, Mounier C. Role of the PI3-kinase/mTor pathway in the regulation of the stearoyl CoA desaturase (SCD1) gene expression by insulin in liver. *J Cell Commun Signal.* sept 2007;1(2):113-25.
103. Lee G, Zheng Y, Cho S, Jang C, England C, Dempsey JM, et al. Post-transcriptional Regulation of De Novo Lipogenesis by mTORC1-S6K1-SRPK2 Signaling. *Cell.* 14 déc 2017;171(7):1545-1558.e18.
104. Huffman TA, Mothe-Satney I, Lawrence JC. Insulin-stimulated phosphorylation of lipin mediated by the mammalian target of rapamycin. *PNAS.* 22 janv 2002;99(2):1047-52.
105. Peterson TR, Sengupta SS, Harris TE, Carmack AE, Kang SA, Balderas E, et al. mTOR complex 1 regulates lipin 1 localization to control the SREBP pathway. *Cell.* 5 août 2011;146(3):408-20.
106. Sangüesa G, Roglans N, Baena M, Velázquez AM, Laguna JC, Alegret M. mTOR is a Key Protein Involved in the Metabolic Effects of Simple Sugars. *Int J Mol Sci.* 5 mars 2019;20(5).
107. Baena M, Sangüesa G, Hutter N, Sánchez RM, Roglans N, Laguna JC, et al. Fructose supplementation impairs rat liver autophagy through mTORC activation without inducing endoplasmic reticulum stress. *Biochim Biophys Acta.* févr 2015;1851(2):107-16.
108. Sangüesa G, Montañés JC, Baena M, Sánchez RM, Roglans N, Alegret M, et al. Chronic fructose intake does not induce liver steatosis and inflammation in female Sprague-Dawley rats, but causes hypertriglyceridemia related to decreased VLDL receptor expression. *Eur J Nutr.* 7 mars 2018;

109. Xiang X, Lan H, Tang H, Yuan F, Xu Y, Zhao J, et al. Tuberous sclerosis complex 1-mechanistic target of rapamycin complex 1 signaling determines brown-to-white adipocyte phenotypic switch. *Diabetes*. févr 2015;64(2):519-28.
110. Cybulski N, Polak P, Auwerx J, Rüegg MA, Hall MN. mTOR complex 2 in adipose tissue negatively controls whole-body growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 16 juin 2009;106(24):9902-7.
111. Kumar A, Lawrence JC, Jung DY, Ko HJ, Keller SR, Kim JK, et al. Fat cell-specific ablation of rictor in mice impairs insulin-regulated fat cell and whole-body glucose and lipid metabolism. *Diabetes*. juin 2010;59(6):1397-406.
112. Düvel K, Yecies JL, Menon S, Raman P, Lipovsky AI, Souza AL, et al. Activation of a metabolic gene regulatory network downstream of mTOR complex 1. *Mol Cell*. 30 juill 2010;39(2):171-83.
113. Kleinert M, Sylow L, Fazakerley DJ, Krycer JR, Thomas KC, Oxbøll A-J, et al. Acute mTOR inhibition induces insulin resistance and alters substrate utilization in vivo. *Mol Metab*. sept 2014;3(6):630-41.
114. Um SH, D'Alessio D, Thomas G. Nutrient overload, insulin resistance, and ribosomal protein S6 kinase 1, S6K1. *Cell Metab*. juin 2006;3(6):393-402.
115. Werner ED, Lee J, Hansen L, Yuan M, Shoelson SE. Insulin resistance due to phosphorylation of insulin receptor substrate-1 at serine 302. *J Biol Chem*. 20 août 2004;279(34):35298-305.
116. Pereira MJ, Palming J, Rizell M, Aureliano M, Carvalho E, Svensson MK, et al. mTOR inhibition with rapamycin causes impaired insulin signalling and glucose uptake in human subcutaneous and omental adipocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 15 mai 2012;355(1):96-105.
117. Bentzinger CF, Romanino K, Cloëtta D, Lin S, Mascarenhas JB, Oliveri F, et al. Skeletal muscle-specific ablation of raptor, but not of rictor, causes metabolic changes and results in muscle dystrophy. *Cell Metab*. nov 2008;8(5):411-24.
118. Blandino-Rosano M, Barbaresso R, Jimenez-Palomares M, Bozadjieva N, Werneck-de-Castro JP, Hatanaka M, et al. Loss of mTORC1 signalling impairs  $\beta$ -cell homeostasis and insulin processing. *Nat Commun*. 12 2017;8:16014.
119. Elghazi L, Blandino-Rosano M, Alejandro E, Cras-Méneur C, Bernal-Mizrachi E. Role of nutrients and mTOR signaling in the regulation of pancreatic progenitors development. *Mol Metab*. 28 mars 2017;6(6):560-73.
120. Ni Q, Gu Y, Xie Y, Yin Q, Zhang H, Nie A, et al. Raptor regulates functional maturation of murine beta cells. *Nature Communications*. 9 juin 2017;8:15755.
121. Shigeyama Y, Kobayashi T, Kido Y, Hashimoto N, Asahara S-I, Matsuda T, et al. Biphasic response of pancreatic beta-cell mass to ablation of tuberous sclerosis complex 2 in mice. *Mol Cell Biol*. mai 2008;28(9):2971-9.

