



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PRONOCELDIAB : fonction rénale 10 ans après thérapie cellulaire du diabète ou insulinothérapie optimisée.

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 07 Octobre 2022 à 14h00
au Pôle Formation
par **Robin ELLENA**

JURY

Présidente :

Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHM

Assesseurs :

Monsieur le Professeur François PATTOU

Monsieur le Docteur Mehdi MAANAOU

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Arnaud JANNIN

AVERTISSEMENT :

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

Abréviations:

A:

AGE : Advanced Glycation End-products

C:

CGMS : continuous glucose monitoring system

CITR : Collaborative Islet Transplantation Registry

D:

DCCT : Diabetes Control and Complications Trial

DFG : Débit de filtration Glomérulaire

DT1 : Diabète de type 1

E:

EDIC : Epidemiology of Diabetic Complications

ENMG : électro neuromyogramme

H:

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA1c : hémoglobine glyquée

HTA : Hypertension artérielle

I:

IAK : islet after kidney = greffe d'îlots après greffe rénale

IDDM : insulín-dependant diabetes mellitus

ITA : islet transplantation alone = greffe d'îlots seule

K:

KAI : kidney after islet = greffe rénale après greffe d'îlots

P:

PAS : pression artérielle systolique

S:

SH : hypoglycémie sévère

SIK : simultaneous islet and kidney = greffe simultanée d'îlots et rénale

T:

TIL : Transplantation d'îlots de Langerhans

TAD : Tension Artérielle Diastolique

TAS : Tension Artérielle Systolique

TABLE DES MATIERES

I) Résumé.....	7
II) Introduction.....	9
1) Diabète de type 1.....	9
a) Généralités	9
b) Complications du diabète-Néphropathie diabétique.....	9
1. Epidémiologie.....	10
2. Physiopathologie de l'atteinte rénale	10
3. Néphropathie diabétique et morbidité.....	12
c) Le traitement par insuline	13
1. Historique	13
2. Insuline et (des)équilibre glycémique	14
2) La greffe d'îlots	16
a) Généralités	16
b) Bénéfices	17
3) Greffe d'îlots et fonction rénale	20
III) Objectifs de l'étude :	22
IV) Patients et Méthode :	24
1) Type d'étude.....	24
2) Patients	25
a) Critères d'inclusion.....	25
b) Critères d'exclusion	26
3) Critères d'évaluation	26
a) Recueil.....	26
b) Critère principal de jugement	27
c) Critères Secondaires.....	27
4) Analyse statistique	31
V) Résultats.....	32
1) Comparaison des populations à l'inclusion.....	32
2) Analyse de la fonction rénale à T10.....	36
3) Analyse des paramètres métaboliques.....	37
4) Analyse des complications micro et macro-angiopathiques	38
5) Décès.....	38
5) Analyses en sous-groupe	41

VI) Discussion :	45
1) Evolution néphrologique	45
2) Evolution des autres critères.....	49
3) Limites	53
4) Perspectives.....	55
VII) Conclusion	56

I) Résumé

Contexte : La transplantation d'îlots (TIL), remboursée en France depuis 2021, améliore l'équilibre du diabète de type 1 (DT1). Toutefois, peu d'études ont évalué son impact sur les complications qui conditionnent le pronostic du DT1 à long terme.

Objectif : Evaluer les complications néphrologiques d'une cohorte de patients DT1 dix ans après évaluation en vue d'une TIL seule, chez les patients ayant bénéficié effectivement d'une TIL (Greffe) en comparaison aux patients ayant consulté en vue d'une TIL mais finalement non inclus et traités par insulinothérapie optimisée (sans boucle fermée) (Témoins).

Méthode : Etude monocentrique menée de 2014 à 2021 en intention de traiter (NCT02627690) dans une cohorte de patients DT1 ayant consulté en vue d'une TIL seule avec le protocole d'Edmonton. Les patients avec greffe rénale associée étaient exclus.

Résultats : 17 patients greffés et 16 témoins ont été inclus. A l'évaluation initiale, les variables suivantes : sex-ratio, âge, ancienneté du diabète, HbA1c, créatinine, DFG (Débit de Filtration Glomérulaire) et microalbuminurie ne différaient pas entre les 2 groupes. L'IMC était supérieur chez les témoins (médiane : 26(24-27) kg/m² comparés aux greffés (23(22-25) kg/m² ; $p=0,027$).

A 10 ans de suivi, la perte de DFG (-11,4±14,17 vs. -0,18±24,34 ml/min/1,73m² ($p=0,11$), le DFG (64±21 vs. 81±40 ml/min/1,73m²) et la microalbuminurie (49±90 vs. 48±84) ne différaient pas significativement entre les greffés et les témoins à la différence de la créatininémie (Greffe : 12±3 vs. Témoins : 11±9 mg/L ; $p=0,023$). La perte de DFG chez les TIL était influencée favorablement par la durée de l'insulino-indépendance et défavorablement par l'âge, le surpoids et une fonction rénale initialement médiocre.

Les événements macroangiopathiques (angioplastie/stenting/amputation) étaient plus fréquents chez les TIL à 10 ans mais la mortalité plus importante chez les non greffés.

Conclusion : Cette étude, *a priori* la seule comparant des TIL à des DT1 sous insulinothérapie optimisée à 10 ans, ne montre pas de différence de détérioration du DFG à 10 ans entre les 2 groupes, en dépit du traitement par anticalcineurines chez les greffés, sous réserve d'une évaluation de l'âge et du surpoids qui devraient être pris en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice-risque de la TIL.

II) Introduction

- 1) Diabète de type 1
 - a) Généralités

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune spécifique d'organe à l'origine d'une destruction des îlots pancréatiques dits « de Langerhans » qui sont le siège de la sécrétion d'insuline. Ceci résulte en une hyperglycémie chronique qui nécessite le recours à une insulinothérapie à vie. L'espérance de vie des diabétiques a augmenté au cours du XXe siècle grâce aux avancées thérapeutiques, toutefois il faut rappeler qu'avant 1922 et la première injection d'insuline chez l'homme, le diabète auto-immun était à l'origine du décès précoce de jeunes patients.

Le DT1 représente 10% de l'ensemble des diabètes et touche globalement 300 000 patients en France. Son incidence tend à augmenter depuis la fin des années 80 (1).

b) Complications du diabète-Néphropathie diabétique

Grâce à l'insulinothérapie, la durée de vie des patients souffrant d'un DT1 se prolonge. Toutefois, l'équilibre glycémique n'est pas parfait et les hyperglycémies prolongées, les hypoglycémies et sans doute la variabilité glycémique reflétées par le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), et plus récemment les enregistrements continus de glycémie (CGM) grèvent le pronostic fonctionnel et vital des patients au long cours.(2)

Les complications chroniques atteignent les vaisseaux de différents calibres (micro et macro-angiopathies) et ont un coût à la fois fonctionnel pour le patient, et économique pour la société.

La néphropathie diabétique qui est une des principales causes de mise en dialyse, en est un bon exemple.

1. Epidémiologie

La néphropathie diabétique est une complication extrêmement rare au moment du diagnostic de DT1. Elle survient généralement après plusieurs années d'évolution d'un diabète mal équilibré. Après 15 ans d'évolution, 20 à 25% des diabétiques présentent une néphropathie débutante. L'âge à la découverte du diabète semble être un facteur de risque indépendant de développer une atteinte rénale (3).

L'impact fonctionnel et sur la mortalité, de l'évolution de la microalbuminurie, a été décrite dans les études DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) et EDIC (Epidemiology of Diabetic Complications). Ainsi,

- 71% des patients présentant une néphropathie diabétique ont une rétinopathie associée
- La mortalité augmente avec le stade de néphropathie : 6,4 fois plus importante chez les patients présentant une microalbuminurie, 12,5 fois plus importante chez les patients présentant une macroalbuminurie et 29,8 fois plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (4).

2. Physiopathologie de l'atteinte rénale

L'atteinte rénale est la conséquence d'une accumulation de produits de glycations avancées (AGE), qui sont le résultat de l'hyperglycémie prolongée.

Ces AGE se déposent sur les constituants des glomérules rénaux, comme la membrane basale, les podocytes, les cellules mésangiales et entraînent la synthèse de cytokines inflammatoires (Interleukine-6, Monocyte chemoattractant protein-1) et de facteurs de croissance notamment vasculaires (VEGF = *Vascular endothelial growth factor*, TGF- β = *Transforming growth factor beta*), conduisant à l'expansion et l'épaississement de la matrice mésangiale, une fibrose glomérulaire et l'élimination urinaire d'albumine(5). La progression de l'altération de la fonction rénale est également expliquée par une vasodilatation glomérulaire induite par l'hyperglycémie chronique.

Les premiers stades de la néphropathie, asymptomatiques, n'apparaissent généralement pas avant 5 ans d'évolution du diabète. Ils se manifestent initialement par une élévation de l'excrétion urinaire d'albumine au-delà de 30 mg/24h. On parle alors de néphropathie débutante. (Figure 1).

Par la suite, on observe une dégradation du débit de filtration glomérulaire (DFG), une sclérose glomérulaire puis un épaississement de la membrane basale glomérulaire (6). Les facteurs de risque principaux de la progression sont la présence d'une microalbuminurie et d'une hypertension artérielle (7).

L'apparition des AGE et la vasodilatation glomérulaire peuvent être limités par un contrôle glycémique optimal, comme il a été démontré chez les patients diabétiques de type 2 en 2000 dans l'étude UKPDS, où l'on observe une réduction de 25 à 30% de progression d'une normoalbuminurie vers une microalbuminurie avec une hémoglobine glyquée (Hb1Ac) cible à 7% par rapport à 7,9%. (8) Cet effet bénéfique du contrôle glycémique semble prolongé dans le temps, comme il a été démontré après l'étude DCCT. (9)

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

Figure 1 : Stades de sévérité de la néphropathie diabétique selon la classification de Mogensen (10)

3. Néphropathie diabétique et morbidité

En cas de persistance de la microalbuminurie à plus de 30 mg/24h, on peut observer l'apparition d'une albuminurie associée à une hypertension artérielle, participant au sur-risque cardiovasculaire et à la mortalité(10).

Les complications chroniques sont des causes majeures de morbi-mortalité chez les patients diabétiques. Selon le Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie (REIN), la néphropathie diabétique est une des premières causes de mise en dialyse dans les pays occidentaux, avec la néphropathie vasculaire hypertensive(11). La mise en dialyse participe à la dégradation de la qualité de vie des patients, imposant des séances pluri-hebdomadaires en cas d'hémodialyse (12).

L'essai clinique randomisé du DCCT et l'étude observationnelle EDIC révèlent que l'insulinothérapie intensive, visant à obtenir une HbA1c proche de celle des non diabétiques permet, mieux que l'insulinothérapie dite « traditionnelle », de retarder l'apparition de ces complications(13).

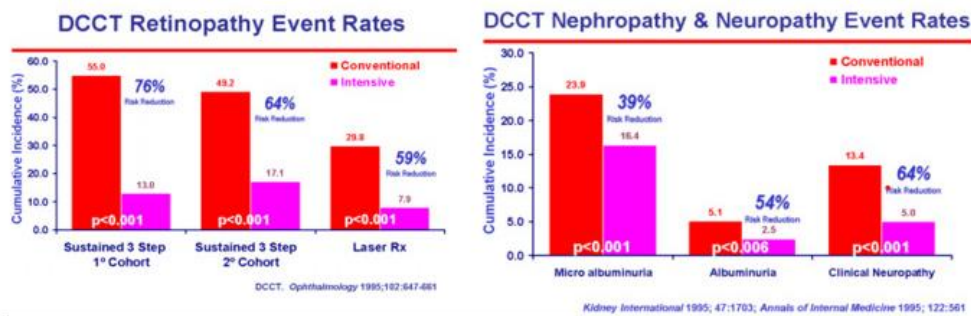


Figure 2 : relation entre complications microvasculaires et HbA1c chez les DT1 : *The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 30 sept 1993;329(14):977-86.*

Malheureusement, cette intensification se fait au risque d'une augmentation du nombre d'hypoglycémies, pouvant être sévères (nécessitant le recours à un tiers), d'une prise pondérale et d'une augmentation de la mortalité globale, et ce, même malgré l'usage des technologies de surveillance glycémique et des pompes à insulines (13-14).

c) Le traitement par insuline

1. Historique

C'est en 1869, grâce à un jeune médecin allemand Paul Langherans, que l'on découvre que le pancréas contient des îlots cellulaires en amas, alors appelés « îlots

de Langerhans ». Ce n'est que 20 ans plus tard que le rôle du pancréas dans la pathologie diabétique est découvert.

