

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2018

N° 2018-14

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Endocrinologie, Diabète, Maladies métaboliques

par

Marine OLLIVIER

née le 03/06/1991 à Saint-Brieuc

---

Présentée et soutenue publiquement le 20/02/2018

---

**MARQUEURS MÉTABOLIQUES PRÉDICTIFS DE L'ÉCHEC DE LA  
TRANSPLANTATION PANCRÉATIQUE APRÈS UN AN : ETUDE CHEZ 354  
PATIENTS TRANSPLANTÉS AU CHU DE NANTES ENTRE 2000 ET 2015**

---

Président : Monsieur le Professeur Bertrand CARIOU

Directeurs de thèse : Docteur Diego CANTAROVICH  
Docteur Lucy CHAILLOUS

Membres du jury : Professeur Maryvonne HOURMANT  
Professeur Georges KARAM

## Remerciements

Au Professeur Bertrand Cariou d'avoir accepté d'être le président de mon jury. Merci de votre soutien et de votre enthousiasme dans la réalisation des projets de vos internes.

Au Docteur Lucy Chaillous pour sa disponibilité et son soutien dans la préparation de ce travail. Merci d'être toujours à l'écoute de vos internes.

Au Docteur Diego Cantarovich pour m'avoir confié ce projet qui vous passionne et pour m'avoir accompagnée tout au long de sa réalisation.

Au Professeur Maryvonne Hourmant de me faire l'honneur de participer au jury de ma thèse. Merci pour les 6 mois extrêmement formateurs passés dans votre service.

Au Professeur Georges Karam d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse, et me faire l'honneur de juger mon travail.

A Morgane Péré pour son aide si précieuse dans la réalisation des statistiques.

Aux Drs Delphine Drui, Marie Guillouche, Maëlle Le Bras et Pascale Mahot pour m'avoir accompagnée à chaque étape de mon internat et pour m'avoir tant appris.

Aux Drs Anne-Laure Fournier et Ester Landau, mes premières chefs de clinique pour m'avoir accompagnée dans mes balbutiements endocrinologiques. Cela a été un plaisir de travailler avec vous deux.

Aux services d'endocrinologie du CHU, celui de la Roche Sur Yon, les services de néphrologie, de médecine interne et de pédiatrie.

A mes co-internes d'endocrinologie :

Celles de mes débuts, Hélène, Eva et Bleuenn pour ces 6 mois difficiles mais qui nous ont rendues plus fortes. Merci à vous d'être encore là aujourd'hui.

Ceux du milieu : Emeric, Pauline et Valentine, pour un semestre dont je retiens essentiellement du travail dans la bonne humeur.

Ceux de la fin : Emeline, Fanny, Marine et Pierre, merci de m'avoir supportée ces dernières semaines...

A mes ex co-internes et désormais chefs : Drs Elias Barrak (merci pour les nuages de points !) et Flamen D'Assigny pour leurs conseils avisés.

Mes co-internes de néphrologie et désormais amis : Alice, Amaury, Clara, Claire, François, Raphaël pour ce semestre qui nous a tous beaucoup marqués. Je suis ravie que l'on arrive encore à se voir malgré nos emplois du temps chargés.

A mes colloqs de l'internat du 1<sup>er</sup> semestre et en particulier Christophe, Damien et Fouzia, pour avoir rendu cette période plus facile.

A mes ami(e)s :

Celles de longue date : Margaux, Maud, Marie et Servane, parce qu'après toutes ces années vous êtes toujours là.

Ceux de la fac et en particulier :

Marion, Marion et Emilie pour toutes ces soirées réconfortantes passées autour d'une tisane.

Fanny, Sabine et Sophie pour tous ces bons moments et pour les verres levés « à nous » !

Les couples Le Bot et Garga, pour les parties de coinche et les vidéos de Serge qui ont rendu cette thèse plus facile à écrire.

A Alexandre, qui en plus d'être un co-interne, est devenu un véritable ami. Merci d'avoir supporté entendre parler de cette thèse tous les jours depuis environ 1 an !

Pour les autres Brestois/ Quimpérois/ Nantais/ Plaintelais que je n'ai pas cités mais qui comptent.

A mes parents et mes frères et sœurs pour être toujours là et pour m'aider à passer outre mes moments de stress aigus !

A mon Alex, pour toutes ces années studieuses où tu m'as accompagnée et encouragée. Merci pour tout ce que tu as apporté à cette thèse. Merci pour ta présence qui m'est devenue indispensable.

# Sommaire

<b>I- Introduction</b>	<b>10</b>
<b>II- Revue de la littérature</b>	<b>11</b>
<b>A) Le diabète de type 1</b>	<b>11</b>
1- Implication des facteurs génétiques	12
a) Complexe majeur d'histocompatibilité	12
b) Autres gènes	13
2- Implication des facteurs environnementaux	13
3- Physiopathologie du diabète de type I : aperçu des connaissances actuelles	14
a) Rôle des cellules $\beta$	14
b) Rôle de l'immunité cellulaire	15
c) Rôle de l'immunité humorale, rôle des lymphocytes B	17
<b>B) La greffe pancréatique</b>	<b>18</b>
1- Historique	18
2- Situation de la greffe de pancréas dans le monde et en France	19
a) Dans le monde	19
b) En France	21
3- Différents types de greffe et leurs indications	22
a) Greffe simultanée rein-pancréas (SPK, Simultaneous Pancreas Kidney)	22
b) Greffe de pancréas seule (PTA, Pancreas Transplant Alone)	24
c) Greffe de pancréas après rein (Pancreas after Kidney, PAK)	26
4- Les Receveurs	26
5- Les donneurs	28
6- Techniques chirurgicales	29
a) Le prélèvement et la préparation du greffon	29
b) Dérivation des sécrétions exocrines	31
c) Le drainage veineux	32
7- L'immunosuppression	32
a) Rappel sur les différents immunosuppresseurs et leurs mécanismes d'action	32
b) Utilisation des différents immunosuppresseurs en transplantation pancréatique	35
8- Complications	37
a) Complications précoces (moins de 3 mois post-opératoire)	37
b) Complications entre 3 et 12 mois (61)	39
c) Complications tardives (au-delà d'une année après la greffe)	40
9- Outils métaboliques pour la surveillance du greffon pancréatique	49
a) Glycémie	49
b) Lipase et amylase	50
c) Peptide C	51
d) HbA1c	53
e) HGPO	53
f) Le beta score	56
g) Insulinorésistance, insulinosensibilité et tolérance au glucose chez le transplanté pancréatique	57
<b>III- Marqueurs métaboliques prédictifs de l'échec de la transplantation pancréatique après un an : étude chez 354 patients transplantés au CHU de Nantes entre 2000 et 2015</b>	<b>59</b>
<b>A) Objectifs de l'étude</b>	<b>59</b>

<b>B) Patients et méthodes</b>	<b>60</b>
1- Patients inclus	60
2- Facteurs de risque de dysfonction de greffon	60
3- Paramètres biologiques prédictifs d'une dysfonction tardive de greffon	61
4- Statistiques	61
a) Description de la population	61
b) Etude de la survie des greffons pancréatiques et rénaux, étude de la survie des patients	61
c) Facteurs de risque d'échec de la greffe	62
d) Marqueurs prédictifs d'une dysfonction pancréatique tardive	62
e) Seuil de significativité	62
f) Logiciels utilisés	62
<b>C) Résultats</b>	<b>63</b>
1- Etude de la survie des greffons pancréatiques et rénaux, étude de la survie des patients	63
a) Caractéristiques des patients inclus	63
b) Description des greffes de pancréas au CHU de Nantes 2000-2015	64
c) Survie des patients	65
d) Survie des greffons rénaux	68
e) Survie des greffons pancréatiques	70
f) Facteurs de risque d'échec de la greffe chez les receveurs (tableau 9)	76
g) Comparaison des groupes échec de greffe et succès, en fonction des caractéristiques des donneurs (tableau 10)	78
2- Marqueurs prédictifs d'une dysfonction pancréatique tardive	80
a) Caractéristiques de la population d'étude	80
b) Etude de la capacité de différents marqueurs métaboliques à prédire une dysfonction de greffon	84
<b>D) Discussion</b>	<b>91</b>
1- Survie des greffons pancréatiques et facteurs de risque de dysfonction pancréatique	91
2- Survie des patients	96
3- Capacité de différents paramètres métaboliques à prédire une dysfonction tardive de greffon	97
4- Limites	101
<b>IV- Conclusion</b>	<b>103</b>

## Tables des figures

Figure 1-L'histoire naturelle du diabète de type 1	11
Figure 2--Cibles des agents immunosuppresseurs	33
Figure 3-Evolution du nombre de greffes au cours du temps	64
Figure 4-Etiologies des décès en fonction de la période post-opératoire	66
Figure 5-Survie des patients en fonction du type de greffe	67
Figure 6-Survie des patients en fonction de la période de greffe pancréatique	67
Figure 7-Survie des reins en fonction de la période de greffe	69
Figure 8-Causes des échecs de greffe au cours de la première année	71
Figure 9-Causes des échecs de greffe après la première année de transplantation	73
Figure 10-Etiologies des dysfonctions tardives de greffon pancréatique en fonction du type de greffe	74
Figure 11 Survie des greffons à 1,3 et 5 ans en fonction du type de greffe	75
Figure 12-Survie des greffons pancréatiques en fonction de la période de greffe	75
Figure 13-Courbe ROC pour la glycémie à jeun	86
Figure 14-Valeurs de la glycémie à T120 de l'HGPO (mmol/l)	86
Figure 15-Survie des greffons pancréatiques en fonction de la glycémie à jeun à 1 an de greffe	90

## Table des tableaux

Tableau 1-Beta-score	57
Tableau 2-Devenir des patients greffés pancréatiques au 31 décembre 2016	63
Tableau 3-Etiologies des décès	65
Tableau 4-Survie des patients à 1, 3 et 5 ans en fonction du type de greffe	66
Tableau 5-Etiologies des dysfonctions rénales	68
Tableau 6-Délais greffe-dysfonction du greffon pancréatique	70
Tableau 7-Etiologies des dysfonctions de greffon pancréatique	72
Tableau 8-Survie des greffons pancréatiques à 1, 3 et 5 ans	74
Tableau 9- Comparaison des groupes échec de greffe et succès en fonction des caractéristiques des receveurs	77
Tableau 10- Comparaison des groupes échec de greffe et succès en fonction des caractéristiques des donneurs	79
Tableau 11- Analyse Multivariée	80
Tableau 12- Etude des facteurs de risque de dysfonction tardive du greffon propres aux receveurs	82
Tableau 13-Facteurs de risque de dysfonction pancréatique tardive propres aux donneurs	83
Tableau 14- Valeurs de l'HGPO à 1 an de la greffe dans le groupe échec>1 an versus succès	85
Tableau 15- Comparaison du résultat de différents paramètres métaboliques à 1an dans le groupe échec versus succès	88
Tableau 16-Analyse univariée des variables significatives déterminées à partir de la comparaison	89
Tableau 17- Analyse multivariée	89

## Liste des abréviations

ACMR : Acute T-Cell Mediated Rejection  
ADA : American Diabetes Association  
ADN : Acide Désoxyribonucléique  
AMR : Antibody Mediated Rejection  
APECED : Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
AUC : Area Under the Curve  
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité  
CMV : CytomegaloVirus  
CRAMP : Cathelicidin-Related Antimicrobial Peptide  
CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4  
CXCL 10 : C-X-C motif chemokine 10  
DCCT : Diabetes Control and Complications Trial  
DIVAT : Données Informatisées et Validées en Transplantation  
EBV : Epstein Barr Virus  
FKBP : FK506 Binding Protein  
FOX P3 : Forkhead box P3  
GAD65 : Glutamate Decarboxylase 65  
HDL : High Density Lipoprotein  
HGPO : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale  
HLA : Human Leukocyte Antigen  
HOMA : Homeostasis Model Assessment  
IA-2 : Anti-Tyrosine Phosphatase  
IFG : Impaired Fasting glucose  
IFN : Interferon  
IGRP : Islet specific Glucose 6 phosphatase catalytic subunit Related Protein  
IGT : Impaired Glucose Tolerance  
IL : Interleukine  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
IPEX : Immune Dysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X linked  
LDK : Living Donor Kidney  
LDL : Low Density Lipoprotein  
LT : Lymphocyte T  
MMF : Mycophénolate Mofétil  
NFAT : Nuclear Factor Activator Lymphocyte T  
NICE : National Institute for health and Care Excellence  
NOD : Non Obese Diabetic  
NODAT : New onset Diabetes After Transplantation  
PAK : Pancreas After Kidney  
PTA : Pancreas Transplant Alone  
PTDM : Post Transplantation Diabetes Mellitus

PTLD : Post Transplantation Lymphoproliferative Disease  
PTPN22 : Protein tyrosine phosphatase, non receptor type 22  
SPK : Simultaneous Pancreas Kidney  
TCR : T-cell Receptor  
TDM : Tomodensitométrie  
TNF : Tumor Necrosis Factor  
TOR : Target Of Rapamycine  
UI : Unité Internationale  
VHB : Virus de l'Hépatite B  
VHC : Virus de l'Hépatite C  
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine  
ZnT8 : Zinc Transporter 8

## I- Introduction

Malgré des avancées considérables dans l'administration d'insuline exogène (pompe, analogues lents et ultra-rapides de l'insuline) ou encore dans le domaine de la surveillance glycémique (capteurs de mesure du glucose en continu), certains patients connaissent encore des variabilités glycémiques majeures, avec notamment des hypoglycémies très sévères. Ces hypoglycémies sont associées à une augmentation du risque cardio vasculaire et de la mortalité toutes causes confondues (1).

De même, et malgré une diminution des complications liées au diabète, notamment depuis la publication des résultats de l'étude DCCT (2–5) ; ralentissement et diminution du nombre de complications micro et macrovasculaires par l'intensification du contrôle glycémique, le diabète (tous types confondus) reste responsable, plus que n'importe quelle autre pathologie, de la majorité des insuffisances rénales chroniques et des cécités dans les pays occidentaux (6).

La transplantation pancréatique permet, en cas de succès chirurgical, le retour à l'euglycémie, une indépendance vis-à-vis de l'insulinothérapie avec un effet positif sur la qualité de vie (7).

En revanche, les avantages d'un tel traitement sont à mettre en balance avec les inconvénients d'une greffe d'organe solide, à savoir, l'immunosuppression au long cours et ses conséquences ou encore de possibles écueils chirurgicaux.

Après une greffe de pancréas, une dysfonction de greffon peut être difficile à diagnostiquer du fait de l'absence de marqueur biologique spécifique. Pourtant, un diagnostic précoce pourrait permettre la mise en place de mesures adaptées et l'optimisation de la survie des greffons (8).

Les objectifs de notre travail étaient, à la fois de proposer une description détaillée des caractéristiques des greffes pancréatiques dans notre centre et, ensuite, d'analyser la capacité prédictive de dysfonction du greffon pancréatique de différents paramètres biologiques.

## II- Revue de la littérature

### A) Le diabète de type 1

A l'échelle internationale, l'épidémiologie du diabète varie considérablement selon la région étudiée. La prévalence du diabète de type I, est de 0,3% dans le monde et de 0,2% en Europe (9). De plus fortes incidences sont retrouvées en Finlande, Norvège, Portugal, Sardaigne avec un contraste parfois assez frappant avec d'autres pays du globe. Ainsi on dénombre plus de 60 cas pour 100 000 habitants en Finlande contre 0,1 cas pour 100 000 habitants en Chine, au Venezuela ou en Inde (10). L'incidence du diabète en Europe augmente chaque année de 3% notamment dans les groupes d'âge les plus jeunes (0-10 ans) (11). Contrairement à d'autres pathologies auto-immunes, il n'y a pas de prédominance féminine de la maladie, avec même un sexe ratio hommes/femmes autour de 1,5 à la puberté (12).

Le traitement de première intention du diabète de type 1 est l'insuline par voie exogène (usage ubiquitaire de stylos sous-cutanés ou de pompes).

La physiopathogénie du diabète de type 1 n'est, actuellement, pas entièrement élucidée mais des avancées ont été réalisées ces dernières années, permettant une meilleure compréhension des phénomènes à l'origine de cette pathologie (13).

Le diagnostic du diabète de type 1, qui se fait souvent au stade d'hyperglycémie voire d'acido-cétose est, finalement, assez tardif puisque la présence d'anticorps est rapportée plusieurs années avant le diagnostic chez des patients à risque (14).

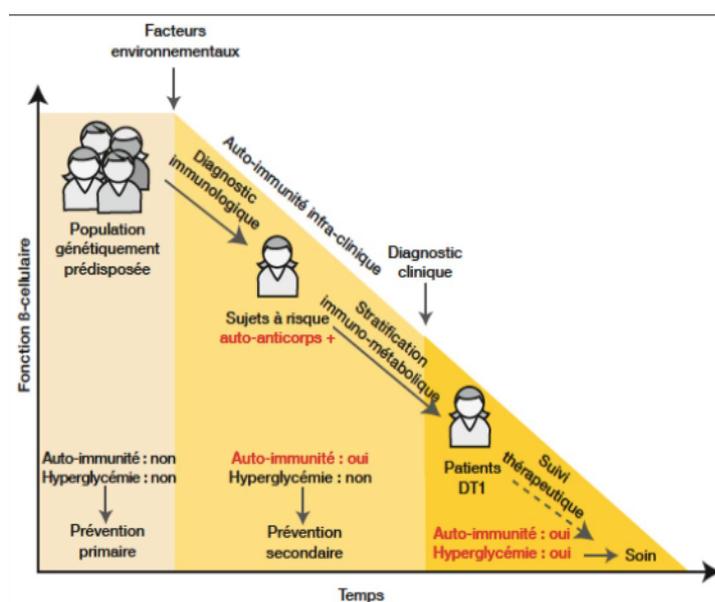


Figure 1-L'histoire naturelle du diabète de type 1

## **1- Implication des facteurs génétiques**

Chez les apparentés d'un patient diabétique de type I, on observe un risque accru de développer la maladie : un enfant issu d'une famille où l'un des membres est atteint aura 5% de risque de développer la maladie avant l'âge de 20 ans (9).

Chez les jumeaux monozygotes, le risque de développer des anticorps est de 78% et celui de développer la maladie de 65% (15).

La susceptibilité génétique est un facteur majeur de l'initiation d'un diabète de type I, les gènes ayant le poids le plus important étant ceux du système HLA de classe II (13). Le diabète de type I est habituellement une maladie multifactorielle et plurigénique, On décrit néanmoins deux syndromes liés à la mutation d'un gène particulier :

- le syndrome APECED (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy) par mutation du gène AIRE situé en 21q22.3 qui associe candidose, hypoparathyroïdie et insuffisance surrénalienne. Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique récessive.
- le syndrome IPEX (immune dysregulation polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) par mutation de FOXP3, qui se révèle durant la petite enfance et associe un diabète de type 1, une entéropathie et d'autres manifestations auto-immunes. C'est une maladie liée à l'X conduisant à la perte de fonction des lymphocytes T régulateurs.

### a) Complexe majeur d'histocompatibilité

La susceptibilité au diabète de type 1 est augmentée chez les patients porteurs de certaines molécules du complexe HLA de classe II : plus de 90% des diabétiques de type I sont porteurs des allèles HLA DQ2 ou DQ8 (16), respectivement en déséquilibre de liaison avec les allèles HLA DR3 et DR4, mais en revanche, moins de 10% des individus, dans la population générale, porteur de l'un ou l'autre de ces haplotypes vont développer un diabète de type 1 (17). Cette susceptibilité est augmentée lorsque le sujet est porteur de la forme hétérozygote de ces deux haplotypes (16).

A l'inverse, certains haplotypes sont protecteurs vis-à-vis de la maladie, c'est le cas de l'allèle DR2, dont la prévalence augmente pourtant progressivement chez les diabétiques.

Les interactions entre les composants du complexe tri-moléculaire CMH, antigène et lymphocyte TCD4+ joueraient un rôle important dans la survenue d'une pathologie

auto-immune et le développement de thérapies ciblant ce complexe sont actuellement à l'étude.

## b) Autres gènes

La susceptibilité génétique au diabète de type 1 a été étudiée de manière intensive, en effet, des études d'association pangénomiques ont identifié 55 loci de susceptibilité au diabète de type 1 n'appartenant pas au système HLA : gène de l'insuline (IDDM2) (18), gène PTPN22 codant pour la molécule Lyp (19), polymorphisme de CTLA-4 (20).

## **2- Implication des facteurs environnementaux**

Aujourd'hui, on sait que les facteurs environnementaux jouent un rôle prépondérant dans la pathogénèse du diabète de type 1 et plusieurs arguments plaident en faveur de cette hypothèse.

Premièrement, un argument majeur est celui de la concordance entre jumeaux monozygotes qui est, certes, forte mais néanmoins incomplète.

Par ailleurs, l'augmentation de la fréquence du diabète de type 1 dans le monde, ces dernières années, ne peut être liée exclusivement à la génétique (21). L'étiologie de cette rapide augmentation est inconnue, mais certains auteurs font le lien entre l'augmentation du niveau d'hygiène des populations (théorie hygiéniste) et une augmentation des maladies auto-immunes (22).

Ensuite, l'étude du système HLA chez les sujets diabétiques de type 1 met de plus en plus, en évidence la présence d'allèles protecteurs. Ce pourrait être en rapport avec une pression environnementale qui rend ces allèles moins efficaces qu'auparavant (23).

Les facteurs environnementaux joueraient un rôle en facilitant la liaison des lymphocytes T à leur antigène (ici, les cellules  $\beta$ ) et en créant un contexte inflammatoire. De nombreux candidats ont été évoqués et la question de l'entérovirus a été notamment largement débattue au cours des dernières années.

L'entérovirus, de par un tropisme particulier pour la cellule pancréatique, entrainerait un relargage d'antigènes qui seraient reconnus par les lymphocytes T. L'infection et la lyse des cellules des îlots de Langerhans serait à l'origine d'une inflammation, d'une

production de radicaux et de cytokines qui amplifieraient la destruction des cellules des îlots  $\beta$ . En plus de ce phénomène de type « bystander », le mécanisme de mimétisme moléculaire avec une homologie entre protéase virale 2C et la glutamate décarboxylase 65 (GAD65), serait aussi présent dans cette pathologie avec un rôle d'amplificateur de l'auto-immunité dirigée contre les cellules pancréatiques (24).

Parmi les autres facteurs environnementaux évoqués on retrouve la vitamine D, le gluten, certains virus (10) ...

### **3- Physiopathologie du diabète de type 1 : aperçu des connaissances actuelles**

En l'absence de pathologie auto-immune, les antigènes du soi induisent une tolérance immunitaire. L'auto-immunité est le résultat d'une balance altérée entre la tolérance et l'induction d'une réponse immunitaire.

Le diabète de type 1 correspond, histologiquement, à une diminution de la masse et/ou de la fonction des cellules  $\beta$ -pancréatiques. Chez certains individus, il peut persister des cellules fonctionnelles plus de 10 ans après la découverte du diabète.

#### a) Rôle des cellules $\beta$

Le rôle des cellules  $\beta$  dans le ciblage et l'activation des lymphocytes T est évident.

Ainsi, pour certains auteurs, le diabète de type 1 ne consisterait pas seulement en un « homicide » des cellules  $\beta$  mais aussi en « suicide », celles-ci réagissant en mettant en place des mécanismes compensatoires bénéfiques à court terme, mais délétères à long terme (25).

Une augmentation de l'expression des molécules du CMH de classe I est observée à la surface des îlots (14). Ceci est associé à une augmentation de la production d'interferon  $\alpha$  et de chémokines comme la CXCL10, contribuant à instaurer un climat inflammatoire autour des cellules  $\beta$  et à l'activation de lymphocytes T auto réactifs.

De plus, ces médiateurs inflammatoires ont un effet autocrine provoquant l'apoptose de la cellule  $\beta$ .

Un fait marquant est celui de l'hétérogénéité de l'infiltrat : certains îlots sont complètement détruits par les lymphocytes T et d'autres sont épargnés.

Ceci n'est pas sans rappeler une autre pathologie auto-immune où certains mélanocytes sont atteints et d'autres épargnés : le vitiligo.

Il n'existe pas de consensus, à ce jour, sur l'existence ou non d'un potentiel antigène initial et, si cette entité est réelle, il n'est pas identifié. L'insuline et la pro-insuline ont été proposés à ce rôle, les arguments en faveur étant que les anticorps anti-insuline sont les premiers à apparaître et qu'ils sont fortement associés à l'haplotype HLA DR4-DQ8 qui confère la plus forte susceptibilité génétique au diabète (10).

Le phénomène d'« epitope spreading » est décrit durant la phase pré-clinique chez les patients diabétiques de type 1. Il correspond au phénomène par lequel l'immunité d'abord restreinte à un épitope d'un antigène s'étend à d'autres épitopes de cet antigène ainsi qu'à d'autres antigènes (26).

#### b) Rôle de l'immunité cellulaire

Il est généralement accepté que la destruction des cellules  $\beta$  est médiée par l'immunité cellulaire.

En effet, des lymphocytes T sont retrouvés au sein de l'insulite, des lymphocytes T autoréactifs sont détectés dans le sang des patients lors du diagnostic et des thérapies ciblant les lymphocytes T permettent un ralentissement de la progression de la maladie (27).

Comme pour la réponse à un antigène viral, dans le diabète de type 1, la première réponse est celle de l'immunité innée, non spécifique, en réponse à des facteurs environnementaux mal connus. La constatation d'une neutropénie précédant et accompagnant le diagnostic et la mise en évidence de polynucléaire neutrophiles dans le pancréas exocrine de donneurs d'organes avec un antécédent de diabète de type 1 pourrait suggérer un envahissement du pancréas par ces cellules (28).

En 2013, une étude (29) réalisée chez des murins, révèle une cascade impliquant différentes cellules à l'origine de la maladie. Initialement, la mort physiologique de cellules  $\beta$  qui survient durant l'organogénèse ou en période néo-natale conduit à la formation de complexes à partir d'IgG produits par les lymphocytes B : IgG-ADN double brins (débris de cellules  $\beta$ ). Ce complexe, active les polynucléaires neutrophiles qui sécrètent à leur tour un peptide, le CRAMP (cathelicidin-related antimicrobial peptide) qui se lie à l'ADN.

Cela active les cellules dendritiques qui sécrètent de l'interferon alpha, or l'administration de cette cytokine augmente la prévalence du diabète de type 1 chez des patients traités notamment pour une leucémie ou une hépatite C chronique (30,31).

L'activation de lymphocytes T CD4+ par l'inflammation qui règne au sein de l'îlot et la présentation d'antigène  $\beta$  par les cellules dendritiques dans les ganglions pancréatiques serait une étape cruciale dans la marche vers le diabète de type I.

Une fois ces lymphocytes activés, ils activent à leur tour d'autres cellules : les lymphocytes B et les lymphocytes T CD8+, qui, attirés dans les ganglions pancréatiques reconnaissent les antigènes présentés par la cellule dendritique, deviennent capables de migrer vers les îlots et de les détruire.

L'analyse histologique pancréatique nous montre que ce sont les lymphocytes T CD8+ qui sont les plus nombreux à infiltrer les îlots et l'intérêt qui leur a été porté a grandi au fil des années (14).

La création de souris NOD délétée pour la  $\beta 2$  microglobuline était associée à une absence de CD8+ et d'expression du CMH de classe I et a permis la démonstration de l'absence d'insulite ou de diabète chez ces souris (32). De plus, le transfert de clones CD8+ provenant de souris diabétiques ou pré diabétiques chez des souris NOD déficitaires en lymphocytes T CD4+ conduisait rapidement au développement d'un diabète (33).

Le défaut de tolérance vis-à-vis des cellules  $\beta$  fait l'objet de conjectures.

Ainsi, une des hypothèses stipule que le diabète de type 1 pourrait être lié à un défaut de sélection négative (élimination des lymphocytes qui reconnaissent le soi) centrale ou périphérique ou à une rupture de la tolérance des antigènes des cellules  $\beta$ .

Il existe des preuves d'une présentation thymique foetale et pendant l'enfance d'antigènes du soi normalement confinés à un tissu, et cette présentation jouerait un rôle crucial dans le développement d'une tolérance immunitaire (34).

Par ailleurs, il existerait un déséquilibre entre lymphocytes T effecteurs et régulateurs avec une prépondérance de lymphocytes T CD4+ pathogènes par rapport au phénotype régulateur (CD4 +, CD25 +, FOXP3) (35).

### c) Rôle de l'immunité humorale, rôle des lymphocytes B

Comme on l'a vu précédemment, un certain nombre d'antigènes associés aux îlots réagissent avec les lymphocytes T. Les lymphocytes B pourraient avoir un rôle dans la genèse du diabète de type 1, en lien avec leur fonction productrice d'anticorps ou plus vraisemblablement comme cellule présentatrice d'antigène.

Les anticorps sont des témoins d'une réaction immune mais leur pathogénicité n'est pas prouvée, il se pourrait néanmoins que ce soient des facteurs d'amplification de la réponse immunitaire (36).

Certaines données ne sont pas en faveur d'un rôle pathogène des auto-anticorps : un cas de diabète de type 1 a été décrit en l'absence de lymphocytes B (37) et, il n'y a pas d'arguments pour une transmission materno-foétale du diabète via les anticorps (38).

Afin d'étudier la fonction présentatrice d'antigènes des lymphocytes B dans le diabète, Wong et al ont créé une souris NOD dont les lymphocytes B étaient incapables de sécréter des anticorps mais exprimaient une chaîne lourde d'IgM en surface cellulaire. Ces souris avaient un taux d'insuline supérieur à des souris déficitaires en lymphocytes B, ce qui suggérait l'importance d'un rôle des lymphocytes B autre que la sécrétion d'anticorps dans la pathogénèse du diabète. De plus, l'administration d'un agent déplétant les lymphocytes B (anti CD-20, Rituximab) chez des patients nouvellement diagnostiqués diabétiques de type 1 ralentit l'évolution de la maladie (39).

Malgré les progrès réalisés ces 15 dernières années, la connaissance de la physiopathologie du diabète reste incomplète. Prises collectivement, de multiples voies d'élimination des cellules  $\beta$  peuvent être opérationnelles en même temps, et font preuve d'une complémentarité remarquable. Cette approche multiparamétrique de la destruction des cellules  $\beta$  par le système immunitaire suggère que les traitements immunomodulateurs individuels ciblant n'importe quelle voie pourraient ne pas être aussi efficaces que ceux visant la reconnaissance initiale de l'antigène cible ou actifs contre des voies multiples.