122. Fraenkel M, Ketzinel-Gilad M, Ariav Y, Pappo O, Karaca M, Castel J, et al. mTOR inhibition by rapamycin prevents beta-cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes*. avr 2008;57(4):945-57.
123. Yuan T, Rafizadeh S, Gorrepati KDD, Lupse B, Oberholzer J, Maedler K, et al. Reciprocal regulation of mTOR complexes in pancreatic islets from humans with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(4):668-78.
124. Varshney R, Varshney R, Mishra R, Gupta S, Sircar D, Roy P. Kaempferol alleviates palmitic acid-induced lipid stores, endoplasmic reticulum stress and pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction through AMPK/mTOR-mediated lipophagy. *J Nutr Biochem*. juill 2018;57:212-27.
125. Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N Engl J Med*. 8 janv 2009;360(2):195-7.
126. Bernard V, Lombard-Bohas C, Taquet M-C, Caroli-Bosc F-X, Ruszniewski P, Niccoli P, et al. Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. mai 2013;168(5):665-74.
127. Bussiere CT, Lakey JRT, Shapiro AMJ, Korbitt GS. The impact of the mTOR inhibitor sirolimus on the proliferation and function of pancreatic islets and ductal cells. *Diabetologia*. oct 2006;49(10):2341-9.
128. Zhang N, Su D, Qu S, Tse T, Bottino R, Balamurugan AN, et al. Sirolimus is associated with reduced islet engraftment and impaired beta-cell function. *Diabetes*. sept 2006;55(9):2429-36.
129. Lopez-Talavera JC, Garcia-Ocaña A, Sipula I, Takane KK, Cozar-Castellano I, Stewart AF. Hepatocyte growth factor gene therapy for pancreatic islets in diabetes: reducing the minimal islet transplant mass required in a glucocorticoid-free rat model of allogeneic portal vein islet transplantation. *Endocrinology*. févr 2004;145(2):467-74.
130. Larsen JL, Bennett RG, Burkman T, Ramirez AL, Yamamoto S, Gulizia J, et al. Tacrolimus and sirolimus cause insulin resistance in normal sprague dawley rats. *Transplantation*. 27 août 2006;82(4):466-70.
131. Kneteman NM, Lakey JR, Wagner T, Finegood D. The metabolic impact of rapamycin (sirolimus) in chronic canine islet graft recipients. *Transplantation*. 27 avr 1996;61(8):1206-10.
132. Soleimanpour SA, Hirshberg B, Bunnell DJ, Sumner AE, Ader M, Remaley AT, et al. Metabolic function of a suboptimal transplanted islet mass in nonhuman primates on rapamycin monotherapy. *Cell Transplant*. 2012;21(6):1297-304.
133. Marcelli-Tourvieille S, Hubert T, Moerman E, Gmyr V, Kerr-Conte J, Nunes B, et al. In vivo and in vitro effect of sirolimus on insulin secretion. *Transplantation*. 15 mars 2007;83(5):532-8.
134. Krebs M, Brunmair B, Brehm A, Artwohl M, Szendroedi J, Nowotny P, et al. The Mammalian target of rapamycin pathway regulates nutrient-sensitive glucose uptake in man. *Diabetes*. juin 2007;56(6):1600-7.