La première injection d'insuline sera réalisée en 1922 à Toronto chez le jeune patient diabétique Léonard Thomson, après les travaux de Banting et Best. Le diabète devient une pathologie chronique.

Au cours du XXe siècle, la qualité (insulines d'origine animale de porc ou de bœuf puis insuline humaine recombinante) et les systèmes d'injection (seringues puis stylos) des insulines se sont améliorés, permettant des schémas d'injections de plus en plus physiologiques.

Depuis, de nombreux outils thérapeutiques sophistiqués ont montré leur efficacité pour réduire la variabilité glycémique, notamment les pompes à insuline associées ou non à des capteurs de glucose, couplés ou non à la pompe avec système d'arrêt automatique de l'insuline en cas d'hypoglycémie ou boucle fermée.

Un traitement par pompe à insuline permet la diminution de l'HbA1c de l'ordre de 0,6 % par rapport au traitement par injections multiples dans le DT1, et divise par 4 la fréquence des hypoglycémies sévères(14).

2. Insuline et (des)équilibre glycémique

Malgré les nouveaux médicaments et les avancées technologiques, la plupart des personnes ayant un diabète n'atteignent pas leurs objectifs de traitement. En effet, seuls 17 % des jeunes et 21 % des adultes vivant avec un diabète atteignent leurs objectifs glycémiques (HbA1c), et ces chiffres ont tendance à décroître avec le temps chez les jeunes adultes(15).

Le principal risque de l'insulinothérapie est l'hypoglycémie iatrogène.

Chez un sujet sain, en cas d'hypoglycémie, un mécanisme physiologique de contre-régulation active le relargage du glucagon et freine la libération d'insuline. Chez un sujet diabétique, la quantité d'insuline dépend de la dose administrée, et ne peut être modifiée *a posteriori*. Le risque est donc une hypoglycémie prolongée. En cas de répétitions d'hypoglycémies, la sécrétion de glucagon est également altérée. Les hypoglycémies peuvent se succéder et devenir asymptomatiques (16).

Les hypoglycémies ont des conséquences à court terme avec une symptomatologie variée (signes neurovégétatifs, malaise avec traumatisme, ou même coma agité) ainsi qu'au long cours notamment au niveau neurologique avec une altération des fonctions cognitives (17) et une altération de la qualité de vie (18).

En cas de perte de connaissance nécessitant l'intervention d'un tiers, on parle d'hypoglycémie sévère (SH). Ces SH sont plus fréquentes chez les sujets jeunes, et peuvent atteindre plus de 20% des jeunes patients atteints de DT1 (19).

Le traitement par insuline semble donc insuffisant chez une partie des patients diabétiques, présentant une maladie instable.

La prise de conscience du risque lié à ces hypoglycémies, longtemps négligé car difficilement mesurable, a conduit la recherche clinique à s'orienter vers le développement de thérapeutiques alternatives visant à restaurer la fonction β insulaire telles que la greffe de pancréas entier ou la thérapie cellulaire (greffe d'îlots de Langerhans).

2) La greffe d'îlots

a) Généralités

La restauration de la fonction β insulaire endogène peut être réalisée grâce à la greffe de pancréas entier. Cette technique chirurgicale a été réalisée pour la première fois dans les années 1960. La durée de survie du greffon est d'environ 50% à 5 ans en cas de greffe pancréatique isolée et peut atteindre 70% en cas de transplantation combinée rein-pancréas(20).

Toutefois, le geste chirurgical est associé à des complications non négligeables, qui peuvent nécessiter 30% de réinterventions (21), les patients doivent présenter un très bon état vasculaire pour la réalisation des anastomoses iliaques et le pancréas est un organe sensible à l'ischémie qui le rend difficile à prélever.

Dans ces conditions, le développement de la transplantation d'îlots de Langerhans (TIL) présente un intérêt majeur.

La TIL est une technique utilisant des îlots pancréatiques isolés à partir de donneurs décédés. La TIL, se fait via un cathéter par un abord soit percutané par voie radiologique, soit par voie chirurgicale par mini-laparotomie.

La faisabilité et l'efficacité de la thérapie cellulaire ont été démontrés dans la publication princeps dite d'Edmonton en 2000 (22) chez 7 patients. A 1 an de la TIL, 80 % étaient insulino-indépendants avec Hba1c normale. Ce protocole reposait sur l'optimisation de l'immuno-suppression (Sirolimus, faibles doses de Tacrolimus, absence de corticoïdes) et du greffon (injections intra-portale répétées de cellules β provenant de 2 à 3 donneurs en 3 à 6 mois).

L'efficacité de la TIL par rapport à des techniques plus sophistiquées d'administration de l'insuline (insulinothérapie optimisée, pompe intrapéritonéale et sous cutanée) a été démontrée (23,24).

b) Bénéfices

L'évaluation de la masse bêta cellulaire fonctionnelle au cours de la greffe est reflétée par le score β qui combine 4 critères. Il reflète la fonctionnalité du greffon. Il classe la fonction cellulaire en « absence de fonction » en cas de score égal à 0 et « excellente » si le score est égal à 8.

	Score à 2	Score à 1	Score à 0
HbA1c en %	$\leq 6,1$	6,2 à 6,9	≥ 7
Glycémie à jeun en mmol/l	$\leq 5,5$ (soit 1,00 g/l)	5,6 à 6,9 (soit 1,01 à 1,25 g/l)	≥ 7 (soit 1,26 g/l)
Unité d'insuline /kg ou sous ADO	0	0,01 à 0,24 U/kg ou sous ADO	$\geq 0,25$
peptide-C stimulé en nmol/l	$\geq 0,3$ (soit $>1\text{ng/l}$) *	0,1 à 0,29	$< 0,1$ (soit 0,3 ng/l)

Tableau 1 : Beta-score

Le premier bénéfice, à court terme, lié à la restauration de l'insulino-sécrétion après allogreffe d'îlots est une amélioration de la qualité de vie (25), liée à la disparition des épisodes d'hypoglycémie (26,27).

Le dernier rapport de mai 2022 du CITR (Collaborative Islet Transplant Registry) qui regroupe les informations concernant le suivi des patients greffés d'îlots au niveau mondial (en Amérique du Nord, Europe et Australie) depuis 1999 notait que 1,399 patients avait bénéficié d'une greffe allogénique (1,108 TIL seuls (ITA), 236 transplantés après greffe rénale (IAK), 49 transplantés simultanément d'îlots et de rein (SIK), et 6 greffés rénaux après transplantation rénale (KAI)).

Selon ce rapport, 5 ans après la TIL, le pourcentage de patient conservant une insulino-indépendance avec HbA1c normale atteignait 30-35%, tandis que 50-55% des patients conservent un peptide-C plasmatique détectable.

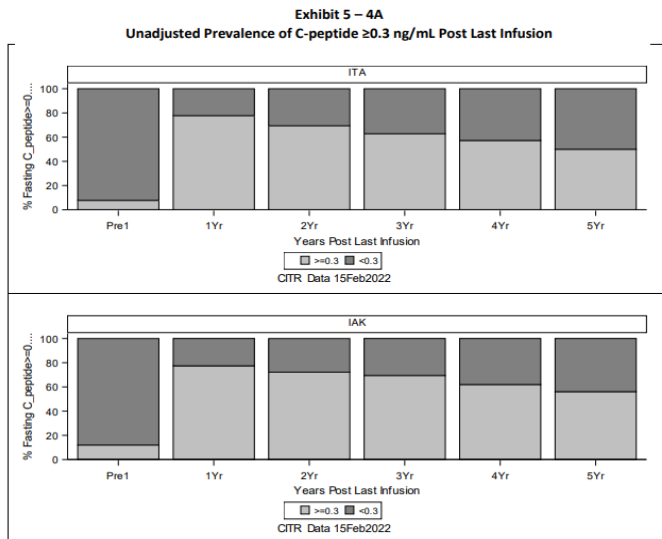


Figure 3 : prévalence du peptide-C significatif, en année après dernière injection (CITR 2022)

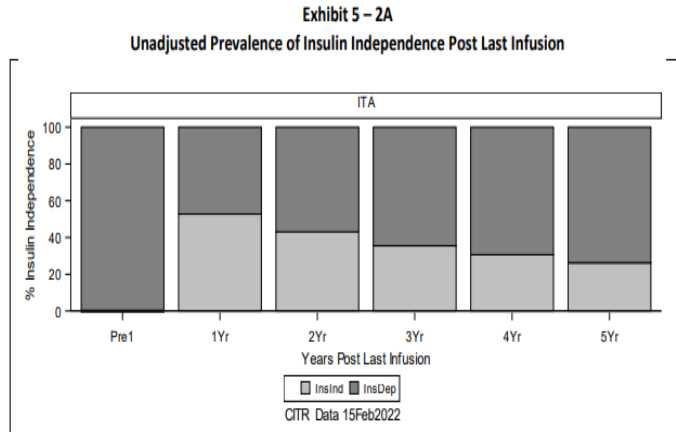


Figure 4 : prévalence de l'insulino indépendance, en année après dernière injection (CITR 2022)

Au CHU de Lille, les données à long terme de la TIL, sont encore plus encourageantes. En effet, 10 ans après la TIL, plus de 78% des îlots greffés étaient fonctionnels (Peptide-C détectable) et 28% des patients traités selon le protocole d'Edmonton restaient insulino-dépendants avec un taux d'HbA1c $< 6,5\%$ (28,29). L'hémoglobine

glycquée médiane était de 6,7% (6,1-8,0) à 10 ans après la TIL parmi l'ensemble des patients greffés, nous assurant d'un bon contrôle glycémique au long cours

La masse d'îlots greffés est classiquement l'un des principaux facteurs pronostics. La fonction primaire des îlots greffés, représentée par le β -score mesuré 1 mois après la greffe, semble également être déterminante pour la poursuite de l'insulino-indépendance.

Nous avons donc vu que la TIL permettait de réduire le nombre d'hypoglycémies, d'améliorer la qualité de vie et de permettre l'insulinoindépendance au long cours et ceci en maintenant un bon équilibre glycémique. Actuellement, aucune étude ne s'est intéressée à l'évolution des complications macro- et micro-angiopathiques du DT1, au long cours.

Concernant la rétinopathie, certaines études ont montré une amélioration des évènements oculaires (Thompson et al en 2011, (24)) d'autres une aggravation les premiers mois avec augmentation du nombre d'yeux photocoagulés (30).

Concernant la neuropathie, les données sont également moins évidentes, avec par exemple en 2104, dans une étude de Vantyghem et al (31) une stabilisation de la neuropathie sensitive et des potentiels d'action post greffe d'îlots, chez des patients ayant bénéficié pour la plupart d'un protocole d'Edmonton.

Actuellement, de nombreux centres développent leur activité de transplantation.