## B) La greffe pancréatique

### 1- Historique

En 1893, avant même la découverte de l'insuline, une première tentative est réalisée avec la xéno greffe de trois morceaux de pancréas appartenant à un mouton dans le tissu sous-cutané d'un enfant diabétique. Malgré une phase de succès initiale, l'enfant meurt d'acido-cétose après seulement trois jours (40).

La première greffe de pancréas humain a eu lieu le 17 décembre 1966 par William Kelly et Richard Lillehei, trois ans après la première greffe rénale (41). La patiente, diabétique de type 1 et âgée de 28 ans reçoit une greffe simultanée de rein et de pancréas. Malgré de bons résultats initiaux, la receveuse décède quelques jours plus tard.

Les années qui suivent sont marquées par des résultats décourageants avec, notamment de graves complications chirurgicales. Il en découle un nombre faible de greffes jusqu'en 1978 (42). Un des principaux problèmes posé alors, est celui du devenir des sécrétions exocrines, et une majorité des modifications des techniques chirurgicales apportées par la suite a pour but de fiabiliser la méthode de contrôle de ces sécrétions pour limiter les complications (sepsis à point de départ abdominal, taux de mortalité élevé). L'équipe de Jean-Michel Dubernard et de Jules Traeger développe à Lyon, en 1976 une nouvelle technique : le pancréas segmentaire (blocage du tissu exocrine par injection de néoprène dans le canal de Wirsung), qui permet de relancer l'activité de greffes pancréatiques dans les années 1980 (43). En parallèle, d'autres équipes développent de nouvelles méthodes chirurgicales : d'abord le drainage urinaire des sécrétions exocrines, avec l'équipe de Marvin Gliedman à New York (dans l'uretère) (44) puis celle de Hans Sollinger en 1982 (45) (drainage des sécrétions directement dans la vessie), modifiée par l'équipe de Dai Nghiem et Robert Corry (46). Cette nouvelle méthode de drainage révolutionne le monde de la transplantation pancréatique dans le milieu des années 1980 (47) et la transplantation de pancréas segmentaire est finalement abandonnée du fait de complications chirurgicales induites de type collections péri-pancréatiques, fistules cutanées, taux élevé de thrombose veineuse et épuisement tardif des cellules  $\beta$  altérées par la fibrose, (phénomène consécutif au blocage des sécrétions exocrines).

En 1992, l'équipe de Shokouh-Amiri, de l'université de Tennessee, décrit une série de greffes pancréatiques avec dérivation portale et drainage entérique des sécrétions exocrines, comme introduction à une méthode de transplantation plus physiologique (48).

L'arrivée de la ciclosporine, en 1981, a été le premier de vastes progrès dans le domaine de l'immunosuppression, suivie par l'utilisation, à partir du milieu des années 1990, du tacrolimus et du mycophénolate mofétil (49,50). Grâce à l'optimisation des protocoles, les doses de corticoïdes, qui étaient jusque-là massives, ont pu être diminuées voire même, pour certaines équipes abandonnées (51). L'utilisation plus modérée des corticoïdes a permis une diminution des complications post-opératoires et en particulier infectieuses. Le perfectionnement de l'immunosuppression et des thérapies anti-infectieuses ont conduit, dans le même temps, à la mise au point du drainage intestinal des sécrétions exocrines, technique de drainage plus physiologique que le drainage urinaire, et, aujourd'hui, largement utilisée dans le monde entier.

Par ailleurs, une meilleure sélection des receveurs, par l'optimisation des indications, et des donneurs est aujourd'hui réalisée et contribue aux meilleurs résultats avec moins de morbi-mortalité.

Comme preuve de ces résultats encourageants, la greffe de pancréas est désormais recommandée comme un traitement acceptable du diabète de type I associé à une insuffisance rénale chronique terminale, par l'ADA (American Diabetes Association) et elle a été récemment ajoutée aux guidelines NICE (National Institute for Health and care excellence London) dans la prise en charge du diabète de type 1 (52).

## **2- Situation de la greffe de pancréas dans le monde et en France**

### a) Dans le monde

Au 31 décembre 2014, plus de 48000 greffes de pancréas ont été recensées dans le monde, dont environ 29000 aux Etats-Unis.

Les progrès chirurgicaux, pharmaceutiques et l'optimisation des indications ont été associés à une augmentation marquée du taux de greffe entre 1988 et 1998 (53). A l'inverse, aux Etats-Unis, entre 2004 et 2011, la baisse enregistrée du nombre de

greffes simultanées rein-pancréas est de 10%, de 55% pour les greffes de pancréas après rein et de 34% pour les greffes de pancréas seules (54).

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer la diminution du nombre annuel de greffes. Premièrement, la meilleure prise en charge du diabète ainsi que les avancées thérapeutiques et technologiques des dernières années, ont eu pour conséquence la prévention et/ou le retard d'apparition des complications, dont la néphropathie diabétique. Résulte de ce constat une diminution du nombre de patients adressés en vue d'une transplantation. La greffe de pancréas seul, quant à elle, a été concurrencée dans certaines indications par la greffe d'ilots. De même, l'enthousiasme autour la transplantation pancréatique a pu s'essouffler par la perspective prometteuse du pancréas artificiel (55).

Parallèlement à une diminution de la quantité de pancréas disponible liée à une sous-utilisation des pancréas après prélèvement multi-organes, la qualité a également diminué du fait du recours à des donneurs plus âgés, avec un BMI plus élevé et présentant plus de décès d'origine cardio-vasculaire ou cérébro-vasculaire (56).

Enfin, il existe incontestablement un fossé entre le nombre de patients receveurs potentiels et le nombre de patients inscrits, ceux-ci étant par exemple dirigés vers une transplantation rénale unique plutôt qu'une greffe de pancréas.

Il peut exister un frein à adresser un patient pour ce type de traitement, les effets sur l'amélioration de la qualité de vie, de la survie ou des complications secondaires au diabète permis par une greffe pancréatique étant parfois méconnus des praticiens.

Dans le reste du monde, la tendance est plutôt à l'augmentation, bien que les données du rapport d'Eurotransplant suggèrent une diminution du nombre annuel de greffes au cours de l'actuelle décennie. Environ 1100 transplantations sont effectuées chaque année en dehors des Etats-Unis et une grosse partie de l'activité a lieu en Europe (67%), suivie de loin par l'Amérique latine (19,2%), le Canada (6,6%), l'Océanie (4,9%), l'Asie (2,1%) et enfin l'Afrique (0,05%) (57).

En effet, en Europe, on compte environ 800 greffes par an ; l'augmentation de l'activité étant liée à la performance de cinq pays : la France, l'Italie, les Pays-Bas, l'Espagne et le Royaume-Uni. Il faut noter, cependant, ces dernières années une augmentation du nombre de transplantations pancréatiques dans les pays scandinaves.

Concernant l'Amérique du Sud, si les programmes de greffe continuent de se développer en Argentine, le nombre de transplantations diminue au Brésil et l'on

compte très peu de greffe dans des pays comme le Pérou, le Chili, la Colombie ou l'Uruguay.

En Afrique et en Asie, le faible taux de greffes est probablement lié au peu d'équipe de transplantations formées et à la sous-utilisation des donneurs décédés. Cependant, ces dernières années, un essor de l'activité de transplantation asiatique a été constaté en lien avec une augmentation des greffes en Chine et au Japon.

En Afrique, la totalité des greffes reportée est réalisée en Afrique du Sud avec environ 10 greffes par an.

## b) En France

En France, 12 centres sont autorisés à réaliser des greffes de pancréas, 7 centres sont effectivement actifs et 4 concentrent une grosse part de l'activité (Lyon, Nantes, Paris, Toulouse) réalisant plus de 10 greffes par an.

Depuis la 1<sup>ère</sup> greffe en 1976, 2013 greffes ont été enregistrées et on comptait, au 31 décembre 2016, 941 patients porteurs d'un greffon pancréatique fonctionnel. L'agence Française de la biomédecine enregistre, depuis 10 ans, entre 70 et 90 transplantations par an, dont la plupart sont des greffes combinées rein-pancréas.

Cette activité est modeste par rapport à nos voisins européens : l'incidence étant de 1,2 greffe par million d'habitants et par an contre 6,1 en Norvège, 4 en Suède et 3,8 au Royaume-Uni.

Pourtant, la création d'une catégorie d'accès prioritaire à la greffe rénale pour les patients en attente de greffe combinée, en octobre 2002, avait pour but de favoriser la greffe chez les jeunes sujets diabétiques insuffisant rénaux.

En effet, avaient accès à cette catégorie les receveurs de greffe combinée pancréas-rein de moins de 40 ans, non immunisés et en attente d'une première greffe.

Cette politique a permis un accès plus rapide à la greffe rein-pancréas jusqu'en 2011. De 2012 à 2015, le nombre de greffes a connu un déclin continu malgré l'élargissement progressif des critères, permettant l'éligibilité de patients plus âgés (jusqu'à 55 ans) et faiblement immunisés (taux de greffon incompatible inférieur à 25%).

Différents facteurs étaient à l'origine de ce ralentissement de l'activité, parmi les différentes causes on peut citer : une augmentation du nombre de patients en contre-indication temporaire (53% au 1<sup>er</sup> janvier 2015 contre 26% en 2008) ou encore un

nombre de patients adressé aux équipes compétentes inférieur au nombre de patients potentiellement éligibles (58).

Cependant, en 2016, après plusieurs années de stagnation, l'activité de greffe pancréatique a connu une hausse de 15%.

Par ailleurs, en avril 2016, une nouvelle répartition des greffons a été mise en vigueur et permet de privilégier la greffe pancréatique plutôt que la greffe d'ilots quand le donneur est âgé de moins de 50 ans avec un IMC inférieur à 30 kg/m<sup>2</sup>.

Trois catégories ont été créées afin d'utiliser au mieux les possibilités locales de prélèvement : les pancréas de donneurs de moins de 44 ans et dont l'IMC est inférieur à 27 kg/m<sup>2</sup> sont proposés prioritairement pour une greffe de pancréas, ceux des donneurs de 45 à 49 ans au plus et/ou ayant un IMC entre 27 et 29 kg/m<sup>2</sup> peuvent être proposés soit pour une greffe de pancréas, soit pour une greffe d'ilots, et enfin, ceux des donneurs de plus de 50 ans et/ou ayant un IMC à 30 kg/m<sup>2</sup> ou plus sont proposés pour une greffe d'ilots de Langerhans (59).

### **3- Différents types de greffe et leurs indications**

Le type de greffe dépend de plusieurs critères dont : les comorbidités du receveur, en particulier sa fonction rénale, ou encore des disponibilités en terme de greffons.

La greffe d'ilots de Langerhans ne sera pas évoquée ici.

#### **a) Greffe simultanée rein-pancréas (SPK, Simultaneous Pancreas Kidney)**

La greffe combinée rein-pancréas est indiquée chez les diabétiques de type 1 en insuffisance rénale chronique terminale dialysée ou pré-terminale. En effet, la survenue d'une néphropathie diabétique grève la survie des patients : la présence d'une microalbuminurie, d'une macroalbuminurie ou d'une insuffisance rénale étant associée à une augmentation significative de la mortalité des diabétiques de type 1 (60). Un traitement immunosuppresseur étant nécessaire après greffe rénale isolée, le sur-risque ajouté par la greffe de pancréas est donc chirurgical.

L'augmentation de la créatininémie est un marqueur permettant de suspecter les rejets aigus de greffons rénaux. Dans les greffes doubles, les deux rejets survenant théoriquement de manière concomitante, la surveillance de ce paramètre simple,

apporte un avantage incontestable sur la survie des greffons par le diagnostic précoce du rejet et la mise en place de mesures adaptées.

D'excellents résultats en terme de survie patient (97,4% à 1 an et 88,5% à 5 ans) et greffon pancréatique (88% à 1 an et 77,5% à 5 ans) sont observés dans cette catégorie (61) ; la demi-vie du greffon pancréatique est estimée, quant à elle, à 152 mois et à 173 mois en ne considérant que les patients avec un greffon fonctionnel au terme de la première année .

Ainsi, les greffes simultanées rein-pancréas supplantent très largement les autres catégories : dans le monde, 82% des greffes pratiquées entre 2010 et 2014 sont des SPK, et ce chiffre est en augmentation (75% entre 2005 et 2009) (61). En France, 89% des greffes sont des greffes combinées.

Dans la majorité des cas, le rein et le pancréas proviennent du même donneur décédé, mais des cas sont décrits de greffe d'un pancréas de donneur décédé et d'un rein de donneur vivant (62) ou encore de deux organes (greffe rein et pancréas segmentaire) provenant du même donneur vivant (63).

Le bénéfice d'une transplantation SPK sur la survie du patient comparée à une population restée sur liste d'attente est incontestable : une greffe simultanée permet un gain de 4,2 années d'espérance de vie (64).

Alors que le débat existe concernant un avantage en terme de survie patient des greffes de rein de donneurs vivant versus greffes simultanées rein-pancréas, les études les plus récentes suggèrent un avantage sur la survie à long terme (après 10 années de greffe) apporté par les greffes combinées (65). De plus, les effets attendus ne sont pas les mêmes et la greffe de rein de donneur vivant peut-être un préambule à une future greffe de pancréas.

Face à un patient diabétique et insuffisant rénal chronique, la question cruciale est donc la suivante : est-il préférable de placer le patient en liste d'attente pour une greffe SPK avec un bénéfice sur la survie au long terme ou préférer une greffe rénale de donneur vivant avant mise en dialyse ? La mesure de la balance bénéfique/risque et la considération des caractéristiques de chaque patient apportera des éléments de réponse au praticien.

En comparaison à une greffe rénale de donneur décédé, la survie à 10 ans est de 67% pour les patients ayant bénéficié d'une transplantation rein-pancréas versus 46% pour les patients ayant reçu un rein de donneur décédé ( $p < 0,001$ ) (66).

De plus, et par rapport à une greffe combinée chez un sujet dialysé, une greffe de rein préemptive associée à une greffe de pancréas apporte un bénéfice sur la survie du patient au long cours et une diminution des décès d'origine cardiaque (67).

#### b) Greffe de pancréas seule (PTA, Pancreas Transplant Alone)

Après un déclin progressif de la proportion de PTA au début de la décennie, elle est, depuis quelques années, restée relativement constante.

L'amélioration des techniques d'administration d'insuline exogène et la perspective du pancréas artificiel peuvent être à l'origine de cette stagnation, et, aujourd'hui, les greffes de pancréas seul comptent pour environ 8% des greffes totales dans le monde. Les résultats en terme de survie de greffon sont plutôt encourageants avec une demi-vie du greffon estimée à 81 mois et à 123 mois pour les greffons fonctionnels au terme de la première année post-chirurgie. 83,2% des greffons pancréatiques sont fonctionnels à 1 an et 58,9% à 5 ans (61) ; la survie des patients à 5 ans est, elle, estimée à 89% (68).

L'intérêt de la greffe de pancréas seul est plus débattu que celui d'une greffe combinée rein-pancréas. Elle est généralement indiquée chez des patients sans insuffisance rénale chronique, en cas d'association des critères suivants :

- complications métaboliques aiguës fréquentes et sévères (hypoglycémies, acido-cétoses) nécessitant des hospitalisations.
- échec du traitement insulinique optimisé pour prévenir les complications
- gestion du diabète compliquée avec retentissement sur la qualité de vie et une fonction rénale stable (69).

Ces critères correspondent à la définition du diabète instable (« Brittle diabetes » en anglais) qui peut être évalué cliniquement par le nombre d'hospitalisations pour acido-cétose ou hypoglycémie sévère et par des scores tels que, le lability index, le score de Clarke ou HYPOscore (70).

Certaines sociétés scientifiques recommandent également ce traitement chez des patients à haut risque de complications secondaires au diabète.

La problématique autour de l'indication de ce type de greffe réside dans la délicate balance entre les conséquences immunologiques ou encore chirurgicales de la transplantation et celles d'un diabète instable avec des hypoglycémies sévères. De plus, l'utilisation des anti-calcineurines (tacrolimus ou ciclosporine) (71), étant

associée à un risque de néphrotoxicité, la greffe d'un pancréas seul est un facteur de risque indépendant d'insuffisance rénale (72). Ceci concernerait essentiellement les sujets avec un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60-80 mL/min au moment de la greffe (73) et on considère qu'environ 10% des patients présentent une insuffisance rénale chronique dans les cinq années qui suivent la greffe (74).

Néanmoins, les résultats d'une greffe pancréatique sur la néphropathie, sont peut-être les plus convaincants en termes d'amélioration des complications du diabète.

En effet, en 1998, Fioretto et son équipe ont montré une réversibilité des lésions de néphropathie diabétique après 10 ans d'équilibre glycémique, en comparant des biopsies rénales réalisées avant la greffe, à 5 ans et à 10 ans (75). D'autre part, une réduction de la protéinurie est constatée chez les patients ayant reçu une transplantation de type PTA (76).

En 2004, Venstrom et al publient une étude avec des résultats peu encourageants : la mortalité des PTA y est supérieure à celle des patients restés sur liste d'attente (77).

Peu après, Gruessner et al reviennent sur ces résultats en publiant une étude à partir du même registre avec un temps de suivi plus long, en y incluant les patients décédés peu de temps après leur retrait de la liste d'attente et en incluant une seule fois les patients inscrits sur plusieurs listes et dans plusieurs centres (78). Les résultats montrent une tendance à la diminution de la mortalité toutes périodes confondue chez les patients greffés PTA (HR 0,66 (0,39-1,12)  $p=0,12$ ) et une diminution de la mortalité après 365 jours de greffe (HR 0,15 (0,08-0,29)  $p<0,001$ ).

Les patients inscrits sur liste d'attente pour une greffe de pancréas seul ont, en général, moins de comorbidités que des patients inscrits pour une greffe double, impliquant une mortalité moindre pour la première catégorie de patients en comparaison à la deuxième et expliquant le sur-risque de mortalité en période post-opératoire pour les patients greffés par rapport à ceux restés sur liste d'attente, du fait des complications chirurgicales.

### c) Greffe de pancréas après rein (Pancreas after Kidney, PAK)

La greffe de pancréas après rein apporte une alternative acceptable à une transplantation combinée pour les diabétiques de type 1 avec une fonction rénale stable et un contrôle glycémique médiocre : les études les plus récentes mettent en évidence des résultats similaires en terme de survie intermédiaire patient et greffon pancréatique à 1,3 et 5 ans (79).

Dans 85% des cas, une greffe rénale de donneur vivant (LDK, living donor kidney) constitue la première étape des PAK (61), permettant une réduction du temps en dialyse, voire même d'éviter ce traitement de suppléance. La catégorie LDK est associée à de meilleurs résultats en terme de survie patient et greffon qu'une greffe rénale de donneur décédé (66). Par ailleurs, une greffe préemptive donne de meilleurs résultats sur la survie du patient et du greffon rénal (80,81) qu'une greffe effectuée une fois la dialyse débutée. Enfin, une greffe de pancréas à la suite d'une greffe de rein de donneur vivant est associée à une meilleure fonction du greffon rénal à long terme, c'est-à-dire plus de 4 ans après la transplantation, (53 +/- 20 ml/min) qu'une greffe de rein isolée (43 +/-16 ml/min) ( $p=0,016$ ) de donneur vivant bien qu'aucune supériorité en terme de survie du greffon rénal ou des patients n'ait été démontrée (82).

Pourtant, les résultats, autrefois moins bons que ceux des greffes doubles, ont contribué au déclin du nombre pancréas greffés après rein : aujourd'hui, dans le monde, 10% des greffes appartiennent à cette catégorie (79). De nos jours, la demi-vie du greffon pancréatique est estimée à 96 mois (166 en ne prenant en compte que les greffons fonctionnels au terme de la première année). A 1 an, 84% des greffons pancréatiques sont fonctionnels et ce chiffre s'abaisse à 62% à 5 ans, la survie des patients est de 97,4% à 1 an et de 88,9% à 5 ans (61).

#### **4- Les Receveurs**

Chez tout candidat à une greffe pancréatique, un bilan pré-greffe est réalisé et régulièrement actualisé (une fois par an au minimum).

Il vise à dépister des pathologies susceptibles de s'aggraver et de mettre en danger la vie de ces patients soumis à un traitement immunosuppresseur ou de compliquer l'acte chirurgical.

Les contre-indications absolues à une greffe de pancréas sont :

- Une réserve cardio-vasculaire insuffisante
- Une maladie psychiatrique empêchant une observance médicamenteuse adéquate
- Un cancer évolutif ou diagnostiqué il y'a moins de trois ans
- Une infection active.

Les contre-indications relatives sont :

- Un âge supérieur à 55 ans

Pourtant, l'amélioration des techniques de prise en charge des diabétiques et le vieillissement de la population concourent à une augmentation de l'inscription de patients plus âgés. Les études les plus récentes ne retrouvent pas de différence en terme de survie du greffon entre les patients les plus jeunes (moins de cinquante ans) et ceux âgés de plus de cinquante ans, à condition que ces patients soient sélectionnés avec prudence (83,84).

- Un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>

L'obésité et en particulier l'obésité de grade 2 (1% des greffes de 2002 à 2007), rendant la prise en charge chirurgicale et anesthésique plus complexe, est associée à une augmentation des complications péri-opératoires, une augmentation des pertes précoces de greffon pancréatique (dont plus des deux tiers sont imputables à une thrombose du greffon) et rénal, une diminution de la survie des greffons pancréatiques et rénaux sur le long terme et une augmentation de la mortalité du patient à court terme (lors des 90 premiers jours suivant la greffe) (85–87). Une étude réalisée sur un petit échantillon de patients rapporte les bénéfices d'une chirurgie bariatrique pré-opératoire sur les résultats de la greffe chez des sujets obèses, et serait à confirmer par une étude de plus grande ampleur (88).

- Une infection active VIH, VHB, VHC

Les améliorations thérapeutiques dont ont pu bénéficier les patients atteints de ces pathologies depuis quelques années vont avoir pour conséquence une augmentation du nombre de patients potentiellement receveurs d'une greffe de pancréas, susceptibles d'être porteur d'une telle affection. Actuellement, peu de données sont disponibles et, les seules études réalisées retrouvent une augmentation de la mortalité chez les patients avec une hépatite C chronique

(89). Ces résultats mériteraient d'être réévalués à la lumière des connaissances et des pratiques actuelles, notamment sur le plan thérapeutique, où les antiviraux d'action directe présentent aujourd'hui une alternative très intéressante à l'association Interferon-Ribavirine.

Concernant les patients atteints du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), malgré des résultats initiaux assez peu encourageants (90), les dernières données sont plus prometteuses. Les principales préoccupations de la greffe d'organe solide chez des patients avec VIH incluent les complications associées à la chirurgie, les complications induites par l'immunosuppression, la difficulté de gestion des traitements avec interaction entre immunosuppresseurs et antirétroviraux et la difficulté à obtenir une immunosuppression stable (91).

- Des calcifications ou sténoses vasculaires gênant la chirurgie
- Une consommation excessive de drogues ou alcool

## **5- Les donneurs**

La plupart des pancréas greffés sont issus de donneurs en état de mort encéphalique avec cœur battant. Le reste provient de donneurs vivants et de donneurs à cœur arrêté après arrêt cardiaque. Il persiste une appréhension à l'utilisation d'organes après arrêt cardiaque par peur de mauvais résultats liés à une augmentation du temps d'ischémie chaude. Pourtant, les résultats ne diffèrent pas par rapport à un donneur décédé en état de mort encéphalique, en terme de survie des greffons pancréatiques à 1, 3, 5, 10 et 15 ans. De plus, leur utilisation permet d'augmenter le pool des donneurs et de diminuer la liste d'attente pour les patients en attente de greffe (92).

De même, en ce qui concerne les greffes pancréatiques avec donneur vivant, elles étaient initialement réalisées du fait de mauvais résultats obtenus par les greffes de donneurs décédés. Aujourd'hui, les meilleurs résultats obtenus par cette dernière catégorie ont pu faire baisser la proportion des greffes donneurs vivants, qui sont pourtant associées à un faible risque de complications et permettent, là encore, d'augmenter le nombre de donneurs potentiels pour diminuer le temps d'attente avant transplantation (93). Néanmoins, elles sont pratiquement toutes réalisées par la même équipe et leur extension à d'autres centres doit se faire sous couvert d'une maîtrise

chirurgicale parfaite.

Le pancréas est un organe fragile et difficile à prélever, ce qui limite le nombre de prélèvements du fait des caractéristiques cliniques du donneur, mais aussi des difficultés des équipes chirurgicales à déplacer un chirurgien expérimenté pour effectuer le prélèvement.

Une obésité chez le donneur est la cause la plus fréquente de refus d'un pancréas, l'infiltration graisseuse étant un facteur de risque de complication post-opératoire, (notamment de thrombose du greffon), et de dysfonction pancréatique (94).

De même, les patients âgés sont régulièrement écartés de la liste des donneurs potentiels (95,96) , bien que cela soit controversé, des études démontrant une survie acceptable des greffons en utilisant les pancréas de donneurs plus âgés (97,98).

L'hyperglycémie au moment de la transplantation n'est pas une contre-indication mais il s'agit d'un facteur de risque de dysfonction pancréatique à long terme.

Récemment, une étude s'est intéressée à l'apport de l'HbA1c mesurée chez les donneurs, en les répartissant en cinq groupes (HbA1c <5%, 5-5,4%, 5,5-5,9, >6%, données indisponibles). L'analyse rétrospective de ces données n'a pas permis de mettre en évidence une différence entre les groupes en terme de survie à court terme (99).

En France, les données issues de l'agence de biomédecine nous permettent d'apprendre que le nombre de donneurs de pancréas organe « optimaux » (définis par un âge entre 18 et 50 ans, un IMC inférieur à 30, l'absence d'antécédent d'alcoolisme ou de diabète et d'arrêt cardiaque et un prélèvement en métropole) a diminué de 41% entre 2006 et 2015 passant de 287 donneurs à 170 par an. La moyenne d'âge des donneurs de pancréas était de 33,1 ans en 2015 et elle est stable au fil du temps.

## **6- Techniques chirurgicales**

### a) Le prélèvement et la préparation du greffon

Le pancréas provient généralement d'un prélèvement multi-organes (foie, pancréas, rein).

Une des règles primordiales est d'assurer une dissection rapide du pancréas et du duodénum avec un minimum de manipulation du pancréas. La constatation d'un aspect macroscopique de pancréatite doit faire arrêter le prélèvement.

Idéalement, le pancréas doit être prélevé et conditionné dans les 40 minutes suivant le clamage aortique et le temps d'ischémie froide doit être inférieur à 12 heures.

Avec un temps d'ischémie froide supérieur à 20 heures, le taux de complications post-opératoires augmente considérablement. De même, la survie des transplants est meilleure lorsque le temps d'ischémie froide est inférieur à 12 heures, avec un taux d'échec de greffe augmentant avec le temps d'ischémie froide (100).

La préparation du greffon est une étape cruciale en transplantation pancréatique et il s'agit d'une condition nécessaire à son succès. Elle doit être considérée comme une intervention à part entière dont la durée moyenne est de deux heures.

Une mauvaise préparation expose à des complications : saignement (et thrombose), fistule pancréatique et fistule digestive.

Lors du prélèvement, le pancréas rattaché au cadre duodénal et à la rate doit être conditionné avec un segment de veine iliaque primitive et un greffon iliaque dit en Y constitué de l'artère iliaque primitive, interne et externe.

Le pancréas et les vaisseaux sont immergés dans du liquide de préservation glacé et un prélèvement de liquide de conservation est adressé pour analyse mycologique et bactériologique. Il faut ensuite assurer une préparation et une reconstruction vasculaire des pédicules artériels et veineux, que nous ne détaillerons pas ici.

Il existe de nombreuses techniques différentes en terme de transplantation pancréatique : une équipe a répertorié dans un atlas de techniques chirurgicales près de 40 variantes, régulièrement utilisées dans des centres internationaux pratiquant la transplantation pancréatique (101).

La technique la plus utilisée actuellement associe une dérivation systémique de l'effluent portal dans la veine cave inférieure et une dérivation digestive des sécrétions exocrines.

Après une incision médiane et transpéritonéale, le greffon est généralement placé à droite, le plus souvent la queue vers le bas. Néanmoins, sa position est conditionnée par l'état vasculaire du patient dont l'évaluation finale ne peut se faire que durant l'intervention. Les anastomoses artérielles sont alors mises en place et en cas de greffe combinée, le rein est placé au niveau de la fosse iliaque gauche, en position extra péritonéale (58).

## b) Dérivation des sécrétions exocrines

Comme détaillé précédemment, l'immense majorité des pancréas bénéficient aujourd'hui d'une dérivation digestive des sécrétions exocrines (61).

Si les premières séries de transplantations pancréatiques ont été réalisées avec un drainage entérique, le taux de complications important rencontré avec cette méthode a conduit à lui préférer le drainage urinaire, alors devenu la norme jusqu'en 1990.

Par la suite et avec l'amélioration des techniques chirurgicales, la technique de dérivation urinaire a été peu à peu abandonnée et elle est, aujourd'hui, réservée à des indications précises : principalement, en cas de greffe de pancréas solitaire où le risque de rejet est plus important que pour les greffes combinées (102).

En effet, le drainage vésical présente comme principal avantage celui de permettre le monitoring de l'amylase urinaire (cf paragraphe II- B) 9 -b). Avant le développement de l'imagerie par scanner et des techniques percutanées de biopsie, le drainage urinaire permettait de réaliser des biopsies pancréatiques par voie cystoscopique. En revanche, une complication majeure était observée avec cette technique : l'acidose hyperchlorémique par fuite de bicarbonates. La survenue de ce type d'effet indésirable nécessitait une conversion de la dérivation urinaire des sécrétions exocrines vers une dérivation digestive avec un taux de l'ordre de 9% à 1 an et de 22% à 3 ans.

D'autres effets secondaires sont : hématurie (22%), dysurie, infections urinaires (35%), pancréatite par reflux (14%), lésion urétérale... (103). De plus, elle est considérée comme moins physiologique qu'un drainage entérique des sécrétions exocrines. Aujourd'hui, les études montrent des résultats équivalents en terme de survie de greffon pour les deux méthodes (104) et une diminution des complications chirurgicales au fil des années avec le drainage entérique.

Plusieurs méthodes de drainage entérique des sécrétions exocrines ont été décrites. Initialement, réalisée avec une boucle « Roux-en-Y », une équipe suédoise a par la suite simplifié la méthode en y enlevant la boucle et en la remplaçant par une anastomose latéro-latérale, sans augmentation du taux de complications chirurgicales. De bons résultats sont rapportés avec cette dernière, dont les modalités de réalisation de l'anastomose du duodénum du donneur au jéjunum ou à l'iléon du receveur varient en fonction des équipes chirurgicales (105).

