



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Interleukine 7, masse grasse et profil métabolique après
transplantation**

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 26 juin 2019 à 18h
au Pôle Recherche

Par Elise Vernotte

JURY

Présidente :

Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHM

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Marc HAZZAN

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Kristell LE MAPIHAN

**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

I. Résumé.....	10
II. Introduction.....	11
III. Patients et méthodes.....	13
1. Design de l'étude.....	13
2. Critères d'inclusion.....	13
3. Critères de non-inclusion.....	13
4. Critères d'évaluation.....	14
5. Caractéristiques de l'immunosuppression des 3 groupes de patients greffés...15	
5.1. Greffes d'îlots.....	15
5.2. Greffes rénales.....	16
5.3. Greffes hépatiques.....	16
6. Méthode de mesure des paramètres biologiques.....	16
7. Méthode de mesure des paramètres anthropométriques.....	17
8. Statistiques.....	17
IV. Résultats.....	19
1. Comparaison des 4 groupes avant greffe.....	19
1.1 <u>Age et sex ratio</u>	19
1.2 <u>Poids et composition corporelle</u>	21
1.2.1 Poids et BMI.....	21
1.2.2 Masse grasse (pourcentage de masse grasse, masse grasse totale, masse grasse/taille ²)	22
1.2.3 Masse grasse abdominale (IAF, TAF, IAF/TAF)	22
1.2.4 Masse maigre (totale et masse maigre/taille ² , rapport masse grasse/masse maigre)	25

1.2.5	Leptine.....	26
1.3	<u>Paramètres métaboliques</u>	27
1.3.1	Glycémie à jeun.....	27
1.3.2	C-peptide.....	28
1.3.3	HbA1c.....	29
1.3.4	Triglycérides.....	30
1.3.5	Indice HOMA-IR.....	31
1.4	<u>Paramètres inflammatoires</u>	32
1.4.1	VS.....	32
1.4.2	CRP.....	33
1.5	<u>Paramètres immunologiques</u>	34
1.5.1	Lymphocytes totaux.....	34
1.5.2	Lymphocytes CD3.....	35
1.5.3	Lymphocytes CD4.....	35
1.5.4	Lymphocytes CD8.....	36
1.5.5	Lymphocytes B.....	36
1.5.6	Lymphocytes NK.....	36
1.5.7	Interleukine 7 (IL7)	36
2.	Comparaison des 4 groupes après greffe	40
2.1	<u>Poids et composition corporelle</u>	40
2.1.1	Poids et BMI.....	40
2.1.2	Masse grasse (pourcentage de masse grasse, masse grasse totale, masse grasse/taille ²)	41
2.1.3	Masse grasse abdominale (IAF, TAF, IAF/TAF)	43
2.1.4	Masse maigre (totale et masse maigre/taille ² , rapport masse grasse/masse maigre)	44

2.1.5	Leptine.....	46
2.2	<u>Paramètres métaboliques.....</u>	47
2.2.1	Glycémie à jeun.....	47
2.2.2	C-peptide.....	48
2.2.3	HbA1c.....	49
2.2.4	Triglycérides.....	50
2.2.5	Indice HOMA-IR.....	51
2.3	<u>Paramètres inflammatoires.....</u>	52
2.3.1	VS.....	52
2.3.2	CRP.....	52
2.4	<u>Paramètres immunologiques.....</u>	53
2.4.1	Lymphocytes totaux.....	53
2.4.2	Lymphocytes LCD3.....	53
2.4.3	Lymphocytes CD4.....	54
2.4.4	Lymphocytes CD8.....	55
2.4.5	Lymphocytes B.....	56
2.4.6	Lymphocytes NK.....	57
2.4.7	Interleukine 7 (IL7)	58
2.5	<u>Synthèse de la comparaison des différents paramètres avant et après greffe...61</u>	
2.5.1	IL7.....	61
2.5.2	Paramètres anthropométriques, métaboliques, inflammatoires et immunologiques.....	61
3.	Corrélations.....	62
3.1	<u>Corrélation entre delta d'IL7 dans les 4 groupes confondus et delta des autres paramètres.....</u>	62
3.2	<u>Greffés d'îlots.....</u>	63

3.2.1	Delta d'IL7 avec delta des autres paramètres.....	63
3.2.2	Delta d'IL7 avec les paramètres à M0.....	63
3.2.3	Delta d'IL7 avec les paramètres à M12.....	64
3.2.4	IL7 à M0 avec les paramètres à M0.....	64
3.2.5	IL7 à M12 avec les paramètres à M12.....	65
3.3	<u>Greffés rénaux</u>	65
3.3.1	Delta d'IL7 avec delta des autres paramètres.....	65
3.3.2	Delta d'IL7 avec les paramètres à M0.....	65
3.3.3	Delta d'IL7 avec les paramètres à M12.....	66
3.3.4	IL7 à M0 avec les paramètres à M0.....	66
3.3.5	IL7 à M12 avec les paramètres à M12.....	66
3.4	<u>Greffés hépatiques</u>	67
3.4.1	Delta d'IL7 avec delta des autres paramètres.....	67
3.4.2	Delta d'IL7 avec les paramètres à M0.....	67
3.4.3	Delta d'IL7 avec les paramètres à M12.....	67
3.4.4	IL7 à M0 avec les paramètres à M0.....	68
3.4.5	IL7 à M12 avec les paramètres à M12.....	69
3.5	<u>Synthèse</u>	69
3.5.1	Tous patients greffés confondus.....	69
3.5.2	Chez les greffés d'îlots.....	69
3.5.3	Chez les greffés rénaux.....	70
3.5.4	Chez les greffés hépatiques.....	70
4.	Etude du groupe des greffés d'îlots	70
4.1	Comparaison du groupe îlots aux témoins avant greffe.....	70
4.2	Comparaison du groupe îlots aux témoins après greffe.....	74
4.3	Comparaison du groupe îlots entre M0 et M12.....	80

4.4	Corrélations IL7 dans le groupe des greffés d'îlots.....	91
4.5	Synthèse du groupe des greffés d'îlots.....	91
5.	Etude du groupe des greffés rénaux.....	92
5.1	Comparaison du groupe des greffés rénaux aux témoins avant greffe.....	92
5.2	Comparaison du groupe des greffés rénaux aux témoins après greffe.....	99
5.3	Comparaison du groupe des greffés rénaux entre M0 et M12.....	105
5.4	Corrélations IL7 dans le groupe des greffés rénaux.....	110
5.5	Synthèse du groupe des greffés rénaux.....	110
6.	Comparaison entre les greffés rénaux et les greffés d'îlots.....	111
6.1	Avant greffe.....	111
6.2	Après greffe.....	111
6.3	Comparaison des différences « delta M12 – M0 ».....	112
V.	Discussion.....	113
1.	Rappel du rationnel.....	113
2.	Apport de la comparaison des 4 groupes avant greffe.....	113
3.	Apport de la comparaison des 4 groupes après greffe.....	115
4.	Apport de l'étude des corrélations.....	116
4.1	Des delta dans les 4 groupes confondus avant et après greffe.....	116
4.2	Etude des greffés d'îlots.....	117
4.3	Etude des greffés rénaux.....	119
4.4	Etude des greffés hépatiques.....	121
5.	IL7 et immunosuppresseurs.....	122
6.	Limites et forces.....	123

VI. Conclusion.....	125
VII. Annexes.....	127
VIII. Références.....	131

Abréviations

A

AgRP : Agouti-Related Peptide
ARNm : ARN messenger
ATG : Anti-thymocyte globulines

B

BMI : Body Mass Index

C

CRP : C-Réactive Protein

F

FBG : Fasting Blood Glucose

H

HbA1C : Hémoglobine glyquée
HOMA-IR : indice d'insulinorésistance
HPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

I

IAF : Intra Abdominal Fat
IL7 : Interleukine 7

L

LCD3 : Lymphocytes CD3
LCD4 : Lymphocytes CD4
LCD8 : Lymphocytes CD8
LB : Lymphocytes B
LNK : Lymphocytes NK

M

mTOR : mechanistic (mammalian) Target of Rapamycin

N

NK : Natural Killer

P

PMG : Pourcentage de masse grasse
POMC : Pro-opio-mélanocortine

T

TAF : Total Abdominal Fat

V

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VS : Vitesse de sédimentation

I. Résumé

Introduction : La prise de poids après une transplantation, variable selon le type de greffe et l'immunosuppression, favorise l'apparition d'un diabète post-transplantation. Une élévation de l'interleukine 7 (IL7), une cytokine synthétisée par les adipocytes et organes lymphoïdes, pourrait être un biomarqueur de ces modifications métaboliques. Pour confirmer cette hypothèse, nous avons comparé la composition corporelle et les paramètres métaboliques et immuno-inflammatoires de patients greffés avant et un an après transplantation ([Clin.gov NCT01414660](#)). **Patients et Méthode** : La composition corporelle, les paramètres métaboliques, inflammatoires et immunologiques dont l'IL7 ont été comparés avant et un an après greffe. **Résultats** : Sur 5 ans, 58 patients ont été recrutés, répartis en 4 groupes : 19 témoins, 7 greffés hépatiques, 14 greffés rénaux non diabétiques avant greffe, et 18 patients transplantés d'îlots pour un diabète de type 1. Avant transplantation, la comparaison des 4 groupes montrait une différence significative concernant le sex ratio, l'âge, le poids, le BMI et la composition corporelle (IAF, TAF, IAF/TAF, masse maigre et masse maigre/taille²), les marqueurs métaboliques, inflammatoires et les lymphocytes totaux. Après greffe, la comparaison des 4 groupes montrait les mêmes différences avec de plus le ratio masse grasse/masse maigre, la masse grasse, le ratio masse grasse/taille². Les mêmes différences métaboliques et immunologiques persistaient avec de plus les sous-types de lymphocytes, l'IL7 et la leptine. La VS et la CRP ne différaient plus entre les groupes. Tous patients transplantés confondus, le delta d'IL7 était corrélé négativement au delta des lymphocytes totaux, CD3, CD4 et CD8. Une forte corrélation négative était retrouvée entre le delta d'IL7 et le delta du poids, du BMI et de la GIA chez les patients greffés hépatiques uniquement. **Conclusion** : Après greffe, les marqueurs inflammatoires s'améliorent, parallèlement à une baisse des lymphocytes, corrélée à une élévation de l'IL7 et une légère amélioration de la graisse abdominale.

II. Introduction

La transplantation d'organes, quelle qu'elle soit, induit des modifications immunitaires et métaboliques majeures pour l'organisme humain receveur :

- immunitaires par l'immunosuppression médicamenteuse nécessaire afin d'éviter un rejet ou une dysfonction du greffon ;
- métaboliques car ces mêmes traitements immunosuppresseurs ont un impact sur l'évolution pondérale, l'insulino-sécrétion, le métabolisme lipido-glucidique.

Ces effets peuvent être directs, ou indirects en modifiant l'immunité innée (macrophages infiltrant le tissu adipeux). Certains patients greffés ont tendance à prendre du poids, par exemple les greffés de foie ou de rein. A l'inverse, d'autres en perdent comme les patients diabétiques de type 1 greffés d'îlots de Langerhans. Les différents facteurs susceptibles d'expliquer ces différences sont :

- le mode alimentaire
- le type de défaillance d'organe et donc de greffe
- l'immunosuppression
- et les différentes classes d'immunosuppresseurs utilisées en pratique (1, 2).

Le diabète post-transplantation est une complication fréquente des suites de greffe avec, selon les études, une prévalence estimée de 4 à 25% pour les transplantés rénaux (1, 2), et de 2,5 à 25% pour les transplantés hépatiques (1). Il conjugue une dysfonction bêta-insulaire et une majoration de l'insulino-résistance. Son incidence est variable selon les facteurs de risque constitutionnels et environnementaux que présente le patient mais également selon le type d'immunosuppresseur utilisé (1). Certaines classes comme les inhibiteurs des calcineurines ont un effet diabétogène plus marqué, aggravé par l'utilisation de la corticothérapie. Le dépistage et le traitement de ce diabète sont essentiels après toute

transplantation, car sa survenue augmente significativement la morbi-mortalité cardiovasculaire et diminue la survie du greffon (3).

Les altérations immunologiques post-greffe pourraient être intriquées avec les variations métaboliques via les modifications du tissu adipeux, notamment par le biais des cytokines inflammatoires comme le tumor necrosis factor (TNF) alpha et des interleukines telles que l'interleukine 6 (4), l'interleukine 18 (5) ou encore l'interleukine 7 (IL7). Il s'agit d'un peptide dont la synthèse s'effectue aussi bien dans le tissu adipeux blanc (6) que dans les cellules épithéliales, stromales et endothéliales de la moelle osseuse, de l'intestin, de la peau et du foie, et des organes lymphoïdes périphériques que sont le thymus et les ganglions lymphatiques (7). L'IL7 agit à la fois sur la survie, le maintien de l'homéostasie et la prolifération des lymphocytes B et T, particulièrement les lymphocytes T CD4+ et CD8+ (8, 9, 10). L'IL7 participe également au maintien quantitatif et qualitatif de la masse grasse. De plus, elle participerait à la régulation de la balance énergétique et du comportement alimentaire via une action sur le noyau arqué hypothalamique, qui exprime les deux chaînes (alpha et gamma) de son récepteur. L'IL7 a effectivement une action anorexigène via la stimulation de la pro-opio-mélanocortine (POMC) et l'inhibition de l'Agouti Related Protein (AgRP) au niveau hypothalamique (7, 11).

L'hypothèse qui a justifié ce travail était qu'une ascension de l'interleukine 7 (IL7) participe aux altérations métaboliques post-transplantation. Pour démontrer cette hypothèse, nous avons comparé les paramètres anthropométriques, métaboliques et immuno-inflammatoires (dont l'IL7) de transplantés avant et un an après greffe.

III. Patients et méthodes

1. Design de l'étude

Notre étude est une étude biomédicale pilote chez des patients âgés de 18 à 65 ans devant recevoir un traitement immunosuppresseur en raison d'une transplantation d'organe (foie, rein) ou de cellules (bêta insulinosécrétrices). Elle consistait à analyser des données cliniques (anthropométriques), métaboliques et immunologiques de patients recrutés à partir de trois groupes de candidats à la transplantation d'organe : greffe d'îlots de Langerhans, de rein et de foie (Clin.gov *NCT01414660*), avant et un an après la greffe. L'inclusion s'effectuait dans le service d'Endocrinologie et métabolisme, de Néphrologie et de Transplantation hépatique du CHRU de Lille. Les témoins étaient des hommes ou des femmes majeurs n'ayant pas de pathologie ou de traitement à visée métabolique ou inflammatoire.

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'évolution des 2 groupes de patients comportant un nombre suffisant d'inclusions : les greffés d'îlots et les greffés de rein.

2. Critères d'inclusion

Les patients inclus étaient des hommes ou femmes assurés sociaux âgés de 18 à 65 ans, devant bénéficier d'une transplantation de rein ou de foie, non diabétiques avant la greffe (glycémie à jeun <1,26 g/L sans traitement antidiabétique, avec une hémoglobine glyquée < ou = 6,5% associée à une hyperglycémie provoquée par voie orale normale), ou bien inclus dans le protocole de greffe d'îlots en raison d'un diabète particulièrement instable ou d'équilibre difficile avec un C-peptide négatif.

3. Critères de non-inclusion

Les patients n'étaient pas inclus s'ils présentaient un ou plusieurs des critères suivants :

- l'impossibilité de recevoir une information éclairée,

- le refus de signer le consentement,
- la présence de maladies auto-immunes rénales ou hépatiques, maladies inflammatoires chroniques évolutives,
- les patients devant bénéficier d'une double greffe rein-pancréas,
- une créatinine supérieure à 15 mg/l pour les patients autres que les candidats à une greffe rénale,
- la prise d'œstrogènes ou de raloxifène,
- une intoxication alcoolique non sevrée,
- une pathologie psychiatrique,
- des infections actives incluant l'hépatite C ou le VIH,
- un âge inférieur à 18 ans ou les patients âgés de plus de 65 ans,
- la participation à une autre étude excluant la possibilité de participer à un autre protocole,
- les femmes enceintes ou allaitantes,
- les patients sous tutelle, curatelle, et privés de libertés

4. Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation principal est la valeur de l'IL7, étudiée avant et un an après greffe, et donc sa variation sous traitement immunosuppresseur.

Les critères d'évaluation secondaires anthropométriques, métaboliques, inflammatoires et immunitaires sont :

- le poids,
- l'indice de masse corporelle ou body mass index (BMI),
- la glycémie à jeun,
- le C-peptide à jeun,
- l'hémoglobine glyquée (HbA1c),

- la leptine,
- la triglycéridémie (TG),
- la VS,
- la CRP,
- les lymphocytes totaux, CD4, CD8, CD3, lymphocytes B et lymphocytes NK,
- la graisse intra-abdominale ou intra abdominal fat (IAF), la graisse abdominale totale ou total abdominal fat (TAF), le rapport IAF/TAF,
- le pourcentage de masse grasse totale,
- la masse maigre et la masse maigre rapportée à la taille au carré,
- la masse grasse, la masse grasse rapportée à la taille au carré,
- le rapport masse grasse/masse maigre,
- l'indice d'insulino-résistance HOMA-IR calculé à partir des valeurs du C-peptide, selon la formule $HOMA-IR = 20 / (C-peptide \times glycémie)$.

5. Caractéristiques de l'immunosuppression des 3 groupes de patients greffés

Les transplantations ont été réalisées au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

5.1 Greffes d'îlots

Les 18 patients greffés d'îlots étaient atteints de diabète de type 1 insulino-prive.

- Douze ont été greffés avec de l'ATG et un bolus de 1 mg/kg de prednisolone pour la première injection, un anticorps anti-récepteur de l'interleukine pour la deuxième et la troisième greffe, couplée pour les 2 ou 3 injections à de l'étanercept. Ces douze patients ont bénéficié de tacrolimus et de mycophénolate, ce dernier ayant été interrompu chez 2 patients (infection opportuniste, toxicité hématologique) et remplacé par du sirolimus.

- Six ont reçu une induction par un anticorps anti-récepteur de l'IL2 seul pour chaque injection associé à un traitement immunosuppresseur de maintenance associant du tacrolimus à faible dose et du sirolimus, dont un modifié pour du mycophénolate avant M12 pour effets indésirables.

5.2 Greffes rénales

Les greffes rénales ont été faites sous immunoglobulines anti-thymocytes (ATG), bolus initial de stéroïdes et inhibiteur des calcineurines de type tacrolimus (hormis un patient mis sous ciclosporine) et mycophénolate. Le mycophénolate a été remplacé par un inhibiteur de mTOR chez cinq patients (un sous sirolimus, quatre sous évérolimus) ou de prednisone chez deux patients en raison d'une intolérance ou de la survenue de complications liées au mycophénolate. Deux patients également sous prednisone à M12 recevaient en association tacrolimus ou ciclosporine avec mycophénolate ou évérolimus.

5.3 Greffes hépatiques

Les 7 greffes hépatiques ont été faites sous ATG et bolus de corticoïdes. Tous ont reçu du mycophénolate, et ce traitement était maintenu à M12 pour chacun d'entre eux. Pour trois patients, le mycophénolate était associé à du tacrolimus, interrompu pour l'un des patients à M9 post-greffe en raison d'une altération de sa fonction rénale. Les quatre autres ont reçu, en plus du mycophénolate, de la ciclosporine. Deux patients sur les sept recevaient de la prednisone à M12.

6. Méthode de mesure des paramètres biologiques

La leptine et le C-peptide ont été mesurés à partir d'un prélèvement sanguin réalisé à jeun sur un tube sec. Le dosage du C-peptide a été effectué par chimioluminescence, celui de la leptine par la technique radio-immunologique.

Le dosage de l'IL7 a été réalisé à partir de prélèvements sanguins sur tubes secs, par la technique ELISA.

Les autres paramètres biologiques ont été mesurés par des techniques de routine.

7. Méthode de mesure des paramètres anthropométriques

Les mesures des paramètres anthropométriques ont été effectuées pour le pourcentage de masse grasse par l'impédancemétrie bioélectrique ; pour l'IAF et la TAF au moyen de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ; pour la masse grasse et la masse maigre via l'absorptiométrie biphotonique.

8. Statistiques

Les comparaisons de pourcentage entre les groupes ont été réalisées au moyen du test du Khi-Deux ou bien du Fisher exact si l'effectif le permettait.

Les comparaisons de médianes ont été effectuées par le test ANOVA (Welch) pour les 4 groupes, puis par le Test t de Student pour les groupes deux à deux.

Les médianes des différents paramètres cliniques et biologiques ont été comparées à M0 et M12 dans les quatre groupes confondus (greffés d'îlots de Langerhans, greffés rénaux, greffés hépatiques et témoins), puis deux à deux au moyen du test de Kruskal-Wallis puis du Dunn's test.

Les variations des paramètres (delta) entre M0 et M12 ont été comparées entre les groupes de greffés par le test de Wilcoxon ; dans chaque sous-groupe par le test t de Student. Les valeurs des différents paramètres pour les patients témoins sains ont été considérées comme égales entre M0 et M12.

Les résultats des tests de corrélation sont exprimés avec le coefficient de corrélation de Spearman.

Les résultats étaient considérés comme significatifs si la valeur de p était inférieure à 0,05.

Afin que les analyses soient réalisables, nous avons considéré les valeurs indétectables comme étant au seuil de possibilité de détection, par exemple pour le C-peptide effondré chez les patients avant une greffe d'îlots de Langerhans.

IV. Résultats

Cinquante-huit patients ont été inclus dans le protocole entre 2010 et 2015, répartis en 19 patients témoins sains, 7 patients devant bénéficier d'une transplantation hépatique, 14 patients d'une transplantation rénale, 18 patients d'une transplantation d'îlots de Langerhans.

1. Comparaison des 4 groupes avant greffe

Ces résultats sont présentés dans Table 2.

1.1 Age et sex ratio

L'âge diffère significativement entre les 4 groupes, de même que le sex ratio avec plus d'hommes que de femmes (Table 1).

Les patients étaient significativement plus âgés

- dans le groupe des greffés d'îlots de Langerhans que dans le groupe des témoins ;
- et chez les greffés hépatiques par rapport aux témoins.

Il n'y avait pas de différence d'âge entre les groupes de greffés ni entre les greffés rénaux et les témoins (Figure 1).

Le sex ratio montrait une différence significative entre les 4 groupes avec un nombre plus élevé d'hommes chez les greffés d'organe. Il ne différait pas lors de la comparaison des groupes 2 à 2 (Figure 2).

	Islet	Kidney	Liver	Controls	p
Age (years)	51.2 ± 6.9 *	45.2 ± 12.6	56.1 ± 10.2 **	34.7 ± 15.1 * **	0.002
Sex ratio (M/W)	0.8	6	6	0.72	0.018

Table 1. Comparaison de l'âge et du sex ratio entre les 4 groupes.

* différence significative (p<0.001) entre les greffés d'îlots et les témoins

** différence significative (p<0.013) entre les greffés hépatiques et les témoins

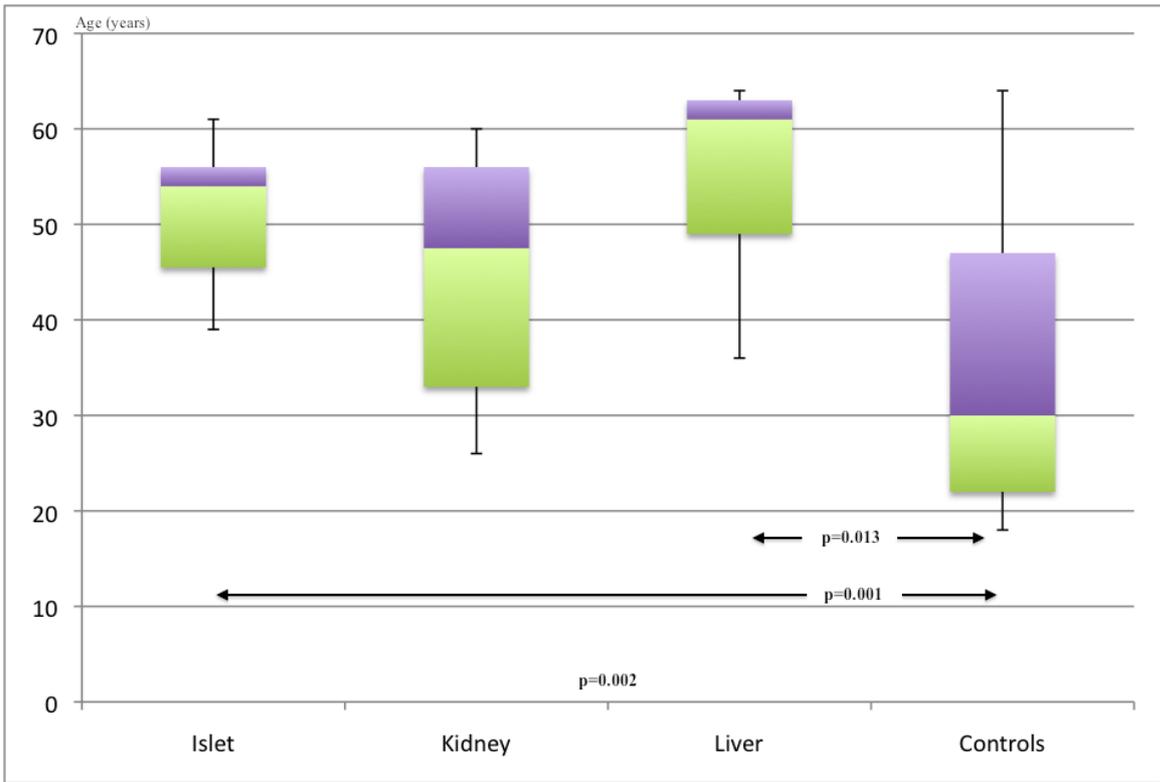


Figure 1. Comparaison de l'âge entre tous les groupes

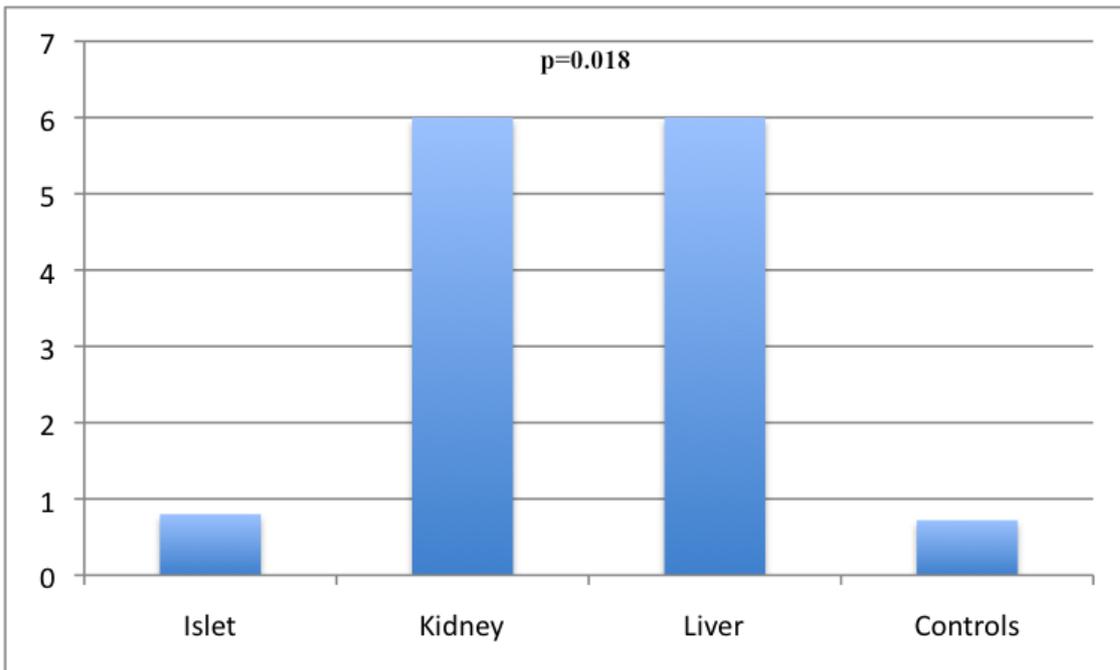


Figure 2. Comparaison du sex ratio entre les groupes

1.2 Poids et composition corporelle

1.2.1 Poids et BMI

Le poids et le BMI différaient significativement entre les quatre groupes avant greffe. Le poids était plus élevé chez les greffés hépatiques que chez les témoins ($p=0.031$), sans autre différence significative entre les groupes deux à deux (Figure 3).

Le BMI était significativement plus élevé :

- chez les greffés d'îlots que chez les témoins ($p<0.001$),
- chez les greffés hépatiques que chez les témoins ($p=0.002$)

mais sans différence entre les greffés d'îlots et hépatiques entre eux (Figure 4).

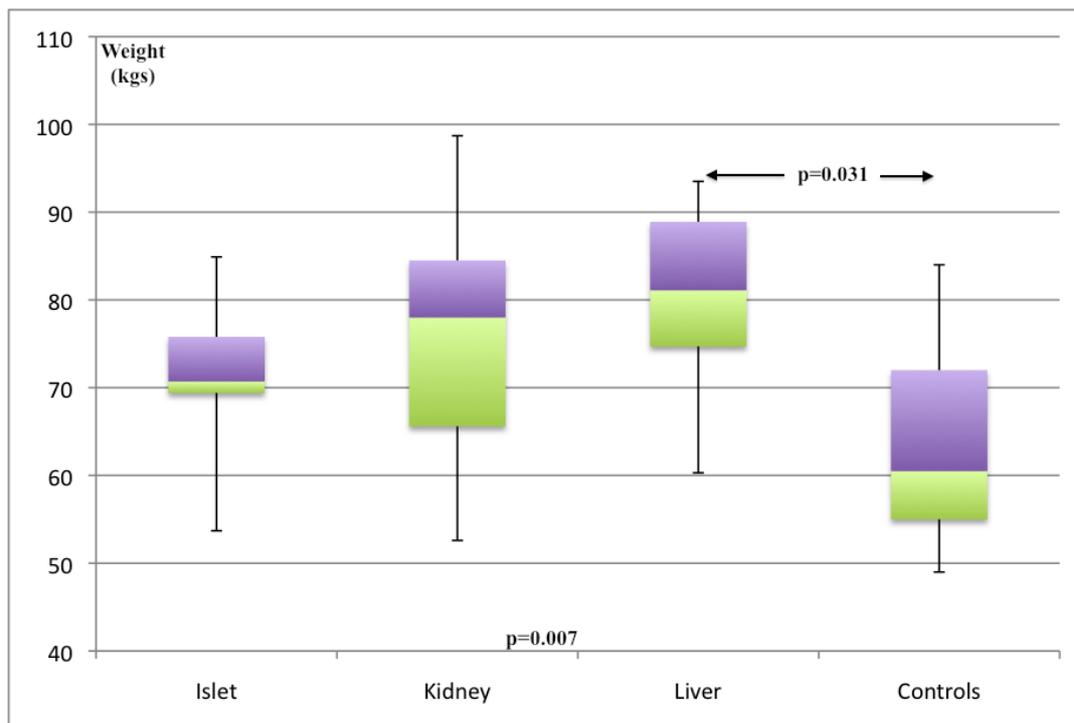


Figure 3. Comparaison du poids avant transplantation entre tous les groupes

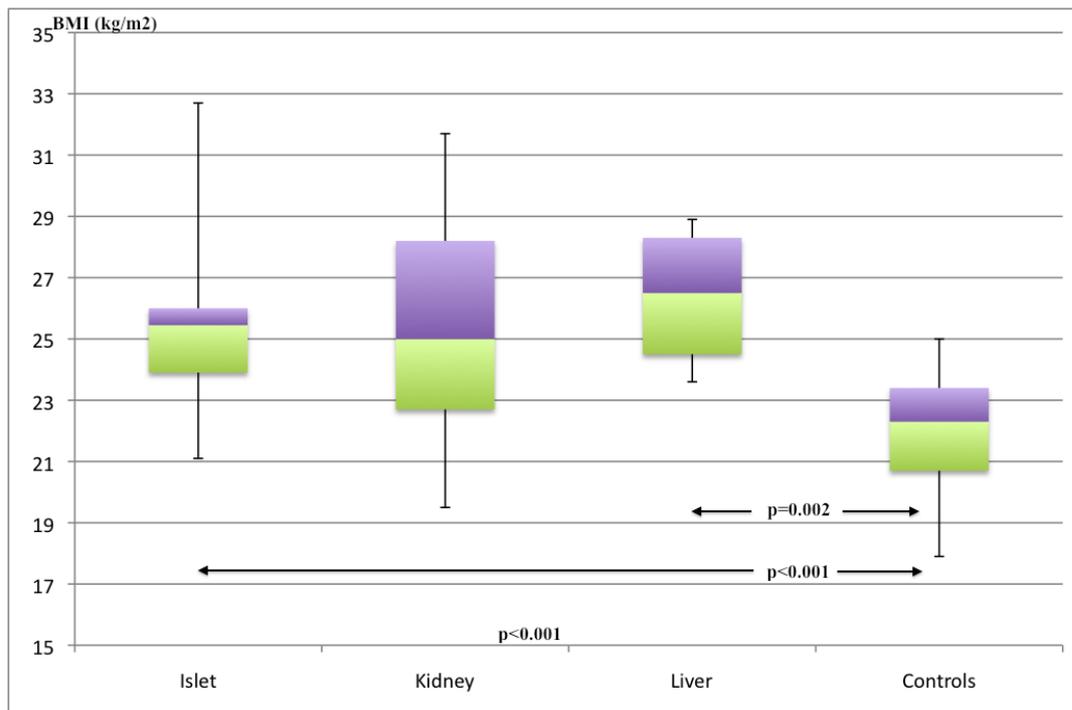


Figure 4. Comparaison du BMI avant transplantation entre tous les groupes

1.2.2 Masse grasse (pourcentage de masse grasse, masse grasse totale, masse grasse/taille²)

Avant transplantation, le pourcentage de masse grasse et la quantité de masse grasse ne différaient pas entre les sujets candidats à la transplantation et les sujets témoins.

1.2.3 Masse grasse abdominale (IAF, TAF, IAF/TAF)

Avant greffe, la masse grasse abdominale différait significativement entre les 4 groupes.

Plus précisément, l'IAF différait :

- entre les patients greffés d'îlots et les greffés hépatiques,
- entre les greffés rénaux et les témoins,
- les greffés hépatiques et les témoins

mais pas entre les greffés d'îlots et les témoins ou les greffés rénaux. La différence n'était pas non plus significative entre les greffés de rein et de foie (Figure 5).

La TAF était significativement différente entre les 4 groupes, et lors de la comparaison 2 à 2 seulement entre les greffés rénaux et les témoins (Figure 6).

Le rapport IAF/TAF différait entre les 4 groupes, et lors de la comparaison 2 à 2, entre les greffés d'îlots et les greffés de rein et de foie, sans que ces derniers diffèrent entre eux. On ne constatait pas de différence significative entre les témoins et les futurs greffés (Figure 7).

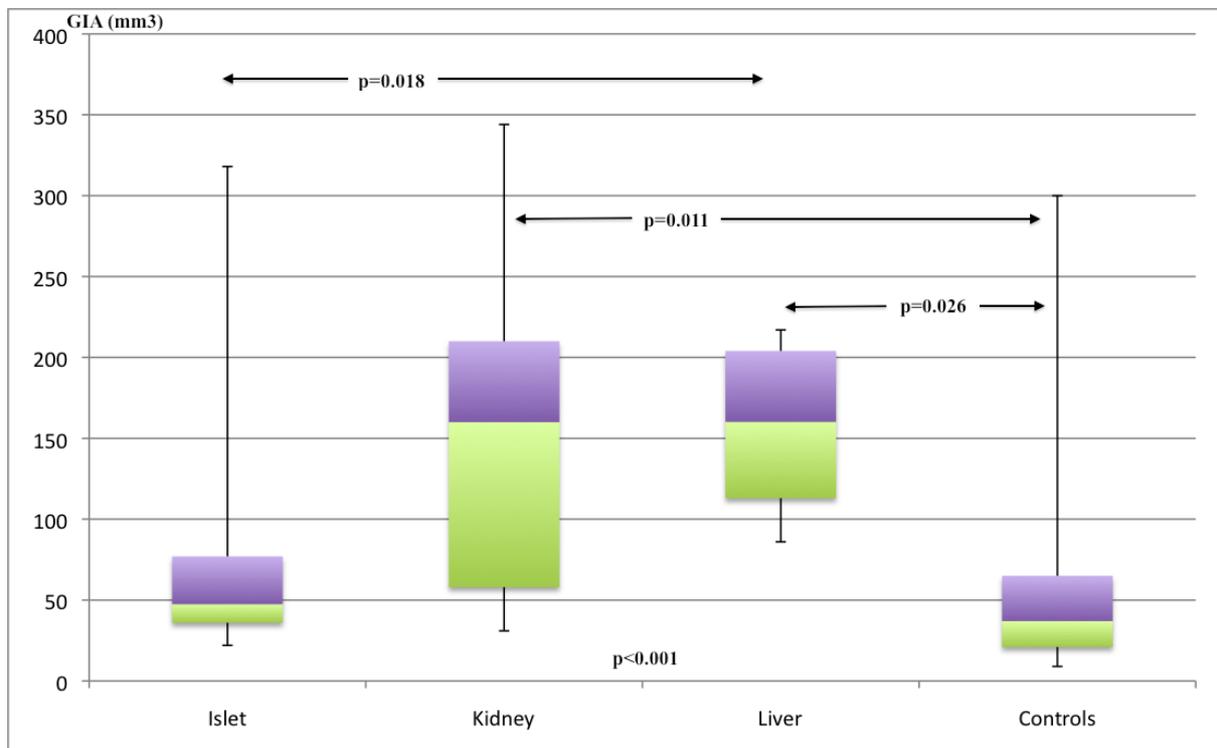


Figure 5. Comparaison de l'IAF avant transplantation entre tous les groupes.
IAF = GIA

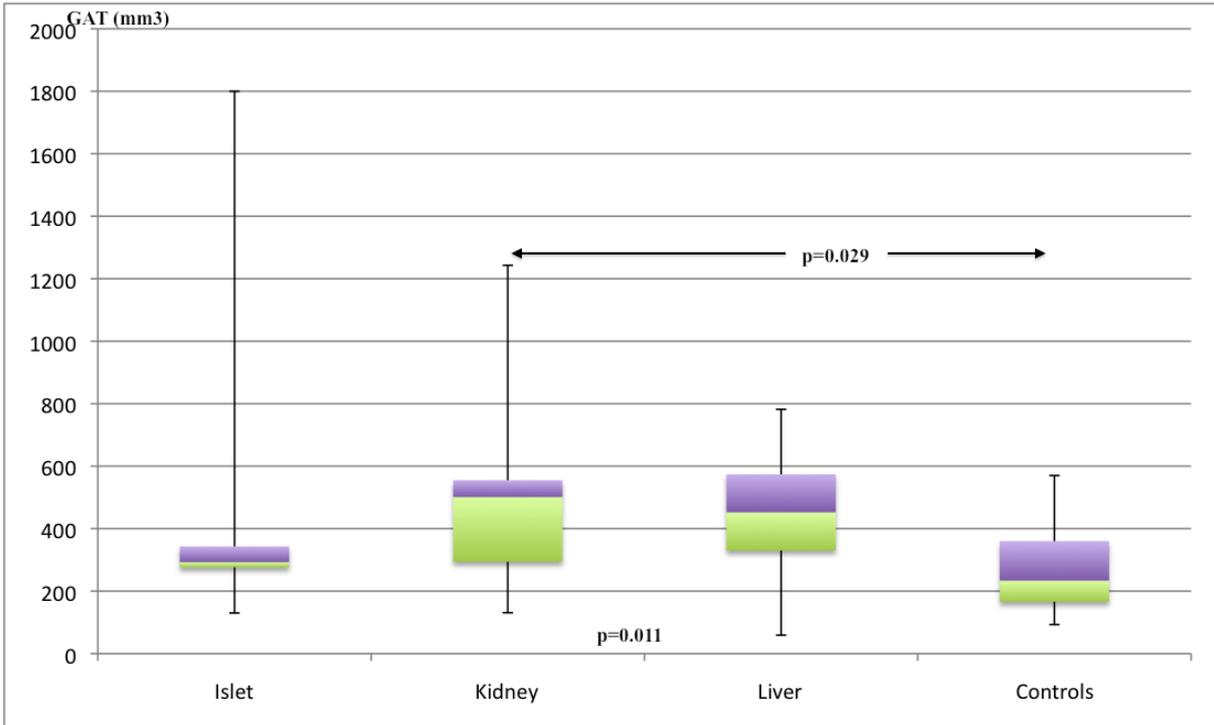


Figure 6. Comparaison de la TAF avant transplantation entre tous les groupes.
TAF = GAT

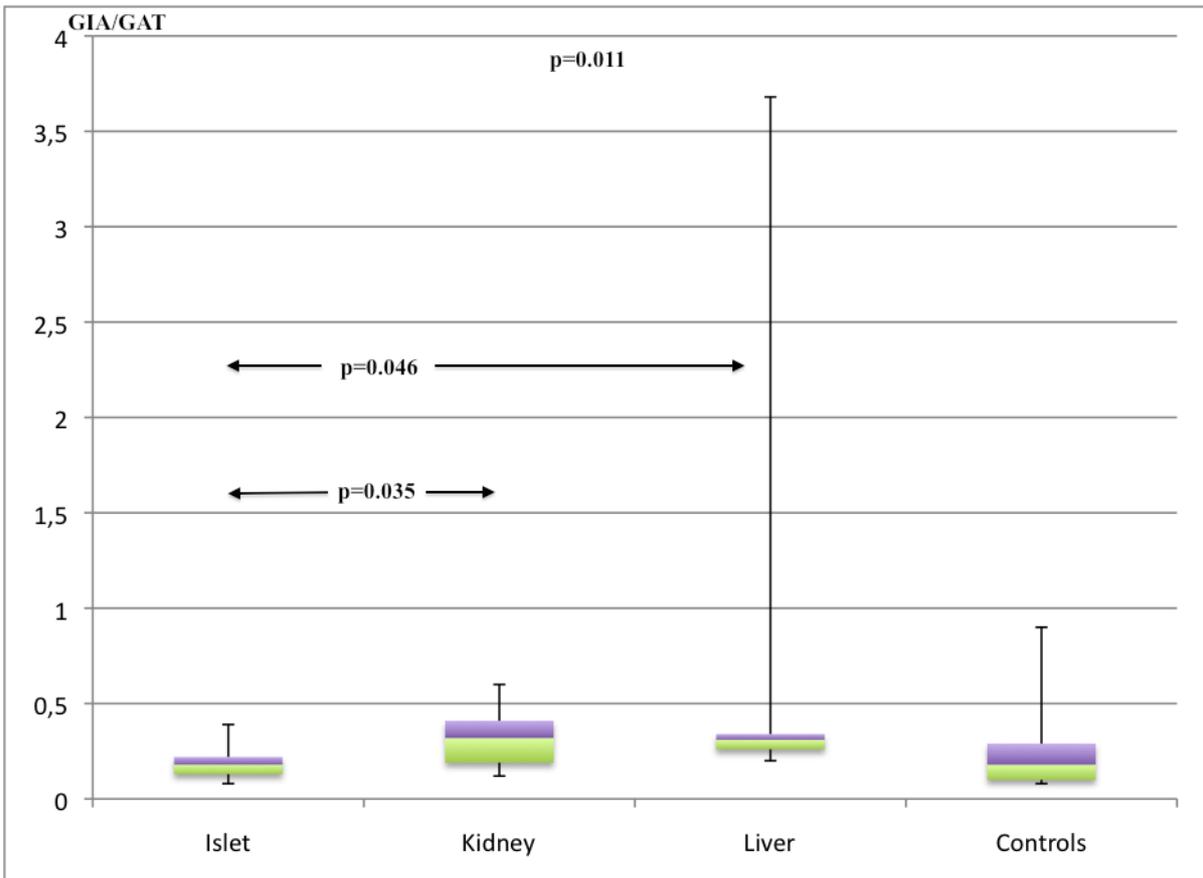


Figure 7. Comparaison de IAF/TAF avant transplantation entre tous les groupes.
IAF = GIA
TAF = GAT

1.2.4 Masse maigre (totale et masse maigre/taille², rapport masse grasse/masse maigre)

La masse maigre avant greffe différait entre les 4 groupes, et 2 à 2 entre les greffés rénaux et les patients témoins (Figure 8).

Le rapport masse maigre/taille² était différent entre les 4 groupes, ainsi qu'entre les greffés rénaux et les témoins, et entre les greffés hépatiques et les témoins (Figure 9).

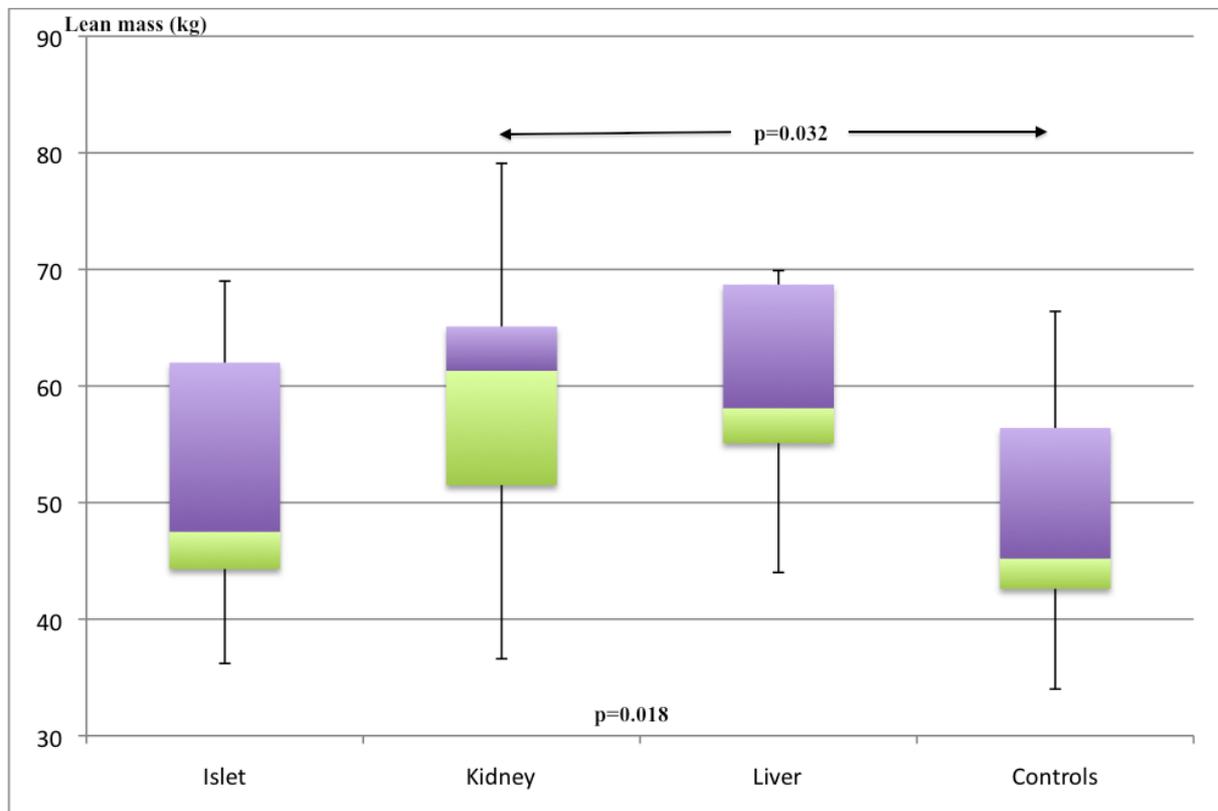


Figure 8. Comparaison de la masse maigre avant transplantation entre tous les groupes.

