

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Incidence des cancers solides après greffe d'ilots
ou greffe combinée rein-pancréas**

Présentée et soutenue publiquement le 26 Octobre 2021 à 16 heures
au Pôle Formation
par **Lysiane LEGUIER**

JURY

Président :

Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHM

Assesseurs :

Monsieur le Professeur François PATTOU

Madame le Docteur Marie FRIMAT

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Frédérique DEFRANCE

AVERTISSEMENT

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

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| LISTE DES ABREVIATIONS | 13 |
| RESUME | 14 |
| INTRODUCTION | 15 |
| 1. La greffe dans le DT1 | 15 |
| 2. Indications des différentes techniques de greffe dans le DT1..... | 17 |
| 2.1. Greffe combinée rein-pancréas..... | 17 |
| 2.2. Greffe d'îlots ou de pancréas après greffe rénale | 17 |
| 2.3. Greffe d'îlots seuls ou de pancréas seul | 18 |
| 3. Limites des différentes techniques de greffe dans le DT1 | 19 |
| 4. Risques liés à l'immunosuppression : risque néoplasique | 19 |
| 4.1. Risque néoplasique après greffe rein-pancréas..... | 19 |
| 4.2. Risque néoplasique après greffe d'îlots | 20 |
| 4.3. Risque néoplasique après greffe de rein | 20 |
| 5. Epidémiologie du cancer en France | 24 |
| 5.1. Dans la population générale | 24 |
| 5.2. Dans la population diabétique..... | 24 |
| PATIENTS ET METHODES | 26 |
| 1. Objectif..... | 26 |
| 2. Critères d'évaluation | 26 |
| 3. Critères d'inclusion | 26 |
| 4. Critères d'exclusion | 28 |
| 5. Méthodes | 28 |
| 5.1. Paramètres cliniques et paracliniques avant la greffe..... | 29 |
| 5.2. Caractéristiques de la greffe d'îlots ou de la greffe rein-pancréas | 31 |
| 5.3. Evénements survenus au cours du suivi post-greffe..... | 31 |
| 5.4. Paramètres cliniques et paracliniques lors de la dernière visite..... | 32 |
| 5.5. Autres calculs de scores | 33 |
| 6. Statistiques | 35 |
| RESULTATS | 36 |
| 1. Nombre de participants..... | 36 |

| | | |
|------|---|-----------|
| 2. | Paramètres cliniques et paracliniques avant la greffe..... | 37 |
| 2.1. | Analyse descriptive | 37 |
| 2.2. | Analyse comparative selon la survenue ou non de cancers solides | 45 |
| 3. | Durée de suivi..... | 47 |
| 4. | Caractéristiques cliniques et paracliniques aux dernières nouvelles après la greffe | 48 |
| 4.1. | Taux d'incidence des cancers solides après greffe..... | 55 |
| 4.2. | Décès..... | 56 |
| 4.3. | Traitements immunosuppresseurs..... | 59 |
| 4.4. | Facteurs associés aux cancers solides..... | 63 |
| | DISCUSSION | 64 |
| 1. | Evaluation du risque de cancers cutanés | 64 |
| 2. | Comparaison des incidences de cancer entre les groupes..... | 66 |
| 3. | Analyse des facteurs associés aux cancers solides | 69 |
| 4. | Evaluation du risque de cancer colorectal | 73 |
| 5. | Décès..... | 75 |
| 6. | Forces et faiblesses de l'étude | 76 |
| | CONCLUSION | 77 |
| | REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 79 |

Figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Diagramme de flux..... | 36 |
| Figure 2 : Caractéristiques générales lors du bilan pré-greffe..... | 38 |
| Figure 3 : Caractéristiques cliniques aux dernières nouvelles après la greffe (durée de suivi, âge, poids, IMC)..... | 49 |
| Figure 4 : Paramètres du métabolisme glucidique aux dernières nouvelles après la greffe (Glycémie, HbA1c, C peptide, β -score)..... | 50 |
| Figure 5 : Paramètres immunologiques aux dernières nouvelles après la greffe..... | 52 |
| Figure 6 : Fréquence des différents traitements immunosuppresseurs d'entretien.... | 62 |

Tableaux

| | |
|---|-------|
| Tableaux 1a, 1b, 1c : Synthèse d'études portant sur l'incidence et la mortalité liée aux cancers <i>de novo</i> après greffe rénale..... | 21-23 |
| Tableau 2 : Caractéristiques des patients ayant reçu différentes modalités de greffe..... | 37 |
| Tableau 3 : Caractéristiques générales lors du bilan pré-greffe..... | 41 |
| Tableau 4 : Complications micro-angiopathiques avant la greffe..... | 42 |
| Tableau 5 : Complications macro-angiopathiques avant la greffe..... | 43 |
| Tableau 6 : Antécédents familiaux et antécédents personnels de cancer solide avant la greffe..... | 44 |
| Tableau 7a : Caractéristiques cliniques et paracliniques lors de la greffe chez les sujets ayant présenté un cancer solide comparé aux sujets indemnes de cancer solide..... | 46 |
| Tableau 7b : Pourcentage de patients ayant développé un cancer solide en fonction des caractéristiques cliniques et paracliniques au moment de la greffe..... | 46 |
| Tableau 8 : Caractéristiques des patients décédés ou perdus de vue..... | 47 |
| Tableau 9 : Caractéristiques cliniques et paracliniques générales aux dernières nouvelles après la greffe..... | 51 |
| Tableau 10 : Paramètres immunologiques aux dernières nouvelles après la greffe..... | 53 |

| | |
|---|----|
| Tableau 11 : Taux d'anticorps anti-GAD, anti-IA2 et ICA aux dernières nouvelles après la greffe..... | 54 |
| Tableau 12 : Risque de cancers solides dans les groupes IAK-Edm, ITA-ATG et SPK-ATG comparé au groupe ITA-Edm..... | 55 |
| Tableau 13 : Incidence des cancers solides post greffe..... | 57 |
| Tableau 14 : Nombre total et type de cancers solides post greffe..... | 57 |
| Tableau 15 : Causes des décès et délai de survenue..... | 58 |
| Tableau 16 : Traitements immunosuppresseurs (induction, entretien, rejets)..... | 61 |
| Tableau 17 : Analyse des facteurs associés aux cancers solides..... | 63 |

LISTE DES ABREVIATIONS

- Ac anti-GAD** : Anticorps anti-acide glutamique décarboxylase
- Ac anti-IA2** : Anticorps anti-tyrosine phosphatase
- ADO** : Antidiabétique oral
- ANAES** : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
- AOMI** : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- ATG** : *Anti-thymocyte globulin*
- CGMS** : *Continuous Glucose Monitoring System*
- CMV** : Cytomégalovirus
- DSA** : *Donor specific antibody*
- DT1** : Diabète de type 1
- GAJ** : Glycémie à jeun
- HAS** : Haute Autorité de Santé
- HbA1c** : Hémoglobine glyquée
- HPV** : Papillomavirus humain
- HTA** : Hypertension artérielle
- IAK** : *Islet After Kidney*
- IC 95 %** : Intervalle de confiance à 95 %
- ICA** : Anticorps anti-îlots de Langerhans
- IL-2R** : Récepteur de l'interleukine 2
- IQR** : Intervalle interquartile
- ITA** : *Islet transplantation alone*
- mTOR** : *Mammalian target of rapamycin*
- PCR** : *Polymerase chain reaction*
- SAL** : Sérum anti-lymphocytaire
- SPK** : *Simultaneous pancreas-kidney transplantation*
- TSA** : Troncs supra-aortiques
- UV** : Ultraviolet
- VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine

RESUME

Contexte : Le développement de la greffe d'îlots constitue une avancée majeure pour la prise en charge du diabète de type 1 (DT1) mais cette technique expose le patient au risque néoplasique lié aux traitements immunosuppresseurs pris au long cours.

Objectif principal : Comparer l'incidence des cancers solides (cutanés inclus) chez les patients ayant reçu une greffe d'îlots ou de pancréas dans le cadre d'un DT1.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique menée au sein du CHU de Lille. 4 groupes d'hommes et de femmes ayant un DT1 ont été comparés : 19 patients ayant reçu une greffe d'îlots seuls selon le protocole d'Edmonton (ITA-Edm), 14 une greffe d'îlots selon le protocole d'Edmonton après une greffe de rein (IAK-Edm), 16 une greffe d'îlots seuls selon un protocole comportant une induction par des anticorps anti-lymphocytes (ITA-ATG), 14 une greffe combinée rein-pancréas selon un protocole comportant une induction par des anticorps anti-lymphocytes (SPK-ATG).

Résultats : L'âge médian au moment de la greffe d'îlots ou de pancréas était de 46 ans. Après un suivi médian de 10 ans, 22 % des patients (n=14/63) avaient développé au moins un cancer solide : 18 cancers cutanés (7 carcinomes basocellulaires, 6 carcinomes épidermoïdes, 5 maladies de Bowen) ont été diagnostiqués chez 12 patients issus des 4 groupes et 3 cancers digestifs (1 tumeur neuroendocrine gastrique et 2 adénocarcinomes recto-sigmoïdiens, dont un ayant causé le décès) ont été découverts chez 2 patients du groupe SPK-ATG. Le délai médian de diagnostic du 1^{er} cancer était de 7,2 ans (IC 95% : 4,5-8,7) après la greffe. L'incidence (IC 95%) des cancers solides, similaire entre les groupes (p=0,44), est estimée à 1,93 (1,74-2,12), 2,29 (2,03-2,55), 4,72 (4,25-5,18) et 3,21 (2,85-3,58) pour 100 personnes-années, respectivement dans les groupes ITA-Edm, IAK-Edm, ITA-ATG et SPK-ATG. Le risque de développer un cancer solide après la greffe est significativement réduit en cas d'induction par un anticorps anti-récepteur de l'interleukine 2 (HR : 0,2 ; IC 95% : 0,06-0,61 ; p=0,0047) mais tend à augmenter lorsque l'âge (HR : 1,05 ; IC 95% : 0,99-1,12 ; p=0,0916) et le β -score (HR : 1,20 ; IC 95% : 0,99-1,45 ; p=0,0522) augmentent.

Conclusion : Après une greffe d'îlots, un suivi dermatologique doit être instauré au vu du risque important de cancer cutané. Il faut de plus être vigilant vis-à-vis du risque de cancer solide extra-cutané, notamment colorectal chez les greffés rein-pancréas.

INTRODUCTION

1. La greffe dans le DT1

Le développement des techniques de greffe a permis de proposer une alternative à l'insulinothérapie, qui était jusqu'alors la principale option thérapeutique disponible dans la prise en charge du diabète de type 1. Ainsi, en 1966, la première greffe de pancréas entier a été réalisée, et plus de 2000 transplantations pancréatiques ont été réalisées depuis 1976 en France (1).

La greffe pancréatique est efficace pour restaurer une insulinosécrétion endogène et améliorer les complications macro- et micro-angiopathiques. Il s'agit cependant d'une chirurgie lourde, qui nécessite chez 30 % des patients une reprise chirurgicale précoce à la suite de complications post-opératoires telles que les hémorragies, les thromboses, les fistules, les complications infectieuses (abcès, anévrysmes mycotiques) (2).

Par la suite, une nouvelle technique de remplacement des cellules β a émergé : la greffe d'îlots de Langerhans. Celle-ci requiert une prise en charge chirurgicale moins lourde, et peut donc être proposée à des patients diabétiques plus âgés, ou souffrant de comorbidités qui représentent une contre-indication à la greffe pancréatique.

Les bénéfices observés avec ces 2 techniques de greffe sont majeurs. Elles permettent d'obtenir chez la majorité des patients greffés une période d'insulino-indépendance d'une durée variable. En 2000, la publication princeps d'Edmonton au Canada décrivait l'obtention d'une insulino-indépendance durant une année chez 7 patients greffés d'îlots (3). Avec l'amélioration continue des effets de la greffe d'îlots, les résultats tendent désormais à égaler ceux obtenus après une greffe pancréatique,

sur une période pouvant atteindre plus de 10 ans après la greffe (4) : 25 % d'insulino-indépendance à 10 ans avec une HbA1c \leq 6,5%, 50 % avec un C-peptide résiduel à 10 ans, permettant d'améliorer tous les paramètres du CGMS (notamment le temps dans la cible et le temps passé en hypoglycémie) même si 25% des patients ont perdu leur greffe à 10 ans en intention de traiter.

En raison des complications micro-angiopathiques qu'entraîne le diabète, une greffe de rein est fréquente dans la population diabétique de type 1. En effet, on estime que 25 à 40% des DT1 se compliquent d'une insuffisance rénale chronique et que l'incidence de la néphropathie au stade terminal est de 4 à 17%, après 20 à 30 années d'évolution du DT1 (5). En cas d'insuffisance rénale terminale, les patients diabétiques de type 1 peuvent ainsi se voir proposer une greffe rénale soit isolée (donneur décédé ou vivant), soit couplée à une greffe pancréatique.

Dans l'indication de ces traitements, il est primordial toutefois de prendre en compte les risques liés à la prise d'immunosuppresseurs au long cours, indispensables dans ces procédures d'allogreffe. Ces modalités de traitement sont donc proposées dans des indications spécifiques.

2. Indications des différentes techniques de greffe dans le DT1

2.1. Greffe combinée rein-pancréas

La greffe combinée rein-pancréas doit être proposée à tout patient ayant un DT1 et une néphropathie évoluée (soit au stade de dialyse, soit avant la dialyse lorsqu'un projet de greffe rénale est évoqué). En France, la greffe rein-pancréas peut également être discutée avant la dialyse :

- si le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé est inférieur à 50 mL/min/1,73 m²,
- en cas de déclin rapide de la fonction rénale (diminution du DFG \geq 5 mL/min/1,73 m² en un an)
- en cas de protéinurie > 0,5 g/jour
- en cas de rapport albumine/créatinine > à 300 mg/g (2).

2.2. Greffe d'îlots ou de pancréas après greffe rénale

La greffe d'îlots ou de pancréas peut également être indiquée lorsque le patient est porteur d'un greffon rénal fonctionnel et que par conséquent il reçoit déjà un traitement immunosuppresseur. Ces techniques doivent néanmoins être réservées aux patients dont la fonction du greffon rénal est stable et pour lesquels il n'a pas été possible d'obtenir un bon équilibre glycémique malgré une optimisation du traitement antidiabétique. Ceci est particulièrement vrai pour la greffe pancréatique au vu du risque opératoire majeur, et de résultats légèrement moins bons qu'en cas de greffe combinée. En revanche, la greffe d'îlots pourrait être envisagée chez tout diabétique de type 1 greffé rénal, même si le diabète n'est pas particulièrement instable, puisque le patient est déjà sous immunosuppresseur et que les risques liés à la procédure sont

moins importants que lors d'une greffe pancréatique, sous réserve de l'évaluation des facteurs de risque de complications à long terme, notamment de lymphome (2).

2.3. Greffe d'îlots seuls ou de pancréas seul

Lorsqu'il n'y a pas d'antécédent de greffe rénale et que la fonction rénale est normale, mais qu'il existe des épisodes fréquents d'hypoglycémies sévères ou une grande variabilité des glycémies malgré une optimisation du traitement du diabète, on pourra proposer une greffe d'îlots seuls (dont le remboursement a été récemment validé), ou une greffe de pancréas seul, beaucoup moins pratiquée. Les hyperglycémies prolongées augmentent le risque de développer des complications dégénératives, ce qui peut aussi correspondre à une indication justifiée de greffe car cela représente une menace pour le pronostic du patient, de même qu'en cas d'incapacité du patient à assurer la gestion des hypo- ou des hyperglycémies (2).

Dans tous les cas, la balance bénéfices/risques doit être évaluée avant de choisir l'une des deux options : il faut prendre en compte le risque lié aux immunosuppresseurs qui est commun aux 2 techniques, mais également le risque lié à la chirurgie si l'on opte pour la greffe pancréatique.

Concernant les bénéfices attendus, la greffe d'îlots permet de rétablir une meilleure stabilité des glycémies même si l'insulino-indépendance n'est pas obtenue. On opte donc plus souvent pour la greffe d'îlots dans cette indication puisque le rapport bénéfice/risque est jugé plus favorable que pour la greffe de pancréas seul (2).

3. Limites des différentes techniques de greffe dans le DT1

La réalisation d'une greffe pancréatique est limitée par certaines conditions. L'obésité augmente le risque lié à la chirurgie : un indice de masse corporelle (IMC) < 30 kg/m² est donc souhaitable. Il faut également s'assurer de l'absence de contre-indications anesthésiques (essentiellement cardiorespiratoires) et de l'absence d'athéromatose des artères iliaques. De ce fait, la greffe pancréatique est souvent réservée aux sujets les plus jeunes (âge < 55 ans), tandis que la greffe d'îlots pourra être réalisée chez des sujets plus âgés (jusque 65 ans) ou ayant des comorbidités. Mais comme pour la greffe pancréatique, un IMC < 30 kg/m² est requis car ce paramètre fait partie des facteurs de succès, de même que des besoins en insuline faibles, le sexe féminin et un âge plus avancé (2,4).

4. Risques liés à l'immunosuppression : risque néoplasique

Les principales complications observées avec la prise d'immunosuppresseur sont les infections et les néoplasies, responsables respectivement de 23 % et 15 % des décès dans une série de 4000 greffés rénaux suivis pendant 6 ans (6,7).

4.1. Risque néoplasique après greffe rein-pancréas

Dans la littérature, la prévalence des néoplasies après une greffe rein-pancréas (qu'il s'agisse d'une greffe simultanée ou d'une greffe de pancréas après rein) est de l'ordre de 6 à 11 % (8–12), et le délai médian de survenue du cancer varie de 2 à 6 ans après la greffe (8,11), dans des séries comportant 34 à 360 patients suivis entre 6 et 11 ans environ.

4.2. Risque néoplasique après greffe d'îlots

Peu d'études renseignent sur le risque de développer un cancer après une greffe d'îlots de Langerhans : 4 cancers, tous cutanés et de bon pronostic, et 1 lymphome, également cutané, ont été observés chez 28 patients après greffe d'îlots seuls ou greffe d'îlots après rein, après une durée moyenne de suivi de 11 ans dans la série lilloise de patients greffés selon le protocole d'Edmonton (13). En outre, 2 cas de lymphomes, survenus 37 mois et 80 mois après la greffe, ont été rapportés par l'équipe canadienne parmi une série de 250 transplantations d'îlots, soit une incidence des hémopathies post-transplantation estimée à 0,8 % (14).

4.3. Risque néoplasique après greffe de rein

Concernant la transplantation rénale, les études sont plus nombreuses, le rein étant à l'échelle mondiale l'organe le plus couramment greffé. Avec les infections et les pathologies cardiovasculaires, les cancers font partie des causes de décès les plus fréquentes chez les greffés rénaux (15). D'après les grandes études de cohortes, le risque de cancer serait multiplié par 2 à 4 chez les greffés rénaux par rapport à la population générale après appariement selon l'âge et le sexe. Ce risque varie cependant en fonction du type de cancer. Le sur-risque le plus important est observé pour le sarcome de Kaposi (risque multiplié par 80 à 500), les cancers cutanés non mélanocytaires et mélanocytaires, le lymphome non hodgkinien, le cancer colorectal, le carcinome rénal à cellules claires et les cancers de la sphère ano-génitale (15). Dans les **tableaux 1a, 1b et 1c** sont résumées les conclusions de plusieurs études, notamment les publications incluant au moins 500 patients qui se sont intéressées au risque de néoplasie après une transplantation rénale depuis 2019.