La technique la plus simple consiste à isoler une anse iléale à plus de 80 cm de la valvule iléo-caecale et à effectuer une anastomose latéro-latérale de l'iléon avec le

cadre duodéanal du greffon sur 3 à 4 cm de longueur.

### c) Le drainage veineux

Dans les conditions physiologiques, l'insuline produite par les cellules  $\beta$  est déversée dans la circulation par la veine porte.

Lors des premières transplantations, les équipes avaient préféré un drainage systémique au drainage portal des sécrétions endocrines par soucis de simplicité, la veine iliaque ou la veine cave étant plus simple d'accès.

Certaines équipes se sont, par la suite, intéressées à un éventuel bénéfice métabolique apporté par la voie portale, la voie systémique étant accusée de favoriser l'athérosclérose, notamment par le biais de l'hyperinsulinisme qu'elle induit en privant l'insuline d'un premier passage hépatique où elle est métabolisée à 50 % et de favoriser les anomalies du bilan lipidique (106). Il n'existe pas de preuve à un tel effet provoqué par l'hyperinsulinémie secondaire à une transplantation pancréatique.

Les études les plus récentes révèlent, certes, une insulinémie à jeun plus élevée chez les patients avec un drainage systémique mais l'absence de différence en terme de glycémie à jeun ou d'HbA1c (107) et l'absence de différence sur le taux de LDL, HDL cholestérol et de triglycérides (108).

Le drainage veineux systémique est, aujourd'hui, le plus utilisé mais des améliorations ont été apportées à la méthode portale et les résultats en terme de survie de greffon, de fonction du greffon ou de complications immunologiques ne semblent pas être différents entre les deux méthodes.

## **7- L'immunosuppression**

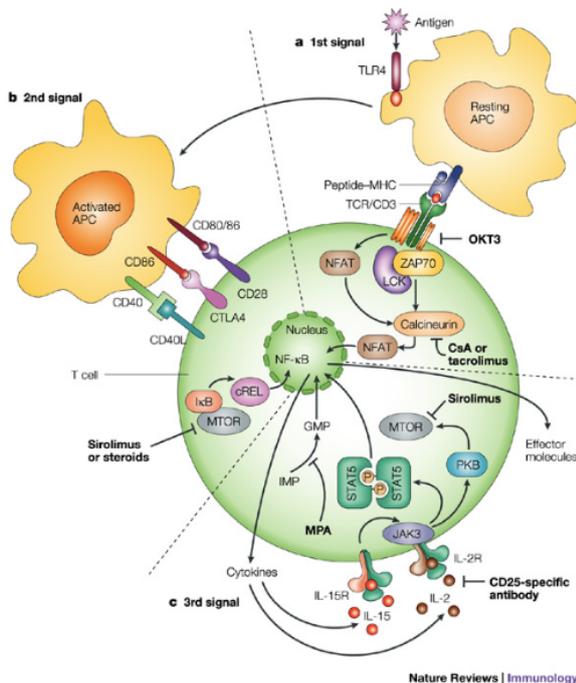
### a) Rappel sur les différents immunosuppresseurs et leurs mécanismes d'action

Depuis les années 1980, le domaine de l'immunosuppression a connu des changements majeurs, et, grâce à une meilleure connaissance de la réponse immunitaire sont apparues de nouvelles molécules avec des actions plus ciblées.

Une grande partie des thérapeutiques disponibles bloquent la prolifération lymphocytaire T en agissant sur l'un des trois signaux de reconnaissance et d'activation des lymphocytes ou sur la synthèse d'acides nucléiques.

- Inhibiteurs de l'activation lymphocytaire

Lorsque le lymphocyte T reconnaît l'antigène via son TCR, la molécule CD3 et la molécule CD4 ou CD8, l'augmentation des phosphorylations intra-cellulaires conduit à une augmentation de la concentration intra-cellulaire de Calcium, puis à l'activation de la calcineurine. Cette activation est indispensable à la déphosphorylation puis à l'activation de NFAT (Nuclear Factor Activator Lymphocyte T) qui est un facteur de transcription de l'interleukine 2.



Les molécules qui inhibent ce premier signal de la réponse immunitaire du lymphocyte T à son antigène sont les inhibiteurs des calcineurines : la Ciclosporine A et le Tacrolimus.

Elles se fixent sur des immunophilines (cyclophiline pour la ciclosporine et FKBP pour le Tacrolimus) empêchant l'activation de la calcineurine.

L'activation du lymphocyte T et son passage du stade du cycle cellulaire G0 à G1 nécessite, en plus du premier signal, des signaux de costimulation : CD 80/86 et leur récepteur CD28, par exemple ; il s'agit du deuxième signal.

Figure 2--Cibles des agents immunosuppresseurs

Le Belatacept bloque de façon sélective l'interaction de CD86 des cellules présentatrices de l'antigène avec la molécule CD28 du lymphocyte T.

Les corticoïdes ont une activité anti-inflammatoire, mais également immunosuppressive, en agissant au niveau du 2ème signal. Ils exercent leurs effets

immunosuppresseurs en diminuant l'expression des gènes codant pour les cytokines IL-1, 2, 6, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ . Il en résulte :

- une diminution de la prolifération des lymphocytes T,
- une diminution de l'activité cytotoxique des LT CD8, par diminution de l'IL-2 et de l'IFN $\gamma$ ,
- une inhibition de la présentation de l'Antigène,
- une diminution de l'activité bactéricide du macrophage.

- Inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire

Grâce aux deux premiers signaux, l'Interleukine 2 se fixe sur son récepteur et transmet un 3ème signal qui permet la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S.

Le récepteur de l'interleukine 2 est constitué de 3 chaînes ( $\alpha, \beta, \gamma$ ). La chaîne  $\alpha$  (CD25) est un récepteur de basse affinité pour l'interleukine 2, et n'est exprimée qu'en cas d'activation lymphocytaire. Les chaînes  $\beta$  et  $\gamma$  permettent sa conversion en un récepteur de haute affinité et la fixation de l'interleukine-2 sur CD25.

Le basiliximab est un anticorps dirigé contre cette chaîne  $\alpha$  du récepteur de l'IL-2. Non déplétant, il agit par saturation du récepteur de l'interleukine 2 rendu indisponible à l'action de cette cytokine.

La transduction du signal généré par la fixation de l'interleukine 2 à son récepteur entraîne l'activation de kinases TOR 1 et 2 impliquées dans la progression du cycle cellulaire. Elles sont les cibles du Sirolimus et de l'Everolimus.

La progression du cycle cellulaire nécessite la synthèse d'acides nucléiques à partir des bases pyrimidiques et/ou puriques. Les inhibiteurs de synthèse d'acides nucléiques représentent le quatrième niveau d'action des immunosuppresseurs.

L'azathioprine, imidazolé de synthèse, inhibe les deux voies de production des bases puriques : la voie de novo et la voie de recyclage. Quant au mycophénolate Mofétil (MMF), puissant inhibiteur sélectif, non compétitif de l'inosine mono phosphate deshydrogénase, il agit spécifiquement sur la voie de novo.

Le Mycophénolate de Sodium est un dérivé avec moins d'effets digestifs que son prédécesseur (109) .

- Les anticorps lymphopéniants

L'utilisation d'agents déplétant conduit à une réduction du pool de lymphocyte T.

Des anticorps polyclonaux produits chez le lapin ou le cheval (ATG, Thymoglobuline) ou monoclonaux produits chez la souris (OKT3, Alemtuzumab) peuvent être utilisés à cette fin.

L'alemtuzumab est un agent anti-CD52 qui entraîne une déplétion lymphocytaire massive.

## b) Utilisation des différents immunosuppresseurs en transplantation pancréatique

- L'induction

La thérapie d'induction correspond au bolus initial de traitement immunosuppresseur donné généralement par voie intra-veineuse afin de prévenir le rejet aigu, et, chez les patients nouvellement transplantés, d'induire une tolérance envers l'organe greffé (110). L'utilisation d'anticorps en induction est usuel en greffe pancréatique, plus que dans les autres greffes d'organes solides, et concerne plus de 80% des transplantations réalisées (61). En effet, la greffe de pancréas est associée à un taux de rejet aigu plus élevé que la greffe rénale ou hépatique, justifiant l'utilisation de ces agents déplétants.

Des études se sont attachées à comparer la survie des greffons (rein et pancréas) et des patients chez ceux ayant reçu un traitement d'induction en association à une trithérapie d'entretien (tacrolimus, MMF, corticostéroïdes ou ciclosporine, azathioprine, corticostéroïdes) à ceux ayant reçu seulement une trithérapie.

La plupart des études retrouvent un bénéfice à l'usage d'un traitement d'induction sur la réduction du nombre et de la sévérité des rejets rénaux prouvés par biopsie (111–113) ainsi que sur la survie des greffons rénaux à long terme (114).

En revanche, aucun bénéfice sur la survie du pancréas ou le nombre de rejet du greffon n'a été mise en évidence (112,113,115,116).

Quant au choix de l'agent utilisé, les thérapies d'induction par anticorps déplétants sont privilégiées : la Thymoglobuline est la thérapeutique la plus utilisée (83%) suivie

par l'Alemtuzumab (16%), en revanche l'utilisation de l'OKT 3 a considérablement diminué (117,118).

Les taux de rejets les plus bas sont rencontrés chez les patients traités en induction par Alemtuzumab et Thymoglobuline (119), sans différence significative sur les survies patients et greffons entre ces deux traitements concernant la survie des greffons et du patient mais avec une tendance à la diminution des rejets et des infections, notamment à CMV avec l'Alemtuzumab en comparaison à la Thymoglobuline (120).

- Le traitement d'entretien

Plus de 80% des patients reçoivent une thérapie d'entretien par MMF et Tacrolimus, l'utilisation d'Azathioprine et de Ciclosporine étant devenue plus marginale (61).

Le MMF est associé à de meilleurs résultats en terme de diminution des rejets et de survie du greffon pancréatique que l'Azathioprine, qui, de nos jours, est utilisé chez 2% des greffés pancréatiques toutes catégories confondues (117,121).

La comparaison de la Ciclosporine avec le Tacrolimus en association au MMF et des corticoïdes après traitement d'induction, dans l'étude EUROSPK 001, a révélé une diminution des rejets sévères rénaux et pancréatiques ainsi qu'une meilleure survie du greffon pancréatique dans le groupe Tacrolimus (122).

Parce que l'observance thérapeutique est un obstacle majeur au succès d'une greffe, le tacrolimus a été reformulé pour être donné en une seule prise par jour. Falconer et coll ont démontré que cette conversion était sans impact sur la fonction du transplant évaluée sur les taux de glucose, d'HbA1c et de créatinine (123).

Dans la catégorie des PTA, la combinaison MMF-Tacrolimus est donnée moins volontiers que dans les deux autres groupes, l'utilisation des anti-calcineurines étant associée à une néphrotoxicité (72) et à un potentiel diabétogène (124). Des stratégies ont donc été développées afin de minimiser les effets néfastes des thérapies immunosuppressives sur la fonction rénale. Ainsi, le Belatacept, agent non néphrotoxique et non diabétogène utilisé en alternative au Tacrolimus est associé à une amélioration de la fonction rénale chez des patients présentant une néphrotoxicité aux inhibiteurs de calcineurine (125). Utilisé en greffe de rein, le Belatacept est associé à une meilleure fonction rénale, une survie du patient et du greffon similaires à celles obtenues sous ciclosporine, en dépit d'un taux de rejet aigu plus élevé (126,127).

Néanmoins, ce traitement est associé à un taux élevé de maladies lymphoprolifératives post-transplantation et son coût élevé en fait un frein à son utilisation.

Les protocoles basés sur le Sirolimus sont surtout utilisés pour les greffes de pancréas seul, et comptent pour 15% des PTA sur la période 2009-2014. Leur utilisation a nettement chuté au cours du 21<sup>è</sup> siècle passant de 20% au début des années 2000 à environ 10%, tous types de greffe confondus. L'étude EUROSPK 002, comparant l'immunosuppression par Tacrolimus/MMF à Tacrolimus/Sirolimus trouvait des résultats similaires en terme de rejets et de survie patient et greffon à 1 et 3 ans, avec, néanmoins, un taux de cicatrisation plus faible, un nombre de lymphocèles et de hernies plus élevé dans le groupe Sirolimus (128).

Les corticoïdes sont encore utilisés dans 60% des greffes tous types confondus malgré les bons résultats des protocoles sans corticoïdes (129). En effet, les régimes sans corticoïdes comptent aujourd'hui pour 43% des PTA, 36% des SPK et 24% des PAK (61), malgré des effets secondaires bien connus (hypertension artérielle, hyperglycémie, ostéoporose, fragilité cutanée, amyotrophie...).

## **8- Complications**

Les complications des greffes pancréatiques dépendent du temps de suivi et de la technique chirurgicale.

### a) Complications précoces (moins de 3 mois post-opératoire)

Elles sont dominées par les complications techniques (70 à 80% des causes d'échec précoces), parmi lesquelles on trouve : la thrombose du greffon (3 à 18% des transplantations), complication post-opératoire la plus redoutée car menant quasi-systématiquement à une transplantectomie (130,131); l'infection post-opératoire, la pancréatite, la fuite anastomotique ou encore l'hémorragie.

Cliniquement, la thrombose du greffon pancréatique se présente comme une hyperglycémie sans autre explication plus ou moins associée à des douleurs abdominales, une hématurie (drainage vésical des sécrétions exocrines).

Le diagnostic de certitude peut être établi à l'aide d'exams d'imagerie (doppler, angio-TDM) ou être réalisé durant une réintervention avec laparotomie. Une fois le diagnostic posé, une transplantectomie doit être effectuée du fait d'un risque infectieux et d'autres complications pouvant majorer la morbi-mortalité.

Des thromboses à la fois veineuses et/ou artérielles peuvent survenir selon un ratio 2 pour 1, la transplantation pancréatique, en comparaison à d'autres greffes d'organes solides étant particulièrement à risque de thrombose. Les thromboses précoces, à savoir dans les deux semaines suivant la transplantation sont multifactorielles. Elles sont liées à des facteurs de risque propres au donneur (IMC élevé, âge, athérosclérose, cause de décès cérébro-vasculaire), à la période peropératoire (temps d'ischémie froide allongé) ou au receveur (IMC élevé, hypercoagulabilité).

La plupart des centres utilisent une anticoagulation en prophylaxie de cette entité, avec des pratiques différentes selon les équipes. L'utilisation d'une anti-agrégation plaquettaire est hautement recommandée.

Enfin, les thromboses sont plus fréquentes pour les receveurs de greffe PAK et PTA en comparaison aux receveurs de greffe SPK (132).

L'incidence des infections après transplantation pancréatique varie, selon les études, de 7 à 95% et parmi elles, les infections bactériennes sont les plus fréquentes.

Les principales étiologies d'infections sont les infections urinaires et les infections du site opératoire, d'origine bactérienne ou fongique (principalement à Candida).

Une infection superficielle de cicatrice est de diagnostic aisé, à l'inverse d'une infection profonde qui est associée dans 30% des cas à une fuite anastomotique et est responsable d'un taux de mortalité non négligeable.

La prise en charge varie en fonction du diagnostic, de la stabilité hémodynamique du patient et des complications associées.

On l'a vu, les fuites anastomotiques sont des facteurs de risque de développement d'une infection intra-abdominale. Cependant, si elles sont prises en charge à temps, elles peuvent avoir un impact minimal sur la survie du greffon et du patient. De nos jours, elles sont responsables de l'échec de 0,5% des transplantations pancréatiques. Les receveurs d'un greffon avec drainage entérique des sécrétions exocrines ont tendance à développer des signes de sepsis et de péritonite liés à une translocation digestive. Le tableau clinique associe : douleurs abdominales, fièvre, iléus... Le

diagnostic iconographique repose sur le TDM. Le traitement consiste en une laparotomie avec révision de l'anastomose voire une pancréatectomie en cas d'instabilité ou d'infection diffuse.

Il est difficile de déterminer l'incidence exacte de la pancréatite post-opératoire du fait d'un manque de consensus sur la définition en ce qui concerne les greffes de pancréas. Les symptômes incluent : douleurs abdominales, sensibilité du greffon, nausées, vomissements, iléus... L'imagerie scanographique va permettre d'évaluer la viabilité de la glande et d'évaluer le pourcentage de nécrose.

Enfin, les hémorragies intra-abdominales restent l'une des indications les plus fréquentes de nouvelle laparotomie, cependant, l'impact d'un saignement sur la survie du pancréas est plutôt faible : 0,3% des greffons sont perdus de cette façon.

Il est important de distinguer saignement d'origine intra-abdominale, vésicale ou gastro-intestinale (133).

Par ailleurs, en période post-opératoire, on assiste à une reprise chirurgicale dans 20 à 40% des cas.

Le risque de décès précoce (avec greffon fonctionnel), seconde cause de perte du greffon précoce est plus important dans le groupe SPK que dans les autres groupes (PAK et PTA) (61).

#### b) Complications entre 3 et 12 mois (61)

Durant cette période, le décès avec greffon fonctionnel est la cause la plus fréquente de perte du greffon pour les receveurs de greffe SPK. Pour les receveurs d'une greffe de pancréas solitaire, les causes immunologiques, en particulier le rejet aigu, sont particulièrement préoccupantes (61).

Malgré des progrès chirurgicaux, thérapeutiques et une meilleure utilisation des agents anti-microbiens, les infections restent une cause majeure de morbi-mortalité après transplantation pancréatique : entre le 3<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> mois post-opératoire, les infections représentent 12% des pertes de greffons.

Parmi les infections bactériennes, les infections urinaires, notamment en cas de drainage vésical des sécrétions exocrines, constituent la première cause.

Les infections virales, dont l'infection à CMV est la plus courante, surviennent majoritairement la première année et particulièrement entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>ème</sup> mois de greffe. Le cytomégalovirus est connu pour donner de multiples atteintes : directes (surviennent à la suite d'une invasion de divers organes après la dissémination du virus dans le sang) ou indirectes (dysfonction d'allogreffe, facteur de risque d'infection bactériennes et fongiques...).

Différents facteurs sont connus pour augmenter la vulnérabilité vis-à-vis d'une infection à CMV : âge du receveur, statut sérologique CMV du donneur et du receveur, haplotype HLA, immunosuppression... Le risque le plus élevé de développer une infection est obtenu pour ceux avec un mismatch CMV (sérologie positive chez le donneur mais négative chez le receveur (D+/ R-)) (134).

#### c) Complications tardives (au-delà d'une année après la greffe)

Le décès avec greffon fonctionnel est la cause la plus fréquente de perte du greffon, représentant jusqu'à 40% des pertes après 1 an. Les causes les plus fréquentes de décès sont cardio-vasculaires, puis infectieuses (61).

Alors que la perte du greffon par décès est moins fréquente pour les PTA et PAK que les SPK, les complications immunologiques demeurent un problème majeur pour les receveurs de pancréas isolé.

Les complications infectieuses, quant à elles représentent, lors de cette période post-transplantation, une part non négligeable des causes de dysfonction de greffon.

Une néoplasie de novo survient avec une incidence de 3,8 à 9,6% dans la population des transplantés pancréatiques (135). La probabilité de développer cette pathologie augmente en fonction de la durée du suivi. Le lymphome post-transplantation (PTLD) et les cancers cutanés (hors mélanome) sont les pathologies malignes les plus fréquemment rencontrées. Concernant le PTLD, une sérologie EBV négative ou encore l'âge du receveur au moment de la greffe sont des facteurs de risque du développement de cette pathologie (136).

- Rejet

Alors que les rejets aigus surviennent majoritairement entre 7 et 12 mois, les rejets chroniques comptent pour 30% des pertes de greffon après la première année.

Avec la progressive disparition du drainage vésical qui permettait la mesure de l'amylase urinaire, de nouvelles méthodes diagnostiques du rejet ont dû être développées.

En pratique, un rejet pancréatique est souvent asymptomatique conduisant à l'utilisation de certains paramètres permettant de monitorer le greffon : la glycémie, l'HbA1c, le peptide C, l'amylasémie, la lipasémie sont autant d'outils qui peuvent aider au diagnostic de rejet mais qui peuvent également être perturbés par des affections du greffon autres qu'immunologiques (137).

Par ailleurs, dans le cadre d'une greffe combinée, une atteinte du greffon rénal associée n'est pas toujours la règle et une absence d'augmentation de la créatininémie ne doit pas faire exclure le diagnostic de rejet pancréatique (138).

De même, le monitoring du greffon rénal par des biopsies, dans le cadre des transplantations rein-pancréas, ne permet pas de diagnostiquer tous les rejets pancréatiques : en effet, une concordance n'est retrouvée que dans 62% des cas (139).

La Biopsie du greffon est le seul moyen disponible pour diagnostiquer avec certitude, quantifier la sévérité et distinguer le rejet cellulaire du rejet humoral. Dans le cadre du rejet aigu cellulaire, un diagnostic rapide permet la mise en place de mesures adaptées afin de limiter le risque irréversible de lésions de sclérose.

Historiquement, la pratique de biopsies pancréatique a été limitée, étant jugée trop risquée (fuites, saignements intra-abdominaux) et techniquement difficile. Les progrès techniques et dans le domaine de l'imagerie médicale ont permis un essor de la biopsie pancréatique par voie percutanée sous contrôle échographique. Aujourd'hui, elle est associée à un taux de complications de 2%.

Des techniques alternatives ont été décrites : biopsie percutanée sous scanner, biopsie du duodénum par voie endoscopique (drainage entérique des sécrétions exocrines), biopsie de la tête du pancréas et ou du duodénum du donneur par voie cystoscopique (drainage vésical) (137).

Pour l'heure, la technique percutanée reste le gold-standard.

La classification de Banff, pour la description anatomopathologique des rejets pancréatiques, parue en 2007 (140) et complétée en 2011 (141) établit un consensus pour le diagnostic histologique des rejets aigus

On distingue notamment :

- Le rejet aigu cellulaire (ACMR), dont les mécanismes ne diffèrent pas de celui des autres greffes d'organes solides, survient davantage chez les receveurs des greffes de pancréas seul en comparaison à ceux d'une greffe combinée (61).

Les rejets cellulaires ciblent préférentiellement les acini, les vaisseaux et conduits alors que les îlots de Langerhans sont plutôt préservés. Néanmoins cette atteinte acineuse et vasculaire chronique conduit, à terme, à une détérioration de la fonction endocrine.

Trois grades de sévérité sont définis (I léger, II modéré, III sévère) basés sur l'identification de lésions spécifiques prédictives de mauvais résultats.

- Le rejet chronique / fibrose du greffon

Bien qu'aucun marqueur biologique ne soit spécifique d'une telle atteinte, une diminution de la taille du pancréas à l'imagerie peut guider le diagnostic, confirmé par la biopsie (142).

Cette entité est caractérisée par une fibrose progressive ; l'atteinte du pancréas endocrine survient à un stade avancé de la fibrose et traduit une irréversibilité des lésions (143).

La progression vers la fibrose du greffon est particulièrement bien documentée chez les patients avec des épisodes répétés de rejet aigu. Trois stades de gravité sont définis selon le pourcentage de fibrose identifié à la biopsie : <30%, 30 à 60% ou > 60% (140).

- Le rejet médié par les anticorps (aAMR et cCMR)

Il s'agit d'une entité décrite plus tardivement, ne répondant pas au traitement classique du rejet cellulaire. Avant la publication de la classification de Banff en 2008, seulement deux cas de biopsie prouvant un rejet médié par les anticorps sont retrouvés dans la littérature (144,145).

L'atteinte, médiée par les anticorps, est définie par l'association de critères : une élévation des anticorps anti HLA spécifiques du donneur (DSA, donor specific antibodies), la preuve morphologique d'une atteinte microvasculaire du tissu (inflammation interacineuse / capillarite, lésion des cellules acineuses, gonflement / nécrose / apoptose, vascularite, thrombose) et la présence de dépôt de C4d dans les capillaires présents entre les acini (141). L'association des trois critères est nécessaire pour affirmer le diagnostic.

Le rejet chronique actif médié par les anticorps correspond à une combinaison des caractéristiques du rejet chronique et du rejet aigu médié par les anticorps sans critères de rejet aigu cellulaire.

Dans les domaines de la greffe rénale (146) ou cardiaque (147) les effets délétères des DSA de novo sont bien établis.

Depuis la classification de Banff de 2011, seulement quelques articles (148–151), ont été publiés concernant les effets supposés des DSA sur la survie du greffon pancréatique. Dans l'un de ces articles, Cantarovich et al démontrent que les DSA post-transplantation sont des facteurs de risque indépendants pour la survie des greffons rénaux et pancréatiques et sont associés à plus d'épisodes de rejets (148). De même, en 2014, Mittal et son équipe retrouvent une association entre DSA de novo, concernant 37,9% de leurs patients, et une augmentation du risque de dysfonction du greffon.

Mujtaba et son équipe publient une étude en 2012 (151) avec des résultats contradictoires. Avec une durée médiane de suivi de 15 mois, les résultats à long terme ne sont pas connus mais les résultats à court terme ne retrouvent pas d'association entre mise en évidence de DSA post-transplantation et un impact sur la survie du greffon. Les facteurs de risque identifiés d'apparition de DSA de novo sont : un mismatch complet du HLA DR, des épisodes répétés de rejet aigu cellulaire et une immunisation pré-transplantation (150).

Les conséquences de l'apparition de DSA de novo chez un patient avec une fonction pancréatique stable sont mal connues : est-ce un indicateur précoce d'une dysfonction à venir ou est-ce sans conséquences ? D'autres études pour déterminer le mécanisme d'action des DSA et leur implication dans les dysfonctions de greffon sont nécessaires pour répondre à ces questions. L'absence d'outil spécifique pour la surveillance et la

difficulté à obtenir des données histologiques mettent à mal nos connaissances dans le domaine.

- Diabète post-transplantation (PTDM, Post Transplantation Diabetes Mellitus, ex NODAT, New-Onset Diabetes after Transplantation)

Le développement d'un diabète sucré a été étudié de manière exhaustive après une greffe rénale mais assez peu après transplantation pancréatique et les critères appropriés pour le diagnostic de cette entité ont été largement débattus.

Ceux de l'American Diabetes Association, pour le dépistage du diabète dans la population générale ne prennent pas en compte l'utilisation d'insuline ou d'agents antidiabétiques (152).

Les rapports s'intéressant à la survie du greffon pancréatique définissent celle-ci comme une insulino-indépendance, or la nécessité d'un traitement pour lutter contre l'hyperglycémie ne signifie pas forcément perte totale du greffon. Le développement d'un diabète avec peptide C détectable résulte d'une combinaison de facteurs impliquant insulino-résistance ou encore diminution de l'insulino-sécrétion, ces facteurs pouvant être exacerbés par l'utilisation d'anti-calcineurines ou de corticoïdes (153).

Ainsi les critères de l'ADA ont été utilisés dans des études concernant la population des patients transplantés (154) et l'utilisation prolongée d'insuline ou d'anti diabétiques a parfois été ajoutée aux critères diagnostiques :

- glycémie à jeun  $\geq 1,26\text{g/l}$
- glycémie  $\geq 2\text{g/l}$  à n'importe quel moment de la journée
- glycémie  $\geq 2\text{g/l}$  2h après une HGPO

Jusqu'à présent, l'HGPO est considérée comme le gold standard pour le diagnostic de PTDM : comme dans la population générale, la mesure de la glycémie à jeun seule méconnaît un certain nombre de patients diabétiques sur les critères de l'HGPO. De plus, elle permet le diagnostic d'intolérance au glucose qui est un facteur de risque à long terme de développement d'un PTDM (155).

L'utilisation de l'HbA1c doit être réalisée avec prudence, particulièrement en période post-opératoire précoce, du fait de fréquentes anémies qui peuvent sous-estimer son

dosage. Ainsi, une HbA1c normale ne peut exclure le diagnostic mais une HbA1c pathologique l'affirme tout comme chez les diabétiques de type 2.

Un PTDM peut se développer même après une greffe techniquement réussie et fonctionnelle. Il est intéressant de constater que l'incidence du diabète post-transplantation est moins élevée pour les greffes de pancréas que pour d'autres greffes d'organes solides malgré l'utilisation des mêmes immunosuppresseurs.

Neidlinger et al (154), trouvent, dans leur étude qui concerne tous les types de greffe pancréatique, des taux de PTDM à 14, 17, 20% respectivement à 3, 5 et 10 ans en utilisant les critères de l'ADA modifiés.

Cette entité est plus fréquente chez les patients greffés d'un PTA et les facteurs de risque retrouvés sont : âge avancé du donneur, prise de poids après la greffe de plus de 20% du BMI et BMI élevé, le statut CMV (donneur positif/ receveur négatif) et les épisodes de rejet. A 6 mois, une augmentation de la glycémie à jeun, de l'HbA1c et du ratio Triglycérides/ HDL cholestérol sont indépendamment associées à une augmentation du risque de développer un PTDM.

De plus, une étude antérieure mettait en évidence une association entre des doses d'insuline importantes avant la greffe et un risque augmenté de diabète post-transplantation (153).

- Récidive de diabète de type 1

Les premières observations de récurrence de la maladie ont lieu dans les années 1980 : l'équipe de l'université du Minnesota constate une hyperglycémie quelques semaines après greffe de queue de pancréas issue de donneur vivant avec HLA identique (jumeaux homozygotes ou apparentés). De par la parfaite correspondance des haplotypes HLA, les receveurs avaient reçu une immunosuppression moindre (156). L'analyse histologique de ces cas révèle une insulite avec infiltrat mononucléé et destruction sélective des îlots  $\beta$  confirmant le diagnostic.

De ces observations, naît le concept selon lequel, la récurrence de diabète n'atteint que les receveurs ayant un HLA identique à celui du donneur. Il est, par la suite, remis en question, notamment par l'équipe de Bosi qui rapporte en 1989 (157) une association entre positivité des anticorps anti-îlots et une dysfonction du greffon peu importe la correspondance HLA receveur-donneur, suggérant la possibilité d'une récurrence de l'auto-immunité malgré l'immunosuppression.

La récurrence d'un diabète de type 1 post-transplantation semble être une condition sous-estimée : dans une cohorte américaine, la récurrence de diabète expliquerait la moitié des dysfonctions tardives d'origine immunologique, l'autre moitié étant des rejets chroniques (158). Au total 7 à 8% des patients suivis ont développé une récurrence de diabète.