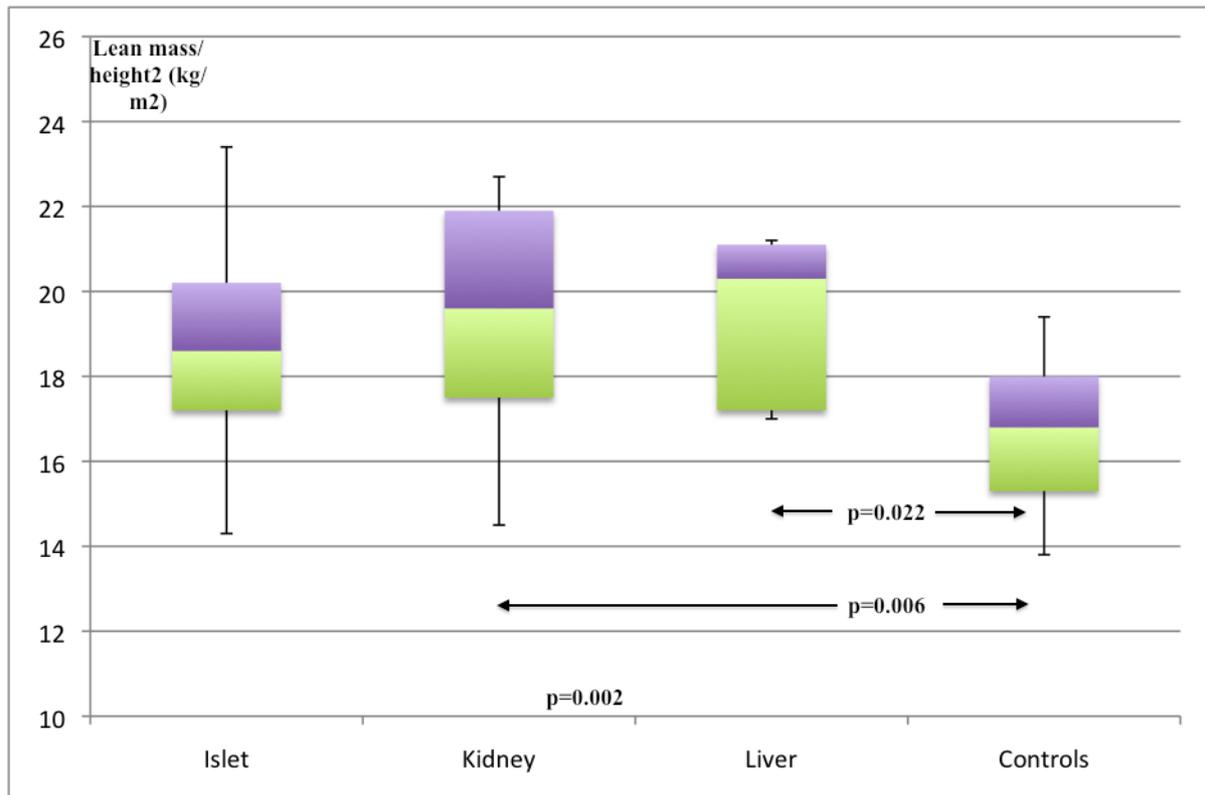


Figure 9. Comparaison de masse maigre/taille² avant transplantation entre tous les groupes.

Il n'existait pas de différence significative concernant le rapport masse grasse/masse maigre que ce soit entre les 4 groupes ou 2 à 2.

1.2.5 Leptine

Il n'existait pas de différence significative concernant la leptine entre les 4 groupes, ni entre les groupes 2 à 2 (Figure 10).

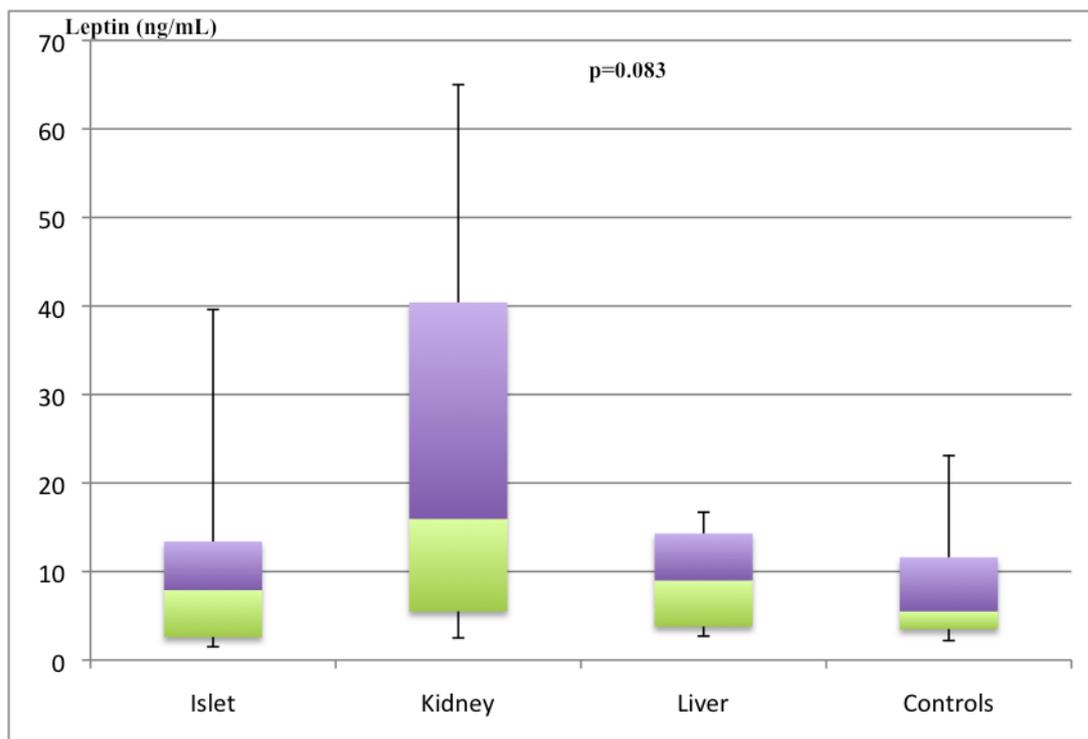


Figure 10. Comparaison de la leptine avant transplantation entre tous les groupes.

1.3 Paramètres métaboliques

1.3.1 Glycémie à jeun

La glycémie à jeun (ou fasting blood glucose (FBG)) était significativement différente entre les 4 groupes avant greffe. La comparaison des groupes 2 à 2 montrait une différence significative :

- entre les greffés d'îlots et de rein,
- entre les greffés d'îlots et les témoins,
- entre les greffés hépatiques et les témoins.

La différence n'était cependant pas significative entre les futurs greffés d'îlots et de foie (Figure 11).

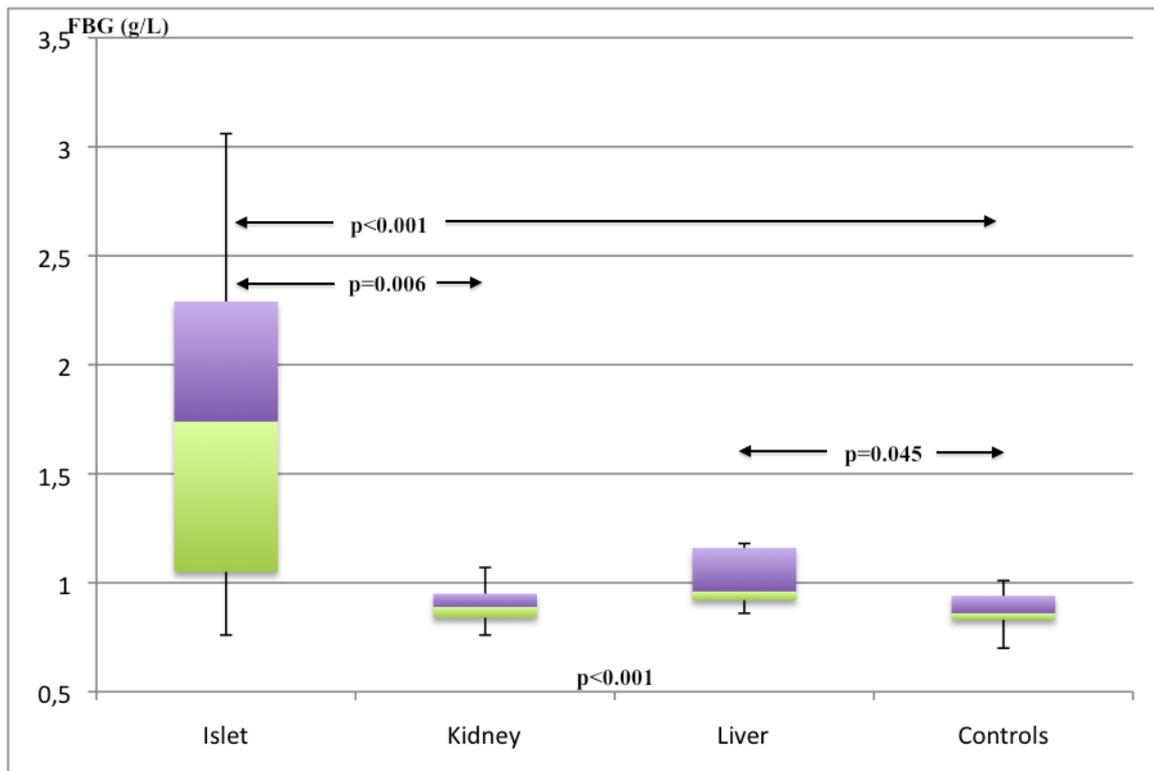


Figure 11. Comparaison de la glycémie à jeun avant transplantation entre tous les groupes.

1.3.2 C-peptide

Le C-peptide à jeun avant greffe différait significativement entre les 4 groupes. La comparaison des groupes 2 à 2 montrait que

- les futurs greffés d'îlots étaient différents de chacun des autres groupes avec un C-peptide plus faible.
- Le C-peptide était également significativement différent entre les futurs greffés rénaux et les témoins ; entre les futurs greffés rénaux et hépatiques (Figure 12).

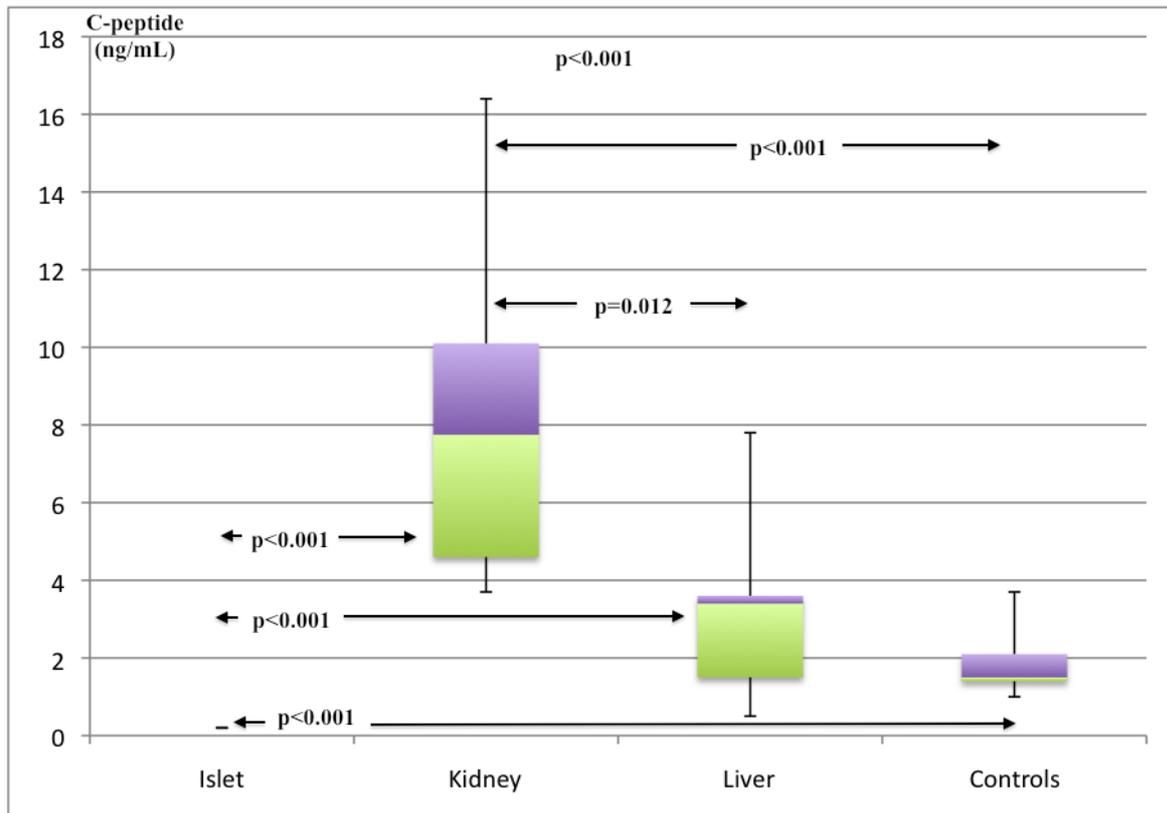


Figure 12. Comparaison du C-peptide à jeun avant transplantation entre tous les groupes.

1.3.3 HbA1c

L'hémoglobine glyquée avant greffe était différente entre les 4 groupes.

- Elle était significativement plus élevée chez les futurs greffés d'îlots que dans les autres groupes.
- Elle était également significativement plus élevée chez les futurs greffés rénaux que chez les témoins (Figure 13).

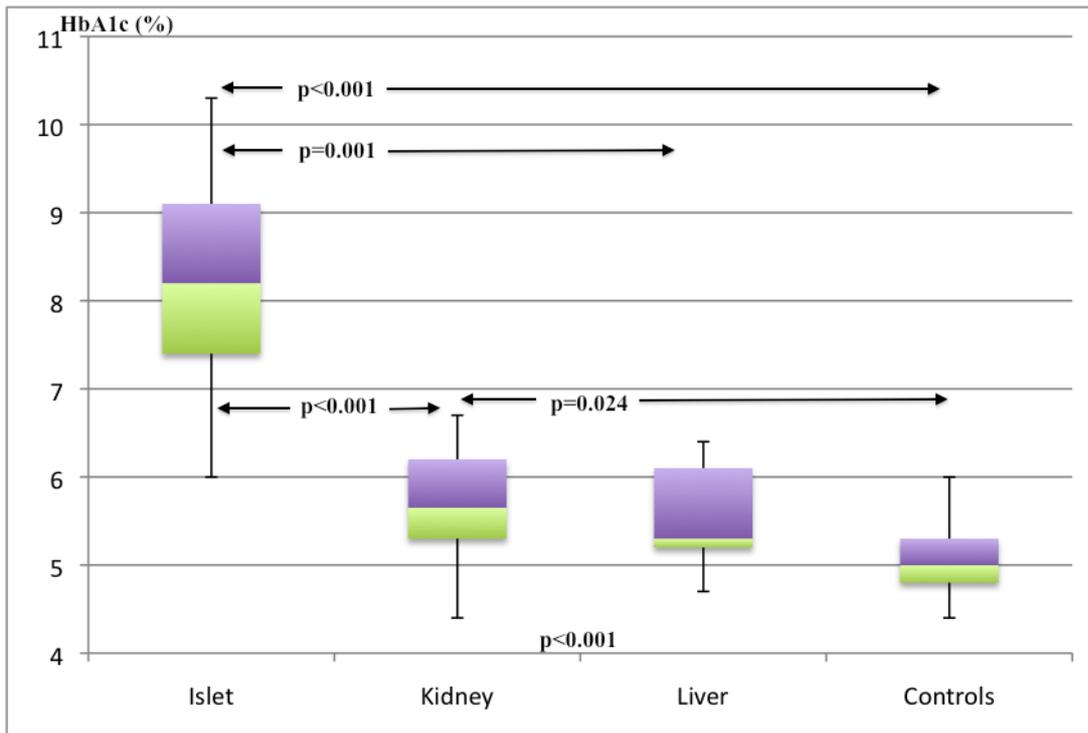


Figure 13. Comparaison de l'HbA1c avant transplantation entre tous les groupes.

1.3.4 Triglycérides

La comparaison des 4 groupes avant greffe montrait une triglycéridémie significativement différente.

Le taux de triglycérides était significativement plus élevé chez les futurs greffés rénaux que chez les témoins, et plus bas chez les greffés d'îlots que rénaux (Figure 14).

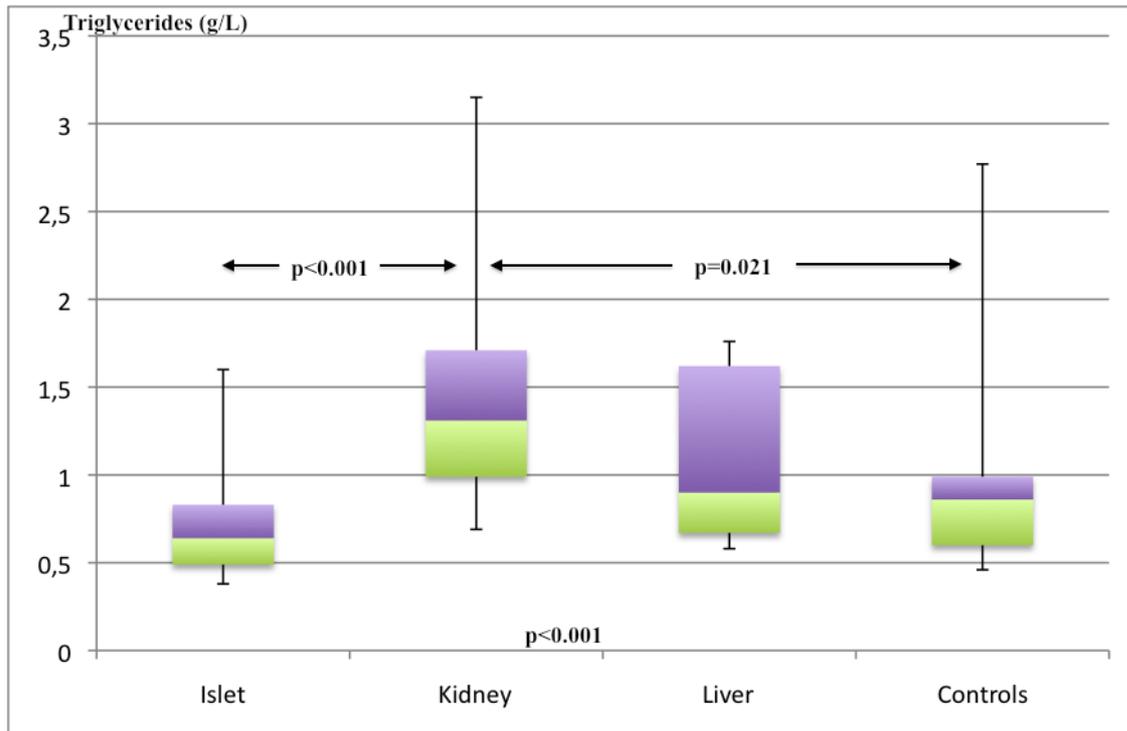


Figure 14. Comparaison des triglycérides avant transplantation entre tous les groupes.

1.3.5 Indice HOMA-IR

L'indice d'insulino-résistance HOMA-IR différait entre les 4 groupes avant la greffe.

Il était plus élevé chez les futurs greffés d'îlots que dans les autres groupes.

L'indice HOMA-IR des greffés rénaux était le plus bas, avec une différence significative avec les témoins, en plus des greffés d'îlots (Figure 15).

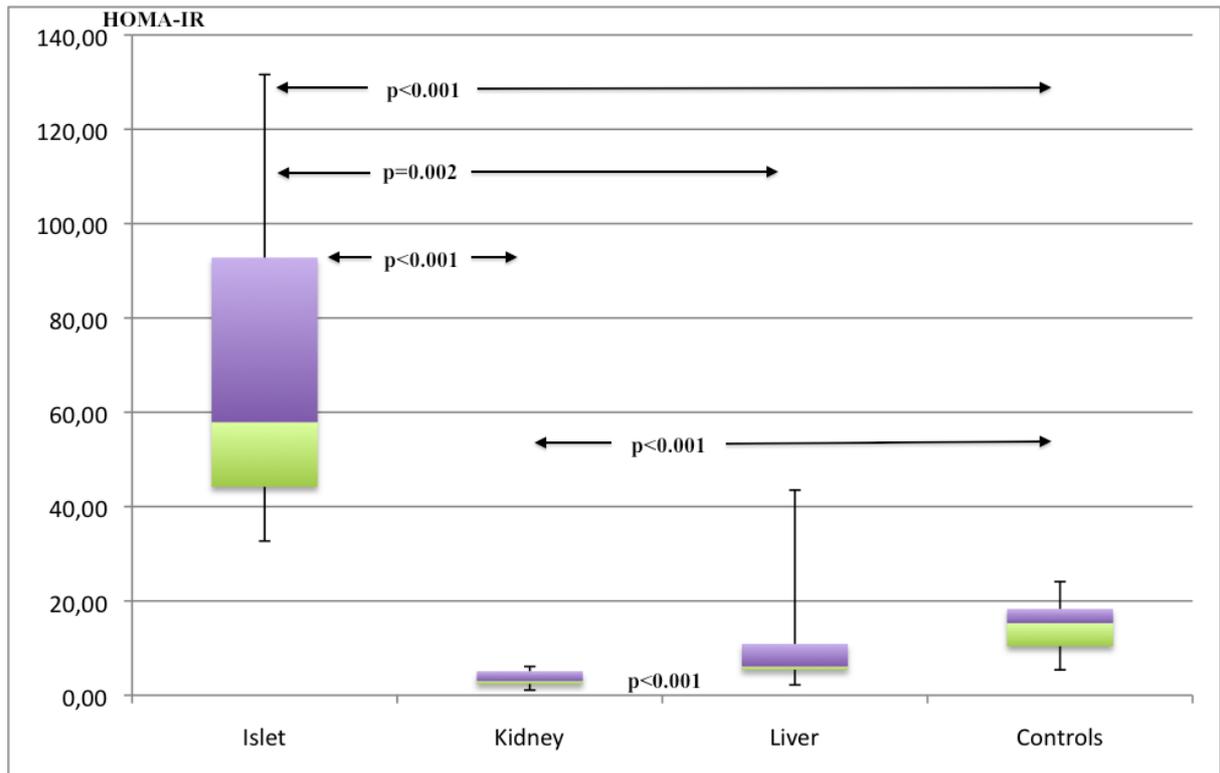


Figure 15. Comparaison de l'HOMA-IR avant transplantation entre tous les groupes.

1.4 Paramètres inflammatoires

1.4.1 VS

La VS différait entre les 4 groupes, avec lors de la comparaison 2 à 2 une différence significative uniquement entre les greffés rénaux et les témoins chez qui elle était plus basse (Figure 16).

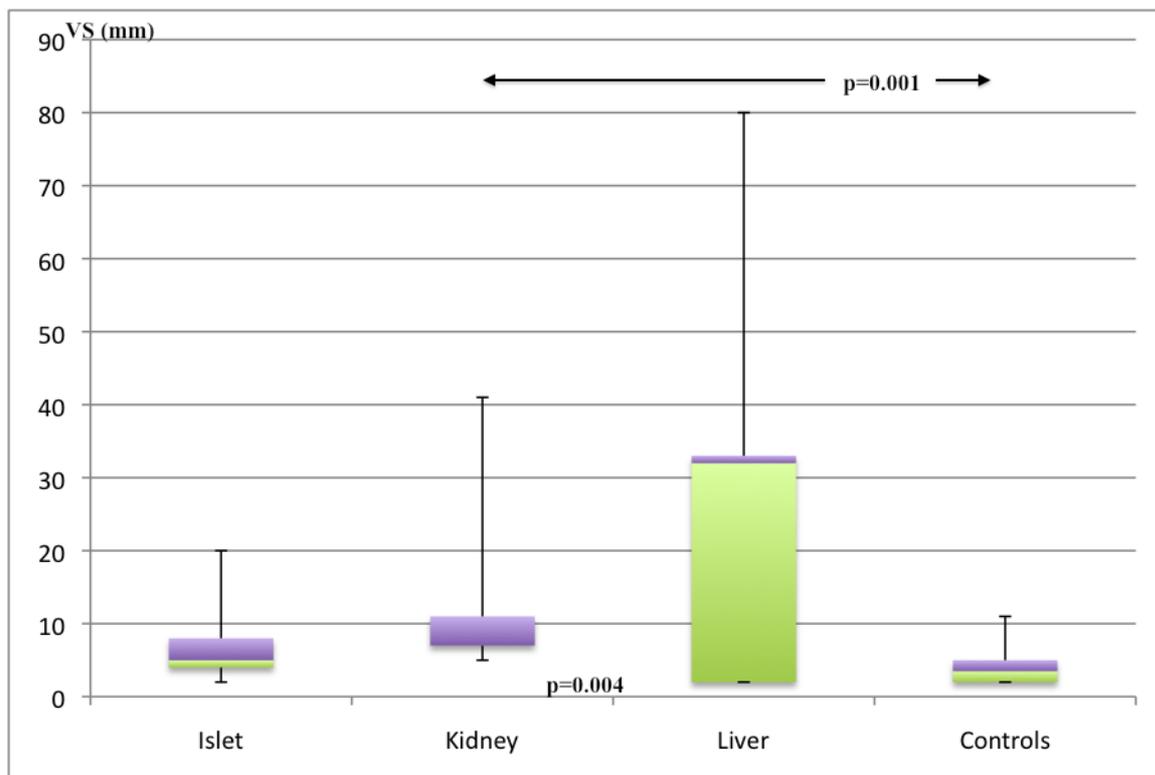


Figure 16. Comparaison de la VS avant transplantation entre tous les groupes.

1.4.2 CRP

La CRP avant greffe différait entre les 4 groupes, et se montrait plus élevée chez les futurs greffés hépatiques que dans chacun des 3 autres groupes de patients (Figure 17). Chez les greffés d'îlots, l'un des patients présentaient une CRP plus élevée qui fait dériver l'écart interquartile mais la médiane des greffés d'îlots est semblable à celle des greffés rénaux et des témoins.

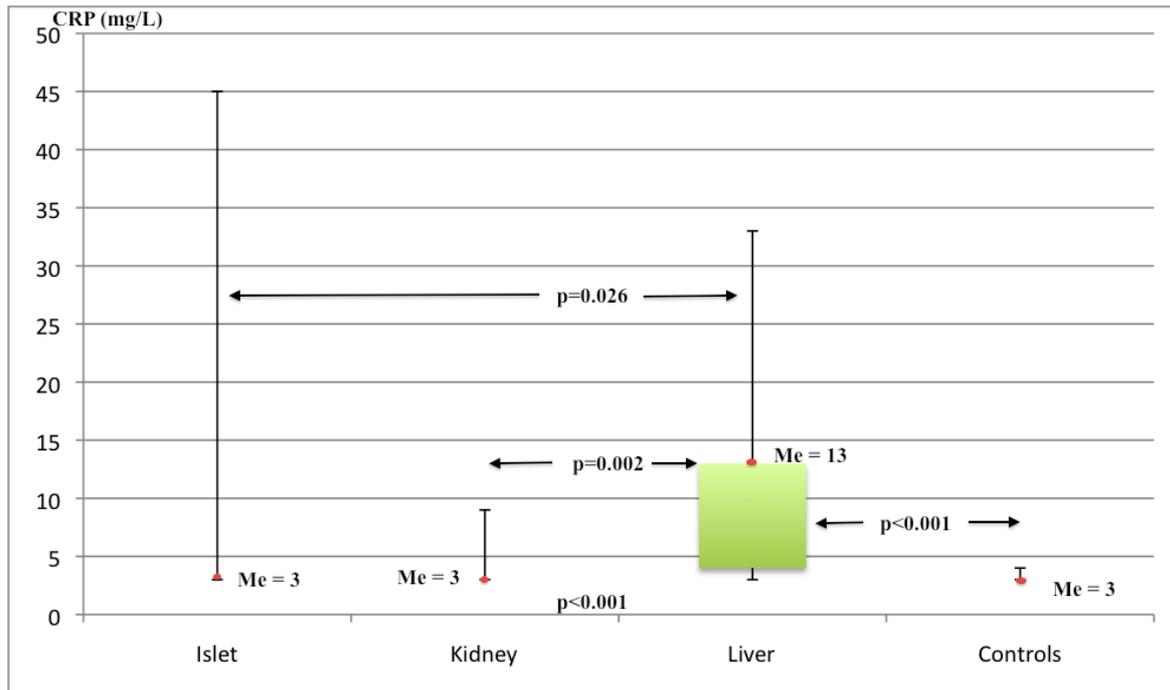


Figure 17. Comparaison de la CRP avant transplantation entre tous les groupes.

1.5. Paramètres immunologiques

1.5.1 Lymphocytes totaux

Avant greffe, le nombre de lymphocytes totaux était différent entre les 4 groupes mais sans différence significative retrouvée entre les groupes 2 à 2 (Figure 18).

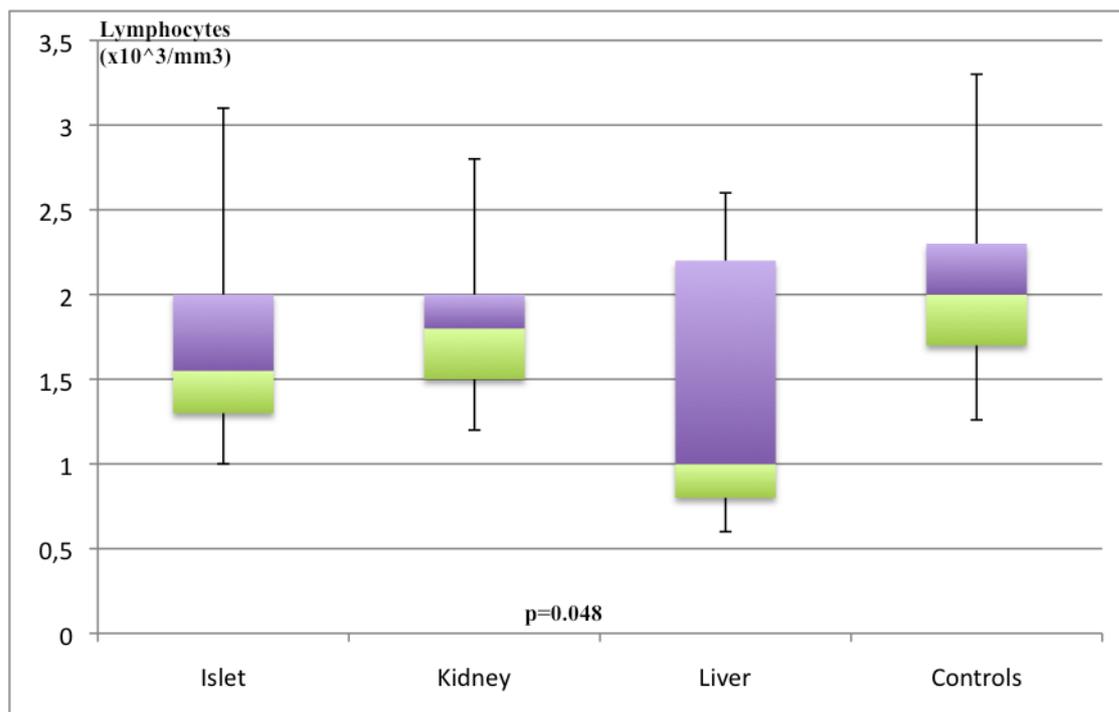


Figure 18. Comparaison du nombre de lymphocytes totaux avant transplantation entre tous les groupes.

1.5.2 Lymphocytes CD3

Le nombre de lymphocytes CD3 n'était pas différent entre les groupes avant la greffe. Cependant, l'effectif était insuffisant chez les futurs greffés hépatiques en raison de données manquantes.

1.5.3 Lymphocytes CD4

On ne constatait aucune différence en terme de nombre de lymphocytes CD4 entre les 4 groupes avant la greffe. Il n'y avait pas non plus de différence entre les groupes lors de la comparaison 2 à 2.

1.5.4 Lymphocytes CD8

On ne constatait aucune différence en terme de nombre de lymphocytes CD8 entre les 4 groupes ainsi qu'entre les groupes 2 à 2 avant la greffe.

1.5.5 Lymphocytes B

En raison de données manquantes avant greffe concernant la quantification des lymphocytes B, les futurs greffés hépatiques n'ont pu être comparés aux autres patients pour ce paramètre. Entre les 3 autres groupes, aucune différence n'était mise en évidence.

1.5.6 Lymphocytes NK

Il n'y avait pas de différence significative avant greffe entre les 4 groupes ni entre les groupes comparés 2 à 2 concernant le nombre de lymphocytes NK.

1.5.7 IL7

Aucune différence n'était constatée quant aux valeurs d'IL7 entre les 4 groupes avant la greffe, ni entre les groupes comparés 2 à 2 (Figure 19).

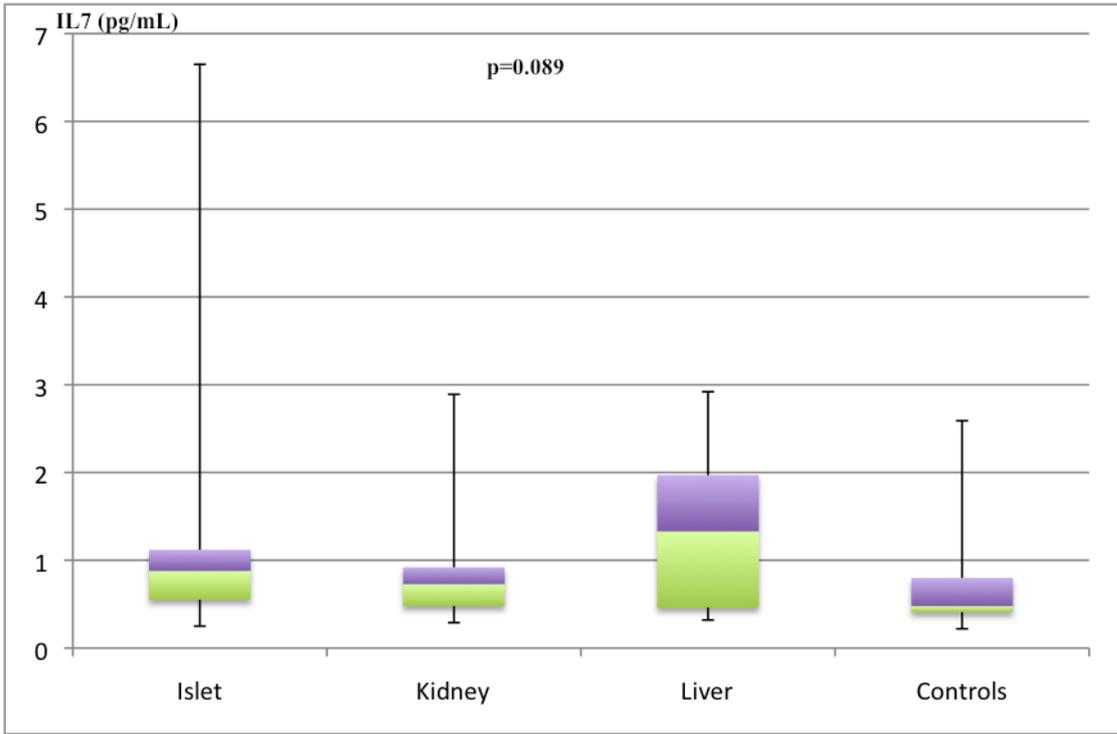


Figure 19. Comparaison de l'IL7 avant transplantation entre tous les groupes.

M0	Islet (a)	Kidney (b)	Liver (c)	Controls (d)	p
Weight and body composition					
- Weight (kg)	70.7 (69.4 ; 75.8)	78.0 (65.6 ; 84.5)	81.1 (74.7 ; 88.9) (c-d)*	60.5 (55.0 ; 72.0)	0.007
- BMI (kg/m ²)	25.4 (23.9 ; 26.0) (a-d)***	25.0 (22.7 ; 28.2)	26.5 (24.5 ; 28.3) (c-d)**	22.3 (20.0 ; 23.4)	<0.001
- PMG (%)	27.6 (21.9 ; 34.9)	27.6 (21.9 ; 30.6)	23.9 (20.8 ; 27.4)	23.2 (20.5 ; 30.7)	0.41
- MG (kg)	18.0 (14.2 ; 22)	18.7 (13.5 ; 22.9)	21.3 (16.3 ; 27.7)	14.7 (11.9 ; 18.2)	0.16
- MG/height ² (kg/m ²)	6.4 (4.7 ; 8.3)	6.1 (4.1 ; 7.7)	7.7 (5.9 ; 8.4)	4.7 (4.1 ; 6.5)	0.15
- IAF (cc)	47 (36 ; 77) (a-c)*	160 (58 ; 210) (b-d)*	160 (113 ; 204) (c-d)*	37 (21 ; 65)	<0.001
- TAF (cc)	293 (276 ; 343)	501 (294 ; 555) (b-d)*	452 (330 ; 574)	234 (166 ; 360)	0.011
- IAF/TAF	0.18 (0.13 ; 0.22) (a-b)* (a-c)*	0.32 (0.19 ; 0.41)	0.31 (0.26 ; 0.34)	0.18 (0.10 ; 0.29)	0.011
- MM (kg)	47.5 (44.3 ; 62.0)	61.3 (51.5 ; 65.1) (b-d)*	58.1 (55.1 ; 68.7)	45.2 (42.6 ; 56.4)	0.018
- MM/height ² (kg/m ²)	18.6 (17.2 ; 20.2)	19.6 (17.5 ; 21.1) (b-d)**	20.3 (17.2 ; 21.1) (c-d)*	16.8 (15.3 ; 18.0)	0.002
- MG/MM	0.4 (0.2 ; 0.5)	0.3 (0.2 ; 0.4)	0.4 (0.3 ; 0.5)	0.3 (0.3 ; 0.4)	0.51
- Leptin (ng/mL)	7.9 (2.6 ; 13.4)	16.0 (5.5 ; 40.4)	9.0 (3.8 ; 14.3)	5.5 (3.5 ; 11.6)	0.083
Metabolic parameters					
- FBG (g/L)	1.74 (1.05 ; 2.29) (a-b)**(a-d)***	0.89 (0.84 ; 0.95)	0.96 (0.92 ; 1.16) (c-d)*	0.86 (0.83 ; 0.94)	<0.001
- C-peptide (ng/mL)	0.2 (0.2 ; 0.2) (a-b)*** (a-c)*** (a-d)***	7.7 (4.6 ; 10.1) (b-c)* (b-d)***	3.4 (1.5 ; 3.6)	1.5 (1.4 ; 2.1)	<0.001
- HbA1c (%)	8.2 (7.4 ; 9.1) (a-b)*** (a-c)** (a-d)***	5.6 (5.3 ; 6.2) (b-d)*	5.3 (5.2 ; 6.1)	5.0 (4.8 ; 5.3)	<0.001
- Triglycerides (g/L)	0.64 (0.49 ; 0.83) (a-b)***	1.31 (0.99 ; 1.71) (b-d)*	0.9 (0.67 ; 1.62)	0.86 (0.60 ; 0.99)	<0.001
- HOMA-IR	57.85 (43.67 ; 95.24) (a-b)*** (a-c)** (a-d)***	3.04 (2.29 ; 5.18) (b-d)***	6.13 (5.30 ; 15.5)	15.33 (10.13 ; 20.08)	<0.001
Inflammatory parameters					
- VS (mm)	5 (4 ; 8)	7 (7 ; 11) (b-d)**	32 (2 ; 33)	3.5 (2 ; 5)	0.004
- CRP (mg/L)	3 (3 ; 3) (a-c)*	3 (3 ; 3) (b-c)**	13 (4 ; 13) (c-d)***	3 (3 ; 3)	<0.001

Immune parameters					
- Whole Lymphocytes (x10 ⁶ /mm ³)	1.5 (1.3 ; 2.0)	1.8 (1.5 ; 2.0)	1.0 (0.8 ; 2.2)	2.0 (1.7 ; 2.3)	0.048
- LCD3 (x10 ³ /mm ³)	1190 (1079 ; 1342)	1241 (736 ; 1470)	1593 (811 ; 1661)	1362 (1142 ; 1642)	I
- LCD4 (x10 ³ /mm ³)	662 (617 ; 861)	712 (607 ; 939)	571 (435 ; 1284)	814 (668 ; 993)	0.14
- LCD8 (x10 ³ /mm ³)	483 (375 ; 641)	494 (435 ; 664)	420 (219 ; 481)	521 (391 ; 621)	0.13
- LB (x10 ³ /mm ³)	164 (116 ; 317)	125 (83 ; 279)	197 (48 ; 319)	196 (161 ; 329)	I
- LNK (x10 ³ /mm ³)	231 (172 ; 313)	337 (207 ; 429)	220 (114 ; 284)	244 (166 ; 368)	0.15
- IL7 (pg/mL)	0.88 (0.55 ; 1.12)	0.73 (0.48 ; 0.92)	1.33 (0.46 ; 1.97)	0.48 (0.41 ; 0.80)	0.089

Table 2. Comparaison du poids, de la composition corporelle et des paramètres métaboliques, inflammatoires et immunitaires entre les futurs patients greffés et les patients témoins avant transplantation.

FBG = Fasting blood glucose (glycémie à jeun)

I = analyse impossible en raison d'un nombre de données trop faible

** = p<0,05*

*** = p<0,01*

**** = p<0,001*

2. Comparaison des 4 groupes après greffe

Ces résultats sont présentés dans Table 3.

2.1 Poids et composition corporelle

2.1.1 Poids et BMI

Après greffe, le poids différait entre les quatre groupes sans différence significative entre les groupes 2 à 2 (Figure 20).

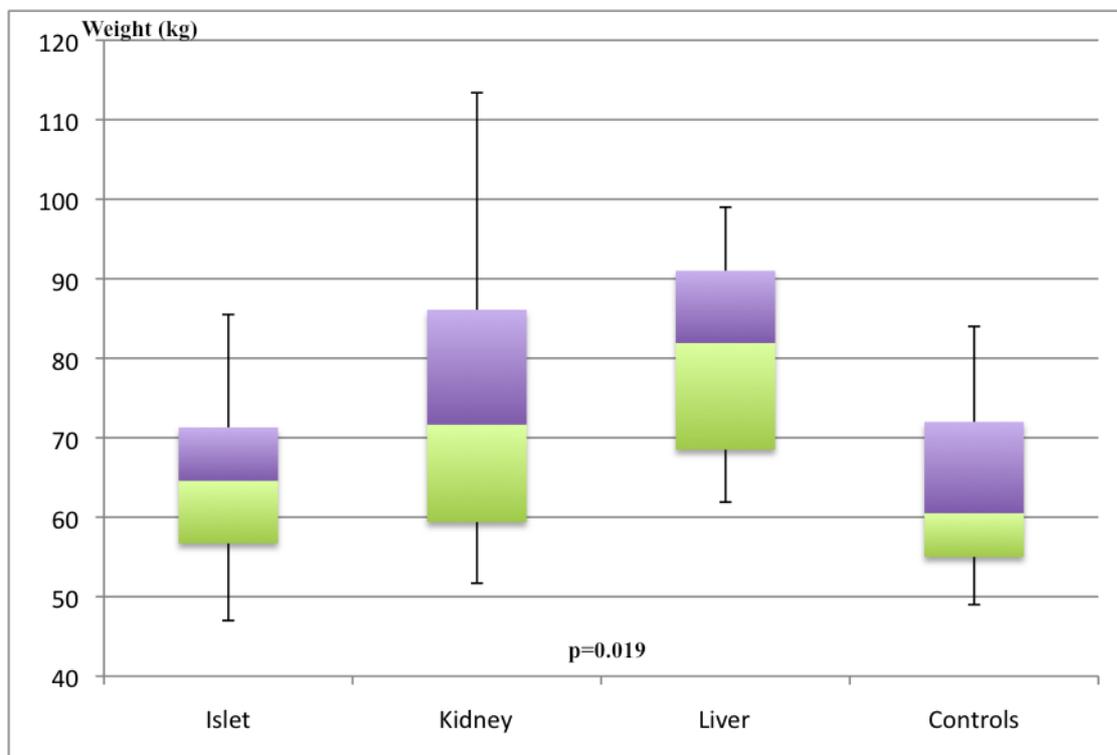


Figure 20. Comparaison du poids après transplantation entre tous les groupes.

Le BMI restait différent entre les 4 groupes. Lors des comparaisons des groupes 2 à 2, le BMI était plus bas chez les greffés d'îlots que chez les greffés hépatiques. Les greffés hépatiques gardaient un BMI plus important que les témoins (Figure 21).

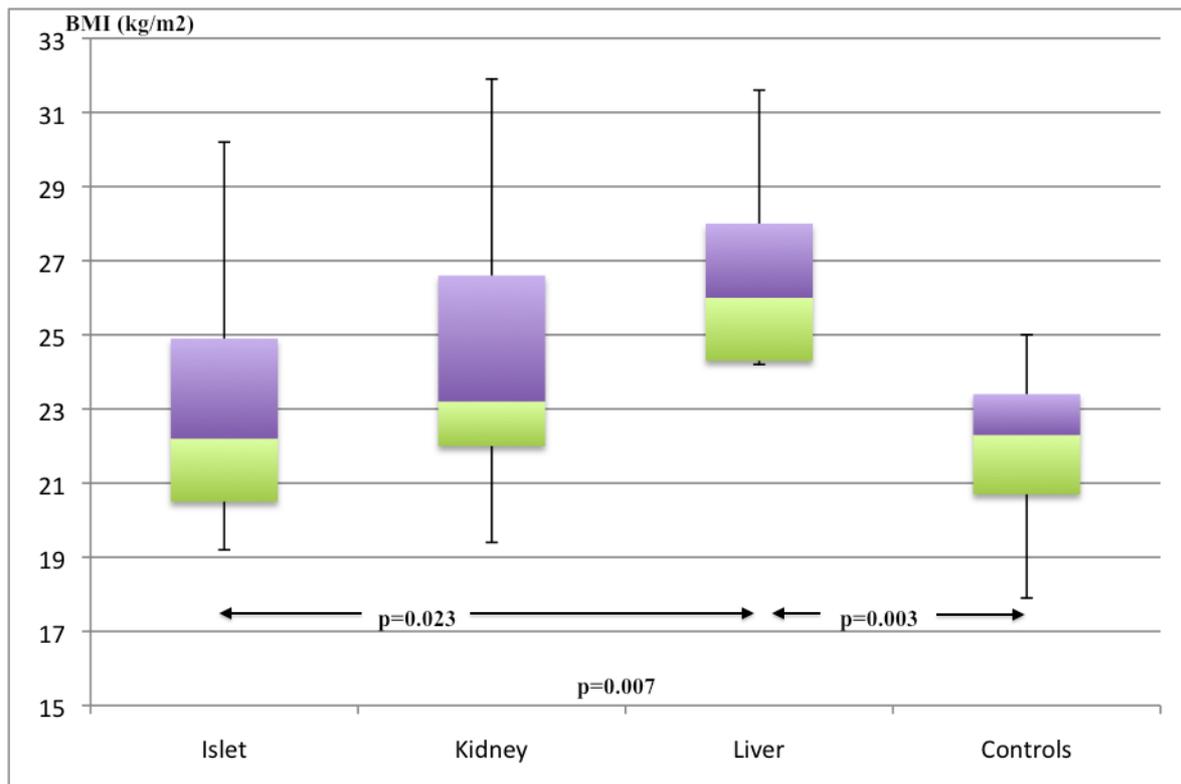


Figure 21. Comparaison du BMI après transplantation entre tous les groupes.