Tableau 1a : Synthèse d'études portant sur l'incidence et la mortalité liée aux cancers *de novo* après greffe rénale

| Référence | Vajdic, 2006, JAMA (16) | Einollahi, 2012, J Cancer (17) | Farrugia, 2014, Kidney Int (18) | Aguiar, 2015, Transplantation Proceedings (19) | Gioco, 2019, Transplant Proc (20) |
|---|--|---|--|--|--|
| Type d'étude (Pays) | Cohorte (Australie) | Cohorte rétrospective multicentrique (Iran) | Cohorte rétrospective (Royaume-Uni) | Cohorte rétrospective monocentrique (Portugal) | Cohorte rétrospective monocentrique (Italie) |
| Critères d'inclusion | Patients avec IRC terminale et débutant la dialyse ou ayant une greffe rénale entre 1982 et 2003 | Patients greffés rénaux entre 1984 et 2008 | Greffe de rein seul entre 2001 et 2012 (population adulte et pédiatrique) | Greffe rénale entre 1987 et 2012 | Tous les patients greffés rénaux entre 2000 et 2012 |
| Objectifs | SIR des cancers (à l'exclusion des myélomes, des cancers du rein ou des voies urinaires, des cancers cutanés non mélanocytaires) | Incidence et type de cancers | Taux de mortalité par cancer | Incidence des cancers | Incidence des cancers <i>de novo</i> (cancers cutanés exclus) |
| Nombre de sujets | 28 855 (dont 10 180 greffés) | 12 525 | 19 103 | 2 353 | 535 |
| Sexe | H : 57 % / F : 43 % (Greffés : H : 59 % / F : 41 %) | H : 63 % F : 37 % | H : 61 % F : 39 % | H : 67 % F : 33 % | H : 64 % F : 36 % |
| Age | 50 ans ⁽¹⁾ (Greffés : 41 ans ⁽¹⁾) | 38 ans ⁽¹⁾ | 45 ans ⁽²⁾ | 44 ans ⁽¹⁾ | 48 ans ⁽²⁾ |
| Durée de suivi | 8,5 ans ⁽¹⁾ | | 4,4 ans ⁽²⁾ | 10,5 ans ⁽²⁾ | 7,8 ans ⁽²⁾ |
| Type d'IS | | CTC + AZA ou Cs CTC + Cs + MMF ou AZA | | CTC + AZA CTC + Cs + AZA ou MMF ou FK ou EVE | CTC + MMF + FK (83 %) ou Cs (11 %) ou EVE (6%) |
| Nombre, type et incidence de cancers / Mortalité par cancer | Greffés : 1 236 cancers (12 %) dont 283 cancers de la lèvre (23 %), 186 hémopathies (15 %), 111 mélanomes (9 %) SIR = 3,27 (IC 95 % : 3,09-3,46) | 266 cancers (2 %) dont 84 sarcomes de Kaposi (32 %), 72 hémopathies (27 %), 57 cancers cutanés (21 %) | 376 décès en lien avec un cancer 18 % des décès sont liés au cancer 2 % de la population d'étude sont décédés d'un cancer | 223 cancers (9,4 %) chez 218 patients dont 64 cancers cutanés (29 %), 27 hémopathies (12 %), 24 carcinomes à cellules rénales (11 %) | 39 cancers chez 39 patients (7,2 %) dont : 28 cancers solides non cutanés (72 %), 9 sarcomes de Kaposi (23 %), 2 hémopathies (5 %) SIR = 1,69 |
| Délai de survenue des cancers | 9,4 ans ⁽¹⁾ après la greffe | 4,2 ans ⁽¹⁾ après la greffe | | 7,5 ans ⁽¹⁾ après la greffe | 3 ans ⁽²⁾ |

Les résultats sont exprimés : ⁽¹⁾ par la moyenne, ⁽²⁾ par la médiane.

IS = immunosuppresseurs (AZA = azathioprine, Cs = Cyclosporine, CTC = corticothérapie, EVE = évérolimus, FK = tacrolimus, MMF = mycophénolate mofétil),

IC 95 % : Intervalle de confiance à 95%, IRC = Insuffisance rénale chronique, H = Hommes, F = Femmes, SIR = Ratio d'Incidence Standardisée : incidence dans la population d'étude rapportée à l'incidence dans la population générale standardisée selon l'âge, le sexe, la région et la période.

Tableau 1b : Synthèse d'études portant sur l'incidence et la mortalité liée aux cancers *de novo* après greffe rénale (suite)

| Référence | Park, 2019, <i>Sci Rep</i> (21) | Yoshida, 2020, <i>Transplant Proc</i> (22) | Nejatifar, 2020, <i>Iran J Kidney Dis</i> (23) |
|--------------------------------------|--|--|--|
| Type d'étude (Pays) | Cohorte rétrospective (Corée du Sud) | Cohorte rétrospective (Japon) | Rétrospective (Iran) |
| Critères d'inclusion | Greffe de rein (ou de foie seuls)* entre 2007 et 2015 | Greffe rénale entre 1973 et 2017 | Greffe rénale entre 1998 et 2018 |
| Objectifs | Incidence de cancer <i>de novo</i> | Incidence cumulée de cancers et facteurs de risque | Incidence, facteurs de risque et types de cancers |
| Nombre de sujets | 10 085 greffés rénaux* | 596 | 549 |
| Sexe | H : 59 % / F : 41 %* | H : 61 % / F : 39 % | H : 44 % / F : 56 % |
| Age | 45 ans ⁽¹⁾ * | 38,5 ans ⁽¹⁾ | 41 ans ⁽¹⁾ |
| Durée de suivi | 3,8 ans ⁽²⁾ * 36 235 personnes-années | Avec cancer : 206 mois ⁽²⁾ Sans cancer : 106 mois ⁽²⁾ | 8,4 ans ⁽¹⁾ 5 426 personnes-années |
| Type d'IS | | | CTC : 98 % ; MMF : 88 % ; Cs : 73 % ; FK : 17 % ; SRL : 12 % ; AZA 6 % ; |
| Nombre, type et incidence de cancers | 465 cancers* (4,6 %) dont : H : 41 cancers du rein (14 %), 33 cancers de l'estomac (11 %), 31 cancers endocriniens (11 %, notamment thyroïde) SIR : 3,19 (IC 95 % : 2,82-3,55) F : 41 cancers endocriniens (23 %, notamment thyroïde), 30 cancers du sein (17 %), 17 cancers du rein (10 %) SIR : 2,56 (IC 95% : 2,18-2,94) | 78 patients (13 %) avec cancer dont 17 cancers cutanés (21 %), 11 hémopathies (14 %), 6 cancers du foie (7 %) Incidence cumulée à 20 ans : 16,2 % | 43 cancers (7,8 %) dont 32,6 % de cancers cutanés non mélanocytaires, 20,9 % de sarcomes de Kaposi, 18,6 % de cancers gastro-intestinaux, 14 % d'hémopathies SIR = 21,7 (IC 95 % : 15,9-28,9) |
| Délai de survenue des cancers | | 147 mois ⁽²⁾ | |

*Seules les données relatives aux greffés rénaux sont présentées ici

Les résultats sont exprimés : ⁽¹⁾ par la moyenne, ⁽²⁾ par la médiane.

IS = immunosuppresseurs (AZA = azathioprine, CTC = corticothérapie, Cs = Cyclosporine, EVE = évérolimus, FK = tacrolimus, MMF = mycophénolate mofétil),
IC 95 % : Intervalle de confiance 95%, H = Hommes, F = Femmes, SIR = Ratio d'Incidence Standardisée : incidence dans la population d'étude rapportée à l'incidence dans la population générale standardisée selon l'âge, le sexe, la région et la période.

Tableau 1c : Synthèse d'études portant sur l'incidence et la mortalité liée aux cancers *de novo* après greffe rénale (suite)

| Référence | Fröhlich, 2020, <i>PLoS ONE</i> (24) | Imamura, 2020, <i>Cancer Med</i> (25) | Jeong, 2020, <i>Sci Rep</i> (26) | Kim, 2021, <i>J Clin Med</i> (27) |
|--|--|---|--|---|
| Type d'étude (Pays) | Cohorte rétrospective (Allemagne) | Cohorte rétrospective multicentrique (Japon) | Cohorte rétrospective (Corée du Sud) | Cohorte rétrospective (Corée du Sud) |
| Critères d'inclusion | Greffe rénale entre 1995 et 2016 | Greffe rénale entre 1965 et 2019 | Greffe rénale entre 2003 et 2016 | Greffe de rein seul entre 2002 et 2017 |
| Objectifs | Facteurs de risque, incidence et mortalité par cancer (hors cancers cutanés non mélanocytaires) | Taux de mortalité par cancer et taux de mortalité toutes causes | Incidence, mortalité, facteurs de risque de cancers | Types de cancer et facteurs de risques |
| Nombre de sujets | 1 417 | 1 973 | 9 915 | 14 842 |
| Sexe | H : 61 % / F : 39 % | H : 62 % / F : 38 % | H : 60 % / F : 40 % | H : 59 % / F : 41 % |
| Age | Avec cancer : 54 ans ⁽¹⁾ ; Sans cancer : 49 ans ⁽¹⁾ | Avec cancer : 39,4 ans ⁽¹⁾ ; Sans cancer : 38,9 ans ⁽¹⁾ | < 40 ans : 32,5 % ; 40-59 ans : 57,9 % > 59 ans : 9,6 % | 46 ans ⁽¹⁾ (Population adulte et pédiatrique) |
| Durée de suivi | 11 666 patients-années | Avec cancer : 19,1 ans ⁽¹⁾ ; Sans cancer : 12,6 ans ⁽¹⁾ | 4,8 ans ⁽²⁾ (53 835 personnes-années) | 66 mois ⁽²⁾ |
| Type d'IS | Pour la plupart : anticalcineurine + MMF + CTC | | FK ou Cs + MMF + CTC. Sans cancer : 71 % FK ; 21 % Cs Avec cancer : 59 % FK ; 35 % Cs | 21 % Cs / 79 % FK 89 % MMF 100 % CTC |
| Nombre, types et incidences de cancers | 179 cancers chez 154 patients dont 49 cancers du rein (27 %), 30 cancers gastro-intestinaux (16,7 %), 24 cancers des voies urinaires (13,4 %) Incidence globale de cancer = 1 % par an | 278 cancers chez 241 patients dont 37 hémopathies (13 %), 32 cancers cutanés (11,5%), 28 cancers du sein (10 %) et 28 cancers du rein (10 %) Taux d'incidence cumulée : 2,5 % à 5 ans, 7,5 % à 10 ans, 19,4 % à 20 ans | 598 patients (6 %) avec cancer dont 85 cancers thyroïdiens (14 %), 67 cancers colorectaux (11 %), 64 cancers du rein (10 %) | 1050 cancers (7,6 %) dont : H : 104 cancers prostatiques (17,2 %), 97 cancers du rein (16 %), 83 cancers du foie (13,7 %) SIR = 2,5 (IC 95 % : 2,2 – 2,8) F : 105 cancers thyroïdiens (23,6 %), 61 cancers du sein (13,7 %), 43 cancers du foie (9,7 %) SIR = 2,6 (IC 95 % : 2,3 – 2,9) |
| Délai de survenue des cancers | | 12,8 ans ⁽¹⁾ après la greffe | 4 ans ⁽²⁾ après la greffe | |

Les résultats sont exprimés : ⁽¹⁾ par la moyenne, ⁽²⁾ par la médiane.

IS = immunosuppresseurs (AZA = azathioprine, CTC = corticothérapie, Cs = Cyclosporine, EVE = éverolimus, FK = tacrolimus, MMF = mycophénolate mofétil), IC 95 % : Intervalle de confiance 95%, H = Hommes, F = Femmes, SIR = Ratio d'Incidence Standardisée : incidence dans la population d'étude rapportée à l'incidence dans la population générale standardisée selon l'âge, le sexe, la région et la période

5. Epidémiologie du cancer en France

5.1. Dans la population générale

Dans la population générale en France, le nombre total de nouveaux cas de cancer est estimé à 382 000 pour l'année 2018. Les taux d'incidence (après standardisation pour la structure d'âge de la population mondiale) sont estimés à 330,2 pour 100 000 hommes et 274,0 pour 100 000 femmes. L'âge médian au diagnostic était de 68 ans chez l'homme et de 67 ans chez la femme.

Chez l'homme, les 3 cancers les plus fréquents sont le cancer de la prostate (50 000 nouveaux cas en 2015 - estimation non disponible en 2018), le cancer du poumon et le cancer colorectal (respectivement 31 000 et 23 000 nouveaux cas en 2018), tandis que chez la femme, il s'agit du cancer du sein, du cancer colorectal et du cancer du poumon (respectivement 58 000, 20 000 et 15 000 nouveaux cas en 2018).

Les cancers représentent la 1^{ère} cause de mortalité en France avec 157 000 décès par cancer, soit 26 % du total des décès en 2018. Chez les hommes, les cancers responsables du plus grand nombre de décès sont le cancer du poumon, le cancer colorectal et le cancer prostatique avec respectivement 23 000, 9 000 et 8 000 décès. Chez les femmes, il s'agit du cancer du sein (12 000 décès), du cancer du poumon (10 000 décès) et du cancer colorectal (8 000 décès) (28–30).

5.2. Dans la population diabétique

Il y a peu de statistiques disponibles sur les cancers au sein de la population diabétique en France. Néanmoins, la cohorte Entred 2001 a permis d'évaluer le taux de mortalité par cancer chez les diabétiques. Cette étude a inclus 10 000 adultes résidant en

France métropolitaine traités pharmacologiquement pour un diabète (sans distinction selon le type de diabète) suivis pendant 10 ans, d'âge médian 65 ans pour les hommes et 70 ans pour les femmes à l'inclusion. 26 % des décès survenus étaient liés au cancer. Les hommes comme les femmes diabétiques avaient un excès de mortalité significativement plus élevé par rapport à la population générale pour certains types de cancer : pancréas, foie et côlon-rectum.

PATIENTS ET METHODES

1. Objectif

L'objectif de cette étude observationnelle rétrospective monocentrique est d'évaluer l'incidence des cancers solides post-transplantation incluant les cancers cutanés mais hors lymphome, chez des patients diabétiques de type 1 ayant reçu une greffe d'îlots seuls (ITA : *Islet Transplantation Alone*), une greffe d'îlots après greffe de rein (IAK : *Islet After Kidney*) ou une greffe combinée rein-pancréas (SPK : *Simultaneous Pancreas-Kidney transplantation*).

2. Critères d'évaluation

Le critère de jugement principal est l'incidence des cancers solides post-transplantation dans la population d'étude. Le nombre de cancers sera rapporté à la durée de suivi depuis la greffe d'îlots (ou rein-pancréas) et exprimé en nombre de cancers/100 patients-années.

3. Critères d'inclusion

Les sujets inclus sont des hommes et des femmes âgés de plus de 18 ans, ayant un DT1 et suivis dans les services d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques et Néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille suite à une greffe d'îlots de Langerhans ou une greffe combinée rein-pancréas réalisée entre 1992 et 2018. Les greffes d'îlots de Langerhans étaient effectuées au CHU de Lille.

Les greffes rein-pancréas étaient effectuées dans différents hôpitaux universitaires en France métropolitaine.

Les sujets ont été répartis en 4 groupes selon le type de greffe et le protocole d'immunosuppression reçu :

- **Le groupe ITA-Edm**, où les patients ont reçu une greffe d'îlots seuls et une immunosuppression selon le protocole d'Edmonton (3). Ce protocole comprend une induction réalisée par un anticorps anti-récepteur de l'interleukine 2 (anti-IL-2R), ainsi que l'administration de tacrolimus dont la posologie est adaptée pour atteindre la concentration cible de 3 à 6 ng/ml, et de sirolimus pour une cible de 12 à 15 ng/ml pendant les 3 premiers mois, puis 7 à 10 ng/ml entre le 4^e et le 12^e mois, puis 5-6 ng/ml tout au long du suivi ultérieur (3,4).
- **Le groupe IAK-Edm**, où les patients ont reçu une greffe de rein puis une greffe d'îlots. La greffe rénale est alors effectuée suivant un protocole standard incluant dans la plupart des cas un anticorps anti-thymocyte (sauf pour 5 patients qui ont reçu un anticorps anti-IL-2R lors de la greffe rénale), du mycophénolate, du tacrolimus et un bolus initial de prednisolone. Les corticoïdes sont progressivement diminués sur une période allant de 3 à 9 mois jusqu'à un arrêt complet en l'absence de signes de rejet du greffon rénal. Environ 1 an après la greffe, le mycophénolate est progressivement remplacé par du sirolimus jusqu'à atteindre des taux résiduels de 7 à 10 ng/ml pour le sirolimus et environ 5 ng/ml pour le tacrolimus. Les greffes d'îlots peuvent ensuite être effectuées idéalement sur une période de 3 mois. A chaque injection, un anticorps anti-IL-2R est administré (4).

- **Le groupe ITA-ATG**, où les patients ont reçu une greffe d'îlots seuls et une immunosuppression utilisant le tacrolimus et le mycophénolate. Pour l'induction, les patients reçoivent à la 1^{ère} injection d'îlots un anticorps-anti lymphocyte sous couvert d'un bolus de prednisolone, les injections suivantes sont réalisées sous couvert d'un anticorps anti-IL-2R. On administre également un anti-TNF α , l'étanercept pendant les 10 premiers jours de chaque greffe.
- **Le groupe SPK-ATG**, qui regroupe les patients ayant reçu une greffe combinée rein-pancréas. L'induction était généralement réalisée avec un sérum anti-lymphocytaire (SAL). Le traitement d'entretien repose sur le tacrolimus, le mycophénolate et les glucocorticoïdes. Chez 4 patients, la corticothérapie a été interrompue par la suite. 4 des 10 patients non sevrés en glucocorticoïdes avaient présenté un rejet.

4. Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude 2 patients qui, à la suite d'une greffe combinée rein-pancréas, ont eu une perte rapide du greffon pancréatique secondaire à une thrombose.

Nous n'avons pu constituer de groupe IAK-ATG car seuls 2 sujets étaient dans cette situation.

5. Méthodes

Nous avons recueilli de façon rétrospective les paramètres cliniques et paracliniques correspondants à différents temps du suivi des sujets greffés. Les données « pré-greffe » correspondent à l'évaluation avant la 1^{ère} greffe d'îlots pour les

patients des groupes ITA-Edm, IAK-Edm et ITA-ATG et avant la greffe rein-pancréas pour le groupe SPK-ATG. Les dernières nouvelles correspondent à la dernière visite du patient dans le service de diabétologie ou de néphrologie du CHU de Lille.

5.1. Paramètres cliniques et paracliniques avant la greffe

Concernant l'évaluation « pré-greffe », les données suivantes ont été recueillies :

- Sexe
- Age
- Durée d'évolution du diabète (correspondant à la durée entre la découverte du diabète et la date de la 1^{ère} greffe d'îlots ou de pancréas)
- Délai entre la greffe de rein et la 1^{ère} greffe d'îlots pour le groupe IAK-Edm
- Antécédents personnels de cancer (nombre et type de cancer)
- Antécédents de cancers chez les apparentés au 1^{er} degré et au 2^e degré (nombre et type de cancer)
- Poids (kg), indice de masse corporelle (IMC) en kg/m²
- Glycémie à jeun (GAJ) en g/L, dosage colorimétrique à l'aide de l'Hexokinase (automate Roche),
- Hémoglobine glyquée (HbA1c) en %, dosage réalisé par électrophorèse capillaire (Capillarys Tera Sebia)
- Facteurs de risque cardiovasculaires : hypertension artérielle (HTA), dyslipidémie traitée, tabagisme actif ou sevré.
- Complications macro-angiopathiques :

Nous avons déterminé un score de macro-angiopathie de la façon suivante : 1 point est attribué pour la présence de chaque complication parmi la coronaropathie, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), la sténose des troncs

supra-aortiques (TSA), l'amputation. En additionnant les points, on obtient un score de macro-angiopathie qui varie entre 0 et 4. On conclut à la présence d'une AOMI en cas d'antécédent d'angioplastie sur les axes artériels des membres inférieurs, ou lorsque l'écho-doppler artériel des membres inférieurs (ou l'angio-IRM) retrouvait une plaque athéromateuse sténosante $\geq 50\%$. On conclut à l'existence d'une coronaropathie en cas d'antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angioplastie coronaire (avec ou sans pose de stent) et en cas de découverte de lésions coronaires supérieures à 50 % à la coronarographie après un examen non invasif (généralement une scintigraphie) montrant des signes d'ischémie myocardique. On retenait le diagnostic de sténose des TSA en cas de sténose évaluée à plus de 50 % à l'écho-doppler vasculaire, avec ou sans antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC).