135. Desai NM, Goss JA, Deng S, Wolf BA, Markmann E, Palanjian M, et al. Elevated portal vein drug levels of sirolimus and tacrolimus in islet transplant recipients: local immunosuppression or islet toxicity? *Transplantation*. 15 déc 2003;76(11):1623-5.
136. Fabian MC, Lakey JR, Rajotte RV, Kneteman NM. The efficacy and toxicity of rapamycin in murine islet transplantation. In vitro and in vivo studies. *Transplantation*. nov 1993;56(5):1137-42.
137. Paty BW, Harmon JS, Marsh CL, Robertson RP. Inhibitory effects of immunosuppressive drugs on insulin secretion from HIT-T15 cells and Wistar rat islets. *Transplantation*. 15 févr 2002;73(3):353-7.
138. Fang Y, Westbrook R, Hill C, Boparai RK, Arum O, Spong A, et al. Duration of rapamycin treatment has differential effects on metabolism in mice. *Cell Metab*. 5 mars 2013;17(3):456-62.
139. Tremblay F, Brûlé S, Hee Um S, Li Y, Masuda K, Roden M, et al. Identification of IRS-1 Ser-1101 as a target of S6K1 in nutrient- and obesity-induced insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 28 août 2007;104(35):14056-61.
140. Tzatsos A, Kandror KV. Nutrients suppress phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling via raptor-dependent mTOR-mediated insulin receptor substrate 1 phosphorylation. *Mol Cell Biol*. janv 2006;26(1):63-76.
141. Di Paolo S, Teutonico A, Leogrande D, Capobianco C, Schena PF. Chronic inhibition of mammalian target of rapamycin signaling downregulates insulin receptor substrates 1 and 2 and AKT activation: A crossroad between cancer and diabetes? *J Am Soc Nephrol*. août 2006;17(8):2236-44.
142. Teutonico A, Schena PF, Di Paolo S. Glucose metabolism in renal transplant recipients: effect of calcineurin inhibitor withdrawal and conversion to sirolimus. *J Am Soc Nephrol*. oct 2005;16(10):3128-35.
143. Schwartz MW, Seeley RJ, Woods SC, Weigle DS, Campfield LA, Burn P, et al. Leptin increases hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA expression in the rostral arcuate nucleus. *Diabetes*. déc 1997;46(12):2119-23.
144. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim Y-B, Lee A, Xue B, et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature*. 1 avr 2004;428(6982):569-74.
145. Cota D, Proulx K, Smith KAB, Kozma SC, Thomas G, Woods SC, et al. Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science*. 12 mai 2006;312(5775):927-30.
146. Martins L, Fernández-Mallo D, Novelle MG, Vázquez MJ, Tena-Sempere M, Nogueiras R, et al. Hypothalamic mTOR signaling mediates the orexigenic action of ghrelin. *PLoS ONE*. 2012;7(10):e46923.
147. Yang S-B, Tien A-C, Boddupalli G, Xu AW, Jan YN, Jan LY. Rapamycin ameliorates age-dependent obesity associated with increased mTOR signaling in hypothalamic POMC neurons. *Neuron*. 9 août 2012;75(3):425-36.