2.1.2 Masse grasse (pourcentage de masse grasse, masse grasse totale, masse grasse/taille²)

La comparaison du pourcentage de masse grasse ne montrait pas de différence significative entre les groupes. Cependant, la comparaison de la masse grasse totale et du rapport entre la masse grasse et la taille au carré montrait une différence significative entre les greffés d'îlots et les greffés hépatiques, ces derniers présentant les valeurs les plus élevées (Figures 22 et 23).

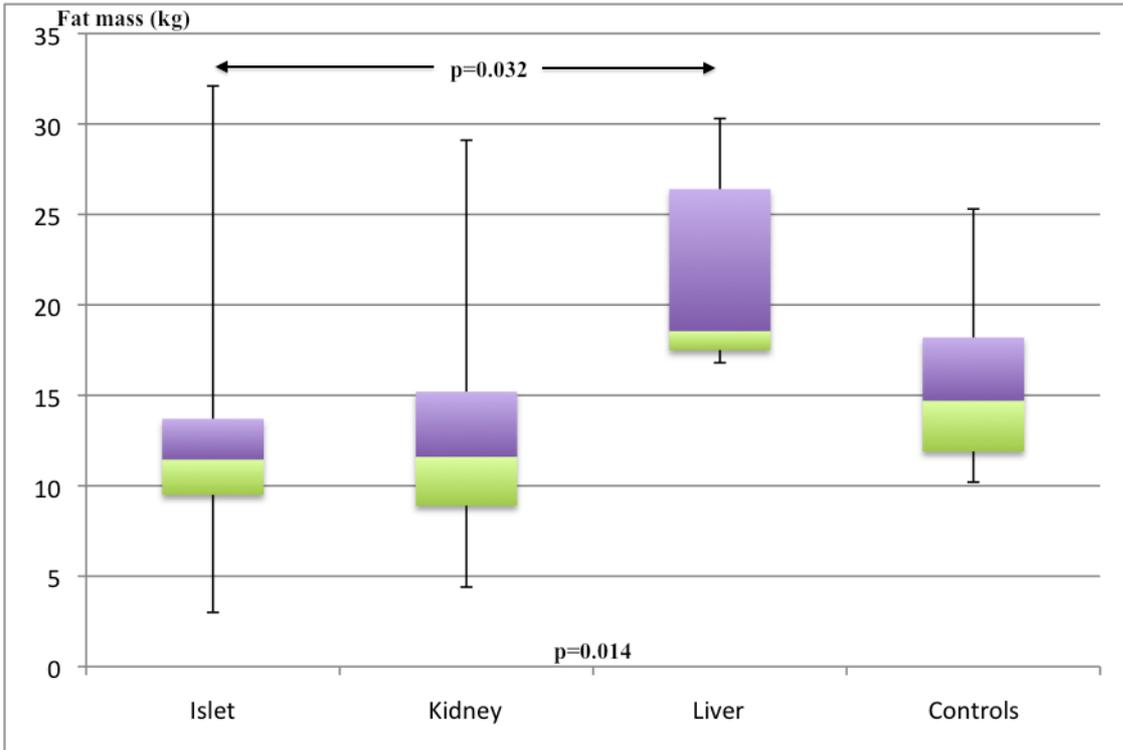


Figure 22. Comparaison de la masse grasse après transplantation entre tous les groupes.

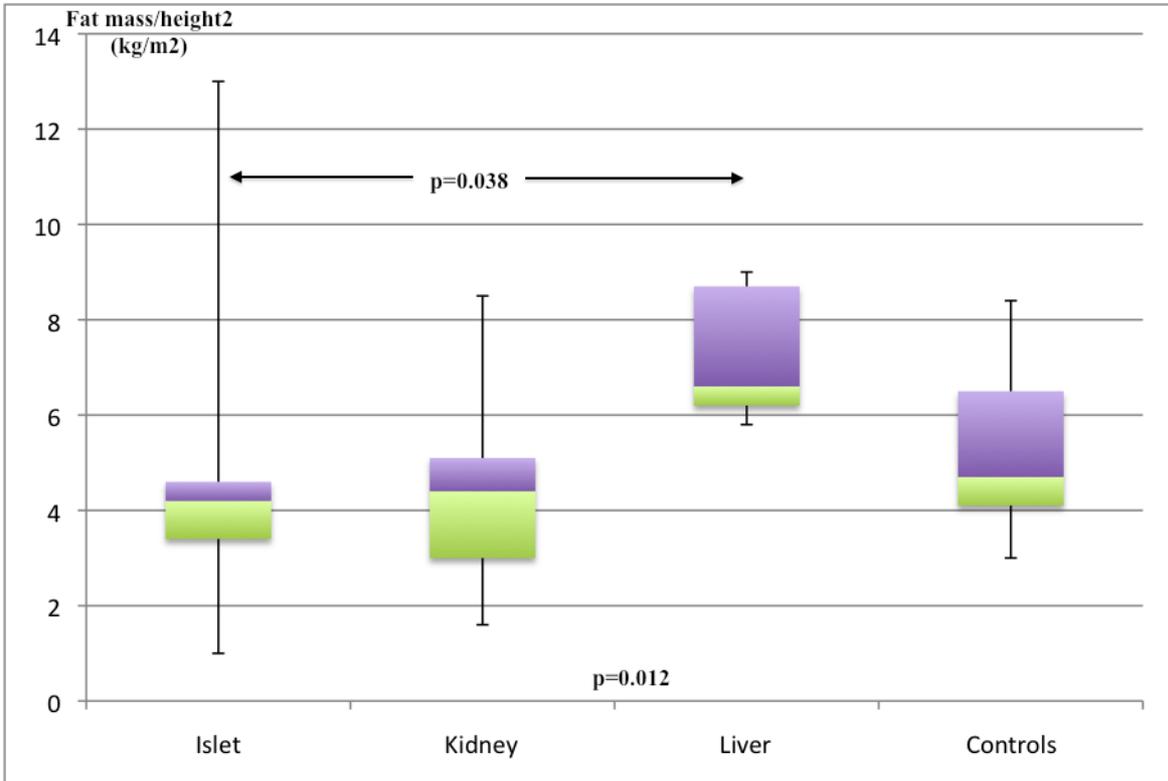


Figure 23. Comparaison de la masse grasse/taille² après transplantation entre tous les groupes.

2.1.3 Masse grasse abdominale (IAF, TAF, IAF/TAF)

Après greffe, l'IAF était significativement différente entre les 4 groupes. Elle était plus basse chez les témoins que chez les greffés rénaux et hépatiques de façon significative, mais ne différait pas significativement entre les témoins et les greffés d'îlots (Figure 24).

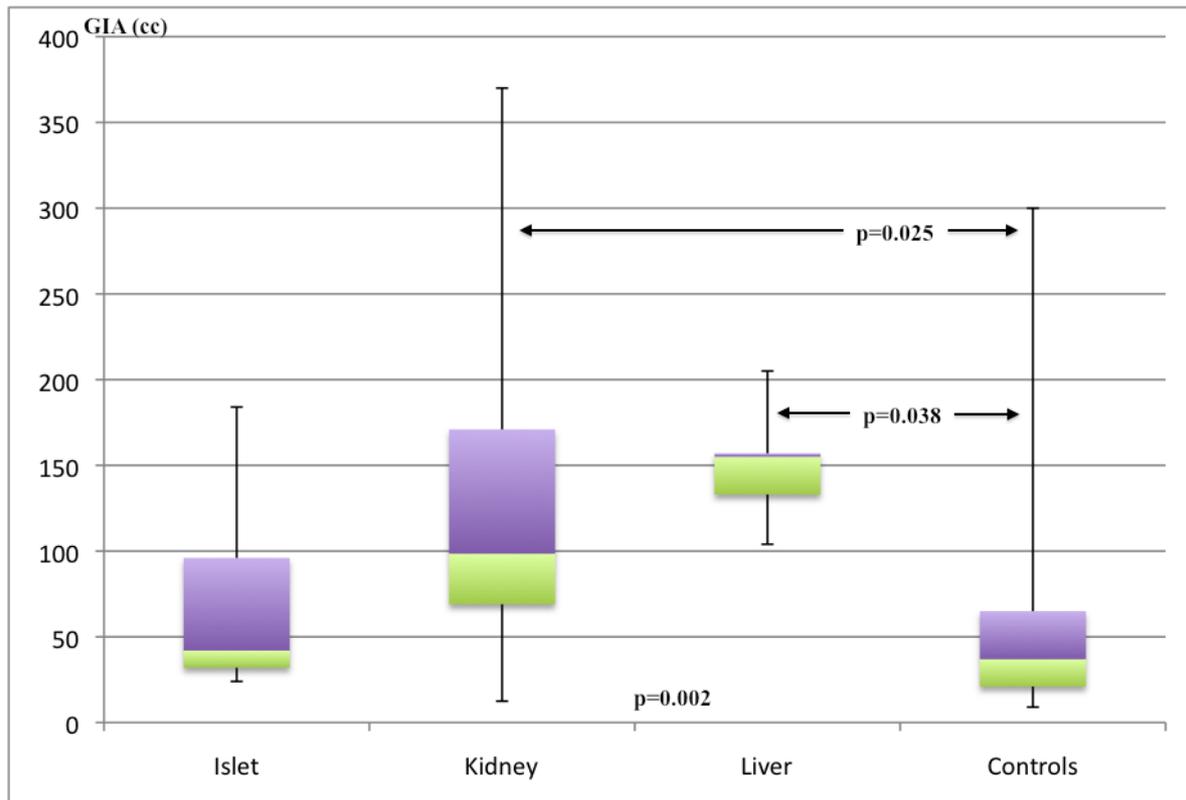


Figure 24. Comparaison de l'IAF après transplantation entre tous les groupes.
IAF = GIA

La TAF ne différait pas après greffe, aussi bien entre les 4 groupes qu'entre les groupes 2 à 2.

Le rapport IAF/TAF était significativement différent entre les 4 groupes, mais sans différence entre les groupes 2 à 2. Deux patients parmi les greffés rénaux présentaient une quantité de TAF beaucoup plus faible que les autres, d'où l'élévation importante du rapport IAF/TAF chez eux, faisant dériver l'écart-type du groupe (Figure 25).

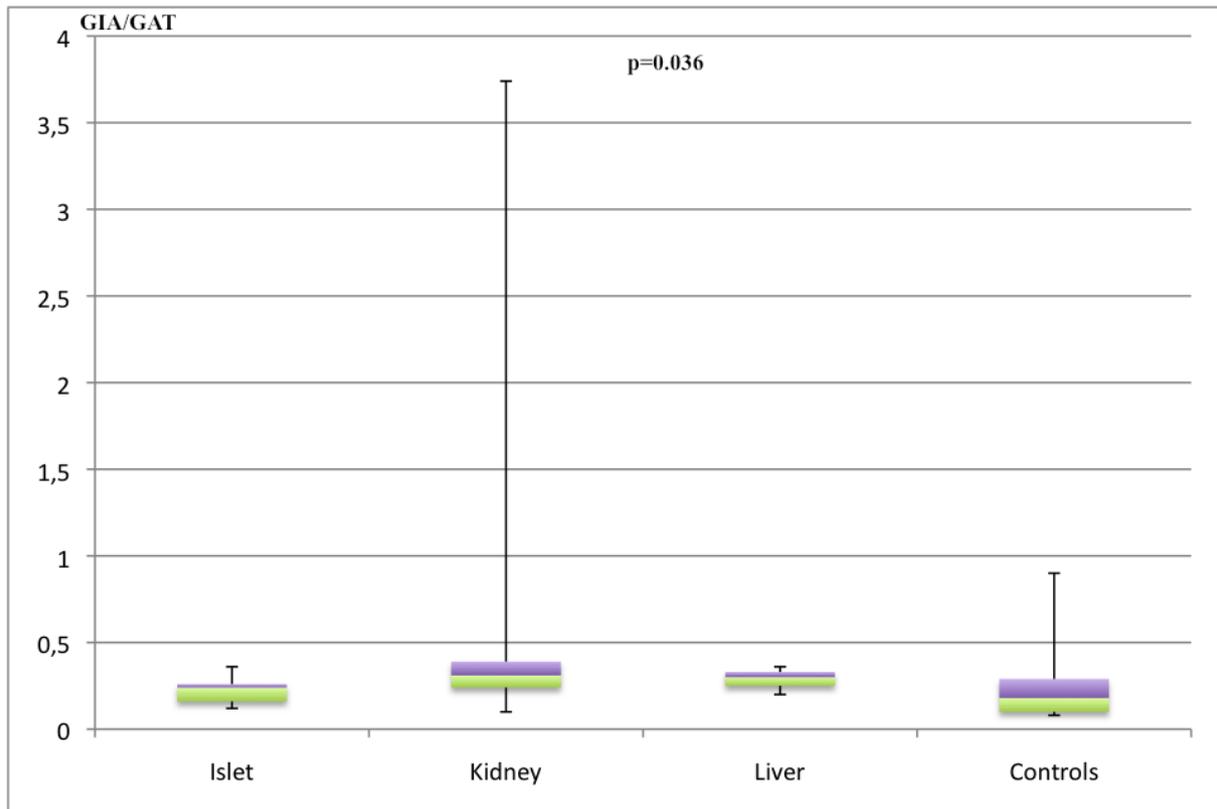


Figure 25. Comparaison du rapport IAF/TAF après transplantation entre tous les groupes.
 IAF = GIA
 TAF = GAT

2.1.4 Masse maigre (totale et masse maigre/taille², rapport masse grasse/masse maigre)

La quantité de masse maigre restait différente entre les quatre groupes avec une valeur significativement plus élevée chez les greffés rénaux que chez les témoins, sans autre différence significative entre les autres groupes 2 à 2 (Figure 26).

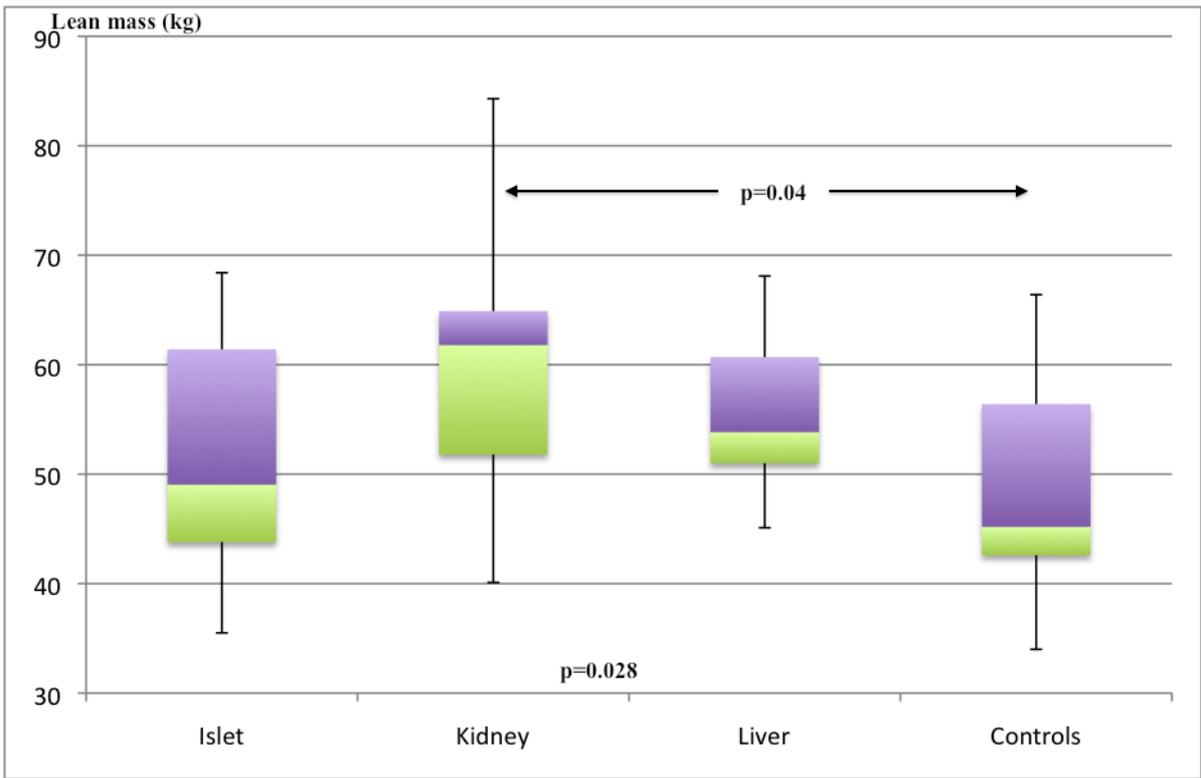


Figure 26. Comparaison de la masse maigre après transplantation entre tous les groupes.

Le rapport entre la masse maigre et la taille au carré différait entre les 4 groupes mais pas entre les groupes 2 à 2 (Figure 27).

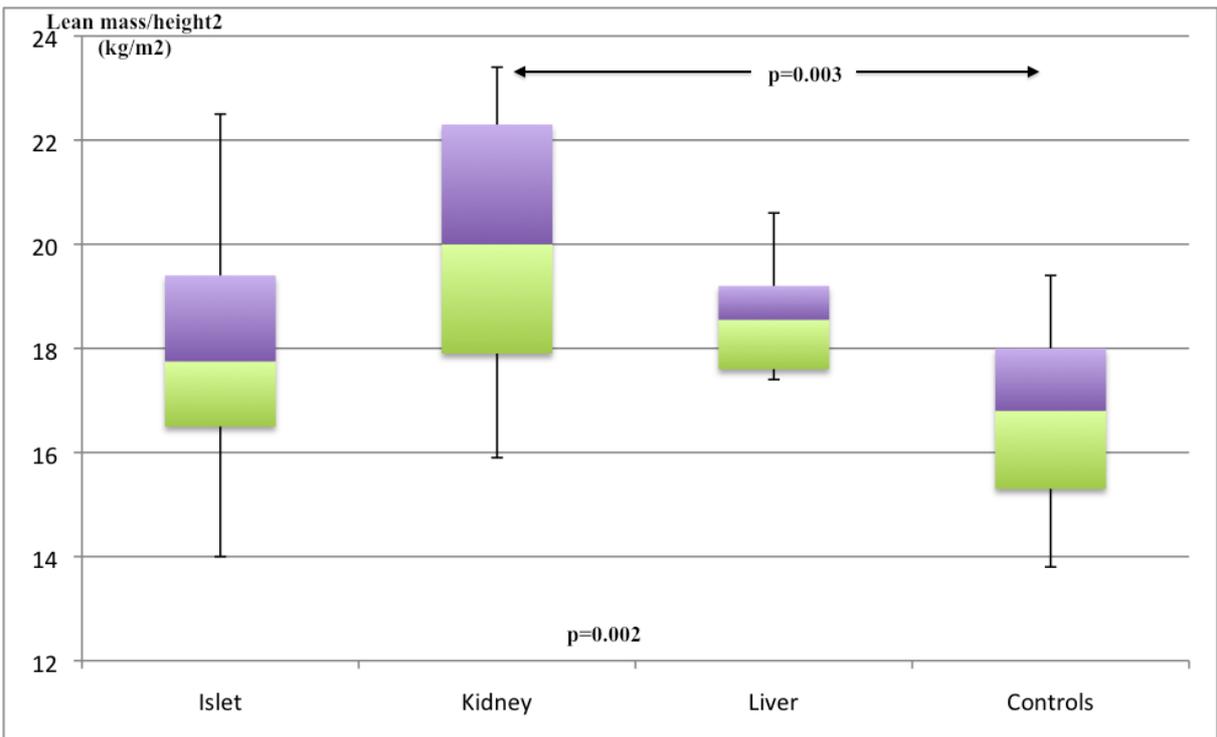


Figure 27. Comparaison de la masse maigre/taille² après transplantation entre tous les groupes.

Le rapport masse grasse/masse maigre était également différent entre les 4 groupes, avec lors de la comparaison des groupes 2 à 2 un rapport plus bas chez les greffés rénaux que chez les témoins, sans autre différence significative (Figure 28).

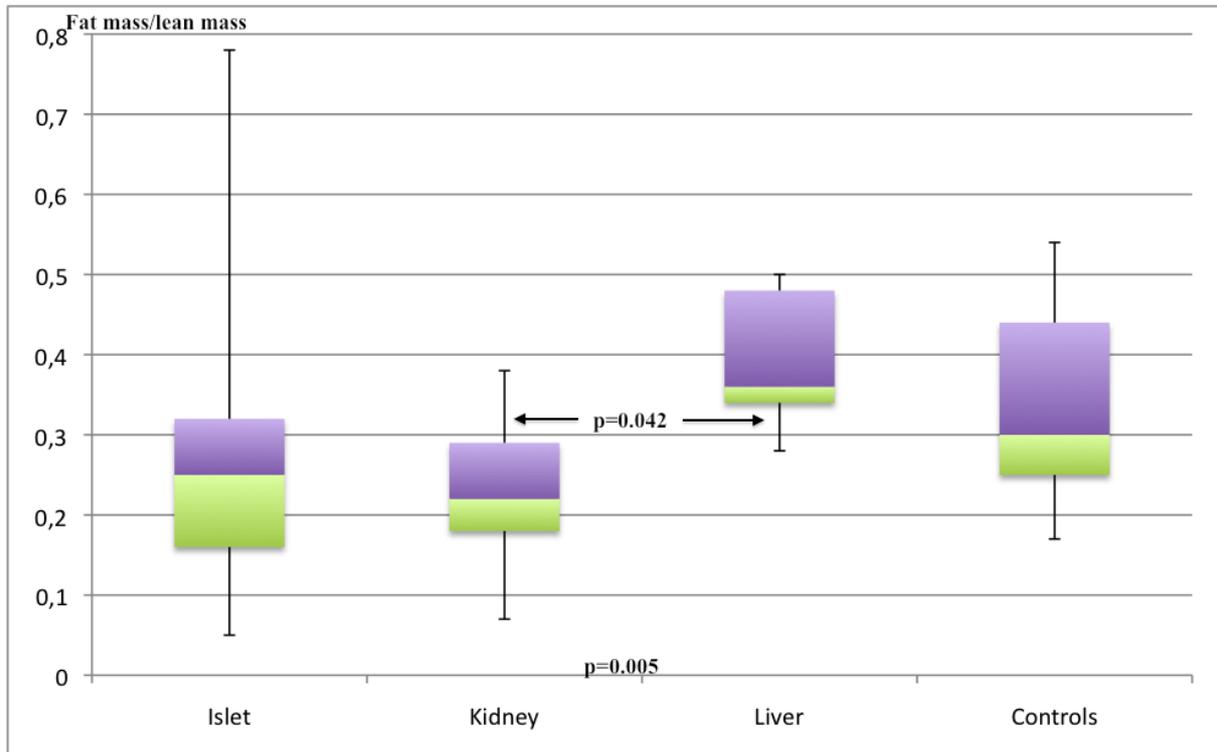


Figure 28. Comparaison du rapport masse grasse/masse maigre après transplantation entre tous les groupes.

2.1.5 Leptine

La leptine différait entre les 4 groupes après greffe, avec lors de la comparaison des groupes 2 à 2 une valeur significativement plus faible chez les greffés d'îlots que chez les greffés hépatiques (Figure 29).

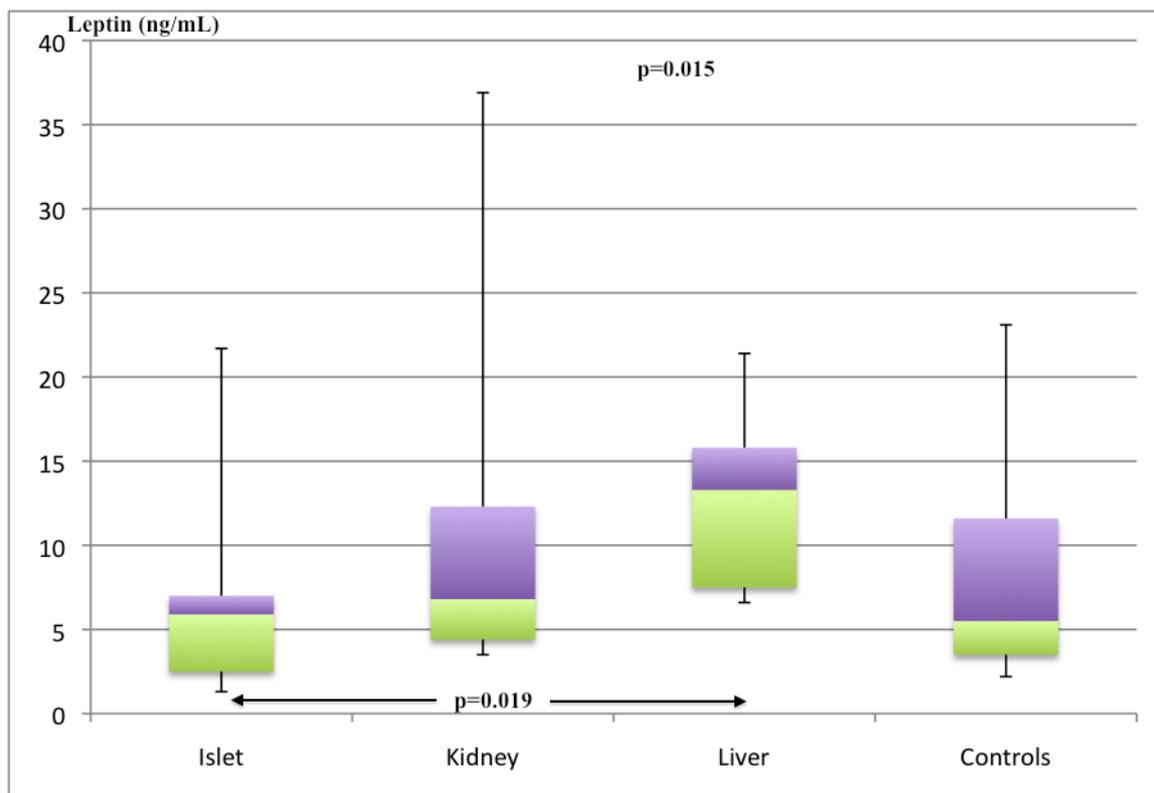


Figure 29. Comparaison de la leptine après transplantation entre tous les groupes.

2.2 Paramètres métaboliques

2.2.1 Glycémie à jeun

Après greffe, la glycémie à jeun était significativement différente entre les 4 groupes. La glycémie à jeun chez les témoins était plus basse que chez les greffés rénaux et d'îlots, sans que ces deux derniers diffèrent (Figure 30).

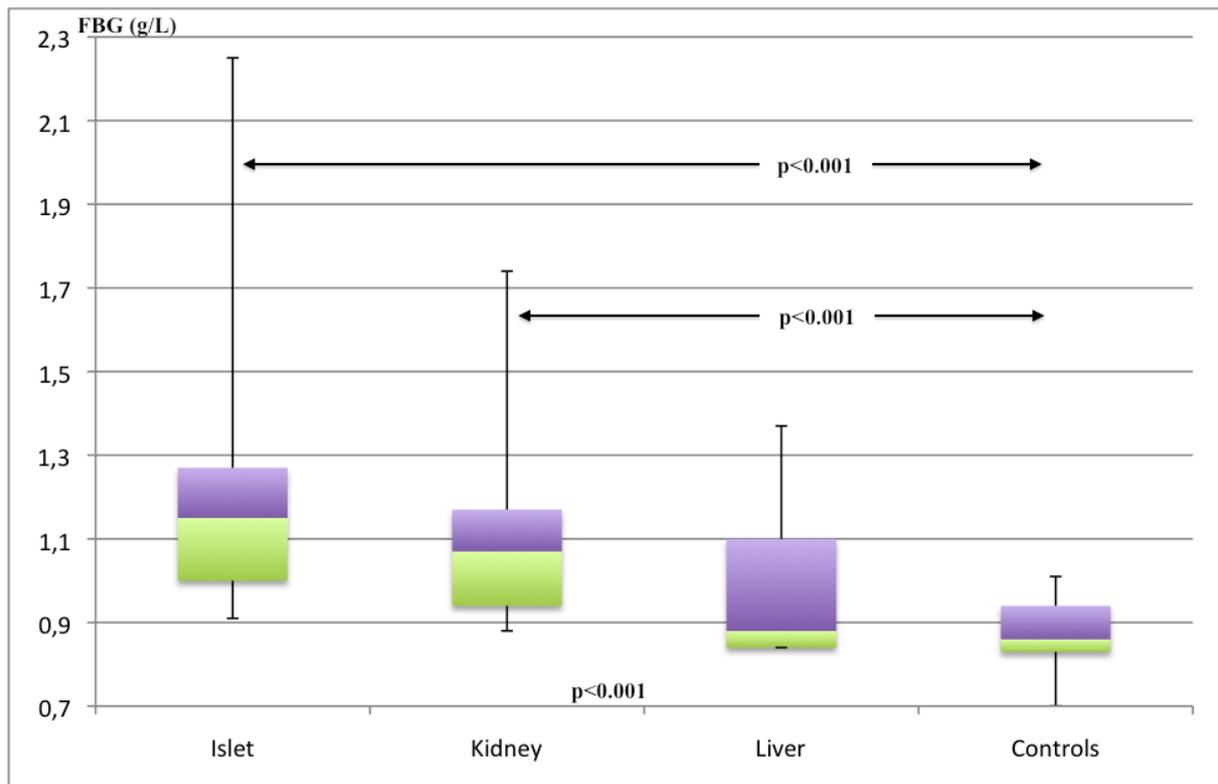


Figure 30. Comparaison de la glycémie à jeun après transplantation entre tous les groupes.

2.2.2 C-peptide

Le C-peptide restait différent après la greffe entre les 4 groupes. Il est plus faible chez les greffés d'îlots que chez les greffés rénaux, plus faible chez les témoins que chez les greffés rénaux, sans différence entre les témoins et les greffés d'îlots (Figure 31).

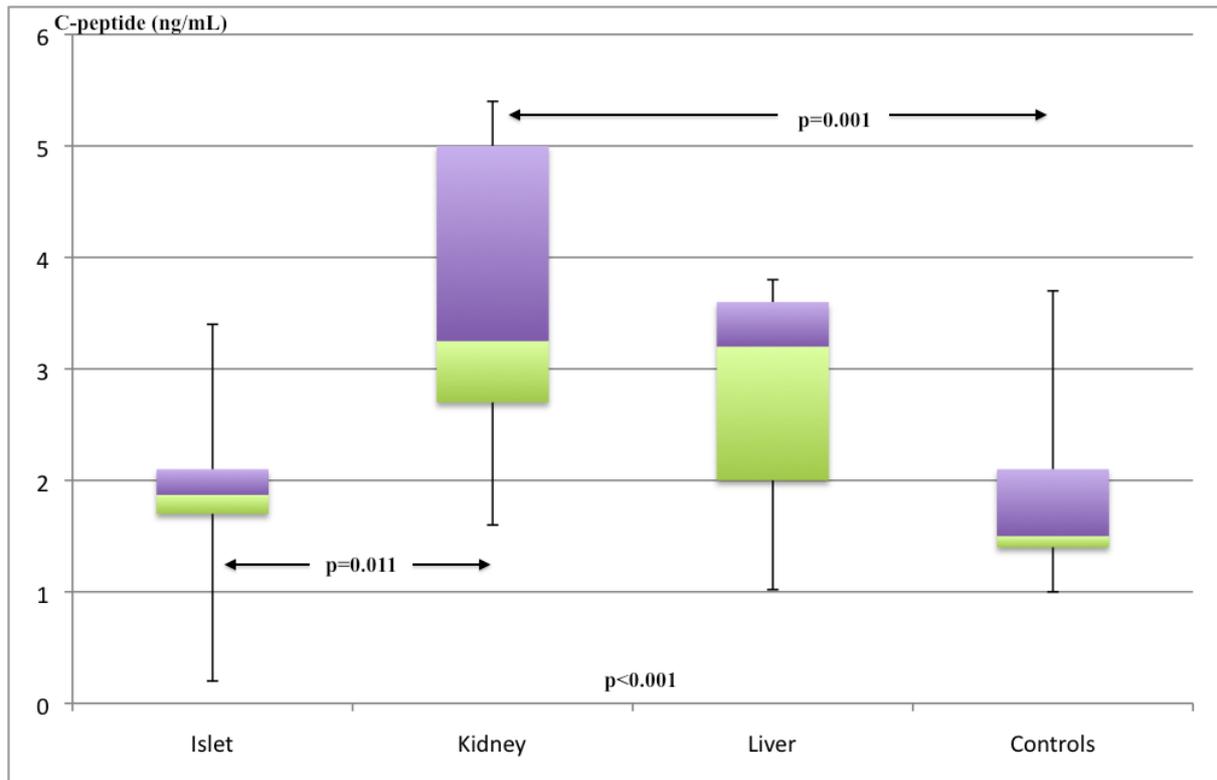


Figure 31. Comparaison du C-peptide après transplantation entre tous les groupes.

2.2.3 HbA1c

L'hémoglobine glyquée demeurait différente après transplantation entre les 4 groupes, et était plus élevée chez les greffés d'îlots que chez les témoins, sans autre différence entre les groupes comparés 2 à 2 (Figure 32).

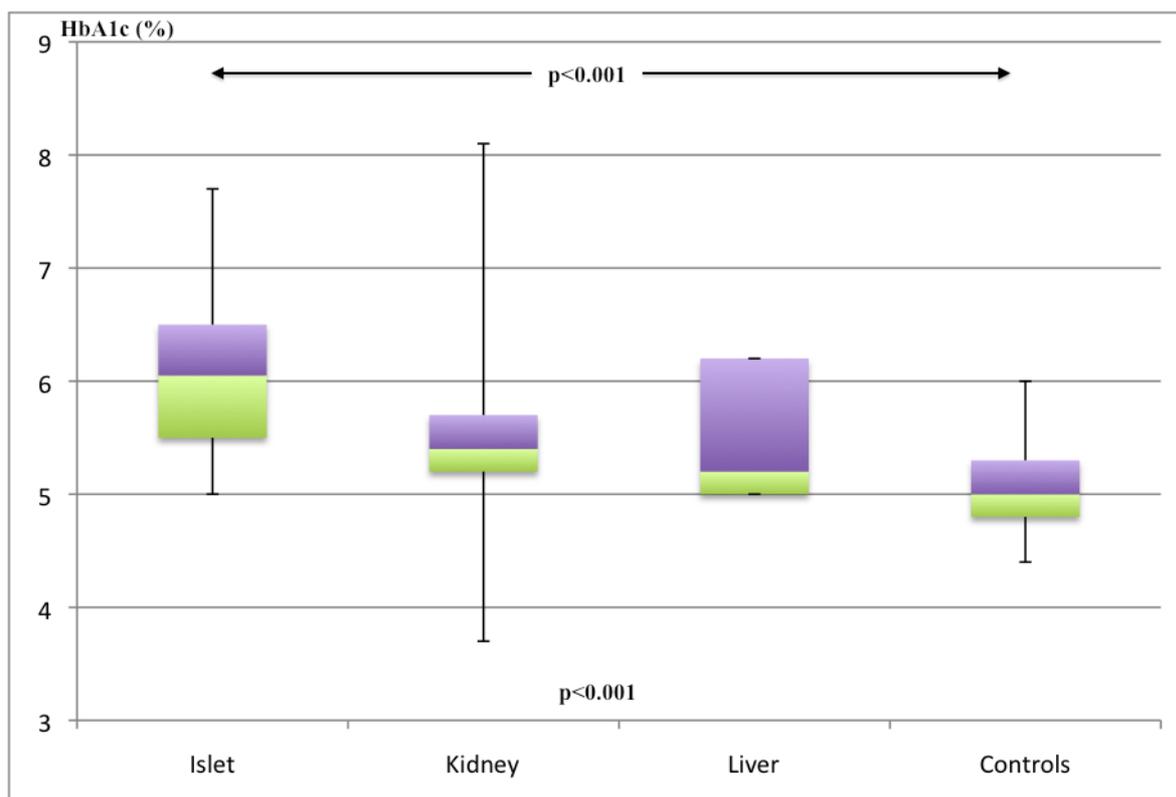


Figure 32. Comparaison de l'HbA1c après transplantation entre tous les groupes.

2.2.4 Triglycérides

Un an après transplantation, les triglycérides étaient significativement différents entre les 4 groupes. Lors de la comparaison entre les groupes 2 à 2, ils étaient significativement plus bas chez les greffés d'îlots que chez les greffés de rein et de foie, sans que ces derniers diffèrent entre eux. En revanche, la triglycéridémie était plus élevée chez les transplantés hépatiques que chez les témoins (Figure 33).

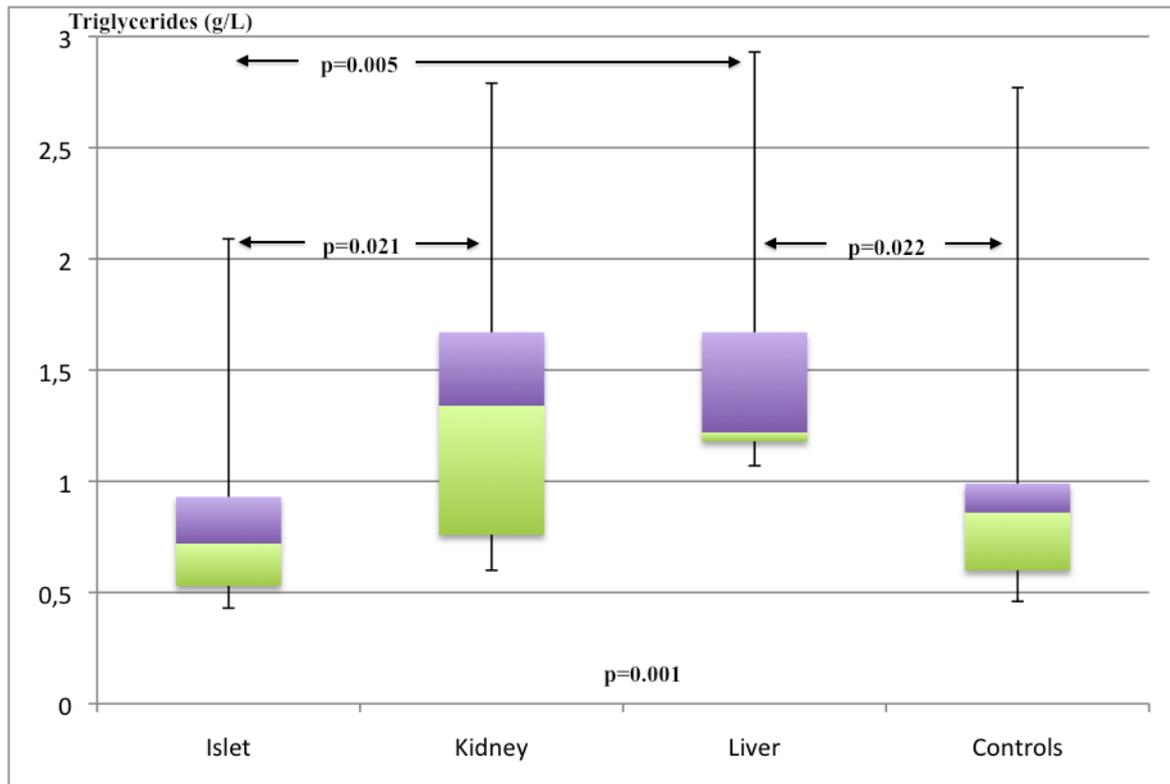


Figure 33. Comparaison de la triglycéridémie après transplantation entre tous les groupes.

2.2.5 Indice HOMA-IR

L'indice HOMA-IR était, après transplantation, significativement différent entre les 4 groupes. Il était significativement plus élevé chez les greffés d'îlots que chez les greffés rénaux, et moins élevé chez les greffés rénaux que chez les témoins, sans autre différence statistiquement significative (Figure 34).

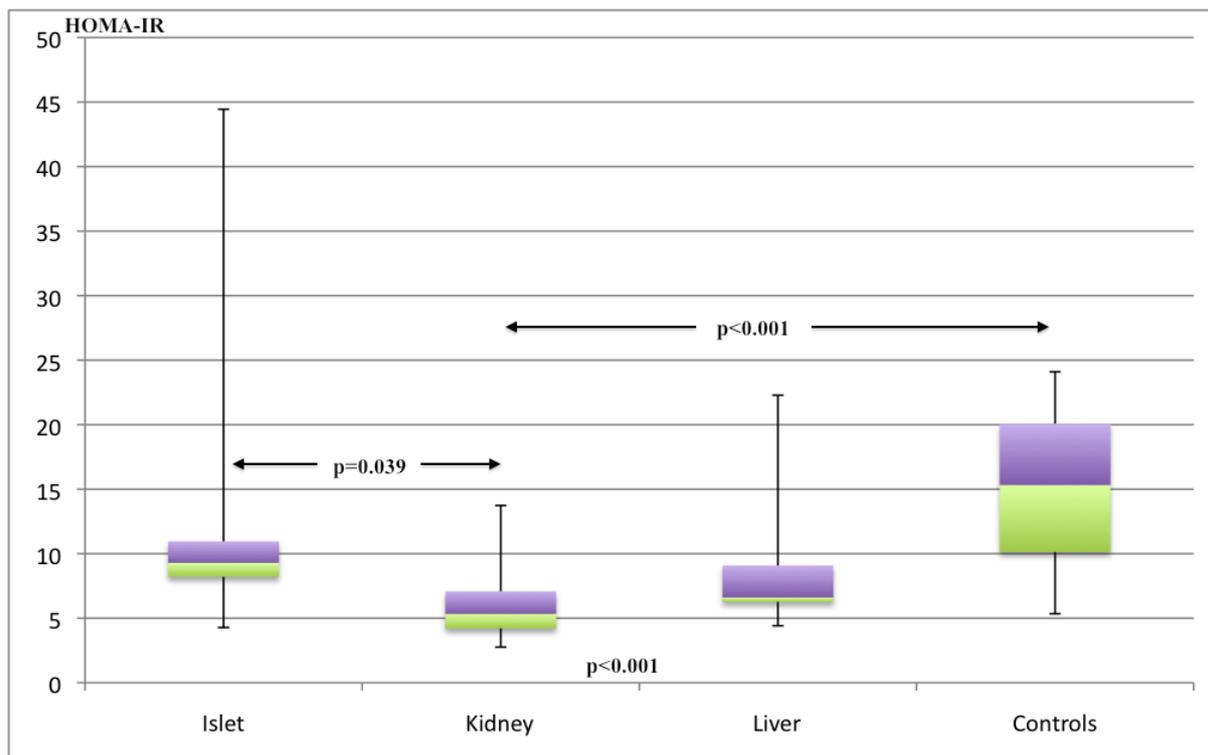


Figure 34. Comparaison de l'indice HOMA-IR après transplantation entre tous les groupes.

2.3 Paramètres inflammatoires

2.3.1 VS

La VS ne différait pas entre les 4 groupes un an après la transplantation, ni entre les groupes comparés 2 à 2.

2.3.2 CRP

On ne constatait pas de différence entre les 4 groupes un an après transplantation concernant la CRP. Les groupes comparés 2 à 2 ne montraient aucune différence significative.

2.4. Paramètres immunologiques

2.4.1 Lymphocytes totaux

Le nombre de lymphocytes totaux différait un an après la greffe entre les 4 groupes. Il était significativement plus bas chez les greffés d'îlots que chez les témoins, ainsi que chez les greffés rénaux que chez les témoins. Il n'y avait pas de différence significative entre les 3 groupes de greffés (Figure 35).

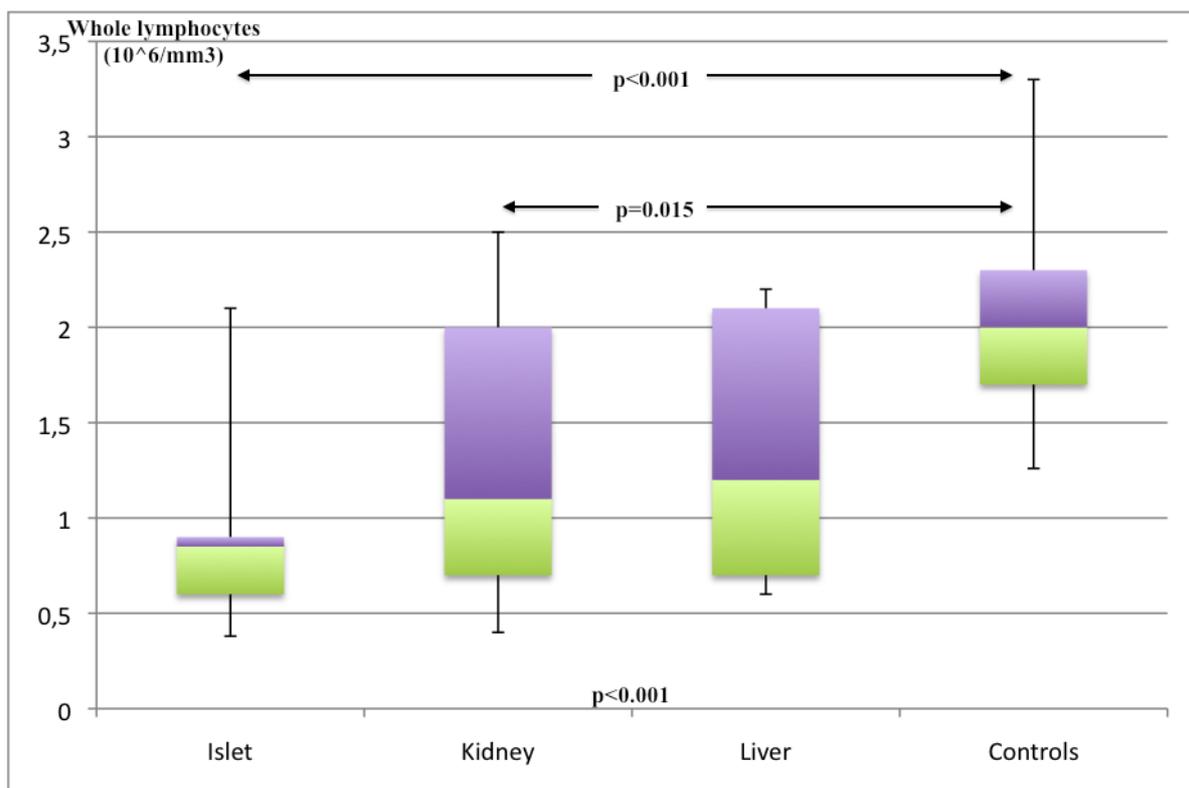


Figure 35. Comparaison du nombre de lymphocytes totaux après transplantation entre tous les groupes.