- Complications micro-angiopathiques :

Nous avons déterminé un score de microangiopathie de la façon suivante : 1 point est attribué pour la présence des complications suivantes :

- une rétinopathie diabétique (tous stades confondus),
- des manifestations neurologiques : une polyneuropathie diabétique (en présence de signes cliniques évocateurs tels que l'abolition des réflexes ostéo-tendineux, les troubles de perception du monofilament, ou confirmée par un électromyogramme) et/ou une hypotension orthostatique et/ou une gastroparésie (confirmée à la scintigraphie de vidange gastrique),
- une néphropathie diabétique (dès le stade de microalbuminurie),
- l'instauration de séances d'hémodialyse ou de dialyse péritonéale

En additionnant les points, on obtient un score de microangiopathie qui varie entre 0 et 4.

- Présence d'une autre cause de néphropathie (hors glomérulopathie diabétique)

5.2. Caractéristiques de la greffe d'îlots ou de la greffe rein-pancréas

Concernant le protocole de greffe, les données suivantes ont été recueillies :

- Le type d'induction reçue au cours de la greffe d'îlots ou de la greffe rein-pancréas : sérum anti-lymphocytaire (SAL) ou anticorps anti-IL-2R.
- Le nombre de greffes reçues de chaque type (îlots, rein, pancréas)
- Les traitements immunosuppresseurs d'entretien reçus tout au long de la période de suivi post-greffe que ce soit au moment de la greffe d'îlots ou aux dernières nouvelles, en incluant les traitements reçus lors de la greffe de rein pour le groupe IAK-Edm ainsi que les traitements reçus chez les patients ayant bénéficié d'un « *switch* » quel qu'en soit la cause (inclusion dans un protocole selon Edmonton, intolérance à un immunosuppresseur...)

5.3. Événements survenus au cours du suivi post-greffe

Concernant le suivi après la greffe, les données suivantes ont été recueillies :

- Le nombre de cures pour un rejet de greffon
- L'existence d'une réactivation CMV au cours du suivi post greffe (PCR ou antigénémie CMV positive)
- Le diagnostic de cancers cutanés *de novo* (nombre et type)
- Le diagnostic d'autres cancers solides post-greffe (nombre et type)

5.4. Paramètres cliniques et paracliniques lors de la dernière visite

Concernant la dernière visite de suivi, les données suivantes ont été recueillies :

- L'âge
- Le poids (en kg), l'IMC (en kg/m²)
- La glycémie à jeun (g/L)
- L'HbA1c (%)
- Le C-peptide à jeun et post prandial (ng/ml)
- L'état d'insulino-indépendance ou non
- Le β -score (voir plus bas)
- La durée de suivi (correspondant à la durée entre la 1^{ère} greffe d'îlots ou de pancréas et la date de la dernière visite)
- La durée de l'immunosuppression (correspondant à la durée entre la 1^{ère} greffe tous types confondus et la date de la dernière visite ou la date d'arrêt du traitement immunosuppresseur le cas échéant)
- Le taux de lymphocytes (exprimé en nombre d'éléments/mm³, évalué par un automate : Sysmex XN) et la présence d'une lymphopénie définie par un taux de lymphocytes inférieur à 1 500/mm³
- Les taux de lymphocytes CD4+, CD8+, CD56+ (NK : *Natural Killer*), CD25+, exprimés en nombre d'éléments/mm³. Les immunomarquages lymphocytaires sont réalisés avec des anticorps monoclonaux des Sociétés Beckman Coulter et Becton Dickinson. Ils sont analysés sur le cytomètre en flux de type NAVIOS, commercialisé par la société Beckman Coulter.
- Les taux d'anticorps anti-GAD (dosage radio-immunologique, Medipan), d'anticorps anti-IA2 (méthode immuno-enzymatique ELISA, RSR) et d'anticorps

anti-îlots de Langerhans (ICA) (Immunofluorescence indirecte, Réactif Lame Euroimmun).

5.5. Autres calculs de scores

5.5.1. β -score

Le β -score est un outil qui permet d'évaluer la fonction beta-cellulaire. Sa valeur varie entre 0 et 8. Il est calculé en additionnant les points attribués à chacun des items suivants :

- *La glycémie à jeun :*
2 points si glycémie $\leq 5,5$ mmol/L (1 g/l) ; 1 point si glycémie comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/L (1-1,25 g/L) ; 0 point si glycémie ≥ 7 mmol/l (1,26 g/L).
- *L'HbA1c :*
2 points si HbA1c $\leq 6,1\%$; 1 point si HbA1c comprise entre 6,2 et 6,9% ; 0 point si HbA1c $\geq 7\%$
- *Le traitement insulinique ou antidiabétique oral (ADO) :*
2 points en l'absence de traitement insulinique et d'ADO ; 1 point en cas d'insulinothérapie pour une dose comprise entre 0,01 et 0,24 U/kg/j et/ou la prise d'un ou plusieurs ADO ; 0 point en cas d'insulinothérapie avec une dose $\geq 0,25$ U/kg/j
- *Le taux de C-peptide stimulé :*
2 points si C-peptide $\geq 0,3$ nmol/l (≥ 1 ng/ml) ; 1 point si C-peptide compris entre 0,1 et 0,29 nmol/l (0,3-0,9 ng/ml) ; 0 point si C-peptide $< 0,1$ nmol/l ($< 0,3$ ng/ml).
Si le C-peptide à jeun est $\geq 0,3$ nmol/l, on estime que le C peptide stimulé l'est aussi.

Le β -score est la somme des points correspondants à chacun des items ci-dessus. Toutefois, en cas de C-peptide stimulé $< 0,1$ nmol/l (0,3 ng/ml), le β -score est considéré comme nul quels que soient la glycémie à jeun, l'HbA1c et le traitement reçu. Un β -score égal à 0 est assimilé à une perte du greffon, tandis qu'un β -score égal à 8 représente une fonction β -cellulaire optimale (31).

5.5.2. Score de tabagisme

Nous avons déterminé un score de tabagisme dont les composantes étaient les suivantes :

- Tabagisme actif avant la greffe : 1 point si « oui » ; 0 point si « non »
- Tabagisme actif au moment de la greffe : 1 point si « oui » ; 0 point si « non »
- Tabagisme actif pendant le suivi post-greffe : 1 point si « oui » ; 0 point si « non »
- Tabagisme actif aux dernières nouvelles : 1 point si « oui » ; 0 point si « non »

Le score de tabagisme était calculé en additionnant les points obtenus à ces questions.

On obtient ainsi un score compris entre 0 et 4.

5.5.3. Score de cancers familiaux

Nous avons déterminé un score selon le nombre d'antécédents familiaux de cancers solides en additionnant les points obtenus selon le barème suivant :

- 1 point est attribué pour chaque parent du 1^{er} degré ayant au moins un antécédent de cancer ;
- ½ point supplémentaire est attribué en cas de cancers multiples chez un même individu, apparenté au 1^{er} degré ;

- ½ point est attribué pour chaque parent du 2^e degré ayant un antécédent de cancer.

6. Statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard ou en termes de médiane et d'intervalle interquartiles.

L'incidence de cancer solide pour 100 personnes-années (avec son intervalle de confiance) a été calculée dans chacun des groupes en divisant le nombre d'évènements par le délai d'exposition. Si un même patient avait des cancers multiples, seul le 1^{er} cancer était pris en compte.

Une analyse comparative des sujets ayant développé un cancer solide après greffe par rapport à la population indemne de cancers solides a été réalisée à l'aide du test de Mann-Whitney (variables quantitatives) ou du test exact de Fisher (variables qualitatives).

Les facteurs (y compris le groupe) associés au risque de cancer solide ont été analysés à l'aide d'un modèle à risque compétitif de Fine and Gray pour tenir compte des patients décédés. Les hypothèses de proportionnalité des risques au cours du temps et de log-linéarité pour les variables quantitatives ont été vérifiées graphiquement à l'aide des résidus de Schoenfeld et de Martingales.

Le niveau de signification a été fixé à 5%. Les logiciels statistiques SAS (version 9.4 ; SAS Institute, Cary, NC) et GraphPad Prism (version 9.2.0) ont été utilisés pour analyser les données.

RESULTATS

1. Nombre de participants

65 patients ont été inclus dans l'étude :

- 19 patients dans le groupe ITA-Edm
- 16 patients dans le groupe ITA-ATG
- 14 patients dans le groupe IAK-Edm
- 16 patients dans le groupe SPK-ATG. Deux patients de ce groupe ont été exclus de l'étude en raison d'une perte précoce du greffon pancréatique suite à une thrombose.

Le diagramme de flux est représenté sur la **figure 1**.

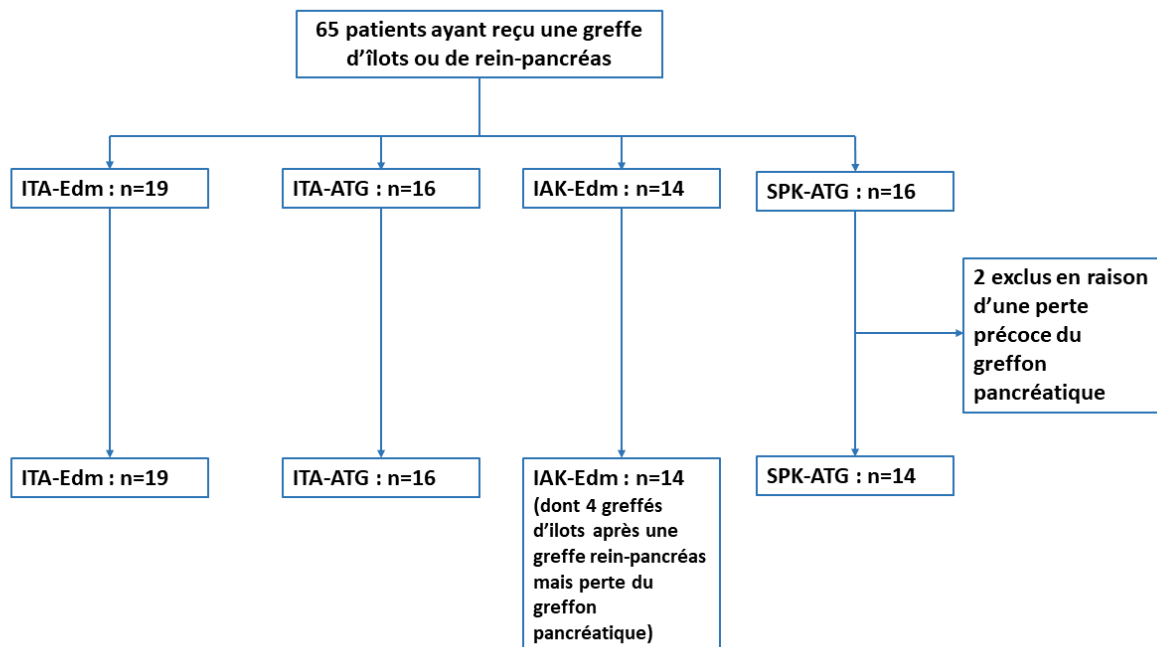


Figure 1 - Diagramme de flux

Au sein du groupe IAK-Edm, 4 patients avaient bénéficié initialement d'une greffe rein-pancréas, puis d'une greffe d'îlots en raison d'une perte du greffon pancréatique.

Le **tableau 2** répertorie les patients ayant bénéficié de différentes modalités de greffes.

Tableau 2 – Caractéristiques des patients ayant reçu différentes modalités de greffe

| N° Patient | Groupe | Nombre de greffes de rein | Nombre de greffes de pancréas | Nombre de greffes d'îlots | Autres greffes | Commentaires |
|------------|---------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------|---|
| 6 | IAK-Edm | 1 | 1 | 3 | - | Greffes de rein et de pancréas non simultanées, perte du greffon pancréatique |
| 8 | IAK-Edm | 2 | - | 3 | - | |
| 10 | IAK-Edm | 1 | 1 | 3 | - | Greffe combinée rein-pancréas, perte du greffon pancréatique |
| 11 | IAK-Edm | 1 | 1 | 3 | - | Greffe combinée rein-pancréas, perte du greffon pancréatique |
| 13 | IAK-Edm | 2 | - | 3 | - | |
| 14 | IAK-Edm | 1 | 1 | 3 | - | Greffe combinée rein-pancréas, perte du greffon pancréatique |
| 57 | SPK-ATG | 3 | 1 | - | Foie | Greffes combinées rein-pancréas, puis foie-rein, puis rein seul |

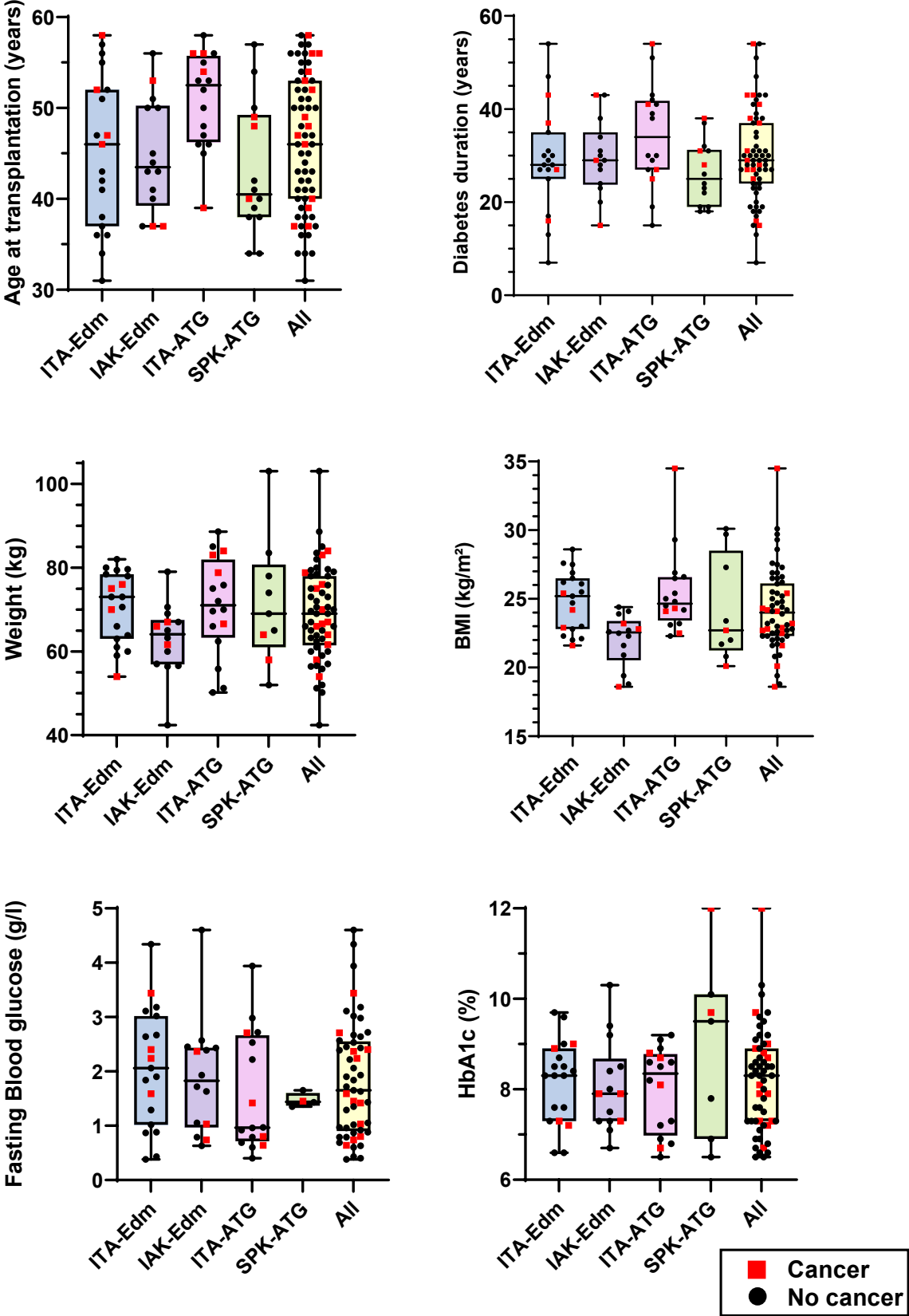
2. Paramètres cliniques et paracliniques avant la greffe

2.1. Analyse descriptive

La population globale comptait 52,4 % d'hommes (n=33/63). L'âge médian au moment de la greffe d'îlots ou de pancréas était de 46 ans, avec une durée médiane d'évolution du diabète de 29 ans. L'HbA1c médiane avant greffe était de 8,3 % (**Tableau 3**).

La **figure 2** représente les caractéristiques générales des patients lors du bilan pré-greffe.

Figure 2 – Caractéristiques générales lors du bilan pré-greffe



Complications micro-angiopathiques

Le score de microangiopathie moyen était de 2,30/4 dans la population globale, tendant à être plus important pour les groupes IAK-Edmonton (3,71/4) et SPK-ATG (3,46/4), notamment en raison d'une fréquence plus élevée de la néphropathie diabétique et des antécédents de dialyse dans ces deux groupes (respectivement 85,7% et 84,6 % de recours à la dialyse) (**Tableau 4**). Quatre patients issus de ces 2 groupes avaient toutefois bénéficié d'une greffe rénale préemptive.

Le diabète n'était pas la seule cause d'insuffisance rénale. Dans 9,5 % des cas, il existait une autre néphropathie associée :

- dans le groupe IAK-Edm, un cas de glomérulopathie auto-immune ayant précédé le diabète et une patiente avec néphropathie de type polyangéite,
- dans le groupe SPK-ATG, un syndrome de Good-Pasture, une polykystose, une néphropathie secondaire à une pyélonéphrite obstructive avec syndrome de la jonction et un cas d'urétéro-hydronephrose bilatérale sur vessie neurologique.

Complications macro-angiopathiques

Le score de macroangiopathie moyen était de 0,32/4 pour la population globale. 9,5 % des sujets présentaient une cardiopathie ischémique, 3,2 % une sténose des troncs-supra-aortiques, 12,7 % une AOMI et 6,3 % avaient subi une amputation.

61,9 % des sujets étaient hypertendus, 47,6 % étaient traités pour une dyslipidémie et 28,6% avaient un antécédent de tabagisme (**Tableau 5**).

Antécédents personnels et familiaux de cancer

On retrouve la notion d'antécédent personnel de cancer chez 3/63 patients (4,8 %) :

- un carcinome thyroïdien papillaire chez une patiente du groupe ITA-ATG, opérée avec IRAtérapie complémentaire 2 ans avant la greffe,
- un carcinome basocellulaire opéré 9 ans avant la greffe pour une autre patiente du groupe ITA-ATG,
- une tumeur de la mandibule plus de 20 ans avant la greffe pour un patient du groupe IAK-Edm.

Le score moyen des cancers familiaux était de 0,52 (**Tableau 6**).

L'ensemble des caractéristiques cliniques et paracliniques lors du bilan pré-greffe est présenté dans les **tableaux 3 à 6**. Les comparaisons statistiques entre groupes pour ces données n'ont pas été réalisées en raison de la petite taille des effectifs.