148. Mori H, Inoki K, Münzberg H, Opland D, Faouzi M, Villanueva EC, et al. Critical role for hypothalamic mTOR activity in energy balance. *Cell Metab.* avr 2009;9(4):362-74.
149. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Lakey JRT, Bigam D, Shapiro AMJ. Beta-score: an assessment of beta-cell function after islet transplantation. *Diabetes Care.* févr 2005;28(2):343-7.
150. Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metab Clin Exp.* nov 2011;60(11):1500-10.
151. Reichard P, Pihl M. Mortality and treatment side-effects during long-term intensified conventional insulin treatment in the Stockholm Diabetes Intervention Study. *Diabetes.* févr 1994;43(2):313-7.
152. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Diabetes Care.* août 1988;11(7):567-73.
153. Ryan EA, Shandro T, Green K, Paty BW, Senior PA, Bigam D, et al. Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. *Diabetes.* avr 2004;53(4):955-62.
154. Leiter LA. Use of bioelectrical impedance analysis measurements in patients with diabetes. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Am J Clin Nutr.* 1996;64(3 Suppl):515S-518S.
155. Purnell JQ, Dev RK, Steffes MW, Cleary PA, Palmer JP, Hirsch IB, et al. Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes.* oct 2003;52(10):2623-9.
156. Shah NR, Braverman ER. Measuring adiposity in patients: the utility of body mass index (BMI), percent body fat, and leptin. *PLoS ONE.* 2012;7(4):e33308.
157. Pan WW, Myers Jr MG. Leptin and the maintenance of elevated body weight. *Nature Reviews Neuroscience.* févr 2018;19(2):95-105.
158. Kayacan SM, Yildiz A, Kazancioglu R, Sahin S, Sever MS, Ark E. The changes in serum leptin, body fat mass and insulin resistance after renal transplantation. *Clin Transplant.* févr 2003;17(1):63-8.
159. El Haggan W, Chauveau P, Barthe N, Merville P, Potaux L, Aparicio M. Serum leptin, body fat, and nutritional markers during the six months post-kidney transplantation. *Metab Clin Exp.* mai 2004;53(5):614-9.
160. Scarpace PJ, Matheny M, Strehler KYE, Toklu HZ, Kirichenko N, Carter CS, et al. Rapamycin Normalizes Serum Leptin by Alleviating Obesity and Reducing Leptin Synthesis in Aged Rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(7):891-9.
161. Forli L, Bollerslev J, Simonsen S, Isaksen GA, Godang K, Pripp AH, et al. Disturbed energy metabolism after lung and heart transplantation. *Clin Transplant.* avr 2011;25(2):E136-143.

162. Rovira J, Marcelo Arellano E, Burke JT, Brault Y, Moya-Rull D, Bañón-Maneus E, et al. Effect of mTOR inhibitor on body weight: from an experimental rat model to human transplant patients. *Transpl Int.* oct 2008;21(10):992-8.
163. Redmon JB, Olson LK, Armstrong MB, Greene MJ, Robertson RP. Effects of tacrolimus (FK506) on human insulin gene expression, insulin mRNA levels, and insulin secretion in HIT-T15 cells. *J Clin Invest.* 15 déc 1996;98(12):2786-93.
164. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, Bohlen E, Abbott K. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation.* 15 nov 2005;80(9):1233-43.
165. Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, van den Berg AP, de Vries EG, Klompmaker IJ, et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol.* janv 2001;34(1):84-91.
166. Newell KA, Alonso EM, Whittington PF, Bruce DS, Millis JM, Piper JB, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplantation. Interplay between primary Epstein-Barr virus infection and immunosuppression. *Transplantation.* 15 août 1996;62(3):370-5.
167. Chang C-J, Chen L-Y, Liu L-K, Lin M-H, Peng L-N, Chen L-K. Lymphopenia and poor performance status as major predictors for infections among residents in long-term care facilities (LTCFs): a prospective cohort study. *Arch Gerontol Geriatr.* juin 2014;58(3):440-5.
168. Warny M, Helby J, Nordestgaard BG, Birgens H, Bojesen SE. Lymphopenia and risk of infection and infection-related death in 98,344 individuals from a prospective Danish population-based study. *PLoS Med.* nov 2018;15(11):e1002685.
169. Ng WL, Chu CM, Wu AKL, Cheng VCC, Yuen KY. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *QJM.* janv 2006;99(1):37-47.
170. Ducloux D, Carron PL, Rebibou JM, Aubin F, Fournier V, Bresson-Vautrin C, et al. CD4 lymphocytopenia as a risk factor for skin cancers in renal transplant recipients. *Transplantation.* 15 mai 1998;65(9):1270-2.