2.4.2 Lymphocytes CD3

Le nombre de lymphocytes CD3 était différent après greffe entre les 4 groupes. Lors de la comparaison 2 à 2, ce nombre différait entre les témoins et les greffés d'îlots, et entre les témoins et les greffés rénaux. Le taux chez les patients transplantés était plus bas (Figure 36).

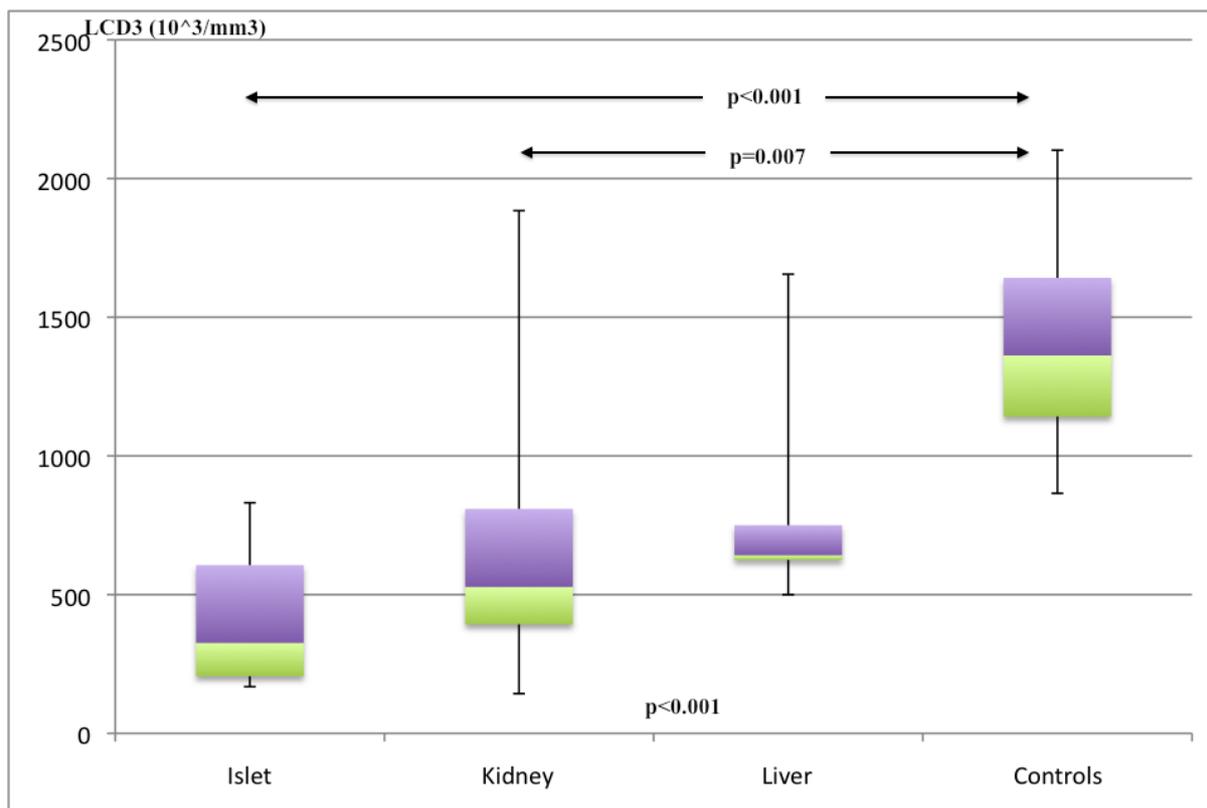


Figure 36. Comparaison du nombre de LCD3 après transplantation entre tous les groupes.

2.4.3 Lymphocytes CD4

Les lymphocytes CD4 étaient différents entre les 4 groupes un an après la greffe. Ils étaient plus bas chez les greffés d'îlots que chez les greffés de rein et de foie. Ils étaient également significativement plus bas chez les greffés rénaux que chez les patients témoins (Figure 37).

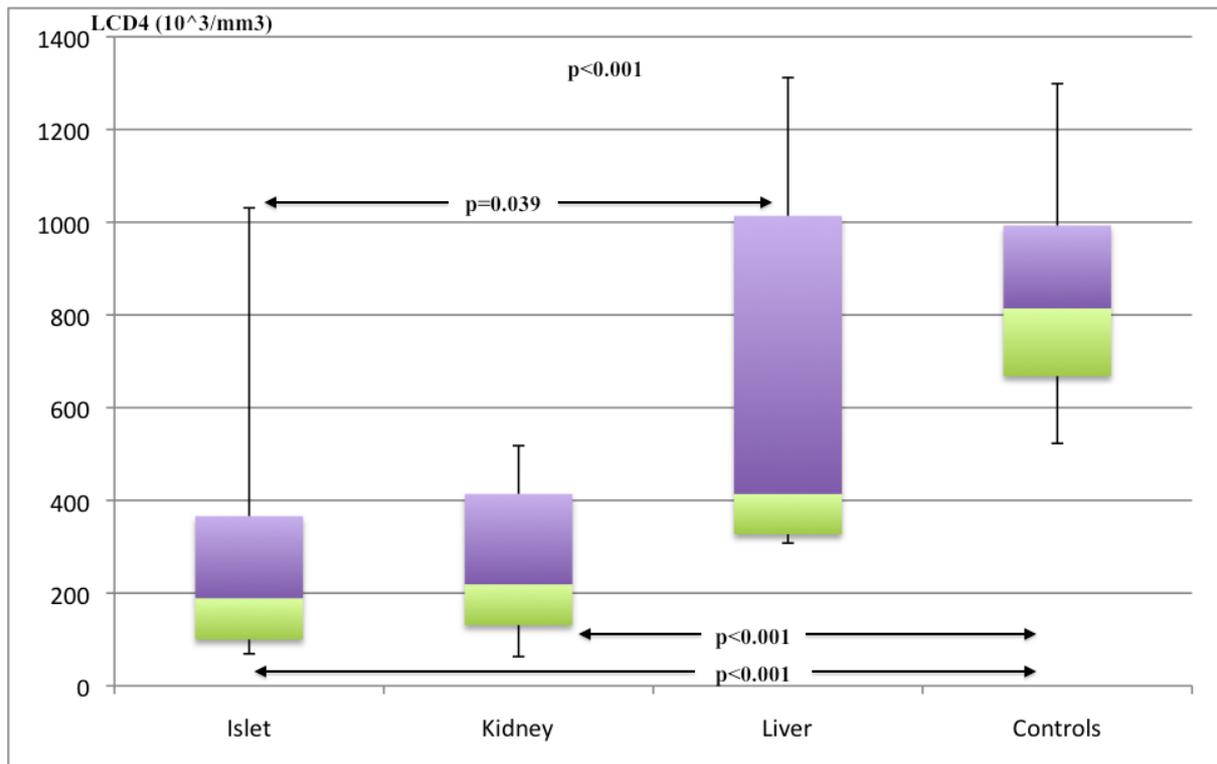


Figure 37. Comparaison du nombre de LCD4 après transplantation entre tous les groupes.

2.4.4 Lymphocytes CD8

Les lymphocytes CD8 étaient significativement différents entre les 4 groupes après la transplantation. Ils étaient plus bas chez les greffés d'îlots que chez les témoins. Il n'y avait pas de différence significative entre les autres groupes 2 à 2 (Figure 38).

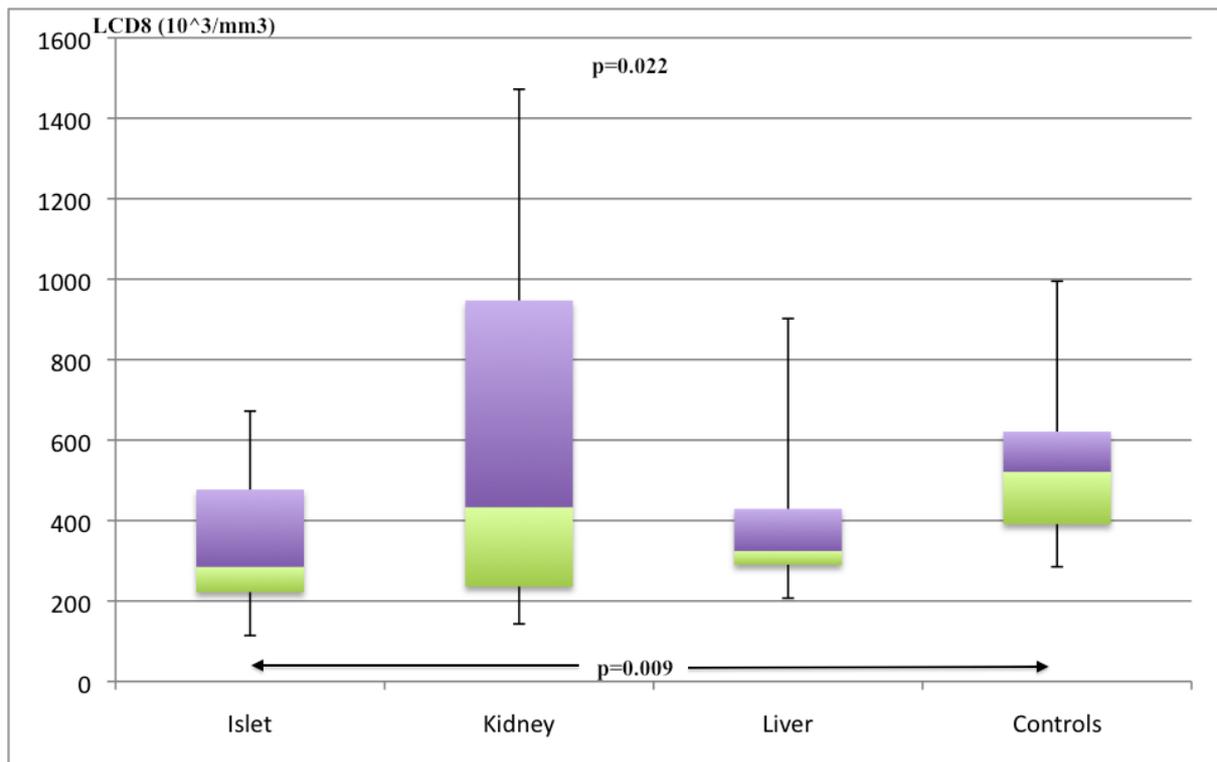


Figure 38. Comparaison du nombre de LCD8 après transplantation entre tous les groupes.

2.4.5 Lymphocytes B

Le nombre de lymphocytes B était significativement différent entre les 4 groupes un an après la transplantation. Il était plus bas chez les transplantés rénaux que chez les témoins, sans autre différence significative (Figure 39).

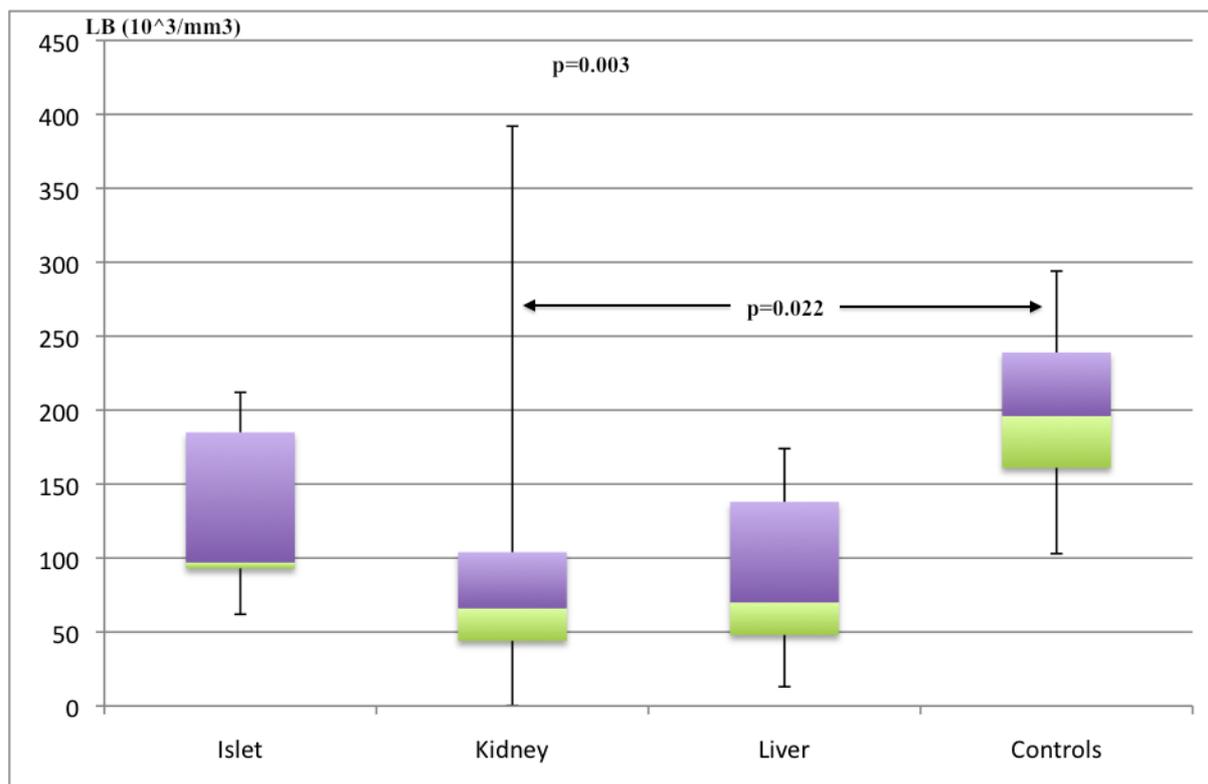


Figure 39. Comparaison du nombre de LB après transplantation entre tous les groupes.

2.4.6 Lymphocytes NK

Les lymphocytes NK après greffe différaient entre les 4 groupes mais sans différence significative lors de la comparaison entre les groupes 2 à 2 (Figure 40).

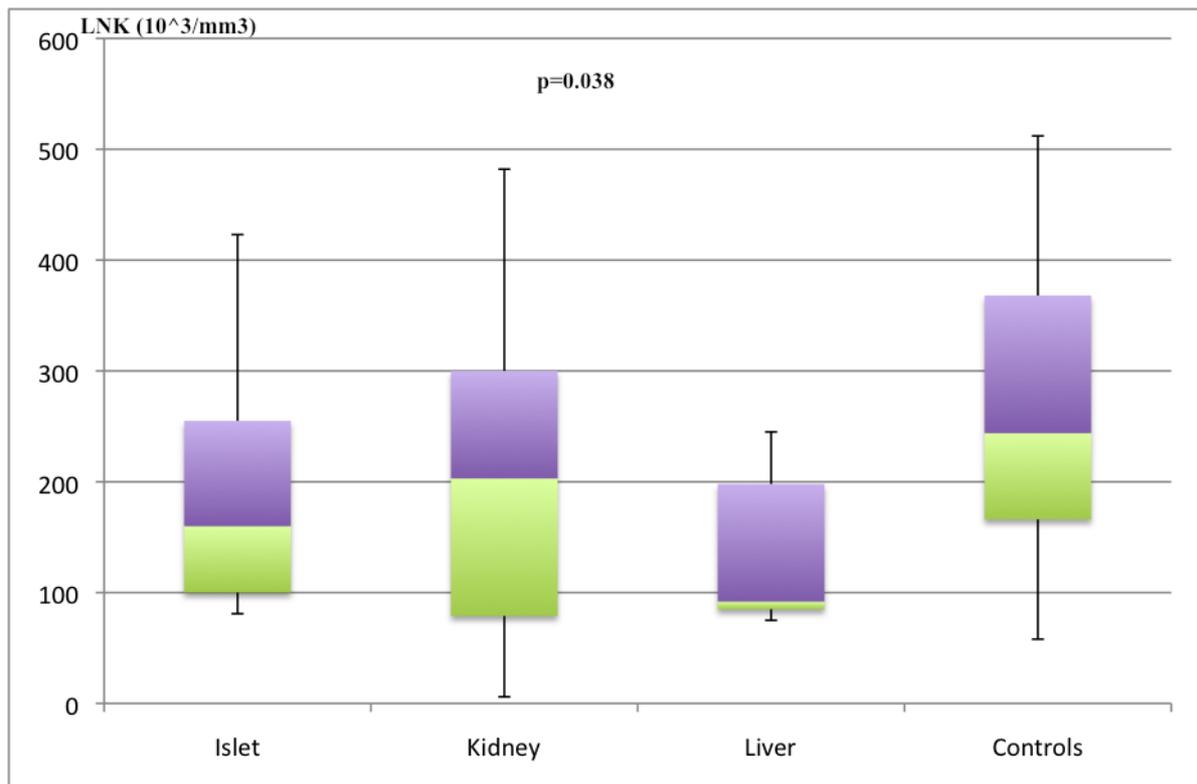


Figure 40. Comparaison du nombre de LNK après transplantation entre tous les groupes.

2.4.7 IL7

L'IL7 était différente après greffe entre les 4 groupes, avec une différence significative entre les greffés d'îlots et les témoins, ainsi qu'entre les greffés rénaux et les témoins. Il n'existait pas de différence significative entre les greffés hépatiques et les autres groupes, ni pour les greffés d'îlots et de rein entre eux (Figure 41).

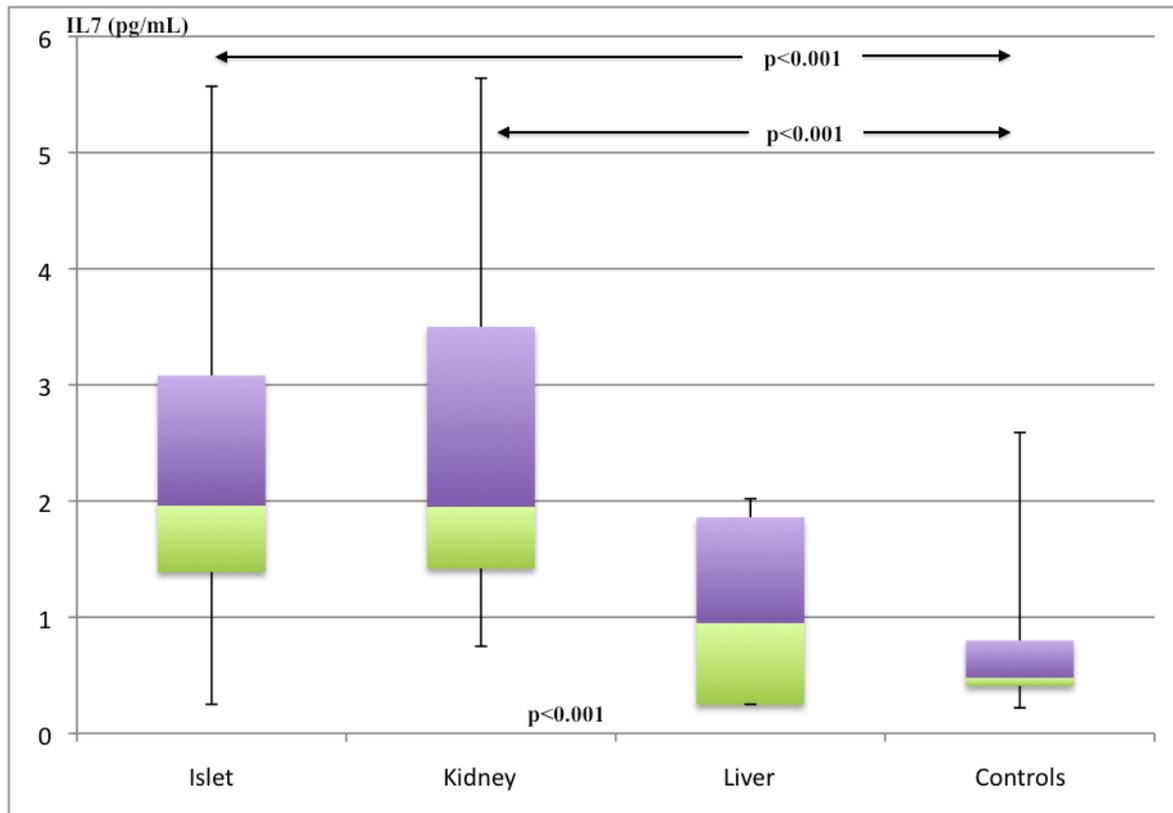


Figure 41. Comparaison de l'IL7 après transplantation entre tous les groupes.

M12	Islet (a)	Kidney (b)	Liver (c)	Controls	p
Weight and body composition					
- Weight (kg)	64.6 (56.7 ; 71.3)	71.6 (59.4 ; 86.1)	81.9 (68.5 ; 91.0)	60.5 (55.0 ; 72.0)	0.019
- BMI (kg/m ²)	22.2 (20.5 ; 24.9) (a-c)*	23.2 (22.0 ; 26.6)	26.0 (24.3 ; 28.0) (c-d)**	22.3 (20.0 ; 23.4)	0.007
- PMG (%)	22.3 (15.7 ; 25.6)	22.8 (19.3 ; 29.0)	26.0 (24.2 ; 29.9)	23.2 (20.5 ; 30.7)	0.19
- MG (kg)	11.4 (9.5 ; 13.7) (a-c)*	11.6 (8.9 ; 15.2)	18.5 (17.5 ; 26.4)	14.7 (11.9 ; 18.2)	0.014
- MG/height ² (kg/m ²)	4.2 (3.4 ; 4.6) (a-c)*	4.4 (3.0 ; 5.1)	6.6 (6.2 ; 8.7)	4.7 (4.1 ; 6.5)	0.012
- IAF (cc)	42 (32 ; 96)	98 (69 ; 171) (b-d)*	155 (133 ; 157) (c-d)*	37 (21 ; 65)	0.002
- TAF (cc)	202 (170 ; 485)	268 (185 ; 387)	511 (436 ; 640)	234 (166 ; 360)	0.057
- IAF/TAF	0.24 (0.16 ; 0.26)	0.31 (0.24 ; 0.39)	0.30 (0.20 ; 0.30)	0.18 (0.10 ; 0.29)	0.036
- MM (kg)	49.0 (43.8 ; 61.4)	61.8 (51.8 ; 64.9) (b-d)*	53.8 (51.0 ; 60.7)	45.2 (42.6 ; 56.4)	0.028
- MM/height ² (kg/m ²)	17.7 (16.5 ; 19.4)	20.0 (17.9 ; 22.3) (b-d)**	18.5 (17.6 ; 19.2)	16.8 (15.3 ; 18.0)	0.002
- MG/MM	0.25 (0.16 ; 0.32)	0.22 (0.18 ; 0.29) (b-c)*	0.36 (0.34 ; 0.48)	0.30 (0.25 ; 0.44)	0.005

- Leptin (ng/mL)	5.9 (2.5 ; 7.0) (a-c)*	6.8 (4.4 ; 12.3)	13.3 (7.5 ; 15.8)	5.5 (3.5 ; 11.6)	0.015
Metabolic parameters					
- FBG (g/L)	1.15 (1.00 ; 1.27) (a-d)***	1.07 (0.94 ; 1.17) (b-d)***	0.88 (0.84 ; 1.10)	0.86 (0.83 ; 0.94)	<0.001
- C-peptide (ng/mL)	1.8 (1.7 ; 2.1) (a-b)*	3.2 (2.7 ; 5) (b-d)**	3.2 (2.0 ; 3.6)	1.5 (1.4 ; 2.1)	<0.001
- HbA1c (%)	6.1 (5.5 ; 6.5) (a-d)***	5.4 (5.2 ; 5.7)	5.2 (5.0 ; 6.2)	5.0 (4.8 ; 5.3)	<0.001
- Triglycerides (g/L)	0.72 (0.53 ; 0.93) (a-b)* (a-c)**	1.34 (0.76 ; 1.67)	1.22 (1.18 ; 1.67) (c-d)*	0.86 (0.60 ; 0.99)	0.001
- HOMA-IR	9.29 (8.21 ; 10.96) (a-b)*	5.34 (4.21 ; 7.09) (b-d)***	6.61 (6.27 ; 9.09)	15.33 (10.13 ; 20.08)	<0.001
Inflammatory parameters					
- VS (mm)	6 (3 ; 14)	6 (2 ; 8)	5 (2 ; 12)	3.5 (2 ; 5)	0.1
- CRP (mg/L)	3 (3 ; 3)	3 (3 ; 3)	3 (3 ; 7)	3 (3 ; 3)	0.32
Immune parameters					
- Whole lymphocytes (x10 ⁶ /mm ³)	0.8 (0.6 ; 0.9) (a-d)***	1.1 (0.7 ; 2.0) (b-d)*	1.2 (0.7 ; 2.1)	2.0 (1.7 ; 2.3)	<0.001
- LCD3 (x10 ³ /mm ³)	326 (206 ; 606) (a-d)***	528 (393 ; 809) (b-d)**	642 (625 ; 750)	1362 (1142;1642)	<0.001
- LCD4 (x10 ³ /mm ³)	189 (100 ; 366) (a-c)* (a-d)***	219 (131 ; 414) (b-d)***	414 (327 ; 1014)	814 (668 ; 993)	<0.001
- LCD8 (x10 ³ /mm ³)	285 (222 ; 477) (a-d)**	433 (236 ; 947)	324 (290 ; 429)	521 (391 ; 621)	0.022
- LB (x10 ³ /mm ³)	97 (93 ; 185)	66 (44 ; 104) (b-d)*	70 (48 ; 138)	196 (161 ; 239)	0.003
- LNK (x10 ³ /mm ³)	160 (100 ; 255)	203 (79 ; 300)	92 (85 ; 198)	244 (166 ; 368)	0.038
- IL7 (pg/mL)	1.96 (1.39 ; 3.08) (a-d)***	1.95 (1.42 ; 3.50) (b-d)***	0.95 (0.25 ; 1.86)	0.48 (0.41 ; 0.80)	<0.001

Table 3. Comparaison du poids, de la composition corporelle et des paramètres métaboliques, inflammatoires et immunologiques entre les 4 groupes après transplantation.

* = $p < 0,05$

** = $p < 0,01$

*** = $p < 0,001$

2.5 Synthèse de la comparaison des différents paramètres avant et après greffe

2.5.1 IL7

Avant greffe, l'IL7 ne différait pas entre les groupes.

Après greffe, l'IL7 différait entre les 4 groupes, et notamment entre :

- les greffés d'îlots et les témoins
- les greffés rénaux et les témoins

Elle ne différait pas entre les îlots et les reins ni entre les greffés hépatiques et chacun des autres groupes.

2.5.2 Paramètres anthropométriques, métaboliques, inflammatoires et immunologiques

Avant greffe les 4 groupes différaient essentiellement par les paramètres anthropométriques, métaboliques et inflammatoires.

Après greffe, les paramètres inflammatoires s'amélioraient et ne différaient plus.

Les paramètres métaboliques et anthropométriques restaient différents entre les groupes hormis pour la TAF, et de nouvelles différences de composition corporelle apparaissaient, telle la masse grasse qui se majorait chez les greffés hépatiques.

Les paramètres immunologiques, similaires avant greffe, devenaient différents après la greffe.

3. Corrélations

3.1 Corrélation entre delta d'IL7 dans les 4 groupes confondus et delta des autres paramètres

Delta IL7 and :	r	p
Delta whole lymphocytes	-0.51724	0.0021
Delta LCD4	-0.55114	0.0009
Delta LCD8	-0.37139	0.0333
Delta LCD3	-0.60839	0.0358

Table 4. Corrélation entre le delta d'IL7 et le delta des autres paramètres tous groupes confondus.

Tous groupes de transplantés confondus, le delta de l'IL7 n'est corrélé de façon significative qu'au delta de paramètres immunitaires, avec une faible corrélation retrouvée pour le delta des LCD8, une corrélation moyenne avec les delta des lymphocytes totaux et des LCD4, une forte corrélation avec le delta des LCD3 (Table 4).

Chez le groupe des témoins, tous les delta étaient nuls étant donné que nous avons considéré les valeurs à M12 similaires à celles à M0.

Le delta d'IL7 dans les 4 groupes confondus n'était corrélé à aucun delta des paramètres suivants : le poids, le BMI, le pourcentage de masse grasse, la masse grasse, le rapport masse grasse/taille², l'IAF, la TAF, le rapport IAF/TAF, la masse maigre, le rapport masse maigre/taille², le rapport masse grasse/masse maigre, la leptine, la glycémie à jeun, le C-peptide, l'HbA1c, les triglycérides, l'indice HOMA-IR, la VS, la CRP, les LB, les LNK.

3.2 Greffés d'îlots

3.2.1 Delta d'IL7 avec delta des autres paramètres

Chez les greffés d'îlots, le delta d'IL7 était corrélé positivement au delta du C-peptide et négativement corrélé de manière forte au delta des lymphocytes totaux et des LCD4 (Table 5). Ainsi, plus l'IL7 augmentait, plus le C-peptide augmentait et plus les lymphocytes diminuaient.

Delta IL7 and :	r	p
Delta C-peptide	0.53895	0.0382
Delta whole lymphocytes	-0.73703	0.0017
Delta LCD4	-0.61071	0.0156

Table 5. *Corrélation entre le delta d'IL7 et le delta des autres paramètres chez les greffés d'îlots.*

3.2.2. Delta d'IL7 avec les paramètres à M0

Avant transplantation, le delta d'IL7 était fortement et positivement corrélé au taux de LCD4.

Le delta d'IL7 était également corrélé positivement, mais de façon moins importante, avec les taux de leptine, de triglycérides et de la VS ; négativement avec la masse maigre (Table 6). Ainsi, plus les LCD4, la leptine, les triglycérides et la VS vont être élevés avant greffe, plus l'IL7 va augmenter. A l'inverse, plus la masse maigre est élevée avant greffe, plus l'IL7 va diminuer.

Delta IL7 with M0 values :	r	p
Leptin	0.58571	0.0218
Triglycerides	0.55943	0.0301
VS	0.61936	0.0182
LCD4	0.73929	0.0016
Lean mass	-0.54345	0.0446

Table 6. *Corrélation entre le delta d'IL7 et la valeur avant greffe des autres paramètres chez les patients greffés d'îlots.*

3.2.3 Delta d'IL7 avec les paramètres à M12

Le delta d'IL7 était corrélé négativement avec les valeurs post-transplantation pour le poids, la masse maigre, le rapport masse maigre/taille², l'indice d'insulino-résistance, le taux de LCD8 et de LCD3. Cela veut dire que plus l'IL7 augmentait, plus les valeurs à M12 de ces paramètres diminuaient.

Le delta d'IL7 était corrélé positivement à la leptine, le C-peptide, le pourcentage de masse grasse et le rapport masse grasse/masse maigre (Table 7). Ainsi, plus l'IL7 augmentait, plus ces paramètres étaient bas après la transplantation.

Delta IL7 with M12 values :	r	p
Weight	-0.52143	0.0462
Leptin	0.64701	0.0091
C-peptide	0.53895	0.0382
LCD8	-0.57500	0.0249
LCD3	-0.82143	0.0234
% of fat mass	0.57857	0.0238
Lean mass	-0.79286	0.0004
Lean mass/height ²	-0.65237	0.0084
Fat mass/lean mass	0.63214	0.0115
HOMA-IR	-0.60714	0.0164

Table 7. Corrélation entre le delta d'IL7 et les valeurs après greffe des autres paramètres chez les patients greffés d'îlots.

3.2.4 IL7 à M0 avec les paramètres à M0

Avant greffe, l'IL7 était fortement corrélée négativement avec certains paramètres inflammatoires (VS) et immunologiques (lymphocytes totaux et LCD4) (Table 8). Plus l'IL7 était élevée, plus la VS, lymphocytes totaux et LCD4 étaient bas.

M0 : IL7 and :	r	p
VS	-0.70103	0.0052
Whole lymphocytes	-0.71994	0.0025
LCD4	-0.79286	0.0004

Table 8. Corrélation entre la valeur d'IL7 et les valeurs des autres paramètres avant transplantation chez les patients greffés d'îlots.

3.2.5 IL7 à M12 avec les paramètres à M12

Après transplantation, l'IL7 était corrélée négativement :

- très fortement à la valeur de LCD3 (plus l'IL7 était haute, plus les LCD3 étaient faibles) ;
- moyennement aux lymphocytes totaux, à la masse maigre et au rapport masse maigre/taillé² (plus l'IL7 était haute, plus ces paramètres étaient bas) ;
- positivement et moyennement à la leptine et au rapport masse grasse/masse maigre (plus l'IL7 était haute, plus ces paramètres étaient élevés) (Table 9).

M12 : IL7 and :	r	p
Leptin	0.51411	0.0348
Whole Lymphocytes	-0.53896	0.0256
LCD3	-0.88095	0.0039
Lean mass	-0.56618	0.0178
Lean mass/height ²	-0.51134	0.0359
Fat mass/lean mass	0.50245	0.0398

Table 9. Corrélation entre la valeur d'IL7 et les valeurs des autres paramètres après transplantation chez les patients greffés d'îlots.

3.3 Greffés rénaux

3.3.1 Delta d'IL7 avec delta des autres paramètres

On n'observait aucune corrélation significative entre le delta d'IL7 et le delta des autres paramètres chez les greffés rénaux.

3.3.2. Delta d'IL7 avec les paramètres à M0

On n'observait aucune corrélation significative entre le delta d'IL7 et les valeurs à M0 des différents paramètres.

3.3.3 Delta d'IL7 avec les paramètres à M12

Chez les transplantés rénaux, le delta d'IL7 n'était corrélé – négativement – qu'avec l'IAF et, de façon moins forte, les LCD4 (Table 10). Plus l'IL7 augmentait, plus les valeurs d'IAF et des LCD4 étaient basses à M12.

Delta IL7 with M12 values :	r	p
LCD4	-0.58741	0.0446
IAF	-0.61538	0.0332

Table 10. Corrélacion entre le delta d'IL7 et les valeurs après greffe des autres paramètres chez les patients greffés rénaux.

3.3.4 IL7 à M0 avec les paramètres à M0

Avant greffe, l'IL7 était moyennement corrélée négativement aux triglycérides, à la masse maigre et au rapport masse maigre/taille² chez les greffés rénaux (Table 11). Plus l'IL7 était élevée, plus ces paramètres étaient bas.

M0 : IL7 and :	r	p
Triglycerides	-0.64924	0.0163
Lean mass	-0.60989	0.0269
Lean mass/height ²	-0.69051	0.009

Table 11. Corrélacion entre la valeur d'IL7 et les valeurs des autres paramètres avant transplantation chez les patients greffés rénaux.

3.2.5 IL7 à M12 avec les paramètres à M12

Après greffe, l'IL7 était corrélée négativement et fortement à l'IAF, ainsi qu'aux LCD3 et LCD4 (Table 12). Plus l'IL7 était élevée, plus ces paramètres étaient bas.

M12 : IL7 and :	r	p
LCD4	-0.74256	0.0057
LCD3	-0.61504	0.044
IAF	-0.65499	0.0208

Table 12. Corrélacion entre la valeur d'IL7 et les valeurs des autres paramètres après transplantation chez les patients greffés rénaux.

3.4 Greffés hépatiques

3.4.1 Delta d'IL7 avec delta des autres paramètres

Chez les greffés hépatiques, le delta d'IL7 est très fortement corrélé négativement au delta du poids, du BMI et surtout de l'IAF, donc à des paramètres anthropométriques, sans aucune corrélation significative entre le delta d'IL7 et le delta des paramètres immunitaires (Table 13) ; c'est-à-dire que plus l'IL7 diminue, plus le poids, BMI et IAF augmentent et inversement.

Delta IL7 and :	r	p
Delta Weight	-0.82857	0.0416
Delta BMI	-0.88571	0.0188
Delta IAF	-1	<0.0001

Table 13. Corrélation entre le delta d'IL7 et le delta des autres paramètres chez les greffés hépatiques.

3.4.2. Delta d'IL7 avec les paramètres à M0

Chez les greffés hépatiques, la seule corrélation retrouvée avant greffe avec le delta d'IL7 était la valeur de la VS, avec un très fort coefficient (Table 14). Plus la VS est élevée avant la greffe, plus l'IL7 va augmenter.

Il faut considérer cependant que les valeurs des LCD3 et LB avant greffe étaient insuffisantes en effectif pour pouvoir être testées.

Delta IL7 with M0 values :	r	p
VS	0.81969	0.0458

Table 14. Corrélation entre le delta d'IL7 et la valeur avant greffe des autres paramètres chez les patients greffés hépatiques.

3.4.3 Delta d'IL7 avec les paramètres à M12

Le delta d'IL7 était très fortement corrélé :

- négativement aux valeurs post-greffe du poids, du BMI et de la masse maigre (plus IL7 augmentait, plus ces paramètres étaient bas à M12 et inversement)
- positivement à la valeur post-greffe du C-peptide (plus IL7 augmentait, plus la valeur du C-peptide était élevée à M12) (Table 15).

Delta IL7 with M12 values :	r	p
Weight	-0.82857	0.0416
BMI	-0.94286	0.0048
C-peptide	0.88571	0.0188
Lean mass	-0.9	0.0374

Table 15. Corrélacion entre le delta d'IL7 et les valeurs après greffe des autres paramètres chez les patients greffés hépatiques.

3.4.4 IL7 à M0 avec les paramètres à M0

Avant greffe, la valeur d'IL7 était très fortement corrélée aux valeurs de LCD8 et LNK chez les greffés hépatiques (Table 16). Ainsi, plus l'IL7 était élevée, plus les LCD8 et LNK étaient bas.

Pour une raison d'effectif insuffisant rendant le test non réalisable, la corrélation de l'IL7 avec les LCD3 et les LB n'a pas été recherchée à M0.

M0 : IL7 and :	r	p
LCD8	-0.82857	0.0416
LNK	-0.82857	0.0416

Table 16. Corrélacion entre la valeur d'IL7 et les valeurs des autres paramètres avant transplantation chez les patients greffés hépatiques.

3.4.5 IL7 à M12 avec les paramètres à M12

Après greffe, les valeurs d'IL7 étaient très fortement et positivement corrélées avec le C-peptide et la VS (plus l'IL7 était haute, plus le C-peptide et la VS étaient hauts). L'IL7 était négativement et très fortement corrélée avec le poids, la masse grasse, la masse maigre, les lymphocytes totaux et les LCD4 (Table 17). En d'autres termes, plus l'IL7 était haute, plus ces derniers paramètres étaient bas à M12.

M12 : IL7 and :	r	p
Weight	-0.98561	0.0003
C-peptide	0.81168	0.0499
VS	0.89326	0.0165
Whole Lymphocytes	-0.81168	0.0499
LCD4	-0.81168	0.0499
Fat mass	-0.9	0.0374
Lean mass	-0.9	0.0374

Table 17. Corrélation entre la valeur d'IL7 et les valeurs des autres paramètres après transplantation chez les patients greffés hépatiques.

3.5 Synthèse

3.5.1 Tous patients greffés confondus

En considérant l'ensemble des patients greffés confondus, nous observons que le delta d'IL7 n'était corrélé qu'à des paramètres immunitaires et nullement aux paramètres anthropométriques, métaboliques ou inflammatoires.

3.5.2 Chez les greffés d'ilots

Le delta et les valeurs d'IL7 (en particulier à M12) étaient corrélés :

- négativement aux paramètres immunitaires et anthropométriques,
- positivement à certains paramètres métaboliques comme la leptine et le C-peptide à jeun.

3.5.3 Chez les greffés rénaux

Peu de corrélations étaient mises en évidence chez les greffés rénaux. Les corrélations retrouvées, négatives, concernaient l'IL7 avec certains paramètres immunitaires (LCD3, LCD4), anthropométriques (masse maigre, IAT) et métaboliques (triglycérides).

3.5.4 Chez les greffés hépatiques

Les valeurs et delta de l'IL7 sont très fortement corrélés :

- négativement à certains paramètres immunitaires (nombre de lymphocytes totaux, LCD4, LCD8, LNK) et anthropométriques (poids, BMI, IAF, masse maigre, masse grasse)
- positivement à certains paramètres inflammatoires (VS) et métaboliques (C-peptide).

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'évolution des 2 groupes de patients comportant un nombre suffisant d'inclusions, c'est-à-dire les greffés d'îlots et les greffés de rein.

4. Etude du groupe greffé d'îlots

4.1 Comparaison du groupe îlots aux témoins avant greffe

La comparaison du groupes îlots avant greffe avec les témoins montrait une différence significative pour le BMI, la glycémie à jeun, l'HbA1c, le C-peptide, l'indice HOMA-IR (Figures 42 à 47), et aucune différence concernant le poids, la leptine, les triglycérides, la CRP, la VS, les lymphocytes totaux, LCD3, LCD4, LCD8, LB, LNK, l'IL7, l'IAF, la TAF, le rapport IAF/TAF, la masse maigre, le rapport masse maigre/taille², la masse grasse, le

rapport masse grasse/taillé², le pourcentage de masse grasse, le rapport masse grasse/masse maigre (Table 18).

L'âge était supérieur chez les greffés d'îlots par rapport aux témoins, mais sans différence concernant le sex ratio.

M0 parameter	Islet	Controls	p
Age	54 (45 ; 56)	30 (22 ; 47)	0.001
BMI	25.4 (23.9 ; 26.0)	22.3 (20.0; 23.4)	<0.001
Fasting blood glucose	1.74 (1.05 ; 2.29)	0.86 (0.83 ; 0.94)	<0.001
HbA1c	8.2 (7.4 ; 9.1)	5.0 (4.8 ; 5.3)	<0.001
C-peptide	0.2 (0.2 ; 0.2)	1.5 (1.4 ; 2.1)	<0.001
HOMA-IR	57.85 (43.67 ; 95.24)	15.33 (10.13 ; 20.08)	<0.001

Table 18. Comparaison des paramètres avant transplantation entre les futurs greffés d'îlots et les témoins.

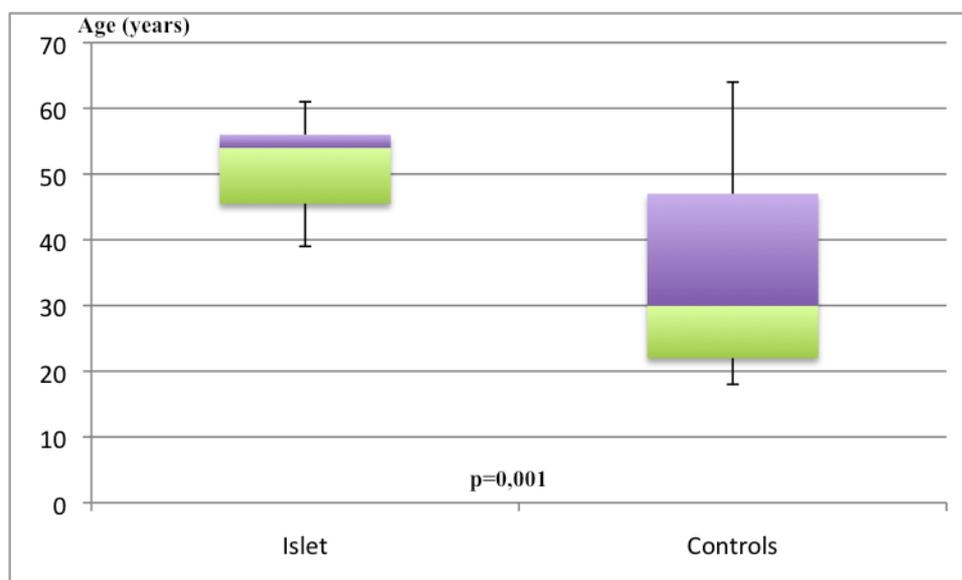


Figure 42. Comparaison de l'âge avant transplantation entre les futurs greffés d'îlots et les témoins.

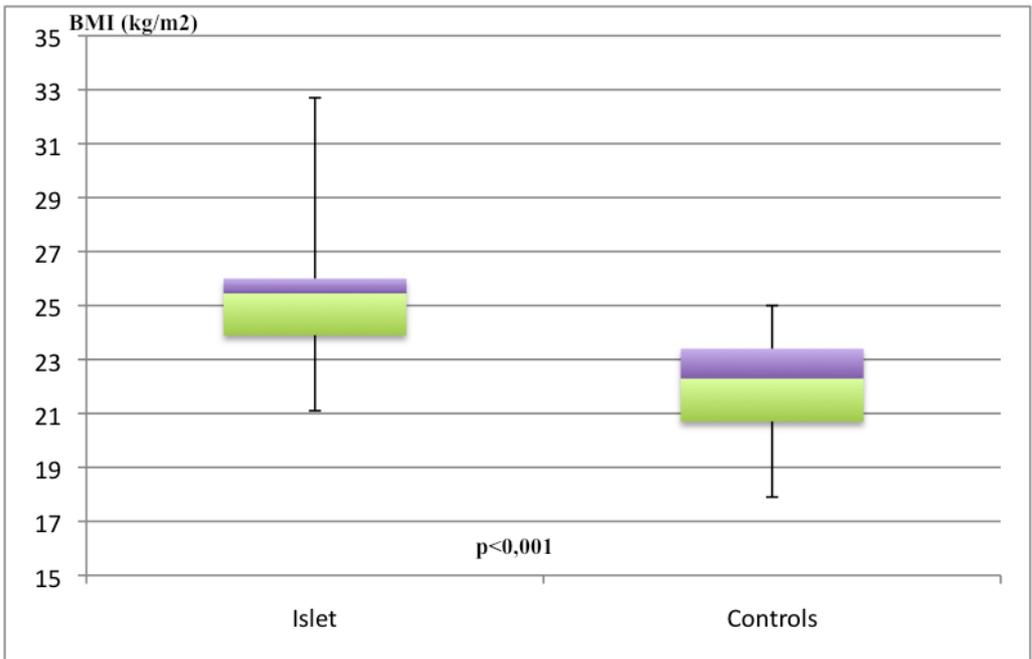


Figure 43. Comparaison du BMI avant transplantation entre les futurs greffés d'îlots et les témoins.