Tableau 3 – Caractéristiques générales lors du bilan pré-greffe

| | ITA-Edm (n=19) | IAK-Edm (n=14) | ITA-ATG (n=16) | SPK-ATG (n=14) | Population globale (n=63) |
|---------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| Hommes | 52,6 % (10/19) | 42,9 % (6/14) | 50 % (8/16) | 64,3 % (9/14) | 52,4 % (33/63) |
| Age (années) | 46 [37 ; 52] (n=19) | 44 [39 ; 50] (n=14) | 53 [46 ; 56] (n=16) | 41 [38 ; 49] (n=14) | 46 [40 ; 53] (n=63) |
| Ancienneté du diabète (années) | 28 [25 ; 35] (n=19) | 29 [23,8 ; 35] (n=14) | 34 [27 ; 41,8] (n=16) | 25 [19 ; 31,3] (n=14) | 29 [24 ; 37] (n=63) |
| Poids (kg) | 73 [63 ; 78,4] (n=19) | 64,1 [56,9 ; 67,5] (n=14) | 71 [63,3 ; 81,95] (n=16) | 69 [61 ; 80,8] (n=9) | 69 [61,5 ; 78] (n=58) |
| IMC (kg/m²) | 25,2 [22,8 ; 26,5] (n=19) | 22,6 [20,5 ; 23,4] (n=14) | 24,7 [23,4 ; 26,6] (n=16) | 22,7 [21,3 ; 28,5] (n=9) | 24 [22,3 ; 26,1] (n=58) |
| GAJ (g/L) | 2,06 [1,02 ; 3,02] (n=19) | 1,83 [0,97 ; 2,44] (n=14) | 0,97 [0,72 ; 2,67] (n=16) | 1,44 [1,37 ; 1,60] (n=4) | 1,65 [0,90 ; 2,55] (n=53) |
| HbA1c (%) | 8,3 [7,3 ; 8,9] (n=19) | 7,9 [7,3 ; 8,7] (n=14) | 8,4 [7 ; 8,8] (n=16) | 9,5 [6,9 ; 10,1] (n=7) | 8,3 [7,3 ; 8,9] (n=56) |

Les résultats des variables quantitatives sont exprimés par la médiane et l'intervalle interquartile [1^{er} quartile ; 3^e quartile]

Tableau 4 – Complications micro-angiopathiques avant la greffe

| | ITA-Edm (n=19) | IAK-Edm (n=14) | ITA-ATG (n=16) | SPK-ATG (n=14) | Population globale (n=63) |
|---|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------------|
| Score de microangiopathie (/4) | | | | | |
| 0 | 26,3 % (5/19) | 0 % (0/14) | 12,5 % (2/16) | 0 % (0/14) | 11,1 % (7/63) |
| 1 | 36,8 % (7/19) | 0 % (0/14) | 31,3 % (5/16) | 0 % (0/14) | 19,1 % (12/63) |
| 2 | 36,8 % (7/19) | 0 % (0/14) | 43,8 % (7/16) | 7,1 % (1/14) | 23,8 % (15/63) |
| 3 | 0 % (0/19) | 28,6 % (4/14) | 12,5 % (2/16) | 50 % (7/14) | 20,6 % (13/63) |
| 4 | 0 % (0/19) | 71,4 % (10/14) | 0 % (0/16) | 42,9 % (6/14) | 25,4 % (16/63) |
| Score de microangiopathie (/4) Moyenne ± écart-type | 1,11 ± 0,81 | 3,71 ± 0,47 | 1,56 ± 0,89 | 3,35 ± 0,63 | 2,30 ± 1,34 |
| Complications micro-angiopathiques : | | | | | |
| Rétinopathie | 68,4 % (13/19) | 100 % (14/14) | 68,8 % (11/16) | 100 % (13/13) | 82,3 % (51/62) |
| Néphropathie diabétique | 0 % (0/19) | 92,9 % (13/14) | 31,3 % (5/16) | 100 % (14/14) | 50,8 % (32/63) |
| Dialyse | 0 % (0/19) | 85,7 % (12/14) | 0 % (0/16) | 84,6 % (11/13) | 37,1 % (23/62) |
| Neuropathie | 42,1 % (8/19) | 92,9 % (13/14) | 56,3 % (9/16) | 69,2 % (9/13) | 62,9 % (39/62) |
| Autre néphropathie | 0 % (0/19) | 14,3 % (2/14) | 0 % (0/16) | 28,6 % (4/14) | 9,5 % (6/63) |
| Patients avec cancer solide post greffe | 4/19 (21,1 %) | 3/14 (21,4 %) | 4/16 (25 %) | 3/14 (21,4 %) | 14/63 (22,2 %) |
| Nombre total de cancers solides post greffe | 4 | 8 | 5 | 4 | 21 |

Tableau 5 – Complications macro-angiopathiques avant la greffe

| | ITA-Edm (n=19) | IAK-Edm (n=14) | ITA-ATG (n=16) | SPK-ATG (n=14) | Population globale (n=63) |
|---|-------------------|----------------------|----------------------|----------------|---------------------------|
| Score de macroangiopathie (/4) | | | | | |
| 0 | 89,5 % (17/19) | 64,3 % (9/14) | 87,5 % (14/16) | 78,6 % (11/14) | 81 % (51/63) |
| 1 | 0 % (0/19) | 21,4 % (3/14) | 12,5 % (2/16) | 7,1 % (1/14) | 9,5 % (6/63) |
| 2 | 5,3 % (1/19) | 14,3 % (2/14) | 0 % (0/16) | 7,1 % (1/14) | 6,4 % (4/63) |
| 3 | 5,3 % (1/19) | 0 % (0/14) | 0 % (0/16) | 7,1 % (1/14) | 3,2 % (2/63) |
| 4 | 0 % (0/19) | 0 % (0/14) | 0 % (0/16) | 0 % (0/14) | 0 % (0/63) |
| Score de macroangiopathie (/4) Moyenne ± écart-type | 0,26 ± 0,81 | 0,5 ± 0,76 | 0,13 ± 0,34 | 0,43 ± 0,94 | 0,32 ± 0,74 |
| Complications macro-angiopathiques | | | | | |
| Coronaropathie | 5,3 % (1/19) | 14,3 % (2/14) | 12,5 % (2/16) | 7,1 % (1/14) | 9,5 % (6/63) |
| Sténose des TSA | 5,3 % (1/19) | 0 % (0/14) | 0 % (0/16) | 7,1 % (1/14) | 3,2 % (2/63) |
| AOMI | 10,5 % (2/19) | 21,4 % (3/14) | 0 % (0/16) | 21,4 % (3/14) | 12,7 % (8/63) |
| Amputation | 5,3 % (1/19) | 14,3 % (2/14) | 0 % (0/16) | 7,1 % (1/14) | 6,3 % (4/63) |
| Facteurs de risque cardiovasculaire | | | | | |
| HTA | 31,6 % (6/19) | 92,9 % (13/14) | 62,5 % (10/16) | 71,4 % (10/14) | 61,9 % (39/63) |
| Dyslipidémie | 31,6 % (6/19) | 57,1 % (8/14) | 50 % (8/16) | 57,1 % (8/14) | 47,6 % (30/63) |
| Antécédent de tabagisme | 26,3 % (5/19) | 21,4 % (3/14) | 43,8 % (7/16) | 21,4 % (3/14) | 28,6 % (18/63) |
| Patients avec cancer solide post greffe | 4/19 (21,1 %) | 3/14 (21,4 %) | 4/16 (25 %) | 3/14 (21,4 %) | 14/63 (22,2 %) |
| Nombre total de cancers solides post greffe | 4 | 8 | 5 | 4 | 21 |

Tableau 6 – Antécédents familiaux et antécédents personnels de cancer solide avant la greffe

| | ITA-Edm (n=19) | IAK-Edm (n=14) | ITA-ATG (n=16) | SPK-ATG (n=14) | Population globale (n=63) |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------|---------------------------|
| Antécédent personnel de cancer solide | 0 % (0/19) | 7,1 % (1/14) | 12,5 % (2/16) | 0 % (0/14) | 4,8 % (3/63) |
| Apparentés au 1^{er} et 2^e degré ayant eu 1 cancer solide ou plus | | | | | |
| 0 | 57,9 % (11/19) | 57,1 % (8/14) | 56,3 % (9/16) | 85,7 % (12/14) | 63,5 % (40/63) |
| 1 | 21,1 % (4/19) | 35,7 % (5/14) | 25 % (4/19) | 7,1 % (1/14) | 22,2 % (14/63) |
| 2 | 10,5 % (2/19) | 7,1 % (1/14) | 12,5 % (2/16) | 0 % (0/14) | 7,9 % (5/63) |
| 3 | 0 % (0/19) | 0 % (0/14) | 6,3 % (1/16) | 0 % (0/14) | 1,6 % (1/63) |
| 4 | 10,5 % (2/19) | 0 % (0/14) | 0 % (0/16) | 7,1 % (1/14) | 4,8 % (3/63) |
| Score de cancers familiaux | | | | | |
| 0 | 57,9 % (11/19) | 57,1 % (8/14) | 56,3 % (9/16) | 85,7 % (12/14) | 63,5 % (40/63) |
| 0,5 | 5,3 % (1/19) | 14,3 % (2/14) | 0 % (0/16) | 0 % (0/14) | 4,8 % (3/63) |
| 1 | 21,1 % (4/19) | 21,4 % (3/14) | 25 % (4/16) | 7,1 % (1/14) | 19,1 % (12/63) |
| 1,5 | 0 % (0/19) | 0 % (0/14) | 12,5 % (2/16) | 0 % (0/14) | 3,2 % (2/63) |
| 2 | 5,3 % (1/19) | 7,1 % (1/14) | 0 % (0/16) | 0 % (0/14) | 3,2 % (2/63) |
| 2,5 | 5,3 % (1/19) | 0 % (0/14) | 6,3 % (1/16) | 0 % (0/14) | 3,2 % (2/63) |
| 3 | 5,3 % (1/19) | 0 % (0/14) | 0 % (0/16) | 0 % (0/14) | 1,6 % (1/63) |
| 4 | 0 % (0/19) | 0 % (0/14) | 0 % (0/16) | 7,1 % (1/14) | 1,6 % (1/63) |
| Score de cancers familiaux Moyenne ± écart-type | 0,63 ± 0,94 | 0,43 ± 0,62 | 0,59 ± 0,78 | 0,36 ± 1,08 | 0,52 ± 0,86 |
| Patients avec cancer solide post greffe | 21,1 % (4/19) | 21,4 % (3/14) | 25 % (4/16) | 21,4 % (3/14) | 22,2 % (14/63) |
| Nombre de cancers solides post greffe | 4 | 8 | 5 | 4 | 21 |

2.2. Analyse comparative selon la survenue ou non de cancers solides

Les cas de cancers tendaient à être plus fréquents chez les sujets plus âgés et avec IMC plus bas, mais sans différence significative. Ainsi parmi les patients âgés de 46 ans ou plus au moment de la greffe, 29,4 % ont développé un cancer solide contre 13,8 % chez les sujets âgés de moins de 46 ans au moment de la greffe ($p=0,22$). On notait 28,9 % de cancers solides en cas d'IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$ au moment de la greffe contre 10 % de cancers solides en cas d'IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,18$). En revanche, on ne perçoit pas de différence notable entre les sujets ayant développé un cancer solide et les sujets indemnes de cancer concernant l'ancienneté du diabète au moment de la greffe, le score de macroangiopathie, le score de microangiopathie, les antécédents de tabagisme, l'existence d'antécédent personnel de cancer et l'existence d'antécédents familiaux de cancer (**Tableaux 7a et 7b**).

Tableau 7a – Caractéristiques cliniques et paracliniques lors de la greffe chez les sujets ayant présenté un cancer solide comparé aux sujets indemnes de cancer solide

| | Avec cancer solide <i>de novo</i> (n=14) | Sans cancer solide <i>de novo</i> (n=49) | p |
|---------------------------------------|---|---|---------------|
| Age (années) | 48,5 [39,8 ; 54,5] | 45 [39,5 ; 52] | 0,3027 |
| Ancienneté du diabète (années) | 30 [26,5 ; 41,5] | 29 [23 ; 34,5] | 0,3515 |
| Poids (kg) | 67 [62,8 ; 77,4] | 69 [60,5 ; 78] | 0,7858 |
| IMC (kg/m ²) | 22,9 [22,1 ; 24,3] | 24,2 [22,3 ; 26,5] | 0,2125 |
| Score de macroangiopathie | 0,14 +/- 0,36 | 0,37 ± 0,81 | 0,5032 |
| Score de microangiopathie | 2,29 ± 1,20 | 2,31 ± 1,39 | 0,9178 |
| Antécédent de tabagisme | 28,6 % | 28,6 % | > 0,9999 |
| Score de tabagisme | 0,36 ± 0,63 | 0,39 ± 0,7 | 0,9257 |
| Glycémie à jeun (g/L) | 1,52 [0,86 ; 2,39] | 1,72 [0,90 ; 2,61] | 0,8391 |
| HbA1c (%) | 8,1 [7,3 ; 8,9] | 8,3 [7,3 ; 8,9] | 0,6142 |
| Antécédent personnel de cancer solide | 7,14 % | 4,08 % | 0,5360 |
| Score de cancers familiaux | 0,71 ± 1,28 | 0,46 ± 0,71 | 0,8513 |

Les résultats des variables quantitatives sont exprimés par la médiane et l'intervalle interquartile [1er quartile ; 3e quartile] ou par la moyenne ± écart-type.

Tableau 7b - Pourcentage de patients ayant développé un cancer solide en fonction des caractéristiques cliniques et paracliniques au moment de la greffe

| | Oui | Non | p |
|--|----------------|----------------|---------------|
| Age < 46 ans | 13,8 % (4/29) | 29,4 % (10/34) | 0,2237 |
| Ancienneté du diabète < 30 ans | 20,6 % (7/34) | 24,1 % (7/29) | 0,7693 |
| Poids pré-greffe < 70 kg | 22,6 % (7/31) | 22,2 % (6/27) | > 0,9999 |
| IMC < 25 kg/m ² | 29 % (11/28) | 10 % (2/20) | 0,1836 |
| Score de macroangiopathie = 0 | 23,5 % (12/51) | 16,7 % (2/12) | > 0,9999 |
| Score de microangiopathie ≤ 1 | 7,1 % (4/12) | 17,9 % (10/44) | 0,4695 |
| Antécédent de tabagisme | 22,2 % (4/18) | 22,2 % (10/45) | > 0,9999 |
| Glycémie à jeun < 1,26 g/l | 21,1 % (4/19) | 23,5 % (8/34) | > 0,9999 |
| HbA1c < 7 % | 11,1 % (1/9) | 25,5 % (12/47) | 0,6682 |
| Antécédent personnel de cancer solide | 33,3 % (1/3) | 21,7 % (13/60) | 0,5360 |
| Antécédent familial de cancer solide (1 ou plus) | 21,7 % (5/23) | 22,5 % (9/40) | > 0,9999 |

3. Durée de suivi

La médiane de la durée de suivi à partir de la 1^{ère} greffe d'îlots (ou de la greffe rein-pancréas pour le groupe SPK-ATG) est de 10 ans, plus importante pour les groupes IAK-Edm (13 ans) et ITA-Edm (12 ans).

On dénombre 9 patients perdus de vue et 6 patients décédés au cours du suivi post greffe, dont les caractéristiques sont présentées dans le **tableau 8**.

Tableau 8 – Caractéristiques des patients décédés ou perdus de vue.

| N° Patient | Groupe | Perdu de vue / Décès | Délai après greffe | C-peptide |
|------------|---------|---------------------------------------|--------------------|--------------|
| 1 | IAK-Edm | Perdu de vue | 4,6 ans | DéTECTABLE |
| 3 | IAK-Edm | Décès (infection) | 10,2 ans | DéTECTABLE |
| 5 | IAK-Edm | Décès | 16,6 ans | DéTECTABLE |
| 9 | IAK-Edm | Décès (dans les suites d'un lymphome) | 11,9 ans | DéTECTABLE |
| 10 | IAK-Edm | Décès (AVC) | 4,6 ans | DéTECTABLE |
| 16 | ITA-Edm | Perdu de vue | 12,4 ans | DéTECTABLE |
| 19 | ITA-Edm | Perdu de vue | 10,8 ans | IndéTECTABLE |
| 21 | ITA-Edm | Perdu de vue | 10 ans | DéTECTABLE |
| 22 | ITA-Edm | Perdu de vue | 4,8 ans | IndéTECTABLE |
| 23 | ITA-Edm | Perdu de vue | 12,1 ans | DéTECTABLE |
| 49 | ITA-ATG | Perdu de vue | 4,4 ans | IndéTECTABLE |
| 52 | SPK-ATG | Décès (cancer) | 13,5 ans | DéTECTABLE |
| 56 | SPK-ATG | Perdu de vue | 6,2 ans | Non évalué |
| 60 | SPK-ATG | Décès (cause non précisée) | 27,8 ans | IndéTECTABLE |
| 63 | SPK-ATG | Perdu de vue | 20,1 ans | DéTECTABLE |

4. Caractéristiques cliniques et paracliniques aux dernières nouvelles après la greffe

Après un suivi médian de 10 ans, pour la population globale, l'âge des patients était de 55 ans, les médianes de glycémie à jeun et d'HbA1c étaient de 1,24 g/L et 6,8 % respectivement. Le taux de C-peptide à jeun médian était de 1,04 ng/ml. Le C-peptide post prandial médian était de 0,74 ng/ml. Celui-ci a été évalué chez 46 patients (pas d'évaluation disponible dans le groupe SPK-ATG). 42,9 % des sujets étaient insulino-indépendants et le β -score médian était de 3. L'ensemble de ces données est présenté dans le **tableau 9** et les représentations graphiques concernant la durée de suivi, l'âge, la glycémie à jeun, l'HbA1c, le poids, l'IMC et le C-peptide à jeun et postprandial sont présentées sur les **figures 3 et 4**.

La moitié des patients dans la population globale (mais plus de 80 % dans le groupe ITA-ATG) présentaient une lymphopénie, avec un taux médian de lymphocytes égal à 1400/mm³. 17,5 % des sujets avaient présenté au cours du suivi post greffe une infection à CMV, ou une PCR CMV positive. Les données de typage lymphocytaire sont présentées dans le **tableau 10** et la **figure 5**.

On retrouvait des anticorps anti-GAD, anti-IA2 ou ICA positifs chez 41,7 % des sujets (**Tableau 11**).

Ici encore, pour les paramètres présentés dans les tableaux 8 à 10, les comparaisons statistiques entre groupes n'ont pas été réalisées en raison de la petite taille des effectifs.