Les signes cardinaux de cette entité sont : une hyperglycémie non imputable à un rejet chronique (pas de dysfonction du greffon rénal, pas d'augmentation de l'amylasurie dans le cas de drainages exocrines vésicaux), une insulite ou perte de cellules  $\beta$  à la biopsie, la réapparition d'anticorps dirigés contre les antigènes connus dans le diabète de type 1, la détection concomitante de lymphocytes CD4 et CD8 spécifiques de certains antigènes auto-réactifs (159).

### Les anticorps

Plusieurs études rapportent une ré-ascension d'anticorps spécifiques du diabète (anticorps anti GAD, IA-2, ZnT8) avant la survenue d'une hyperglycémie après greffe, l'immunosuppression ne prévenant pas la réapparition de ces anticorps. Leur positivité survient en moyenne trois à cinq ans après la greffe et la récurrence, en moyenne un peu plus de 2 ans et demi après la conversion des premiers anticorps.

Parmi ces études, Braghi et al ont analysé rétrospectivement les anticorps d'une cohorte de 110 SPK, et ont constaté une récurrence de diabète chez 4 des 5 patients ayant eu une ascension des anticorps au cours du suivi post-greffe (160). Cependant, la présence d'anticorps au moment de la transplantation, ou leur persistance ne semblent pas être associées à des dysfonctions de greffon (146–148).

En revanche, leur conversion (acquisition d'anticorps supplémentaires ou positivité des anticorps chez un patient négatif pour les anticorps avant la greffe), l'acquisition d'anticorps différents et leur nombre seraient des facteurs de risque de récurrence du diabète (161).

La conversion des anticorps anti ZnT8, récemment découverts, est fortement associée à une récurrence de diabète et ce sont les derniers anticorps à se positiver. En effet, leur ascension survient peu de temps avant le développement de l'hyperglycémie (0,6 années vs 2,3 années pour les anticorps anti-GAD ( $p=0,053$ ) et 3,6 années, ( $p=0,0004$ ) pour les anticorps anti-IA2) (158).

Il est intéressant de constater qu'il n'est pas observé de recrudescence des anticorps chez les patients ayant présenté une hyperglycémie du fait d'un rejet chronique ou de cause inconnue.

### Biopsies

L'université de Miami étudie depuis plusieurs années la récurrence de la maladie sur les greffons pancréatiques. Elle dispose de données histologiques, manquantes à de nombreuses études qui s'intéressent à la question (162).

L'analyse histologique du pancréas de patients ayant présenté une hyperglycémie après la greffe a permis la mise en évidence d'une infiltration par les lymphocytes T (CD3, CD4, CD8) à prédominance de lymphocytes T CD8 et les lymphocytes B, tandis que l'analyse d'un autre greffon montrait qu'il était le siège de lymphocytes exprimant de manière prédominante CD45RO, un marqueur de cellules mémoires. Chez ce dernier patient, dans les ganglions péri-pancréatiques et dans le sang périphérique, des lymphocytes T CD8 ont été détectés, dont la plupart étaient des cellules mémoires. L'analyse histologique des greffons pancréatiques de patients chez lesquels la maladie a récidivé permet de mettre en évidence une hétérogénéité de l'infiltrat avec un degré variable d'insulite et de perte des cellules  $\beta$ .

Chez de nombreux sujets, le degré d'atteinte des îlots atteint 30 à 40%, contrastant avec la traditionnelle croyance selon laquelle à la découverte d'un diabète de type 1, 90% des îlots ne seraient plus fonctionnels (162).

### Lymphocytes T auto-réactifs

Une étude s'intéressant à trois sujets ayant présenté une récurrence de diabète, s'est attachée à rechercher des lymphocytes T auto-réactifs chez ces patients (163).

La présence de lymphocytes T CD4+ auto-réactifs a ainsi été démontrée au moment de la dysfonction du greffon et le suivi permettait de constater une persistance de ces lymphocytes.

En particulier, chez l'un de ces trois patients ayant présenté une récurrence de diabète ayant conduit à une insulino-dépendance puis à une 2<sup>ème</sup> transplantation pancréatique,

l'administration de thérapeutiques déplétantes pour les lymphocytes T au moment de la 2<sup>ème</sup> greffe s'est soldée par une diminution de ces cellules. Quelques années plus tard, ce patient a présenté une ré-augmentation des lymphocytes T auto-réactifs, coïncidant avec une nouvelle récurrence de diabète de type 1. De façon intéressante, les lymphocytes T CD4+ GAD-spécifiques qui réapparaissent lors de la 2<sup>ème</sup> récurrence partagent des caractéristiques communes (notamment au niveau du TCR et de CD3) avec les lymphocytes détectés dans le sang lors de la 1<sup>ère</sup> récurrence. Ces données sont en faveur du rôle d'une immunité mémoire dans la récurrence de l'auto immunité post-greffe, qui serait résistante à l'immunosuppression classique.

La même équipe a isolé des lymphocytes T CD4+GAD-spécifiques chez ces patients et les a injectés, en même temps que des îlots de Langerhans sous la capsule rénale de souris immunodéficientes. Les groupes contrôles étaient formés de souris qui recevaient les îlots sans lymphocytes T CD4+ auto-réactifs ou d'îlots et de lymphocytes T CD4+ spécifiquement dirigés contre une protéine autre que GAD. Après transplantectomie, 15 jours plus tard, les chercheurs ont constaté des lésions sévères d'insulite chez les souris ayant reçu les lymphocytes auto-réactifs GAD mais pas chez les souris contrôles, mettant en avant le rôle pathogène des lymphocytes T auto-réactifs.

Chez un autre patient, au moment de la dysfonction du greffon, ont été détectés dans le sang périphérique des lymphocytes T CD8+ auto-réactifs, reconnaissant IGRP (islet specific glucose 6 phosphatase catalytic subunit related protein) et GAD65. L'administration d'un agent immunosuppresseur (alefacept) a été suivie de leur indétectabilité pendant un an, puis, leur ré-ascension a été suivie d'un retour à l'insulinodépendance et d'une chute du taux de peptide C.

#### *Autres facteurs de risque associés à une récurrence de diabète*

Comme pour les patients à risque de développer un diabète de type 1, l'haplotype HLA DR3/DR4 est associé à un risque accru de développer un diabète sur le greffon. De plus, le fait de partager avec le donneur des allèles HLA-DR est associé à une conversion des anticorps.

L'étude de Vendrame, qui compte un nombre limité de patients n'ayant pas reçu de traitement d'induction, permet de montrer que ceux-ci semblent développer plus de récurrences de la maladie que les patients ayant reçu un traitement d'induction (158).

## Les perspectives

L'étude de patients ayant présenté une récurrence de la maladie après greffe de pancréas pourrait permettre d'apporter de nouvelles informations sur la physiopathologie du diabète de type 1. De même, des avancées dans le domaine thérapeutique pourraient être rencontrées grâce à l'étude des récurrences.

Différents traitements ont été testés pour permettre de préserver les cellules  $\beta$  résiduelles chez les patients greffés. Ainsi, des thérapies anti lymphocytes T (Thymoglobuline, daclizumab) et anti lymphocytes B (Rituximab), ou encore la plasmaphérèse ont fait l'objet de recherche clinique, sans efficacité durable.

Plus récemment et basé sur l'observation de cellules mémoires au sein de l'infiltrat lymphocytaire pancréatique et dans le sang périphérique, l'alefacept, un anticorps monoclonal anti-CD2 a été étudié chez un patient présentant une récurrence de diabète, permettant un déclin du nombre de lymphocytes T CD8 mémoires spécifiques de GAD65 et de IGRP.

D'autres approches pour traiter les récurrences de diabète pourraient inclure des anticorps anti récepteur de l'interleukine 17 ou anti p40, qui sont utilisés dans le traitement du psoriasis, des anticorps anti récepteur de l'interleukine 6 ou des petites doses d'interleukine 2 (162).

### **9- Outils métaboliques pour la surveillance du greffon pancréatique**

Un diagnostic précoce de dysfonction du greffon pancréatique pourrait permettre, par la mise en place de mesures adaptées et notamment le traitement de la cause, d'optimiser la survie de ce dernier (8). Néanmoins, le monitoring d'un greffon pancréatique n'est pas une chose aisée car les marqueurs dont nous disposons peuvent devenir perturbés lorsque l'évolution vers un échec de la greffe est déjà irrémédiable. De plus, ces marqueurs sont peu spécifiques des différentes causes de dysfonction.

#### a) Glycémie

Concernant les complications immunologiques, le développement d'une hyperglycémie est un paramètre peu sensible pour le diagnostic d'un rejet de greffon.

En effet, une atteinte de la régulation glycémique traduit bien souvent une atteinte avancée : le rejet touche davantage le pancréas exocrine et l'atteinte du pancréas endocrine révèle une atteinte diffuse et une fibrose évoluée (164).

De plus, une élévation tardive (>3 mois) pathologique de la glycémie peut ainsi révéler une atteinte autre qu'immunologique : insulino-résistance, toxicité des îlots liés à l'utilisation d'agents immunosuppresseurs ou signe d'une récurrence de diabète. Le dépistage d'anomalie de la tolérance glucidique nous apporte des informations plus précoces. En particulier, une HGPO réalisée dans les 15 jours post-opératoires, permet une prédiction à long terme du risque de dysfonction de greffon en cas de valeurs pathologiques (165).

Par ailleurs, la mesure continue du glucose en post-opératoire, est bien corrélée aux valeurs de l'HGPO. Ainsi, les personnes présentant une intolérance au glucose passent de manière significative plus de temps en hyperglycémie que les personnes à tolérance glycémique normale, et l'hyperglycémie est connue pour induire une toxicité des cellules  $\beta$ , pouvant contribuer à une moindre survie des greffons pancréatiques (166). Enfin, Lauria et al ont démontré qu'une moyenne du glucose sur 72 h plus élevée dans les 4 mois post-transplantation, chez des transplantés pancréatiques avec HGPO normale, était associée à des taux de dysfonction de greffon plus élevés à 5 ans (167).

## b) Lipase et amylase

L'amylase, filtrée par le glomérule et éliminée dans les urines (ou alpha-amylase) est une enzyme qui catalyse l'hydrolyse des polymères d'alpha-D-glucose au niveau des liaisons C1-C4.

Elle est produite sous la forme de deux groupes d'isoenzymes génétiquement distincts, définis selon leur origine (pancréatique ou salivaire). Ces deux isoformes sont présentes dans la circulation, déterminant chacune pour moitié l'amylasémie totale.

La lipase, quant à elle est une glycoprotéine principalement sécrétée par le pancréas. Il s'agit d'une enzyme qui hydrolyse les liaisons esters des triglycérides en présence d'une co-lipase et de sels biliaires à faible concentration. Elle est libérée par le tractus digestif pour la digestion des graisses.

Une augmentation de la lipasémie est un indicateur de dysfonction du greffon pancréatique et il s'agit un marqueur plus sensible que la glycémie : sa sensibilité pour le diagnostic de rejet est de 71% vs 33% pour la glycémie (168). La sensibilité de l'amylasémie est de 50%.

Cependant une étude menée par Troxell et al révèle une pauvre corrélation entre enzymes pancréatiques et rejets prouvés par biopsie : au moment du diagnostic initial, 8 patients sur les 21 diagnostiqués avec un rejet sur la biopsie présentent un taux d'enzymes pancréatiques normal. De plus, lorsque les auteurs suivent l'évolution histologique du pancréas greffé avec rejet, la tendance d'évolution des enzymes pancréatiques est différente dans 60% des cas, faisant de ces deux marqueurs de mauvais paramètres pour prédire la réponse au traitement du rejet (139).

De plus, il s'agit de paramètres biologiques non spécifiques, puisqu'ils peuvent être augmentés dans d'autres situations d'atteinte du greffon pancréatique : infection à CMV, pancréatite, récurrence de diabète, sans oublier le fait qu'ils peuvent traduire une atteinte de la glande native.

Alors que les patients développant un rejet aigu peuvent présenter des taux d'enzymes pancréatiques très élevés, on constate parfois une faible augmentation de ces marqueurs chez les patients avec un rejet chronique (169).

Concernant le drainage urinaire des sécrétions exocrines, une diminution de l'amylasurie a une valeur prédictive positive de 53% (170). Il s'agit, là encore, d'un paramètre peu spécifique puisque la thrombose du greffon ou encore la pancréatite sont autant de pathologies où l'on peut rencontrer une hypoamylasurie. En revanche, l'hypoamylasurie a une excellente valeur prédictive négative : une stabilité des taux d'amylase urinaire permet d'exclure le diagnostic de rejet (170).

### c) Peptide C

Le peptide-C (ou peptide de connexion) est une molécule de 31 acides aminés, dérivée du clivage enzymatique de la pro-insuline dans l'appareil de Golgi des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans. Ce clivage produit en même temps de l'insuline en quantité équimoléculaire.

Le peptide C, contrairement à l'insuline, n'est pas métabolisé dans le foie et est éliminé surtout par voie rénale. Une fraction d'environ 6% du peptide C est retrouvée intacte

dans les urines.

Pendant longtemps, le peptide C a été considéré comme dénué de toute activité biologique, mais cette notion a été remise en question.

Aujourd'hui, on connaît mieux les effets du peptide C, parmi eux, on peut citer : la liaison aux membranes cellulaires (cellules tubulaires rénales, fibroblastes, cellules endothéliales), augmentation de la concentration de calcium intra-cellulaire, phosphorylation de la phospholipase C, activation du système des MAP kinases et donc stimulation de la prolifération cellulaire, augmentation de la production de NO par augmentation de la NO synthétase (171)...

De plus, chez les patients diabétiques de type 1, l'administration de peptide C améliore la conduction nerveuse périphérique, prévient les altérations nerveuses et diminue l'albuminurie ainsi que l'hyperfiltration glomérulaire (172).

Concernant la rétinopathie, des études chez le rat retrouvent une diminution de l'hyperperméabilité capillaire après administration de peptide C (173). Chez l'homme, une étude randomisée contrôlée en double aveugle retrouve une diminution significative de 30% de la fuite de fluoresceine (indicateur précoce d'atteinte vasculaire rétinienne) à travers la barrière hémato-rétinienne (172).

Dans le domaine de la transplantation pancréatique, assez peu de données existent sur le monitoring du peptide C en période post-transplantation et sa valeur prédictive quant à la survenue de complications.

Historiquement, l'évaluation de la capacité sécrétoire des cellules  $\beta$  a été rendue difficile par la présence d'une hyperinsulinémie due à la fois à l'insulinorésistance induite par les glucocorticoïdes et au drainage veineux systémique. De plus, comme les receveurs de pancréas ont reçu le plus souvent une transplantation rénale, la clairance rénale de l'insuline et du peptide C est réduite par rapport aux témoins sains en raison de la diminution de la masse rénale fonctionnelle. Ainsi, l'utilisation du peptide C peut refléter en partie la fonction de la cellule  $\beta$  mais est d'interprétation plus délicate que chez des individus sains (174).

La capacité sécrétoire est dérivée de mesures d'insuline ou de peptide C libérés en réponse à un sécrétagogue (arginine ou glucagon par exemple) et fournit une estimation de la masse fonctionnelle des cellules  $\beta$ .

Ainsi, l'équipe d'Hiratsuka a réalisé une étude sur 23 patients après transplantation pancréatique (SPK ou greffe de pancréas solitaire). Sur ces 23 patients, 6 étaient

insulino-requérants en post-opératoire. Le peptide C était mesuré avant et 6 minutes après injection de glucagon. Dans le groupe des 6 patients insulino-requérants, la différence entre les deux valeurs était plus importante chez les patients qui ont par la suite pu arrêter l'insuline (175).

En pratique, l'utilisation de la valeur de peptide C, lorsqu'elle est effondrée, permet de mettre en évidence une dysfonction complète de greffon avec nécessité d'une insulinothérapie.

#### d) HbA1c

La glycation non enzymatique des protéines affecte toutes les protéines, particulièrement les protéines à demi-vie longue et notamment l'hémoglobine. Son intensité est essentiellement déterminée par la concentration de glucose dans le sang. L'HbA1c est une hémoglobine glyquée formée par la fixation d'une molécule de glucose à l'extrémité N-terminale d'au moins une chaîne bêta de l'HbA (fraction majeure des hémoglobines de l'adulte). Elle est le reflet des glycémies moyennes des 2 à 3 mois précédents (correspondant à la durée de vie des globules rouges).

Il s'agit du paramètre de surveillance pour le suivi des patients diabétiques.

Depuis 2010, l'ADA propose l'hémoglobine glyquée comme critère diagnostique du diabète : une HbA1c  $\geq 6,5\%$  signe un diabète tandis qu'une HbA1c entre 5,6 et 6,4% est en faveur d'un pré-diabète (152).

Dans l'étude Rancho Bernardo menée sur plus de 2000 patients, 85% des participants avec une HbA1c  $\geq 6,5\%$  n'étaient pas considérés diabétiques selon les autres critères de l'ADA (glycémie à jeun ou HGPO) et un tiers des patients diabétiques selon ces mêmes critères avaient une HbA1c  $< 6,5\%$  (176).

Dans le domaine de la transplantation pancréatique, Davis et al ont démontré en 2014 qu'une HbA1c  $> 5,6\%$  deux années après la greffe est un facteur indépendant prédictif d'une dysfonction de greffon à 10 ans avec une sensibilité de 85,7% et une spécificité de 62,5% (177).

#### e) HGPO

L'HGPO consiste à administrer une dose définie de glucose per os et à suivre l'évolution des concentrations plasmatiques de glucose (et éventuellement d'insuline et de peptide C) dans les heures qui suivent. La dose standard recommandée chez l'adulte est actuellement de 75 g de glucose (ou 1,5 g par kg de poids corporel, avec un maximum de 75 g), à diluer dans 300 ml d'eau.

L'HGPO doit être réalisée le matin après un jeûne de minimum 12 heures. Le sujet ne doit pas avoir pratiqué d'exercice intense dans les 3 jours précédents. Idéalement, il doit avoir suivi un régime non restrictif assurant un apport quotidien en glucides d'au moins 250g. Enfin, durant tout le test, le sujet doit rester au repos (pour limiter l'utilisation musculaire du glucose), en position assise (et non couchée, de façon à faciliter la vidange gastrique).

La mesure clé s'effectue 120 minutes après l'ingestion du glucose, puisque c'est sur cette valeur de glycémie que le diagnostic de diabète sucré (glycémie égale ou supérieure à 2g/l) ou de diminution de la tolérance au glucose sera établi (Impaired glucose tolerance, IGT glycémies comprises entre 1,40 et 1,99 g/l) (152).

L'HGPO a été décrite pour la première fois en 1922 comme une mesure de la capacité à tolérer une charge supra-physiologique de glucose. Son développement a connu une première période d'expansion dans les années 1950, période où des critères de tolérance au glucose normale et pathologique ont été décrits (178) et où ce test a été plus largement utilisé pour établir un diagnostic précoce de diabète sucré (179).

L'HGPO a également bénéficié, dans les années 1960, de l'engouement qui a suivi la mise au point du dosage radio-immunologique de l'insuline permettant de suivre les concentrations plasmatiques de l'hormone dans divers tests dynamiques.

Pourtant, certains auteurs, dès 1975, avaient mis en doute la validité de l'HGPO pour poser le diagnostic de diabète, notamment en raison du manque de reproductibilité de ce test (180).

Une vingtaine d'années plus tard, en 1997, un groupe d'experts a proposé de ne plus utiliser ce test en priorité en routine, pour le diagnostic de diabète et de lui préférer le dosage de la glycémie à jeun, dont le seuil pour le diagnostic de diabète avait été abaissé à 1,26g/L, l'HGPO étant considérée coûteuse, mal tolérée par les patients et difficilement reproductible (181).

Cependant, des études dans différentes populations, retrouvent des résultats discordants entre hyperglycémie à jeun et intolérance au glucose : quand seule la glycémie à jeun est mesurée, l'intolérance au glucose demeure non-diagnostiquée chez de nombreux sujets (182,183). De la même façon, en transplantation pancréatique, il peut exister des discordances entre HGPO et HbA1c-glycémie : l'étude d'une population de patients greffés à 3 mois et 5 ans révèle que seuls 65% des transplantés avec glycémie et HbA1c normales ont une tolérance glucidique normale après HGPO (184).

Par ailleurs, le remplacement de la mesure de la glycémie 2 heures après une charge en glucose par la glycémie à jeun ne semble pas pertinent sur le plan métabolique : hyperglycémie à jeun (IFG, Impaired fasting glucose) et IGT représentent deux entités cliniques différentes par les anomalies métaboliques qu'elles traduisent. En effet, si la physiopathologie des patients avec IFG semble inclure diminution de l'insulinosensibilité hépatique, dysfonction des cellules  $\beta$  avec diminution d'insulino-sécrétion précoce ; la physiopathologie des patients avec IGT est caractérisée par : diminution de l'insulinosensibilité périphérique avec insulinosensibilité hépatique conservée, perte progressive de fonction des cellules  $\beta$  avec à la fois diminution de l'insulino-sécrétion précoce et retardée (185).

La faible reproductibilité de l'HGPO s'explique par les caractéristiques intrinsèques de ce test dynamique dans lequel les variations de la glycémie dépendent d'un grand nombre de facteurs, dont la vidange gastrique, la sécrétion insulinaire, la sécrétion d'hormones intestinales à effet « incrétine », la production hépatique de glucose... (186).

L'HGPO permet, en outre, le calcul de l'index de Matsuda de Fronzo, obtenu par la formule suivante (187) :

**10000**

$$\text{Matsuda} = \frac{10000}{\sqrt{(\text{Insu T0 (mUI/L)} \times \text{gly T0 (mg/dl)} \times \text{Insu T120} \times \text{gly T120})}}$$

Il a été montré que cet indice est très significativement corrélé avec l'estimation de la sensibilité à l'insuline faite lors d'un "clamp euglycémique hyperinsulinémique", technique considérée comme la méthode de référence. De plus, il a été rapporté

récemment que l'indice de Matsuda est mieux corrélé à la valeur d'insulinosensibilité mesurée lors d'un « clamp euglycémique » ou encore à l'insulinosensibilité estimée par une épreuve de tolérance au glucose par voie intra veineuse que l'indice HOMA-IR (188).

Utilisé dans de nombreuses études, le nombre de points d'insuline et de glucose pris en compte ne sont pas toujours identiques. Cependant, il a été suggéré que ces diverses modalités n'invalidaient pas la méthode, même si elles rendent plus difficiles les éventuelles comparaisons entre les études (189).

Dans le domaine de la transplantation pancréatique, l'HGPO s'avère être un outil utile, capable de prédire une dysfonction de greffon jusqu'à plus de dix années après la transplantation (190).

Par ailleurs, il semblerait que plus le degré de tolérance au glucose est mauvais, moins bonne serait la survie du greffon pancréatique (165).

Ensuite, l'insulinémie à 60 minutes de l'HGPO serait un bon indicateur de la fonction du greffon sur le long terme : plus l'insulinosécrétion est importante, meilleure serait la survie du greffon (190).

Plus récemment, l'équipe de Morelon a révélé que la glycémie à 2h de l'HGPO, réalisée un an après transplantation, serait le marqueur le plus prédictif d'une dysfonction de greffon (191).

#### f) Le beta score

Le  $\beta$  score est un score composite validé en greffe d'ilots, permettant de prédire la survie et la fonction du greffon sur le long terme : une fonction primaire du greffon  $\geq 7$  est associée à une survie prolongée du greffon et à un meilleur contrôle métabolique après greffe d'ilots (192).

Il est basé sur la glycémie à jeun, l'HbA1c, le peptide C basal ou après stimulation, la nécessité de recours à l'insuline exogène ou à des agents hypoglycémiant oraux et est noté de 0 (absence de fonction du greffon) à 8 (excellente fonction du greffon).

Son développement est né de la difficulté à interpréter de manière indépendante les critères qu'il regroupe. Le score permet une mesure simple et rapide de la fonction des

cellules β- pancréatiques et il est corrélé à la mesure de la glycémie à 1 heure d'un repas test (193).

Composants	Score de 2	Score de 1	Score de 0
Glycémie veineuse à jeun (mmol/l)	≤5.5	5.6–6.9	≥7.0
HbA <sub>1c</sub> (%)	≤6.1	6.2–6.9	≥7.0
Insulinothérapie quotidienne (UI/kg)/ utilisation d'agents hypoglycémiants	—	0.01–0.24 hypoglycémiants	et/ou ≥0.25
Peptide C basal/ stimulé (nmol/l)	≥0.3	0.1–0.29	<0,1

Tableau 1- beta-score

g) Insulinoresistance, insulinosensibilité et tolérance au glucose chez le transplanté pancréatique

La transplantation pancréatique, dont l'achèvement est l'obtention d'un insulino-indépendance, souffre de l'absence de marqueurs précoces capables de détecter une dysfonction de greffon.

L'indice HOMA (Homeostasis Model Assessment) est un modèle qui permet de caractériser les déficits respectifs de l'insulinosensibilité et de l'insulinosécrétion à partir des concentrations plasmatiques basales du glucose et de l'insuline, reproduites sur un abaque. De manière optimale, la valeur est déterminée à partir d'un nomogramme mais une approximation est le plus souvent utilisée.

Les indices qui en découlent sont le HOMA-IR, généralement exprimé par la formule [insuline/(22,5 e-Ln glucose), pouvant être simplifiée par la formule ci-dessous et le HOMA B, reflet de l'insulino-sécrétion (194) :

$$\text{HOMA IR} = \frac{\text{Insulinémie (mUI/L)} \times \text{glycémie (mmol/l)}}{22,5}$$

$$\text{HOMA B} = \frac{20 \times \text{insulinémie à jeun (mUI/L)}}{\text{glycémie à jeun (mmol/l)} \times 3.5}$$

L'estimation de l'insulinoresistance obtenue par le HOMA-IR est corrélée avec celle obtenue par les méthodes de référence pour l'évaluation de l'insulinoresistance : le

clamp euglycémique et le clamp hyperglycémique. Quant à l'évaluation de la capacité des cellules sécrétoires  $\beta$  par le HOMA B, elle est corrélée à celle retrouvée après test de tolérance au glucose intra-veineux et clamp hyperglycémique (194).

Le HOMA est un test simple, court, facile et ne nécessitant pas de jeune préalable.

Pour les grandes études de population et le suivi clinique, la simplicité de l'approche de ce score est très intéressante.

Néanmoins, cette méthode souffre de limites potentielles : en particulier, l'équation est calibrée pour des dosages d'insuline utilisés dans les années 1970 (195). En 1998, les auteurs du HOMA ont développé une deuxième version du modèle (HOMA2), informatique, afin de mieux refléter la physiologie humaine. Ce modèle a été, par ailleurs, recalibré à des dosages d'insuline modernes. Dans les études cliniques, le modèle informatique est bien moins utilisé que l'équation simplifiée. La nouvelle version interactive du HOMA, iHOMA2 (2013), permet un ajustement minutieux des paramètres du modèle fixe des équations HOMA, adaptée à la population ou au traitement utilisé et pourrait permettre d'améliorer les estimations de la sensibilité à l'insuline basées sur le HOMA (196).

En transplantation pancréatique, une étude comparant les valeurs de l'HGPO à celles du HOMA retrouve une bonne corrélation entre ces deux tests (197). Néanmoins, l'utilisation de ce score dans les populations de transplantés se doit d'être prudente et un score HOMA spécifique à la transplantation pancréatique est actuellement à l'étude.

Quel que soit le résultat de l'HGPO, les receveurs d'une greffe pancréatique ont des taux d'insulinémie basale plus élevés qu'une population non diabétique, avec un index HOMA-IR augmenté et un indice de Matsuda plus bas (184).

La dérivation systémique s'accompagne d'une insulinémie basale plus élevée que la dérivation portale (198) mais ceci n'est pas associé à une majoration de la glycémie ou de l'HbA1c chez les patients (107).

En revanche, un taux d'insulinorésistance augmenté à 2 ans de la greffe est associé à de moins bons résultats en terme de survie du greffon sur le long terme (199). Cette insulino-résistance serait la conséquence de la corticothérapie chronique (200), d'infections survenant après la greffe ou liée à l'insuffisance rénale chronique terminale (201). L'allo et l'auto-immunité pourraient également jouer un rôle dans ce processus.

### **III- Marqueurs métaboliques prédictifs de l'échec de la transplantation pancréatique après un an : étude chez 354 patients transplantés au CHU de Nantes entre 2000 et 2015**

Notre étude était rétrospective, mono-centrique, menée au CHU de Nantes, à partir de la base de données « Données Informatisées et Validées en Transplantation (DIVAT) ».

#### **A) Objectifs de l'étude**

La première partie de cette étude était consacrée à la description des caractéristiques des greffes pancréatiques réalisées au CHU de Nantes entre 2000 et 2015 et à la mise en évidence de facteurs de risque d'échec de greffe, en fonction des caractéristiques des donneurs et des receveurs.

La survie des greffons pancréatiques, rénaux et des patients a été étudiée selon le type de greffe et la période de greffe. Les étiologies les plus fréquentes de dysfonction du transplant pancréatique ou rénal et de décès ont été analysées.

La deuxième partie de l'étude s'est intéressée à la survenue d'une dysfonction tardive du greffon pancréatique, c'est-à-dire au-delà d'une année de transplantation.

D'abord, les facteurs intrinsèques aux donneurs et aux receveurs pouvant conduire à un échec tardif de greffe ont été étudiés. Ensuite, nous avons analysé les paramètres biologiques dosés en routine, lors du suivi à un an, et avons considéré leur capacité à prédire une dysfonction tardive de manière indépendante.

## B) Patients et méthodes

### **1- Patients inclus**

Les patients diabétiques, majoritairement de type 1, greffés d'un pancréas entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2015 au CHU de Nantes, ont été inclus dans cette analyse.

Ont été définis comme échecs de greffe pancréatique : les pancréatectomies et/ou l'insulinodépendance et/ou l'introduction d'antidiabétiques oraux avant le 31 décembre 2016 et/ou le décès avec un greffon fonctionnel.

Concernant les greffes de rein, ont été considéré comme ayant une dysfonction les patients ayant nécessité une épuration extra-rénale ou une transplantation préemptive.

Pour les patients ayant reçu un transplant rénal, la date d'inclusion était celle de la greffe pancréatique. Ainsi certains patients avaient pu recevoir un greffon rénal avant le 1<sup>er</sup> janvier 2000.

Les patients perdus de vue étaient ceux dont les dernières nouvelles disponibles étaient plus anciennes que le 31 décembre 2015. Nous avons exclu ces patients de l'analyse pour répondre à notre premier objectif.