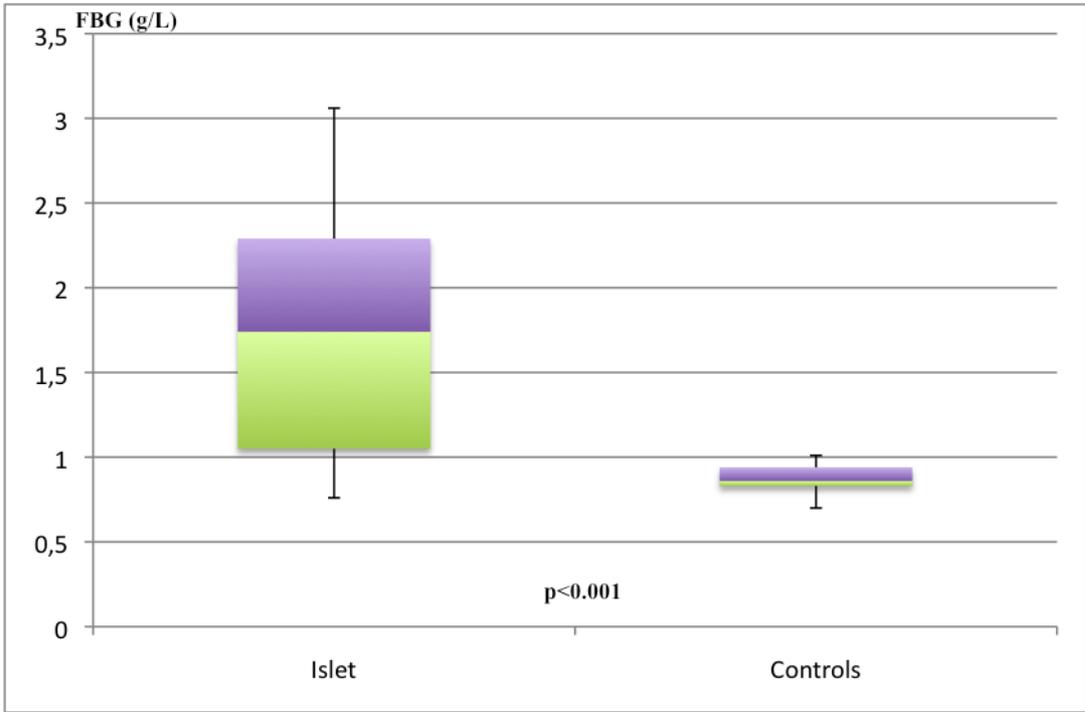


Figure 44. Comparaison de la glycémie à jeun (FBG) avant transplantation entre les futurs greffés d'îlots et les témoins.

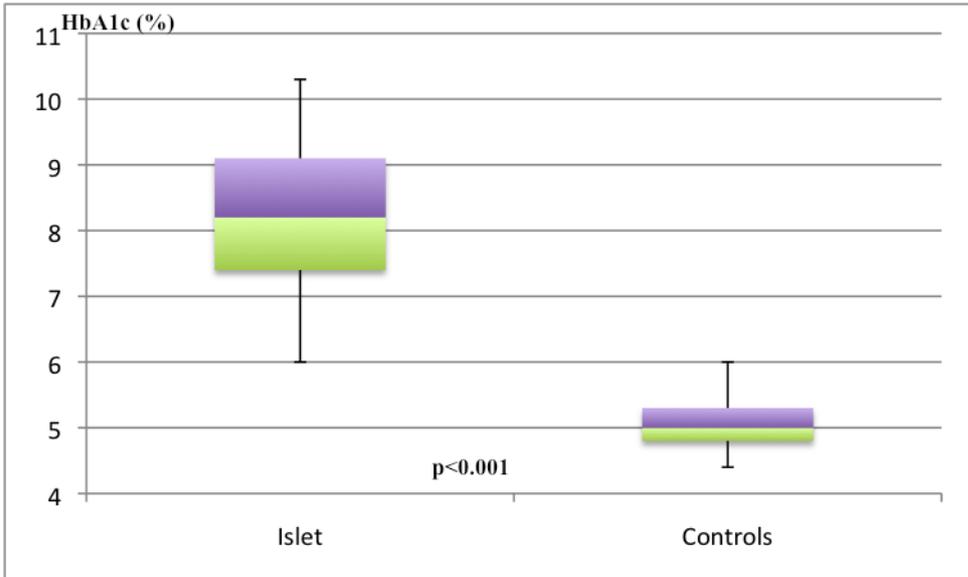


Figure 45. Comparaison de l'HbA1c avant transplantation entre les futurs greffés d'îlots et les témoins.

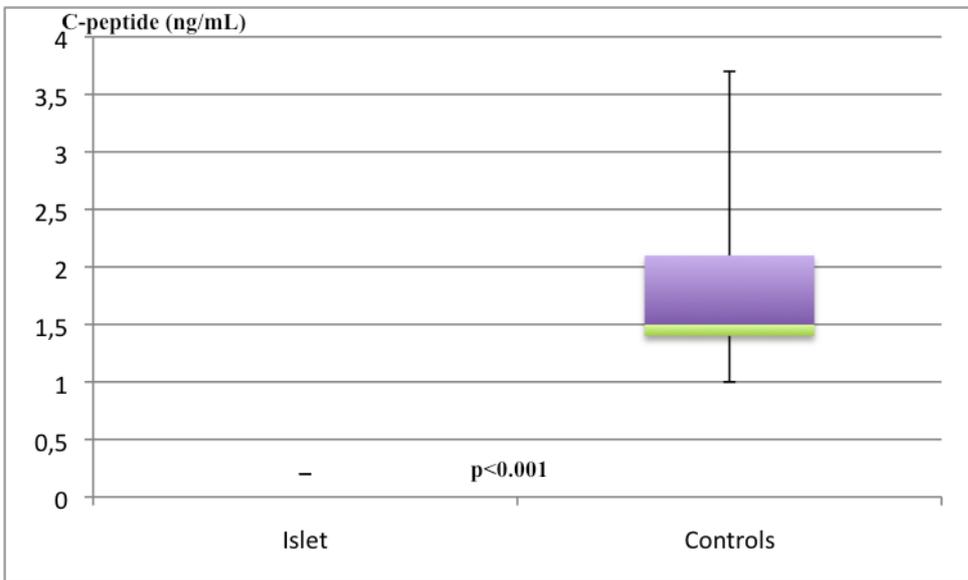


Figure 46. Comparaison du C-peptide avant transplantation entre les futurs greffés d'îlots et les témoins.

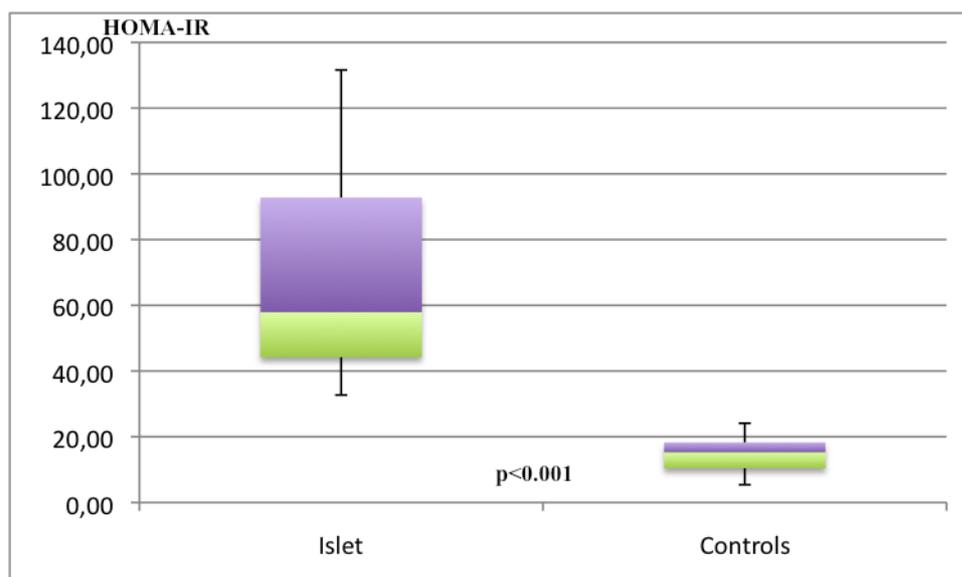


Figure 47. Comparaison de l'HOMA-IR avant transplantation entre les futurs greffés d'îlots et les témoins.

4.2 Comparaison du groupe îlots aux témoins après greffe

La comparaison de ces 2 groupes après greffe (M12) montrait une différence significative concernant la glycémie à jeun, l'HbA1c, la VS, les lymphocytes totaux, LCD4, LCD8, LCD3, LB, LNK, l'IL7 (Figures 48 à 57) mais aucune différence concernant le poids, le BMI, la leptine, le C-Peptide, les triglycérides, l'indice HOMA-IR, la CRP, l'IAF, la TAF, le rapport IAF/TAF, la masse maigre, le rapport masse maigre/taille², la masse grasse, le rapport masse grasse/taille², le pourcentage de masse grasse, le rapport masse grasse/masse maigre (Table 19).

M12 parameter	Islet	Controls	p
Fasting blood glucose	1.15 (1.00 ; 1.27)	0.86 (0.83 ; 0.94)	<0.001
HbA1c	6.1 (5.5 ; 6.5)	5.0 (4.8 ; 5.3)	<0.001
VS	6.5 (3.5 ; 14.5)	3.5 (2.0 ; 5.0)	0.031
Whole lymphocytes (x10 ³)	850 (600 ; 900)	2000 (1700 ; 2300)	<0.001
LCD3 (x10 ³)	326 (206 ; 606)	1362 (1142 ; 1642)	<0.001
LCD4 (x10 ³)	189 (11 ; 366)	814 (668 ; 993)	<0.001
LCD8 (x10 ³)	285 (222 ; 477)	521 (391 ; 621)	0.005
LB (x10 ³)	97 (93 ; 185)	196 (161 ; 239)	0.039
LNK (x10 ³)	160 (100 ; 255)	244 (166 ; 368)	0.049
IL7	1.96 (1.39 ; 3.08)	0.48 (0.41 ; 0.80)	<0.001

Table 19. Comparaison des paramètres après transplantation entre les greffés d'îlots et les témoins.

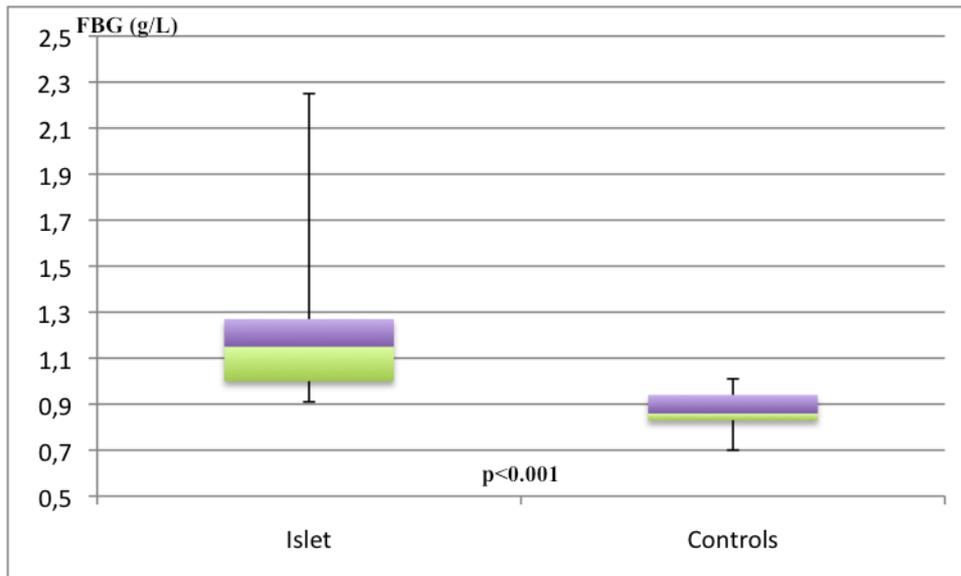


Figure 48. Comparaison de la glycémie à jeun (FBG) après transplantation entre les greffés d'îlots et les témoins.

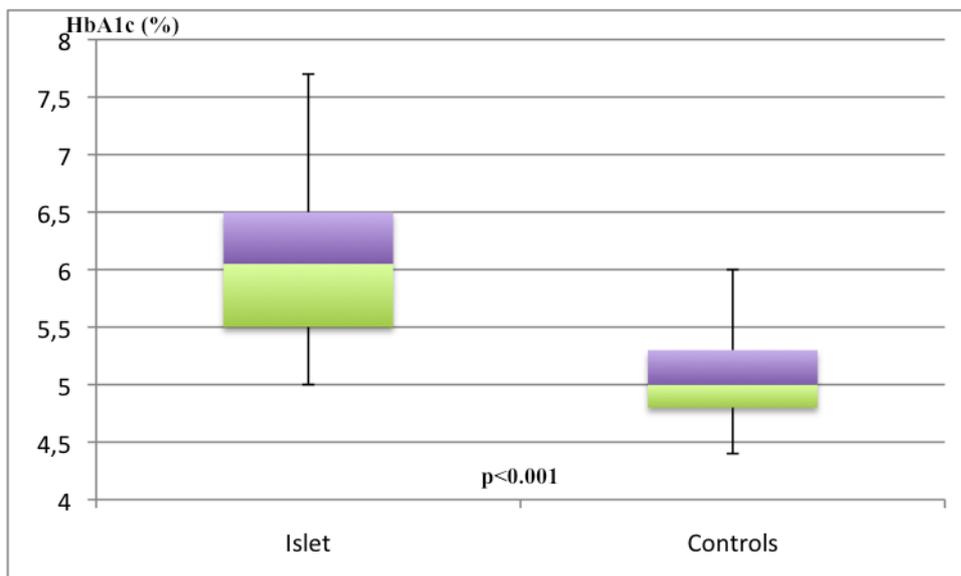


Figure 49. Comparaison de l'HbA1c après transplantation entre les greffés d'îlots et les témoins.

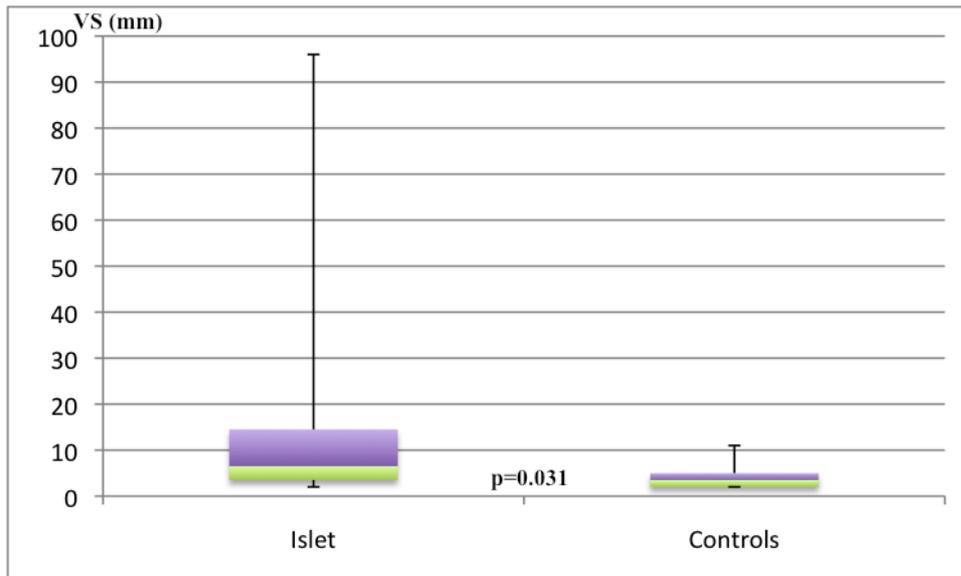


Figure 50. Comparaison de la VS après transplantation entre les greffés d'îlots et les témoins.

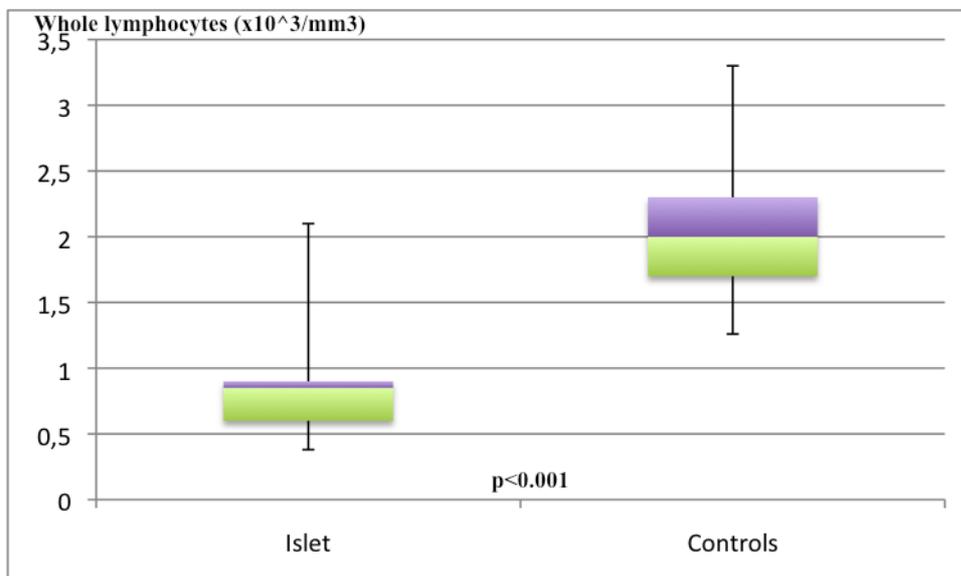


Figure 51. Comparaison du nombre de lymphocytes totaux après transplantation entre les greffés d'îlots et les témoins.

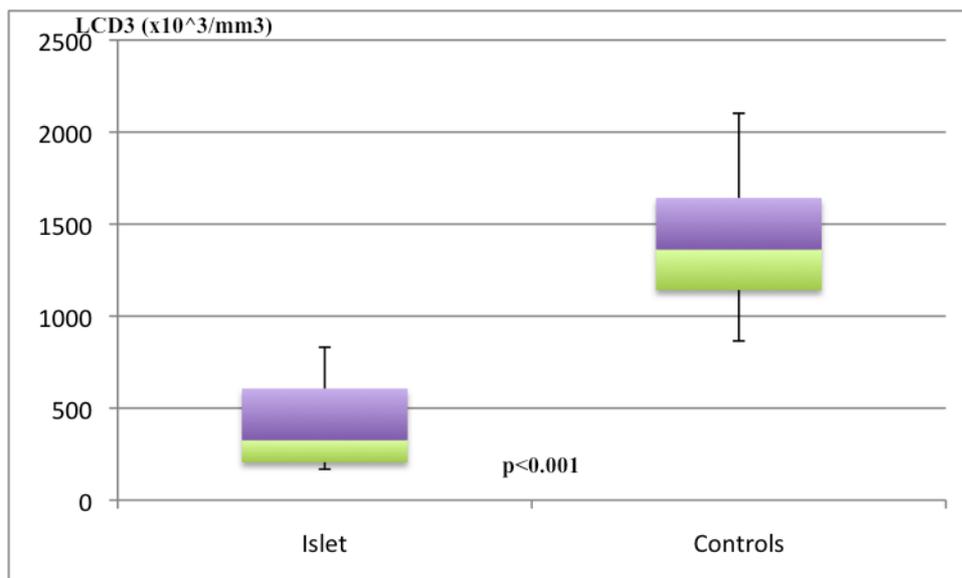


Figure 52. Comparaison du nombre de LCD3 après transplantation entre les greffés d'îlots et les témoins.

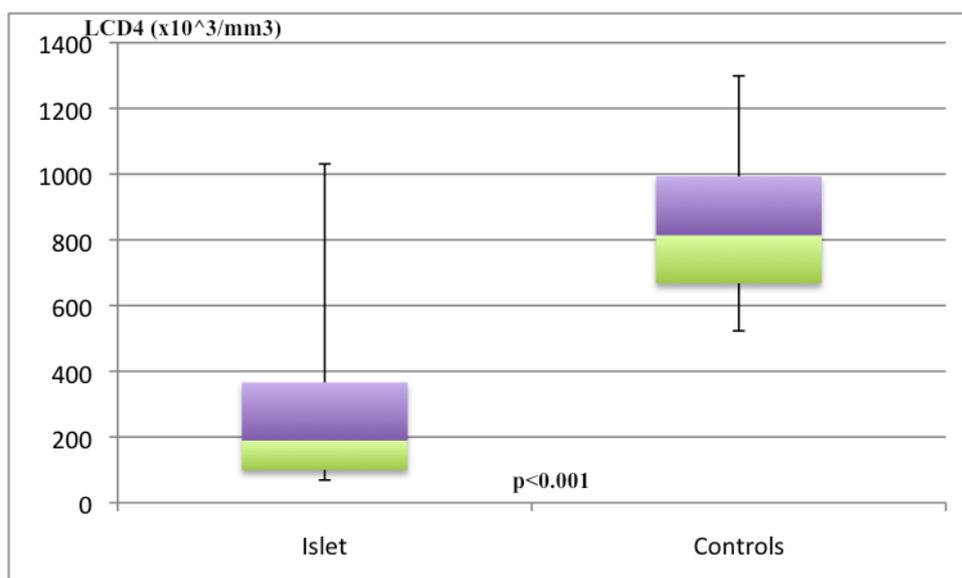


Figure 53. Comparaison du nombre de LCD4 après transplantation entre les greffés d'îlots et les témoins.

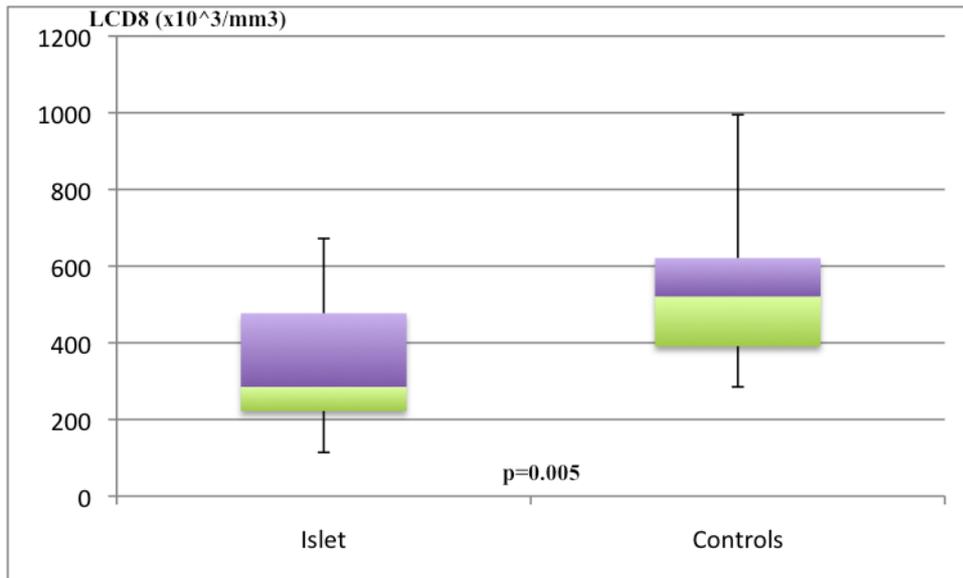


Figure 54. Comparaison du nombre de LCD8 après transplantation entre les greffés d'îlots et les témoins.

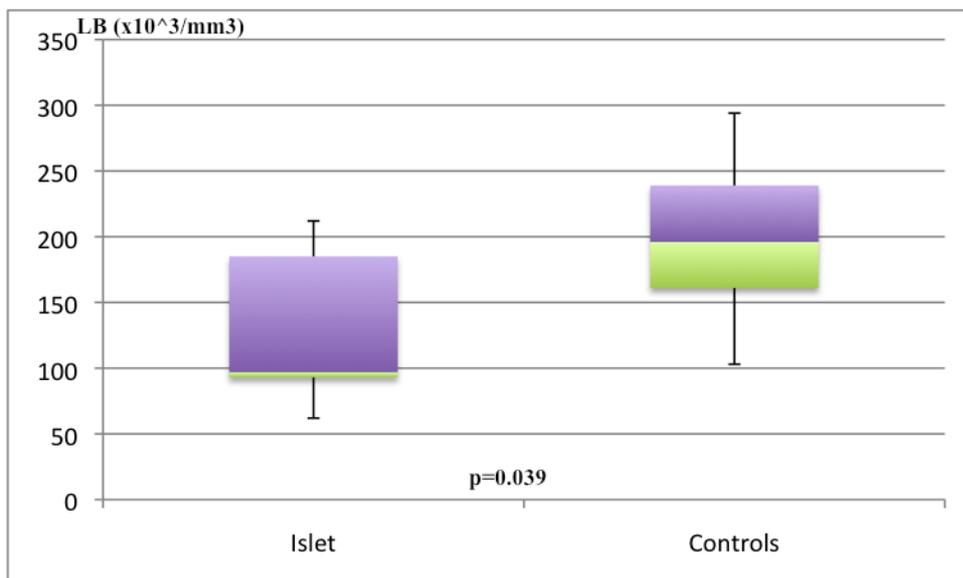


Figure 55. Comparaison du nombre de LB après transplantation entre les greffés d'îlots et les témoins.

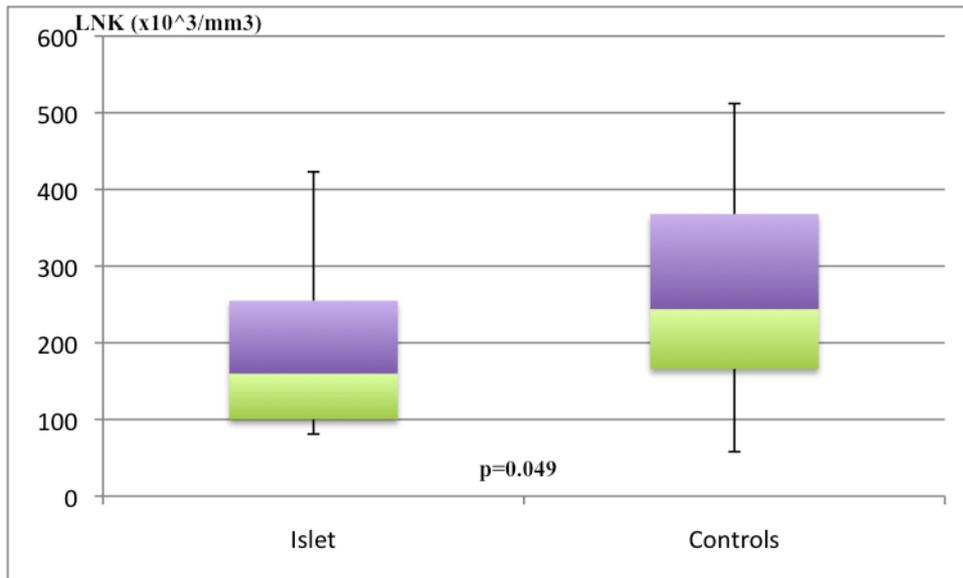


Figure 56. Comparaison du nombre de LNK après transplantation entre les greffés d'îlots et les témoins.

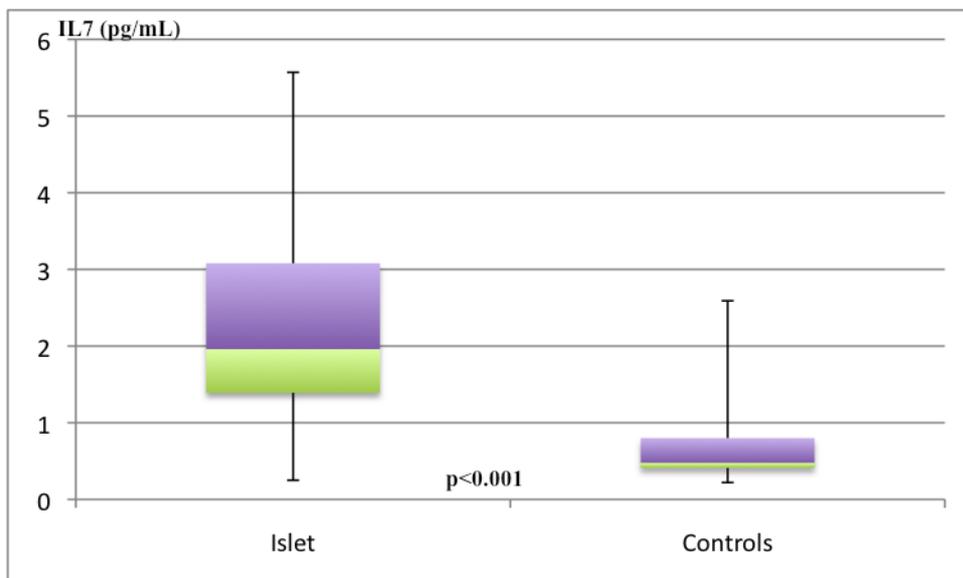


Figure 57. Comparaison de l'IL7 après transplantation entre les greffés d'îlots et les témoins.

4.3 Comparaison du groupe îlots entre M0 et M12

En comparaison à M0, après la greffe à M12 on observait :

- une augmentation significative du C-peptide et du rapport IAF/TAF
- et une diminution significative du poids, BMI, leptine, glycémie à jeun, HbA1c, indice HOMA-IR, lymphocytes totaux, LCD3, LCD4, LCD8, LB et LNK, du pourcentage de masse grasse, de la masse maigre, de la masse grasse, des rapports masse grasse/masse maigre, les rapports masse maigre/taille² et masse grasse/taille² (Figures 58 à 77, Table 20).

Parameter	Median (IQR)	p
Weight	-6.0 (-10.2 ; -4.5)	<0.001
BMI	-2.4 (-3.4 ; -1.4)	<0.001
Leptin	-2.5 (-7.8 ; 0.4)	0.004
Fasting blood glucose	-0.57 (-1.15 ; 0.06)	0.0268
HbA1c	-2.2 (-2.9 ; -1.6)	<0.001
C-peptide	1.6 (1.5 ; 1.9)	<0.001
HOMA-IR	-57.65 (-35.08 ; 31.72)	<0.001
Whole lymphocytes (x10 ³)	-850 (-1200 ; -500)	<0.001
LCD3 (x10 ³)	-730 (-1237 ; -517)	0.0313
LCD4 (x10 ³)	-490 (-592 ; -379)	<0.001
LCD8 (x10 ³)	-245 (-284 ; -92)	0.0003
LB (x10 ³)	-83 (-119 ; -46)	0.0313
LNK (x10 ³)	-53 (-86 ; -28)	0.0023
IAF/TAF	0.05 (0.02 ; 0.08)	0.0133
% of fat mass	-5.6 (-7.4 ; -2.7)	0.0001
Fat mass	-5.7 (-10.0 ; -2.4)	0.0001
Lean mass	-0.8 (-2.5 ; -0.1)	0.0134
Lean mass/height ²	-0.3 (-0.9 ; -0.1)	0.0117
Fat mass/height ²	-2.1 (-3.2 ; -0.9)	<0.0001
Fat mass/lean mass	-0.12 (-0.01 ; 0.12)	0.0008

Table 20. Evolution des paramètres entre avant et après transplantation chez les patients greffés d'îlots.

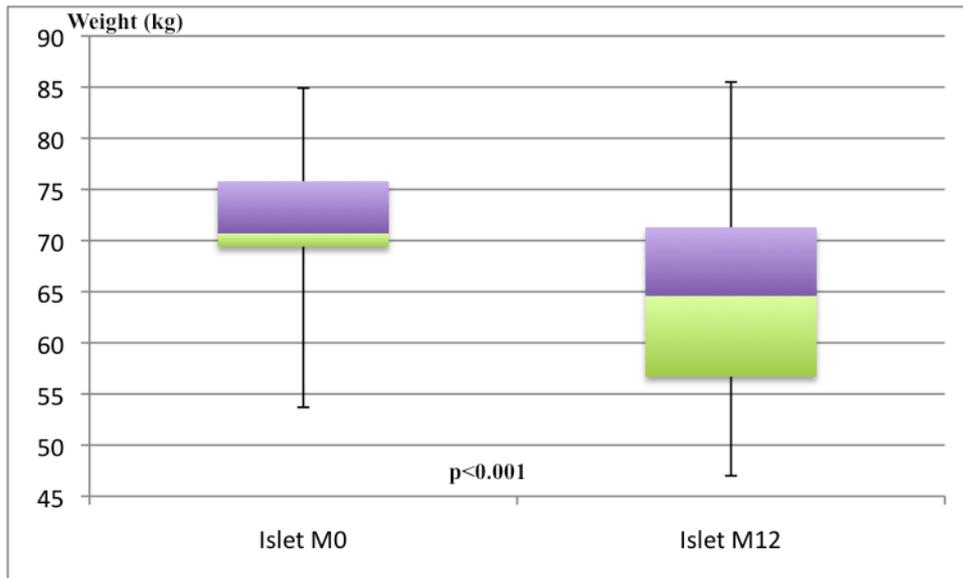


Figure 58. Comparaison du poids entre avant et après transplantation chez les greffés d'îlots.

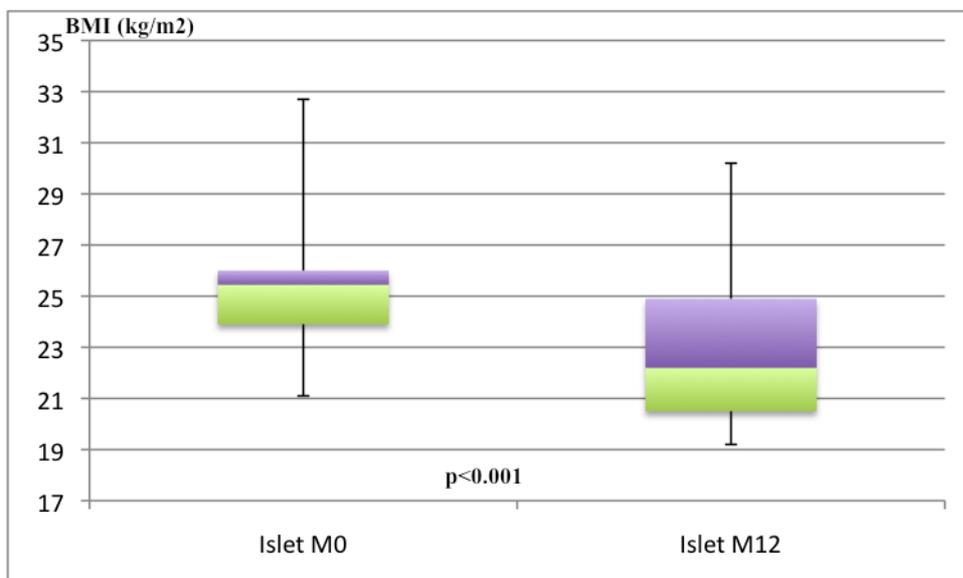


Figure 59. Comparaison du BMI entre avant et après transplantation chez les greffés d'îlots.

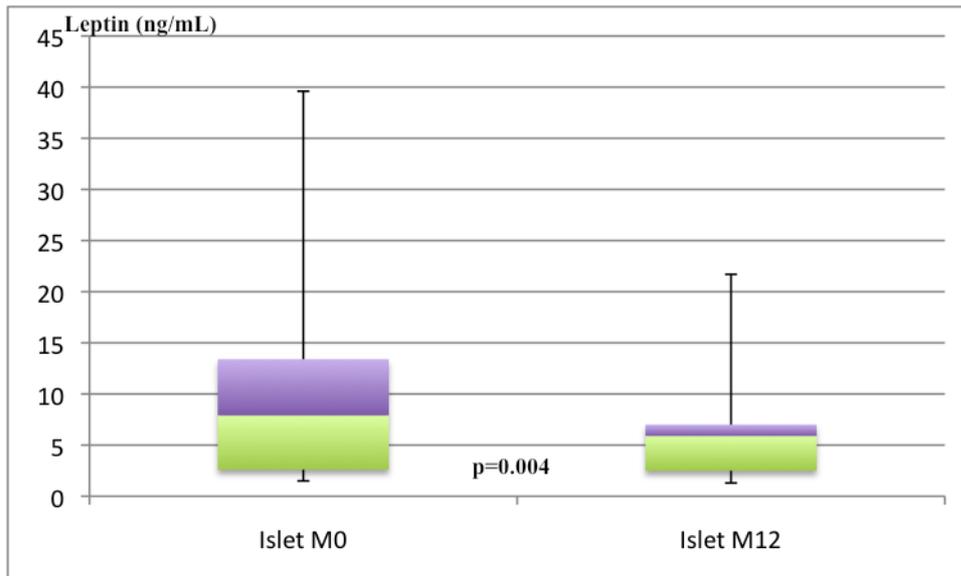


Figure 60. Comparaison de la leptine entre avant et après transplantation chez les greffés d'îlots.

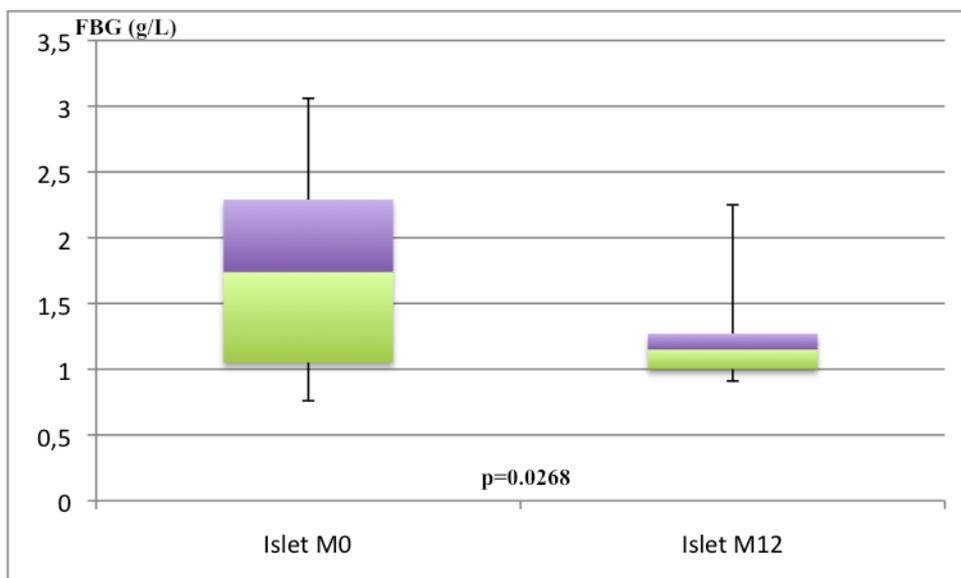


Figure 61. Comparaison de la glycémie à jeun (FBG) entre avant et après transplantation chez les greffés d'îlots.

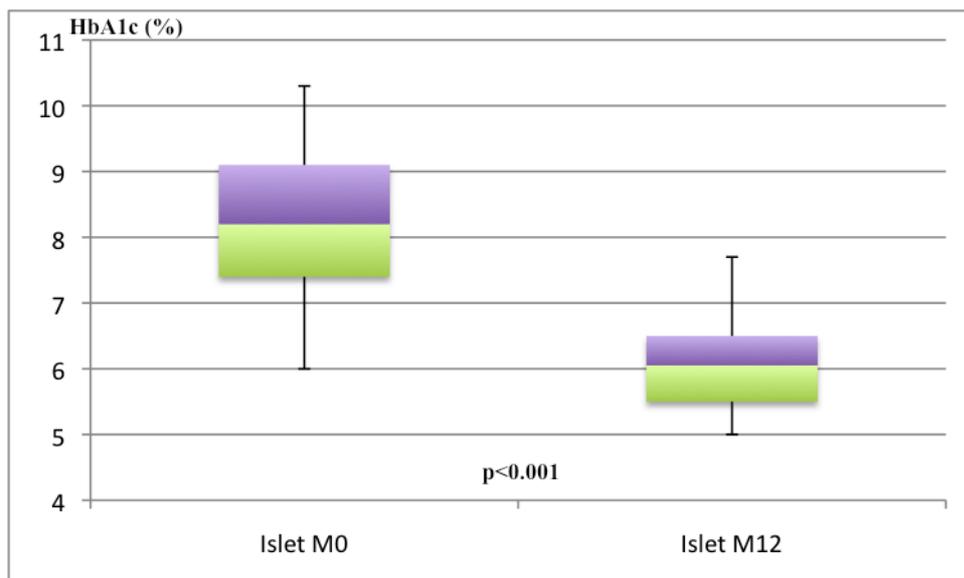


Figure 62. Comparaison de l'HbA1c entre avant et après transplantation chez les greffés d'îlots.

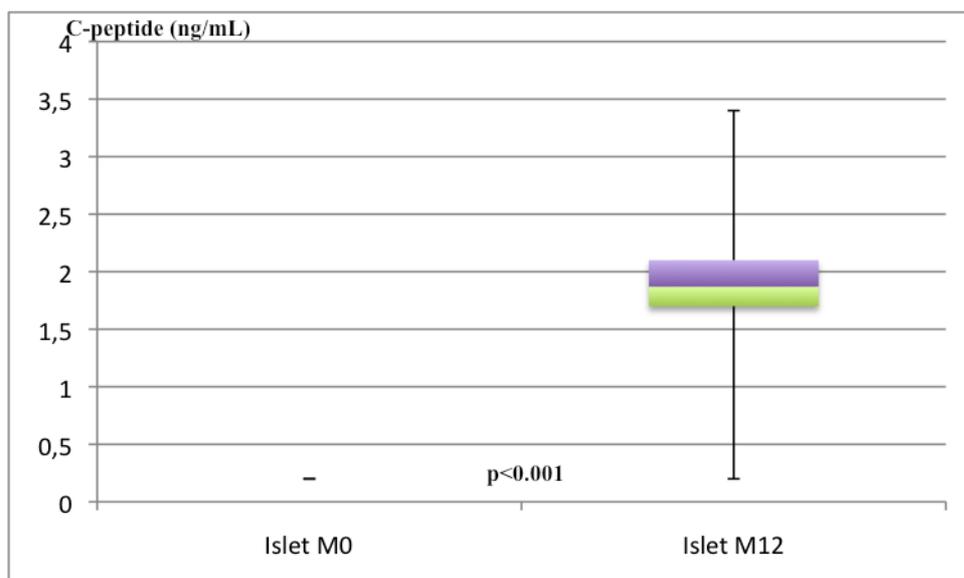


Figure 63. Comparaison du C-peptide entre avant et après transplantation chez les greffés d'îlots.

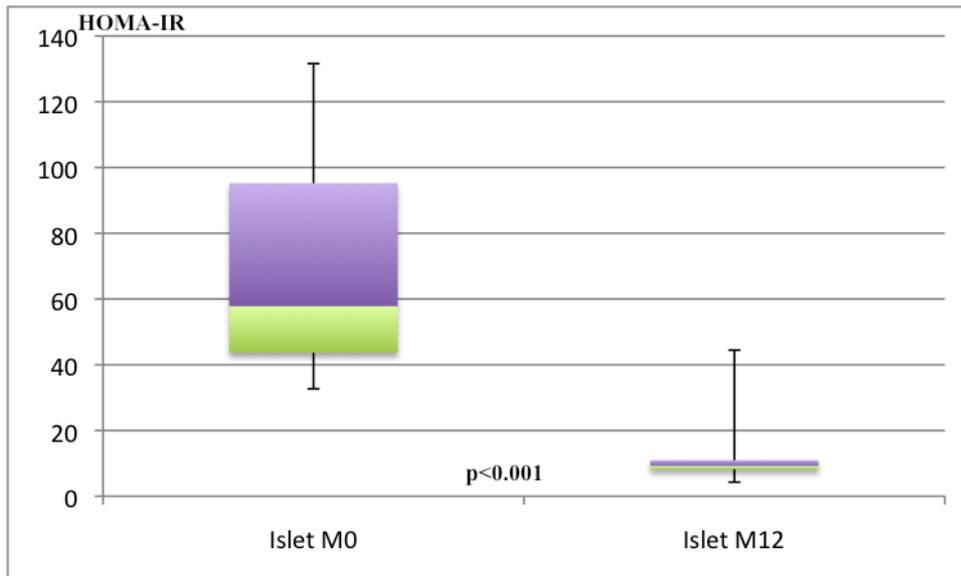


Figure 64. Comparaison de l'HOMA-IR entre avant et après transplantation chez les greffés d'îlots.

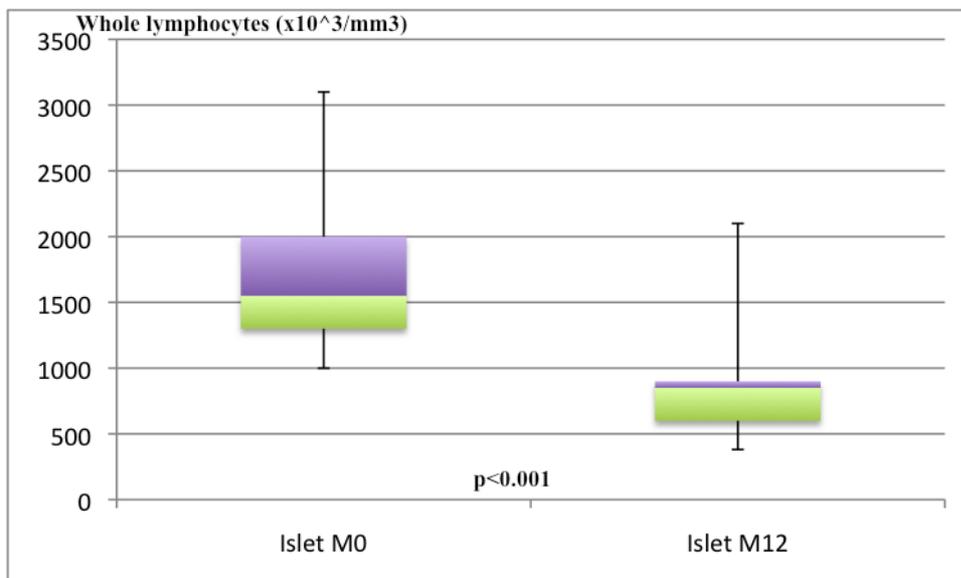


Figure 65. Comparaison du nombre de lymphocytes totaux entre avant et après transplantation chez les greffés d'îlots.

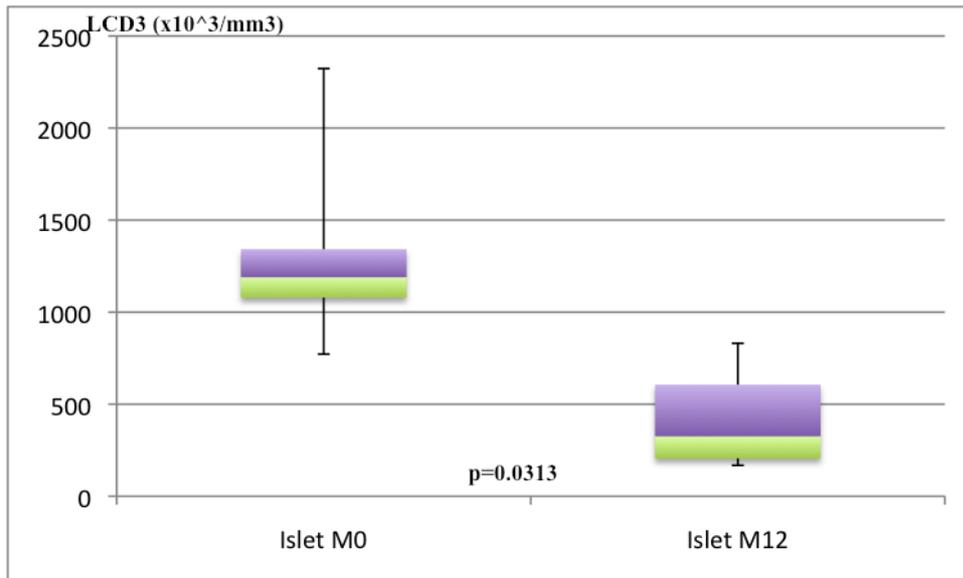


Figure 66. Comparaison du nombre de LCD3 entre avant et après transplantation chez les greffés d'îlots.