Figure 3 – Caractéristiques cliniques aux dernières nouvelles après la greffe (durée de suivi, âge, poids, IMC)

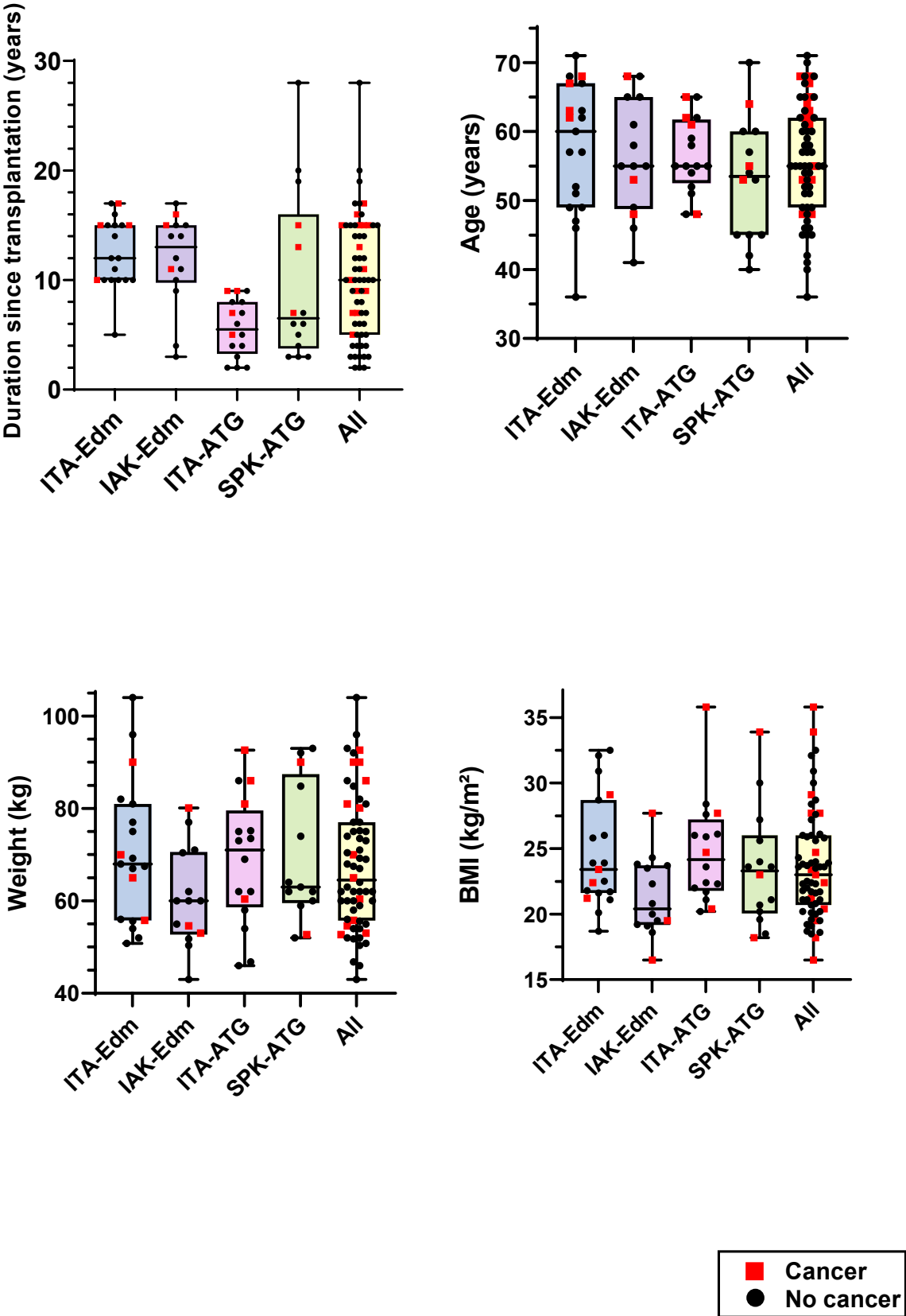


Figure 4 – Paramètres du métabolisme glucidique aux dernières nouvelles après la greffe (Glycémie, HbA1c, C peptide, β -score)

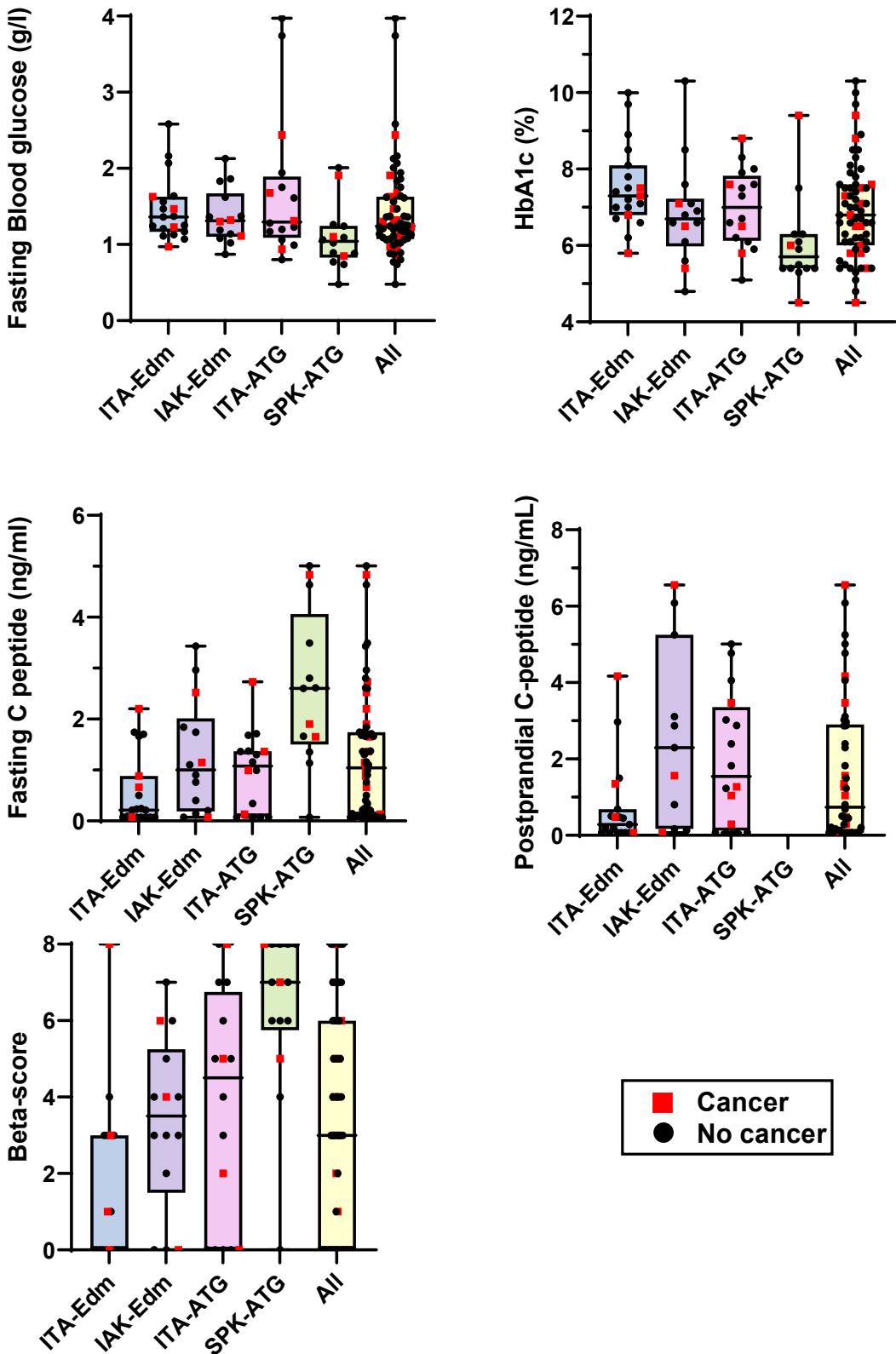


Tableau 9 – Caractéristiques cliniques et paracliniques générales aux dernières nouvelles après la greffe

| | ITA-Edm (n=19) | IAK-Edm (n=14) | ITA-ATG (n=16) | SPK-ATG (n=14) | Population globale (n=63) |
|--|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Durée de suivi après la greffe d'îlots ou pancréas (années) | 12 [10 ; 15] (n=19) | 13 [9,8 ; 15] (n=14) | 5,5 [3,3 ; 8] (n=16) | 6,5 [3,8 ; 16] (n=14) | 10 [5 ; 15] (n=63) |
| Age (années) | 60 [49 ; 67] (n=19) | 55 [48,8 ; 65] (n=14) | 55 [52,5 ; 61,8] (n=16) | 53,5 [45 ; 60] (n=14) | 55 [49 ; 62] (n=63) |
| Poids (kg) | 68 [55,8 ; 81] (n=19) | 60 [52,7 ; 70,6] (n=14) | 71 [58,6 ; 79,6] (n=16) | 63 [59,5 ; 87,4] (n=13) | 64,5 [55,8 ; 77] (n=62) |
| IMC (kg/m²) | 23,4 [21,6 ; 28,7] (n=19) | 20,4 [19,2 ; 23,7] (n=14) | 24,2 [21,8 ; 27,2] (n=16) | 23,3 [20,1 ; 26] (n=14) | 23 [20,7 ; 26] (n=63) |
| GAJ (g/L) | 1,36 [1,17 ; 1,63] (n=19) | 1,31 [1,10 ; 1,67] (n=14) | 1,30 [1,09 ; 1,89] (n=16) | 1,04 [0,83 ; 1,25] (n=14) | 1,24 [1,07 ; 1,63] (n=63) |
| HbA1c (%) | 7,3 [6,8 ; 8,1] (n=19) | 6,7 [6,0 ; 7,2] (n=14) | 7,0 [6,1 ; 7,8] (n=16) | 5,7 [5,4 ; 6,3] (n=14) | 6,8 [6,0 ; 7,6] (n=63) |
| C-peptide à jeun (ng/ml) | 0,21 [0,07 ; 0,88] (n=19) | 1,00 [0,19 ; 2,01] (n=14) | 1,08 [0,09 ; 1,37] (n=16) | 2,60 [1,50 ; 4,07] (n=13) | 1,05 [0,12 ; 1,74] (n=62) |
| C-peptide post-prandial (ng/ml) | 0,28 [0,07 ; 0,68] (n=19) | 2,30 [0,17 ; 5,25] (n=11) | 1,55 [0,13 ; 3,36] (n=16) | - | 0,74 [0,07 ; 2,90] (n=46) |
| β-score | 0 [0 ; 3] (n=19) | 3,5 [1,5 ; 5,3] (n=14) | 4,5 [0 ; 6,8] (n=16) | 7 [5,8 ; 8] (n=14) | 3 [0 ; 6] (n=63) |
| Insulino-indépendance | 10,5 % (2/19) | 28,6 % (4/14) | 62,5 % (10/16) | 78,6 % (11/14) | 42,9 % (27/63) |

Les paramètres numériques sont décrits par la médiane et l'intervalle interquartile [1er quartile ; 3e quartile].

Figure 5 – Paramètres immunologiques aux dernières nouvelles après la greffe

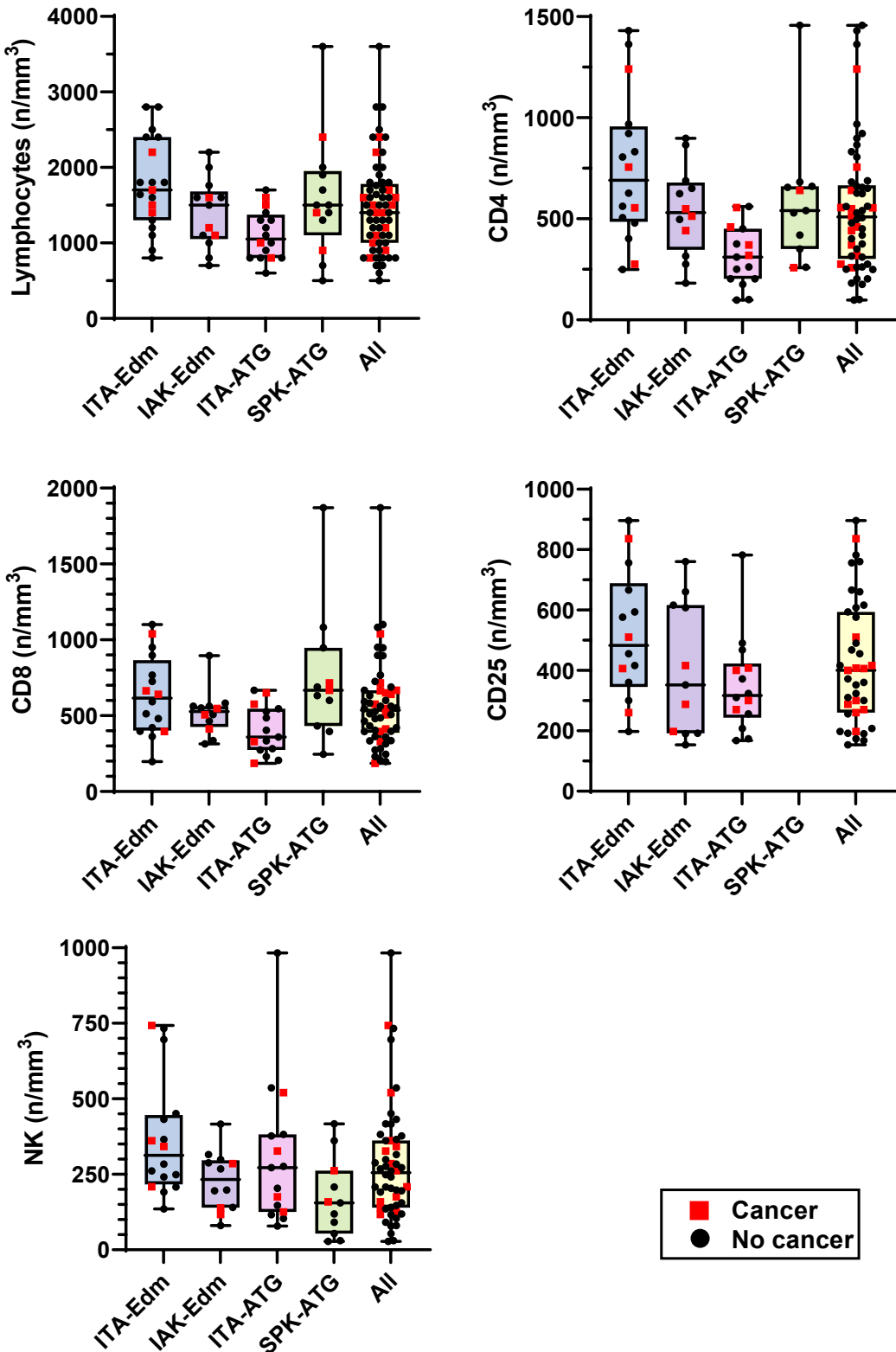


Tableau 10 – Paramètres immunologiques aux dernières nouvelles après la greffe

| | ITA-Edm (n=19) | IAK-Edm (n=14) | ITA-ATG (n=16) | SPK-ATG (n=14) | Population globale (n=63) |
|--|------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| Lymphopénie | 31,6 % (6/19) | 46,2 % (6/13) | 81,3 % (13/16) | 46,2 % (6/13) | 50,8 % (31/61) |
| Lymphocytes (n/mm³) | 1700 [1300 ; 2400] (n=19) | 1500 [1050 ; 1680] (n=13) | 1050 [800 ; 1375] (n=16) | 1500 [1100 ; 1950] (n=13) | 1400 [1000 ; 1780] (n=61) |
| CD4+ (n/mm³)^a | 691 [486 ; 957] (n=16) | 531 [347 ; 679] (n=12) | 311 [203 ; 451] (n=15) | 540 [351 ; 660] (n=11) | 509 [302 ; 666] (n=54) |
| CD8+ (n/mm³)^b | 617 [403 ; 866] (n=16) | 527 [426 ; 563] (n=12) | 359 [274 ; 546] (n=15) | 667 [433 ; 948] (n=11) | 537 [387 ; 667] (n=54) |
| NK (CD56+) (n/mm³)^c | 313 [217 ; 446] (n=16) | 233 [139 ; 296] (n=12) | 272 [125 ; 382] (n=15) | 155 [54 ; 262] (n=11) | 255 [140 ; 362] (n=54) |
| CD25+ (n/mm³) | 483 [345 ; 689] (n=14) | 352 [192 ; 616] (n=11) | 317 [244 ; 423] (n=14) | - | 400 [260 ; 594] (n=39) |
| Réactivation CMV^d | 0 % (0/19) | 35,7 % (5/14) | 6,3 % (1/16) | 35,7 % (5/14) | 17,5 % (11/63) |
| Patients avec cancer solide | 21,1 % (4/19) | 21,4 % (3/14) | 25 % (4/16) | 21,4 % (3/14) | 22,2 % (14/63) |
| Nombre total de cancers solides | 4 | 8 | 5 | 4 | 21 |

Normales du laboratoire : ^a 700 à 1100/mm³, ^b 500 à 900/mm³, ^c 100 à 400/mm³

^d PCR ou antigénémie CMV positive au cours du suivi post-greffe

Les paramètres numériques sont décrits par la médiane et l'intervalle interquartile [1er quartile ; 3e quartile].

Tableau 11 – Taux d’anticorps anti-GAD, anti-IA2 et ICA aux dernières nouvelles après la greffe

| | ITA-Edm (n=19) | IAK-Edm (n=14) | ITA-ATG (n=16) | SPK-ATG (n=14) | Population globale (n=63) |
|---|---------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| Anticorps anti-GAD¹ (U/ml) | 0,7 [0,6 ; 7,8] (n=19) | 0,6 [0,6 ; 1,58] (n=14) | 0,6 [0,6 ; 17,3] (n=16) | 0,7 [0,6 ; 3] (n=11) | 0,6 [0,6 ; 5,5] (n=60) |
| Anticorps anti-GAD positifs | 42,1 % (8/19) | 28,6 % (4/14) | 37,5 % (6/16) | 36,3 % (4/11) | 36,7 % (22/60) |
| Anticorps anti-IA2² (U/ml) | 1,2 [1,2 ; 1,3] (n=19) | 1,2 [0,5 ; 1,2] (n=14) | 1,2 [1,2 ; 4,3] (n=16) | 1,2 [1,2 ; 1,2] (n=11) | 1,2 [1,2 ; 1,3] (n=60) |
| Anticorps anti-IA2 positifs | 21,1 % (4/19) | 7,1 % (1/14) | 25 % (4/16) | 0 % (0/11) | 15 % (9/60) |
| ICA³ (UJDF) | 7 [7 ; 7] (n=19) | 7 [7 ; 7] (n=14) | 7 [7 ; 7] (n=16) | 7 [7 ; 7] (n=11) | 7 [7 ; 7] (n=60) |
| ICA positifs | 5,3 % (1/19) | 0 % (0/14) | 6,3 % (1/16) | 0 % (0/11) | 3,3 % (2/60) |
| Anticorps anti-GAD et/ou anti-IA2 et/ou ICA positifs | 47,4 % (9/19) | 35,7 % (5/14) | 43,8 % (7/16) | 36,4 % (4/11) | 41,7 % (25/60) |

¹ Normales du laboratoire : 0-0,482 U/ml avant le 05/02/2018 et <1 U/ml, à partir du 5/02/2018 ; seuil de positivité proposé par le fabricant : 1 U/ml avant le 5/02/2018 et 2 U/ml à partir du 05/02/2018 ; seuil de détection : 0,3 U/ml avant le 5/02/2018 et 0,7 U/ml à partir du 5/02/2018

² Normales du laboratoire : <0,35 U/ml (avant le 29/01/2018) ; seuil de positivité proposé par le fabricant : 1 U/ml avant le 29/01/2018 et 7,5 U/ml à partir du 05/02/2018 ; seuil de détection 0,4 U/ml avant le 29/01/2018 et 1,3 U/ml à partir du 29/01/2018

³ Seuil de positivité : 8 UJDF

Les paramètres numériques sont décrits par la médiane et l’intervalle interquartile [1er quartile ; 3e quartile].

4.1. Taux d'incidence des cancers solides après greffe

Le taux d'incidence de cancers solides après greffe était de 2,32 pour 100 personnes-années (IC 95% : 1,12 – 3,59) dans la population globale. Il n'y avait pas de différence significative en termes d'incidence de cancers solides entre les différents groupes ($p=0,44$). Les hazard ratios correspondant au risque de cancer solide dans les groupes IAK-Edm, ITA-ATG et SPK-ATG comparés au groupe ITA-Edm sont présentés ci-dessous.

Tableau 12 : Risque de cancers solides dans les groupes IAK-Edm, ITA-ATG et SPK-ATG comparé au groupe ITA-Edm

| | Hazard ratio (IC 95 %) | p |
|----------------|-------------------------------|----------|
| IAK-Edm | 1,55 (0,35 – 6,87) | 0,57 |
| ITA-ATG | 2,74 (0,73 – 10,35) | 0,14 |
| SPK-ATG | 2,77 (0,57 – 13,47) | 0,21 |

Néanmoins le taux d'incidence observé dans le groupe ITA-ATG était le plus élevé avec 4,72 cas de cancer solide pour 100 personnes-années (IC 95 % : 4,25 – 5,18) et le taux d'incidence le plus faible était observé dans le groupe ITA-Edm : 1,93 cas pour 100 personnes-années (1,74 – 2,12). Précisons que seul le 1^{er} cas de cancer chez un même patient a été pris en compte dans cette analyse.