**AUTEUR : Nom : JANNIN**

**Prénom : Arnaud**

**Date de Soutenance : 26 Avril 2019**

**Titre de la Thèse : Impact du sirolimus sur l'évolution du tissu adipeux des patients diabétiques de type 1 greffés d'îlots de Langerhans**

**Thèse – Médecine – Lille 2019**

**Cadre de classement : Endocrinologie, Diabétologie, Maladies Métaboliques et Nutrition**

**DES + spécialité : Endocrinologie, Diabétologie, Maladies Métaboliques et Nutrition**

**Mots-clés : Diabète de type 1, transplantation, greffe d'îlots, sirolimus, mTOR, tissu adipeux, masse grasse, leptine.**

**Introduction :** Outre son rôle immunosuppresseur et anti-prolifératif, le sirolimus, un inhibiteur de mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin), a également des effets sur les métabolismes glucidique et lipidique, variables selon la dose, la durée du traitement et les apports nutritionnels. In vitro et in vivo, il inhibe l'adipogenèse et conduit à une diminution de MG (masse grasse). À la différence des greffes d'organes solides, les TIL (transplantation d'îlots de Langerhans) donnent lieu à une perte de poids des patients. Notre hypothèse était que le sirolimus y contribue. Pour la vérifier, nous avons comparé, de manière longitudinale, la composition corporelle et les paramètres métaboliques des patients DT1 (diabétiques de type 1), greffés d'îlots, selon deux protocoles d'immunosuppression dont un contenant du sirolimus.

**Patients et Méthode :** La composition corporelle, les marqueurs du tissu adipeux : IMC (indice de masse corporelle), MG, leptine et les paramètres métaboliques : HbA1c (Hémoglobine glyquée), glycémie à jeun, peptide-C,  $\beta$ -score, HOMA-IR, de patients greffés d'îlots traités ou non par sirolimus ont été comparés avant et un an après transplantation.

**Résultats :** De 2004 à 2017, 35 patients ont été inclus, 22 dans le groupe « sirolimus » et 13 dans le groupe « non-sirolimus ». Dans les 2 groupes, un an après la transplantation, nous avons observé une baisse significative de l'IMC et de la MG. Un an après la transplantation d'îlots, l'IMC, la MG ainsi que le contrôle glycémique ne diffèrent pas entre les 2 groupes, sauf pour la leptinémie qui était plus faible dans le groupe « sirolimus » par rapport au groupe « non-sirolimus » ( $p=0.006$ ). Le taux de sirolimus plasmatique était corrélé négativement à l'IMC, à la MG et à la leptine.

**Conclusion :** Un an après la greffe, la TIL des patients DT1 est associée à une perte significative de MG et à un meilleur équilibre métabolique dans les deux groupes. La leptinémie était plus basse chez les patients traités par sirolimus à un an suivant la TIL. Ces résultats suggèrent que l'exposition au sirolimus pourrait moduler la qualité du tissu adipeux et ainsi l'insulino-résistance.

**Composition du Jury**

**Président : Pr VANTYGHEM**

**Assesseurs : Pr PATTOU, Pr PIGNY, Dr DO CAO**

**Directrice de thèse : Dr ESPIARD**