Jusqu'en 2021, la TIL ne pouvait être réalisée que dans le cadre de protocoles de recherche. Depuis l'inscription de la technique sur la classification commune des actes

médicaux par la HAS en Juillet 2021, la transplantation devient une thérapeutique « de routine » du diabète dans certaines indications : (32) :

- Patients présentant un diabète insulino-prive (DT1) chroniquement instable avec fonction rénale conservée (allogreffe) ;
- Patients présentant un diabète insulino-prive et une insuffisance rénale (le plus souvent en raison d'une néphropathie diabétique) avec indication de transplantation rénale, la TIL pouvant être simultanée ou différée (allogreffe) ;
- Patients présentant un diabète insulino-prive avec greffon rénal fonctionnel et présentant un taux d'HbA1c ≥ 7 % ou des hypoglycémies sévères (allogreffe) ;
- Patients présentant un risque de diabète insulino-pénique ou insulino-prive à la suite d'une chirurgie pancréatique étendue ou totale ou à la suite d'un traumatisme pancréatique entraînant une dévascularisation étendue ou totale du pancréas (autogreffe)

3) Greffe d'îlots et fonction rénale

Les complications néphrologiques sont à l'interface des complications du traitement immunosuppresseur et des complications microangiopathiques du diabète. En effet les inhibiteurs de la calcineurine sont connus pour leur néphrotoxicité. En 1984 déjà, une étude publiée dans le New England Journal Of Medicine montrait une différence significative de la décroissance du DFG chez 17 patients greffés cardiaques, traités par Ciclosporine A pendant 1 an, en comparaison à 15 greffés cardiaque traités par Azathioprine (33).

L'évaluation de la néphropathie après TIL est rendue difficile, à la fois par le potentiel néphrotoxique des immunosuppresseurs et la variabilité de la fonction rénale pré transplantation.

La plupart des données concernant les patients greffés d'îlots seuls montrent une décroissance de la fonction rénale après transplantation, en comparaison aux données de bases pré-greffe. Cela est concordant avec les données du CITR qui montrent un déclin du DFG de 12 ml/min/1,73m² à 5 ans de la transplantation qui serait ainsi plus rapide que le déclin physiologique de la fonction rénale dans la population générale (DFG d'environ 0,8 ml/min/an). Dans une évaluation de la population incluse dans le DCCT et EDIC publiée dans le New England Journal of Medicine (34), la perte de la fonction rénale moyenne sur 22 ans était de -1,27 ml/min/an chez les patients DT1 sous insulinothérapie optimisée.

Toutefois, ces études sont de courtes durées, sans groupe témoin, avec des techniques d'évaluation non standardisées et peuvent donc être discutables.

Dans certains articles, il semblerait que la fonction rénale se dégrade moins vite chez les patients greffés d'îlots en comparaison aux données pré TIL. Dans l'étude de Thompson de 2007, chez 16 patients DT1, la perte de DFG passait d'une valeur médiane de -6,7 ml/min/an (-2.5 à -12.2 mL/min/1.73 m²/an) avant la TIL à -1.3 mL/min/1.73 m²/an (-4.1 à 0.1 mL/min/1.73 m²/an) post TIL ($P=0.01$). (24).

L'expérience lilloise sur 10 ans avait permis de constater une perte de DFG annuelle moyenne de 1,1 ml/min/1,73m²/an sur les 10 ans de suivi chez 28 patients greffés d'îlots seul ou après rein (29).

Références	Nombre de greffés	Groupe contrôle	Durée de suivi	DFG initial ml/min/1,73m ²	Evolution du DFG (Médiane (IQR)) ml/min/1,73m ²
<i>CITR 2022</i>	1 108 ITA 239 IAK	Absent	5 ans	91±1 62±2	-12 ml/min/1,73m ² (ITA) - 2 ml/min/1,73m ² (IAK)
<i>Vantghem et al. Diabetes Care (2019)</i>	14 ITA et 14 IAK	Absent	10 ans	84 (73-89)	-1,1 ml/min/1,73m ² /an (-2,5 à 1,0)
<i>O'connel et al (2013)</i>	17 ITA	Absent	1 an	102 (80-130)	-12 (-43 à 27) ml/min/1,73m ² à 1 an - 20 ml/min/1,73m ² à 2ans
<i>Hering et al. Diabetes Care. 2016</i>	48 ITA	Absent	2 ans	82	- 4ml/min/1,73m ² à 2 ans
<i>Changes in renal function after clinical islet transplantation: four-year observational study. Am J Transplant. 2007;7:91-8.</i>	41 ITA	Absent	4 ans	92	-0,39 ml/mn/mois/1,73m ²
<i>Reduced progression of diabetic microvascular complications with islet cell transplantation compared with intensive medical therapy ; 2007</i>	32 ITA	16 patients sur liste de greffe	5 ans		-1,3 ml/min/1,73m ² /an (-4,1 à 0,1) après ITA vs. -6,7(-2,5 à 12,2) ml/min/1,73m ² /an chez les non greffés (p=0,01)

Tableau 2: évolution de la néphropathie diabétique dans la littérature

IQR : écart inter quartile. ITA= Islet transplantation alone; IAK = islet after kidney

III) Objectifs de l'étude :

La TIL apparaît donc comme une thérapeutique efficace pour améliorer l'équilibre glycémique et la qualité de vie des patients DT1.

Les données concernant l'évolution des complications micro et macro angiopathiques sont plus rares, concernent des petites populations, avec des durées de suivi courtes, sans groupe témoin.

L'objectif principal de cette étude est de comparer l'évolution du DFG à 10 ans après TIL par rapport à un groupe de référence de DT 1 recevant une insulino-

thérapie optimisée, initialement évalués en vue d'une greffe mais non inclus pour des raisons non néphrologiques

L'objectif secondaire est de comparer l'évolution des complications non néphrologiques sur cette même période.

IV) Patients et Méthode :

1) Type d'étude

Il s'agit d'une étude comparative de l'évolution naturelle, sur 10 ans, de la fonction rénale chez des patients DT1 suivis au CHU de Lille en vue d'une potentielle TIL. Les données proviennent de l'essai PRONOCELDIAB (*NCT02627690*).

Les patients greffés inclus étaient des patients adressés dans le service d'Endocrinologie - Diabétologie – Métabolisme du CHU de Lille dans le cadre des essais cliniques de thérapie cellulaire qui ont débuté en 2003. Ce groupe concerne les patients sans complication rénale initiale (DFG > 50/ml/min ; microalbuminurie < 300mg / jour, hypertension équilibrée) qui ont pu bénéficier d'une TIL isolée (sans greffe de rein), pour un DT1 instable ou des hypoglycémies non ressenties. Ces patients sont désignés par le nom « Greffés » ou TIL.

Les patients du groupe de référence, « témoins » inclus dans cette étude proviennent de la cohorte de patients DT1 suivis ou adressés dans le service d'Endocrinologie – Diabétologie – Métabolisme du CHU de Lille en vue d'une évaluation pré-transplantation d'îlots, mais pour lesquels la greffe n'a finalement pas été réalisée pour des raisons médicales non néphrologiques ou à la demande du patient, pour convenances personnelles. Ces patients étaient traités par une insulinothérapie optimisée (pompe ou multi injections).

Les critères d'inclusion dans le protocole de greffe d'îlots étaient des hypoglycémies sévères non ressenties et/ou une labilité métabolique documentée. Les patients devaient avoir une évaluation du DFG > 50 ml/min et une excrétion urinaire d'albumine < 300 mg/24h.

2) Patients

a) *Critères d'inclusion*

Les patients inclus dans l'étude étaient âgés de 18 à 75 ans et présentaient un DT1 depuis au moins 10 ans. Ces patients devaient avoir bénéficié, 10 ± 2 ans auparavant, d'une évaluation dans l'éventualité d'une greffe d'îlots.

Tous les patients greffés ont reçu une TIL selon le protocole d'immunosuppression « Edmonton » (induction par un anticorps anti-récepteur de l'interleukine 2, faibles doses de Tacrolimus, Sirolimus).

L'étude était réalisée en intention de traiter, c'est-à-dire que les patients greffés étaient inclus, qu'ils soient insulino-indépendants, présentent une dysfonction ou une perte complète du greffon.

L'étude Pronoceldiab a été validée par le comité d'éthique institutionnel et le

consentement écrit recueilli pour tous les patients.

b) Critères d'exclusion

Les patients qui présentaient un peptide-C détectable à l'inclusion ou qui avaient bénéficié d'une greffe rénale antérieure ont été exclus de notre analyse afin d'obtenir deux groupes homogènes.

Les patients présentant une pathologie psychiatrique, une incapacité à signer le consentement et les patients sous tutelle ou curatelle n'étaient pas inclus.

Les patients présentant une détérioration rénale débutante étaient exclus (DFG <50 ml/min, microalbuminurie > 300 mg/l hypertension non équilibrée).

3) Critères d'évaluation

a) Recueil

Tous les patients ont bénéficié d'une visite de pré-inclusion. Pour les patients dont la prise en charge dépendait du service d'Endocrinologie du CHRU de Lille, l'information a été délivrée au cours d'une consultation habituelle. Pour les patients suivis dans d'autres régions, une lettre d'information leur a été adressée ainsi qu'aux médecins référents du patient (généraliste, diabétologue traitant, néphrologue...) après contact téléphonique.

Un délai de réflexion d'au moins deux semaines était respecté entre l'information du patient et son inclusion dans le protocole.

Le patient poursuivait son suivi habituel par la suite. A 10 ans du bilan initial pré-greffe, le patient bénéficiait d'une hospitalisation courte pour relever les complications

intercurrentes et réaliser des examens cliniques, biologiques et paracliniques en fonction de ceux déjà effectués dans le cadre du suivi habituel.

Les données ont été recueillies entre 2014 et 2021.

b) Critère principal de jugement

Le critère de jugement principal était l'évolution du DFG (selon la formule MDRD) entre l'inclusion (T0) et à 10 ans (T10).

c) Critères Secondaires

Il s'agit de critères anthropométriques, cliniques, biologiques et paracliniques reflétant les complications micro et macroangiopathiques, non néphrologiques.

1. Les critères cliniques et anthropométriques sont :

- L'âge du patient lors du bilan (initial et à la fin de l'étude), en années.
- L'ancienneté du diabète lors du bilan (initial et à la fin de l'étude), en années.
- Le poids en Kg
- L'indice de masse corporelle, IMC en Kg/m²
- L'insulino-indépendance, correspondant à la durée en jours sans recours à l'insulinothérapie.
- Le tabagisme notée 0 si absent ou 1 si tabagisme actif ou sevré < 3mois
- La présence d'une HTA évaluée par la présence d'un traitement anti-hypertenseur et/ou d'une TAS > 135 mmHg et/ou TAD > 80 mmHg.

- Données d'interrogatoire sur les événements de santé depuis la dernière visite.