Le type de cancer solide le plus fréquent était le cancer cutané (85,7 % des tumeurs solides). Au total, 18 cancers cutanés chez 12/63 patients (19,1 %) ont été diagnostiqués (4 patients du groupe ITA-Edm, 3 patients du groupe IAK-Edm,

4 patients du groupe ITA-ATG et 1 patient dans le groupe SPK-ATG) (**Tableau 13**). Parmi ces 18 lésions, 39 % étaient des carcinomes basocellulaires, 33 % des carcinomes épidermoïdes, et 28 % des maladies de Bowen (**Tableau 14**).

Par ailleurs, deux patients du groupe SPK-ATG ont développé des cancers solides non cutanés :

- Un patient a développé un adénocarcinome recto-sigmoïdien 2 ans après la greffe, puis une tumeur neuroendocrine gastrique
- Un patient a développé un adénocarcinome recto-sigmoïdien 7 ans après la greffe.

4.2. Décès

Six patients (9,5 %) sont décédés durant la période de suivi (délai médian de 12,7 ans après la greffe).

Quatre des décès concernaient le groupe IAK-Edm et étaient en lien avec une cause vasculaire chez 2 patients, infectieuse chez une autre patiente et dans les suites d'un lymphome cutané considéré comme guéri chez le 4^{ème} patient, plus de 10 ans après la greffe d'îlots. Deux décès ont eu lieu au sein du groupe SPK-ATG, dont l'un par cancer recto-sigmoïdien (**Tableau 15**).

Tableau 13 – Incidence des cancers solides post greffe

| | ITA-Edm (n=19) | IAK-Edm (n=14) | ITA-ATG (n=16) | SPK-ATG (n=14) | Population globale (n=63) |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------------|
| Patients avec cancers solides (cutanés inclus) | 4/19 (21,1 %) | 3/14 (21,4 %) | 4/16 (25 %) | 3/14 (21,4 %) | 14/63 (22,2 %) |
| Patients avec cancer cutané | 4/19 (21,1 %) | 3/14 (21,4 %) | 4/16 (25 %) | 1/14 (7,1 %) | 12/63 (19,1 %) |
| Type de cancer cutané par patient | | | | | |
| - Carcinome épidermoïde | 1/4 (25 %) | - | 2/4 (50 %) | - | 3/12 (25 %) |
| - Maladie de Bowen | 2/4 (50 %) | 1/3 (33 %) | - | - | 3/12 (25 %) |
| - Carcinome basocellulaire | 1/4 (25 %) | 1/3 (33 %) | 2/4 (50 %) | 1/1 (100 %) | 5/12 (41,7 %) |
| - Mixte | - | 1/3 (33 %) | - | - | 1/12 (8,3 %) |
| Patients avec cancer solide extra-cutané | 0/19 (0 %) | 0/14 (0 %) | 0/16 (0 %) | 2/14 (14,3 %) | 2/63 (3,2 %) |
| Délai de survenue du 1^{er} cancer (années)^a médiane [IQR] | 5,9 [4,2 ; 8,3] | 8 [4,1 ; 8,2] | 6,7 [2 ; 8,7] | 7,1 [2,3 ; 7,3] | 7,2 [4,5 ; 8,7] |
| Durée de suivi (années)^b : médiane [IQR] | 12 [10 ; 15] | 13 [9,8 ; 15] | 5,5 [3,3 ; 8] | 6,5 [3,8 ; 16] | 10 [5 ; 15] |
| Incidence de cancers solides (pour 100 personnes-années) (IC 95 %)^b | 1,93 (1,74 – 2,12) | 2,29 (2,03 – 2,55) | 4,72 (4,25 – 5,18) | 3,21 (2,85 – 3,58) | 2,32 (1,12 – 3,59) |

^a Délai à partir de la greffe d'îlots (ITA-Edm, IAK-Edm, ITA-ATG) ou de la greffe rein-pancréas (SPK-ATG)

^b A partir de la greffe d'îlots (ITA-Edm, IAK-Edm, ITA-ATG) ou de la greffe rein-pancréas (SPK-ATG) jusqu'à la date des dernières nouvelles

Tableau 14 – Nombre total et type de cancers solides post greffe

| | ITA-Edm (n=19) | IAK-Edm (n=14) | ITA-ATG (n=16) | SPK-ATG (n=14) | Population globale (n=63) |
|---|----------------|----------------|----------------|-------------------------------|---------------------------|
| Total de cancers solides (cutanés inclus, hors lymphome) | 4 | 8 | 5 | 4 | 21 |
| Total de cancers cutanés (hors lymphome) | 4 | 8 | 5 | 1 | 18 |
| Total de cancers solides extra-cutanés (type) | 0 | 0 | 0 | 3 (1 TNE gastrique, 2 CCR) | 3 |
| Type de cancers cutanés | | | | | |
| - Carcinome épidermoïde | 1/4 (25 %) | 3/8 (37,5 %) | 2/5 (40 %) | 0/1 (0 %) | 6/18 (33,3 %) |
| - Maladie de Bowen | 2/4 (50 %) | 3/8 (37,5 %) | 0/5 (0 %) | 0/1 (0 %) | 5/18 (27,8 %) |
| - Carcinome basocellulaire | 1/4 (25 %) | 2/8 (25 %) | 3/5 (60 %) | 1/1 (100 %) | 7/18 (38,9 %) |

CCR = Cancer colorectal, TNE = Tumeur neuroendocrine

Tableau 15 – Causes des décès et délai de survenue

| | ITA-Edm (n=19) | IAK-Edm (n=14) | ITA-ATG (n=16) | SPK-ATG (n=14) | Population globale (n=63) |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| Décès | 0/19 (0 %) | 4/14 (28,6 %) | 0/16 (0 %) | 2/14 (14,3 %) | 6/63 (9,5 %) |
| Délai de survenue du décès^a médiane [IQR] | - | 11,1 [6 ; 15,4] | - | 20,7 [13,5 ; 27,8] | 12,7 [8,8 ; 19,4] |
| Cause de décès | | | | | |
| - Cancer solide (hors lymphome cutané) | | 0/4 (0 %) | | 1/2 (50 %) | 1/6 (16,7 %) |
| - Non liée au cancer solide | - | 4/4 (100 %) | - | 1/2 (50 %) | 5/6 (83,3 %) |
| • Infection | | 1 | | - | 1 |
| • Vasculaire | | 2 | | - | 2 |
| • Non connue | | 1 | | 1 | 2 |

^a Délai en années à partir de la greffe d'îlots (ITA-Edm, IAK-Edm, ITA-ATG) ou de la greffe rein-pancréas (SPK-ATG)

4.3. Traitements immunosuppresseurs

Les patients ont reçu un traitement immunosuppresseur pendant une durée médiane de 9,4 ans. Ils avaient reçu entre 1 et 5 inductions pour une greffe (tous types inclus). Pour 93 % des patients, il y avait eu au moins une induction avec un anticorps anti-IL-2R et pour 53 % au moins une induction avec un sérum anti-lymphocytaire (SAL). Ces chiffres prennent en compte les inductions reçues en-dehors des greffes d'îlots ou de pancréas (notamment en cas de greffes rénales multiples suite à une perte du 1^{er} greffon rénal dans les groupes IAK-Edm et SPK-ATG). Les données concernant le type d'induction reçue étaient manquantes pour la majorité des patients du groupe SPK-ATG. Le pourcentage de patients traités par SAL est donc probablement sous-estimé.

97 % des patients avaient reçu un traitement d'entretien comportant du tacrolimus, 75 % du mycophénolate, 59 % du sirolimus et 43 % une corticothérapie orale en traitement d'entretien (**Tableau 16, Figure 6**). Les bolus intraveineux de glucocorticoïdes reçus lors de l'induction n'ont pas été pris en compte dans cette analyse.

16 % ont été traités dans le cadre d'un rejet de greffon rénal ou d'îlots. Concernant le rejet de greffon rénal, celui-ci était suspecté devant une élévation de la créatininémie ou de l'albuminurie et exploré par une ponction-biopsie du greffon et la recherche d'anticorps anti-HLA anti-donneur (DSA). Les modalités de traitement étaient variées, incluant des bolus de glucocorticoïdes en intraveineux, des perfusions de SAL, d'immunoglobulines humaines (Clairyg®), d'anticorps anti-CD20 (Rituximab) ou des

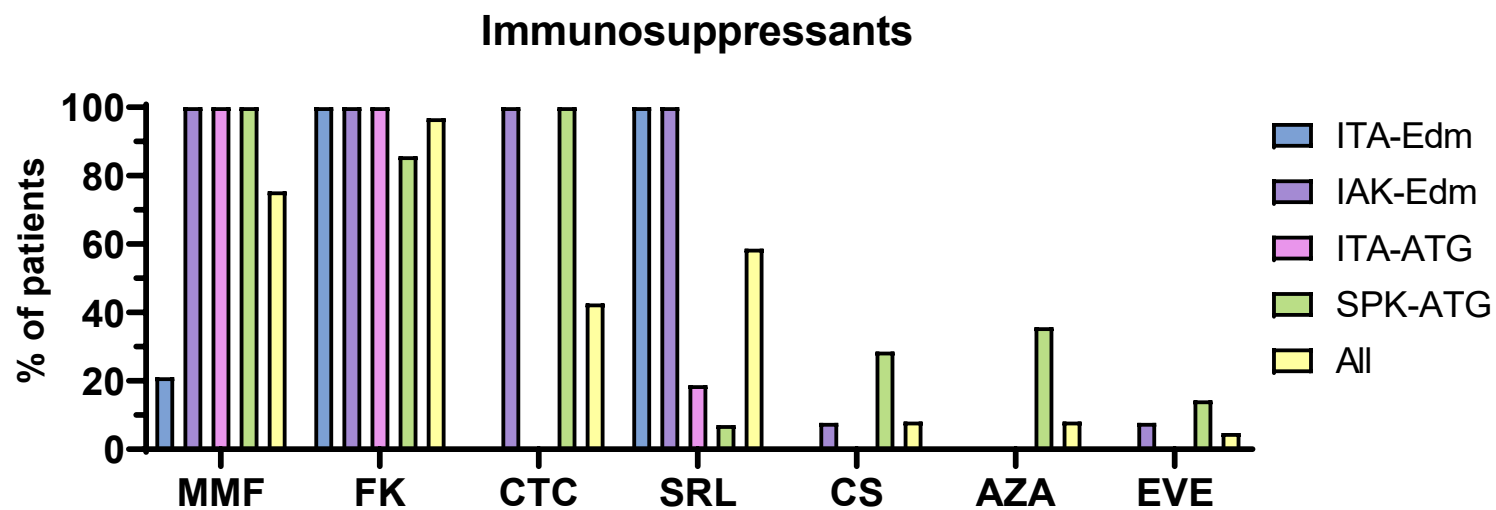
échanges plasmatiques. Dans le cadre de la greffe d'îlots, 6 des 49 patients greffés d'îlots (12,2 %) ont reçu une cure supplémentaire de Basiliximab (anticorps anti-IL-2R) dans le cadre d'une suspicion de rejet. Le rejet de greffon d'îlots était suspecté en cas de déséquilibre relativement brutal et inexpliqué des glycémies. L'apparition de DSA, ainsi qu'une augmentation du taux des auto-anticorps rencontrés dans le DT1 (anticorps anti-GAD, anti-IA2, anti-îlots de Langerhans) ont été considérés comme des arguments supplémentaires pour confirmer cette hypothèse.

Les données relatives à l'immunosuppression présentées dans le tableau 16 n'ont pas été analysées de façon comparative en raison des effectifs limités dans chaque groupe.

Tableau 16 – Traitements immunosuppresseurs (induction, entretien, rejets)

| | ITA-Edm (n=19) | IAK-Edm (n=14) | ITA-ATG (n=16) | SPK-ATG (n=14) | Population globale (n=63) |
|--|----------------|---------------------------|----------------------|--------------------|---------------------------|
| Durée immunosuppression (années) | 10 [8,4 ; 15] | 14,8 [11,5 ; 17,7] | 5,8 [3,2 ; 7,8] | 6,6 [3,8 ; 16,1] | 9,4 [5,3 ; 15] |
| Nombre de greffons (inductions) | | | | | |
| 1 | 0 % | 0 % | 0 % | 85,7 % | 19,1 % |
| 2 | 21,1 % | 0 % | 6,3 % | 7,1 % | 9,5 % |
| 3 | 73,7 % | 42,9 % | 87,5 % | 7,1 % | 55,6 % |
| 4 | 5,3 % | 35,7 % | 6,3 % | 0 % | 11,1 % |
| 5 | 0 % | 21,4% | 0 % | 0 % | 4,8 % |
| Induction avec SAL | 0 % (0/19) | 58,3 % (7/12) | 100 % (16/16) | 100 % (4/4) | 52,9 % (27/51) |
| Induction avec Ac anti-IL-2R | 100 % (19/19) | 100 % (14/14) | 100 % (16/16) | 20 % (1/5) | 92,6 % (50/54) |
| Traitements d'entretien | | | | | |
| - Mycophénolate | 21,1 % | 100 % | 100 % | 100 % | 75,4 % |
| - Tacrolimus | 100 % | 100 % | 100 % | 85,7 % | 96,8 % |
| - Corticoïdes | 0 % | 100 % | 0 % | 100 % | 42,6 % |
| - Sirolimus | 100 % | 100 % | 18,8 % | 7,1 % | 58,7 % |
| - Ciclosporine | 0 % | 7,7 % | 0 % | 28,6 % | 8,1 % |
| - Azathioprine | 0 % | 0 % | 0 % | 35,7 % | 8,1 % |
| - Everolimus | 0 % | 7,7 % | 0 % | 14,3 % | 4,8 % |
| Cures de rejet de greffon (îlots ou rein) | 5,3 % | 7,1 % | 25 % | 30,8 % | 16,1 % |

Figure 6 – Fréquence des différents traitements immunosuppresseurs d'entretien



MMF : Mycophénolate, FK : Tacrolimus, CTC : Corticoïdes, SRL : Sirolimus, CS : Ciclosporine, AZA : Azathioprine, EVE : Everolimus

4.4. Facteurs associés aux cancers solides

Une analyse des facteurs associés au développement de cancer solide a été réalisée (**Tableau 17**). Les sujets ayant reçu au moins une induction par anti-IL-2R présentent un risque moindre de développer un cancer solide après la greffe (HR : 0,20 ; IC 95 % : 0,06-0,61 ; p=0,004). Il n'a pas été retrouvé d'association avec le risque de cancer solide pour les autres variables étudiées. Néanmoins, on constate une tendance à une augmentation du risque de cancer solide avec l'âge (HR : 1,05 ; IC 95% : 0,99-1,12 ; p=0,091) et une valeur élevée de β -score (HR : 1,20 ; IC 95% : 0,99-1,45 ; p=0,052). L'usage d'inhibiteur de mTOR en revanche tend à diminuer le risque néoplasique mais l'effet retrouvé n'est pas significatif (HR : 0,40 ; IC 95% : 0,13-1,24 ; p=0,111).

Tableau 17 – Analyse des facteurs associés aux cancers solides

| | Hazard ratio (IC 95 %) | p |
|--|---------------------------|---------------|
| Sexe féminin | 0,99 (0,35 – 2,80) | 0,9922 |
| Age ⁽¹⁾ | 1,05 (0,99 – 1,12) | 0,0916 |
| Antécédent de tabagisme ⁽¹⁾ | 1,14 (0,38 – 3,49) | 0,8136 |
| Antécédent familial de cancer solide | 0,76 (0,26 – 2,20) | 0,6161 |
| Score de microangiopathie ⁽¹⁾ | 1,15 (0,79 – 1,69) | 0,4699 |
| Score de macroangiopathie ⁽¹⁾ | 0,75 (0,36 – 1,56) | 0,4351 |
| β -score ⁽²⁾ | 1,20 (0,99 – 1,45) | 0,0522 |
| Nombre total de greffes (inductions) > 3 | 0,54 (0,14 – 2,15) | 0,3821 |
| Induction avec SAL | 2,30 (0,67 – 7,85) | 0,1848 |
| Induction avec anti-IL-2R | 0,20 (0,06 – 0,61) | 0,0047 |
| Traitements pour rejet de greffon (filots ou rein) | 0,54 (0,08 – 3,66) | 0,5290 |
| Taux de lymphocytes ⁽²⁾ | 1,00 (0,99 – 1,00) | 0,6453 |
| Taux de lymphocytes CD4 + ⁽²⁾ | 0,91 (0,75 – 1,12) | 0,3804 |
| Taux de lymphocytes CD8 + ⁽²⁾ | 0,99 (0,82 – 1,21) | 0,9623 |
| Taux de lymphocytes NK ⁽²⁾ | 1,01 (0,77 – 1,31) | 0,9681 |
| Taux de lymphocytes CD25 + ⁽²⁾ | 0,81 (0,58 – 1,14) | 0,2262 |
| Réactivation CMV | 1,32 (0,46 – 3,74) | 0,6056 |
| Durée d'exposition aux immunosuppresseurs | 0,97 (0,87 – 1,08) | 0,5359 |
| Exposition aux anti-métabolites | 1,64 (0,50 – 5,33) | 0,4135 |
| Exposition aux inhibiteurs mTOR | 0,40 (0,13 – 1,24) | 0,1113 |
| Corticothérapie orale (en entretien) | 1,27 (0,41 – 3,88) | 0,6795 |

(1) Au moment de la greffe

(2) Aux dernières nouvelles

DISCUSSION

Ce travail dont le but est d'évaluer le risque de cancers solides (incluant les cancers cutanés) après une greffe dans le cadre d'un diabète de type 1 concerne une petite série de 63 patients. Les premiers résultats tendent à montrer que le risque de cancers cutanés est plus important en cas de greffe d'îlots en suivant le protocole avec SAL (ITA-ATG). Ces cancers sont toutefois de bon pronostic (pas de cas de mélanome observé). Le risque de cancers cutanés paraît le plus faible lorsqu'on réalise une greffe d'îlots seuls selon le protocole d'Edmonton (ITA-Edm). Notre étude souligne également le risque de développement de cancers solides non cutanés, notamment de cancer colorectal, en cas de greffe combinée rein-pancréas, tandis qu'aucun cancer solide extra-cutané n'a été observé après la greffe chez les greffés d'îlots dans cette série après un suivi médian de 10 ans.

1. Evaluation du risque de cancers cutanés

Les cancers cutanés sont divisés en cancers mélanocytaires et non mélanocytaires. Parmi ces derniers, les plus fréquents sont les carcinomes basocellulaires et les carcinomes épidermoïdes. La maladie de Bowen correspond à un carcinome épidermoïde *in situ*.

En population générale, les facteurs de risque de cancers cutanés incluent des facteurs environnementaux, en particulier l'exposition aux UV naturels ou artificiels, ainsi que des facteurs individuels pouvant accentuer la sensibilité aux UV : un phototype clair et certains syndromes génétiques rares tels que *Xeroderma pigmentosum*. (32–35)

L'immunosuppression, qu'elle soit liée à une infection par le VIH ou d'origine médicamenteuse, est également bien décrite en tant que facteur de risque de développement de cancer cutané (33–35). Ainsi, on estime que chez des sujets caucasiens ayant reçu une greffe d'organe solide, le risque de développer un carcinome épidermoïde est 65 à 250 fois plus important que la population générale (33) et qu'il y a un risque de carcinome basocellulaire multiplié par 10 à 16 (35). Le type d'immunosuppresseur et la durée de traitement vont moduler ce risque. Dans la littérature, il est indiqué que le risque d'apparition d'un cancer cutané est proportionnel à la durée de l'immunosuppression (36). D'autres études ont conclu que dans les 10 premières années qui suivent une greffe d'organe, il y a un risque de 14 % de développer un cancer cutané, et ce risque s'élève à 40 % après 20 ans contre 6 % dans une population contrôle (36). Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de lien entre la durée de l'immunosuppression et le risque de développement de cancers solides, en particulier de cancers cutanés, qui représentaient la majorité des cancers solides observés (85,7 % des cancers solides). Ceci pourrait s'expliquer par l'incidence élevée des cancers cutanés dans le groupe ITA-ATG alors qu'on observe dans ce groupe une durée de suivi et une durée d'immunosuppression plus faibles que pour les autres groupes de l'étude. Il existe donc probablement dans le groupe ITA-ATG d'autres facteurs que la durée d'exposition aux immunosuppresseurs, qui tendent à favoriser le développement de cancers cutanés. Nous évoquerons ces facteurs plus loin.