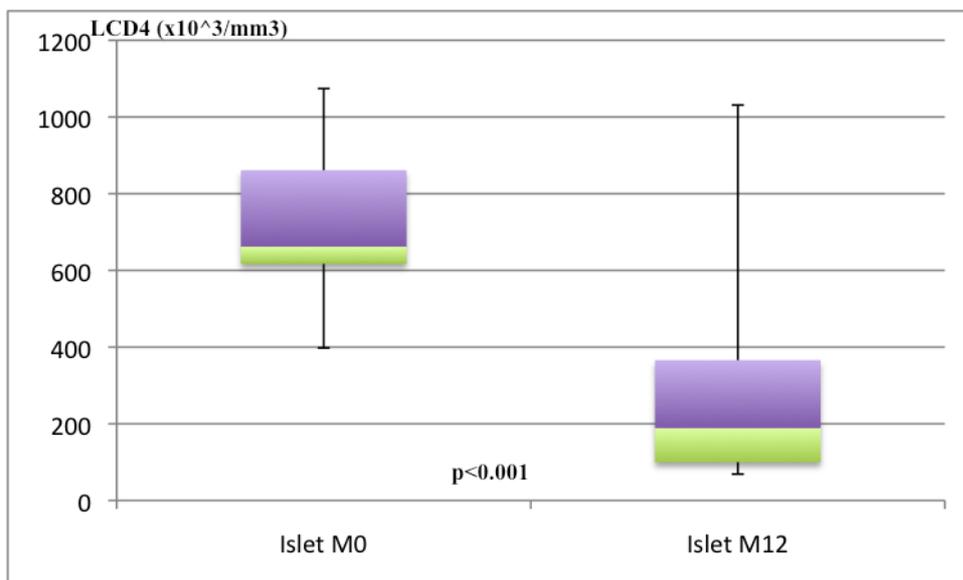


Figure 67. Comparaison du nombre de LCD4 entre avant et après transplantation chez les greffés d'îlots.

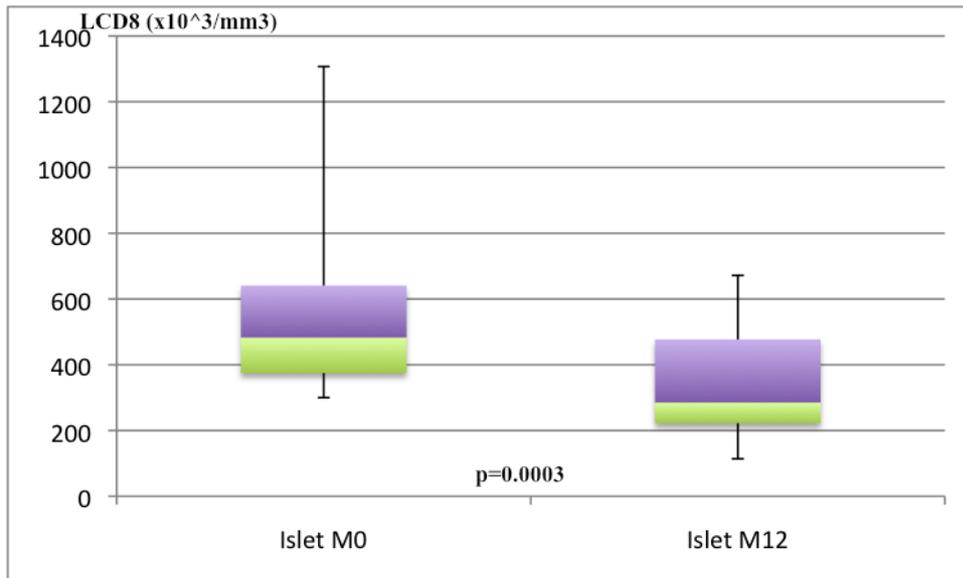


Figure 68. Comparaison du nombre de LCD8 entre avant et après transplantation chez les greffés d'îlots.

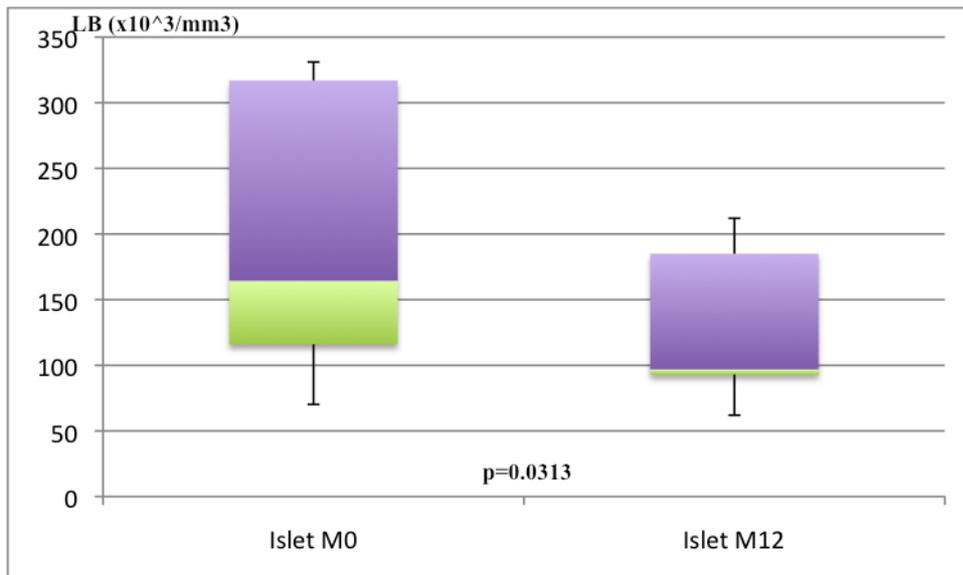


Figure 69. Comparaison du nombre de LB entre avant et après transplantation chez les greffés d'îlots.

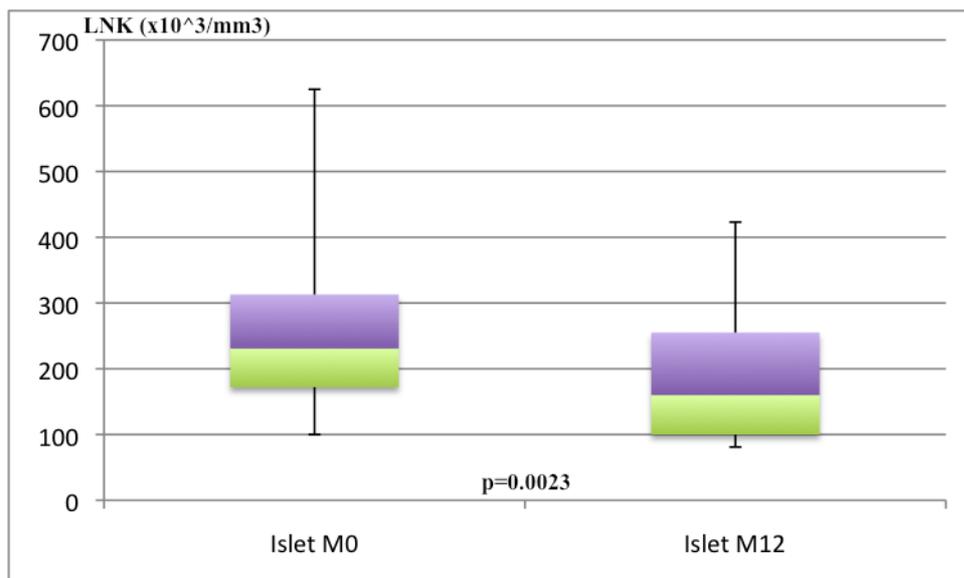


Figure 70. Comparaison du nombre de LNK entre avant et après transplantation chez les greffés d'îlots.

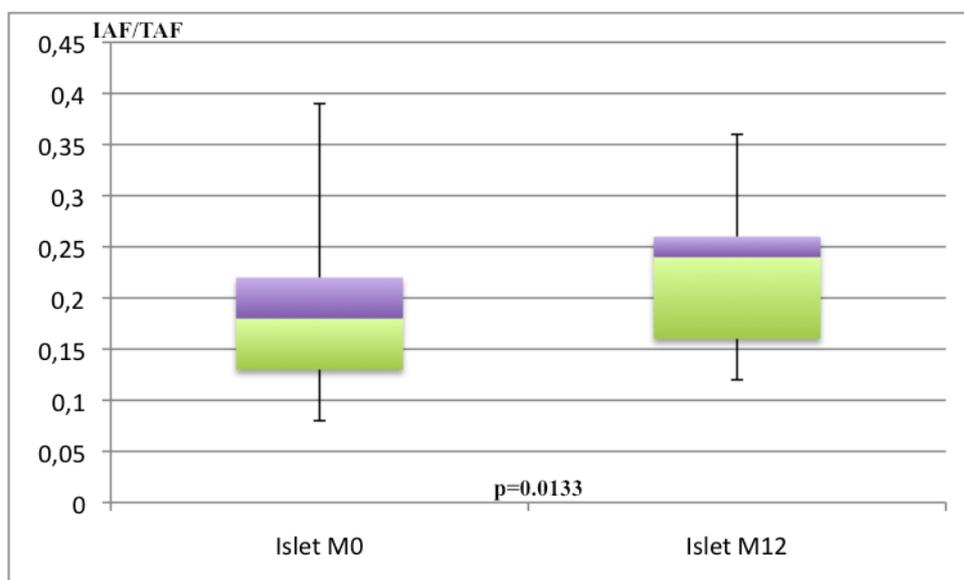


Figure 71. Comparaison du rapport IAF/TAF entre avant et après transplantation chez les greffés d'îlots.

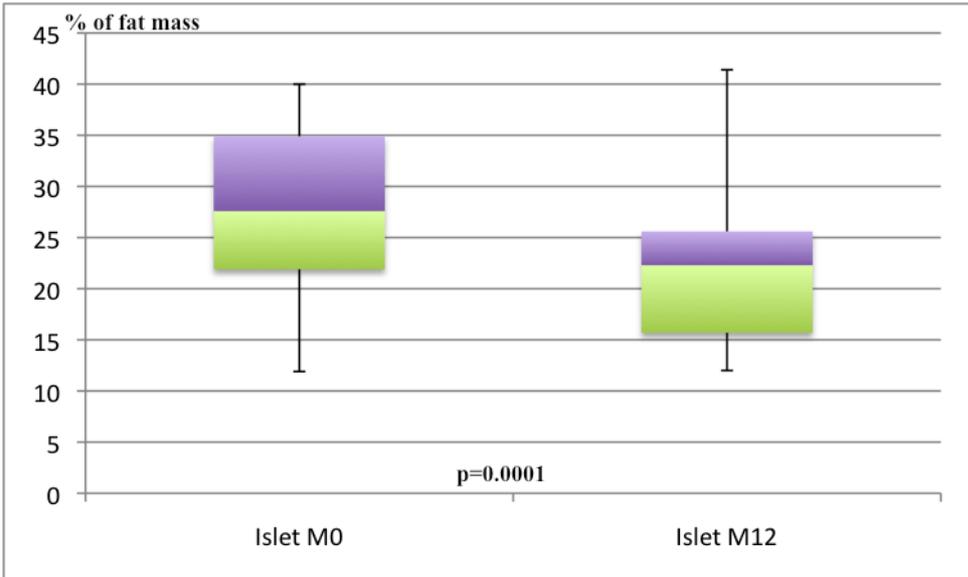


Figure 72. Comparaison du pourcentage de masse grasse entre avant et après transplantation chez les greffés d'îlots.

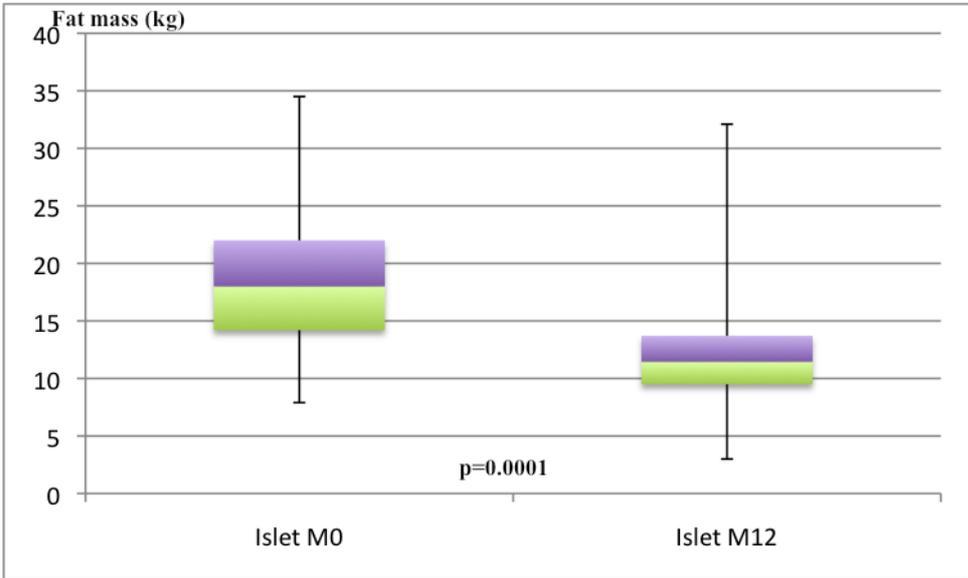


Figure 73. Comparaison de la masse grasse entre avant et après transplantation chez les greffés d'îlots.

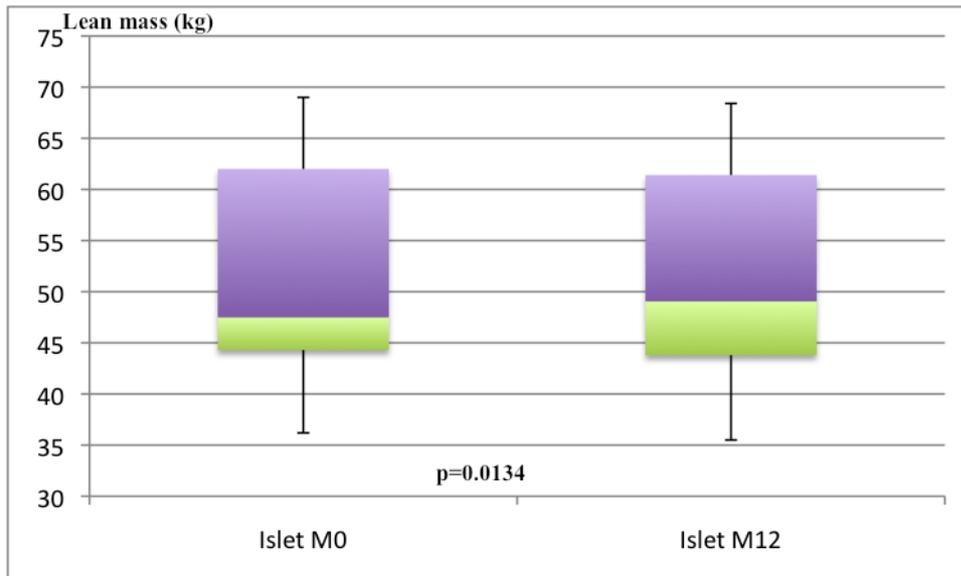


Figure 74. Comparaison de la masse maigre entre avant et après transplantation chez les greffés d'îlots.

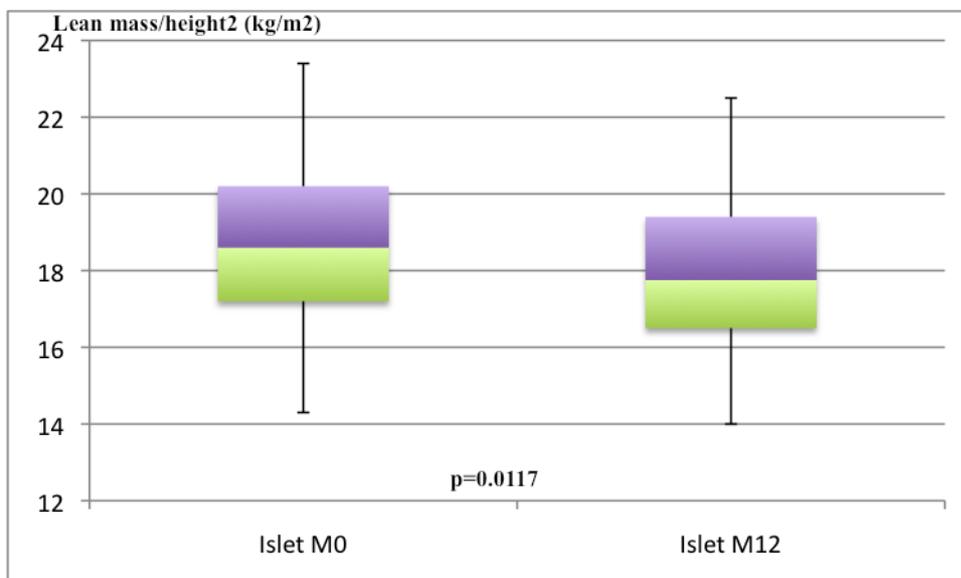


Figure 75. Comparaison du rapport masse maigre/taille² entre avant et après transplantation chez les greffés d'îlots.

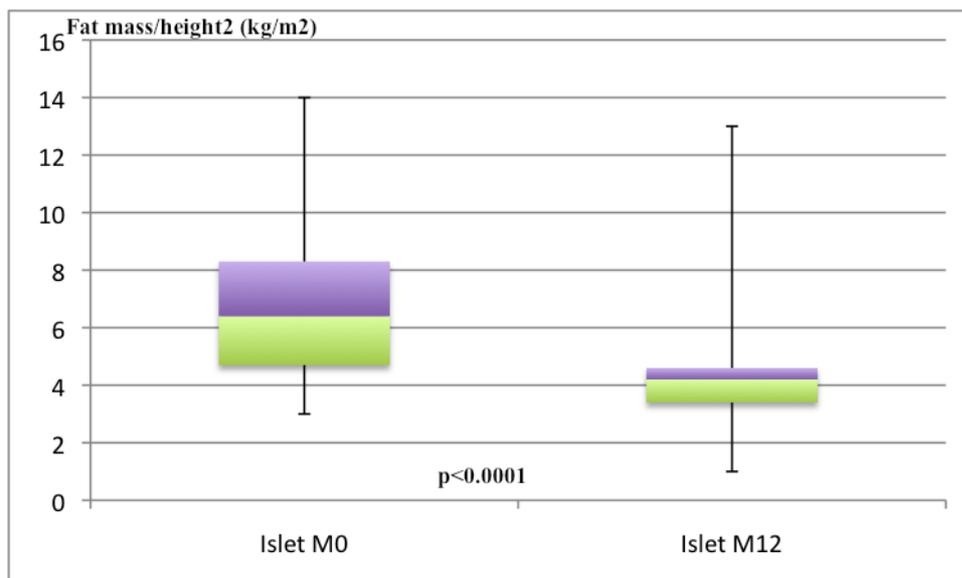


Figure 76. Comparaison du rapport masse grasse/taille² entre avant et après transplantation chez les greffés d'îlots.

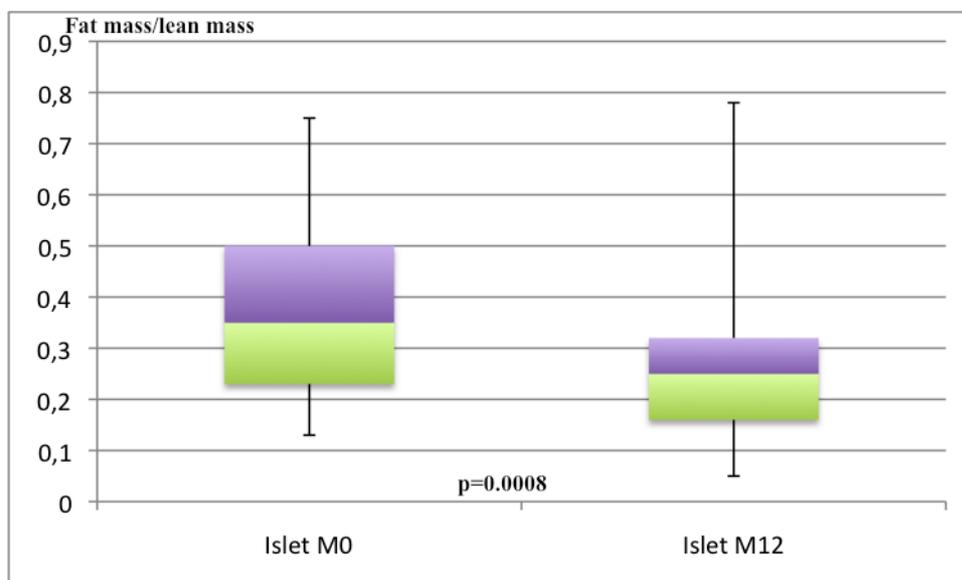


Figure 77. Comparaison du rapport masse grasse/masse maigre entre avant et après transplantation chez les greffés d'îlots.

4.4 Corrélations IL7 dans le groupe des greffés d'îlots

Avant greffe, les valeurs d'IL7 à M0 étaient corrélées négativement avec VS, lymphocytes et LCD4 à M0.

Après greffe l'IL7 à M12 était corrélée fortement et négativement à la valeur de LCD3 à M12 ; et à un moindre degré aux lymphocytes totaux, à la masse maigre et au rapport masse maigre/taille². L'IL7 était positivement et moyennement corrélée à la leptine et au rapport masse grasse/masse maigre.

Le delta d'IL7 était corrélé positivement :

- avec le delta du C-peptide, les valeurs de la leptine, des triglycérides, de la VS et des LCD4 à M0,
- les valeurs de la leptine, du C-peptide, du pourcentage de masse grasse et du rapport masse grasse/masse maigre à M12.

Le delta d'IL7 est corrélé négativement avec :

- le delta des lymphocytes totaux et des LCD4,
- la valeur de la masse maigre à M0,
- les valeurs du poids, de la masse maigre, du rapport masse maigre/taille², de l'HOMA-IR, des LCD3 et des LCD8 à M12.

4.5 Synthèse du groupe des greffés d'îlots

Après greffe, dans le groupe des îlots, on notait l'amélioration de nombre des paramètres métaboliques et anthropométriques, parallèlement à l'objectif recherché du rétablissement de l'équilibre glycémique. On observait également une diminution des paramètres

immunologiques liée à l'immunosuppression, mais sans élévation significative bien que présente de l'IL7.

Avant greffe, les îlots ne différaient des témoins que par les paramètres métaboliques et un BMI un peu plus élevé.

Après greffe, les paramètres métaboliques restaient légèrement différents en ce qui concerne la glycémie à jeun et l'HbA1c, mais on ne trouvait plus de différence significative concernant le C-peptide. La différence de BMI disparaissait, on ne notait plus qu'une différence - attendue - en terme de lymphocytes totaux et sous-types, une nette élévation de l'IL7 chez les greffés ainsi qu'une légère ascension de la VS.

5. Etude du groupe des greffés rénaux

5.1 Comparaison du groupe des greffés rénaux aux témoins avant greffe

La comparaison des groupes reins et témoins avant greffe montrait une différence significative pour le poids, le BMI, la leptine, l'HbA1c, le C-peptide, l'indice HOMA-IR, les triglycérides, la VS, l'IAF, la TAF, la masse maigre, le rapport masse maigre/taille² (Figures 78 à 89), et aucune différence concernant la glycémie à jeun, la CRP, les lymphocytes totaux, LCD3, LCD4, LCD8, LB, LNK, l'IL7, le rapport IAF/TAF, la masse grasse, le rapport masse grasse/taille², le pourcentage de masse grasse, le rapport masse grasse/masse maigre (Table 21).

Il n'y avait pas de différence d'âge ou de sexe entre les deux groupes.

M0	Kidney	Controls	P
Weight	78.0 (65.6 ; 84.5)	60.5 (55.0 ; 72.0)	0.043
BMI	25.0 (22.7 ; 28.2)	22.3 (20.0 ; 23.4)	0.028
Leptin	15.9 (5.5 ; 40.4)	5.5 (3.5 ; 11.6)	0.045
HbA1c	5.6 (5.3 ; 6.2)	5.0 (4.8 ; 5.3)	0.013
C-peptide	7.7 (4.6 ; 10.1)	1.5 (1.4 ; 2.1)	<0.001
Triglycerides	1.31 (0.99 ; 1.71)	0.86 (0.60 ; 0.99)	<0.001
HOMA-IR	3.04 (2.29 ; 5.18)	15.33 (10.13 ; 20.08)	<0.001
VS	7 (7 ; 11)	3 (2 ; 5)	<0.001
IAF	160 (58 ; 210)	37 (21 ; 65)	0.006
TAF	501 (294 ; 555)	234 (166 ; 360)	0.016
Lean mass	61.3 (51.5 ; 65.1)	45.2 (42.6 ; 56.4)	0.017
Lean mass/height ²	19.6 (17.5 ; 21.9)	16.8 (15.3 ; 18.0)	0.003

Table 21. Comparaison des paramètres avant transplantation entre les futurs greffés rénaux et les témoins.

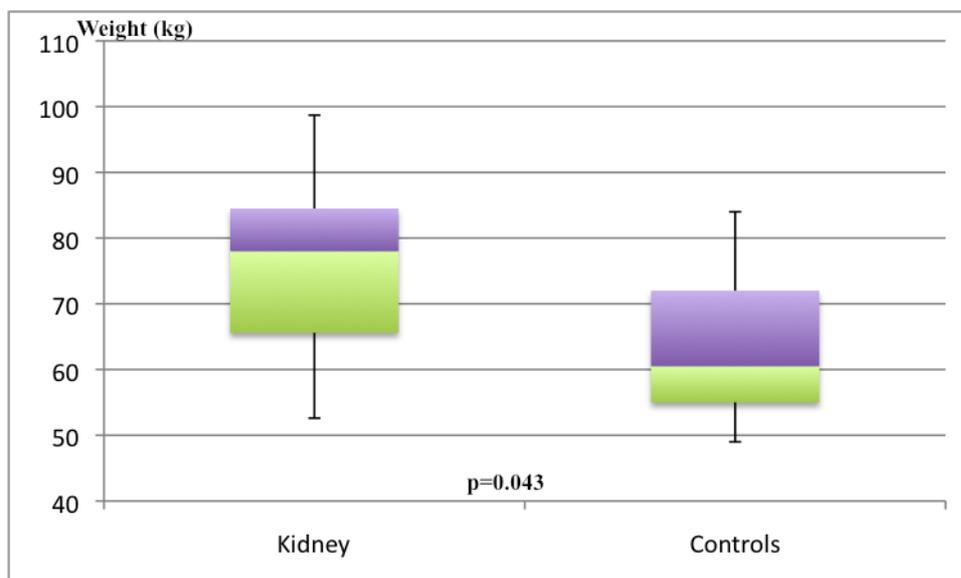


Figure 78. Comparaison du poids avant transplantation entre les futurs greffés rénaux et les témoins.

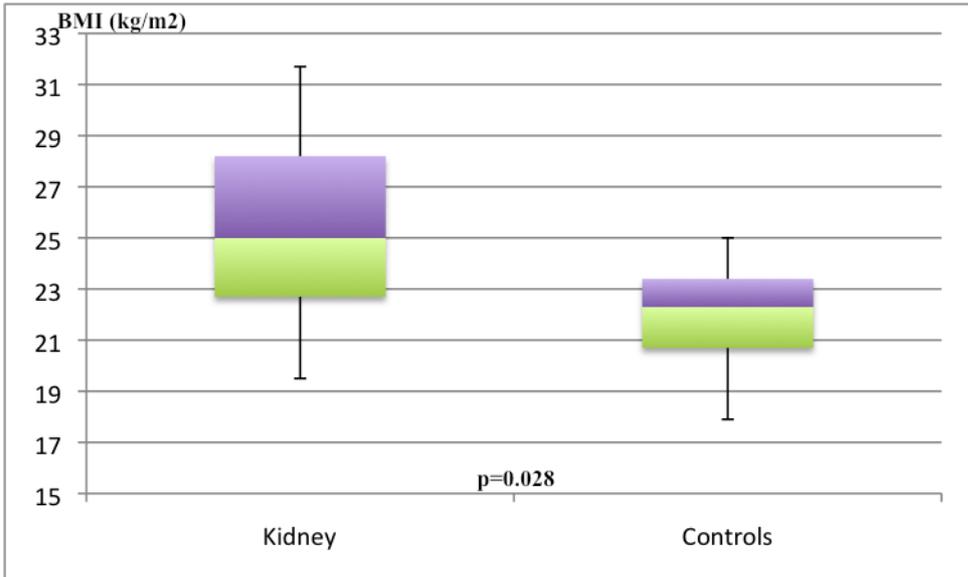


Figure 79. Comparaison du BMI avant transplantation entre les futurs greffés rénaux et les témoins.

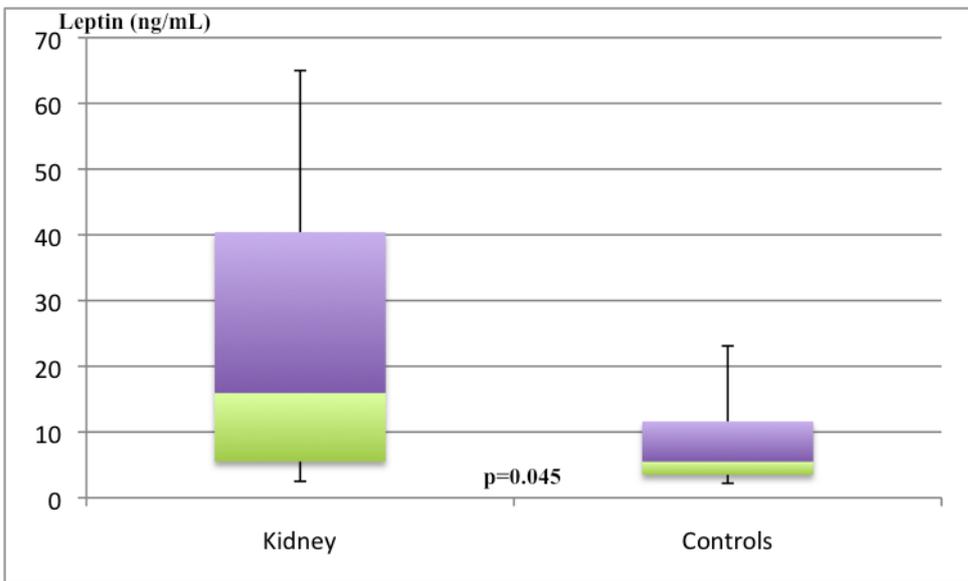


Figure 80. Comparaison de la leptine avant transplantation entre les futurs greffés rénaux et les témoins.

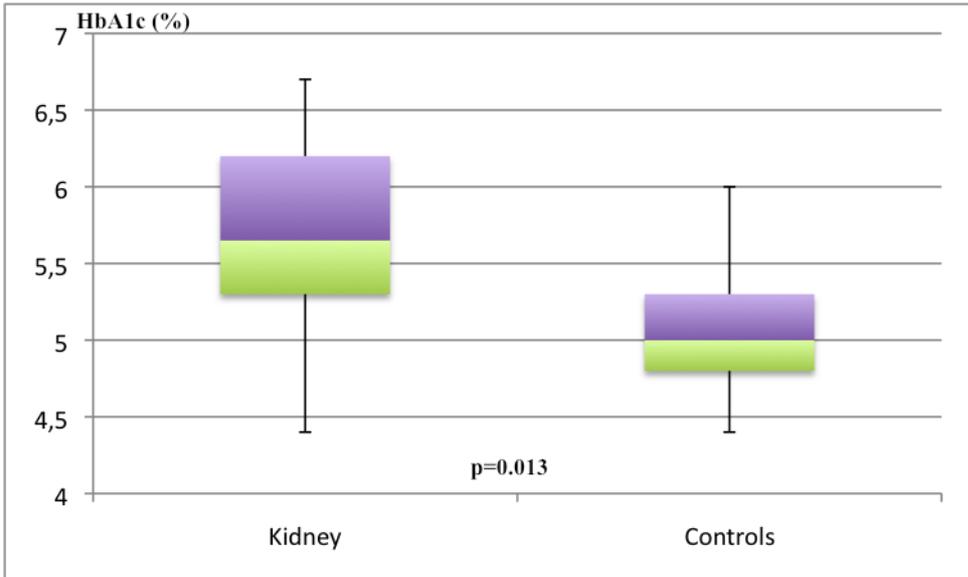


Figure 81. Comparaison de l'HbA1c avant transplantation entre les futurs greffés rénaux et les témoins.

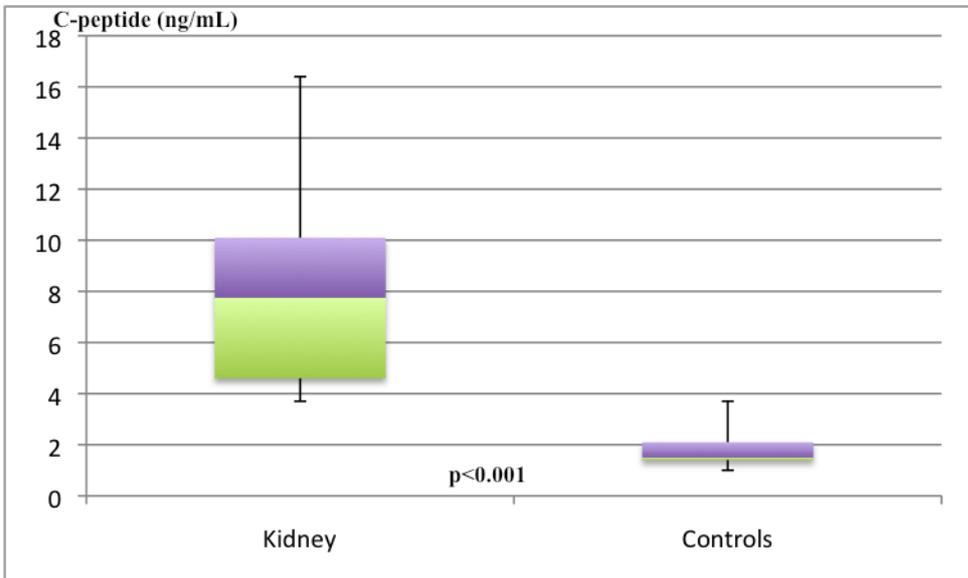


Figure 82. Comparaison du C-peptide avant transplantation entre les futurs greffés rénaux et les témoins.

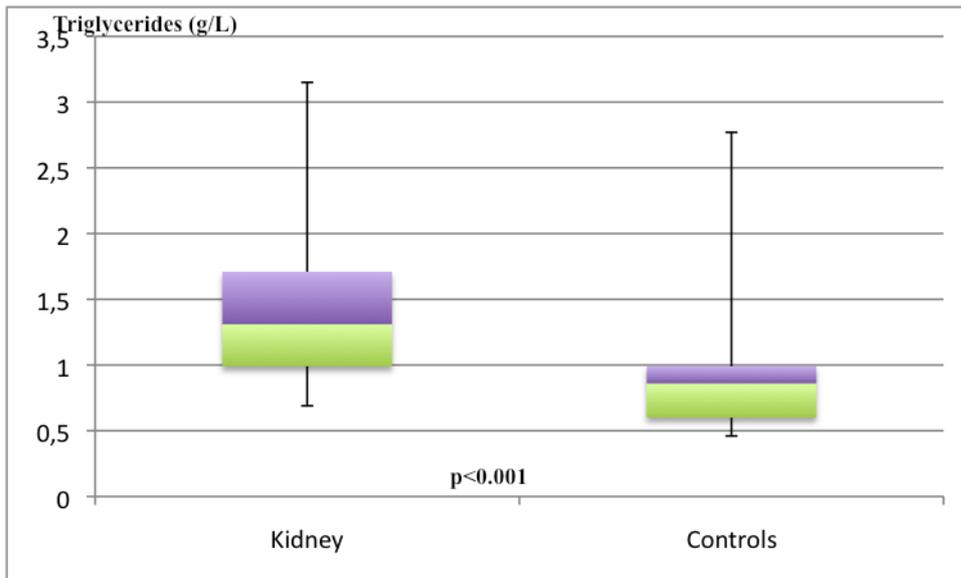


Figure 83. Comparaison des triglycérides avant transplantation entre les futurs greffés rénaux et les témoins.

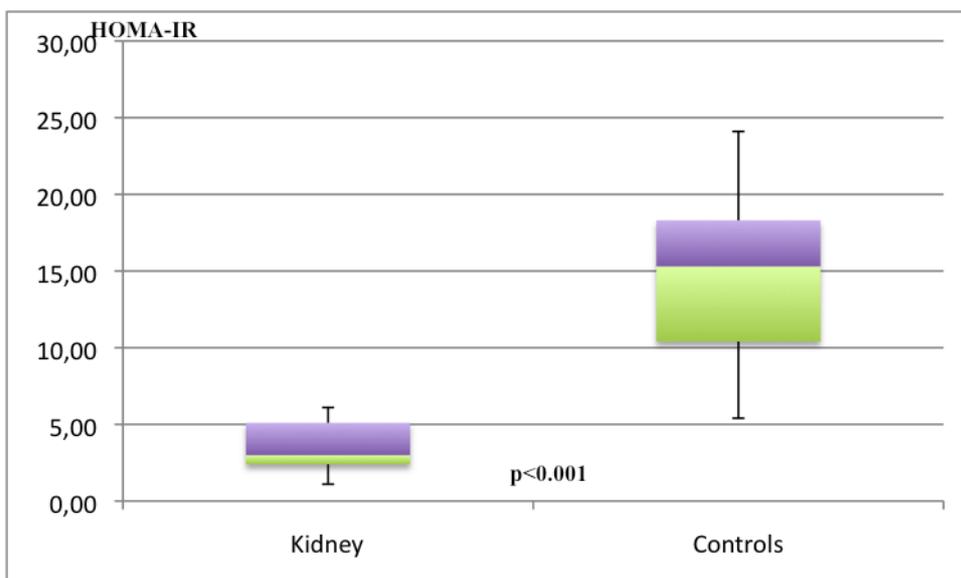


Figure 84. Comparaison de l'HOMA-IR avant transplantation entre les futurs greffés rénaux et les témoins.

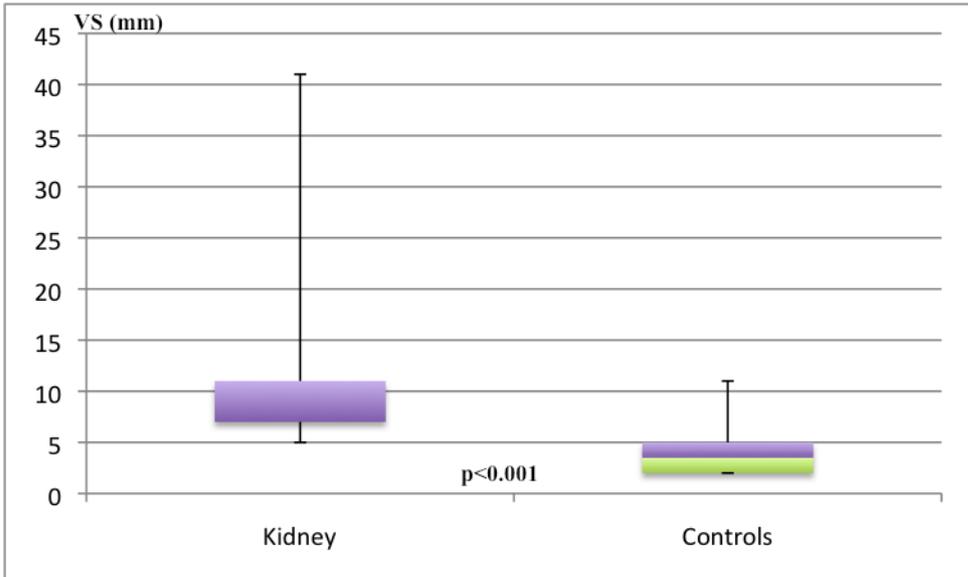


Figure 85. Comparaison de la VS avant transplantation entre les futurs greffés rénaux et les témoins.

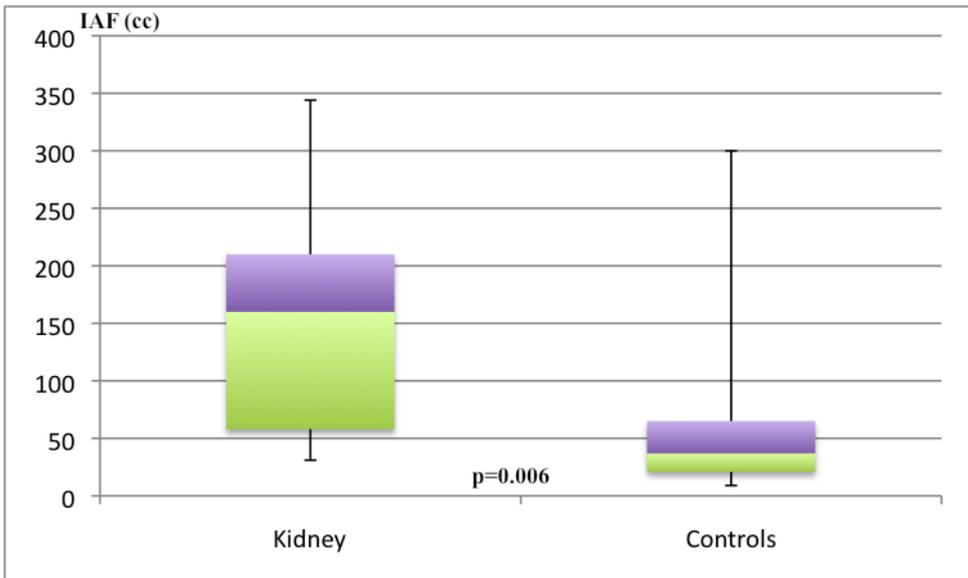


Figure 86. Comparaison de l'IAF avant transplantation entre les futurs greffés rénaux et les témoins.

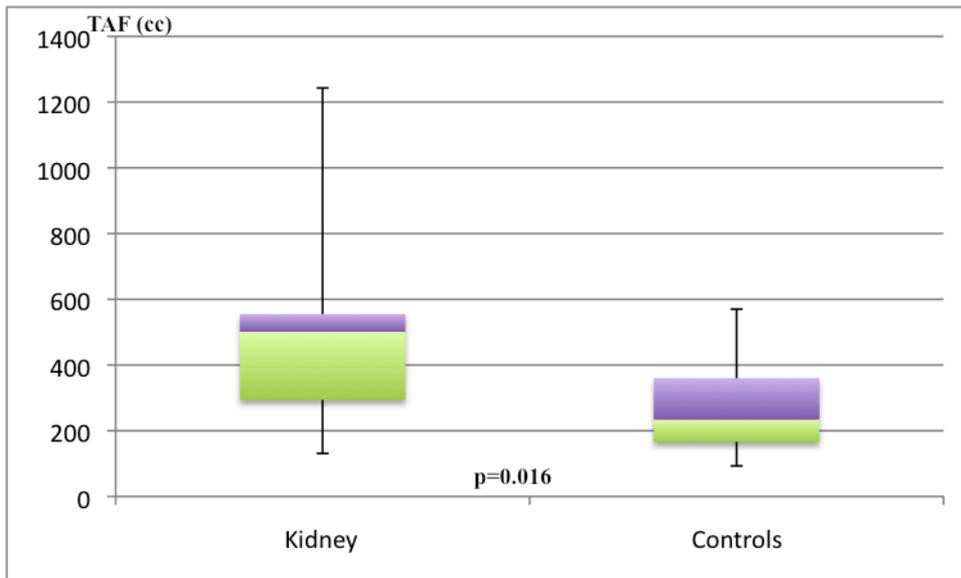


Figure 87. Comparaison de la TAF avant transplantation entre les futurs greffés rénaux et les témoins.

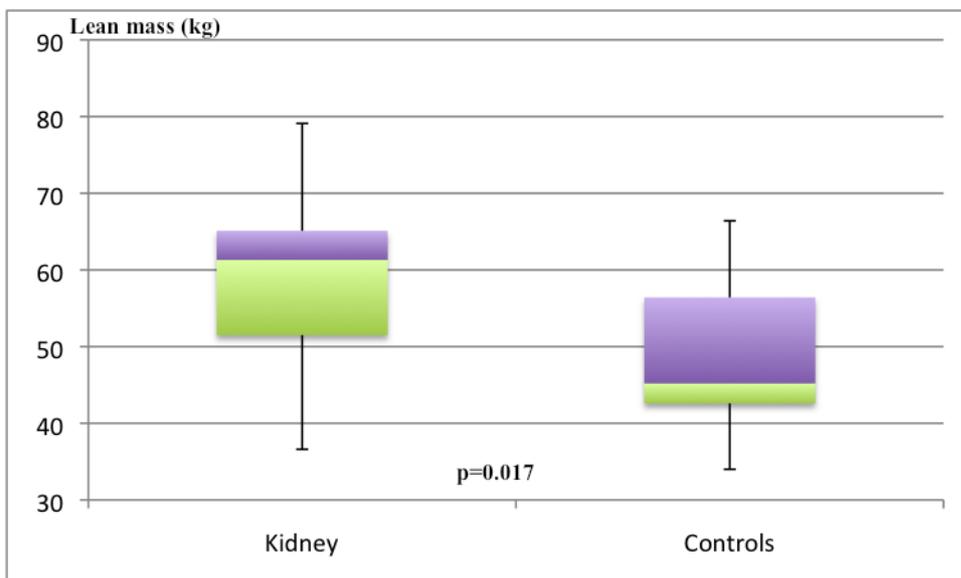


Figure 88. Comparaison de la masse maigre avant transplantation entre les futurs greffés rénaux et les témoins.