2. Les critères biologiques sont :

- L'HbA1c, exprimée en pourcentage.
- La glycémie, exprimée en g/l
- La créatininémie, exprimée en mg/l : pour éviter les biais de recueil, la créatininémie était moyennée sur 2 à 3 dosages réalisés dans l'année précédent et l'année suivant le bilan à T0 et T10
- Le débit de filtration glomérulaire, DFG exprimé en ml/min/1,73 m² selon le MDRD. La valeur de DFG était calculée selon la formule $(186 * (\text{Créat} / 88.4) - 1.154 * \text{Age} - 0.203 * (0.742 \text{ si sexe féminin}))$
- La microalbuminurie notée en mg/l. La valeur 0 était recueillie si le dosage était inférieur au seuil de détection.
- La protéinurie, exprimée en g/l
- La valeur de Peptide-C sanguin (dosage réalisé au kit peptide-C IRMA KIT (Immunotech) d'avril 2004 à avril 2007, puis sur Cobas 6000 (Roche) d'avril 2007 à mars 2015, et par l'analyseur d'immunoanalyse Architect i2000 SR (Abbott) d'avril 2015 à la dernière inclusion) était recueillie (en ng/ml), puis notée 0 si indétectable (inférieure au seuil de dosage), 1 si détectable.
- Le bilan lipidique comprenait le HDL-cholestérol, le LDL-cholestérol et les triglycérides, exprimés en g/l

- Le Beta score. Il correspond comme décrit précédemment à la somme des valeurs obtenues pour les critères HbA1c, Dose d'Insuline /kg ou prise d'antidiabétiques, Peptide-C Post Prandial et Glycémie à jeun. (Tableau 1)

3. Les critères paracliniques sont :

- La maculopathie, correspondant au nombre d'œil (0, 1 ou 2) avec maculopathie (œdème...) traitée ou non (par anti VEGF et/ou corticothérapie et/ou photocoagulation).
- Les vitesses de conduction motrice et sensitive moyennes qui sont les moyennes des vitesses de conduction entre les membres inférieurs droits et gauches réalisées par ENMG.
- L'évaluation neurovégétative correspond aux testing de :
 - L'Hypotension orthostatique cotée :
 - 0 si normale correspondant à une baisse de la PAS à l'orthostatisme < 10 mmHg
 - 1 si limite, correspondant à une baisse entre 11 et 29 mmHg
 - 2 si pathologique correspondant à une baisse > 30 mmHg
 - La manœuvre de Valsava représentée par le rapport de l'intervalle R-R (en ms) sur un Electrocardiogramme avant et après manœuvre de Valsava cotée :
 - 0 si $\geq 1,21$ ms = normal
 - 1 si compris entre 1,21 et 1,11 = douteux
 - 2 si $\leq 1,11$ = pathologique

- L'inspiration profonde qui correspond à la différence de fréquence cardiaque entre le repos et l'inspiration en battements/minute (Bpm), cotée :

- 0 si ≥ 15 Bpm = normal
- 1 si compris entre 11 et 14 = douteux
- 2 si ≤ 10 = pathologique

⇒ Le total du test neurovégétatif est coté de 0 à 6

- L'évaluation échographique de l'épaisseur intima-média carotidienne, en mm, qui est un critère intermédiaire de risque d'évènement cardiovasculaire
- L'évaluation échographique doppler du nombre de sténose et thrombose des Troncs Supra Aortique et des membres inférieurs
- La FEVG (Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche) exprimée en %, obtenue soit par mesure échographique trans-thoracique soit par scintigraphie myocardique
- Le critère cardio-vasculaire correspondait au recueil du nombre d'angioplastie, stent et amputation, représenté en moyenne par population et au nombre de patients ayant présenté au moins un évènement cardiovasculaire

4) Analyse statistique

Réalisé par Mme RAMDANE, de l'équipe de biostatistiques du CHRU.

Les données qualitatives sont décrites en effectif et en pourcentage. Les données quantitatives gaussiennes sont exprimées par la moyenne et l'écart-type et les données quantitatives non gaussiennes par la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des paramètres quantitatifs a été vérifiée graphiquement et par le test du Shapiro-Wilk.

Les patients greffés d'ilots sont comparés aux patients non greffés (groupe de référence) sur les données qualitatives, par le test du Chi-2 ou par le test du Fisher exact (en cas d'effectifs théoriques <5), et sur les données quantitatives par le test du Student ou par le test de Mann-Whitney. Ces comparaisons sont réalisées sur les données à l'inclusion (T0), sur les données 10 ans après la greffe (T10) et sur la différence des mesures calculées entre les deux temps.

Ensuite, l'évolution des données quantitatives entre les deux temps (T0 et T10) est analysée par le test du Student apparié (pour les populations suivant des lois normales) ou par le test du Wilcoxon apparié (pour les comparaisons ne suivant pas des lois normales), dans la population des greffés puis dans la population témoin.

L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) par l'Unité de Biostatistiques du CHU de Lille.

Le seuil de significativité retenu est fixé à 5%.

V) Résultats

1) Comparaison des populations à l'inclusion

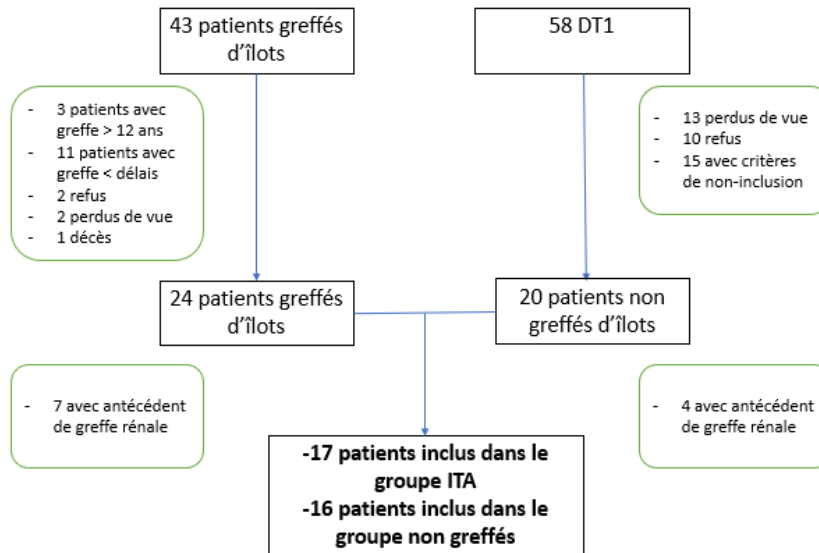


Figure 5 : Flow chart

Initialement, 43 patients greffés étaient incluables dans l'étude sur le plan réglementaire. 14 patients n'ont finalement pas été inclus car ils ne respectaient pas les critères de durée de suivi post greffe, 2 patients ont refusé de participer à l'étude, 2 ont été perdus de vue et une patiente est décédée (Cette patiente avait été greffée rénale en 2022 puis d'îlots en 2004. Elle est décédée en 2013 dans les suites d'un choc septique sur colite à Clostridium Difficile). 7 patients étaient greffés d'îlots après greffe rénale et ont été exclus (Figure 5).

Concernant les DT1 non greffés, 58 patients qui avaient été évalués sur la période de 2003 à 2014 en vue d'une greffe ont été recontactés. 13 n'étaient plus joignables, 10 ont refusé et 15 présentaient des critères de non-inclusion (3 présentaient des troubles du comportement (un était déjà présent initialement ayant fait récusé la

greffe puis s'est acutisé avec trouble dissociatif, un trouble du comportement alimentaire avec dépression, un trouble du comportement ayant fait récuser la greffe après avis du médecin traitant sans plus de précision) un avait bénéficié d'une greffe de rein-pancréas en 2015 pour une néphropathie , 3 étaient décédés (dont un à 65 ans, d'un choc septique, 5 ans après une greffe rénale) 3 présentait un peptide-C détectable ayant conduit à récuser la greffe initialement, 5 avaient une protéinurie ou une insuffisance rénale chronique apparue depuis l'évaluation initiale).

Parmi les 20 patients restant, 4 avaient un antécédent de greffe rénale et ont été exclus.

Un total de 17 patients a été inclus dans le groupe « greffe » et de 16 patients dans le groupe « témoins ». Parmi les 17 patients greffés, tous avaient reçu un protocole Edmonton.

	<i>Age (années)</i>	<i>Sexe</i>	<i>Poids (Kg)</i>	<i>Créatinine (mg/l)</i>	<i>DFG (ml/min/1,73m²)</i>	<i>Microalbuminurie (mg/l)</i>
1	37	0	68,6	13	66,51	7,6
2	36	1	78,4	9,5	70,69	7,5
3	41	1	59	9,25	71,55	13,5
4	54	1	61,6	8	80,00	12,5
5	35	0	82,2	10,25	87,52	2,5
6	50	1	61	11,1	54,32	7,2
7	52	1	54	9,5	65,88	2,5
8	34	0	75,4	12,2	72,08	53,5
9	47	1	67	8,5	76,29	5,9
10	35	1	71	7,475	93,47	4,2

11	50	1	61	8,25	79,22	4,4
12	45	0	77	11,5	100,34	6,8
13	40	0	70	11,5	75,38	6,6
14	51	0	79	9,25	92,30	2,73
15	36	0	63	8,7	104,97	5,03
16	53	1	55	10	61,34	30,3
17	58	0	76	9,5	86,84	2,66

Tableau 3 : Caractéristiques des patients greffés à l'inclusion

Sexe : 1 = femme ; 0 = homme.

	<i>Age (années)</i>	<i>Sexe</i>	<i>Poids (Kg)</i>	<i>Créatinine (mg/l)</i>	<i>DFG (ml/min/1,73m²)</i>	<i>Microalbuminurie (mg/l)</i>
1	55	1	62	8,95	69,62	13,1
2	40	0	59	11,05	79,28	3
3	46	0	89	10,3	85,22	100
4	45	0	78,3	8	111,75	68,9
5	48	1	66	12,45	50,0	7,6
6	60	1	52	8,85	69,88	2,5
7	49	0	74,7	13,5	60,63	167
8	67	1	53,4	7,675	80,07	3,2
9	53	1	82	8,8	72,01	7,65
10	32	0	73	7,075	137,28	15,3
11	45	0	85	10	85,88	16,9
12	55	1	66,4	9,67	63,50	3,09
13	57	0	80	8	105,53	25,9
14	40	0	75	9,3	95,07	4,66

15	37	0	84,6	11,5	77,49	135
16	21	0	82	9	60,06	6,37

Tableau 4 : Caractéristiques des patients témoins à l'inclusion

Sexe : 1 = femme ; 0 = homme.

A l'inclusion (Tableau 5), les populations étaient comparables en termes :

- de sexe (malgré une légère prédominance féminine dans le groupe greffe),
- d'âge (de l'ordre de 46 ans),
- d'ancienneté du diabète (environ 29 ans)
- d'équilibre métabolique (HbA1c de l'ordre de 8,2%, bilan lipidique équilibré avec un LDL d'environ 0,9 g/L et un HDL de l'ordre de 0,6 g/L)
- et de pourcentage d'hypertendus (environ 50%) dans chaque groupe.

Les paramètres d'évaluation de la fonction rénale ne différaient pas (créatininémie à environ 9,7 mg/l et DFG entre 76 et 81 ml/min, tendant toutefois à être plus bas dans le groupe greffé, de même que la microalbuminurie entre 14 et 35 mg/L).

Seul l'IMC était différent entre les groupes, avec une médiane de 23,7 (IQR : 21,9-25,0) kg/m² chez les greffés contre 26,3 (IQR : 24,6-27,6) kg/m² chez les témoins ($p=0,027$).

		<i>T0</i>		
		« Greffe » <i>n=17</i>	« Témoins » <i>n=16</i>	<i>p=</i>
Caractéristiques générales	Sexe F/H	11/6	6/10	0,23
	Age (années)	45,0 ± 7,79	46,9 ± 11,4	0,56
	Poids (kg)	68,6 (61,0-76,0)	74,9 (64,0-82,0)	0,16
	IMC (kg/m²)	23,7 (21,9-25,0)	26,3 (24,6-27,6)	0,027
	Tabac	2/17	0/15	-
	Ancienneté du diabète (années)	28,6 ± 11,5	29,8 ± 15,2	0,80
	HTA	8/17 (47%)	9/16 (56%)	0,20
Fonction rénale	Créatinine (mg/l)	9,78 ± 1,48	9,63 ± 1,77	0,79
	DFG (ml/min)	76,4 ± 15,2	81,45 ± 22,3	0,43
	Microalbuminurie (mg/l)	14,0 ± 19,2	35,9 ± 52,8	0,29
Contrôle glycémique	HbA1c (%)	8,30 (7,40-8,90)	8,20 (7,40-9,00)	0,90
	Peptide-C (ng/ml)	< 0,2	< 0,2	-
Paramètres Métabolique	LDLc	0,84 (0,81-1,12)	1,00 (0,90-1,04)	0,88
	HDLc	0,59 (0,47-0,73)	0,57 (0,42-0,73)	0,89
	Triglycérides	0,74 ± 0,38	1,04 ± 0,60	0,43

Tableau 5 : Paramètres à l'inclusion

F : Femme, H : Homme, DFG (l) MDRD, IMC : Indice de masse corporelle, HbA1c : hémoglobine glyquée

2) Analyse de la fonction rénale à T10

A 10 ans de l'inclusion (Tableau 6), le DFG et la perte de DFG sur 10 ans ne différaient pas significativement entre les 2 groupes ($p=0,11$ pour les 2). La créatininémie a augmenté dans les deux groupes mais de manière significativement plus importante chez les greffés (gain de $2,33 \pm 3,14$ vs. $1,63 \pm 8,54$ ($p = 0,022$)). Dans les 2 groupes,

il existait une variabilité importante avec un écart-type conséquent. Les valeurs médianes sont donc également représentées dans le tableau 7.