Pour la suite de notre étude, consistant à étudier les paramètres prédictifs d'une dysfonction tardive de transplant, ont été inclus les patients ayant présenté un échec de greffe après le 365<sup>ème</sup> jour de greffe et l'avons comparé au groupe des patients avec un succès de greffe, c'est-à-dire ayant un greffon toujours fonctionnel non insulino-réquerant au 31 décembre 2016.

Les patients décédés avec un greffon fonctionnel, les perdus de vue et les échecs de la première année de greffe ont été exclus pour cette partie de l'analyse.

### **2- Facteurs de risque de dysfonction de greffon**

Afin de mettre en évidence des facteurs de risque de dysfonction de la greffe, différents paramètres ont été étudiés chez le receveur : le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle, la durée du diabète avant la greffe, un antécédent de dialyse avant la greffe, les antécédents cardio-vasculaires, un antécédent de dyslipidémie ou de tabagisme,

l'utilisation d'une technique portale de dérivation des sécrétions endocrines et le temps d'ischémie froide.

Chez le donneur, les caractéristiques qui ont été analysées sont : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, la cause de décès, la glycémie, la créatininémie et un antécédent d'hypertension artérielle.

### **3- Paramètres biologiques prédictifs d'une dysfonction tardive de greffon**

Les analyses biologiques avaient pu être réalisées au laboratoire du CHU ou dans un laboratoire extérieur.

Nous avons étudié différents marqueurs : HbA1c, amylasémie, lipasémie, HGPO avec les valeurs de glycémie, de peptide C et d'insulinémie à T0, T60 et T120 minutes.

Nous avons également utilisé pour notre analyse des scores combinés : score de Matsuda de Fronzo simplifié, en utilisant les paramètres de l'HGPO à 0 et 120 minutes ; score de HOMA-IR en utilisant la glycémie à jeun et l'insulinémie à jeun ; Beta score en combinant peptide C, glycémie à jeun, HbA1c et la nécessité d'avoir recours à une insulinothérapie ou à des hypoglycémifiants oraux.

### **4- Statistiques**

#### a) Description de la population

Les variables quantitatives sont décrites en utilisant la moyenne et les écarts types. Les variables catégorielles sont décrites par les fréquences des différentes modalités.

#### b) Etude de la survie des greffons pancréatiques et rénaux, étude de la survie des patients

La survie des greffons pancréatiques, rénaux et des patients a été étudiée selon le type de greffe et la période de greffe à l'aide d'un modèle de Cox. Pour cela, l'événement a été défini comme le dysfonctionnement du greffon pancréatique dans une première analyse puis la dysfonction du greffon rénal dans une deuxième et le

décès du patient dans une dernière. Le temps a été défini comme le délai entre les dates de dysfonction ou de décès et les date de greffe du pancréas ou du rein suivant l'analyse. Pour les censures, la date de fin d'étude ou de dernière nouvelle a été prise comme référence afin de calculer le délai greffe-dernière nouvelle sans dysfonction/décès.

Les courbes de survie ont été réalisées à l'aide d'une analyse de Kaplan-Meier.

#### c) Facteurs de risque d'échec de la greffe

La recherche des facteurs de risques d'échec de la greffe a été réalisée à l'aide d'une analyse par régression logistique. Une première analyse univariée a permis de sélectionner les variables à conserver dans le modèle multivarié. Les variables sont sélectionnées à partir de leur effet significatif sur l'échec de la greffe ( $p\text{-valeur} < 0.20$ ).

#### d) Marqueurs prédictifs d'une dysfonction pancréatique tardive

La recherche des marqueurs prédictifs a été réalisée à l'aide d'une régression logistique et la réalisation de courbes ROC. L'aire sous la courbe permet d'évaluer l'intérêt diagnostique d'un test. On distingue les tests d'apport nul ( $AUC = 0,5$ ), peu informatifs ( $0,5 \leq AUC < 0,7$ ), moyennement informatifs ( $0,7 \leq AUC < 0,9$ ), très informatifs ( $0,9 \leq AUC < 1$ ) et parfaits ( $AUC = 1$ ). Une première analyse univariée a été réalisée afin de sélectionner les variables à inclure dans une analyse multivariée.

#### e) Seuil de significativité

Le seuil de significativité  $\alpha$  est fixé à 0.05.

#### f) Logiciels utilisés

Les analyses statistiques sont réalisées à partir du logiciel STAT 9.4.

## C) Résultats

### **1- Etude de la survie des greffons pancréatiques et rénaux, étude de la survie des patients**

#### a) Caractéristiques des patients inclus

Au total, 354 patients (139 hommes et 215 femmes) ont reçu une greffe pancréatique au CHU de Nantes entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2015. L'âge moyen à la greffe était de 40 ans et la durée médiane entre l'inscription sur liste d'attente et la greffe était de 203 jours. La durée médiane de suivi était de 6 ans.

Au terme du suivi, 37 patients sont décédés avec un greffon fonctionnel, dont 9 au cours de la première année après la greffe ; 61 greffons ont été perdus au cours de la première année de greffe et 50 après la première année.

Des informations concernant le suivi étaient manquantes pour 28 patients et 178 greffons pancréatiques étaient fonctionnels au 31 décembre 2016 (tableau 2).

Toutes les greffes étaient réalisées selon un mode ABO compatible. La totalité des patients a reçu un traitement immunosuppresseur d'induction : 18 ont reçu un anti R-IL2 (5,1%) et 337 de la Thymoglobuline (94,9%).

Concernant le traitement immunosuppresseur d'entretien : 14 patients (4%) n'ont pas reçu d'anti-calcineurine au profit d'un inhibiteur de m-TOR. Pour ceux qui ont reçu un inhibiteur des calcineurines, il s'agissait dans 87% des cas de Tacrolimus. 83,6% de nos patients ont eu un traitement d'entretien initial associant MMF et Tacrolimus.

Concernant la technique chirurgicale, la dérivation des sécrétions exocrines a été effectuée par voie digestive pour la totalité des patients et le drainage des sécrétions endocrines, par voie portale pour 56% d'entre eux.

	<b>N= 354</b>
<b>Décès avec greffon fonctionnel</b>	37 (10,45%)
<b>Échec &lt;1an</b>	61 (17,25%)
<b>Échec &gt;1an</b>	50 (14,20%)
<b>Perdu de vue</b>	28 (7,90%)
<b>Succès</b>	178 (50.20%)

*Tableau 2-Devenir des patients greffés pancréatiques au 31 décembre 2016*

## b) Description des greffes de pancréas au CHU de Nantes 2000-2015

Le type de greffe le plus représenté est la greffe double rein-pancréas (SPK) avec 280 transplantations (79,10%) puis la greffe de pancréas isolée (PTA) avec 38 patients soit 10,73% et enfin la greffe de pancréas après rein (PAK) avec 36 greffes soit 10,17% des patients.

Pour 32 patients greffés (9% des cas), il s'agit d'une re-transplantation, essentiellement dans le cadre de greffes de pancréas après rein (97% des cas), faisant suite à une greffe double rein-pancréas où le greffon rénal reste fonctionnel.

Après une croissance notable du nombre de greffes entre 2002 et 2003, les années suivantes sont marquées par un déclin avec un nadir en 2011, de nouveau une croissance en 2012-2013 puis une nouvelle diminution du nombre depuis 2013 (figure 3).

Au cours de la période de suivi (2000-2015), nous avons observé une diminution de la part de greffes SPK (de 85% en 2000-2004, à 74,5% en 2009-2015) et une augmentation de celle des PAK et des PTA : respectivement de 10,45% (2000-2004) à 13,2% (2010-2015) et de 4,55% à 12,3% (résultat non significatif,  $p > 0,05$ ).

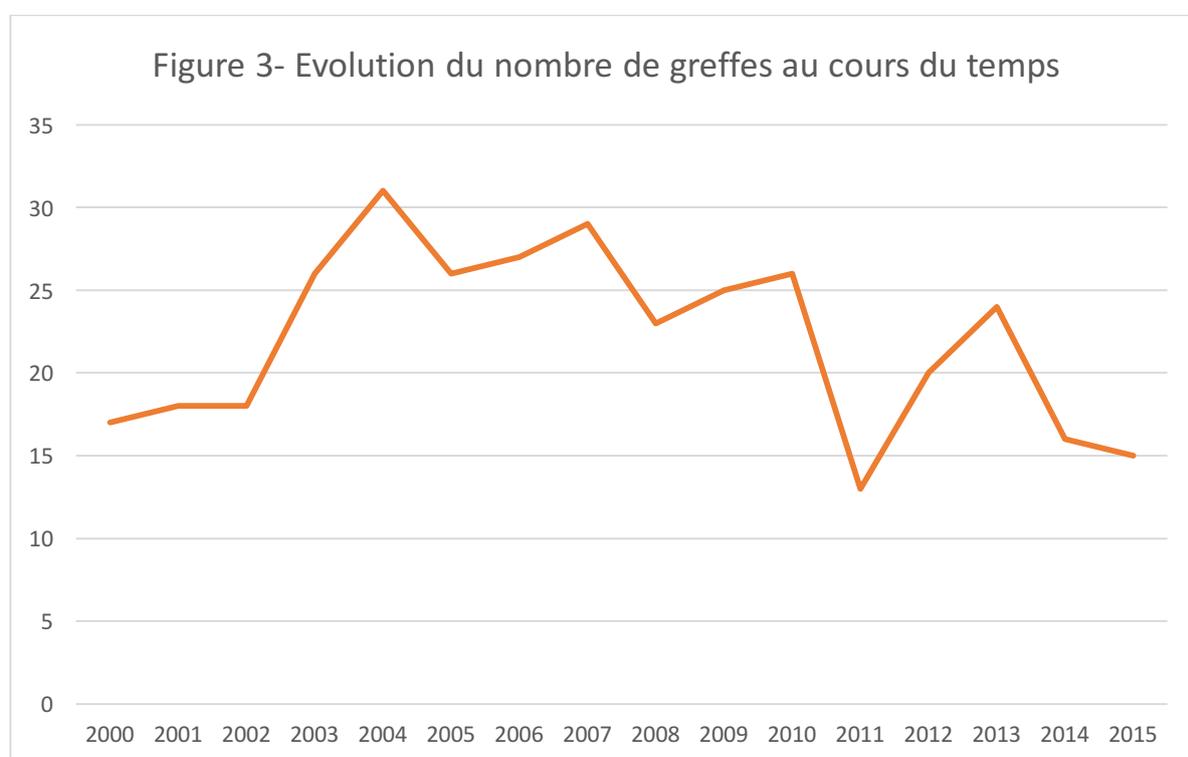


Figure 3-Evolution du nombre de greffes au cours du temps

### c) Survie des patients

#### Description de la cohorte et étiologies des décès

Sur un total de 354 patients inclus dans l'étude, 63 sont décédés au terme du suivi, dont 37 avec un greffon pancréatique fonctionnel (tableau 3).

Le délai médian de survenue d'un décès (avec greffon fonctionnel ou non fonctionnel) est de 4,30 années, celui de survenue d'un décès avec greffon fonctionnel est de 4,5 années.

Concernant ces patients avec un greffon toujours fonctionnel, 9 sont décédés avant la fin de la première année de greffe, dont 6 dans les 90 premiers jours post-opératoires : 5 de cause cardio-vasculaire, 2 de cause infectieuse, 1 de cause inconnue et 1 par cancer ou hémopathie.

<b>Cause décès</b>	<b>Greffon pancréatique fonctionnel (N=37)</b>	<b>Greffon pancréatique non fonctionnel (N=26)</b>	<b>Total (N=63)</b>
<b>Cause de décès incertaine ou indéterminée</b>	7 (18,90%)	13 (50,00%)	20 (31,70%)
<b>Cause cardio-vasculaire</b>	10 (27,00%)	4 (15,40%)	14 (22,20%)
<b>Cancers et hémopathies</b>	8 (21,70%)	1 (3,80%)	9 (14,30%)
<b>Infections</b>	5 (13,50%)	3 (11,60%)	8 (12,70%)
<b>Hémorragie</b>	3 (8,10%)	4 (15,40%)	7 (11,10%)
<b>Autres complications chirurgicales</b>	1 (2,70%)	0	1 (1,60%)
<b>Insuffisance respiratoire chronique</b>	1 (2,70%)	0	1 (1,60%)
<b>Embolie pulmonaire</b>	1 (2,70)	1 (3,80%)	2 (3,20%)
<b>Suicide</b>	1 (2,70%)	0	1 (1,60%)

Tableau 3-Etiologies des décès

La figure 4 représente les étiologies des décès en fonction de la période post-opératoire : en dehors des causes inconnues ou indéterminées (31,70%), les causes cardio-vasculaires représentent la première étiologie de décès après greffe de pancréas, toutes périodes confondues, dans notre cohorte (22,20%). Après un an, elles représentent 16.7% des causes de décès.

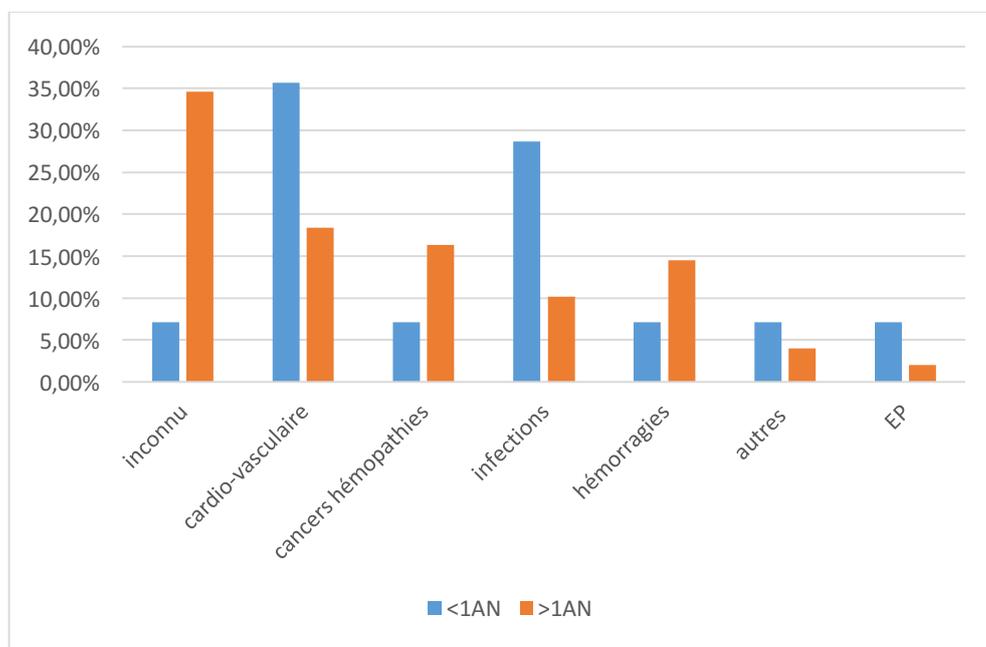


Figure 4-Etiologies des décès en fonction de la période post-opératoire

### Survie des patients en fonction du type de greffe

La survie patients à un an de la greffe, tous types confondus, est de plus de 97%. Elle est de 93,35% à 3 ans de et 87,5% à 5 ans.

Il n'existe pas de différence significative entre les différents types de greffe concernant la survie des patients à 1 an ( $p=0,1827$ ) et 3 ans ( $p=0,2399$ ).

La survie à 5 ans n'a pu être relevée que pour les patients greffés jusqu'au 31 décembre 2011 et semble être meilleure pour les catégories PTA (92,59%) puis SPK (87,05%), suivies par les PAK (82,75%) ( $p=0,8269$ ) (tableau 4 et figure 5).

	PAK	PTA	RP	p-valeur
<b>Survie à 1 an</b>	100%	94,73%	96,55%	0.1827
<b>Survie à 3 ans</b>	96,60%	94,40%	92,72%	0.2399
<b>Survie à 5 ans</b>	82,75%	92,59%	87,05%	0.8269

Tableau 4-Survie des patients à 1, 3 et 5 ans en fonction du type de greffe

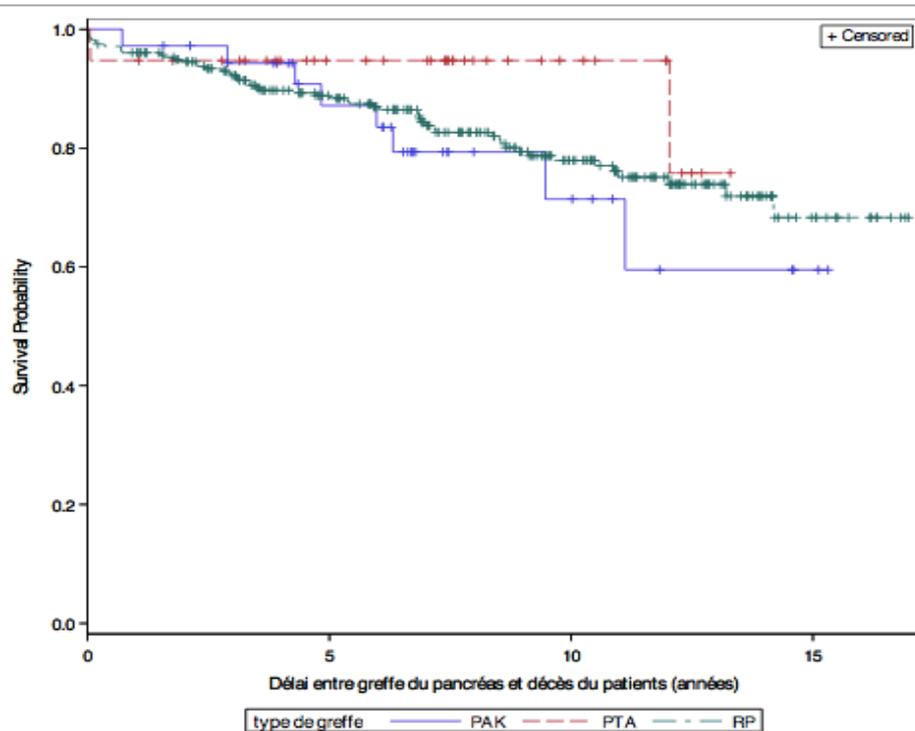


Figure 5-Survie des patients en fonction du type de greffe

Survie des patients en fonction de la période de greffe

Il n'existe pas de différence significative concernant les survies des patients entre les différentes périodes de greffe (2000-2004, 2005-2009, 2010-2015) ( $p=0,3046$ ) (figure 6).

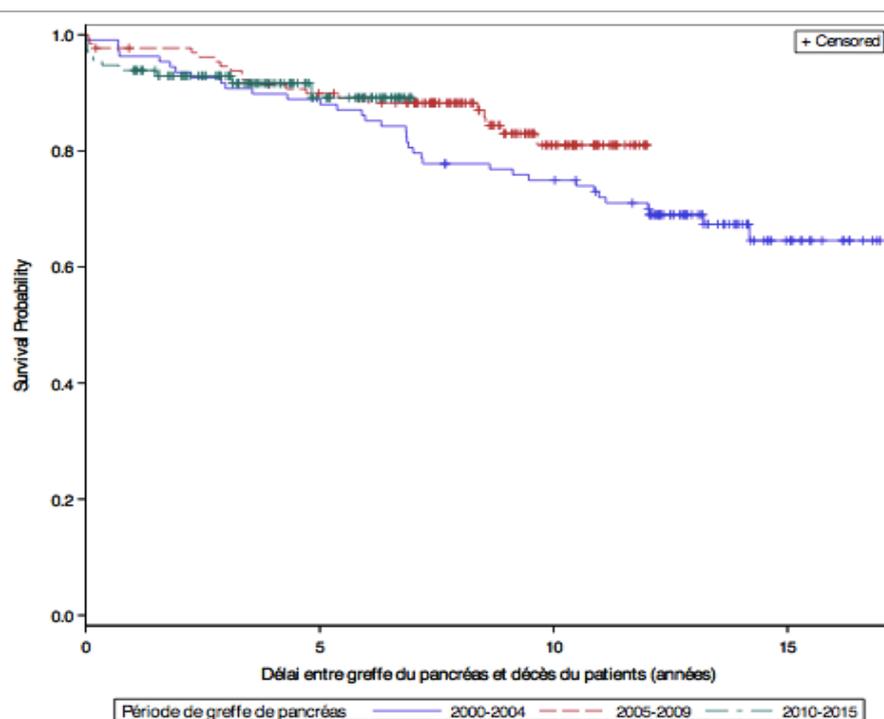


Figure 6-Survie des patients en fonction de la période de greffe pancréatique

#### d) Survie des greffons rénaux

##### Description de la cohorte et étiologie des dysfonctions de greffon rénal

Concernant notre cohorte de patients, 316 au total ont reçu une greffe rénale : 280 dans le cadre d'une greffe combinée rein-pancréas (88,60%) et 36 suivies d'une greffe de pancréas (PAK, 11,40%).

Au terme de la période de suivi (31 décembre 2016), 47 échecs se traduisant par la nécessité d'une épuration extra-rénale ou d'une transplantation rénale préemptive ont eu lieu, 32 devenirs ne sont pas connus, 197 patients ont un greffon rénal toujours fonctionnel et 40 patients sont décédés avec un greffon rénal fonctionnel.

Cause de retour en dialyse	Total N= 47
Rejet chronique	31 (65,95%)
Arrêt du traitement immunosuppresseur pour cancer ou lymphome	6 (12,75%)
Infection du transplant	5 (10,60%)
Micro-angiopathie thrombotique	1 (2,2%)
Inconnue	4 (8,50%)

Tableau 5-Etiologies des dysfonctions rénales

Dans les causes connues d'infections, sur 5 patients, 4 ont présenté une infection à BK virus (tableau 5).

La survenue d'une dysfonction de greffon rénal survient général après celle du greffon pancréatique : délai médian 1838 jours versus 459 jours pour le greffon pancréatique. En ce qui concerne les dysfonctions du greffon rénal chez les patients greffés SPK, 6 (13,3%) sont survenues plus d'un an avant une dysfonction du greffon pancréatique, 17 (37,8%) sont survenues la même année, 10 (22,2%) sont survenues plus d'un an après la dysfonction de greffon pancréatique et 12 (26,7%) dysfonctions de greffon rénal sont survenues sans dysfonction du greffon pancréatique.

## Survie des reins

Concernant les greffes SPK, la survie à 1 an de greffe est de 95,3%, à 3 ans 89,5% et à 5 ans 79,7% ; si l'on ne prend pas en compte les décès avec greffon fonctionnel, la survie est de, respectivement à 1, 3 et 5 ans : 99,1%, 94,6% et 86,1%.

Il n'existe pas de différence significative concernant la survie de ces transplants en fonction de la période de greffe ( $p= 0,8928$ ) (figure 7).

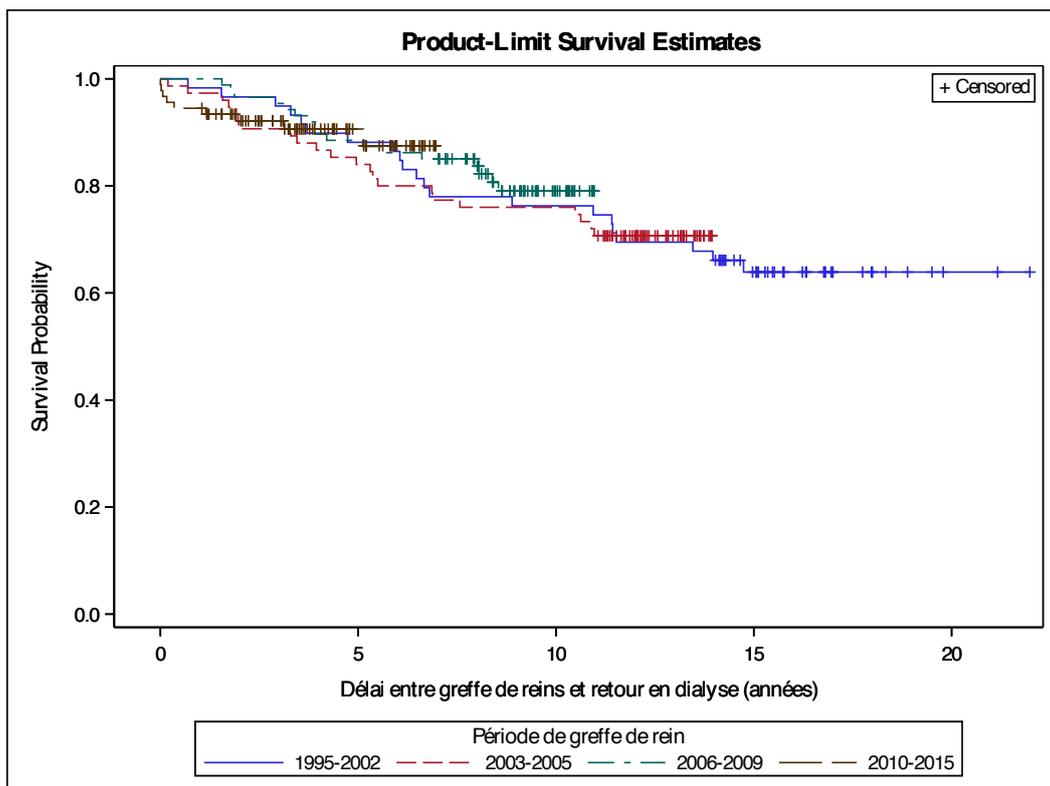


Figure 7-Survie des reins en fonction de la période de greffe

## e) Survie des greffons pancréatiques

### Délai de survenue des dysfonctions

Le délai médian de survenue d'une dysfonction de greffon (tous types confondus) est de 15 mois (tableau 6).

Concernant les patients avec un échec de greffe survenu dans la première année, le délai médian de dysfonction est de 7 jours.

	Echecs < 1 an (N=61)	Echecs > 1 an (N=50)	Décès greffon fonctionnel (N=38)	Total (N=148)
Valeurs extrêmes	0-360	373-4351	0-5182	0-5182
Délai médian greffe- dysfonction (jours)	7	1524	1647	459

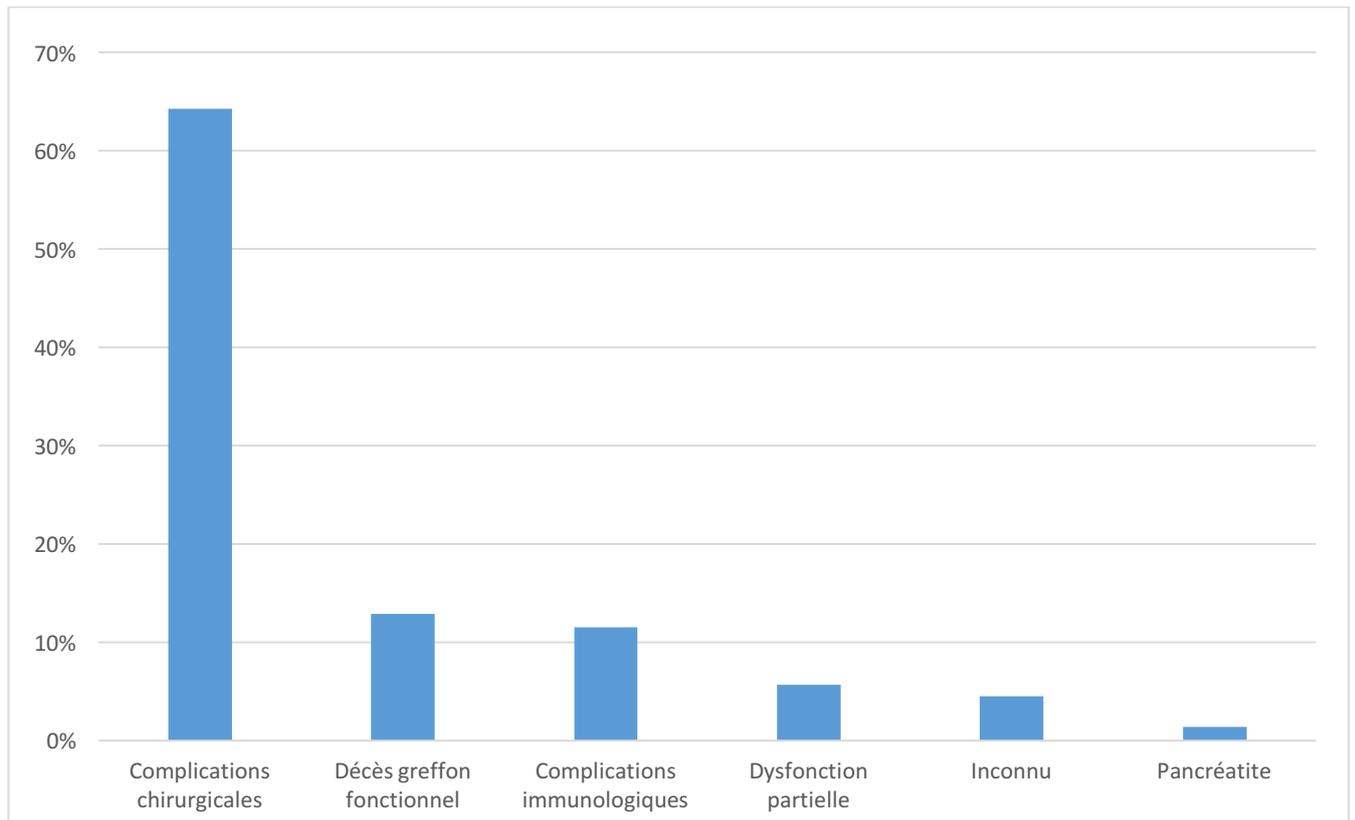
Tableau 6-Délais greffe-dysfonction du greffon pancréatique

### Etiologies des dysfonctions de greffons pancréatiques

Les causes d'échec de greffe pancréatique sont variables en fonction de la période post-opératoire. Ainsi, si l'on considère la totalité des patients, la thrombose du greffon, à l'origine de 30% des échecs, apparaît être la première étiologie de dysfonction mais concerne essentiellement les patients dont le greffon est perdu au cours de la première année de transplantation (tableau 7).

La plupart des dysfonctions survenues au cours de la première année le sont au cours des trois premiers mois : ainsi sur 70 échecs lors de la première année post-transplantation, 50 ont eu lieu durant les trois premiers mois (71,40%).

L'étiologie prédominante au cours de cette période correspond aux complications post-opératoires : pour la grande majorité, il s'agit de thrombose du greffon, mais l'on observe aussi des hémorragies post-opératoires, fistules et infections (figure 8).