En ce qui concerne le type d'immunosuppresseur, l'azathioprine a été décrite comme facteur favorisant particulier pour les cancers cutanés non mélanocytaires et en particulier pour les carcinomes épidermoïdes (32,37). Dans notre série, seuls 8 % des patients, tous greffés rein-pancréas, avaient reçu l'azathioprine en traitement

d'entretien. Il est donc difficile de conclure sur son rôle dans les constatations faites ici.

Plus l'immunosuppression est forte, plus le risque de carcinomes épidermoïdes augmente (33). Le nombre de traitements immunosuppresseurs reçus simultanément doit également être pris en compte. En effet, le taux de carcinomes épidermoïdes est proportionnel au nombre d'agents immunosuppresseurs que reçoit un greffé à un temps donné (33).

En lien avec l'immunosuppression vient le risque infectieux et certaines infections virales notamment à papillomavirus humains (HPV) sont reconnues comme facteur favorisant les cancers cutanés épidermoïdes chez les greffés (32,33,35).

Enfin, l'âge du patient est un facteur important. En effet, l'incidence des cancers épidermoïdes augmente avec l'âge (37), avec un âge moyen de diagnostic autour de 65 ans. Dans notre série de 63 patients, bien qu'on observe une tendance à développer des cancers chez les sujets les plus âgés, l'âge n'est pas ressorti comme facteur de risque de façon claire (HR : 1,05 ; IC 95 % : 0,99-1,12 ; p=0,0916), peut-être en raison d'un manque de puissance.

2. Comparaison des incidences de cancer entre les groupes

Dans notre étude, bien qu'aucune différence significative n'ait été retrouvée entre les incidences de cancer dans les différents groupes, ce sont les patients greffés d'îlots seuls avec le protocole d'Edmonton (ITA-Edm) qui ont eu la plus faible incidence de cancer *de novo* avec 1,93 cas pour 100 patients-années, tandis qu'on comptait 4,72 cancers solides pour 100 patients-années dans le groupe ITA-ATG.

Le protocole d'Edmonton comporte lors de l'induction l'administration d'un anticorps anti-IL-2R, tandis que ceux du groupe ITA-ATG, recevaient en plus d'un anticorps anti-IL-2R, un anticorps anti-lymphocyte à la 1ère injection et un anti-TNF α : l'éтанercept.

Les anti-TNF α sont très souvent prescrits dans la prise en charge de certaines pathologies dysimmunitaires (polyarthrite rhumatoïde, psoriasis...) et c'est souvent dans ce cadre que les études ont été réalisées pour déterminer le profil de tolérance de ces thérapeutiques.

Plusieurs études ont ainsi souligné un risque accru de cancers cutanés (hors mélanome) lors de la prise d'anti-TNF α (38,39). Une méta-analyse indique que le risque relatif associé aux anti-TNF est de 2,02 (IC 95% : 1.11-3.95) pour les cancers cutanés hors mélanome (40). En particulier, les carcinomes épidermoïdes semblent être très fréquemment observés, tandis qu'il n'y a pas d'association retrouvée pour le carcinome basocellulaire (41), ni pour les autres cancers (40).

Ces données nous font suggérer le rôle potentiel de l'éтанercept dans l'augmentation du risque de cancers cutanés chez les patients ITA-ATG comparé aux ITA-Edm.

De plus, l'usage systématique du sirolimus dans le protocole d'Edmonton peut expliquer le moindre développement tumoral dans le groupe ITA-Edm comparé au groupe ITA-ATG où seuls 3 patients sur 16 ont reçu le sirolimus. Le sirolimus a en effet des propriétés anti-angiogéniques qui pourraient limiter la croissance tumorale (42–44). Dans une étude où 60 patients greffés d'organes solides développaient des cancers cutanés (hors mélanome), le switch de traitement immunosuppresseur vers un inhibiteur de mTOR (sirolimus ou évérolimus) a permis une réduction significative du taux de carcinomes épidermoïdes et de maladies de Bowen (45). Une étude à plus

grande échelle avec 4536 greffés rénaux et 574 greffés hépatiques a également conclu à une diminution des cancers cutanés non mélanocytaires après remplacement d'un anticalcineurine par le sirolimus (46). Une méta-analyse ayant étudié 20 essais contrôlés randomisés et 2 études observationnelles qui ont comparé des greffés rénaux recevant le sirolimus aux greffés rénaux ne recevant pas de sirolimus (39 039 greffés rénaux au total) concluait que l'utilisation du sirolimus était associée à une incidence globale de cancer plus faible (rapport de taux d'incidence [RTI] = 0,71 ; IC 95 % = 0,56-0,90), surtout en raison d'une réduction de l'incidence des cancers cutanés hors mélanome (RTI = 0,49 ; IC à 95 % = 0,32-0,76) (47).

Toutefois, malgré l'usage peu fréquent du sirolimus dans notre série de greffés rein-pancréas, le risque de cancers cutanés y est plutôt faible (un seul carcinome basocellulaire), ce qui semble similaire à ce qui est observé dans certaines séries publiées (9,11). Une des hypothèses serait un dépistage moins systématique des lésions cutanées dans cette sous-population, qui a par ailleurs un âge médian plus bas que les autres groupes. De façon intéressante, une étude menée en Australie chez 219 patients greffés hépatiques avait noté une plus faible adhérence au suivi dermatologique annuel chez les patients les plus jeunes (29,5 % chez les moins de 50 ans contre 48,1 % chez les plus de 50 ans ; $p=0,01$), tandis que la participation au dépistage du cancer colorectal était plus forte lorsque la greffe était récente (96 % pour les greffes < 5 ans contre 68 % pour une greffe > 5 ans ; $p = 0,001$) (48). Par ailleurs, la durée médiane de suivi dans le groupe SPK-ATG est de 6,5 ans contre plus de 10 ans pour les groupes ITA-Edm et IAK-Edm, ce qui pourrait également expliquer que le taux de cancers cutanés y soit plus faible.

D'autres séries publiées de greffés rein-pancréas comportent cependant des taux plus importants de cancers cutanés : sur 360 greffés, 18 cancers solides ont été diagnostiqués dont 7 cancers cutanés, ce qui représentait le type de cancers le plus fréquent (12). Les auteurs indiquent que les sujets ayant développé un cancer (tous types confondus) avaient un âge plus élevé, étaient moins fréquemment sous tacrolimus, et avaient présenté plus d'épisodes de rejet aigu.

3. Analyse des facteurs associés aux cancers solides

Dans la littérature, l'âge avancé, le sexe masculin, l'origine caucasienne, un antécédent de cancer sont décrits comme facteurs de risque de développer un cancer *de novo* (tous types confondus) après une greffe d'organes. L'usage d'un inhibiteur de mTOR diminue en revanche ce risque, par le biais d'une réduction des cancers cutanés de façon particulière (49). Les facteurs de risques de cancers cutanés identifiés par une étude réalisée chez 10 649 greffés aux Etats-Unis sont similaires : sexe masculin (HR : 1,56 ; IC 95 % : 1,34-1,81), origine caucasienne (HR : 9,04 ; IC 95 % : 6,20-13,18), âge au moment de la greffe \geq 50 ans (HR : 2,77 ; IC 95% : 2,20 – 3,48), mais également antécédent de cancer cutané avant la greffe (HR : 4,69 ; IC 95 % : 3,26-6,73) (50).

Dans notre étude, l'âge avancé (HR : 1,05 ; IC 95% : 0,99-1,12 ; p =0,091) et un β -score élevé (HR : 1,20 ; IC 95% : 0,99-1,45 ; p=0,052) semblent être des facteurs de risque de développement de cancers solides, mais n'atteignent pas le seuil de significativité. Par ailleurs, une induction avec un anticorps anti-IL-2R ressort comme facteur protecteur (HR : 0,20 ; IC 95% : 0,06-0,61 ; p =0,04). L'usage d'inhibiteur de mTOR (le plus souvent, le sirolimus) tend également à diminuer ce risque (HR : 0,40 ;

IC 95% : 0,13-1,24 ; $p=0,111$). Le risque associé à une exposition aux anticalcineurines n'a pu être évalué car 100% des patients avaient reçu du tacrolimus (96,8 %) et/ou de la ciclosporine.

D'après les données de la littérature, l'exposition à la ciclosporine, à l'azathioprine, à la prednisone et au mycophénolate serait défavorable avec une plus grande fréquence de cancers cutanés chez les sujets ayant reçu des doses cumulées significativement plus importantes (51). Concernant le tacrolimus, il y a moins de certitudes quant à son effet sur le risque de cancers cutanés en comparaison à la ciclosporine, avec des conclusions variables selon les différentes études (52).

Concernant le type d'induction, la thymoglobuline (un sous-type de SAL) a été identifiée comme facteur de risque indépendant de cancer dans une cohorte comprenant 925 greffés rénaux avec un rapport des taux d'incidence évalué à 1,62 (IC 95 % : 1,02 – 2,57 ; $p=0,041$). Cependant le type de cancers observés différait par rapport à notre étude puisque dans cette publication les analyses concernaient les hémopathies et les tumeurs solides en excluant les cancers cutanés (53). Néanmoins, d'après la méta-analyse réalisée par Webster et al, on observe significativement moins de cancers tous types confondus 1 an après une greffe rénale lorsque l'induction a été réalisée avec un anticorps anti-IL-2R comparé à une induction avec un SAL (ATG) avec un risque relatif évalué à 0,25 (IC 95 % : 0,07-0,87) (54). Ces données se rapprochent donc de nos résultats.

N'avons pas retrouvé de lien entre les taux des différentes populations lymphocytaires et la survenue de cancer solides, mais dans une autre étude, l'évaluation des taux de lymphocytes T CD4+ chez 150 greffés rénaux a révélé que ceux qui développaient

des cancers cutanés avaient un taux de lymphocytes CD4+ significativement diminué ($330/\text{mm}^3$ contre $565/\text{mm}^3$ pour ceux qui n'avaient pas de cancer ; $p < 0,01$). De même, il a été montré une corrélation entre la diminution du taux de lymphocytes NK et le risque de récurrence de carcinome épidermoïde après une greffe rénale (55).

L'antécédent de tabagisme ne semble pas avoir joué un rôle significatif dans le développement des cancers dans cette étude (HR : 1,14 ; IC 95 % : 0,38-3,49 ; $p = 0,813$), ce qui est concordant avec les résultats de l'étude de Sanders et al. qui s'intéressait aux carcinomes épidermoïdes après greffe rénale ou cardiaque (37). L'impact d'une reprise de la consommation tabagique après la greffe n'a pas été analysé (cela ne concernait qu'une petite minorité de patients) mais pourrait influencer la survenue des cancers selon les conclusions d'une étude réalisée chez 130 sujets ayant eu une greffe cardiaque : les patients qui reprenaient le tabac développaient plus fréquemment un cancer solide (45 %) comparé à ceux qui maintenaient leur sevrage (23 %) et à ceux qui n'avaient jamais fumé (13 %) ($p = 0,014$), avec un risque relatif associé à la reprise du tabac après la greffe évalué à 2,31 (IC 95 % : 1,14-4,68 ; $p = 0,02$) (56).

En comparant l'IMC des 2 catégories de patients (avec ou sans cancer solide), on constate que les sujets qui ont un IMC avant la greffe $< 25 \text{ kg/m}^2$ ont eu plus fréquemment un diagnostic de cancer, toutefois sans différence significative ($p = 0,18$). Cette observation est concordante avec les conclusions d'une méta-analyse qui étudiait le lien entre cancers cutanés et IMC et qui concluait en une relation inverse entre l'IMC et le risque de cancers cutanés (hors mélanome) (57). Dans le cas du

cancer colorectal, c'est l'obésité qui est reconnue comme facteur de risque mais vu le faible nombre de cas de cancer colique dans cette série, l'éventuelle relation entre IMC et cancer colorectal n'est pas identifiable.

Finalement, notre étude rejoint les données de la littérature concernant l'identification de certains facteurs influençant la survenue de cancers solides (principalement cutanés) après la greffe, notamment l'âge en tant que facteur de risque et l'usage d'inhibiteurs de mTOR (en particulier le sirolimus) ainsi que l'induction par anticorps anti-IL-2R en tant que facteurs protecteurs. De plus, notre étude apporte un élément nouveau concernant le lien entre l'état fonctionnel du greffon (illustré par la valeur du β -score) et le risque de cancers ; ce lien entre un β -score élevé et un risque accru de cancers serait peut-être le signe d'une immunosuppression plus marquée chez les patients ayant un greffon qui fonctionne de façon optimale.

Le repérage des patients les plus à risque de cancers cutanés pourrait amener à proposer des modalités de suivi dermatologique adaptées en fonction du profil du patient greffé, comme décrit par Crow et al. (58), tandis que des scores de calcul de risque sont développés, tels que le SUNTRAC (*Skin and Ultraviolet Neoplasia Transplant Risk Assessment Calculator*) (59), permettant une standardisation de l'évaluation du niveau de risque individuel vis-à-vis des cancers cutanés après une transplantation d'organe.

4. Evaluation du risque de cancer colorectal

Si l'on considère le risque néoplasique dans le groupe des greffés rein-pancréas, notre étude met en avant le risque spécifique de cancer colorectal.

Nous rappelons que le cancer colorectal est le 3^e cancer le plus fréquent en France et dans le monde (60,61). L'âge moyen au moment du diagnostic est de 69,5 ans chez l'homme et de 72,8 ans chez la femme, avec seulement 4 % de cancers colorectaux identifiés avant l'âge de 50 ans. L'âge supérieur à 50 ans est le principal facteur de risque de cancer colorectal, et il existe une prédominance masculine (sex ratio homme/femme de 1,5). Les autres facteurs de risque sont représentés par certaines mutations génétiques, responsables de 5 à 7 % des cancers colorectaux (62) (notamment le syndrome de Lynch et la polypose adénomateuse familiale), les antécédents de maladie inflammatoire du côlon (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), les antécédents familiaux ou personnels de cancer colorectal, les facteurs liés au mode de vie (consommation d'alcool, de tabac, surpoids et obésité, consommation de viande et de charcuterie), et les antécédents d'acromégalie (60).

Comme pour la plupart des cancers, le risque de cancer colique est majoré après une greffe d'organe ; le ratio d'incidence standardisé (SIR) pour le cancer colorectal est estimé entre 1,1 et 2,3 chez les greffés comparé à la population générale (49).

Dans la littérature, certains auteurs rapportent également des cas de cancer colique chez des patients ayant bénéficié d'une greffe combinée rein – pancréas. Par exemple, ont été décrits 3 cas de cancer solide dont 1 cancer colique et aucun cancer cutané parmi un groupe de 107 patients greffés rein-pancréas (11). Dans une autre étude, qui regroupait 78 sujets, 4 cancers solides ont été diagnostiqués dont 1 cancer colorectal et 1 carcinome épidermoïde (9).

Bien que le cancer colique soit fréquent, on peut également s'interroger sur le rôle du montage pancréatique notamment sur le plan du drainage, dans la genèse de ces cancers. Notons que l'anémie microcytaire, bien que banale, doit toujours conduire à des investigations étiologiques.

Il n'y a pas de recommandation spécifique en France pour le dépistage du cancer colorectal avant une transplantation d'organe et le groupe de travail de l'ANAES en 2004 n'avait pas retenu l'indication d'une exploration endoscopique systématique du colon avant ou après transplantation d'organe chez un patient asymptomatique (63). Dans le cadre des greffes rénales, la HAS recommande lors du bilan pré-greffe la réalisation d'un dépistage oncologique selon l'âge en suivant les recommandations en vigueur dans la population générale pour le dépistage de cancer du sein, de cancer du col de l'utérus et de cancer colorectal (64). Le groupe international KDIGO (*Kidney Disease : Improving Global Outcomes*) a récemment publié un guide de pratique clinique dans lequel il préconise une attitude similaire à cette recommandation de la HAS (65). En France, le dépistage du cancer colorectal pour la population générale en l'absence de symptômes, passe par la réalisation d'un test de recherche de sang occulte dans les selles pour les personnes âgées de 50 à 74 ans. En cas de test positif, une coloscopie sera réalisée (60,64). Aux Etats-Unis, le dépistage était de façon similaire proposé à la classe des 50-75 ans suivant différentes modalités. Récemment, l'USPSTF (*US Preventive Services Task Force*) a mis à jour ses recommandations au sujet du dépistage du cancer colorectal et propose également de réaliser ce dépistage chez des adultes plus jeunes, âgés de 45 à 49 ans asymptomatiques présentant un risque modéré de cancer colorectal (recommandation de grade B) (66).

Les 2 patients de notre étude ayant développé un cancer colique après la greffe rein-pancréas étaient âgés de 40 ans et 49 ans avant la greffe, et n'étaient pas donc concernés par le dépistage organisé du cancer colorectal. Chez l'un, on retrouve un antécédent de tabagisme, ainsi que la notion d'un antécédent de cancer colorectal chez un parent du 2^e degré (selon la HAS, la coloscopie est préconisée d'emblée en cas d'antécédent au 1^{er} degré avant 65 ans, ou de multiples cas familiaux au 1^{er} degré mais pas d'indication retenue pour un cancer chez un parent au 2^e degré) (60). Ils avaient tous deux reçu en traitement d'entretien le tacrolimus, le mycophénolate et une corticothérapie orale et aucun d'eux n'avait reçu de sirolimus. L'azathioprine a été prescrite en remplacement du mycophénolate pour l'un.

5. Décès

Dans cette série, 6 décès ont été observés, dont 4 ont eu lieu au sein du groupe de greffés d'îlots après rein, qui ont généralement des complications plus sévères et un risque cardiovasculaire plus important. En effet, ce type de greffe est souvent proposée aux patients qui présentent des contre-indications pour une greffe rein-pancréas, jugée plus risquée (2). Même si 4 d'entre eux avaient reçu une greffe de pancréas entier en premier lieu (avec échec précoce), c'est le groupe IAK-Edm qui présentait les scores de macroangiopathie et microangiopathie les plus élevés, reflet d'une certaine fragilité au sein de ce groupe.

Les 2 autres décès ont été observés chez des patients ayant eu une greffe rein-pancréas. Un seul de ces décès est lié à une cause carcinologique (cancer colique). Le 2^e cas de cancer colique ayant été pris en charge plus précocement a pu bénéficier d'une résection endoscopique avec évolution favorable. On retrouve un cas similaire

dans l'étude de Tomimaru et al. (11) où la résection endoscopique pour un cancer colique après greffe rein-pancréas a permis d'obtenir une survie à 13 mois sans récurrence de la maladie.

6. Forces et faiblesses de l'étude

Ce travail apporte des éléments nouveaux concernant la greffe d'îlots et de pancréas entier. A notre connaissance, il s'agit du premier travail qui compare les incidences de néoplasies en fonction de différentes modalités de greffes réalisées spécifiquement dans le cadre du diabète de type 1 (greffe d'îlots ou de pancréas ± rein).

Toutefois, un biais de mesure est possible en raison du caractère rétrospectif de l'étude, et notamment vis-à-vis du groupe SPK-ATG pour lequel la greffe a été réalisée en-dehors du CHU de Lille, contrairement aux greffés d'îlots. Nos résultats sont également limités par la taille réduite des effectifs de chaque groupe.