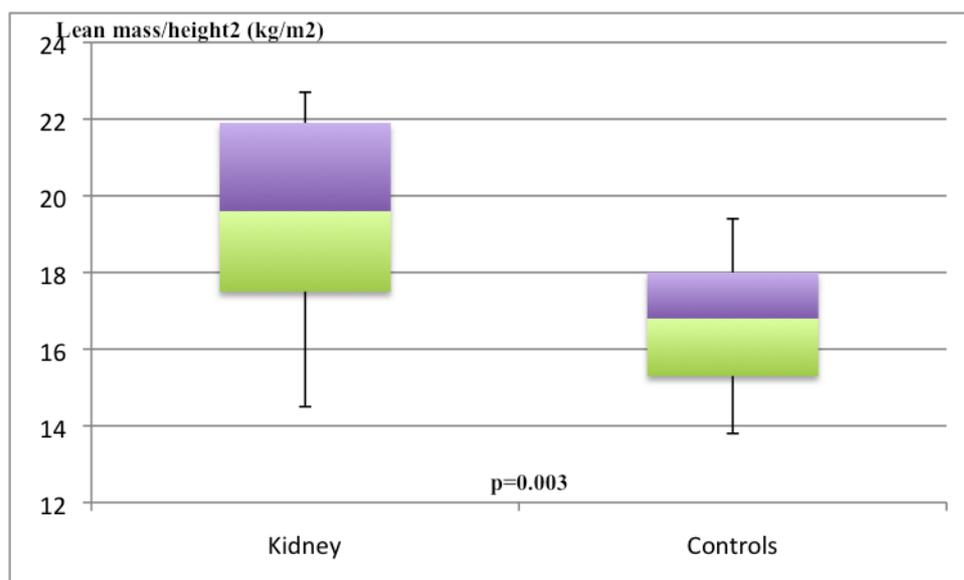


Figure 89. Comparaison du rapport masse maigre/taille² avant transplantation entre les futurs greffés rénaux et les témoins.

5.2 Comparaison du groupe des greffés rénaux aux témoins après greffe

Il existait une différence significative après greffe entre les greffés rénaux et les témoins concernant la glycémie à jeun, le C-peptide, les lymphocytes totaux, LCD4, LCD3, LB, l'IL7, l'IAF, la masse maigre, le rapport masse maigre/taille² (Figures 90 à 99), mais aucune différence concernant le poids, le BMI, la leptine, l'HbA1c, les triglycérides, l'indice HOMA-IR, la VS, la CRP, les LCD8, LNK, la TAF, le rapport IAF/TAF, la masse grasse, le rapport masse grasse/taille², le pourcentage de masse grasse, le rapport masse grasse/masse maigre (Table 22).

M12	Kidney	Controls	p
Fasting blood glucose	1.07 (0.94 ; 1.17)	0.86 (0.83 ; 0.94)	<0.001
C-peptide	3.2 (2.7 ; 5)	1.5 (1.4 ; 2.1)	<0.001
Whole lymphocytes (x10 ³)	1100 (700 ; 2000)	2000 (1700 ; 2300)	0.008
LCD3 (x10 ³)	528 (393 ; 809)	1362 (1142 ; 1642)	0.004
LCD4 (x10 ³)	219 (131 ; 414)	814 (668 ; 993)	<0.001
LB	66 (44 ; 104)	196 (161 ; 239)	0.012
IL7	1.95 (1.42 ; 3.50)	0.48 (0.41 ; 0.80)	<0.001
IAF	98 (69 ; 171)	37 (21 ; 65)	0.013
Lean mass	61.8 (51.8 ; 64.9)	45.2 (42.6 ; 56.4)	0.022
Lean mass/height ²	20.0 (17.9 ; 22.3)	16.8 (15.3 ; 18.0)	0.002

Table 22. Comparaison des paramètres après transplantation entre les greffés rénaux et les témoins.

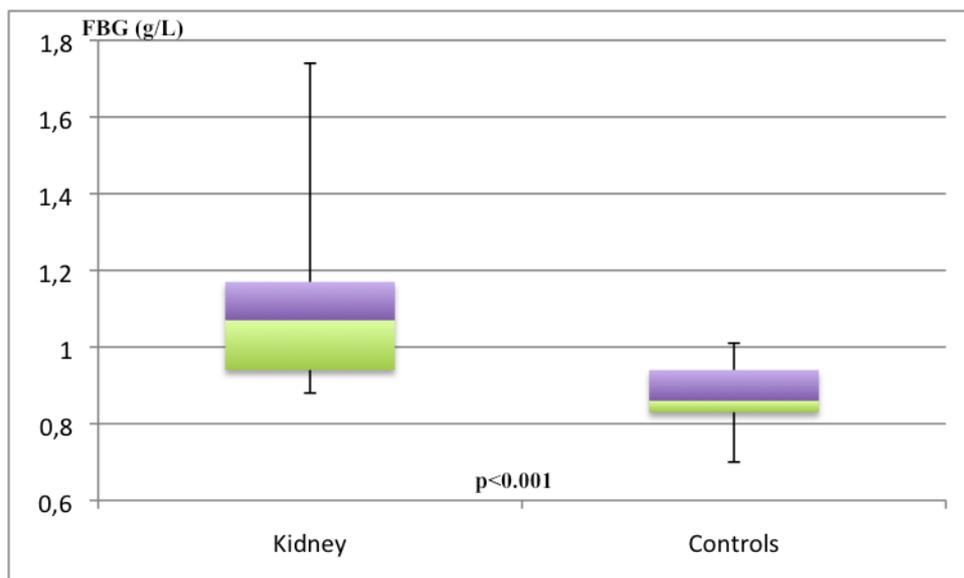


Figure 90. Comparaison de la glycémie à jeun (FBG) après transplantation entre les greffés rénaux et les témoins.

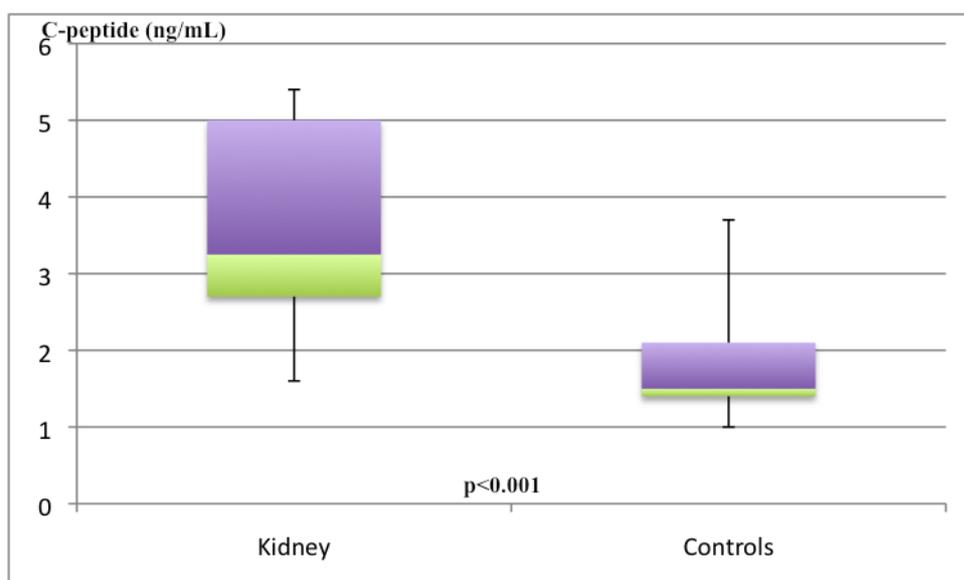


Figure 91. Comparaison du C-peptide après transplantation entre les greffés rénaux et les témoins.

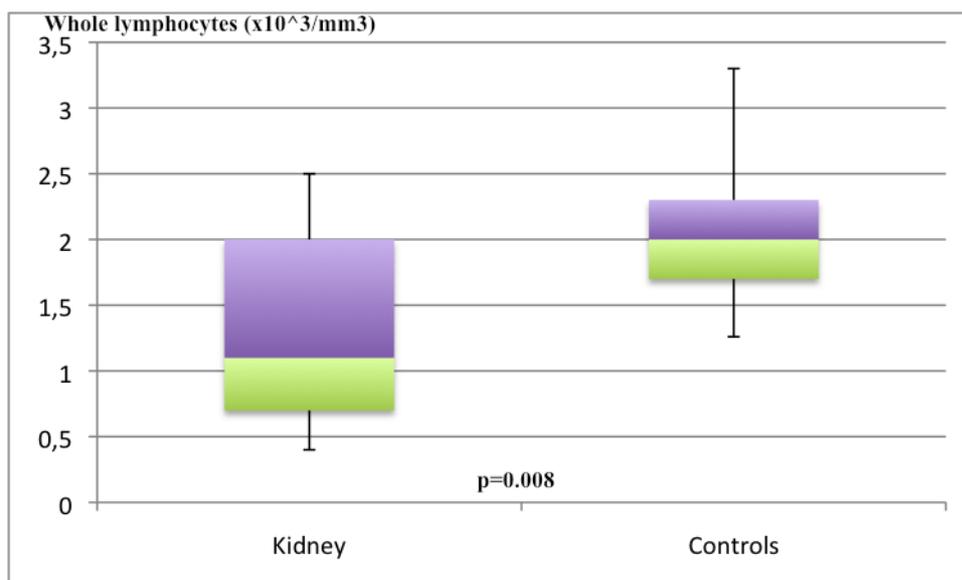


Figure 92. Comparaison du nombre de lymphocytes totaux après transplantation entre les greffés rénaux et les témoins.

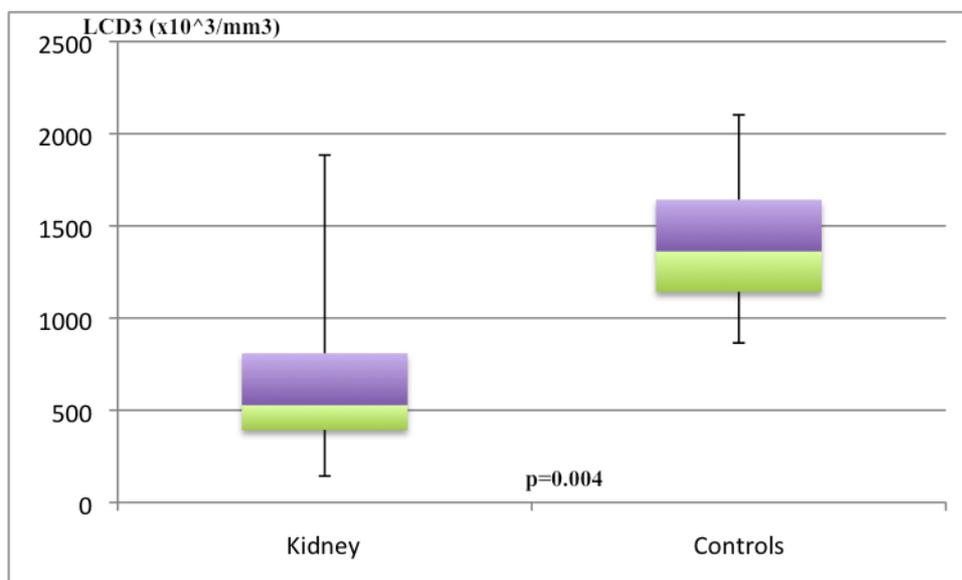


Figure 93. Comparaison du nombre de LCD3 après transplantation entre les greffés rénaux et les témoins.

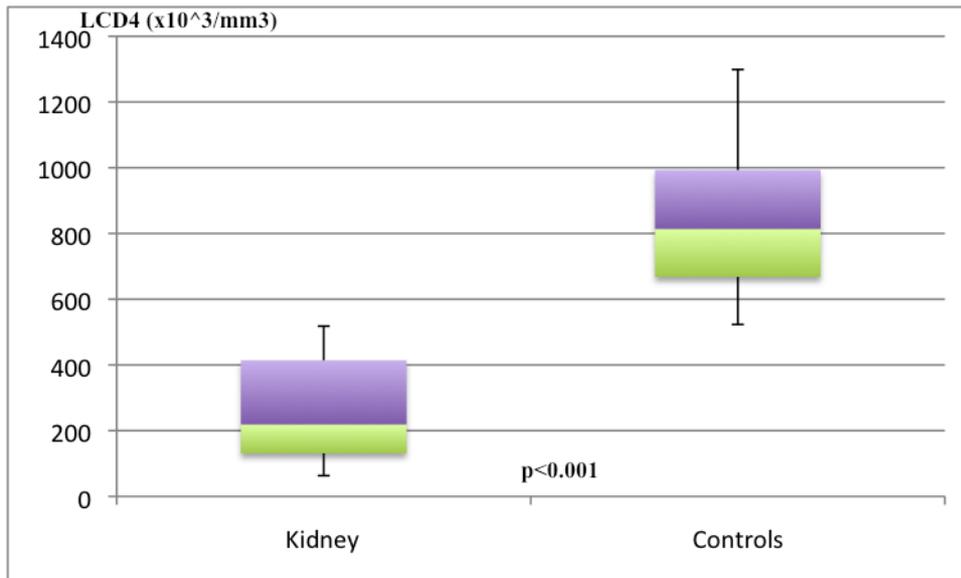


Figure 94. Comparaison du nombre de LCD4 après transplantation entre les greffés rénaux et les témoins.

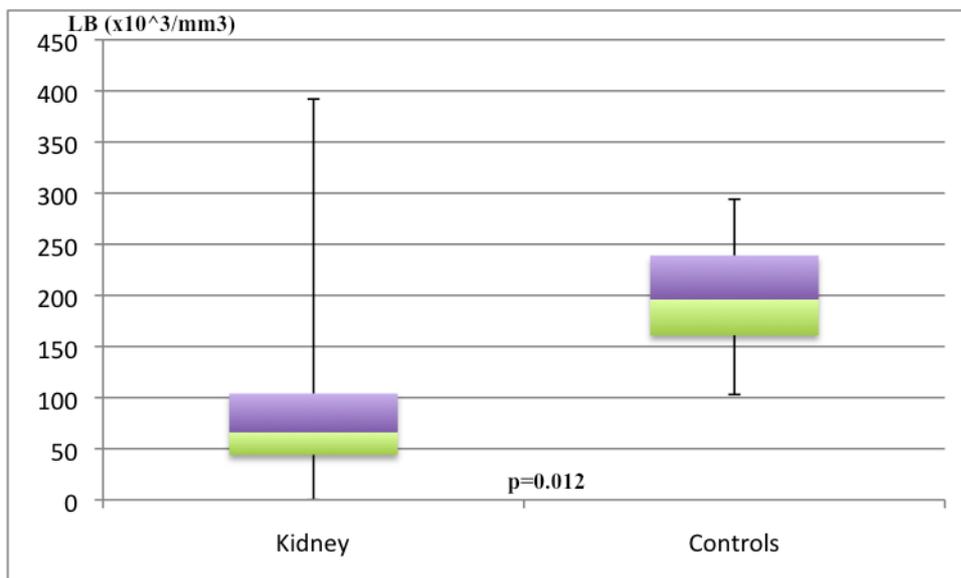


Figure 95. Comparaison du nombre de LB après transplantation entre les greffés rénaux et les témoins.

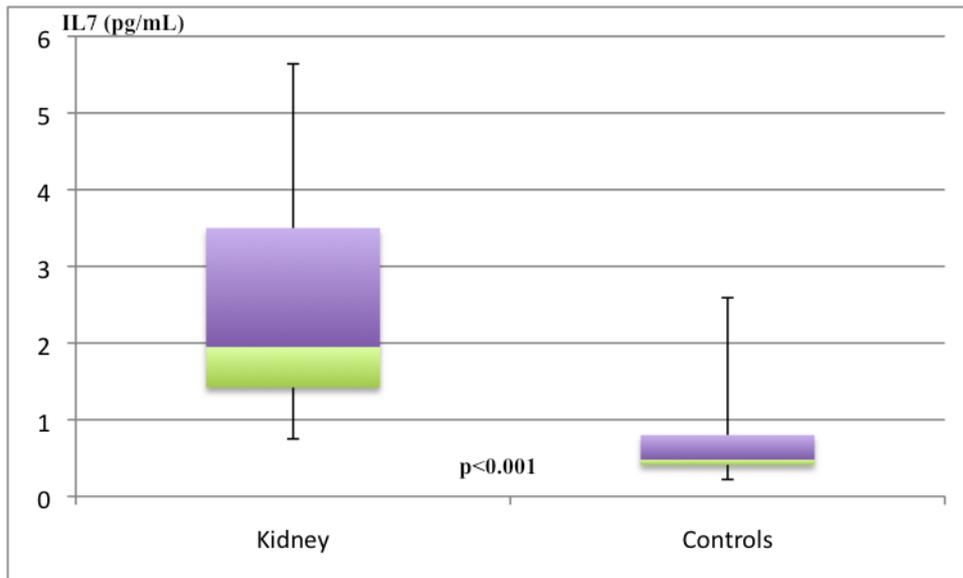


Figure 96. Comparaison de l'IL7 après transplantation entre les greffés rénaux et les témoins.

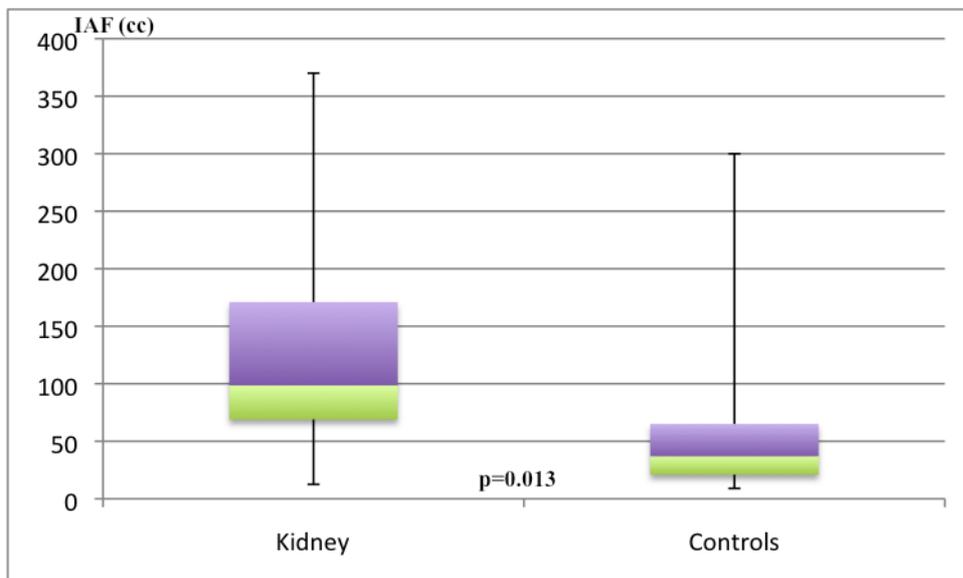


Figure 97. Comparaison de l'IAF après transplantation entre les greffés rénaux et les témoins.

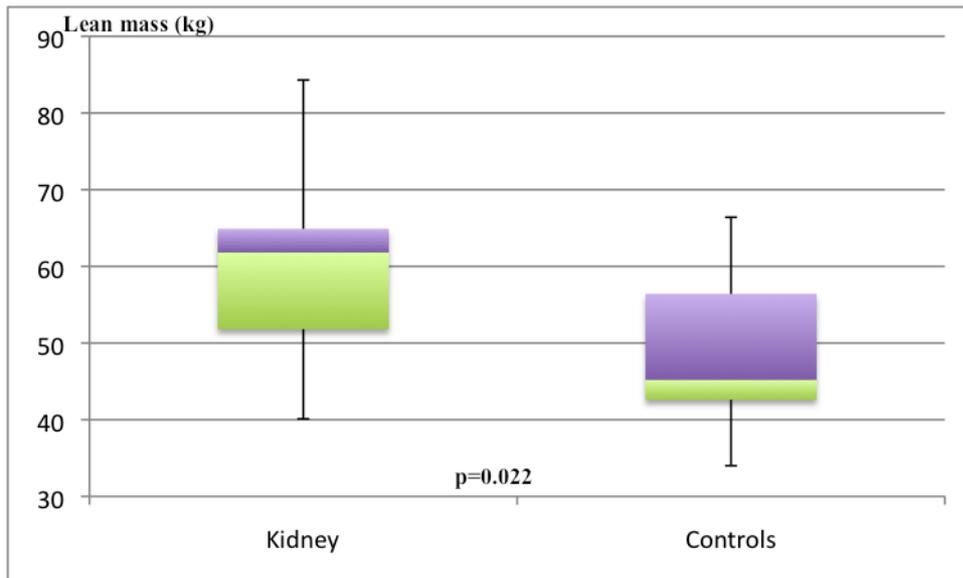


Figure 98. Comparaison de la masse maigre après transplantation entre les greffés rénaux et les témoins.

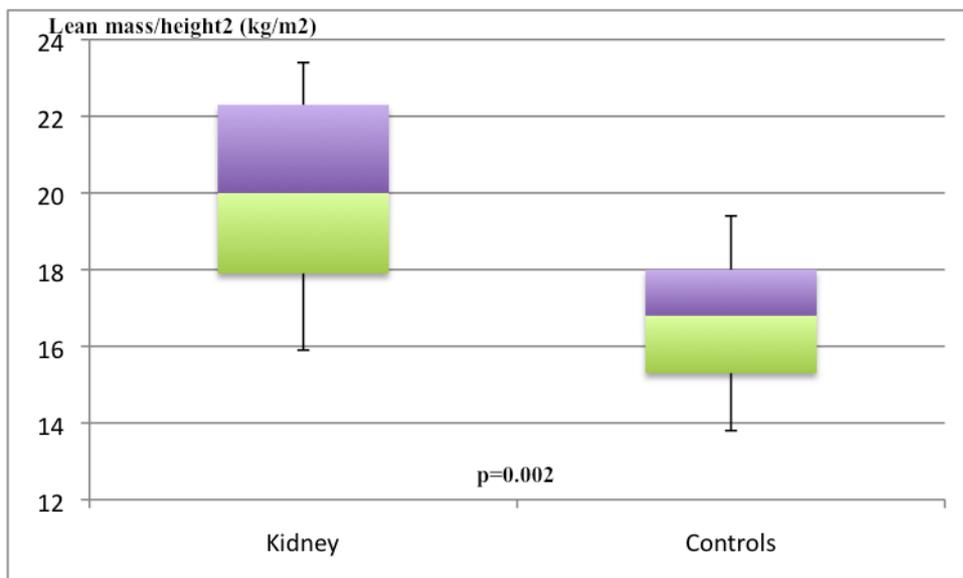


Figure 99. Comparaison du rapport masse maigre/taille² après transplantation entre les greffés rénaux et les témoins.

5.3 Comparaison du groupe des greffés rénaux entre M0 et M12

En comparaison aux valeurs pré-greffe (M0), un an après la greffe, on observait une augmentation significative de la glycémie à jeun, de l'indice HOMA-IR et de l'IL7 (Figures 100 à 108). En revanche, la leptine, le C-peptide, les lymphocytes totaux, LCD4, LNK et la TAF diminuaient (Table 23).

	Median (IQR)	p
Leptin	-10.4 (-23.0 ; -1.9)	0.004
Fasting blood glucose	0.15 (0.10 ; 0.20)	0.0001
C-peptide	-3.52 (-5.00 ; -2.55)	0.0001
HOMA-IR	2.05 (1.33 ; 3.30)	0.0006
Whole lymphocytes (x10 ³)	-800 (-1100 ; -100)	0.0134
LCD4 (x10 ³)	-541 (-633 ; -369)	0.0001
LNK (x10 ³)	-111 (-263 ; -56)	0.0052
TAF	-158 (-284 ; -46)	0.0295
IL7	1.35 (0.55 ; 2.84)	0.0068

Table 23. Evolution des paramètres entre avant et après transplantation chez les patients greffés rénaux

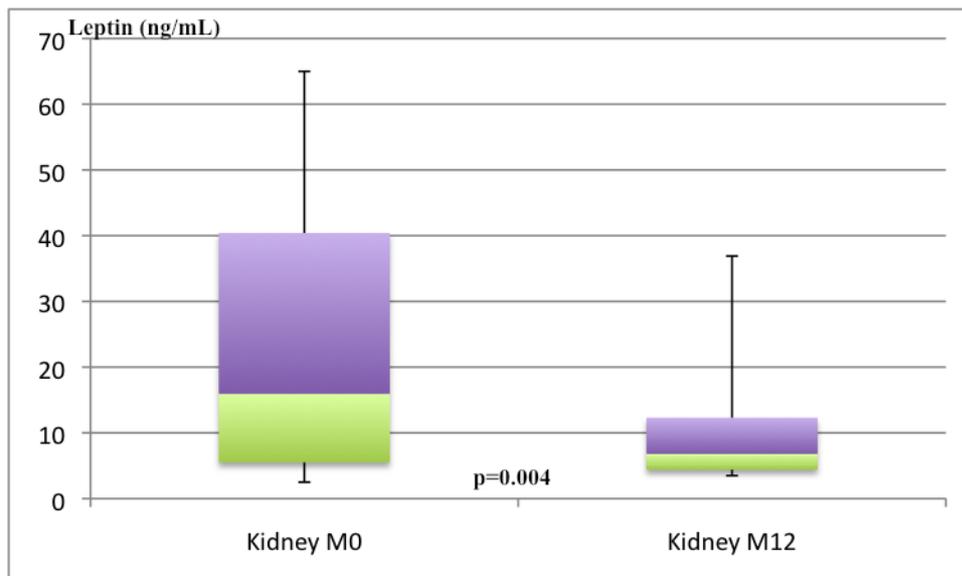


Figure 100. Comparaison de la leptine entre avant et après transplantation chez les greffés rénaux.

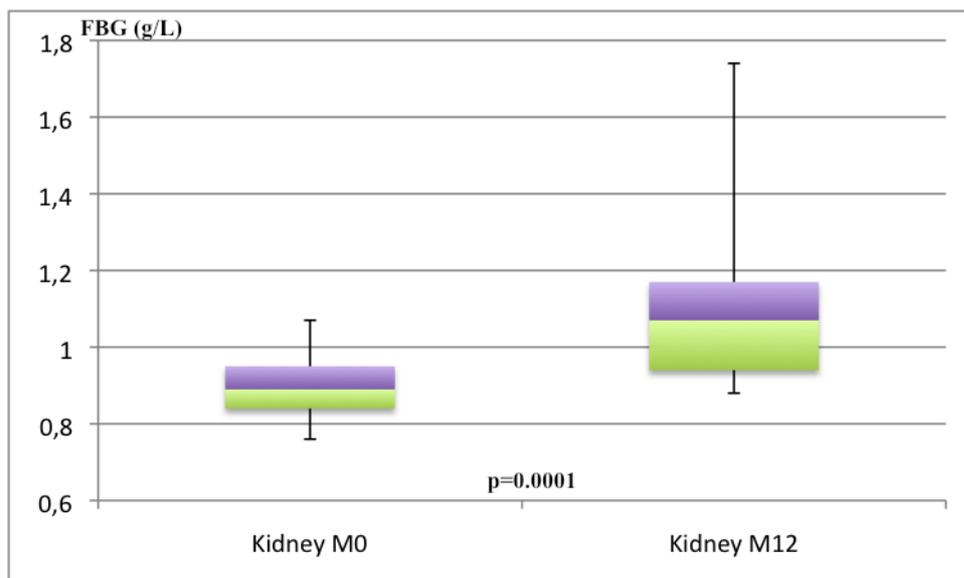


Figure 101. Comparaison de la glycémie à jeun (FBG) entre avant et après transplantation chez les greffés rénaux.

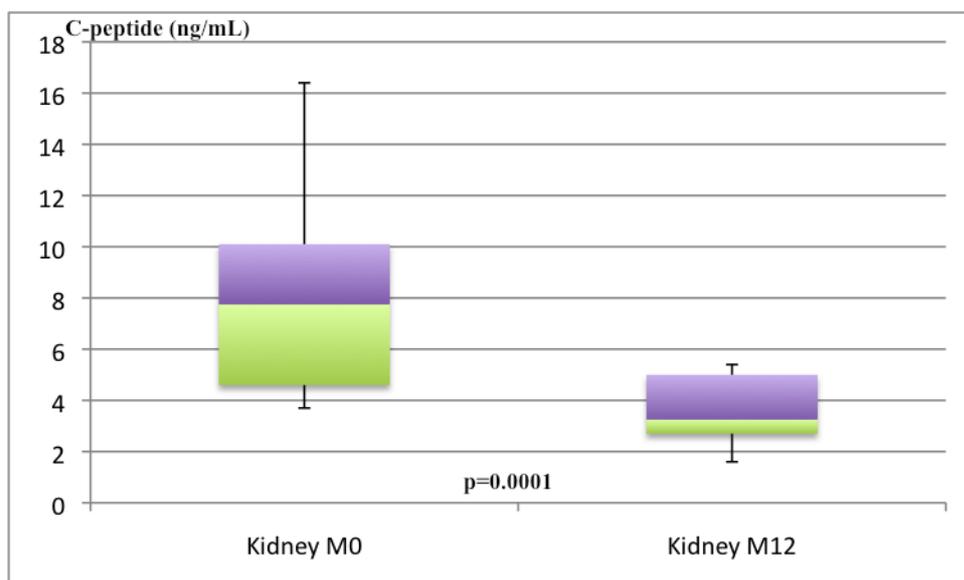


Figure 102. Comparaison du C-peptide entre avant et après transplantation chez les greffés rénaux.

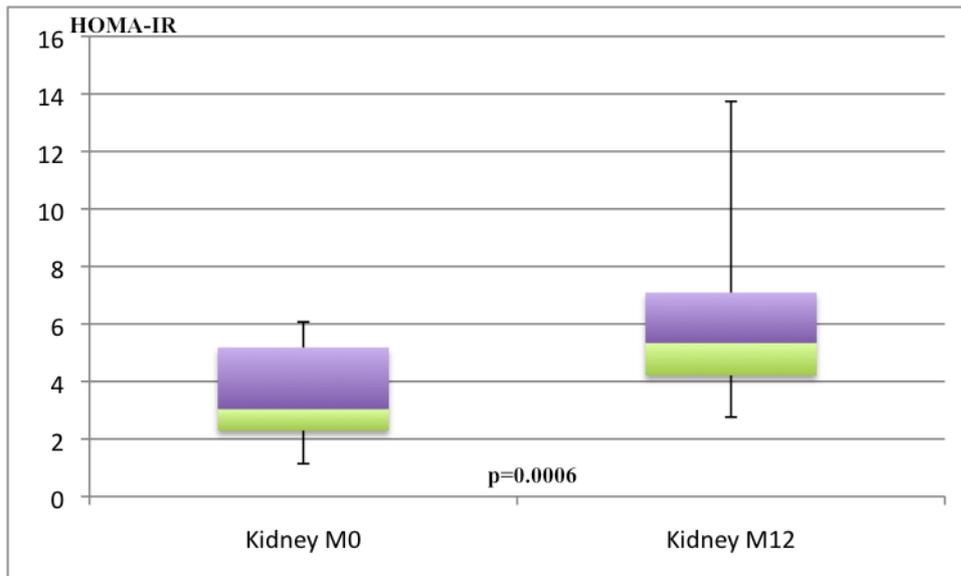


Figure 103. Comparaison de l'HOMA-IR entre avant et après transplantation chez les greffés rénaux.

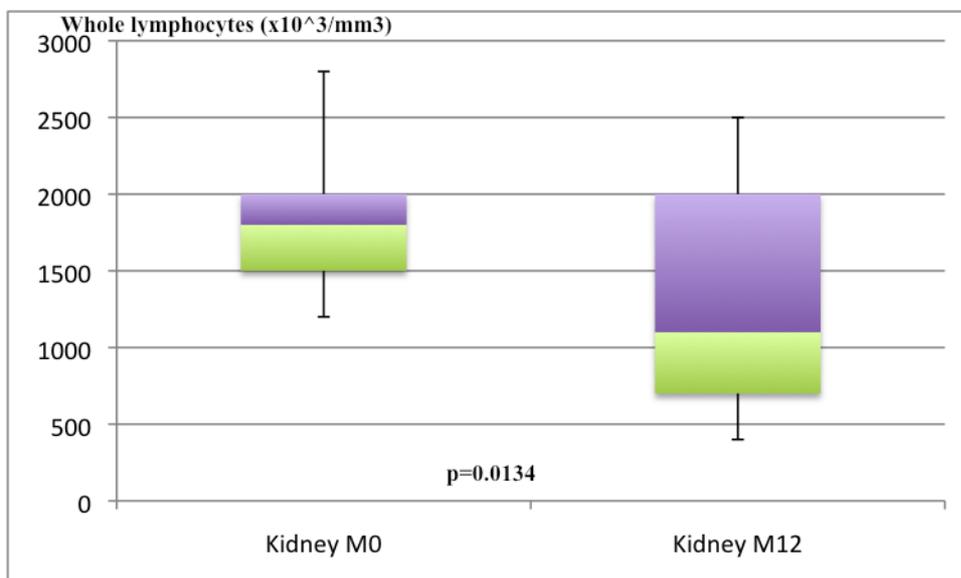


Figure 104. Comparaison du nombre de lymphocytes totaux entre avant et après transplantation chez les greffés rénaux.

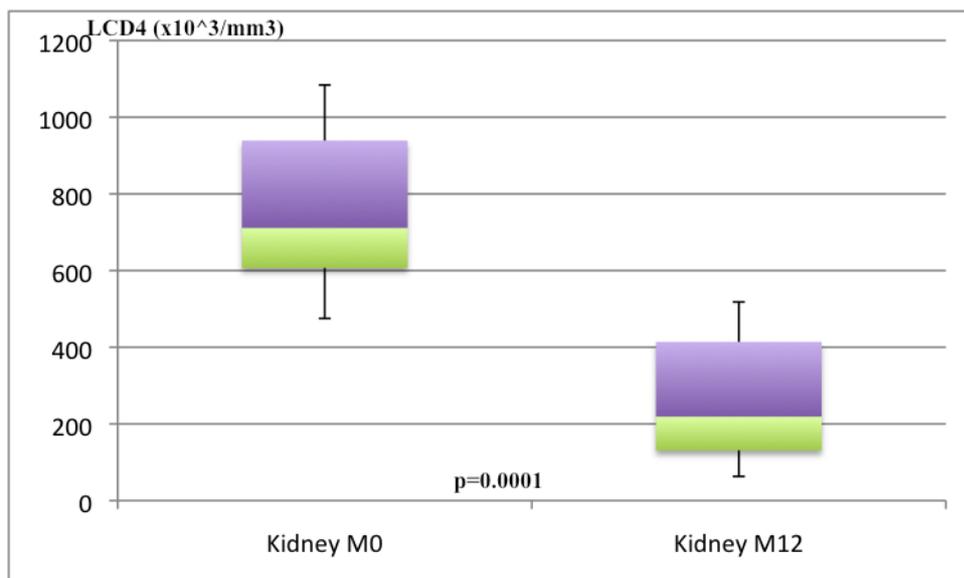


Figure 105. Comparaison du nombre de LCD4 entre avant et après transplantation chez les greffés rénaux.

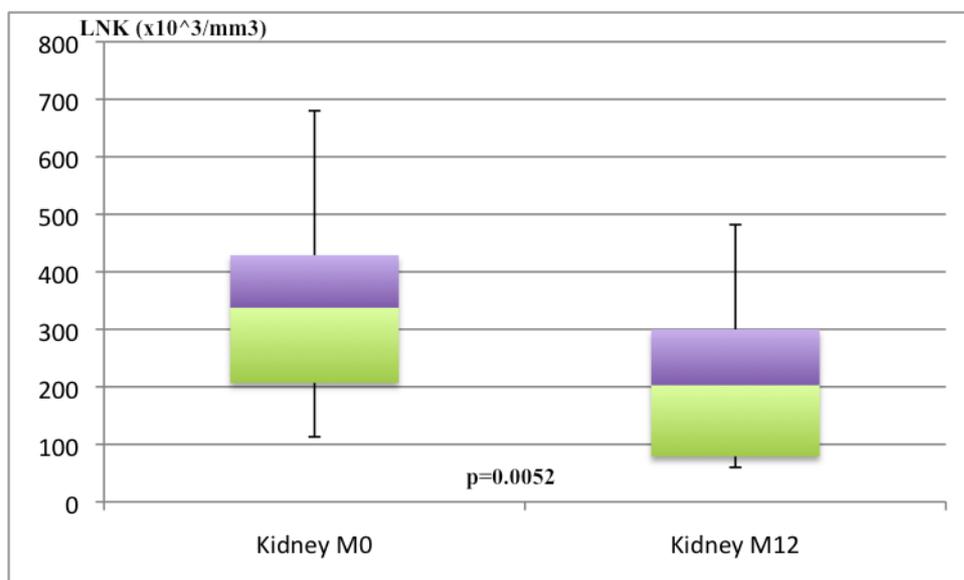


Figure 106. Comparaison du nombre de LNK entre avant et après transplantation chez les greffés rénaux.

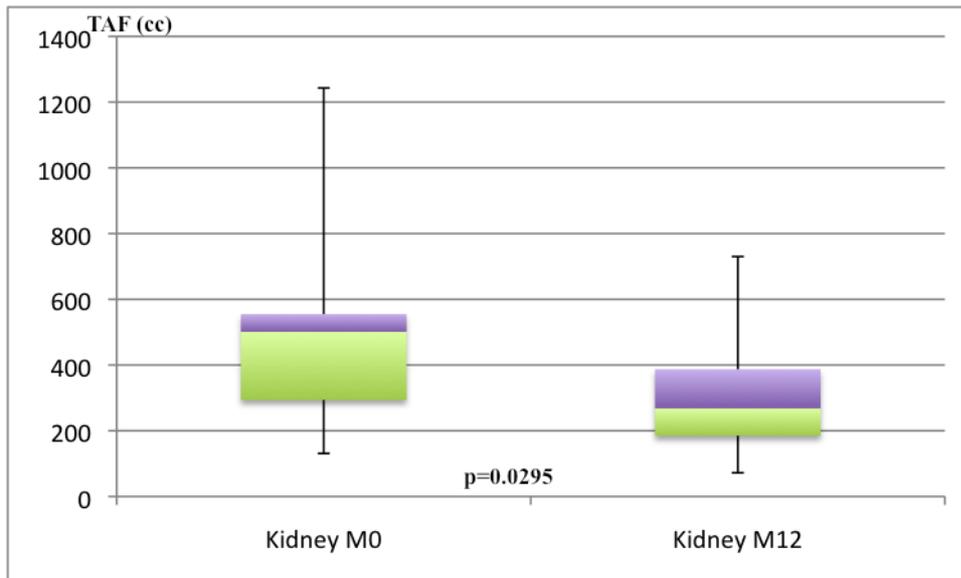


Figure 107. Comparaison de la TAF entre avant et après transplantation chez les greffés rénaux.

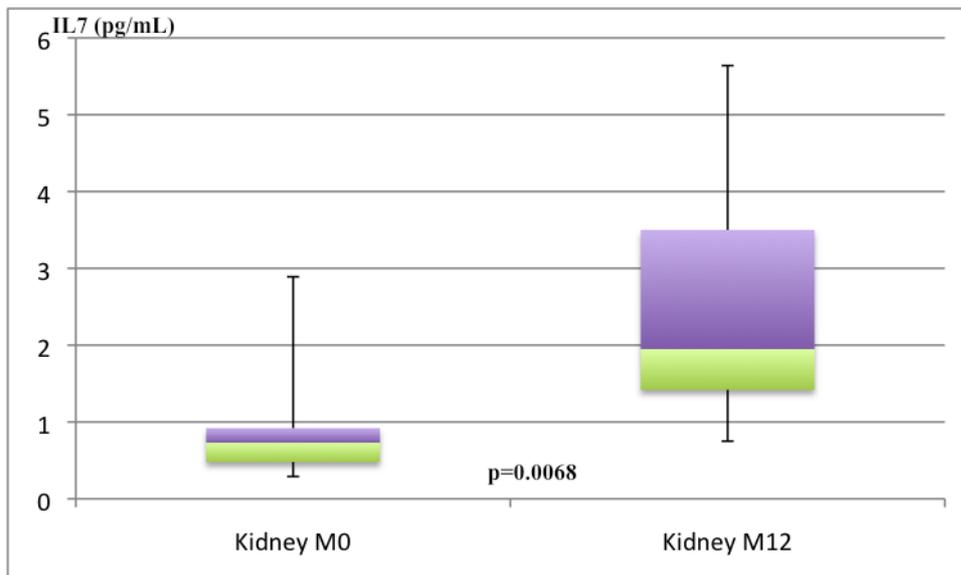


Figure 108. Comparaison de l'IL7 entre avant et après transplantation chez les greffés rénaux.

5.4 Corrélations IL7 dans le groupe des greffés rénaux

On n'observait aucune corrélation significative entre le delta d'IL7 et le delta des autres paramètres chez les greffés rénaux.

Avant greffe, il n'y avait pas de corrélation entre le delta d'IL7 et les valeurs des autres paramètres à M0, mais la valeur d'IL7 était négativement corrélée aux triglycérides, à la masse maigre et au rapport masse maigre/taille² à M0.

Après greffe, le delta d'IL7 était corrélé négativement avec l'IAF, et de façon moins forte avec les LCD4 à M12. L'IL7 à M12 est corrélée négativement et fortement avec les valeurs de l'IAF, des LCD3 et des LCD4 à M12.

5.5 Synthèse du groupe des greffés rénaux

Avant greffe, les greffés rénaux différaient nettement des témoins en terme métabolique, inflammatoire (VS), et pour certains paramètres de composition corporelle (graisse abdominale et masse maigre).

Après greffe, on notait des différences attendues concernant le nombre de lymphocytes qui diminuait et l'IL7 qui augmentait chez les greffés. Par ailleurs, certains paramètres métaboliques ne différaient plus comme la leptine, les triglycérides, les paramètres pondéraux. En revanche, les mêmes différences de composition corporelle subsistaient.

6. Comparaison entre les greffés rénaux et les greffés d'îlots

6.1 Avant greffe

On n'observait pas de différence significative de sexe ou d'âge entre les greffés d'îlots et de reins. Cependant, différaient la glycémie à jeun, l'HbA1c, le C-peptide, l'indice HOMA-IR, les triglycérides, la VS, la IAF, le rapport IAF/TAF, mais pas le poids, le BMI, la leptine, la CRP, les lymphocytes totaux, LCD3, LCD4, LCD8, LB, LNK, l'IL7, la TAF, la masse maigre, le rapport masse maigre/taille², la masse grasse, le rapport masse grasse/taille², le pourcentage de masse grasse, le rapport masse grasse/masse maigre (Table 24).

M0	Islet	Kidney	p
Fasting blood glucose	1.74 (1.05 ; 2.29)	0.89 (0.84 ; 0.95)	0.003
HbA1c	8.2 (7.4 ; 9.1)	5.6 (5.3 ; 6.2)	<0.001
C-peptide	0.2 (0.2 ; 0.2)	7.7 (4.6 ; 10.1)	<0.001
HOMA-IR	57.8 (43.6 ; 95.2)	3.04 (2.3 ; 5.2)	<0.001
Triglycerides	0.64 (0.49 ; 0.83)	1.31 (0.99 ; 1.71)	<0.001
VS	5 (4 ; 8)	7 (7 ; 11)	0.046
IAF	47 (36 ; 77)	160 (58 ; 210)	0.021
IAF/TAF	0.18 (0.13 ; 0.22)	0.32 (0.19 ; 0.41)	0.019

Table 24. Comparaison des paramètres avant transplantation entre les futurs greffés d'îlots et de rein.

6.2 Après greffe

Après transplantation, on constatait une différence entre les deux groupes pour le C-peptide à jeun, l'indice HOMA-IR et les triglycérides mais aucune différence concernant le poids, le BMI, la leptine, la glycémie à jeun, l'HbA1c, la VS, la CRP, les lymphocytes totaux, LCD4, LCD8, LCD3, LB, LNK, l'IL7, l'IAF, la TAF, le rapport IAF/TAF, la masse maigre, le rapport masse maigre/taille², la masse grasse, le rapport masse grasse/taille², le pourcentage de masse grasse, le rapport masse grasse/masse maigre (Table 25).

M12	Islet	Kidney	p
C-peptide	1.87 (1.70 ; 2.10)	3.25 (2.70 ; 5.00)	0.006
HOMA-IR	9.29 (8.21 ; 10.96)	5.34 (4.21 ; 7.09)	0.039
Triglycerides	0.72 (0.53 ; 0.93)	1.34 (0.76 ; 1.67)	0.011

Table 25. Comparaison des paramètres après transplantation entre les greffés d'îlots et de rein.

6.3 Comparaison des différences « delta M12 – M0 »

La comparaison de la différence (delta) des paramètres M12-M0 entre les 2 groupes reins et îlots montrait une différence significative concernant la glycémie à jeun, l'HbA1c, le C-peptide, le pourcentage de masse grasse, la masse maigre, le rapport masse maigre/taille² et l'indice HOMA-IR mais aucune différence concernant le poids, le BMI, la leptine, les triglycérides, la VS, la CRP, les lymphocytes, LCD3, LCD4, LCD8, LB et LNK, l'IL7, l'IAF, la TAF, le rapport IAF/TAF, la masse grasse, le rapport masse grasse/taille², le rapport masse grasse/masse maigre (Table 26).

Delta of :	Islet	Kidney	p
Fasting blood glucose	-0.57 (-1.15 ; 0.06)	0.15 (0.10 ; 0.20)	0.007
HbA1c	-2.2 (-2.9 ; -1.6)	-0.2 (-0.7 ; 0.1)	<0.001
C-peptide	1.67 (1.50 ; 1.90)	-3.52 (-5.00 ; -2.55)	<0.001
HOMA-IR	-50.3 (-75.9 ; -35.1)	2.0 (1.3 ; 3.3)	<0.001
% of fat mass	-5.6 (-7.4 ; -2.7)	-3.6 (-5.7 ; 2.5)	0.045
Lean mass	-0.8 (-2.5 ; -0.1)	1.3 (-0.2 ; 3.5)	0.014
Lean mass/height ²	-0.3 (-0.9 ; -0.1)	0.4 (-0.1 ; 1.4)	0.013

Table 26. Comparaison des delta M12-M0 des paramètres entre les greffés d'îlots et de rein

V. Discussion

1. Rappel du rationnel

L'hypothèse justifiant ce travail était que le syndrome métabolique post-transplantation (prise de poids, diabète), n'est pas lié qu'à un effet direct des immunosuppresseurs sur le métabolisme glucidique mais aussi aux modifications de l'immunité elle-même. Cette modification de l'immunité touche notamment l'immunité innée par modulation de l'infiltration macrophagique du tissu adipeux et de la sécrétion des cytokines. Ces altérations immunologiques pourraient entraîner un syndrome inflammatoire et une insulino-résistance, favorisant le syndrome métabolique.

Parmi ces cytokines, l'IL7 agit à la fois sur la survie, le maintien de l'homéostasie et la prolifération des lymphocytes B et T, particulièrement les lymphocytes T CD4+ et CD8+ (8, 9, 10). L'IL7 participe également au maintien quantitatif et qualitatif de la masse grasse (7).

Notre objectif était de déterminer si une ascension de l'IL7 participait aux altérations métaboliques post-transplantation. Pour étudier cette hypothèse, nous avons comparé les paramètres anthropométriques, métaboliques et immuno-inflammatoires (dont l'IL7) de patients ayant reçu différents types de transplantation, avant et un an après greffe.

2. Apport de la comparaison des 4 groupes avant greffe

Nous avons observé qu'avant la transplantation, les 4 groupes différaient en majeure partie par la composition corporelle et les paramètres métaboliques, mais également par des paramètres inflammatoires et lymphocytaires, mais non pour l'IL7.

L'âge différait significativement entre les 4 groupes. Les patients greffés d'îlots et de foie étaient significativement plus âgés que les témoins. Or, l'âge croissant s'associe habituellement à un poids et une adiposité accrue.