*Figure 8-Causes des échecs de greffe au cours de la première année*

<b>Cause échec pancréas</b>	<b>Echec &lt;1 an N=70</b>	<b>Echec &gt;1an N=78</b>	<b>Total N=148</b>
<b>Thrombose</b>	39 (55,70%)	6 (7,70%)	45 (30,00%)
<b>Décès greffon fonctionnel</b>	9 (12,90%)	28 (35,90%)	37 (25,00 %)
<b>Dysfonction partielle</b>	4 (5,70%)	15 (19,20%)	19 (12,50%)
<b>Rejet chronique</b>	3 (4,30%)	9 (11,50%)	12 (8%)
<b>Rejet aigu</b>	4 (5,70%)	5 (6,40%)	9 (6,00%)
<b>Inconnue</b>	3 (4,30%)	6 (7,70%)	9 (6,00%)
<b>Complications chirurgicales autres (hémorragie, fistule)</b>	6 (8,60%)	0 (0,00%)	6 (4,00%)
<b>Arrêt du traitement immunosuppresseur pour cancer ou lymphome</b>	0 (0,00%)	4 (5,10%)	4 (2,60%)
<b>Pancréatite</b>	1 (1,40%)	2 ( 2,60%)	3 (2,00%)
<b>Autres (hémorragie hors période post-opératoire, nécrose)</b>	0 (0,00%)	2 (2,60%)	2 (2,60%)
<b>Infection</b>	0 (0,00%)	1 (1,30%)	1 (0,60%)
<b>Rejet hyperaigu</b>	1 (1,40%)	0 (0,00%)	1 (0,60%)

*Tableau 7-Etiologies des dysfonctions de greffon pancréatique*

Les décès avec greffons fonctionnels représentent la première étiologie de dysfonction tardive après un an (35,90%) et sont suivies par les complications immunologiques qui totalisent 23% des causes de dysfonction tardive : rejet chronique (11,50%), rejet aigu (6,40%) et arrêt du traitement immunosuppresseur pour cancer ou lymphome (5,10%). Viennent ensuite les dysfonctions partielles où le patient nécessite une insulinothérapie et/ou des antidiabétiques oraux malgré un peptide C détectable (19,20%). Les dysfonctions partielles ne sont donc pas une étiologie d'échec à part entière mais peuvent regrouper différentes entités : récurrence d'auto-immunité ou rejet à la phase initiale, PTDM... Pour 7,70% des patients, la cause de perte du transplant pancréatique reste inconnue (Figure 9).

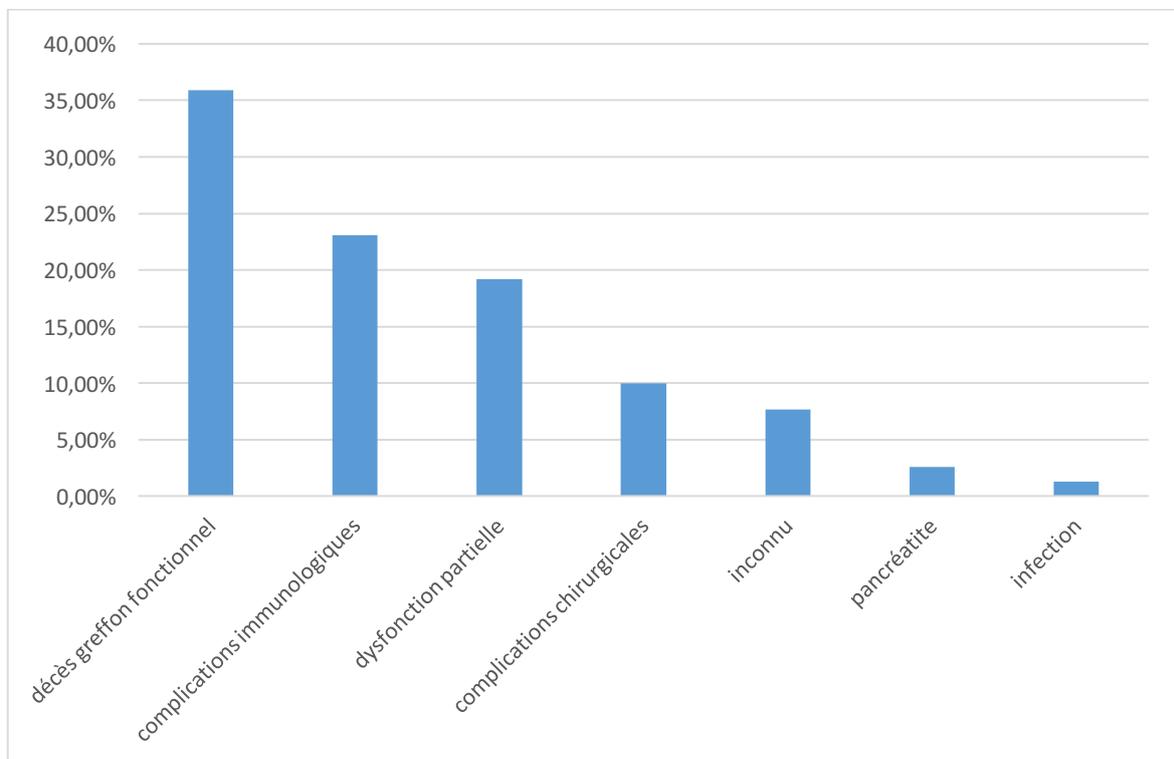


Figure 9-Causes des échecs de greffe après la première année de transplantation

Si les décès avec greffons fonctionnels représentent la première cause de perte de greffon pancréatique chez les patients greffés SPK (41%) et PAK (33,30%), les complications immunologiques constituent la première étiologie de dysfonction de transplant pour les patients greffés PTA : 27% de rejet chronique, 18% de rejet aigu et 9% après arrêt du traitement immunosuppresseur pour cancer ou lymphome (figure 10).

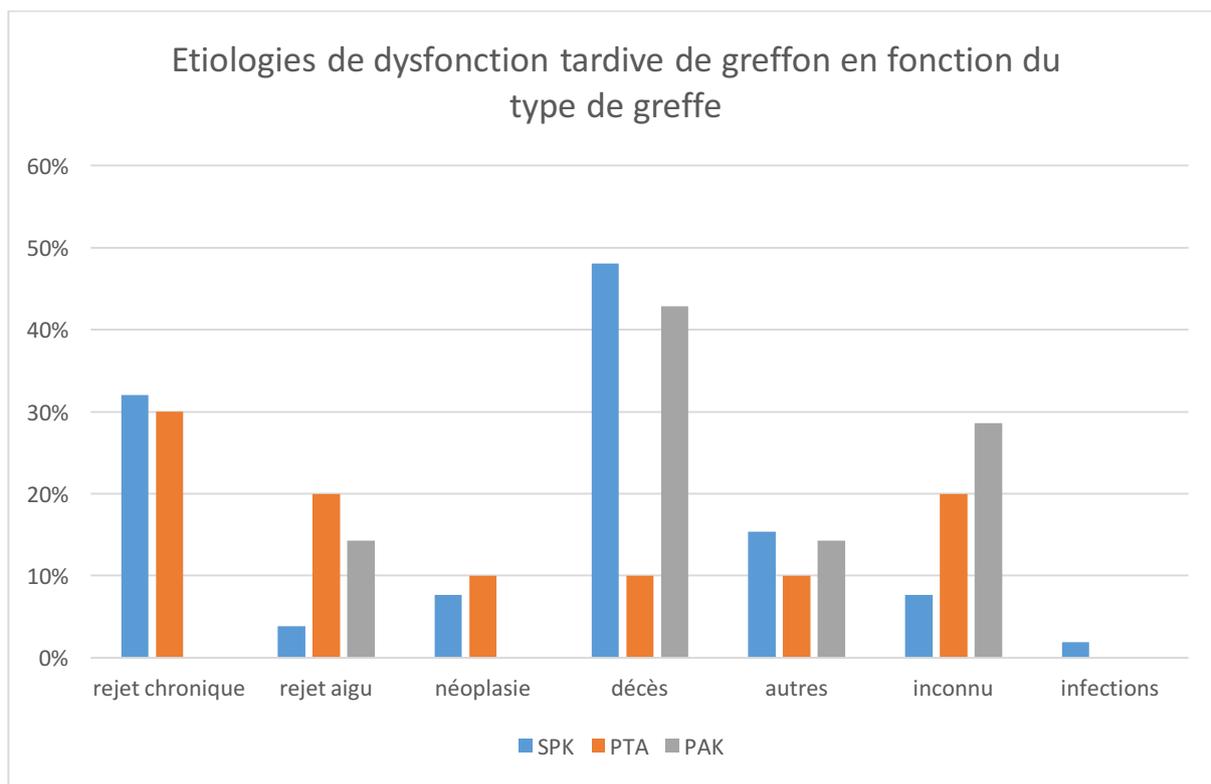


Figure 10-Etiologies des dysfonctions tardives de greffon pancréatique en fonction du type de greffe

#### Pourcentage de survie des greffons pancréatiques en fonction du type de greffe

Il n'existe pas de différence significative concernant la survie des greffons pancréatiques en fonction du type de greffe à 1an ( $p=0,7519$ ), 3 ans ( $p=0,1705$ ) et 5 ans ( $p=0,3081$ ).

On observe néanmoins une tendance à une meilleure survie au long terme pour les greffons pancréatiques issus de greffes rein-pancréas avec une demi-vie de 9,5 ans contre 7,5 ans pour les greffons issus de transplantation PTA et 6,8 ans pour les greffons issus de greffes pancréas après rein (tableau 8 et figure 11).

	PAK (N=36)	PTA (N=38)	RP (N=280)	p-value
Pourcentage de survie à 1 an	75%	81,58%	79,86%	0,7519
Pourcentage de survie à 3 ans	69,44%	60,53%	74,64%	0,1705
Pourcentage de survie à 5 ans	60,61%	58,56%	67,32%	0,3081

Tableau 8-Survie des greffons pancréatiques à 1, 3 et 5 ans

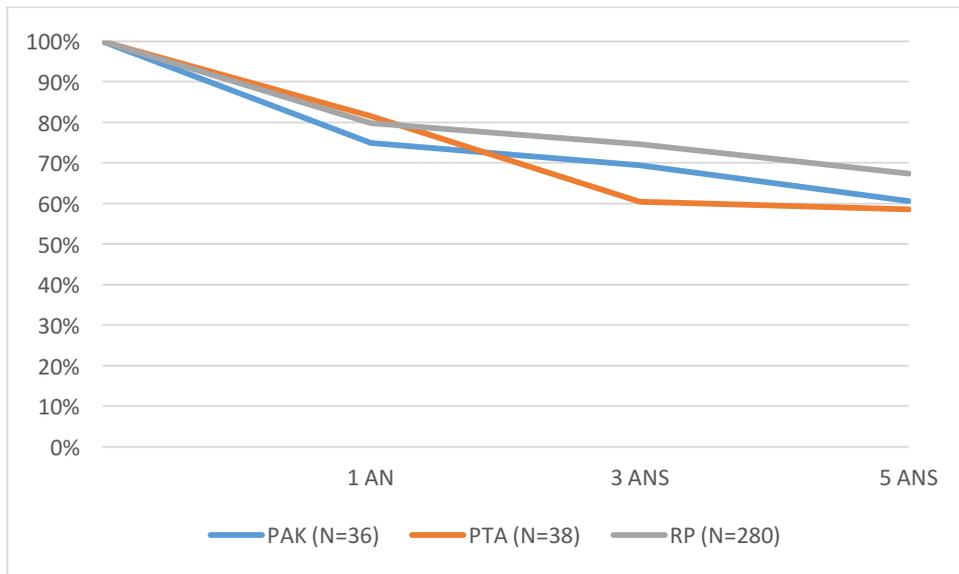


Figure 11 Survie des greffons à 1,3 et 5 ans en fonction du type de greffe

Survie des greffons pancréatiques en fonction de la période de greffe

Nous n’observons pas de différence significative concernant la survie globale des greffons pancréatiques en fonction de la période de greffe (2000-2004, 2005-2009 et 2010-2015) ( $p=0,5146$ ) (figure 12).

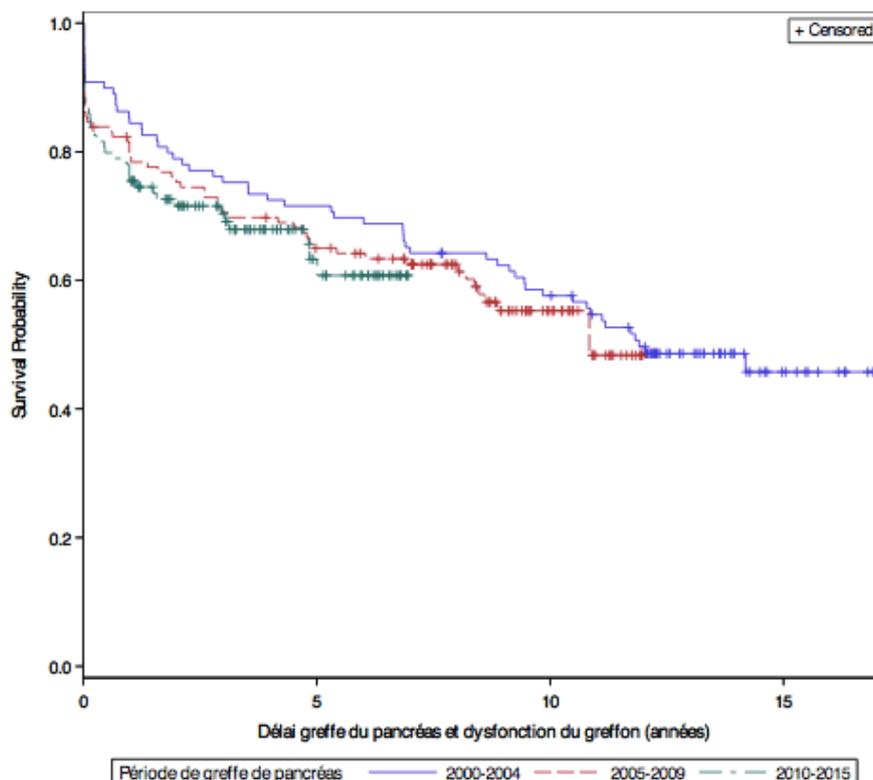


Figure 12-Survie des greffons pancréatiques en fonction de la période de greffe

f) Facteurs de risque d'échec de la greffe chez les receveurs (tableau 9)

Nous avons comparé les caractéristiques des receveurs dans les groupes succès et échec (échecs au-delà de la première année, échecs avant la première année, décès avec greffon fonctionnel), afin de mettre en évidence des facteurs de risque de non-succès de la greffe pancréatique. Les perdus de vue (N=28) ont été exclus de l'analyse.

Il n'existe pas d'association significative entre le type de greffe et la dysfonction du greffon. Nous ne retrouvons aucune différence significative entre les caractéristiques à l'inclusion des receveurs du groupe échec et du groupe succès.

L'augmentation de l'IMC et une valeur de celui-ci supérieure à 25 tendent à être associées à l'échec de greffe sans significativité statistique ( $p > 0,05$ ).

De même il existe une tendance à l'échec lorsque le temps d'ischémie froide est allongé ( $p = 0,110$ ), en cas d'antécédent de dyslipidémie ( $p = 0,1348$ ) et en cas d'antériorité de dialyse ( $p = 0,1444$ ).

Variable		Succès N=178	Echec N=148	Total N= 326	Odds Ratio et IC 95%	P-value
Type de greffe	PAK	14 (7,80%)	18 (12,20%)	32 (9,80%)		0,3306
	PTA	18 (10,10%)	18 (12,20%)	36 (11,05%)		
	SPK	146 (82,10%)	112 (75,60%)	68(79,15%)		
Age	Min-Max	19-60	17-65	17-65	1,01[0.98 ; 1.04]	0.4232
	Moyenne	40,24	40,90	40,55		
	Ecart-type	7,71	8,48	8,08		
Age >50 ans	Non	157 (88,30%)	128 (86,40%)	285 (87,40%)	1,17[0.61 ; 2.25]	0.6450
	Oui	21 (11,70%)	20 (13,60%)	41 (12,60%)		
Sexe féminin	Non	72 (40,45%)	53 (35,80%)	125 (38,30%)	1,22[0.78 ; 1.91]	0.3913
	Oui	106 (59,55%)	95 (64,20%)	201 (61,70%)		
IMC	Min-Max	16,3-31	16,7-34,9	16,3-34,9	<b>1,05[0.99 ; 1.12]</b>	<b>0.1271</b>
	Moyenne	22,7	24,34	23,52		
	Ecart-type	3,06	3,6	3,36		
IMC>25	Non	143 (80,34%)	106 (71,60%)	249 (76,30%)	<b>1,62[0.97 ; 2.71]</b>	<b>0.0663</b>
	Oui	35 (19,66%)	42 (28,40%)	77 (23,70%)		
Temps de diabète avant la greffe (année)	Min-Max	5-47	4-46	4-46	1,00[0.98 ; 1.03]	0.7500
	Moyenne	26,46	26,75	26,6		
	Ecart-type	8,21	7,90	8,07		
Antécédents cardio-vasculaires	Non	94 (52,80%)	74 (50,30%)	168 (51,70%)	1,10[0.71 ; 1.71]	0.6576
	Oui	84 (47,20%)	73 (49,70%)	157 (48,30%)		
	Données manquantes	0	1	1		
Antécédent de dyslipidémie	Non	75 (42,13%)	50 (34,00%)	125 (38,40%)	<b>1,41[0.90 ; 2.22]</b>	<b>0.1348</b>
	Oui	103 (57,90%)	97 (66,00%)	200 (61,60%)		
	Manquant	0	1	1		
Antécédent de tabagisme	Non	35 (29,40%)	25 (24,00%)	60 (27,00%)	1,32[0.72 ; 2.39]	0.3674
	Oui	84 (70,60%)	79 (76,00%)	163 (73,00%)		
	Manquant	59	44	103		
Temps d'ischémie froide	Min-Max	6,58-20,92	5,16-21,53	5,16-21,53	<b>1,07[0.99 ; 1.15]</b>	<b>0.1100</b>
	Moyenne	12,24	12,75	12,50		
	Ecart-type	2,85	2,80	2,84		
Temps d'ischémie froide > 12 heures	Non	82 (47,60%)	54 (38,00%)	136 (43,30%)	<b>1,43[0.91 ; 2.25]</b>	<b>0.1179</b>
	Oui	90 (52,40%)	88 (62,00%)	178 (56,70%)		
	Manquant	6	6	12		
Dérivation portale	Oui	91 (54,80%)	64 (52,90%)	155 (54,00%)	1,08[0.68 ; 1.73]	0.7463
	Non	75 (45,20%)	57 (47,10%)	132 (46,00%)		
	Manquant	12	27	39		
Dialyse avant la greffe	Non	66 (43,40%)	42 (34,70%)	108 (40,00%)	<b>1,44[0.88 ; 2.36]</b>	<b>0.1444</b>
	Oui	85 (56,60%)	79 (65,30%)	164 (60,00%)		
	Manquant	27	27	54		

Tableau 9-Comparaison des groupes échec de greffe et succès, en fonction des caractéristiques des receveurs

g) Comparaison des groupes échec de greffe et succès, en fonction des caractéristiques des donneurs (tableau 10)

Un antécédent d'hypertension artérielle chez le donneur est un facteur de risque de dysfonction du greffon (OR 2,16 [1,02-4,58],  $p=0,0449$ ), de même que l'âge (OR 1,02 IC95% [1.00 ; 1.05]  $p=0,0217$ ) et l'on retrouve une tendance à l'association entre un âge du donneur supérieur à 40 ans et l'échec de greffe ( $p=0,654$ ).

Par ailleurs, on observe une tendance à la dysfonction de greffon pancréatique pour des donneurs décédés de cause cérébro-vasculaire (AVC-rupture d'anévrisme) (OR 1,52 IC95% [0,98 ; 2,36]  $p=0,0625$ ) et ceux ayant un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> (OR 1,47 IC95% [0,87 ; 2,48],  $p=0,1535$ )

Variable		Succès N=178	Echec N=148	Total N= 326	Odds Ratio et IC 95%	P-value
<b>Age</b>	Min-Max	10-55	15-54	10-55	<b>1,02[1.00 ; 1.05]</b>	<b>0.0217</b>
	Moyenne	33,2	36,12	34,66		
	Ecart type	11,21	10,26	10,86		
<b>Age &gt; 40 ans</b>	Non	113 (63,50%)	79 (53,30%)	192 (58,90%)	<b>1,52[0.97 ; 2.37]</b>	<b>0.0654</b>
	Oui	65 (36,50%)	69 (46,70%)	134 (41,10%)		
<b>Sexe féminin</b>	Non	70 (39,30%)	61 (41,50%)	131 (40,31%)	0,91[0.59 ; 1.43]	0.6911
	Oui	108 (60,70%)	86 (58,50%)	194 (59,60%)		
	Manquant		1	1		
<b>IMC</b>	Min-Max	16,36-31,20	16,62-31,60	16,36-31,60	1,04[0.96 ; 1.12]	0.3469
	Moyenne	22,71	23,03	22,87		
	Ecart type	2,71	3,18	2,93		
<b>IMC&gt;25</b>	Non	143 (80,80%)	109 (74,10%)	252 (77,70%)	<b>1,47[0.87 ; 2.48]</b>	<b>0.1535</b>
	Oui	34 (19,20%)	38 (25,90%)	72 (22,30%)		
	Manquant	1	1	2		
<b>Hypertension artérielle</b>	Non	166 (93,20%)	128 (86,40%)	294 (90%)	<b>2,16[1.02 ; 4.58]</b>	<b>0.0449</b>
	Oui	12 (6,80%)	20 (13,60%)	32 (10,00%)		
<b>Glycémie (mmol/l)</b>	Min-Max	1,33-19,8	1,95-24,7	1,33-24,7	1,02[0.95 ; 1.09]	0.6087
	Moyenne	7,75	7,93	7,84		
	Ecart type	3,14	3,36	3,24		
	Manquant		2	2		
<b>Glycémie &gt;7 mmol/l</b>	Non	78 (44,80%)	60 (40,50%)	138 (43,10%)	1,16[0.75 ; 1.82]	0.5021
	Oui	96 (55,20%)	86 (59,50%)	182 (56,90%)		
	Manquant	4	2	6		
<b>Cause décès</b>	Non cérébro-vasculaire	105 (59,00%)	72 (48,60%)	177 (54,20%)	<b>1,52[0.98 ; 2.36]</b>	<b>0.0625</b>
	Cérébro-vasculaire	73 (41,00%)	76 (51,30%)	149 (45,80%)		
<b>Créatininémie (μmol/l)</b>	Min-Max	20-350	34-247	31-350	1,00[0.99 ; 1.01]	0.6588
	Moyenne	79,30	77,60	78,45		
	Ecart type	36,98	30,5	33,99		

Tableau 10-Comparaison des groupes échec de greffe et succès, en fonction des caractéristiques des donneurs

Analyse multivariée (tableau 11)

	Variable	Odds Ratio et IC 95%	P- value
<b>Donneur</b>	Age	1,02 [0.99 ; 1.04]	0.1630
	HTA	1,73 [0.78 ; 3.82]	0.1747
	Cause de décès cérébro-vasculaire	1,18 [0.72 ; 1.95]	0.5107
	IMC>25	1,34 [0.78 ; 2.29]	0.2886
<b>Receveur</b>	Dialyse	1,39 [0.83 ; 2.32]	0.2135
	IMC>25 kg/m <sup>2</sup>	1,56 [0.86 ; 2.83]	0.1440
	Antécédent de dyslipidémie	1,33 [0.80 ; 2.23]	0.2765
	Temps d'ischémie froide	1,04 [0.95 ; 1.14]	0.3722

Tableau 11-Analyse multivariée

Les caractéristiques des donneurs et receveurs associés à un risque de dysfonction de greffon ou à une tendance de dysfonction du greffon ont été analysées de manière multivariée. Aucun de ces paramètres n'apparaît associé à un risque d'échec de greffe statistiquement significatif en analyse multivariée.

**2- Marqueurs prédictifs d'une dysfonction pancréatique tardive**

Dans cette partie de l'étude, le groupe « échec » correspond aux patients ayant présenté un échec de greffe au-delà de la première année et sont exclus les patients décédés avec un greffon fonctionnel.

a) Caractéristiques de la population d'étude

Analyse univariée

Nous avons cherché à mettre en évidence des facteurs prédictifs d'une dysfonction tardive de greffon. Aucun type de greffe ne prédispose significativement plus qu'un autre à un échec de la greffe mais il existe une tendance à l'échec plus importante pour les PAK (30%) et PTA (35,7%) par rapport aux SPK (18,9%).

Concernant les paramètres étudiés, nous ne trouvons pas de facteur de risque significatif de dysfonction pancréatique tardive dans la population des receveurs (tableau 12).

Chez les donneurs, le décès de cause cérébro-vasculaire (AVC- rupture d'anévrisme) apparaît comme unique facteur de risque de dysfonction tardive de greffon (OR 1,82 IC95% [1.05 ; 3.75] ( $p=0,0345$ )) (tableau 13)

Variable		Succès N=178	Echec N=50	Total N= 228	Odds Ratio et IC 95%	P- value
Type de greffe	PAK	14 (7,80%)	6 (12,00%)	20 (8,70%)		0,0962
	PTA	18 (10,10%)	10 (20,00%)	28 (12,30%)		
	SPK	146 (82,10%)	34 (68,00%)	180 (79,00%)		
Age	Min-Max	20-60	21-65	20-65	0,98[0.94 ; 1.02]	0.2620
	Moyenne	39,96	38,82	39,39		
	Ecart type	7,71	8,60	8,04		
Age >50 ans	Non	157 (88,30%)	46 (92,00%)	203 (89,00%)	0,65[0.21 ; 1.99]	0.4511
	Oui	21 (11,70%)	4 (8,00%)	25 (11,00%)		
Sexe féminin	Non	72 (40,45%)	18 (36,00%)	90 (39,50%)	1,21[0.63 ; 2.31]	0.5698
	Oui	106 (59,55%)	32 (64,00%)	138 (60,50%)		
IMC (kg/m2)	Min-Max	16,3-31	16,9-29,3	16,3-31	0,97[0.87 ; 1.08]	0.5677
	Moyenne	22,7	22,5	22,6		
	Ecart-type	3,06	3,11	3,08		
IMC>25	Non	143 (80,34%)	40 (80%)	183 (80,20%)	1,02[0.47 ; 2.24]	0.9576
	Oui	35 (19,66%)	10 (20,00%)	45 (19,80%)		
Temps de diabète avant la greffe (année)	Min-Max	5-47	6-46	5-47	0,99[0.96 ; 1.03]	0.7637
	Moyenne	26,46	26,06	26,26		
	Ecart-type	8,21	7,93	8,07		
Antécédents cardio-vasculaires	Non	94 (52,80%)	24 (48,00%)	118 (51,70%)	1,21[0.65 ; 2.27]	0.5480
	Oui	84 (47,20%)	26 (52,00%)	110 (48,30%)		
Antécédent de dyslipidémie	Non	75 (42,13%)	20 (40,00%)	95 (41,70%)	1,09 [0.58 ; 2.07]	0.7868
	Oui	103 (57,90%)	30 (60,00%)	133 (58,30%)		
Antécédent de tabagisme	Non	35 (29,40%)	10 (27,70%)	45 (29,00%)	1,08[0.47 ; 2.48]	0.8499
	Oui	84 (70,60%)	26 (72,30%)	110 (71,00%)		
	Manquant	59	14	73		
Temps d'ischémie Froide (heures)	Min-Max	6,58-20,92	7-19,30	6,58-20,92	1,05[0.94 ; 1.18]	0.4064
	Moyenne	12,24	12,6	12,42		
	Ecart-type	2,85	2,87	2,86		
Temps d'ischémie froide > 12 heures	Non	82 (47,60%)	19 (39,50%)	101(45,90%)	1,20[0.63 ; 2.28]	0.5806
	Oui	90 (52,40%)	29 (62,50%)	119 (54,10%)		
	Manquant	6	2	8		
Dérivation portale	Oui	91 (54,80%)	18 (39,10%)	109 (51,40%)	0,78[0.40 ; 1.52]	0.4649
	Non	75 (45,20%)	28 (60,90%)	103 (48,60%)		
	Manquant	12	4	16		
Dialyse avant la greffe	Non	66 (43,40%)	14 (35,00%)	80 (41,90%)	1,43[0.69 ; 2.94]	0.3379
	Oui	85 (56,60%)	26 (65,00%)	111 (58,10%)		
	Manquant	27	10	37		

Tableau 12-Facteurs de risque de dysfonction pancréatique tardive propres aux receveurs

Variable		Succès N=178	Echec N=50	Total N= 228	Odds Ratio et IC 95%	P- value
Age	Min-Max	10-55	15-50	10-50	] 1,01 [0.98 ; 1.04	0.3866
	Moyenne	33,2	34,82	34,01		
	Ecart-type	11,21	10,38	10,8		
Age > 40 ans	Non	113 (63,50%)	28 (56,00%)	141 (61,90%)	1,37 [0.72 ; 2.58]	0.3368
	Oui	65 (36,50%)	22 (44,00%)	87 (38,10%)		
Sexe féminin	Non	70 (39,33%)	28 (56,00%)	98 (43,00%)	0,99 [0.44 ; 1.56]	0.5520
	Oui	108 (60,67%)	22 (44,00%)	130 (57,00%)		
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Min-Max	16,36-31,20	17,3-29,73	16,36-31,20	1,01 [0.90 ; 1.13]	0.8628
	Moyenne	22,71	22,8	22,75		
	Ecart-type	2,71	3,04	2,87		
IMC>25	Non	143 (80,80%)	37 (74,00%)	180 (79,40%)	1,48 [0.71 ; 3.08]	0.2971
	Oui	34 (19,20%)	13 (26,00%)	47 (20,60%)		
	Données manquantes	1	0	1		
Hypertension artérielle	Non	166 (93,20%)	44 (88,00%)	210 (92,10%)	1,89 [0.67 ; 5.31]	0.2293
	Oui	12 (6,80%)	6 (12,00%)	18 (7,90%)		
Glycémie (mmol/l)	Min-Max	1,33-19,8	2-24,7	1,33-24,7	1,02 [0.93 ; 1.12]	0.6936
	Moyenne	7,75	7,95	7,85		
	Ecart-type	3,14	3,73	3,43		
Glycémie >7 mmol/l	Non	78 (44,80%)	21 (42,00%)	99 (43,40%)	1,12 [0.59 ; 2.12]	0.7228
	Oui	96 (55,20%)	29 (58,00%)	125 (56,60%)		
	Données manquantes	4	0	4		
Cause décès vasculo-cérébrale	Non	105 (59,00%)	21 (42,00%)	126 (55,30%)	<b>1,82 [1.05 ; 3.75]</b>	<b>0.0345</b>
	Oui	73 (41,00%)	29 (58,00%)	102 (44,70)		
Créatininémie (µmol/l)	Min-Max	20-350	34-247	20-350	1,00 [1.00 ; 1.01]	0.4098
	Moyenne	79,30	84,22	81,75		
	Ecart-type	36,98	38,90	37,94		

Tableau 13-Facteurs de risque de dysfonction pancréatique tardive propres aux donneurs

b) Etude de la capacité de différents marqueurs métaboliques à prédire une dysfonction de greffon

Comparaison des différents paramètres étudiés entre groupe échec (>1 an) et groupe succès.