Il n'existe pas de différence significative concernant l'évolution de la microalbuminurie puisqu'à 10 ans, 4 et 5 patients ont vu une microalbuminurie s'installer dans les groupes des patients traités par TIL et patients témoins respectivement. Concernant les infections urinaires, 2 patients greffés ont rapporté des évènements : 2 infections chez un patient (deux épisodes pauci-symptomatique traités par antibiotiques sans plus de précision, dont l'un documenté à E.Coli) et 1 pyélonéphrite aiguë traitée par Fluoroquinolones chez un autre, sans germe documenté. Les témoins ne semblent pas avoir présenté d'infection urinaire sur les 10 ans.

3) Analyse des paramètres métaboliques

Le poids et l'IMC sont significativement plus élevées à 10 ans de l'inclusion chez les témoins ($p=0,04$ et $0,002$), comparés aux patients greffés. Durant ces 10 années, on notait une perte de poids moyenne d'environ 2kg dans le groupe greffé sans que cela ne soit significatif. L'IMC moyen à 10 ans chez les témoins correspondant à un surpoids.

A 10 ans, 58% des greffés présentaient un peptide-C détectable et 20 % étaient insulino-indépendants.

L'HbA1c était plus basse à 10 ans chez les patients greffés mais de manière non significative ($p=0,09$). Il n'y a pas de différence significative concernant les critères biologiques : HDL, LDL et triglycérides. On observait davantage de patients hypertendus chez les greffés, sans différence significative entre les 2 groupes.

4) Analyse des complications micro et macro-angiopathiques

Concernant l'évaluation de la neuropathie sensitive et végétative, il n'y avait pas de différence significative à 10 ans (vitesse de conduction sensitive $p=0,64$ et vitesse de conduction motrice $p=0,62$). Cependant ces évènements n'ont pu être évalués que chez 7 patients témoins et 13 greffés. (Tableau 6)

Devant le faible nombre d'évènements ophtalmologiques sur 10 ans, il n'y a pas pu avoir d'analyse statistique sur ce critère.

Au niveau macro-angiopathique, il existe une différence significative du nombre d'évènements cardio-vasculaire total (angioplastie, stent, amputation) chez les patients greffés avec en moyenne $1,18 \pm 1,24$ évènements dans la population totale de greffés sur les 10 ans contre $0,38 \pm 0,62$ chez les témoins ($p= 0,035$). Le nombre de patients ayant présentés un évènement cardiovasculaire est également plus important chez les greffés (11/17) que chez les témoins (5/16). Le nombre d'évènements doppler (sténose et thrombose) n'est pas statistiquement différent entre les deux populations.

Il existe une diminution similaire de la FEVG dans les deux groupes, sur les 10 ans.

5) Décès

Avant l'inclusion, 1 patient est décédé après TIL. Dans le groupe DT1 non greffés, 3 patients sont décédés avant l'inclusion.

Après inclusion dans l'étude, une patiente est également décédée dans le groupe témoins, à 12ans de l'inclusion, après une hospitalisation en soins intensifs cardiologiques pour décompensation cardiaque nécessitant une dialyse en urgence. Elle présentait une cardiopathie ischémique, avec FEVG altérée à 30%.

Il n'y pas eu de décès chez les ITA pendant l'étude. Une patiente du groupe ITA est toutefois décédée 17 ans après sa greffe des complications artéritique sévère dont elle souffrait.

		<i>T10</i>			<i>ΔT10-T0</i>		
		<i>Greffes</i>	<i>Témoins</i>	<i>P=</i>	<i>Greffes</i>	<i>Témoins</i>	<i>P=</i>
Caractéristiques générales	Poids (kg)	65,0 ± 9,2	75,7 ± 17,9	0,04	-1,95 ± 7,9	3,00 ± 9,1	0,11
	IMC (kg/m²)	22,9 ± 2,8	27,1 ± 4,5	0,002	-0,66 ± 2,8	1,03 ± 3,1	0,054
Fonction rénale	Créatinine (mg/l)	12,0 ± 3,26	11,26 ± 9,35	0,023	2,33 ± 3,14	1,63 ± 8,5	0,022
	DFG MDRD (ml/min/1,73m²)	64,1 ± 21,2	81,3 ± 40,5	0,11	-11,4 ± 14,17	-0,18 ± 24,3	0,11
	Micro-albuminurie (mg/l)	49,4 ± 90,4	48,0 ± 84,3	0,94	33,7 ± 94,9 (4/17)**	12,1 ± 78,2 (5/16)**	0,78
	Infections urinaires	3	0	-	-	-	-
Complications micro-angiopathiques	VCN motrice (m/sec)	40,7 ± 4,44 (13/17)	41,5 ± 4,6 (7/16)	0,62	1,82 ± 11,40	-2,31 ± 2,59	0,23
	VCN sensitive (m/sec)	44,9 ± 7,32 (13/17)	46,6 ± 10,3 (7/16)	0,64	2,31 ± 4,62	5,09 ± 7,20	0,31
	Total Neurovégétatif	3,24 ± 1,75	2,88 ± 2,03	0,59	0,18 ± 2,48	-0,14 ± 2,19	0,77

Complications macro- angiopathiques	Evènements CV	1,18±1,24 (11/17)	0,38±0,62 (5/16)	0,035	1,00 (0,00- 1,00) 0,71 ±1,72	0,00 (0,00- 0,00) 0,00±0,89	0,045
	Doppler	1,12 ± 1,11 (17/17)	0,56±0,81 (16/16)	0,13	0,75± 1,57	0,10± 0,57 (10/16)	0,17
	FEVG (en %)	66,5 ± 11,2 (10/17)	69,2 ± 10,8 (12/16)	0,58	- 2,00± 11,35	-2,29± 10,27	0,46
Contrôle glycémique	HbA1c (en %)	7,44 ± 1,67	8,09±1,56	0,09	-0,71± 1,71	-0,30± 2,07	0,54
Paramètres métaboliques	HTA*	15/17 (88%)	11/16 (69%)	-	7	3	-
	LDL (en g/l)	0,95 ± 0,31	0,94±0,32	0,91	-0,05± 0,32	0,05± 0,19	0,36
	HDL (en g/l)	0,70 ± 0,19	0,61±0,19	0,11	0,09 ±0,16	0,01± 0,10	0,24
	Triglycérides (en g/l)	1,23 ± 0,72	1,00±0,77	0,10	0,48± 0,72	0,04± 0,43	0,06
	Peptide-C positif	10/17 (58%)	0	-			
Décès		0	1°				

Tableau 6 : Comparaison de l'évolution à 10 ans des paramètres étudiés. Vmotrice = vitesse de conduction motrice moyenne en m/s ; Vsensitive = vitesse de conduction sensitive moyenne en m/s; Total neurovégétatif = somme des cotations (0, 1 ou 2) obtenues pour les critères hypotension orthostatique, manœuvre de Valsava et inspiration profonde ; Evènements CV = nombre d'évènements cardio-vasculaire moyen sur la population ; Doppler = nombre d'évènements par patients ; FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche; * : nombre de patients avec HTA selon critères décrits Le nombre de patients ayant réalisé un Doppler, une évaluation de la FEVG, un EMG et présenté un évènement cardiovasculaire sont notifiés entre parenthèse. ° : une patiente du groupe témoin décédée après hospitalisation pour décompensation cardiaque, avec cardiopathie ischémique FEVG à 30% ; ** : nombre de patients avec apparition d'une microalbuminurie

	T10			ΔT10-T0		
	Greffés	Témoins	p=	Greffés	Témoins	p=
DFG (ml/min/1,73m ²)	52,0 (49,9-79,2)	82,6 (60,1-95,6)	0,11	-9,1 (-19,5-2,1)	0,79 (-6,9-13,9)	0,11

Créatininémie (mg/l)	11,8 (9,6-13,3)	8,4 (7,4-9,8)	0,023	2,50 (0,2-4,1)	-0,60 (-1,7-0,1)	0,022
Micro-albuminurie (mg/l)	13,1 (6,4-32,2)	18,0 (2,9-48,1)	0,94	0,17 (-1,8-17,6)	-0,13 (-10,3-28,6)	0,78

Tableau 7 : Médiane des données rénales

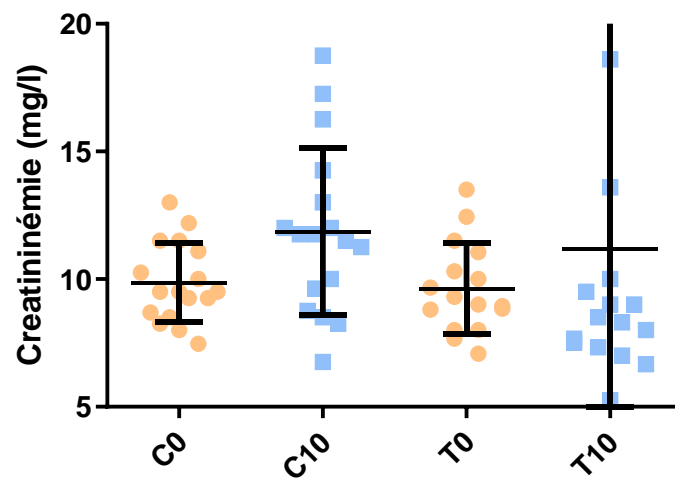


Figure 6 : évolution créatininémie au cours du temps
 C0 = greffés à l'inclusion ; C10 = greffés à T10
 T0 = non greffés à l'inclusion ; T10 = non greffés à T10

5) Analyses en sous-groupe

Nous avons, *a posteriori*, réalisé des analyses en sous-groupe chez les 17 patients greffés, à l'inclusion et à 10 ans selon le critère d'évolution du DFG sur les 10 ans. Nous avons séparé les patients greffés en 2 groupes selon la médiane de perte de

DFG à 10 ans : ceux avec une perte de DFG $> 7,9$ ml/min/1,73m² (n=8) sur 10 ans et ceux avec une perte inférieure au seuil (n=9).

Ces effectifs sont globalement faibles et seul des comparaisons descriptives ont pu être réalisées. Ainsi, on remarque que les patients traités par TIL et qui présentaient une dégradation du DFG $> 7,9$ ml/min/1,73m² en 10 ans, étaient, à l'inclusion : plus âgés, avaient un diabète qui évoluaient depuis plus longtemps (34 ans versus 25 ans), avaient un IMC plus important et une altération de la fonction rénale ainsi qu'une valeur de microalbuminurie plus importante en comparaison à ceux qui avaient une perte de DFG inférieure à 7,9 ml/min/1,73m². Les 2 patients ayant présenté une infection urinaire ont une dégradation de la fonction rénale plus importante.