Le sex ratio différait significativement entre les 4 groupes, mais sans différence entre les groupes 2 à 2. Certains groupes comportaient un nombre plus élevé d'hommes. Or, la composition corporelle diffère selon le sexe avec une masse grasse plus importante chez la femme. Accessoirement cette étude laisse penser qu'il y a plus d'insuffisants rénaux et hépatiques masculins chez les personnes non diabétiques avant greffe.

Ces différences contribuaient sans doute à la différence de poids et de BMI entre les 4 groupes, les groupes plus âgés ou plus masculins ayant une tendance à un poids plus élevé.

De façon intéressante, l'IAF était plus élevée chez les futurs greffés d'organe (également plus souvent masculins) mais il n'y avait pas de diminution de masse maigre pouvant être assimilée à une sarcopénie, malgré une différence de masse maigre, entre les 4 groupes.

Les greffés rénaux et de foie avaient la masse maigre la plus importante. Le ratio IAF/TAF tendait à être plus important chez les greffés d'organe que les greffés d'îlots.

Malgré les différences de poids et de répartition du tissu adipeux, la leptine ne différait pas entre les 4 groupes, ni le rapport masse grasse sur masse maigre. Le pourcentage de masse grasse paraissait également plutôt homogène entre les 4 groupes, bien qu'un peu plus élevé, non significativement, chez tous les futurs patients greffés par rapport aux témoins.

Les différences des paramètres métaboliques (glycémie, HbA1c) étaient expliquées par les critères d'inclusion des patients, diabétiques ou non. Bien que les greffés d'organe aient une HPO normale avant greffe, on notait des différences entre ces 2 groupes et les témoins sur l'un ou l'autre paramètre. De plus, malgré un moins bon équilibre glycémique chez les futurs greffés d'îlots, l'hypertriglycéridémie était plus marquée chez les greffés d'organe, surtout de rein. Les greffés de rein avaient également un taux de C-peptide plus élevé, compte-tenu de l'élimination rénale du C-peptide.

Les paramètres inflammatoires étaient accrus par rapport aux témoins, surtout chez les greffés d'organe en particulier les greffés hépatiques qui différaient nettement des 3 autres groupes. Ces résultats suggèrent que l'insuffisance viscérale (pancréatique, hépatique, rénale) engendre une inflammation chronique pré-greffe. De même, les lymphocytes totaux différaient entre les 4 groupes avec une tendance aux valeurs plus basses chez les futurs greffés, surtout hépatiques, sans corrélation avec l'IL7 qui ne différait pas entre les 4 groupes.

3. Apport de la comparaison des 4 groupes après greffe

Un an après la greffe, les paramètres inflammatoires s'amélioraient parallèlement à une déplétion lymphocytaire corrélée à une élévation de l'IL7 chez les greffés par rapport aux témoins. On observait également une légère amélioration de la graisse abdominale surtout chez les greffés rénaux alors que les greffés hépatiques, au contraire, majoraient leur poids, masse grasse et adiposité abdominale. Il persistait des différences entre les 4 groupes concernant poids, BMI, IAF, IAF/TAF, masse grasse sur masse maigre. La leptine devenait différente entre les 4 groupes, bon reflet de la prise de masse grasse chez les greffés de foie. Les anomalies métaboliques persistaient mais n'avaient plus la même répartition entre les groupes, avec une détérioration de l'équilibre glycémique qui semblait plus marquée chez les greffés de rein et la persistance d'une hypertriglycémie chez les greffés d'organe. L'HOMA-IR était plus bas que chez les témoins.

Les différences d'évolution métabolique entre les greffés d'îlots et les autres greffés peuvent également s'expliquer par le fait qu'aucun patient greffé d'îlots de Langerhans ne recevait à M12 de glucocorticoïdes, qui ont une action diabétogène connue. En effet, 4 patients greffés rénaux et 2 patients greffés hépatiques en bénéficiaient à M12, soit respectivement environ 25% et 30% de l'effectif des groupes correspondants. Les

glucocorticoïdes entraînent également des perturbations immunologiques en favorisant la surexpression du récepteur de l'IL7 sur les lymphocytes T et promouvant leur redistribution entre différents organes lymphoïdes (ganglions lymphatiques, rate) (12). Ils ont alors une action sur l'immunité adaptative, ce qui explique que les greffés d'îlots tendent à différer des autres greffés sur le plan immunologique.

Nous pouvons suspecter que l'IL7 n'est catabolisée ni par le foie, ni par le rein. Il a déjà été évoqué que les taux plasmatiques de l'IL7 étaient régulés d'une part par sa production au niveau des cellules stromales pour permettre la prolifération lymphocytaire, d'autre part via sa consommation régulière par les cellules exprimant le récepteur de l'IL7, pour permettre un état d'équilibre (13).

4. Apport de l'étude des corrélations

4.1. Des deltas dans les 4 groupes confondus avant et après greffe

En étudiant les corrélations des deltas dans les 4 groupes confondus avant et après greffe, nous observons que le delta d'IL7 est inversement corrélé aux lymphocytes uniquement. Il n'y avait aucune corrélation avec les paramètres métaboliques ou anthropométriques.

Ainsi, ces résultats montrent que la composition corporelle varie selon le type de déficience viscérale, avec un syndrome inflammatoire et déjà une tendance lymphopénique et aux troubles métaboliques avant greffe. La greffe s'accompagne essentiellement d'une augmentation d'IL7 corrélée à la baisse des lymphocytes surtout CD3, sans corrélation aux variations métaboliques lorsque les 3 types de greffe (un groupe de diabétiques de type 1 et deux groupes non diabétiques) sont considérés dans leur ensemble.

4.2. Etude des greffés d'îlots

Chez les patients greffés d'îlots, nous constatons l'amélioration de nombre de paramètres métaboliques et anthropométriques et une tendance à l'augmentation de l'IL7 par rapport aux valeurs pré-greffe. En dehors d'un éventuel lien avec l'IL7, cette amélioration voire normalisation des paramètres métaboliques est logique car correspond à l'objectif principal de la transplantation d'îlots de Langerhans.

Si l'amélioration des paramètres anthropométriques et notamment de masse grasse est significative, l'augmentation de l'IL7 ne l'est pas.

Nous observons que certains de ces paramètres sont corrélés à l'IL7. En effet, après greffe les valeurs de différents paramètres anthropométriques, en particulier la masse maigre, sont corrélés à la valeur d'IL7. Une étude réalisée chez des souris vient soutenir ces résultats : des souris surexprimant l'IL7 étaient protégées de la survenue d'une obésité liée à une suralimentation, et chez ces souris la prise alimentaire était réduite (7). L'administration d'IL7 recombinante présentait des effets similaires. Elle permettait également de réduire la quantité de masse grasse chez des souris présentant une lésion chimio-induite du noyau arqué hypothalamique. En revanche, chez des souris traitées uniquement par IL7 sans lésion de l'hypothalamus, l'IL7 semblait responsable de l'apparition d'une légère intolérance au glucose (7). Cette action hypothalamique de l'IL7 semble se rapprocher de celle de la leptine, paramètre également corrélé à l'IL7. L'IL7 à M12 est positivement corrélé à la leptine. Cependant, aucune corrélation entre la leptine et l'IL7 n'est retrouvée chez les patients greffés de rein ou de foie.

Un autre travail s'est intéressé aux effets métaboliques de l'IL7 en y recherchant une participation immunitaire (14). Chez des souris nourries normalement mais surexprimant l'IL7, on observait une tendance à l'insulino-résistance avec une réponse hypoglycémique plus faible lors de l'injection d'insuline et une moindre assimilation du glucose dans le

tissu adipeux périgonadique et sous-cutané. Ce travail montrait que l'IL7 et son récepteur étaient davantage exprimés dans le tissu adipeux blanc que dans d'autres tissus métaboliques (tissu adipeux brun, muscle), mais également au niveau du stroma vasculaire qui contient de nombreuses cellules impliquées dans l'immunité. De plus, chez des souris recevant une alimentation hyperlipidique, une administration unique d'IL7 protégeait contre la prise de poids, contre l'insulino-résistance et l'augmentation du tissu adipeux blanc. Elle réduisait également l'expression des marqueurs macrophagiques responsables de l'inflammation dans le tissu adipeux. Chez des souris immuno-déficientes, l'injection d'IL7 protégeait cette fois contre l'augmentation de la masse du tissu adipeux blanc liée à une alimentation hyperlipidique, mais pas contre le développement d'une intolérance au glucose ni contre l'inflammation du tissu adipeux blanc. Il est donc évoqué que, pour que l'IL7 exerce dans son intégralité son activité protectrice et régulatrice, un état de déséquilibre énergétique et/ou immunologique est nécessaire. Le rôle protecteur de l'IL7 contre l'intolérance au glucose induite par une alimentation hyperlipidique nécessiterait la présence de lymphocytes fonctionnels (14). Cela amène à penser que chez les patients greffés, donc immunodéprimés, l'interleukine 7 ne peut contrer complètement les modifications métaboliques défavorables post-transplantation.

Concernant les modifications immunologiques, une étude italienne retrouvait également une association entre une déplétion en lymphocytes T chez des patients diabétiques de type 1 greffés d'îlots, et une élévation post-greffe de l'IL7, ainsi que de l'interleukine 15 et une prolifération des lymphocytes T mémoire (15). L'expansion des lymphocytes T paraissait également varier selon le type d'immunosuppresseur utilisé, comme c'est le cas ici. Les patients traités par tacrolimus ou rapamycine avaient tendance à présenter une expansion de lymphocytes T plus importante que sous traitement par mycophénolate mofétil. Le choix du type d'immunosuppresseur influence alors l'avenir de la greffe, étant donné que

les lymphocytes T sont impliqués dans la récurrence de l'auto-immunité. La réactivation de la réponse auto-immune après transplantation d'îlots semble être aussi médiée par l'IL7 (15). Cependant dans leur étude, le taux d'IL7 avant transplantation était indétectable avant greffe. Par la suite, son taux sérique restait élevé durant la période post-transplantation, puis revenait à l'état pré-greffe si le traitement immunosuppresseur était interrompu.

Les auteurs mentionnaient également un mécanisme de relargage de cytokines par les cellules stromales en réponse à la diminution du nombre de lymphocytes. Il aurait pu être intéressant dans notre étude de distinguer les greffés d'îlots selon le traitement immunosuppresseur qu'ils ont reçu, et ainsi de chercher une différence concernant leurs modifications immunitaires respectives.

D'autres travaux ont suggéré que la valeur de l'IL7 plasmatique peut être rapportée à un risque augmenté de maladie du greffon contre l'hôte avec une réduction de la survie globale, surtout si ces valeurs sont élevées précocement dans la période post-transplantation. L'IL7 a été montrée comme un important facteur de développement de cette maladie surtout dans le cas des greffes de moelle osseuse, de par son rôle dans la survie, la prolifération et la possible activation de cellules T allo-réactives dérivées du donneur chez le receveur (16, 17). En effet, l'IL7 est connue pour être essentielle à l'homéostasie et la prolifération des lymphocytes T (9, 15, 18, 19, 20) mais aussi B (8, 21), elle permet la restauration d'une immunocompétence dans le cadre de lymphopénie constitutionnelle ou acquise (16, 22, 23). Son élévation en contexte post-greffe augmente alors le risque d'une réactivation immunologique.

4.3. Etude des greffés rénaux

Chez les patients greffés rénaux, alors que l'IL7 augmente comme observé chez les greffés d'îlots, les paramètres métaboliques ont plutôt tendance à se dégrader après greffe. En

revanche, l'évolution est similaire entre ces deux groupes concernant les lymphocytes totaux et leurs sous-types.

L'IL7 avant greffe ne différait pas d'avec les autres groupes y compris les témoins, tandis qu'un article rapporte une augmentation du taux plasmatique d'IL7 chez 21 insuffisants rénaux chroniques par rapport à 21 patients témoins (24), ainsi qu'une baisse du nombre de lymphocytes B, que nous ne retrouvons pas non plus ici.

Contrairement aux greffés d'îlots, le groupe des greffés rénaux évolue après greffe vers une élévation significative de la glycémie à jeun et de l'indice d'insulino-résistance HOMA-IR, témoignant des troubles de la tolérance glucidique susceptibles de s'installer après transplantation. Cela concorde avec les données de la littérature qui montre une diminution de l'insulino-sensibilité déjà 6 mois après une transplantation rénale (25). La diminution significative du C-peptide est d'interprétation plus délicate car probablement liée au rétablissement de la clairance métabolique du peptide dont l'élimination est essentiellement rénale. En revanche, hormis la graisse abdominale totale qui diminue, les paramètres pondéraux et anthropométriques ne varient pas de manière significative.

Il est montré que l'obésité et la sarcopénie sont fréquentes dans les états d'insuffisance rénale chronique (26) ainsi que d'autres perturbations anthropométriques comme la quantité de masse grasse qui est plus élevée (27), mais sont également présents après la transplantation et le rétablissement d'une meilleure fonction rénale (28, 29). Nos résultats concordaient avec ces éléments en montrant un poids et un BMI plus élevés chez les futurs greffés rénaux que chez les témoins. Après transplantation, une étude a montré l'élévation significative du BMI et de la masse grasse totale chez une majorité de greffés rénaux (30), mais que nous ne retrouvons pas ici, peut-être en raison du plus faible effectif du groupe de greffés rénaux dans notre étude.

Une autre étude suggérait que le succès de la transplantation rénale était associé à une élévation du poids et de l'insulino-résistance (31), tandis que ces deux mêmes éléments sont des facteurs délétères pour la réussite de la greffe d'îlots ; cela montre des spécificités propres à chaque greffe d'organe concernant les modifications anthropométriques et métaboliques après une transplantation et explique pourquoi l'IL7, qui s'élève dans les 3 groupes de greffés, n'est pas corrélée avec ces paramètres tous groupes confondus. Il aurait pu alors être intéressant, dans le groupe des greffés rénaux, d'étudier la corrélation non seulement entre l'IL7 et les paramètres anthropométriques et métaboliques, mais également les corrélations entre ces paramètres et le débit de filtration glomérulaire, et entre le débit de filtration glomérulaire et l'IL7.

4.4. Etude des greffés hépatiques

Chez les greffés hépatiques, étant donné que l'effectif du groupe est très faible, les résultats sont à interpréter avec prudence, notamment la très forte corrélation retrouvée entre le delta d'IL7 et le delta de l'IAF chez ces patients. C'est la raison pour laquelle nous n'avons pas étudié les variations des paramètres au sein de ce groupe entre avant et un an après la transplantation, d'autant plus que dans un effectif déjà très petit, certaines données n'étaient pas disponibles. Cependant, il apparaît chez ces patients greffés hépatiques que l'IL7 et les paramètres anthropométriques et métaboliques sont fortement corrélés à un an après la greffe. Ces analyses mériteraient d'être menées sur un groupe de patients plus nombreux afin que les résultats soient plus fiables.

Lorsque l'on observe nos résultats, bien que l'analyse statistique entre M0 et M12 n'ait pas été réalisée faute d'effectif suffisant, le poids et le BMI variaient peu, et le pourcentage de masse grasse, la graisse abdominale totale et la leptine augmentaient tandis que la masse maigre avait tendance à diminuer. La littérature rapporte que la qualité de la composition corporelle avant comme après la greffe est essentielle pour la réussite de la transplantation.

Cette composition corporelle est décrite comme différente entre les hommes et les femmes au sein d'un même groupe de patients insuffisants hépatiques, une plus faible quantité de masse maigre par exemple étant prédictive d'une mortalité chez les hommes mais non chez les femmes, où le tissu adipeux sous-cutané était davantage mis en cause (32). La masse maigre, en particulier musculaire, semble jouer un rôle prépondérant dans le succès de la transplantation, la sarcopénie apparaissant plus délétère que l'obésité (33, 34, 35, 36, 37), bien que celle-ci (en particulier abdominale) joue également un rôle en diminuant la survie (38).

Les différences de composition corporelle avant greffe entre les 4 groupes peuvent aussi s'expliquer par le fait que la cirrhose, compensée ou non, modifie cette composition. En effet, la cirrhose compensée augmente l'adiposité en préservant la masse maigre alors que la cirrhose décompensée engendre une perte aussi bien de masse maigre que de masse grasse (39), les futurs greffés rénaux et d'îlots ne présentaient pas de cirrhose. Chez les patients greffés hépatiques, l'immunosuppression est également en lien avec les modifications du tissu adipeux et de masse maigre : la ciclosporine est associée indépendamment avec une diminution de l'adiposité et une augmentation du muscle squelettique par rapport au tacrolimus (40).

5. IL7 et immunosuppresseurs

L'élévation de l'IL7 post-transplantation paraît liée à l'immunosuppression plus qu'au rétablissement de fonction d'un organe. En effet, nous constatons ici que les greffés rénaux et les greffés d'îlots de Langerhans diffèrent chacun avec les témoins concernant l'IL7 et les paramètres immunologiques, mais ne diffèrent pas entre eux.

Une étude retrouvait une augmentation de l'expression du gène de l'IL7 dans les lymphocytes après 24h de traitement par tacrolimus chez des patients transplantés rénaux,

alors qu'elle n'était pas décrite lors du traitement par ciclosporine (41), plaçant pour une variation dépendante des thérapeutiques utilisées.

Une autre s'est intéressée à l'impact des agents immunosuppresseurs sur l'expression de différents gènes dans les cellules mésangiales rénales humaines, dont celui de l'IL7, montrant que l'immunosuppression augmentait l'expression de l'ARNm de l'IL7 et du taux de protéine IL7 in vitro (42). Ces analyses avaient été réalisées 6, 12 et 24 heures après incubation de cellules mésangiales rénales, préalablement chimiquement lésées, avec différents immunosuppresseurs : ciclosporine A à 3 microg/mL, tacrolimus à 1 microg/mL, mycophénolate mofétil à 0,3 microg/mL, rapamycine à 10 ng/mL, et aucune molécule. A 6h, les résultats montraient une expression plus importante de l'ARNm de l'IL7 avec la ciclosporine qu'avec la rapamycine, le mycophénolate mofétil ou l'absence d'immunosuppresseur. Vingt-quatre heures après incubation, l'IL7 était exprimée plus fortement dans le cytoplasme des cellules mésangiales ayant été traitées avec du mycophénolate mofétil (42).

6. Limites et forces

Les limites de ce travail sont tout d'abord le caractère hétérogène des 3 groupes de greffés puisque l'un était diabétique (insulinoprive) à l'inclusion, tandis que les 2 autres ne l'étaient pas. Mais finalement, l'IL7 ne diffère pas entre les 4 groupes avant greffe, ce qui est un argument pour penser que la situation métabolique influence peu le niveau d'IL7. De plus les études chez les patients transplantés sont rendues difficiles par la longue attente sur liste, conduisant finalement à un effectif insuffisant chez les greffés hépatiques, qui entrave la possibilité d'obtenir des résultats entièrement fiables lors des tests statistiques. De plus, l'exclusion stricte des patients présentant une HPO de type diabétique avant greffe chez les futurs greffés rénaux et surtout hépatiques a contribué à rendre les inclusions difficiles car l'insulino-résistance et le diabète pré-transplantation sont extrêmement

fréquents chez ces patients. Par ailleurs, si les protocoles d'immunosuppression sont similaires chez les greffés d'organe, il aurait été intéressant de distinguer les patients greffés d'îlots en deux groupes, car tous n'ont pas initialement bénéficié du même protocole d'immunosuppression.

Les forces de cette étude sont néanmoins, outre la mesure de l'IL7 en clinique humaine, un travail comparatif d'évaluation anthropométrique, immunologique et métabolique dans différents modèles de transplantation et chez des témoins sains qui n'a pas d'équivalent dans la littérature.

VI. Conclusion

Nos résultats montrent qu'il existe une augmentation constante de l'IL7 un an après greffe. Cette ascension est significative chez les greffés d'organe mais non chez les greffés d'îlots. Cette augmentation de l'IL7 est corrélée à la déplétion lymphocytaire induite par l'immunosuppression lorsque les 3 groupes de greffés sont regroupés, et chez les greffés d'îlots uniquement. L'analyse des sous-groupes montre également une corrélation entre l'ascension du C-peptide et de l'IL7 en transplantation humaine. Il n'existe pas de corrélation manifeste entre l'augmentation de l'IL7 et les variations de la composition corporelle aussi bien lorsque l'ensemble des greffés sont regroupés que dans les sous-groupes, hormis chez les greffés hépatiques avec le poids, le BMI et la graisse intra-abdominale. Cependant, ce groupe est de taille très modeste. Il n'existe pas non plus de corrélation avec l'évolution des paramètres métaboliques et inflammatoires, malgré une modification significative de ceux-ci après greffe. En effet chez les greffés d'îlots, outre l'amélioration attendue des paramètres métaboliques, on note une perte de poids surtout aux dépens de la masse grasse, mais également de la masse maigre avec discrète ascension du rapport IAF/TAF, et sans modification significative des paramètres inflammatoires.. Chez les greffés de rein, on note outre une diminution de la leptine et du C-peptide, probablement liée à l'amélioration de la clearance métabolique de ces peptides, une ascension significative mais modeste de la glycémie malgré une perte de graisse abdominale totale sans variation significative des paramètres inflammatoires.

Ces constatations ne sont pas en faveur d'un rôle important de l'IL7 sur les paramètres métaboliques et de composition corporelle post-greffe, sauf peut-être dans le groupe des greffés hépatiques qui est également caractérisé par un niveau d'inflammation important et une prise de poids post-greffe.

Il est possible que d'autres modifications du tissu adipeux indépendantes de l'IL7 soient générées par l'immunosuppression. L'étude du tissu adipeux à partir des prélèvements

effectués au moment de la greffe pourrait contribuer à en mieux appréhender les mécanismes et à lutter contre les modifications indésirables de la composition corporelle.

VII. Annexes

Spearman Correlation Coefficients Prob > r under H0: Rho=0 Number of Observations										
	delta_Leptine	delta_GAJ	delta_HbA1c	delta_CpeptideAJ	delta_TGO	delta_TGP	delta_GGT	delta_CT	delta_LDLc	delta_HDLc
delta_IL	-0.29916	0.01822	0.00619	0.11501	0.07665	0.08031	0.37859	-0.09644	0.01705	0.00445
Delta IL7	0.0908	0.9198	0.9727	0.5239	0.6716	0.6568	0.0298	0.5934	0.9262	0.9807
M12-M0	33	33	33	33	33	33	33	33	32	32

Spearman Correlation Coefficients Prob > r under H0: Rho=0 Number of Observations								
	delta_TG	delta_VS	delta_CRP	delta_Leucocytes	delta_Neutrophiles	delta_Monocytes	delta_Eosinophiles	delta_Basophiles
delta_IL	-0.23402	0.07815	0.05055	-0.00602	0.17705	0.13594	0.09360	0.04862
Delta IL7 M12-M0	0.1899	0.6926	0.7800	0.9735	0.3243	0.4507	0.6044	0.7882
	33	28	33	33	33	33	33	33

Spearman Correlation Coefficients Prob > r under H0: Rho=0 Number of Observations									
	delta_Lymphocytes	delta_LCD4	delta_LCD8	delta_LCD3	delta_LymphocytesB	delta_LNK	delta_Psteatose	delta_GIA	delta_GAT
delta_IL	-0.51724	-0.55114	-0.37139	-0.60839	0.24476	-0.13955	0.02409	-0.21897	-0.25365
Delta IL7 M12-M0	0.0021	0.0009	0.0333	0.0358	0.4433	0.4386	0.8994	0.2366	0.1685
	33	33	33	12	12	33	30	31	31

Spearman Correlation Coefficients Prob > r under H0: Rho=0 Number of Observations								
	delta_GIA_GAT	delta_T_score_CE	delta_PMG	delta_PMG_tronc	delta_MG	delta_MMaignre	delta_MM_taillecar	delta_MG_taillecar
delta_IL	-0.03795	-0.33961	-0.01895	0.08376	-0.07454	-0.05898	-0.07999	-0.13088
Delta IL7 M12-M0	0.8394	0.0616	0.9194	0.6657	0.6955	0.7569	0.6743	0.4906
	31	31	31	29	30	30	30	30

Spearman Correlation Coefficients Prob > r under H0: Rho=0 Number of Observations				
	delta_poids	delta_BMI	delta_HOMA_IR	delta_MG_MM
delta_IL	-0.16249	-0.16940	-0.05882	-0.09855
Delta IL7 M12-M0	0.3663	0.3460	0.7451	0.6044
	33	33	33	30

Annexe 1. Corrélation entre le delta d'IL7 et le delta des autres paramètres tous groupes de greffés confondus.

Spearman Correlation Coefficients											
Prob > r under H0: Rho=0											
Number of Observations											
	Poids_M0	Poids_M12	BMI_M0	BMI_M12	Leptine_M0	Leptine_M12	GAJ_M0	GAJ_M12	HbA1c_M0	HbA1c_M12	CpeptideAJ_M0
delta_IL	-0.45000	-0.52143	-0.03929	-0.18979	0.58571	0.64701	-0.09643	0.01072	-0.28827	-0.42793	.
Delta IL7 M12-M0	0.0924	0.0462	0.8894	0.4981	0.0218	0.0091	0.7325	0.9697	0.2974	0.1116	.
	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15

Spearman Correlation Coefficients													
Prob > r under H0: Rho=0													
Number of Observations													
	CpeptideAJ_M12	TG_M0	TG_M12	VS_M0	VS_M12	CRP_M0	CRP_M12	LCD4_M0	LCD4_M12	LCD8_M0	LCD8_M12	LCD3_M0	
delta_IL		0.53895	0.55943	0.02143	0.61936	0.20661	0.49575	0.05361	0.73929	0.01073	-0.00357	-0.57500	0.00000
Delta IL7 M12-M0		0.0382	0.0301	0.9396	0.0182	0.4982	0.0602	0.8495	0.0016	0.9697	0.9899	0.0249	1.0000
		15	15	15	14	13	15	15	15	15	15	15	8

Spearman Correlation Coefficients														
Prob > r under H0: Rho=0														
Number of Observations														
	LCD3_M12	LymphocytesB_M0	LymphocytesB_M12	LNK_M0	LNK_M12	GIA_M0	GIA_M12	GAT_M0	GAT_M12	GIA_GAT_M0				
delta_IL	-0.82143		-0.50000		-0.10714		-0.40000		-0.40357	0.12511	0.14848	0.12857	0.16071	-0.06272
Delta IL7 M12-M0	0.0234		0.2070		0.8192		0.1396		0.1358	0.6568	0.5974	0.6479	0.5672	0.8243
	7		8		7		15		15	15	15	15	15	15

Spearman Correlation Coefficients							
Prob > r under H0: Rho=0							
Number of Observations							
	GIA_GAT_M12	MMaigre_M0	MMaigre_M12	MM_taillecar_M0	MM_taillecar_M12	MG_taillecar_M0	MG_taillecar_M12
delta_IL			-0.54345		-0.79286		-0.65237
Delta IL7 M12-M0			0.0446		0.0004		0.0084
			14		15		15
	-0.05027			-0.41804		0.35385	0.42435
	0.8588			0.1369		0.2145	0.1149
	15			14		14	15

Spearman Correlation Coefficients							
Prob > r under H0: Rho=0							
Number of Observations							
	Lymphocytes_M0	Lymphocytes_M12	PMG_M0	PMG_M12	MG_M0		
delta_IL		0.47577		-0.36202	0.43124	0.57857	0.27283
Delta IL7 M12-M0		0.0730		0.1848	0.1237	0.0238	0.3453
		15		15	14	15	14

Spearman Correlation Coefficients							
Prob > r under H0: Rho=0							
Number of Observations							
	MG_M12	HOMA_IR_M0	HOMA_IR_M12	MG_MM_M0	MG_MM_M12		
delta_IL		0.29286		0.09643		-0.60714	0.45055
Delta IL7 M12-M0		0.2895		0.7325		0.0164	0.1059
		15		15		15	14
						0.63214	0.0115
							15

Annexe 2. Corrélation entre le delta d'IL7 et les paramètres à M0 et M12 chez les greffés d'îlots.

Spearman Correlation Coefficients											
Prob > r under H0: Rho=0											
Number of Observations											
	Poids_M0	Poids_M12	BMI_M0	BMI_M12	Leptine_M0	Leptine_M12	GAJ_M0	GAJ_M12	HbA1c_M0	HbA1c_M12	CpeptideAJ_M0
delta_IL	-0.34965	-0.11189	-0.27273	-0.04196	-0.25874	-0.04553	-0.10896	0.13310	0.07368	0.30966	-0.30123
Delta IL7 M12-M0	0.2652	0.7292	0.3911	0.8970	0.4168	0.8883	0.7360	0.6801	0.8200	0.3273	0.3414
	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Spearman Correlation Coefficients												
Prob > r under H0: Rho=0												
Number of Observations												
	CpeptideAJ_M12	TG_M0	TG_M12	VS_M0	VS_M12	CRP_M0	CRP_M12	LCD4_M0	LCD4_M12	LCD8_M0	LCD8_M12	LCD3_M0
delta_IL	-0.45455	-0.11189	0.09474	-0.07986	0.15353	.	0.04367	-0.07692	-0.58741	0.04196	-0.16783	-0.42857
Delta IL7 M12-M0	0.1377	0.7292	0.7696	0.8155	0.6522	.	0.8928	0.8122	0.0446	0.8970	0.6021	0.3965
	12	12	12	11	11	12	12	12	12	12	12	6

Spearman Correlation Coefficients											
Prob > r under H0: Rho=0											
Number of Observations											
	LCD3_M12	LymphocytesB_M0	LymphocytesB_M12	LNK_M0	LNK_M12	GIA_M0	GIA_M12	GAT_M0	GAT_M12	GIA_GAT_M0	
delta_IL	-0.42727	-0.42857	-0.05455	0.25874	0.22378	-0.16084	-0.61538	-0.07692	-0.34266	-0.35377	
Delta IL7 M12-M0	0.1899	0.3965	0.8734	0.4168	0.4845	0.6175	0.0332	0.8122	0.2756	0.2593	
	11	6	11	12	12	12	12	12	12	12	

Spearman Correlation Coefficients							
Prob > r under H0: Rho=0							
Number of Observations							
	GIA_GAT_M12	MMAigre_M0	MMAigre_M12	MM_taillecar_M0	MM_taillecar_M12	MG_taillecar_M0	MG_taillecar_M12
delta_IL	-0.31469	-0.08392	-0.18182	-0.21366	-0.16857	-0.23117	-0.20957
Delta IL7 M12-M0	0.3191	0.7954	0.5926	0.5049	0.6203	0.4697	0.5363
	12	12	11	12	11	12	11

Spearman Correlation Coefficients					
Prob > r under H0: Rho=0					
Number of Observations					
	Lymphocytes_M0	Lymphocytes_M12	PMG_M0	PMG_M12	MG_M0
delta_IL	-0.02469	-0.15439	-0.02797	-0.11189	-0.43357
Delta IL7 M12-M0	0.9393	0.6319	0.9312	0.7292	0.1591
	12	12	12	12	12

Spearman Correlation Coefficients					
Prob > r under H0: Rho=0					
Number of Observations					
	MG_M12	HOMA_IR_M0	HOMA_IR_M12	MG_MM_M0	MG_MM_M12
delta_IL	-0.21818	0.28671	0.27972	-0.16084	-0.30000
Delta IL7 M12-M0	0.5192	0.3663	0.3786	0.6175	0.3701
	11	12	12	12	11

Annexe 3. Corrélation entre le delta d'IL7 et les paramètres à M0 et M12 chez les greffés rénaux.

Spearman Correlation Coefficients											
Prob > r under H0: Rho=0											
Number of Observations											
	Poids_M0	Poids_M12	BMI_M0	BMI_M12	Leptine_M0	Leptine_M12	GAJ_M0	GAJ_M12	HbA1c_M0	HbA1c_M12	CpeptideAJ_M0
delta_IL	-0.77143	-0.82857	-0.25714	-0.94286	-0.20000	-0.42857	0.25714	-0.69573	0.37685	0.44137	0.05798
Delta IL7 M12-M0	0.0724	0.0416	0.6228	0.0048	0.7040	0.3965	0.6228	0.1248	0.4615	0.3809	0.9131
	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Spearman Correlation Coefficients													
Prob > r under H0: Rho=0													
Number of Observations													
	CpeptideAJ_M12	TG_M0	TG_M12	VS_M0	VS_M12	CRP_M0	CRP_M12	LCD4_M0	LCD4_M12	LCD8_M0	LCD8_M12	LCD3_M0	
delta_IL		0.88571	0.60000	0.48571	0.81969	0.69825	0.50022	0.67612	0.31429	-0.37143	0.60000	0.02857	1.00000
Delta IL7 M12-M0		0.0188	0.2080	0.3287	0.0458	0.1228	0.3123	0.1404	0.5441	0.4685	0.2080	0.9572	.
		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	2

Spearman Correlation Coefficients											
Prob > r under H0: Rho=0											
Number of Observations											
	LCD3_M12	LymphocytesB_M0	LymphocytesB_M12	LNK_M0	LNK_M12	GIA_M0	GIA_M12	GAT_M0	GAT_M12	GIA_GAT_M0	
delta_IL	-0.20000	1.00000		-0.10000	0.60000	-0.14286	0.50000	-0.40000	-0.20000	-0.40000	0.20000
Delta IL7 M12-M0	0.7471	.		0.8729	0.2080	0.7872	0.3910	0.6000	0.7471	0.6000	0.7471
	5	2		5	6	6	5	4	5	4	5

Spearman Correlation Coefficients							
Prob > r under H0: Rho=0							
Number of Observations							
	GIA_GAT_M12	MMaigre_M0	MMaigre_M12	MM_taillecar_M0	MM_taillecar_M12	MG_taillecar_M0	MG_taillecar_M12
delta_IL	-0.40000	-0.54286	-0.90000	-0.48571	-0.50000	0.08571	0.00000
Delta IL7 M12-M0	0.6000	0.2657	0.0374	0.3287	0.3910	0.8717	1.0000
	4	6	5	6	5	6	5

Spearman Correlation Coefficients					
Prob > r under H0: Rho=0					
Number of Observations					
	Lymphocytes_M0	Lymphocytes_M12	PMG_M0	PMG_M12	MG_M0
delta_IL	0.34786	-0.37143	0.14286	-0.30000	-0.08571
Delta IL7 M12-M0	0.4993	0.4685	0.7872	0.6238	0.8717
	6	6	6	5	6

Spearman Correlation Coefficients					
Prob > r under H0: Rho=0					
Number of Observations					
	MG_M12	HOMA_IR_M0	HOMA_IR_M12	MG_MM_M0	MG_MM_M12
delta_IL	-0.60000	-0.14286	-0.54286	0.08571	0.10000
Delta IL7 M12-M0	0.2848	0.7872	0.2657	0.8717	0.8729
	5	6	6	6	5

Annexe 4. Corrélation entre le delta d'IL7 et les paramètres à M0 et M12 chez les greffés hépatiques.

VIII. Bibliographie

1. Benomar K, Espiard S, Vahe C, Le Mapihan K, Jannin A, Dharancy S, Hazzan M, Vantghem MC. Post-transplantation diabetes : Treatment à la carte ? *Diabetes Metab.* 2017;43:378-381.
2. Lee M, Song SJ, Choi MS, Yu R, Park T. IL-7 receptor deletion ameliorates diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Diabetologia.* 2015 Oct;58(10):2361-70.
3. Vantghem MC, Marcelli-Tourvielle S, Pattou F, Noël C. Effects of non-steroid immunosuppressive drugs on insulin secretion in transplantation. *Ann Endocrinol (Paris).* 2007;68:21-7.
4. Wallenius V, Wallenius K, Ahrén B, Rudling M, Carlsten H, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med.* 2002 Jan;8(1):75-9.
5. Zorrilla EP, Sanchez-Alavez M, Sugama S, Brennan M, Fernandez R, et al. Interleukin-18 controls energy homeostasis by suppressing appetite and feed efficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Jun 26;104(26):11097-102.
6. Maury E, Ehala-Aleksejev K, Guiot Y, Detry R, Vandenhooft A, Brichard SM. Adipokines oversecreted by omental adipose tissue in human obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 Sep;293(3):656-65.
7. Macia L, Viltart O, Delacre M, Sachot C, Héliot L, Di Santo JP, Wolowczuk I. Interleukin-7, a new cytokine targeting the mouse hypothalamic arcuate nucleus: role in body weight and food intake regulation. *PLoS One.* 2010 Apr 1;5(4)
8. Goodwin RG, Lupton S, Schmierer A, Hjerrild KJ, Jerzy R, et al. Human interleukin 7: molecular cloning and growth factor activity on human and murine B-lineage cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989 Jan;86(1):302-6.
9. Plum J, De Smedt M, Leclercq G, Verhasselt B, Vandekerckhove B. Interleukin-7 is a critical growth factor in early human T-cell development. *Blood.* 1996 Dec 1;88(11):4239-45.
10. Fry TJ, Mackall CL. The many faces of IL-7: from lymphopoiesis to peripheral T cell maintenance. *J Immunol.* 2005 Jun 1;174(11):6571-6.
11. Ilnytska O, Argyropoulos G. The role of the Agouti-Related Protein in energy balance regulation. *Cell Mol Life Sci.* 2008 Sep;65(17):2721-31.
12. Shimba A, Cui G, Tani-Ichi S, Ogawa M, Abe S, Okazaki F, et al. Glucocorticoids Drive Diurnal Oscillations in T Cell Distribution and Responses by Inducing Interleukin-7 Receptor and CXCR4. *Immunity.* 2018 Feb 20;48(2):286-298
13. Martin CE, Spasova DS, Frimpong-Boateng K, Kim HO, et al. Interleukin-7 Availability Is Maintained by a Hematopoietic Cytokine Sink Comprising Innate Lymphoid Cells and T Cells. *Immunity.* 2017 Jul 18;47(1):171-182.

14. Lucas S, Taront S, Magnan C, Fauconnier L, Delacre M, Macia L, et al. Interleukin-7 regulates adipose tissue mass and insulin sensitivity in high-fat diet-fed mice through lymphocyte-dependent and independent mechanisms. *PLoS One*. 2012;7(6)
15. Monti P, Scirpoli M, Maffi P, Ghidoli N, De Taddeo F, et al. Islet transplantation in patients with autoimmune diabetes induces homeostatic cytokines that expand autoreactive memory T cells. *J Clin Invest*. 2008 May;118(5)
16. Kielsen K, Jordan KK, Uhlving HH, Pontoppidan PL, Shamim Z, et al. T cell reconstitution in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prognostic significance of plasma interleukin-7. *Scand J Immunol*. 2015 Jan;81(1):72-80.
17. Chung B, Dudl E, Toyama A, Barsky L, Weinberg KI. Importance of interleukin-7 in the development of experimental graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Jan;14(1):16-27.
18. Carrette F, Surh CD. IL-7 signaling and CD127 receptor regulation in the control of T cell homeostasis. *Semin Immunol*. 2012 Jun;24(3):209-17.
19. Terrazzini N, Mantegani P, Kern F, Fortis C, Mondino A, Caserta S. Interleukin-7 Unveils Pathogen-Specific T Cells by Enhancing Antigen-Recall Responses. *J Infect Dis*. 2018 May 25;217(12):1997-2007.
20. Francois B, Jeannet R, Daix T, Walton AH, Shotwell MS, et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: the IRIS-7 randomized clinical trial. *JCI Insight*. 2018 Mar 8;3(5).
21. Sportès C, Babb RR, Krumlauf MC, Hakim FT, Steinberg SM, et al. Phase I study of recombinant human interleukin-7 administration in subjects with refractory malignancy. *Clin Cancer Res*. 2010 Jan 15;16(2):727-35.
22. Steele AK, Carrasco-Medina L, Sodora DL, Crawley AM. Increased soluble IL-7 receptor concentrations associate with improved IL-7 therapy outcomes in SIV-infected ART-treated Rhesus macaques. *PLoS One*. 2017 Dec 19;12(12)
23. Sheikh V, Porter BO, DerSimonian R, Kovacs SB, Thompson WL, et al. Administration of interleukin-7 increases CD4 T cells in idiopathic CD4 lymphocytopenia. *Blood*. 2016 Feb 25;127(8):977-88.
24. Pahl MV, Gollapudi S, Sepassi L, Gollapudi P, Elahimehr R, Vaziri ND. Effect of end-stage renal disease on B-lymphocyte subpopulations, IL-7, BAFF and BAFF receptor expression. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jan;25(1):205-12.
25. Jørgensen MB, Hornum M, van Hall G, Bstrup C, et al. The impact of kidney transplantation on insulin sensitivity. *Transpl Int*. 2017 Mar;30(3):295-304.
26. Johansen KL, Lee C. Body composition in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 May;24(3):268-75.

27. Moreau K, Deseix A, Germain C, Barthe N, et al.
Body composition in 98 patients awaiting kidney transplantation. *Nutrition*. 2014 Feb;30(2):186-91.
28. Małgorzewicz S, Wołoszyk P, Chamienia A, Jankowska M, Dębska-Ślizień A.
Obesity Risk Factors in Patients After Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2018 Jul - Aug;50(6):1786-1789.
29. Małgorzewicz S, Dębska-Slizień A, Czajka B, Owczarzak A, Rutkowski B.
Influence of Body Mass on Kidney Graft Function in Patients After Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2016 Jun;48(5):1472-6.
30. Pantik C, Cho YE, Hathaway D, Tolley E, Cashion A.
Characterization of Body Composition and Fat Mass Distribution 1 Year After Kidney Transplantation. *Prog Transplant*. 2017 Mar;27(1):10-15.
31. Workeneh B, Moore LW, Nolte Fong JV, Shypailo R, et al.
Successful Kidney Transplantation Is Associated With Weight Gain From Truncal Obesity and Insulin Resistance. *J Ren Nutr*. 2019 Mar 6. 1051-2276(19)30027-5.
32. Merli M, Durand F.
Muscle mass vs. adipose tissue to predict outcome in cirrhosis: Which matters and in which patients? *J Hepatol*. 2018 Sep;69(3):567-569.
33. Anastácio LR, Ferreira LG, Ribeiro HS, Diniz KGD, et al.
Sarcopenia, obesity and sarcopenic obesity in liver transplantation: a body composition prospective study. *Arq Bras Cir Dig*. 2019;32(2):1434.
34. Kamo N, Kaido T, Hamaguchi Y, Okumura S, et al.
Impact of sarcopenic obesity on outcomes in patients undergoing living donor liver transplantation. *Clin Nutr*. 2018 Sep 28. 0261-5614(18)32457-9.
35. Hammad A, Kaido T, Hamaguchi Y, Okumura S, et al. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2017 Dec;6(6):367-378.
36. Kaido T, Tamai Y, Hamaguchi Y, Okumura S, et al.
Effects of pretransplant sarcopenia and sequential changes in sarcopenic parameters after living donor liver transplantation. *Nutrition*. 2017 Jan;33:195-198.
37. Itoh S, Yoshizumi T, Kimura K, Okabe H, et al.
Effect of Sarcopenic Obesity on Outcomes of Living-Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res*. 2016 Jun;36(6):3029-34.
38. Terjimanian MN, Harbaugh CM, Hussain A, Olugbade KO Jr, et al.
Abdominal adiposity, body composition and survival after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2016 Mar;30(3):289-94.
39. Benjamin J, Shasthry V, Kaal CR, Anand L, et al.
Characterization of body composition and definition of sarcopenia in patients with alcoholic cirrhosis: A computed tomography based study. *Liver Int*. 2017 Nov;37(11):1668-1674.

40. Brito-Costa A, Pereira-da-Silva L, Papoila AL, Alves M, et al. Factors Associated With Changes in Body Composition Shortly After Orthotopic Liver Transplantation : The Potential Influence of Immunosuppressive Agents. *Transplantation*. 2016 Aug;100(8):1714-22.

41. Wen J, Ji ZG, Niu JR.
[Regulatory effects of cyclosporin A and tacrolimus on the immunological gene expressions in renal transplant recipients]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2012 Dec;34(6):563-6.

42. Liang GB, Luo GH, Bao DS, Chen AJ, Zhuang YX, et al.
Impact of immunosuppressive agents on the expression of indoleamine 2,3-dioxygenase, heme oxygenase-1 and interleukin-7 in mesangial cells. *Mol Med Rep*. 2015 Aug;12(2)

AUTEUR : Nom : VERNOTTE

Prénom : Elise

Date de Soutenance : Mercredi 26 juin 2019

Titre de la Thèse : Interleukine 7, masse grasse et profil métabolique après transplantation

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Endocrinologie, Diabétologie, Maladies métaboliques et Nutrition

DES + spécialité : Endocrinologie, Diabétologie, Maladies métaboliques et Nutrition

Mots-clés : Interleukine 7, composition corporelle, greffe d'îlots, greffe hépatique, greffe rénale, immunosuppression, inflammation, métabolisme

Introduction : La prise de poids après une transplantation, variable selon le type de greffe et l'immunosuppression, favorise l'apparition d'un diabète post-transplantation. Une élévation de l'interleukine 7 (IL7), une cytokine synthétisée par les adipocytes et organes lymphoïdes, pourrait être un biomarqueur de ces modifications métaboliques. Pour confirmer cette hypothèse, nous avons comparé la composition corporelle et les paramètres métaboliques et immuno-inflammatoires de patients greffés avant et un an après transplantation ([Clin.gov NCT01414660](#)). **Patients et Méthode** : La composition corporelle, les paramètres métaboliques, inflammatoires et immunologiques dont l'IL7 ont été comparés avant et un an après greffe. **Résultats** : Sur 5 ans, 58 patients ont été recrutés, répartis en 4 groupes : 19 témoins, 7 greffés hépatiques, 14 greffés rénaux non diabétiques avant greffe, et 18 patients transplantés d'îlots pour un diabète de type 1. Avant transplantation, la comparaison des 4 groupes montrait une différence significative concernant le sex ratio, l'âge, le poids, le BMI et la composition corporelle (IAF, TAF, IAF/TAF, masse maigre et masse maigre/taillé²), les marqueurs métaboliques, inflammatoires et les lymphocytes totaux. Après greffe, la comparaison des 4 groupes montrait les mêmes différences avec de plus le ratio masse grasse/masse maigre, la masse grasse, le ratio masse grasse/taillé². Les mêmes différences métaboliques et immunologiques persistaient avec de plus les sous-types de lymphocytes, l'IL7 et la leptine. La VS et la CRP ne différaient plus entre les groupes. Tous patients transplantés confondus, le delta d'IL7 était corrélé négativement au delta des lymphocytes totaux, CD3, CD4 et CD8. Une forte corrélation négative était retrouvée entre le delta d'IL7 et le delta du poids, du BMI et de la GIA chez les patients greffés hépatiques uniquement. **Conclusion** : Après greffe, les marqueurs inflammatoires s'améliorent, parallèlement à une baisse des lymphocytes, corrélée à une élévation de l'IL7 et une légère amélioration de la graisse abdominale.

Composition du Jury :

Présidente : Pr VANTYGHM

Assesseurs : Pr HAZZAN, Pr DHARANCY

Directrice de thèse : Dr LE MAPIHAN