Concernant l'HGPO réalisée à un an de greffe, il existe une différence significative en ce qui concerne les glycémies à T0, correspondant à des glycémies à jeun, avec des valeurs significativement plus élevées dans le groupe des échecs que celui des succès : respectivement 5,72 mmol/l versus 5,08 mmol/l ( $p=0,0065$ ).

De même, à T120 de l'HGPO, les glycémies sont significativement plus élevées dans le groupe des échecs que celui des succès : respectivement, 8,27 mmol/L versus 6,92 mmol/L ( $p=0,0202$ ).

La glycémie à T60 a également tendance à être plus haute dans le groupe échec ( $p=0,0670$ ) (tableau 14).

Aucune différence significative entre les deux groupes n'est mise en évidence en ce qui concerne les valeurs de peptide C et d'insulinémie, avec, néanmoins une tendance à un peptide C plus élevé à T0 dans le groupe échec : 3,72 versus 2,81 ( $p=0,1862$ ).

		Succès	échecs	Total N=228	p-value
Glycémie à jeun (mmol/l)	N	177	50	227	<b>0.0065</b>
	Min-Max	3.70-8.20	4.20-14.90	3.70-14.90	
	Moyenne	5.08	5.72	5.22	
	Ecart-type	0,73	1,56	1,01	
Glycémie T60 (mmol/l)	N	124	36	160	<b>0.0670</b>
	Min-Max	2.10-17.70	3.70-14.40	2.10-17.70	
	Moyenne	8.47	9.41	8.68	
	Ecart type	2,63	2,84	2,70	
Glycémie T120 (mmol/l)	N	129	36	165	<b>0.0202</b>
	Min-Max	3.20-21.10	4.10-18.00	3.20-21.10	
	Moyenne	6.92	8.27	7.21	
	Ecart-type	2,39	3,12	2,62	
Insulinémie T0	N	121	32	153	0.8134
	Min-Max	0.20-98.20	0.60-76.20	0.20-98.20	
	Moyenne	10.61	11.22	10.74	
	Ecart-type	12,72	13,34	12,81	
Insulinémie T60	N	112	32	144	0.5354
	Min-Max	4.30-129.10	0.90-102.00	0.90-129.10	
	Moyenne	36.23	33.17	35.55	
	Ecart-type	24,44	25,02	24,52	
Insulinémie T120	N	120	33	153	0.2537
	Min-Max	5.10-135.40	8.20-97.70	5.10-135.40	
	Moyenne	30.06	25.31	29.03	
	Ecart-type	21,95	17,52	21,11	
Peptide C T0	N	120	33	153	0.1862
	Min-Max	1.05-15.80	0,70-21.40	0.70-21.40	
	Moyenne	2.81	3.72	3.00	
	Ecart-type	1,62	3,80	2,29	
Peptide C T60	N	112	32	144	0.3629
	Min-Max	2.30-18.57	2.60-14.09	2.30-18.57	
	Moyenne	7.32	6.74	7.19	
	Ecart-type	3,29	2,74	3,18	
Peptide C T120	N	119	33	152	0.4598
	Min-Max	2.50-29.20	2.60-15	2.50-29.00	
	Moyenne	7.70	7.19	7.59	
	Ecart-type	3,60	2,92	3,46	

Tableau 14-Valeurs de l'HGPO à 1 an de la greffe dans le groupe échec >1 an versus succès

Le résultat de l'aire sous la courbe ROC démontre qu'une glycémie à jeun de plus de 5,40 mmol/l à un an post-transplantation est associée à une sensibilité de 58% et une spécificité de 71% dans la prédiction de l'échec tardif de greffe pancréatique (figure 13).

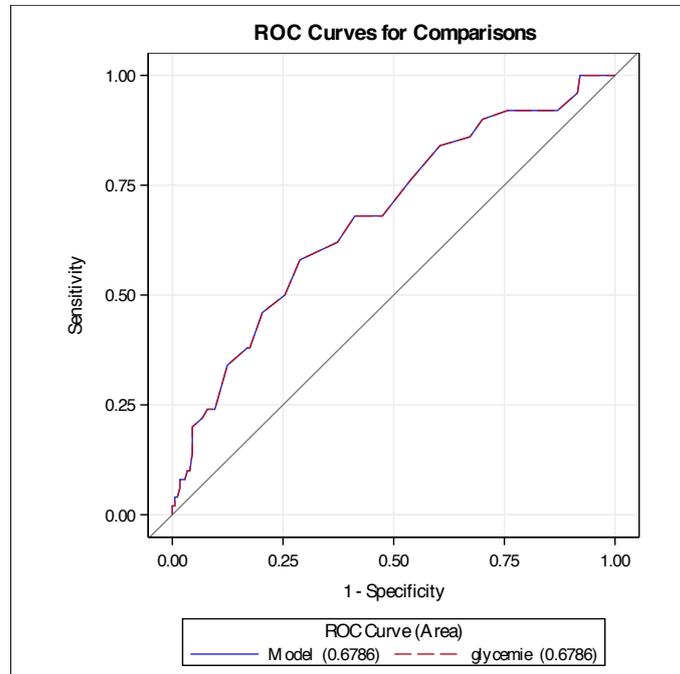


Figure 13-Courbe ROC pour la glycémie à jeun

La figure 14 représente la distribution des valeurs de glycémie à 120 minutes d'une HGPO pour le groupe des succès et le groupe des échecs.

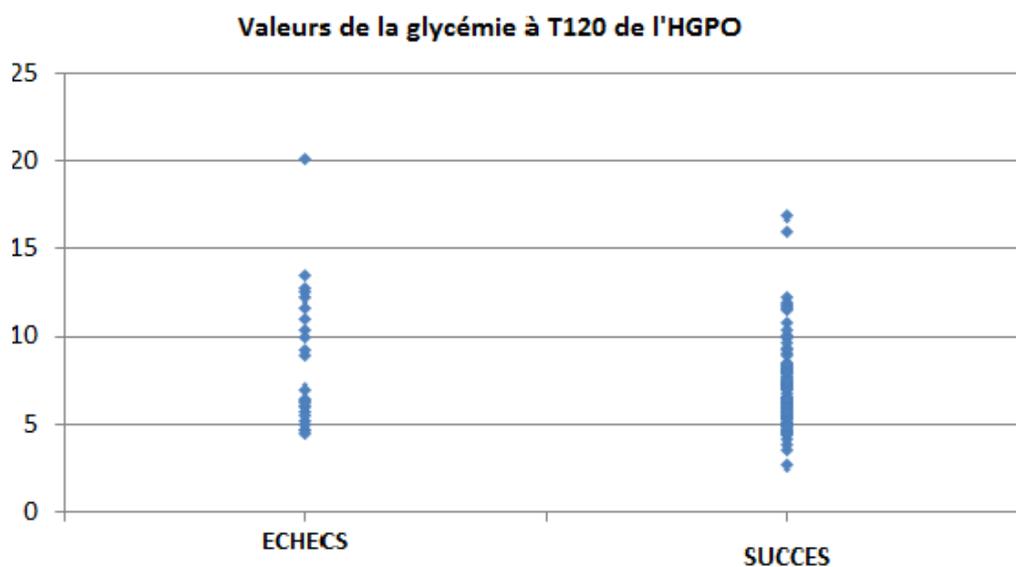


Figure 14-Valeurs de la glycémie à T120 de l'HGPO (mmol/l)

Concernant les autres paramètres et scores, l'index HOMA-B est significativement plus élevé dans le groupe des succès par rapport aux échecs : respectivement 166,00 versus 110,59 ( $p=0,0061$ ).

De même, un Beta-score plus élevé est retrouvé dans le groupe succès que dans le groupe échec : 7,60 versus 7,27 ( $p=0,0157$ ).

En revanche, il n'existe pas de différence significative sur le critère beta score inférieur à 7 entre nos deux groupes ( $p=0,2664$ ).

De plus, il n'y a aucune différence significative en ce qui concerne l'HbA1c, la lipasémie, l'amylasémie, le HOMA-IR et le score de Matsuda de Fronzo à un an de la transplantation pancréatique entre les deux groupes ( $p > 0,05$ ) (tableau 15).

		Succès N=178	Echecs N=50	Total N=228	p-value
HbA1c (%)	N	154	48	202	0.2556
	Min-Max	4.10-7.10	4.60-7.20	4.10-7.20	
	Moyenne	5.45	5.54	5.47	
	Ecart-type	0.51	0.52	0.51	
Lipase ( $\mu$ kat/l)	N	111	26	137	0.5592
	Min-Max	0.18-6.40	0.16-3.10	0.16-6.40	
	Moyenne	0.71	0.61	0.69	
	Ecart-type	0.77	0.56	0.74	
Amylase ( $\mu$ kat/l)	N	74	25	99	0.8193
	Min-Max	0.25-3.64	0.44-2.06	0.25-3.64	
	Moyenne	1.18	1.16	1.18	
	Ecart-type	0,57	0,42	0,53	
Beta-score	N	147	41	188	<b>0.0157</b>
	Moyenne	7.60	7.27	7.53	
	Ecart-type	0.75	0.84	0.78	
Beta-score<7	Oui	10 (5,60%)	5 (12,20%)	15 (8%)	0,2664
	Non	137 (94,40%)	36 (87,80%)	173 (92%)	
	Données manquantes	31	9	40	
HOMA-IR	N	150	40	190	0.8469
	Min-Max	0.32-21.58	0.14-7.31	0.14-21.58	
	Moyenne	2.38	2.33	2.37	
	Ecart-type	2.26	1.25	2.08	
HOMA-B	N	149	39	188	<b>0.0061</b>
	Min-Max	10-952,5	6.67-500.00	10-952,50	
	Moyenne	166.00	110.59	154.50	
	Ecart-type	160.83	92.14	150.68	
Score Matsuda de Fronzo	N	115	32	147	0.5991
	Min-Max	0.97-38.37	1.44-25.55	0.97-38.37	
	Moyenne	8.83	8.18	8.69	
	Ecart-type	6.31	5.39	6.11	

Tableau 15- Comparaison du résultats de différents paramètres métaboliques à 1 an dans le groupe échec vs succès

### Analyse univariée des variables déterminées à partir de la comparaison

L'analyse univariée révèle qu'une glycémie à jeun et une glycémie à T120 de l'HGPO élevées sont associées à une dysfonction tardive du greffon : respectivement OR 2,04 IC 95% [1.36 ; 3.05] (p= 0,0005) et OR 1,19 IC 95% [1.04 ; 1.37], (p= 0,0109).

Un Beta-score élevé à 1 an de la greffe est associé à une meilleure survie des greffons (OR 0,62 IC 95% [0.41 ; 0.94], p= 0,0231).

Le score HOMA-B apparaît également comme facteur protecteur d'un échec de greffe après un an OR=0,996 IC 95%[0.996 ; 0,999], p=0,0483 (tableau 16).

Variable	N	OR	IC 95 %	p-value
Glycémie à jeun	227	2.04	[1.36 ; 3.05]	<b>0.0005</b>
Glycémie T60 HGPO	160	1.14	[0.99 ; 1.31]	0.0696
Glycémie T120 HGPO	165	1.19	[1.04 ; 1.37]	<b>0.0109</b>
Glycémie ≥5,4 mmol/l	227	3.44	[1.80 ; 6.58]	<b>0.0002</b>
HOMA B	188	0.996	[0.992 ; 0,999]	<b>0.0483</b>
Beta score	188	0.62	[0.41 ; 0.94]	<b>0.0231</b>

Tableau 16- Analyse univariée des variables significatives déterminées à partir de la comparaison

En analyse multivariée, la glycémie à T120 de l'HGPO (p=0.1318), le HOMA B (p=0.9964) et le Beta-score (p=0.8713) ne sont pas significativement associés à un risque d'échec (tableau 17).

En revanche, une glycémie à jeun supérieure à 5,4 mmol/l est l'unique facteur associé significativement à un risque d'échec en analyse multivariée OR 3.88 IC95% [1.28 ; 12.69] (p=0,0180).

Variable	OR	IC 95%	p-value
Glycémie ≥5,4 mmol/l	3.88	[1.28 ; 12.69]	0.0252
Glycémie T120 HGPO	1.14	[0.96 ; 1.36]	0.1318
HOMA-B	1.00	[1.00 ; 1.00]	0.9964
Beta score	1.07	[0.48 ; 2.36]	0.8713

Tableau 17- Analyse multivariée

Survie des greffons pancréatiques en fonction d'une glycémie supérieure ou inférieure à 5,40 mmol/L

Une glycémie à jeun  $\geq$  à 5,40 mmol/l apparaît comme le facteur le plus prédictif d'échec en analyse univariée et l'unique facteur prédictif en analyse multivariée.

Entre les groupes glycémie inférieure à 5,40 mmol/l et glycémie supérieure ou égale à 5,40 mmol/l à un an de greffe, nous observons une différence statistiquement significative concernant la survie des greffons pancréatiques. En effet, à 3 ans, la survie est de 94,59% pour les patients avec une glycémie inférieure à 5,40 mmol/l et de 85,20% pour ceux avec une glycémie supérieure ou égale à 5,40 mmol/l ( $p=0,0145$ ) ; à 5 ans, la survie est de, respectivement, 91,54% et 73,68% ( $p=0,0005$ ) (figure 15).

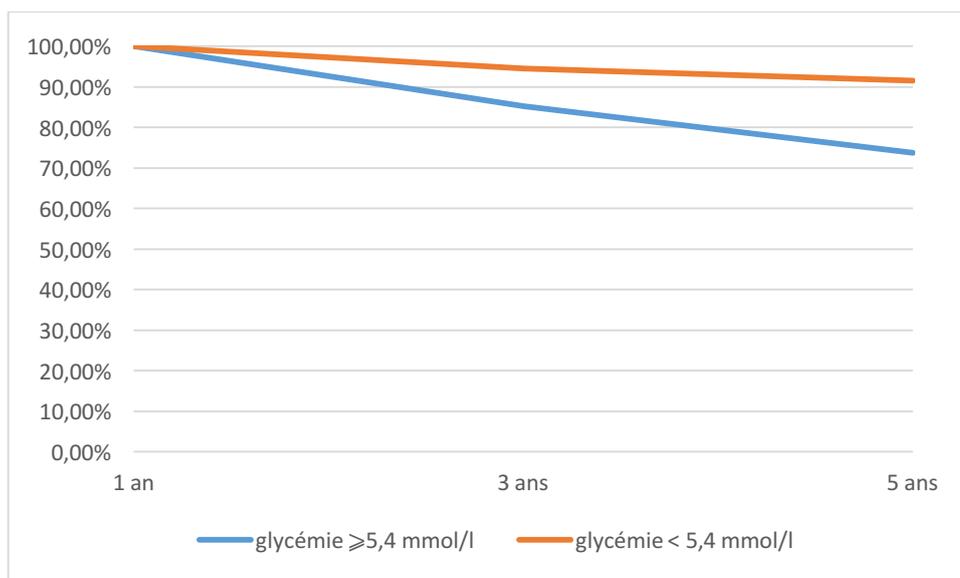


Figure 15-Survie des greffons pancréatiques en fonction de la glycémie à jeun à 1 an de greffe

## D) Discussion

Nous avons étudié, dans notre centre, la survie des greffons pancréatiques ainsi que celle des patients après transplantation pancréatique effectuée entre 2000 et 2015.

### **1- Survie des greffons pancréatiques et facteurs de risque de dysfonction pancréatique**

Dans notre étude, le nombre de greffes rein-pancréas supplante très largement les autres catégories, mais ce chiffre est en déclin constant au cours des périodes étudiées, inversement à ce qui est observé dans les données fournies par l'analyse du registre international de transplantation pancréatique où la proportion des greffes combinées est en constante augmentation, que ce soit aux Etats-Unis ou en dehors. De même, le nombre de transplantations simultanées dans notre centre au cours de la période 2010-2015 (74,5%) est inférieur à celui avancé par l'agence de biomédecine française pour la seule année 2015 (89%). Ainsi pour 8 transplantations isolées réalisées en France en 2015, 3 ont été réalisées au CHU de Nantes (59).

Concernant la survie des greffons pancréatiques, contrairement aux données américaines du registre international, nous avons trouvé une tendance à une meilleure survie à 1 an pour les pancréas issus de greffe de pancréas isolé avec 81,58% de survie versus 79,86% pour les greffons pancréatiques issus de transplantation combinée et 75% pour les greffes de pancréas après rein. A 5 ans, la survie est meilleure, de manière non significative, pour les greffons issus de transplantation rein-pancréas : 67,32% de survie versus 58,56% pour les greffes de pancréas seul et 60,61% pour les greffes pancréas après rein. Les chiffres obtenus sont légèrement en dessous de ceux du registre international avec, à 1 an, 88% de survie pour les SPK, 83,20% pour les PTA et 84% pour les PAK et à 5 ans des survies respectives de 77,5%, 58,9% et 62,3%.

De même, les demi-vies des greffons pancréatiques lors de greffes combinées ou pancréas après rein sont inférieures à celle du registre : respectivement 9,5 ans et 6,8 ans versus 12,6 et 8,2 ans. En revanche, nos résultats sont meilleurs en terme de survie de greffon pancréatique au cours d'une transplantation isolée : demi-vie de 7,5 ans versus 6,8 ans.

Les critères choisis pour définir un échec de greffe sont différents de ceux retenus par Gruessner et son équipe puisque, contrairement à eux, nous avons choisi de classer les patients sous anti-diabétiques oraux dans le groupe des dysfonctions de greffon, comme le suggèrent un certain nombre de publications parues ces dernières années (158,191).

Ceci peut en partie expliquer les différences de survie observées avec notre étude.

Nous n'observons pas de différence significative entre les survies des greffons au cours des différentes périodes étudiées : 2000-2004, 2005-2009, 2010-2015. Ceci suggère que la qualité des donneurs est relativement constante dans notre centre, puisque les seuls facteurs de risque identifiés de dysfonction de greffon étaient intrinsèques à ces derniers.

Au cours de la première année, et particulièrement au cours des trois premiers mois après la greffe, les complications chirurgicales, dont 87% sont des thromboses, constituent la première étiologie et sont à l'origine de près de 65% des échecs de greffe.

Ces résultats concordent avec l'étude de Gruessner où les écueils chirurgicaux représentent 70% des dysfonctions de greffon au cours des trois premiers mois.

Le reste des échecs de la première année sont principalement liés dans notre centre, comme aux Etats-Unis, aux décès greffon fonctionnel (12,9% dans notre cohorte) et aux complications immunologiques (11,4%).

Après la première année de transplantation, conformément aux données du registre international, le décès avec un greffon fonctionnel constitue la première étiologie de perte du transplant pancréatique (35,90%). Les complications immunologiques représentent 23% des causes de dysfonction et sont la première étiologie chez les patients greffés d'un pancréas solitaire.

Dans notre centre, les dysfonctions partielles représentent 19% des échecs, soit bien plus que dans le registre international où ce chiffre est de 5%.

Là encore, la définition de dysfonction est différente entre notre étude et l'étude américaine rendant la comparaison difficile : nous définissons la dysfonction partielle comme le recours à l'insuline exogène ou à un anti-diabétique oral malgré la présence d'un peptide C détectable, alors que Gruessner et al la caractérisent par la nécessité d'une insulinothérapie à moins de 0,5 UI/kg/j sans prendre en compte les patients sous anti-diabétiques oraux.

Ensuite, notre analyse révèle 7,70% d'échec de cause inconnue. En particulier, la récurrence de diabète n'a pas été étudiée et a pu être sous-estimée comme dans de nombreuses autres études. Une analyse approfondie des biopsies du pancréas endocrine, des anticorps spécifiques du diabète de type 1 et des lymphocytes T auto-réactifs pourrait être mise en œuvre pour les patients dont l'étiologie de la dysfonction du pancréas n'a pu être élucidée. Par l'étude des récurrences, nos connaissances sur la physiopathologie du diabète de type 1 pourraient encore être étendues.

Enfin, par rapport aux données de la littérature, où le risque d'échec par infection est de 12% au cours de la première année et de 5% par la suite, ce taux est bien plus bas dans notre cohorte.

Notre étude a mis en évidence deux facteurs de risque de dysfonction pancréatique tous types confondus, c'est-à-dire les échecs survenus avant la fin de la première année, après un an et les décès avec greffon fonctionnel.

Ainsi, un greffon provenant d'un donneur âgé et/ou avec antécédent d'hypertension artérielle serait prédictif d'une moins bonne fonction du greffon sur le long terme.

En ce qui concerne l'âge des donneurs, les résultats des études s'attachant à la mise en évidence d'un lien entre ce facteur et une dysfonction du greffon sont contradictoires.

Sur leur cohorte de plus de 4000 patients ayant reçu une transplantation rein-pancréas, Kayler et al trouvent des résultats moins bons en terme de survie patient, greffon pancréatique et rénal pour des donneurs âgés de plus de 40 ans (95).

A l'inverse mais sur une population d'étude plus faible en nombre (141 patients), Stratta et al ne mettent pas en évidence de différence en terme de survie du greffon, dans le cadre de greffes combinées et pour des donneurs âgés de plus de 45 ans (97). En revanche, le taux de dialyse post-transplantation et de complications post-opératoires immédiates est plus élevé dans le groupe de patients greffés d'un pancréas de donneur âgé.

Sur une cohorte de 8850 patients greffés rein-pancréas, dont 776 provenaient de donneurs de plus de 45 ans, Salvalaggio et al trouvent une survie du greffon à 5 ans moins bonne pour les donneurs les plus vieux : 72% de survie pour les moins de 45 ans versus 61% pour les plus de 45 ans ( $p < 0,01$ ). Cependant, il est mis en évidence,

dans cette étude, un bénéfice en faveur de la greffe d'organes provenant de donneurs âgés plutôt que de laisser le receveur sur liste d'attente avec une survie à 5 ans de 81% dans le premier groupe versus 45,40% dans le deuxième (96).

Le seuil d'un âge du donneur supérieur à 40 ans ne ressort pas de façon significative dans notre étude, avec néanmoins une tendance à de moins bons résultats lorsque l'âge dépasse ce seuil. En comparaison à certaines des études sus-citées, le seuil choisi est donc plus bas et ceci peut expliquer l'absence de significativité statistique.

Concernant l'hypertension artérielle comme facteur de risque de dysfonction ultérieure, il s'agit d'un facteur peu étudié en greffe pancréatique. Néanmoins, en transplantation rénale, l'hypertension artérielle appartient aux critères de donneurs élargis (expanded criteria donors, ECD) et une greffe avec ces critères apporte un avantage en terme de survie par rapport à une population restée en dialyse (202). Une analyse avec classification de l'hypertension artérielle en trois grades serait intéressante pour étudier l'impact de ce facteur sur la survie des greffons pancréatiques.

Notre étude ne permet pas d'identifier ces deux critères comme facteurs de risque de dysfonction tardive du greffon.

Par ailleurs, dans notre population d'analyse, il existe une tendance à l'association entre un échec de greffe (tous types confondus) et une cause de décès du donneur d'origine cérébro-vasculaire (rupture d'anévrisme ou accident vasculaire cérébral) et cette association est significative pour des échecs tardifs de greffe.

De la même manière, l'étude de 11940 patients greffés (pancréas seul ou rein-pancréas) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 31 décembre 2014 permet de mettre en évidence cette même association avec un risque relatif de 1,54 ( $p=0,04$ ) (61).

Un IMC du donneur élevé est associé à un risque d'échec du greffon, sans que ceci n'apparaisse comme significatif dans notre cohorte.

Sur 771 patients transplantés, Humar et al ont examiné l'impact de l'obésité du donneur sur la survie greffon et patient. Il est observé plus de complications chirurgicales et de thromboses dans le groupe avec IMC supérieur à  $30\text{kg/m}^2$  ainsi qu'une survie du greffon moindre. Néanmoins cette survie plus faible est liée à un taux de complications post opératoires plus élevées pour les patients obèses et, en

comparant les survies des greffes techniquement réussies, il n'y a pas de différence entre les patients avec IMC supérieur et inférieur à 30 kg/m<sup>2</sup> (94).

23% de nos donneurs ont un IMC supérieur à 25kg/m<sup>2</sup> et ceci n'est pas significativement associé à un risque d'échec, mais nous avons choisi d'observer un impact à la fois de l'obésité et du surpoids en choisissant un seuil d'IMC à 25kg/m<sup>2</sup>, contrairement à l'étude de Humar où le seuil d'IMC était fixé à 30 kg/m<sup>2</sup>, ce qui peut expliquer l'absence de significativité statistique.

Le surpoids est associé à une infiltration graisseuse du pancréas rendant le geste chirurgical plus difficile. Mais, de manière surprenante, et à l'instar de ce qui est observé avec la stéatose hépatique, certains donneurs avec un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> ne développent pas d'infiltration graisseuse pancréatique, contrairement à d'autres avec IMC « normal ». L'étude de la stéatose pancréatique et de sa corrélation avec une stéatose hépatique, au moyen de biopsies pourrait permettre d'élargir nos connaissances sur le sujet, et notamment d'en identifier les facteurs de risque.

Aucune caractéristique des receveurs n'apparaît comme un facteur de risque significatif de dysfonction de greffon et ce, pour toutes les périodes étudiées.

Néanmoins, certains paramètres apparaissent associés à une tendance à l'échec et, il s'agit, par exemple, du cas d'un IMC élevé d'un receveur de greffon pancréatique.

En reprenant les données du registre international, Bédar et al ont conduit une analyse rétrospective étudiant l'impact de l'IMC sur la survie à court et long terme du patient et du greffon (85). Si un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> était associé à une augmentation du risque de perte de greffon à court terme, sur le long terme, seule l'obésité et non le surpoids était associée à un risque d'échec de greffe.

Dans notre étude, 25,9% des patients avaient un IMC supérieur à 25kg/m<sup>2</sup> versus 39% dans l'étude de Bédar et al. Une moindre proportion de patients en surpoids et les critères moins restrictifs sur l'IMC (supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> et non supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>), peuvent expliquer que nous ne trouvons pas d'association significative entre poids et dysfonction de greffon.

Un antécédent de dyslipidémie chez le receveur est associé de manière non significative à une dysfonction de greffon. Cependant, ce critère n'a pas été étudié en

détail, notamment en fonction des différentes classes de dyslipidémie ou encore de la prise d'un traitement hypolipémiant, et mériterait donc une analyse dédiée.

Sur le plan chirurgical, nous trouvons, de manière non significative, une tendance à l'association d'un temps d'ischémie froide augmenté et un risque d'échec (tous confondus ou au-delà de la première année). Rudolph et al, avec un nombre de patients inclus plus important mettent en évidence une association significative entre un temps d'ischémie froide allongé et une moins bonne survie du greffon, avec un risque de dysfonction de transplant 2,2 fois plus important lorsque le temps d'ischémie froide dépasse 24 heures (100). La moyenne du temps d'ischémie froide dans notre étude est de 12,24 heures ce qui est assez court et pourrait expliquer que nous ne trouvons pas d'impact significatif de l'ischémie froide sur la fonction du greffon. De plus, le temps maximal d'ischémie froide retrouvé est de 21,53 heures et n'a donc jamais excédé 24 heures.

## **2- Survie des patients**

Dans notre cohorte de patients greffés entre 2000 et 2015, 17% des patients étaient décédés au 31 décembre 2016, dont plus de 58% avec un greffon fonctionnel.

Concernant les patients décédés avec un greffon non fonctionnel, pour 50% d'entre eux la cause du décès n'est pas connue. En effet, la plupart n'était plus suivi dans notre centre après dysfonction du greffon pancréatique.

On connaît les bénéfices en terme de diminution de la mortalité cardio-vasculaire apportée par une greffe rein-pancréas par rapport à une greffe rénale seule, que ce soit de donneur vivant ou décédé, pour un patient diabétique de type 1 (203,204).

Pourtant, dans notre étude, la première étiologie connue de décès des receveurs après greffe de pancréas est l'origine cardio-vasculaire (22%), intéressant davantage les patients au cours de la première année post-transplantation (35%), mais restant une cause non négligeable de mortalité après celle-ci (18.5%).

En particulier, les immunosuppresseurs donnés après transplantation augmentent le risque cardio-vasculaire en favorisant dyslipidémie, hypertension artérielle ou encore diabète post-transplantation. De plus, les receveurs de greffe combinées sont plus sujets aux complications cardiaques et vasculaires et notamment aux accidents

vasculaires cérébraux, en post-opératoire que les receveurs de pancréas isolé, suggérant un sur-risque lié à l'urémie chronique (205).

La deuxième étiologie de décès est infectieuse avec un taux de mortalité par infection dans notre cohorte de 12%.

Dans la littérature internationale, les étiologies cardio-vasculaires constituent la première cause de décès (31%), les décès par infection représentent 27% des causes de mortalité.

Les nombreuses causes de décès inconnues ou indéterminées ont pu minimiser les chiffres de mortalité liées à ces deux étiologies dans notre cohorte, puisque 31% des décès sont d'origine inconnue dans notre cohorte versus 21% dans l'étude de Gruessner et al.

Les étiologies néoplasiques concernent 16,30% des décès, essentiellement après la première année de greffe, ce qui est supérieur aux résultats du registre américain où ce chiffre est de 4%.

Notre étude ne permet pas de mettre en évidence un bénéfice apporté par l'une ou l'autre des catégories de greffe sur la survie des patients.

### **3- Capacité de différents paramètres métaboliques à prédire une dysfonction tardive de greffon**

Dans notre analyse, la glycémie à jeun apparaît comme facteur prédictif d'échec tardif de greffe en analyse univariée.

La constitution d'une courbe ROC nous permet de mettre en évidence le seuil de 5,40 mmol/l comme seuil à partir duquel le risque de dysfonction devient significatif, avec une sensibilité de 58% et une spécificité de 71%.