Dix ans après la greffe d'îlots, les patients qui présentaient une perte de DFG inférieure à 7,9 ml/min/1,73m² présentaient un temps moyen d'insulino-indépendance plus long comparativement à ceux qui avaient une perte de DFG > 7.9 ml/min/1,73m² (2154 jours et 1597 jours en moyenne respectivement). Toutefois, le Beta score médian était plus élevé chez les patients avec une évolution du DFG plus médiocre.

L'HbA1c semblait comparable entre les 2 sous-groupes à l'inclusion.

Concernant les complications micro et macro-angiopathiques, il ne semble pas y avoir de différence majeure, en dehors du nombre d'interventions pour cataracte qui est plus important chez les patients avec moindre dégradation du DFG.

		<i>T0</i>		
		<i>Evolution DFG > -</i>	<i>Evolution DFG < -</i>	<i>p=</i>
		<i>7,9 ml/min/10 ans</i>	<i>7,9 ml/min/10 ans</i>	
		<i>n= 8</i>	<i>n= 9</i>	
Caractéristiques générales	Sexe F/H	4/4	7/2	-
	Age (années)	48,5 ± 6,7	40,2 ± 6,7	-
	Poids (kg)	72,1 ± 7,5	62,3 ± 7,0	-
	IMC (kg/m²)	24,4 ± 2,0	22,7 ± 1,3	-
	Durée d'évolution du diabète (années)	33,9 ± 12,6	24,5 ± 6,5	-
Fonction rénale	Créatinine (mg/l)	10,25 ± 1,5	9,42 ± 1,5	-
	DFG selon MDRD (ml/min)	64,79 ± 14,5	72,5 ± 8,6	-
	Microalbuminurie (mg/l)	16,02 ± 18,7	10,4 ± 8,8	-
Paramètres Métabolique	LDLc (g/l)	1,02 ± 0,3	0,97 ± 0,2	-
	HTA*	3	5	-
	HbA1c (%)	8,21 ± 0,9	8,08 ± 0,8	-

Tableau 7 : analyse des critères à l'inclusion en sous-groupes

*HTA : nombre de patients avec HTA,selon critères décrits

		<i>T10</i>		
		<i>Evolution DFG > - 7,9 ml/min/10 ans n= 8</i>	<i>Evolution DFG < - 7,9 ml/min/10 ans n=9</i>	<i>p=</i>
Caractéristiques générales	Temps en insulino-indépendance (en jours)	1597 ± 1892	2154 ± 1913	-
	Beta-score médian	3,5	0	-
Complications macro vasculaire	Cardio-vasculaires*	1,00 ± 1,22	1,38 ± 1,30	-
	Doppler*	1,13 ± 1,36	1,11 ± 0,93	-
Complications microvasculaires	Patients photocoagulés	4/8	2/9	-
	Intervention pour cataracte **	1/8	7/9	-
	Hémorragie vitréenne **	2/8	2/9	-
	Maculopathie **	1/8	1/9	-
	Total neurovégétatif **	3,00 ± 1,7	3,44 ± 1,9	-
	Vitesse de conduction motrice (m/s)	39,1 ± 4,5	42,1 ± 4,1	-
	Vitesse de conduction sensitive (m/s)	46,7 ± 10,3	43,4 ± 3,62	-
Paramètres Métabolique	HbA1c (%)	7,79 ± 1,6	7,12 ± 1,8	-

Tableau 8 : analyses en sous-groupes à T10

* : nombre d'évènements cardio-vasculaires et doppler par patient

** : nombre de patients avec au moins un évènement

VI) Discussion :

1) Evolution néphrologique

Cette étude est la première, à notre connaissance, à comparer l'évolution des paramètres néphrologiques au cours d'une TIL à un groupe témoin de patients, pour lesquels une greffe d'îlots avait également été envisagée. Nous avons pu ainsi démontrer que la variation du DFG et la variation de microalbuminurie ne différaient pas significativement entre les 2 groupes. Concernant l'évolution du DFG, on notait après 10 ans, une perte moyenne de $-11,4 \text{ ml/min/1.73m}^2 \pm 14,17$ dans le groupe de greffés et de $-0,18 \pm 24,34 \text{ ml/min/1.73m}^2$ dans le groupe contrôle et une évolution médiane de $-9,1 \text{ ml/min/an}$ ($-19,5$ à $2,1$) et de $0,79 \text{ ml/min/an}$ ($-6,9$ à $13,9$) respectivement.

Il existe une hétérogénéité importante des données comme le reflète l'écart type suggérant une interprétation très prudente des données. Les données de la littérature montrent que la perte de DFG chez des patients DT1 non greffés était évaluée à $-0,34 \text{ ml/min/an}$ (Etude EDIC) et était de $-1,1 \text{ ml/min/an}$ en moyenne sur 10 ans chez les patients greffés dans l'étude Lilloise de 2019 (29) . D'autres études, ont montré une baisse de DFG au cours de la greffe. Ainsi, Thompson et al (24), notaient, une perte de DFG médiane sur 5 ans de $1,3 \text{ ml/min/an}$ ($-4,1$ à $0,1$) après TIL vs une perte de DFG médian pré TIL de $-6,7 \text{ ml/min/an}$ ($-2,5$ à $-12,2$), $p=0,01$. Hering et al en 2016 constataient une diminution de DFG de 4 ml/min/1,73m^2 en 2 ans avec un protocole d'immunosuppression comportant une induction par Etanercept et Thymoglobuline et un entretien par Sirolimus et faible dose de Tacrolimus (27) et O'Connel et al, une baisse de 12 ml/min lors de la première année post ITA . Il pourrait donc exister une

amélioration de la fonction rénale qui soit visible à distance de la greffe, après une dégradation initiale les premières années. Nous n'avons pas étudié ce point.

Nos données sont en accord avec la littérature, voir même meilleure que celles rapportées dans les études précédentes avec une baisse moyenne annuelle du DFG de 1,14 ml/min/an chez nos patients greffés.

Concernant les autres greffes d'organe solide, on a pu noter à un an d'une greffe cardiaque, une détérioration du DFG d'environ 12 ml/min/1,73m² chez les patients greffés, contrairement aux patients bénéficiant d'une assistance ventriculaire gauche chez qui la fonction rénale s'améliore(35). Cette perte de DFG s'explique notamment par le recours aux traitements immunosuppresseurs.

Yessayan et al ont en effet montré une décroissance du DFG dans les greffes d'organes solides (hors rein) lors de l'exposition au Tacrolimus ou à la Ciclosporine (inhibiteurs de calcineurine). En effet, pour toute exposition de 5 ng/ml/an de Tacrolimus, le DFG diminuait de 1,3 mL/min/1.73m² et pour toute exposition à la Ciclosporine de 50 ng/ml/an, on observe une décroissance du DFG d'environ 1,1 ml/min/1,73m² (36).

La néphrotoxicité induite par les immuno-suppresseurs, et notamment les inhibiteurs des calcineurines, est donc un critère à prendre en compte dans toute greffe d'organe. Dans notre étude tous les patients avaient bénéficié d'un protocole immunosuppresseur avec de faible dose de Tacrolimus. Les données pourraient être comparées à des patients traités par d'autre protocole (Mycophénolate, Thymoglobuline et Tacrolimus à forte dose au moins initialement).

Afin, de mieux comprendre pourquoi certains patients greffés avaient une altération du DFG plus importante dans notre étude, nous avons comparé les caractéristiques à l'inclusion des patients selon 2 sous-groupes d'évolution de la fonction rénale. Nous avons ainsi pu remarquer que les patients qui avaient une altération plus importante de la fonction rénale étaient plus souvent des hommes, étaient plus âgés, avaient un diabète qui évoluaient depuis plus longtemps, un IMC plus important et une altération de la fonction rénale préalable à l'inclusion, ainsi qu'une valeur de microalbuminurie plus importante, en comparaison à ceux qui avaient une perte de DFG inférieure à 7,9 ml/min/1.73m². Il semble également que les infections urinaires soient plus fréquentes chez les patients avec une moins bonne évolution de la fonction rénale.

Dans le sous-groupe de patients avec meilleure évolution du DFG, le temps passé en insulino-indépendance est plus long, suggérant l'impact positif de l'insulino-indépendance liée à la greffe d'îlots sur l'évolution de la néphropathie, ce qui est un argument en faveur de l'intérêt de l'objectif d'insulino-indépendance en cas de TIL.

Différents facteurs peuvent également moduler l'évolution du DFG, notamment l'âge, le poids (et indirectement le sexe), la durée de la maladie diabétique ainsi que l'exposition aux inhibiteurs des calcineurine.

Il s'agit bien sûr de données préliminaires en raison du faible effectif dans chaque groupe mais ces données permettent déjà d'être plus vigilants chez ces patients. Une étude de plus grande envergure sur une autre cohorte permettra de valider ces données préliminaires concernant les facteurs de risque de dégradation de la néphropathie à la suite d'une TIL.

Comme nous l'avons décrite initialement, la physiopathologie de la néphropathie diabétique fait intervenir une cascade inflammatoire à l'origine d'un épaissement puis d'une fibrose glomérulaire. Un des composants majeurs de la membrane basale glomérulaire est le podocyte, qui est une cellule particulièrement différenciée permettant une fonction de barrière pour la filtration rénale. La dégradation des podocytes secondaire à l'hyperglycémie chronique est un des mécanismes principaux à l'origine de la néphropathie diabétique. Dans ces conditions, la restauration de l'intégrité des podocytes pourrait améliorer la fonction rénale. D'un point de vue plus fondamental, une étude récente sur un modèle *in vitro* a montré qu'au cours de la TIL on observait la suppression d'une voie pro inflammatoire Rhoa/ROCK/Nf- κ B et de l'expression d'Interleukine-6 qui interviennent dans la dégradation des podocytes (37). Dans cette étude, il était noté également une élévation de synaptopodyne, marqueur spécifique de podocytes différenciés. Dans ces conditions, la restauration de l'intégrité des podocytes pourrait améliorer la fonction rénale, mais nous n'avons pu étudier cet aspect.

L'évolution du DFG dans le groupe des non greffés (DT1 non greffé) qui servait de groupe contrôle, soulève des questions puisqu'on observe une globale stabilité du DFG à 10 ans ($-0,18 \pm 24,34$ ml/min/1,73 m²), ce qui n'est pas classique dans la littérature. Toutefois là encore l'importance de l'écart type montre l'hétérogénéité des résultats. En effet, dans une étude reprenant la population de DT1 sous insulinothérapie optimisée inclus dans l'étude observationnelle EDIC, une baisse de la clairance de la créatinine d'environ 0,34 ml/min/1,73m² par an était constatée sur les 8 années de suivi (38). Dans cette étude, le tour de taille semblait affecter la perte de DFG, on notait ainsi une baisse de -0.06 ml/min/1,73m²/an chez les patients qui

présentaient un tour de taille de 77 ± 3 cm et $-0,42$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /an chez les patients avec un tour de taille de 89 ± 2 cm. Dans notre étude, la population témoin présentait un IMC supérieur au greffé à l'inclusion, avec un stade moyen correspondant à un surpoids. 69% de nos patients témoins à l'inclusion présentaient un surpoids ou une obésité.

Dans une autre étude prolongée sur 20 ans, évaluant les patients inclus dans le DDCT puis EDIC, la perte moyenne de DFG était d'environ $-1,27$ ml/min/an dans le groupe « insulinothérapie optimisée » vs. $-1,56$ ml/min/an dans le groupe « traitement conventionnel » (34).

2) Evolution des autres critères

1. Rétinopathie et neuropathie

Il existe peu de données dans la littérature concernant l'évolution de la rétinopathie et de la neuropathie.