CONCLUSION

La greffe d'îlots pancréatiques, de même que la greffe de pancréas entier, offre des résultats prometteurs, en progrès constant. Par la restauration d'une insulinosécrétion, elle permet d'améliorer les paramètres métaboliques, de limiter les complications du diabète et d'améliorer la qualité de vie des patients. Dans les prochaines années, la greffe d'îlots sera probablement amenée à prendre une place de plus en plus importante parmi les différentes options thérapeutiques dans le cadre du diabète de type 1, suite à l'obtention du remboursement de cette pratique en France depuis 2020. Il existe néanmoins des risques liés aux traitements immunosuppresseurs, auxquels s'ajoutent les risques de la chirurgie, en particulier si l'on considère la greffe pancréatique. C'est la raison pour laquelle ces procédures sont mises en œuvre dans des indications bien définies.

Le risque de développer un cancer cutané après la greffe est majeur, et renforcé en présence de certains facteurs de risque (âge > 50 ans, antécédent personnel de cancer cutané, exposition intense aux UV, phototype I). Les patients ayant reçu une immunosuppression selon le protocole d'Edmonton, avec une induction par anticorps anti-IL-2R, présenteraient un moindre risque en comparaison à d'autres protocoles qui font notamment usage d'étanercept, qui ne comportent pas de sirolimus et où l'induction est réalisée avec un sérum anti-lymphocytaire. Au vu du risque élevé de cancer cutané, une surveillance dermatologique régulière doit être réalisée après la greffe chez tous les patients greffés. Peut se discuter une modulation du rythme de la surveillance en fonction des facteurs de risque identifiés chez chaque patient. Dans

tous les cas, l'information du patient à propos des principes de photoprotection et de la nécessité du suivi dermatologique est primordiale. Les cancers cutanés observés (carcinome basocellulaire, épidermoïde ou maladie de Bowen) sont généralement de bon pronostic. Toutefois les patients greffés ont également un risque plus élevé que la population générale de développer des cancers solides extra-cutanés. Dans notre étude, le risque de cancer extra-cutané était plus élevé dans le cadre de la greffe rein-pancréas que dans les groupes de greffés d'îlots. Nous avons observé 2 cas de cancer colorectal, l'un des deux ayant conduit au décès du patient. Ces résultats incitent à rappeler les mesures préventives générales liées au mode de vie et à avoir une vigilance particulière vis-à-vis des dépistages de cancer, à la fois lors du bilan pré-greffe et au cours du suivi post-greffe, en suivant les recommandations nationales en ce qui concerne les dépistages organisés en population générale et en explorant par des examens appropriés toute apparition de symptomatologie suspecte afin de permettre un diagnostic précoce, et par ce biais une prise en charge thérapeutique moins lourde, et offrant un meilleur taux de survie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 [Internet]. [cité 9 août 2021]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/07-pancreas/synthese.htm>
2. Wojtuszczyzn A, Branchereau J, Esposito L, Badet L, Buron F, Chetboun M, et al. Indications for islet or pancreatic transplantation: Statement of the TREPID working group on behalf of the Société francophone du diabète (SFD), Société française d'endocrinologie (SFE), Société francophone de transplantation (SFT) and Société française de néphrologie - dialyse - transplantation (SFNDT). *Diabetes Metab.* juin 2019;45(3):224-37.
3. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, et al. Islet Transplantation in Seven Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using a Glucocorticoid-Free Immunosuppressive Regimen. *N Engl J Med.* 27 juill 2000;343(4):230-8.
4. Vantyghem M-C, Chetboun M, Gmyr V, Jannin A, Espiard S, Mapihan KL, et al. Ten-Year Outcome of Islet Alone or Islet After Kidney Transplantation in Type 1 Diabetes: A Prospective Parallel-Arm Cohort Study. *Diabetes Care.* 1 nov 2019;42(11):2042-9.
5. Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis, and diagnosis: Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* févr 2017;33(2):e2841.
6. Weinrauch LA, D'Elia JA, Weir MR, Bunnapradist S, Finn PV, Liu J, et al. Infection and Malignancy Outweigh Cardiovascular Mortality in Kidney Transplant Recipients: Post Hoc Analysis of the FAVORIT Trial. *Am J Med.* févr 2018;131(2):165-72.
7. Mourad G, Serre J-E, Alméras C, Basel O, Garrigue V, Pernin V, et al. [Infectious and neoplastic complications after kidney transplantation]. *Nephrol Ther.* nov 2016;12(6):468-87.
8. Pendón-Ruiz de Mier MV, Agüera ML, Navarro MD, Rodriguez-Benot A, Aljama P. Prevalence and Survival of Cancer After Pancreas-Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* mars 2018;50(2):669-72.
9. Drogitz O, Benz S, Pfeffer F, Fischer C, Makowiec F, Schareck W, et al. Long-Term Follow-Up of 78 Simultaneous Pancreas-Kidney Transplants at a Single-Center Institution in Europe. *Transplantation.* déc 2004;78(12):1802-8.
10. Secchi A, Caldara R, La Rocca E, Fiorina P, Di Carlo V. Cardiovascular disease and neoplasms after pancreas transplantation. *Lancet Lond Engl.* 4 juill 1998;352(9121):65; author reply 66.

11. Tomimaru Y, Ito T, Marubashi S, Kawamoto K, Tomokuni A, Asaoka T, et al. De novo malignancy after pancreas transplantation in Japan. *Transplant Proc.* avr 2015;47(3):742-5.
12. Girman P, Lipar K, Kocik M, Kriz J, Marada T, Saudek F. Neoplasm Incidence in Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation: A Single-Center Analysis. *Transplant Proc.* nov 2011;43(9):3288-91.
13. Vantgyhem M-C, Chetboun M, Jannin A, Le Mapihan K, Prévost G, Kerr-Conte J, et al. Greffe d'îlots avec le protocole d'Edmonton : complications néoplasiques à long terme. *Diabète Obésité.* déc 2020;15(139):297-302.
14. Peters A, Olateju T, Deschenes J, Shankarnarayan SH, Chua N, Shapiro AMJ, et al. Posttransplant Lymphoproliferative Disorder After Clinical Islet Transplantation: Report of the First Two Cases. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* sept 2017;17(9):2474-80.
15. Manickavasagar R, Thuraisingham R. Post renal-transplant malignancy surveillance. *Clin Med.* mars 2020;20(2):142-5.
16. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA.* 20 déc 2006;296(23):2823-31.
17. Einollahi B, Rostami Z, Nourbala MH, Lessan-Pezeshki M, Simforoosh N, Nemati E, et al. Incidence of Malignancy after Living Kidney Transplantation: A Multicenter Study from Iran. *J Cancer.* 2012;3:246-56.
18. Farrugia D, Mahboob S, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, et al. Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. *Kidney Int.* juin 2014;85(6):1395-403.
19. Aguiar B, Santos Amorim T, Romãozinho C, Santos L, Macário F, Alves R, et al. Malignancy in Kidney Transplantation: A 25-Year Single-center Experience in Portugal. *Transplant Proc.* 1 mai 2015;47(4):976-80.
20. Gioco R, Corona D, Agodi A, Privitera F, Barchitta M, Giaquinta A, et al. De Novo Cancer Incidence and Prognosis After Kidney Transplantation: A Single Center Analysis. *Transplant Proc.* nov 2019;51(9):2927-30.
21. Park B, Yoon J, Choi D, Kim HJ, Jung YK, Kwon OJ, et al. De novo cancer incidence after kidney and liver transplantation: Results from a nationwide population based data. *Sci Rep.* 20 nov 2019;9(1):17202.
22. Yoshida T, Matsumura S, Imanaka T, Taniguchi A, Yamanaka K, Kishikawa H, et al. Malignancy With Immunosuppression After Renal Transplantation: A Competing Risk Analysis. *Transplant Proc.* juill 2020;52(6):1775-7.
23. Nejatifar F, Monfared A, Khosravi M, Lebadi M, Shakiba M, Mokhtari G, et al. Incidence and Risk Factors of Post-renal Transplantation Malignancies in North of Iran, A 20-year Experience. *Iran J Kidney Dis.* déc 2020;14(6):439-47.

24. Fröhlich FA, Halleck F, Lehner L, Schrezenmeier EV, Naik M, Schmidt D, et al. De-novo malignancies after kidney transplantation: A long-term observational study. *Dor FJ, éditeur. PLOS ONE.* 30 nov 2020;15(11):e0242805.
25. Imamura R, Nakazawa S, Yamanaka K, Kakuta Y, Tsutahara K, Taniguchi A, et al. Cumulative cancer incidence and mortality after kidney transplantation in Japan: A long-term multicenter cohort study. *Cancer Med.* 13 déc 2020;10(7):2205-15.
26. Jeong S, Lee HS, Kong SG, Kim DJ, Lee S, Park M-J, et al. Incidence of malignancy and related mortality after kidney transplantation: a nationwide, population-based cohort study in Korea. *Sci Rep.* 8 déc 2020;10(1):21398.
27. Kim B, Kang M, Kim Y, Lee HS, Kim B, Lee JJ, et al. De Novo Cancer Incidence after Kidney Transplantation in South Korea from 2002 to 2017. *J Clin Med.* 11 août 2021;10(16):3530.
28. Santé Publique France. Cancers [Internet]. [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>
29. Institut National du Cancer. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
30. INSEE. 610 000 personnes sont décédées en France en 2018, dont la moitié dans le département où elles sont nées - Insee Focus - 163 [Internet]. [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4218743#figure1>
31. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Lakey JRT, Bigam D, Shapiro AMJ. β -Score: An assessment of β -cell function after islet transplantation. *Diabetes Care.* 1 févr 2005;28(2):343-7.
32. Stapleton CP, Chang B-L, Keating BJ, Conlon PJ, Cavalleri GL. Polygenic risk score of non-melanoma skin cancer predicts post-transplant skin cancer across multiple organ types. *Clin Transplant.* août 2020;34(8):e13904.
33. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol.* févr 2018;78(2):237-47.
34. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med.* juin 2015;88(2):167-79.
35. Gordon R. Skin cancer: an overview of epidemiology and risk factors. *Semin Oncol Nurs.* août 2013;29(3):160-9.
36. Gerlini G, Romagnoli P, Pimpinelli N. Skin cancer and immunosuppression. *Crit Rev Oncol Hematol.* oct 2005;56(1):127-36.

37. Sanders ML, Karnes JH, Denny JC, Roden DM, Ikizler TA, Birdwell KA. Clinical and Genetic Factors Associated With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Kidney and Heart Transplant Recipients. *Transplant Direct*. 13 mai 2015;1(4):e13.
38. Peleva E, Exton LS, Kelley K, Kleyn CE, Mason KJ, Smith CH. Risk of cancer in patients with psoriasis on biological therapies: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):103-13.
39. Gaudin P. [Should we be afraid of the anti-TNFalpha drugs in 2008?]. *Rev Med Interne*. déc 2008;29(12):971-4.
40. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. févr 2011;20(2):119-30.
41. Wang J-L, Yin W-J, Zhou L-Y, Zhou G, Liu K, Hu C, et al. Risk of non-melanoma skin cancer for rheumatoid arthritis patients receiving TNF antagonist: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. mars 2020;39(3):769-78.
42. Morath C, Arns W, Schwenger V, Mehrabi A, Fonouni H, Schmidt J, et al. Sirolimus in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1 sept 2007;22(Supplement 8):viii61-5.
43. Wang W, Jia W-D, Xu G-L, Wang Z-H, Li J-S, Ma J-L, et al. Antitumoral activity of rapamycin mediated through inhibition of HIF-1alpha and VEGF in hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci*. oct 2009;54(10):2128-36.
44. Abouelnasr A, Roy J, Cohen S, Kiss T, Lachance S. Defining the Role of Sirolimus in the Management of Graft-versus-Host Disease: From Prophylaxis to Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1 janv 2013;19(1):12-21.
45. Alter M, Satzger I, Schrem H, Kaltenborn A, Kapp A, Gutzmer R. Non-melanoma skin cancer is reduced after switch of immunosuppression to mTOR-inhibitors in organ transplant recipients. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. juin 2014;12(6):480-8.
46. Murray SL, Daly FE, O'Kelly P, O'Leary E, Deady S, O'Neill JP, et al. The impact of switching to mTOR inhibitor-based immunosuppression on long-term non-melanoma skin cancer incidence and renal function in kidney and liver transplant recipients. *Ren Fail*. nov 2020;42(1):607-12.
47. Yanik EL, Siddiqui K, Engels EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer Med*. sept 2015;4(9):1448-59.
48. Low ESL, Gow PJ, Testro A, Sinclair M. Low participation in preventative health measures in a cohort of liver transplant recipients: A cross-sectional analysis. *Clin Transplant*. mai 2021;35(5):e14257.
49. Dharia A, Boulet J, Sridhar VS, Kitchlu A. Cancer Screening in Solid Organ Transplant Recipients: A Focus on Screening Liver, Lung, and Kidney Recipients

for Cancers Related to the Transplanted Organ. *Transplantation*. 29 mars 2021; doi: 10.1097/TP.0000000000003773

50. Garrett GL, Blanc PD, Boscardin J, Lloyd AA, Ahmed RL, Anthony T, et al. Incidence of and Risk Factors for Skin Cancer in Organ Transplant Recipients in the United States. *JAMA Dermatol*. 1 mars 2017;153(3):296-303.
51. Colegio OR, Billingsley EM. Skin cancer in transplant recipients, out of the woods. Scientific retreat of the ITSCC and SCOPE. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. août 2011;11(8):1584-91.
52. Ruwanpathirana AS, Fernando SJ, Vinati Molligoda M, Fernando JG, Zhang WW, Premaratne S. Recurrent squamous cell carcinoma in a post cardiac transplant patient. *Int J Surg Case Rep*. févr 2021;79:275-80.
53. Buxeda A, Redondo-Pachón D, Pérez-Sáez MJ, Bartolomé Á, Mir M, Pascual-Dapena A, et al. Gender differences in cancer risk after kidney transplantation. *Oncotarget*. 3 mai 2019;10(33):3114-28.
54. Webster AC, Ruster LP, McGee RG, Matheson SL, Higgins GY, Willis NS, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 janv 2010;2010(1):CD003897.
55. Hope CM, Coates PTH, Carroll RP. Immune profiling and cancer post transplantation. *World J Nephrol*. 6 févr 2015;4(1):41-56.
56. Vorlat A, Even P, Devrieze Y, Buyens E, Vermeulen T, Rodrigus I, et al. The deleterious effects of smoking resumption after heart transplantation. *Acta Cardiol*. 10 déc 2020;1-5.
57. Zhou D, Wu J, Luo G. Body mass index and risk of non-melanoma skin cancer: cumulative evidence from prospective studies. *Sci Rep*. 29 nov 2016;6(1):37691.
58. Crow LD, Jambusaria-Pahlajani A, Chung CL, Baran DA, Lowenstein SE, Abdelmalek M, et al. Initial skin cancer screening for solid organ transplant recipients in the United States: Delphi method development of expert consensus guidelines. *Transpl Int*. 2019;32(12):1268-76.
59. Jambusaria-Pahlajani A, Crow LD, Lowenstein S, Garrett GL, Melcher ML, Chan A-W, et al. Predicting skin cancer in organ transplant recipients: development of the SUNTRAC screening tool using data from a multicenter cohort study. *Transpl Int*. 2019;32(12):1259-67.
60. HAS. Dépistage et prévention du cancer colorectal - Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) [Internet]. 2013 juin [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1623732/fr/dépistage-et-prévention-du-cancer-colorectal
61. Collins MG, Teo E, Cole SR, Chan C-Y, McDonald SP, Russ GR, et al. Screening for colorectal cancer and advanced colorectal neoplasia in kidney transplant recipients: cross sectional prevalence and diagnostic accuracy study of faecal

immunochemical testing for haemoglobin and colonoscopy. *BMJ*. 25 juill 2012;345:e4657.

62. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet Lond Engl*. 19 oct 2019;394(10207):1467-80.
63. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Recommandations pour la pratique clinique - Endoscopie digestive basse : indications en dehors du dépistage en population [Internet]. 2004 avr [cité 29 sept 2021] p. 151-5. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/endoscopie_2004_argumentaire_mise_en_forme_2006_2006_12_01__18_10_7_691.pdf
64. HAS. Recommandation de bonne pratique - Transplantation rénale - Accès à la liste d'attente nationale [Internet]. 2015 p. 41. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/rbp_recommandations_greffe_renale_vd_mel.pdf
65. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. avr 2020;104(4S1):S11.
66. US Preventive Services Task Force. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 18 mai 2021;325(19):1965-77.

AUTEUR : Nom : LEGUIER

Prénom : Lysiane

Date de soutenance : 26/10/2021

Titre de la thèse : Incidence des cancers solides après greffe d'îlots ou greffe combinée rein-pancréas

Thèse - Médecine - Lille « 2021 »

Cadre de classement : Diabétologie

DES + spécialité : Endocrinologie, Diabétologie, Maladies Métaboliques

Mots-clés : diabète de type 1, cancer, greffe d'îlots, greffe rein-pancréas

Résumé :

Contexte : Le développement de la greffe d'îlots constitue une avancée majeure pour la prise en charge du diabète de type 1 (DT1) mais cette technique expose le patient au risque néoplasique lié aux traitements immunosuppresseurs pris au long cours.

Objectif principal : Comparer l'incidence des cancers solides (cutanés inclus) chez les patients ayant reçu une greffe d'îlots ou de pancréas dans le cadre d'un DT1.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique menée au sein du CHU de Lille. 4 groupes d'hommes et de femmes ayant un DT1 ont été comparés : 19 patients ayant reçu une greffe d'îlots seuls selon le protocole d'Edmonton (ITA-Edm), 14 une greffe d'îlots selon le protocole d'Edmonton après une greffe de rein (IAK-Edm), 16 une greffe d'îlots seuls selon un protocole comportant une induction par des anticorps anti-lymphocytes (ITA-ATG), 14 une greffe combinée rein-pancréas selon un protocole comportant une induction par des anticorps anti-lymphocytes (SPK-ATG).

Résultats : L'âge médian au moment de la greffe d'îlots ou de pancréas était de 46 ans. Après un suivi médian de 10 ans, 22 % des patients (n=14/63) avaient développé au moins un cancer solide : 18 cancers cutanés (7 carcinomes basocellulaires, 6 carcinomes épidermoïdes, 5 maladies de Bowen) ont été diagnostiqués chez 12 patients issus des 4 groupes et 3 cancers digestifs (1 tumeur neuroendocrine gastrique et 2 adénocarcinomes recto-sigmoïdiens, dont un ayant causé le décès) ont été découverts chez 2 patients du groupe SPK-ATG. Le délai médian de diagnostic du 1^{er} cancer était de 7,2 ans (IC 95% : 4,5-8,7) après la greffe. L'incidence (IC 95%) des cancers solides, similaire entre les groupes (p=0,44), est estimée à 1,93 (1,74-2,12), 2,29 (2,03-2,55), 4,72 (4,25-5,18) et 3,21 (2,85-3,58) pour 100 personnes-années, respectivement dans les groupes ITA-Edm, IAK-Edm, ITA-ATG et SPK-ATG. Le risque de développer un cancer solide après la greffe est significativement réduit en cas d'induction par un anticorps anti-récepteur de l'interleukine 2 (HR : 0,2 ; IC 95% : 0,06-0,61 ; p=0,0047) mais tend à augmenter lorsque l'âge (HR : 1,05 ; IC 95% : 0,99-1,12 ; p=0,0916) et le β -score (HR : 1,20 ; IC 95% : 0,99-1,45 ; p=0,0522) augmentent.

Conclusion : Après une greffe d'îlots, un suivi dermatologique doit être instauré au vu du risque important de cancer cutané. Il faut de plus être vigilant vis-à-vis du risque de cancer solide extra-cutané, notamment colorectal chez les greffés rein-pancréas.

Composition du Jury :

Président : Pr Marie-Christine VANTYGHEM

Asseseurs : Pr François PATTOU, Dr Marie FRIMAT

Directeur de thèse : Dr Frédérique DEFRANCE