Thompson et al ont montré en 2011 une moindre progression de la rétinopathie diabétique à 5ans, chez des patients ayant bénéficié d'ITA en comparaison à des patients sous traitement médical en attente de greffe(24). A l'inverse dans une étude de 2007 de Ryan et al, il existait une progression de la rétinopathie les 5 premiers mois chez 4 patients/47 greffés nécessitant une photo-coagulation ou une vitrectomie. Il n'existait pas de groupe contrôle.(30)

Dans notre étude, nous n'avons pas pu comparer l'évolution de la rétinopathie au long cours du fait d'un manque de données recueillies. Toutefois, les données descriptives

en sous-groupe semblent montrer plus de patients photocoagulés dans le groupe avec dégradation rénale $> 7,9$ ml/min/1,73m². Ceci semble concordant avec l'évolution parallèle de la néphropathie et de la rétinopathie chez les diabétiques.

Concernant la neuropathie, la littérature sur des études de faibles effectifs montre une stabilisation voire une amélioration des vitesses de conduction nerveuses en ENMG. Dans un travail préliminaire lillois, il avait été montré une amélioration significative des vitesses de conduction sensibles à 5 ans de greffe d'îlots en comparaison aux données pré-greffe. Dans cette étude, 90% des patients avaient été greffés selon un protocole d'Edmonton qui permet d'administrer de faible dose de Tacrolimus qui est un agent avec toxicité neurologique connu. Dans notre étude, où tous les patients greffés ont suivi un protocole d'Edmonton, nous n'observons pas de différence significative concernant les vitesses de conduction motrice et sensitive à 10 ans, toutefois cela peut être limité par le faible nombre de patients ayant réalisé un suivi EMG (7 témoins et 13 greffés).

2. Cardio-vasculaires

Concernant les complications cardio-vasculaires, bien qu'il existe une association claire entre hyperglycémie et athérosclérose, l'amélioration des évènements cardio-vasculaires après diminution de l'HbA1c n'est pas clairement démontrée. Chez les DT1, la mortalité à long terme est principalement causée par les complications cardio-vasculaire (39).

En cas de greffe d'organe, les traitements immunosuppresseurs sont impliqués dans l'augmentation du risque cardio-vasculaire par leurs effets hypertensifs et hyperlipidiques. (40)

Dans la littérature, l'étude de Fiorina et al en 2003, montre que la mortalité cardio-vasculaire était plus basse chez les patients avec greffe d'îlots après rein efficace, en comparaison à des greffes rénales seules ou patients hémodialysés. (41) Le critère « épaisseur intima-média » semble aussi amélioré dans les suites d'une greffe d'îlots post transplantation rénale (39). Dans notre étude nous n'avons pas pu évaluer l'épaisseur intima-média car elle était rarement recueillie lors du suivi cardio-vasculaire de nos patients. Nous avons choisi d'évaluer la macro-angiopathie en colligeant le nombre de sténoses et thromboses artérielles des TSA et des MI en échographie, le nombre d'angioplastie/stent/amputation et la FEVG au cours du temps.

Ce critère est assez vaste et il existe certainement un biais de suivi chez les patients greffés, qui bénéficiaient d'un recueil plus attentif des évènements et de la réalisation des examens plus réguliers pouvant faussement augmenter le nombre d'évènements retrouvés.

Il apparaît une différence significative concernant le critère composite angioplastie/stent/amputation à 10 ans, au détriment des patients greffés (nombre d'évènement total moyen $1,18 \pm 1,24$ vs $0,38 \pm 0,62$, $p= 0,035$). Mais c'est le nombre d'évènements qui a été comptabilisé et non le nombre de patients. Or certains patients (5 dans le groupe greffe et un seul dans le groupe témoins) ont totalisé plusieurs évènements. Une des patientes qui avaient une maladie artéritique extrêmement active avant greffe, a vu ces évènements s'amender totalement pendant 5 ans (période où elle était insulino-indépendante) avant une reprise évolutive importante, conduisant à son décès 17 ans après la greffe. Elle présentait un diabète évoluant depuis 46ans à l'inclusion avec de lourds antécédents cardio-vasculaires, notamment des amputations métatarso-phalangiennes répétées et des pontages coronariens

Il faut également rappeler que les complications micro et macro-angiopathiques diabétiques ne sont pas seulement le fruit d'hyperglycémies chroniques. Un des facteurs majeurs dans leur physiopathologie est la variabilité glycémique. Des hyperglycémies importantes, même temporaire chez un DT1, avec HbA1c à l'équilibre semblent être tout aussi délétères que des hyperglycémies prolongées activant la myélopoïèse à l'origine de production de cytokines inflammatoires qui interagissent avec les AGE. (40). Le critère de variabilité glycémique pourrait être évalué dans de prochaines études grâce au monitoring continu de la glycémie interstitielle par CGMS, pour évaluer son impact sur les complications diabétiques.

Les complications diabétiques macro-angiopathiques sont également liées aux autres facteurs de risques cardio-vasculaires que sont l'HTA et les dyslipidémies.

3. Métaboliques

Concernant l'évolution de l'HbA1c, notre étude ne montre pas de différence significative de baisse d'HbA1C sur les 10 années de suivi, contrairement à ce qui est décrit dans la littérature pour des durées de suivi identiques. En effet, on notait une amélioration significative de l'HbA1c chez des patients traités par greffe d'îlots (ITA et IAK) vs pompe intra péritonéale (HbA1c à 3 ans de 6,6% vs 8,1, $p < 0,01$) dans l'étude de Thompson (24). En 2019, l'équipe Lilloise retrouvait 78% de greffons fonctionnels à 10 ans de greffe d'îlots, avec une baisse significative de l'HbA1c par rapport aux valeurs pré greffe (8,15% (7,3-8,95) vs 6,7% (6,1-8,0)($p=0,009$)) (29). Dans notre étude, à 10 ans seulement 58% des patients présentent un -peptide-C détectable. Ce plus faible nombre de greffons fonctionnels peut potentiellement participer à la baisse moins importante de l'HbA1c à 10 ans.

3) Limites

Cette étude comporte des limites, notamment le faible échantillon de patients analysés même si ce nombre représente une cohorte importante pour un suivi aussi long. En effet au début de l'étude, la TIL n'était possible que dans le cadre d'essais cliniques, limitant le nombre de patients ; par ailleurs l'obtention des autorisations réglementaires a pris du temps, conduisant à laisser échapper la fenêtre d'évaluation des patients. Avec l'autorisation de la HAS concernant la réalisation de TIL en routine, un plus grand nombre de patients pourrait être inclus dans le futur et rendre ces résultats plus robustes. Au CHU de Lille, depuis Décembre 2021, 4 patients ont pu bénéficier de greffe d'îlots, avec schémas complets, et 3 sont en cours de greffe.

Par ailleurs, il existe un biais lors du suivi des patients. En effet, certains critères d'évaluation notamment microangiopathiques (vitesse de conduction nerveuse en ENMG, test d'hypotension orthostatique...) sont rarement réalisés en routine. Il en résulte un faible nombre de données pour les patients, principalement les témoins qui bénéficient d'un suivi classique du diabète. Les résultats sur ces critères manquent donc clairement de puissance.

De surcroît, les patients greffés bénéficiaient d'une recherche systématique annuelle des complications macroangiopathiques conduisant à un dépistage de lésions non symptomatiques, notamment coronarienne et à des gestes de type angioplastie/stenting majorant un peu artificiellement le nombre d'évènements dans le groupe greffé.

Concernant le recueil de la créatininémie et du DFG, nous ne disposions que des valeurs à T0 et T10. Le suivi biologique sur les 10 ans en ville n'était pas recueilli. Il pouvait donc y avoir des valeurs de créatinine et DFG anormales en aiguë lors du dosage à T10 (à la suite d'une déshydratation, d'une infection urinaire, d'un sepsis...). C'est pourquoi nous avons moyenné le DFG à T10 en recueillant 1 à 2 valeurs supplémentaires réalisées dans l'année et évalué le nombre d'infections urinaires dans chaque groupe qui est plus élevé chez les greffés d'îlots seuls avec 3 infections chez 2 patients dans le groupe ITA contre aucune dans le groupe témoin.

Un biais de recueil peut également exister malgré la répétition du contrôle des données.

De plus, l'absence de suivi régulier de la créatinine et du DFG occulte peut être une dégradation initiale de la fonction rénale dans les premières années (qui a pu être décrite dans des études de plus courte durée). Un recueil annuel des valeurs biologiques pourrait être plus représentatif de l'évolution de la néphropathie.

L'évaluation du DFG a été faite par le calcul du MDRD après recueil de créatininémie. Pour obtenir des données plus reproductibles, la mesure du DFG pourrait idéalement être réalisée par la mesure scintigraphique du DTPA. De plus les patients de poids plus faibles, en général privilégiés pour la greffe, pourraient avoir un plus petit volume rénal et être plus sensibles à la toxicité des immunosuppresseurs de ce fait.

4) Perspectives

Malgré les résultats non concordants avec notre hypothèse, le bénéfice de la TIL sur la néphropathie semble pourtant exister au niveau physiopathologique comme l'ont montré Huang et al.

Notre étude semble faire apparaître de possibles facteurs prédictifs négatifs de dégradation de la fonction rénale post ITA, notamment l'âge, le poids, le sexe masculin, des durées de diabète préalable plus longues avant la TIL pré greffe. Ceux-ci pourraient être recueillis dans d'autres études, en parallèle des données concernant la qualité de la greffe (nombre d'îlots infusés, protocole d'immunosuppression) pour trouver des facteurs pouvant interagir sur l'insulino-indépendance et l'évolution de la fonction rénale.

Globalement le risque de la greffe d'îlots sur le plan de la toxicité des immunosuppresseurs est équilibré par le bénéfice apporté au moins un temps par un meilleur équilibre. L'importance de l'obtention de l'insulino-indépendance semble confirmée. L'étude peut être biaisée par le fait que les patients décédés n'ont bien sûr pu être inclus. Avant l'inclusion, 3 sont décédés dans le groupe DT1 et 1 dans le groupe greffé non inclus. Après l'inclusion, c'est-à-dire à moins de 12 ans post greffe, on relève 1 décès dans le groupe témoin. Globalement la mortalité semble plus importante dans le groupe non greffé, laissant penser que si la morbidité est légèrement supérieure (Créatininémie, nombre d'événements cardiovasculaires) dans le groupe greffé, la greffe pourrait globalement améliorer le risque de mortalité.

VII) Conclusion

Dans cette étude comparative, prolongée sur 10 ans, nous n'observons pas de différence significative du DFG à 10 ans, chez les patients DT1 greffés d'îlots seuls en comparaison à des DT1 sous traitement médical optimal. Les résultats sont toutefois hétérogènes avec une grande dispersion du paramètre. La microalbuminurie reste stable. La créatininémie s'élève modérément mais significativement chez les greffés. La perte de DFG semble plus importante chez les patients plus âgés en surpoids avec une maladie diabétique plus ancienne. Le temps passé en insulino-indépendance semble être un facteur de meilleure évolution de la néphropathie. Nous observons également plus d'infections urinaires chez les greffés dans notre étude.

Le fait que la greffe d'îlots dans ce premier travail avec groupe témoin n'entraîne pas d'altération significativement différente de la fonction rénale en termes de DFG et de microalbuminurie est en soit un point très important compte tenu des altérations habituellement observées sous inhibiteurs des calcineurines. La dispersion des paramètres néphrologiques montre cependant la fragilité du calcul du DFG et l'intérêt d'une surveillance étroite des patients visant à limiter tous les facteurs de détérioration rénale.

Au niveau physiopathologique, il semble de surcroit exister des arguments en faveur d'un effet néphroprotecteur à long terme de la greffe d'îlots, indirectement démontrée par l'effet favorable de la durée d'insulino-indépendance et l'absence de détérioration rénale franche en dépit de l'usage des anticalcineurines. Il serait donc intéressant, dans le futur, de rechercher des facteurs prédictifs d'une meilleure réponse de la néphropathie à la greffe, pour cibler les patients pouvant répondre au mieux à la greffe d'îlots.

Références bibliographiques :

1. SPF. Épidémiologie du diabète de type 1 et de ses complications [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/epidemiologie-du-diabete-de-type-1-et-de-ses-complications>
2. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. déc 2017;40(12):1631-40.
3. Baek JH, Lee WJ, Lee BW, Kim SK, Kim G, Jin SM, et al. Age at Diagnosis and the Risk of Diabetic Nephropathy in Young Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 10 juill 2020;45(1):46-54.
4. Orchard TJ, Secrest AM, Miller RG, Costacou T. In the absence of renal disease, 20 year mortality risk in type 1 diabetes is comparable to that of the general population: a report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia*. 1 nov 2010;53(11):2312-9.
5. RMS_idPAS_D_ISBN_pu2012-08s_sa07_art07.pdf [Internet]. [cité 20 juin 2022]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/view/501265/4126830/RMS_idPAS_D_ISBN_pu2012-08s_sa07_art07.pdf
6. Tojo A, Kinugasa S. Mechanisms of Glomerular Albumin Filtration and Tubular Reabsorption. *Int J Nephrol*. 2012;2012:481520.
7. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med*. 12 juill 1984;311(2):89-93.
8. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 12 août 2000;321(7258):405-12.
9. Retinopathy and Nephropathy in Patients with Type 1 Diabetes Four Years after a Trial of Intensive Therapy. *N Engl J Med*. 10 févr 2000;342(6):381-9.
10. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med*. 9 févr 1984;310(6):356-60.
11. 2019_ra_rein_administration_sanitaire_v1.pdf [Internet]. [cité 20 juin 2022]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2019_ra_rein_administration_sanitaire_v1.pdf
12. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP, Hart LG, Blagg CR, Gutman RA, et al. The Quality of Life of Patients with End-Stage Renal Disease. *N Engl J Med*. 28 févr 1985;312(9):553-9.

13. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 30 sept 1993;329(14):977-86.
14. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. juill 2008;25(7):765-74.
15. Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther*. 1 févr 2019;21(2):66-72.
16. Hypoglycemia in Type 1 Diabetes | *Diabetes Care* | American Diabetes Association [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: https://diabetesjournals.org/care/article/31/Supplement_2/S121/24784/Hypoglycemia-in-Type-1-DiabetesA-still-unresolved
17. Perantie DC, Lim A, Wu J, Weaver P, Warren SL, Sadler M, et al. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. avr 2008;9(2):87-95.
18. Shi L, Shao H, Zhao Y, Thomas NA. Is hypoglycemia fear independently associated with health-related quality of life? *Health Qual Life Outcomes*. 30 nov 2014;12:167.
19. Cengiz E, Xing D, Wong JC, Wolfsdorf JI, Haymond MW, Rewers A, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes*. sept 2013;14(6):447-54.
20. Long-term outcome after pancreas transplantation: a registry... : *Current Opinion in Organ Transplantation* [Internet]. [cité 29 juill 2022]. Disponible sur: https://journals.lww.com/co-transplantation/Abstract/2016/08000/Long_term_outcome_after_pancreas_transplantation_8.aspx
21. Gruessner RW, Sutherland DE, Troppmann C, Benedetti E, Hakim N, Dunn DL, et al. The surgical risk of pancreas transplantation in the cyclosporine era: an overview. *J Am Coll Surg*. août 1997;185(2):128-44.
22. Islet Transplantation in Seven Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using a Glucocorticoid-Free Immunosuppressive Regimen | *NEJM* [Internet]. [cité 29 juill 2022]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200007273430401?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov
23. Vantghem MC, Marcelli-Tourvieille S, Fermon C, Duhamel A, Raverdy V, Arnalsteen L, et al. Intraperitoneal insulin infusion versus islet transplantation: comparative study in patients with type 1 diabetes. *Transplantation*. 15 janv 2009;87(1):66-71.

24. Thompson DM, Meloche M, Ao Z, Paty B, Keown P, Shapiro RJ, et al. Reduced progression of diabetic microvascular complications with islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation*. 15 févr 2011;91(3):373-8.
25. Benhamou PY, Milliat-Guittard L, Wojtuszczyz A, Kessler L, Toso C, Baertschiger R, et al. Quality of life after islet transplantation: data from the GRAGIL 1 and 2 trials. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. juin 2009;26(6):617-21.
26. Vantyghem MC, Raverdy V, Balavoine AS, Defrance F, Caiazzo R, Arnalsteen L, et al. Continuous Glucose Monitoring after Islet Transplantation in Type 1 Diabetes: An Excellent Graft Function (β -Score Greater Than 7) Is Required to Abrogate Hyperglycemia, Whereas a Minimal Function Is Necessary to Suppress Severe Hypoglycemia (β -Score Greater Than 3). *J Clin Endocrinol Metab*. 1 nov 2012;97(11):E2078-83.
27. Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, Eggerman TL, Alejandro R, Bellin MD, et al. Phase 3 Trial of Transplantation of Human Islets in Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia. *Diabetes Care*. juill 2016;39(7):1230-40.
28. Impact of primary graft function long-term (10 years) outcome of islet allotransplantation in type 1 diabetes - Virtual Meeting | EASD [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html%20#!resources/impact-of-primary-graft-function-long-term-10-years-outcome-of-islet-allotransplantation-in-type-1-diabetes>
29. Ten-Year Outcome of Islet Alone or Islet After Kidney Transplantation in Type 1 Diabetes: A Prospective Parallel-Arm Cohort Study | *Diabetes Care* | American Diabetes Association [Internet]. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://diabetesjournals.org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/care/article/42/11/2042/36368/Ten-Year-Outcome-of-Islet-Alone-or-Islet-After>
30. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, et al. Five-Year Follow-Up After Clinical Islet Transplantation. *Diabetes*. 1 juill 2005;54(7):2060-9.
31. Vantyghem MC, Quintin D, Caiazzo R, Leroy C, Raverdy V, Cassim F, et al. Improvement of electrophysiological neuropathy after islet transplantation for type 1 diabetes: a 5-year prospective study. *Diabetes Care*. juin 2014;37(6):e141-142.
32. Transplantation d'îlots pancréatiques [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 juill 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3114652/fr/transplantation-d-ilots-pancreatiques
33. Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perlroth M. Cyclosporine-Associated Chronic Nephropathy. *N Engl J Med*. 13 sept 1984;311(11):699-705.
34. Intensive Diabetes Therapy and Glomerular Filtration Rate in Type 1 Diabetes | *NEJM* [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur:

https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1111732?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov

35. Arshad A, Kew EP, Lim S. Comparison of Renal Outcomes in Patients With Left Ventricular Assist Device and Heart Transplantation. *Transplant Proc.* déc 2019;51(10):3395-8.
36. Yessayan L, Shafiq A, Peterson E, Wells K, Hu Y, Williams LK, et al. Race, calcineurin inhibitor exposure and renal function after solid organ transplantation. *Transplant Proc.* déc 2015;47(10):2968-72.
37. Huang C, Zhou Y, Huang H, Zheng Y, Kong L, Zhang H, et al. Islet Transplantation Reverses Podocyte Injury in Diabetic Nephropathy or Induced by High Glucose via Inhibiting RhoA/ROCK/NF- κ B Signaling Pathway. *J Diabetes Res.* 10 mars 2021;2021:9570405.
38. Ih de B, Sd S, B K, Jn S, B Y, Pa C, et al. Central obesity, incident microalbuminuria, and change in creatinine clearance in the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *J Am Soc Nephrol JASN [Internet].* janv 2007 [cité 17 août 2022];18(1). Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/17151331/>
39. Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, Laporte RE, Orchard TJ. Cause-specific mortality trends in a large population-based cohort with long-standing childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes.* déc 2010;59(12):3216-22.
40. Miller LW. Cardiovascular Toxicities of Immunosuppressive Agents. *Am J Transplant.* 2002;2(9):807-18.
41. Fiorina P, Folli F, Bertuzzi F, Maffi P, Finzi G, Venturini M, et al. Long-term beneficial effect of islet transplantation on diabetic macro-/microangiopathy in type 1 diabetic kidney-transplanted patients. *Diabetes Care.* avr 2003;26(4):1129-36.
42. Danielson KK, Hatipoglu B, Kinzer K, Kaplan B, Martellotto J, Qi M, et al. Reduction in carotid intima-media thickness after pancreatic islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* févr 2013;36(2):450-6.
43. Flynn MC, Kraakman MJ, Tikellis C, Lee MKS, Hanssen NMJ, Kammoun HL, et al. Transient Intermittent Hyperglycemia Accelerates Atherosclerosis by Promoting Myelopoiesis. *Circ Res.* 11 sept 2020;127(7):877-92.

AUTEUR : Nom : ELLENA

Prénom : Robin

Date de soutenance : 07 Octobre 2022

Titre de la thèse : PRONOCELDIAB : fonction rénale 10 ans après thérapie cellulaire du diabète ou insulinothérapie optimisée.

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Diabétologie

DES + FST/option : Endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques et nutrition

Mots-clés : Greffe d'îlots de Langerhans, Diabète de type 1, Néphropathie diabétique

Contexte : La transplantation d'îlots (TIL), remboursée en France depuis 2021, améliore l'équilibre du diabète de type 1 (DT1). Toutefois, peu d'études ont évalué son impact sur les complications qui conditionnent le pronostic du DT1 à long terme.

Objectif : Evaluer les complications néphrologiques d'une cohorte de patients DT1 dix ans après évaluation en vue d'une TIL seule, chez les patients ayant bénéficié effectivement d'une TIL (Greffe) en comparaison aux patients ayant consulté en vue d'une TIL mais finalement non inclus et traités par insulinothérapie optimisée (sans boucle fermée) (Témoins).

Méthode : Etude monocentrique menée de 2014 à 2021 en intention de traiter (NCT02627690) dans une cohorte de patients DT1 ayant consulté en vue d'une TIL seule avec le protocole d'Edmonton. Les patients avec greffe rénale associée étaient exclus.

Résultats : 17 patients greffés et 16 témoins ont été inclus. A l'évaluation initiale, les variables suivantes : sex-ratio, âge, ancienneté du diabète, HbA1c, créatinine, DFG (Débit de Filtration Glomérulaire) et microalbuminurie ne différaient pas entre les 2 groupes. L'IMC était supérieur chez les témoins (médiane : 26(24-27) kg/m² comparés aux greffés (23(22-25) kg/m² ; $p=0,027$).

A 10 ans de suivi, la perte de DFG (-11,4±14,17 vs. -0,18±24,34 ml/min/1,73m² ($p=0,11$), le DFG (64±21 vs. 81±40 ml/min/1,73m²) et la microalbuminurie (49±90 vs. 48±84) ne différaient pas significativement entre les greffés et les témoins à la différence de la créatininémie (Greffe : 12±3 vs. Témoins : 11±9 mg/L ; $p=0,023$). La perte de DFG chez les TIL était influencée favorablement par la durée de l'insulino-indépendance et défavorablement par l'âge, le surpoids et une fonction rénale initialement médiocre.

Les événements macroangiopathiques (angioplastie/stenting/amputation) étaient plus fréquents chez les TIL à 10 ans mais la mortalité plus importante chez les non greffés.

Conclusion : Cette étude, *a priori* la seule comparant des TIL à des DT1 sous insulinothérapie optimisée à 10 ans, ne montre pas de différence de détérioration du DFG à 10 ans entre les 2 groupes, en dépit du traitement par anticalcineurines chez les greffés, sous réserve d'une évaluation de l'âge et du surpoids qui devraient être pris en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice-risque de la TIL.

Composition du Jury :

Président : Pr M-C.VANTYGHEM

Assesseurs : Pr F.PATTOU ; Dr M.MAANAOU

Directeur de thèse : Dr A.JANNIN