Une glycémie supérieure ou égale à 5,40 mmol/l à un an de greffe est un facteur de risque de dysfonction ultérieure de greffon, et ce, en analyse uni et multivariée. De plus, une glycémie supérieure ou égale à 5,40 mmol/l à un an est significativement associée à une moins bonne survie des greffons à 3 ans et 5 ans.

Plusieurs études se sont intéressées à la valeur prédictive de la glycémie à jeun ou de la moyenne glycémique après mesure en continu de la glycémie.

Ainsi, dans les 2 semaines suivant la greffe, Mittal et al remarquent, de façon rétrospective, une tendance à des glycémies à T0 d'une HGPO plus élevées dans le

groupe de patients avec échecs de greffe que dans le groupe des succès :  $5,61 \pm 1,01$  vs  $5,30 \pm 0,93$  mmol/l vs ( $p=0,056$ ). Une régression univariée permet de déterminer le caractère prédictif d'une dysfonction de la glycémie à T0 : HR 1,301 IC95% [1,029 ; 1,646] ( $p=0,028$ ) (165).

Lauria et al démontrent qu'une glycémie moyenne de plus d'1,04g/l après mesure continue de la glycémie sur 72 heures, dans les 4 mois suivant la greffe, est prédictive d'une dysfonction à 5 ans. En revanche, dans cette étude, il n'est pas retrouvé d'association entre une glycémie à jeun élevée et un risque d'échec de la greffe (167). Enfin, Morelon et al dans leur analyse des paramètres métaboliques prédictifs d'échec, identifient l'aire sous la courbe du glucose à un an post-transplantation comme facteur de risque (191).

Il est important de préciser que les définitions de dysfonction de greffon sont sensiblement différentes entre les études : si pour Mittal et al, elle est définie par le retour à une insulinothérapie, la définition de Morelon et al est identique à la nôtre.

Même si la glycémie ne nous permet pas de préjuger de l'étiologie de la dysfonction, il s'agit d'un indicateur d'un risque ultérieur de dysfonction. La détermination d'un seuil à partir duquel ce risque devient important est intéressante en pratique clinique pour identifier les patients à risque d'échec, et, pour ces derniers, intensifier le suivi et diversifier les examens complémentaires. En effet, si par la mesure de la glycémie à jeun, une identification plus précoce des causes de dysfonction est réalisée, alors les traitements spécifiques pourraient être initiés plus rapidement et une préservation des cellules bêta pourrait être espérée.

Dans notre analyse, une glycémie augmentée à T120 de l'HGPO est significativement associée à une majoration du risque d'échec, bien que sa valeur prédictive soit inférieure à celle de la glycémie à jeun. Il existe toutefois un chevauchement important des valeurs de glycémies 2h après stimulation entre nos deux groupes, comme en atteste le graphique 12.

D'autres études avaient déjà mis en avant le caractère prédictif de dysfonction ultérieure de l'HGPO, et notamment de la glycémie à 120 minutes.

Ainsi, l'étude rétrospective d'HGPO réalisées à 15 jours de la transplantation révèle des glycémies à 2 heures post charge significativement supérieures dans le groupe présentant une dysfonction de greffon en comparaison à celles du groupe n'ayant pas présenté de dysfonction ( $8,36$  vs  $6,81$  mmol/l  $p=0,014$ ) (165). De plus, il est montré

qu'une tolérance au glucose anormale est associée à une moins bonne survie du greffon pancréatique comparativement au groupe avec une tolérance normale au glucose : respectivement, survie à 1 an de 78% vs 97% pour les SPK et 66% vs 86% pour les PTA (p=0,008).

Face à un patient avec une glycémie à jeun et une HbA1c normales mais une HGPO pathologique, nos résultats incitent à des explorations complémentaires et au suivi rapproché.

Morelon et al ont étudié la valeur prédictive d'échec de différents marqueurs biologiques et score obtenus grâce à l'HGPO. A un an, une augmentation de glycémie à T120 de l'HGPO était remarquablement associée à une dysfonction ultérieure de greffon, tandis qu'à 2 ans, les marqueurs les plus prédictifs d'échec étaient le HOMA-IR, le QUICKI et l'index de Matsuda.

Notre étude ne permet pas de mettre en évidence un bénéfice à l'utilisation de ces scores pour prédire un échec de greffe et ce, même malgré des analyses complémentaires menées à 2 ans. Cependant, après 2 ans de greffe, l'effectif constituant les échecs était relativement réduit dans notre analyse, pouvant en partie expliquer les différences de résultats entre notre équipe et celle de Morelon.

Concernant les autres données fournies par l'HGPO, nous ne trouvons pas d'association entre les différentes valeurs d'insulinémie et de peptide C et un risque d'échec du greffon pancréatique.

Nous trouvons une insulinémie plus basse dans le groupe échec à T60 et T120 de l'HGPO mais sans différence statistiquement significative par rapport au groupe succès.

Pourtant, dans une étude réalisée à partir d'HGPO qui ont eu lieu en moyenne  $1,7 \pm 1,7$  ans après la greffe, une insulinosécrétion augmentée à 60 minutes post-charge était significativement associée à une meilleure fonction des greffons sur le long terme (190).

De la même manière, après test de tolérance au glucose par voie intra-veineuse, un moindre pic d'insulinosécrétion était prédictif d'échec de la transplantation (206).

Depuis quelques années, seules les glycémies, insulinémies et taux sanguin de peptide C à T0 et T120 minutes sont analysés dans notre centre.

De ce fait, sur les 228 patients avec un greffon fonctionnel à un an, une insulinémie à T60 de l'HGPO n'est disponible que pour 63% d'entre eux et cette constatation peut

être à l'origine de l'absence de différence observée sur l'insulinosécrétion dans notre étude.

Deux facteurs apparaissent, dans notre étude, comme protecteurs d'une dysfonction de greffon sur le long terme : l'index HOMA B et le Beta-score.

Les études qui s'intéressent à l'index HOMA en transplantation pancréatique s'intéressent en grande majorité à l'index HOMA-IR et assez peu à l'index HOMA-B. Les facteurs pouvant altérer l'insulinosécrétion du greffon sont les pathologies venant compliquer la transplantation à court ou moyen terme (perfusion du greffon insuffisante, pancréatite, thrombose du greffon, rejet, récurrence de diabète ...) ainsi que les thérapies immunosuppressives (anti-calciéurines) (184).

Bien que nous n'ayons pas trouvé d'association significative entre insulinoémie basse après HGPO et risque de dysfonction de greffon, nous mettons en évidence un lien entre des valeurs élevées de l'index HOMA B, qui est un bon reflet de la fonction  $\beta$ -cellulaire, donc de l'insulino-sécrétion et une préservation de la fonction du greffon. Avant nous, une équipe espagnole a trouvé une corrélation inverse entre glycémie et HOMA-B (199).

Aguilera et al ont montré une bonne corrélation entre cet index et l'insulinosécrétion évaluée par la mesure de l'aire sous la courbe de l'insulinoémie après HGPO (197).

Ce score permettant une évaluation de l'insulinosécrétion est d'usage plus simple qu'une insulinoémie à T60 de l'HGPO, puisqu'il est calculé à partir des valeurs basales d'insulinoémie et de glycémie, suggérant une utilisation qui pourrait être plus répandue dans le suivi des patients transplantés.

En revanche, nous ne trouvons pas de différence significative entre les groupes concernant l'index HOMA-IR, qui est un reflet de l'insulinorésistance.

L'insulinorésistance chez les patients transplantés est un état lié à différents facteurs dont la corticothérapie, les infections ou encore la fonction rénale. Ces paramètres ne sont pas fixes au cours du temps et par conséquent le degré d'insulinosensibilité d'un patient transplanté peut varier.

Il pourrait donc être intéressant d'analyser la valeur prédictive d'une insulinorésistance chronique sur le risque de dysfonction de greffon.

Pendón-Ruiz de Mier et al ont rapporté qu'un index HOMA-IR supérieur à 4 était associé à de moins bons résultats en terme de survie du greffon sur le long terme (199). La médiane des index HOMA-IR de la population d'étude était de 4, d'où le choix de ce seuil pour la suite de leur étude. La définition de l'insulinorésistance à partir de l'index HOMA est variable en fonction des populations étudiées, mais le seuil se situe généralement au-dessus de 2 ou 3.

Dans notre étude, la médiane des index HOMA-IR était de 1,88, soit relativement basse, ce qui pourrait expliquer que nous ne trouvions pas de différence entre le groupe échec et le groupe succès sur ce facteur.

Par ailleurs, nous mettons en évidence une meilleure survie des greffons pancréatiques pour un Beta-score élevé. Ce score, utilisé en transplantation d'ilots indique une fonction optimale du greffon lorsqu'il est supérieur ou égal à 7.

Un Beta-score supérieur ou égal à 7 n'apparaît pas dans notre cohorte comme un facteur de risque d'échec tardif. Cependant, sur 15 patients avec un beta-score inférieur à 7 à un an de la greffe, 33,33% ont par la suite présenté un échec.

Une étude prospective intéressant un plus grand nombre de patients pour confirmer le caractère prédictif de dysfonction de ce score apparaît indiquée en préalable à une utilisation plus généralisée en transplantation pancréatique.

#### **4- Limites**

Notre étude comporte un certain nombre de limites.

Premièrement, il s'agit d'une étude rétrospective, avec les biais induits par ce type d'analyse et notamment, des données manquantes.

Cependant, les données ont été collectées de manière prospective, au fur et à mesure du suivi des patients ce qui a permis de limiter la perte d'information.

Ensuite, il s'agit d'une étude monocentrique se déroulant exclusivement au CHU de Nantes. Ceci implique une difficulté quant à l'extrapolation de nos résultats à d'autres centres. Néanmoins, les résultats obtenus sont issus de l'analyse d'une cohorte

importante de 354 patients, plaçant notre étude parmi les plus grosses cohortes françaises en matière de transplantation pancréatique.

Troisièmement, nous n'avons pas réalisé d'analyses en sous-groupes en fonction du type de greffe, du fait d'un faible échantillon de patients ayant reçu une transplantation pancréatique après rein ou une transplantation pancréatique isolée par rapport à ceux ayant reçu une transplantation rein-pancréas.

Quatrièmement, le choix de classer les patients traités par antidiabétiques oraux dans le groupe « échec » est discutable. Si de nombreuses études citées ne catégorisent pas ces patients comme tels, nous avons choisi de nous référer à la littérature la plus récente. De plus, il nous a semblé important de définir comme des échecs les patients avec un diabète post-transplantation puisqu'ils présentent, sans conteste, des troubles de la glycorégulation. Cette prise de position rend plus difficile la comparaison de notre étude avec d'autres n'utilisant pas les mêmes critères de dysfonction.

Ensuite, le choix de cette définition des dysfonctions tardives implique que certains patients qui remplissaient les critères ADA du diabète ont été inclus dans l'analyse des facteurs de risque de dysfonction tardive. En effet, si leurs glycémies à jeun, à T120 après HGPO ou leurs HbA1c étaient pathologiques, ils ne recevaient pas encore de traitement anti-diabétique et n'étaient donc pas considérés comme des échecs de moins d'un an.

De plus, certaines hyperglycémies pouvaient être transitoires et traduire une souffrance aigüe du greffon sans aboutir à un échec de la greffe.

Par ailleurs, nous n'avons pas recueilli les analyses réalisées 3 mois après la transplantation. Ceci aurait pu nous permettre de mettre en évidence des facteurs de risque précoces d'échec tardif.

Enfin, le seuil de glycémie à jeun supérieur ou égal à 5,40 mmol/l pour identifier les patients à risque de dysfonction est relativement bas.

Cependant, les données de la littérature en faveur d'un caractère prédictif de la glycémie à jeun sur le risque de dysfonction retrouvaient des seuils de glycémie avec des valeurs comparables.

## IV- Conclusion

Cette étude chez 354 patients transplantés de pancréas a permis la mise en évidence de deux facteurs de risque de dysfonction du greffon : l'âge du donneur et un antécédent d'hypertension artérielle (traitée ou non) chez ce dernier.

L'origine cardio-vasculaire de décès du donneur est apparue comme le seul facteur de risque d'échec tardif (après un an) de la greffe.

Un choix minutieux du donneur semble ainsi essentiel pour donner lieu à une survie plus optimale des greffons pancréatiques.

Les complications dites immunologiques ou encore le décès avec greffon fonctionnel ont représenté la majorité des causes de perte du greffon. Cependant, 7% des échecs ne sont pas élucidés, suggérant des causes méconnues ou sous-estimées, dont fait partie la récurrence du diabète de type 1.

Pour ces patients dont la première cause de mortalité identifiée est cardio-vasculaire du fait de la coexistence de différents facteurs de risque et d'un passé d'insuffisance rénale chronique, une évaluation cardiaque et vasculaire avant et après la greffe semble indispensable.

La glycémie à jeun à un an après la transplantation est apparue comme le paramètre biologique le plus prédictif d'une dysfonction du greffon, en particulier lorsqu'elle est supérieure ou égale à 5,40 mmol/l (0,97g/l). De plus, la glycémie 2 heures après une épreuve d'HGPO, le beta-score et l'index HOMA-B réalisés un an après la greffe se révèlent également être des outils statistiquement significatifs et cliniquement utiles pour l'identification des patients à risque.

Une évaluation prospective semble nécessaire pour étudier les bénéfices que pourrait apporter l'initiation précoce de thérapies anti-diabétiques sur la préservation de la fonction des cellules  $\beta$ . De plus, si la cause de la dysfonction est identifiée, un traitement spécifique pourrait être envisagé dans le but d'optimiser la survie des greffons pancréatiques.

## Bibliographie

1. Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. Hypoglycemia and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Insulin-Treated People With Type 1 and Type 2 Diabetes: A Cohort Study. *Diabetes Care*. 2015 Feb 1;38(2):316–22.
2. Control TD, Group CTR. 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*. 1993 Sep 30;329(14):977–86.
3. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005 Dec 22;353(25):2643–53.
4. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Mortality in Type 1 Diabetes in the DCCT/EDIC Versus the General Population. *Diabetes Care*. 2016 Aug;39(8):1378–83.
5. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016 May;65(5):1370–9.
6. Center for Disease Control and Prevention : national-diabetes-report
7. Sharples EJ, Mittal SM, Friend PJ. Challenges in pancreas transplantation. *Acta Diabetol*. 2016 Dec 1;53(6):871–8.
8. Laftavi MR, Gruessner AC, Bland BJ, Aideyan OA, Walsh JW, Sutherland DER, et al. Significance of pancreas graft biopsy in detection of rejection. In: *Transplantation proceedings*. Elsevier; 1998. p. 642–4.
9. Bonifacio E, Ziegler AG. Advances in the Prediction and Natural History of Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Sep;39(3):513–25.
10. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2014 Jan 4;383(9911):69–82.
11. Eehalt S, Dietz K, Willasch AM, Neu A, DIARY-Group Baden-Wuerttemberg. Prediction model for the incidence and prevalence of type 1 diabetes in childhood and adolescence: evidence for a cohort-dependent increase within the next two decades in Germany. *Pediatr Diabetes*. 2012 Feb;13(1):15–20.
12. Ostman J, Lönnberg G, Arnqvist HJ, Blohmé G, Bolinder J, Ekbom Schnell A, et al. Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983-2002. *J Intern Med*. 2008 Apr;263(4):386–94.
13. Morran MP, Vonberg A, Khadra A, Pietropaolo M. Immunogenetics of type 1 diabetes mellitus. *Mol Aspects Med*. 2015 Apr;42:42–60.
14. Mallone R. Le diabète de type 1 : une maladie auto-immune et de la cellule bêta. *Médecine Clin Endocrinol Diabète*. 2017 Jan;(86):79–84.
15. Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Eisenbarth GS, Orban T. Concordance for Islet Autoimmunity among Monozygotic Twins. *N Engl J Med*. 2008 Dec 25;359(26):2849–50.
16. Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA Region in the Prediction of Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2011 Dec 1;11(6):533.
17. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Apr 16;360(16):1646–54.
18. Bain SC, Prins JB, Hearne CM, Rodrigues NR, Rowe BR, Pritchard LE, et al.

- Insulin gene region-encoded susceptibility to type 1 diabetes is not restricted to HLA-DR4-positive individuals. *Nat Genet.* 1992 Nov;2(3):212–5.
19. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, Rahmouni S, Nika K, Rostamkhani M, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet.* 2004 Apr;36(4):337–8.
  20. Kavvoura FK, Ioannidis JPA. CTLA-4 Gene Polymorphisms and Susceptibility to Type 1 Diabetes Mellitus: A HuGE Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol.* 2005 Jul 1;162(1):3–16.
  21. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med.* 2017 13;376(15):1419–29.
  22. Bach J-F. The Effect of Infections on Susceptibility to Autoimmune and Allergic Diseases. *N Engl J Med.* 2002 Sep 19;347(12):911–20.
  23. Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH, Bingley PJ, Christie MR, Gill GV, et al. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *The Lancet.* 2004 Nov 12;364(9446):1699–700.
  24. Bergamin CS, Dib SA. Enterovirus and type 1 diabetes: What is the matter? *World J Diabetes.* 2015 Jun 25;6(6):828–39.
  25. Atkinson MA, Bluestone JA, Eisenbarth GS, Hebrok M, Herold KC, Accili D, et al. How Does Type 1 Diabetes Develop? *Diabetes.* 2011 May;60(5):1370–9.
  26. Knip M, Siljander H. Autoimmune mechanisms in type 1 diabetes. *Autoimmun Rev.* 2008 Jul;7(7):550–7.
  27. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, Mathieu C, Kaufman L, Hale G, et al. Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005 Jun 23;352(25):2598–608.
  28. Valle A, Giamporcaro GM, Scavini M, Stabilini A, Grogan P, Bianconi E, et al. Reduction of circulating neutrophils precedes and accompanies type 1 diabetes. *Diabetes.* 2013 Jun;62(6):2072–7.
  29. Diana J, Simoni Y, Furio L, Beaudoin L, Agerberth B, Barrat F, et al. Crosstalk between neutrophils, B-1a cells and plasmacytoid dendritic cells initiates autoimmune diabetes. *Nat Med.* 2013 Jan;19(1):65–73.
  30. Guerci AP, Guerci B, Lévy-Marchal C, Ongagna J, Ziegler O, Candiloros H, et al. Onset of insulin-dependent diabetes mellitus after interferon-alfa therapy for hairy cell leukaemia. *Lancet Lond Engl.* 1994 May 7;343(8906):1167–8.
  31. Fabris P, Betterle C, Greggio NA, Zanchetta R, Bosi E, Biasin MR, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol.* 1998 Mar;28(3):514–7.
  32. Wicker LS, Leiter EH, Todd JA, Renjilian RJ, Peterson E, Fischer PA, et al.  $\beta$ 2-Microglobulin-Deficient NOD Mice Do Not Develop Insulinitis or Diabetes. *Diabetes.* 1994 Mar 1;43(3):500–4.
  33. Wong FS, Visintin I, Wen L, Flavell RA, Janeway CA. CD8 T cell clones from young nonobese diabetic (NOD) islets can transfer rapid onset of diabetes in NOD mice in the absence of CD4 cells. *J Exp Med.* 1996 Jan 1;183(1):67–76.
  34. Pugliese A, Zeller M, Fernandez A, Zalcberg LJ, Bartlett RJ, Ricordi C, et al. The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlate with allelic variation at the INS VNTR-IDD2 susceptibility locus for type 1 diabetes. *Nat Genet.* 1997 Mar;15(3):293–7.
  35. Roep BO, Tree TIM. Immune modulation in humans: implications for type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Apr;10(4):229–42.
  36. Mallone R, Brezar V. To B or Not to B: (Anti)bodies of Evidence on the Crime

- Scene of Type 1 Diabetes? *Diabetes*. 2011 Aug 1;60(8):2020–2.
37. Martin S, Wolf-Eichbaum D, Duinkerken G, Scherbaum WA, Kolb H, Noordzij JG, et al. Development of Type 1 Diabetes despite Severe Hereditary B-Cell Deficiency. *N Engl J Med*. 2001 Oct 4;345(14):1036–40.
  38. Koczwara K, Bonifacio E, Ziegler A-G. Transmission of Maternal Islet Antibodies and Risk of Autoimmune Diabetes in Offspring of Mothers With Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2004 Jan 1;53(1):1–4.
  39. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, Becker DJ, Gitelman SE, Goland R, et al. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N Engl J Med*. 2009 Nov 26;361(22):2143–52.
  40. Dholakia S, Mittal S, Quiroga I, Gilbert J, Sharples EJ, Ploeg RJ, et al. Pancreas Transplantation: Past, Present, Future. *Am J Med*. 2016 Jul;129(7):667–73.
  41. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery*. 1967 Jun;61(6):827–37.
  42. Lillehei RC, Ruix JO, Aquino C, Goetz F. Transplantation of the pancreas. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)*. 1976;205:303–20.
  43. Dubernard JM, Traeger J, Neyra P, Touraine JL, Tranchant D, Blanc-Brunat N. A new method of preparation of segmental pancreatic grafts for transplantation: trials in dogs and in man. *Surgery*. 1978 Nov;84(5):633–9.
  44. Han DJ, Sutherland DE. Pancreas Transplantation. *Gut Liver*. 2010 Dec;4(4):450–65.
  45. Sollinger HW, Cook K, Kamps D, Glass NR, Belzer FO. Clinical and experimental experience with pancreaticocystostomy for exocrine pancreatic drainage in pancreas transplantation. *Transplant Proc*. 1984 Jun;16(3):749–51.
  46. Nghiem DD, Corry RJ. Technique of simultaneous renal pancreatoduodenal transplantation with urinary drainage of pancreatic secretion. *Am J Surg*. 1987 Apr;153(4):405–6.
  47. Sollinger HW, Knechtle SJ, Reed A, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Belzer FO, et al. Experience with 100 consecutive simultaneous kidney-pancreas transplants with bladder drainage. *Ann Surg*. 1991 Dec;214(6):703–11.
  48. Gaber AO, Shokouh-Amiri MH, Hathaway DK, Hammontree L, Kitabchi AE, Gaber LW, et al. Results of pancreas transplantation with portal venous and enteric drainage. *Ann Surg*. 1995 Jun;221(6):613–24.
  49. Stratta RJ. Simultaneous use of tacrolimus and mycophenolate mofetil in combined pancreas-kidney transplant recipients: a multi-center report. The FK/MMF Multi-Center Study Group. *Transplant Proc*. 1997 Mar;29(1-2):654–5.
  50. Gruessner RW, Burke GW, Stratta R, Sollinger H, Benedetti E, Marsh C, et al. A multicenter analysis of the first experience with FK506 for induction and rescue therapy after pancreas transplantation. *Transplantation*. 1996 Jan 27;61(2):261–73.
  51. Cantarovich D, Palneau J, Couderc JP, Murat A, Hourmant M, Boatard R, et al. Maintenance immunosuppression without corticosteroids following combined pancreas and kidney transplantation. *Transplant Proc*. 1991 Aug;23(4):2224–5.
  52. National Clinical Guideline Centre (UK). *Type 1 Diabetes in Adults: Diagnosis and Management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015
  53. Redfield RR, Scalea JR, Odorico JS. Simultaneous pancreas and kidney transplantation: current trends and future directions. *Curr Opin Organ Transplant*. 2015 Feb;20(1):94.
  54. Stratta RJ, Gruessner AC, Odorico JS, Fridell JA, Gruessner RWG. Pancreas

- Transplantation: An Alarming Crisis in Confidence. *Am J Transplant*. 2016 Sep 1;16(9):2556–62.
55. Denecke C. The bionic pancreas: novel perspectives on insulin replacement therapies. *Transplantation*. 2015 Feb;99(2):268–9.
  56. Fridell JA, Rogers J, Stratta RJ. The pancreas allograft donor: current status, controversies, and challenges for the future. *Clin Transplant*. 2010 Aug;24(4):433–49.
  57. Perosa M, Boggi U, Cantarovich D, Robertson P. Pancreas transplantation outside the USA: an update. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011 Feb;16(1):135–41.
  58. Badet L, Matillon X, Codas R, Branchereau J, Karam G, Timsit M-O, et al. Transplantation simultanée de rein et de pancréas. *Prog En Urol*. 2016 Nov;26(15):1053–65.
  59. Agence de la biomédecine. Le rapport annuel médical et scientifique 2016.
  60. Groop P-H, Thomas MC, Moran JL, Wadèn J, Thorn LM, Mäkinen V-P, et al. The Presence and Severity of Chronic Kidney Disease Predicts All-Cause Mortality in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2009 Jul 1;58(7):1651–8.
  61. Gruessner AC, Gruessner RWG. Pancreas Transplantation of US and Non-US Cases from 2005 to 2014 as Reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud RDS*. 2016 Mar 14;e2016002.
  62. Farney AC, Cho E, Schweitzer EJ, Dunkin B, Philosophe B, Colonna J, et al. Simultaneous Cadaver Pancreas Living-Donor Kidney Transplantation: A New Approach for the Type 1 Diabetic Uremic Patient. *Ann Surg*. 2000 Nov;232(5):696.
  63. Gruessner RW, Sutherland DE. Simultaneous kidney and segmental pancreas transplants from living related donors - the first two successful cases. *Transplantation*. 1996 Apr 27;61(8):1265–8.
  64. Rana A, Gruessner A, Agopian VG, Khalpey Z, Riaz IB, Kaplan B, et al. Survival Benefit of Solid-Organ Transplant in the United States. *JAMA Surg*. 2015 Mar 1;150(3):252–9.
  65. Morath C, Zeier M, Döhler B, Schmidt J, Nawroth PP, Schwenger V, et al. Transplantation of the Type 1 Diabetic Patient: The Long-Term Benefit of a Functioning Pancreas Allograft. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Mar 1;5(3):549–52.
  66. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D, et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation*. 2001 Jan 15;71(1):82–90.
  67. Pruijm MT, de Fijter HJW, Doxiadis II, Vandenbroucke JP. Preemptive versus Non-preemptive simultaneous pancreas-kidney transplantation: a single-center, long-term, follow-up study. *Transplantation*. 2006 Apr 27;81(8):1119–24.
  68. Gruessner AC. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud RDS*. 2011;8(1):6–16.
  69. Association AD. Pancreas and Islet Transplantation in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Apr 1;29(4):935–935.
  70. Vantyghem M-C, Press M. Management strategies for brittle diabetes. *Ann Endocrinol*. 2006 Sep;67(4):287–96.
  71. Fioretto P, Najafian B, Sutherland DER, Mauer M. Tacrolimus and Cyclosporine Nephrotoxicity in Native Kidneys of Pancreas Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2011 Jan;6(1):101–6.
  72. Scalea JR, Butler CC, Munivenkatappa RB, Nogueira JM, Campos L, Haririan A, et al. Pancreas transplant alone as an independent risk factor for the development

- of renal failure: a retrospective study. *Transplantation*. 2008 Dec 27;86(12):1789–94.
73. Kim SJ, Smail N, Paraskevas S, Schiff J, Cantarovich M. Kidney function before pancreas transplant alone predicts subsequent risk of end-stage renal disease. *Transplantation*. 2014 Mar 27;97(6):675–80.
74. Gruessner RW, Sutherland DE, Najarian JS, Dunn DL, Gruessner AC. Solitary pancreas transplantation for nonuremic patients with labile insulin-dependent diabetes mellitus. *Transplantation*. 1997 Dec 15;64(11):1572–7.
75. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med*. 1998 Jul 9;339(2):69–75.
76. Boggi U, Vistoli F, Amorese G, Giannarelli R, Coppelli A, Mariotti R, et al. Results of pancreas transplantation alone with special attention to native kidney function and proteinuria in type 1 diabetes patients. *Rev Diabet Stud RDS*. 2011;8(2):259–67.
77. Venstrom JM, McBride MA, Rother KI, Hirshberg B, Orchard TJ, Harlan DM. Survival After Pancreas Transplantation in Patients With Diabetes and Preserved Kidney Function. *JAMA*. 2003 Dec 3;290(21):2817–23.
78. Gruessner RWG, Sutherland DER, Gruessner AC. Mortality Assessment for Pancreas Transplants. *Am J Transplant*. 2004 Dec 1;4(12):2018–26.
79. Bazerbachi F, Selzner M, Marquez MA, Norgate A, McGilvray ID, Schiff J, et al. Pancreas-after-kidney versus synchronous pancreas-kidney transplantation: comparison of intermediate-term results. *Transplantation*. 2013 Feb 15;95(3):489–94.
80. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med*. 2001 Mar 8;344(10):726–31.
81. Huang E, Wiseman A, Okumura S, Kuo H-T, Bunnapradist S. Outcomes of preemptive kidney with or without subsequent pancreas transplant compared with preemptive simultaneous pancreas/kidney transplantation. *Transplantation*. 2011 Nov 27;92(10):1115–22.
82. Kleinclauss F, Fauda M, Sutherland DER, Kleinclauss C, Gruessner RW, Matas AJ, et al. Pancreas after living donor kidney transplants in diabetic patients: impact on long-term kidney graft function. *Clin Transplant*. 2009 Aug 1;23(4):437–46.
83. Shah AP, Mangus RS, Powelson JA, Samy KP, Taber TE, Goble ML, et al. Impact of recipient age on whole organ pancreas transplantation. *Clin Transplant*. 2013 Jan 1;27(1):E49–55.
84. Schenker P, Vonend O, Krüger B, Klein T, Michalski S, Wunsch A, et al. Long-term results of pancreas transplantation in patients older than 50 years. *Transpl Int*. 2011 Feb 1;24(2):136–42.
85. Bédât B, Niclauss N, Jannot A-S, Andres A, Toso C, Morel P, et al. Impact of Recipient Body Mass Index on Short-Term and Long-Term Survival of Pancreatic Grafts: *Transplantation*. 2015 Jan;99(1):94–9.
86. Sampaio MS, Reddy PN, Kuo H-T, Poommipanit N, Cho YW, Shah T, et al. Obesity Was Associated With Inferior Outcomes in Simultaneous Pancreas Kidney Transplant: *Transplantation*. 2010 May;89(9):1117–25.
87. Laurence JM, Marquez MA, Bazerbachi F, Seal JB, Selzner M, Norgate A, et al. Optimizing pancreas transplantation outcomes in obese recipients. *Transplantation*. 2015 Jun;99(6):1282–7.
88. Porubsky M, Powelson JA, Selzer DJ, Mujtaba MA, Taber T, Carnes KL, et al. Pancreas transplantation after bariatric surgery. *Clin Transplant*. 2012 Feb;26(1):E1–6.

89. Honaker MR, Stratta RJ, Lo A, Egidi MF, Shokouh-Amiri MH, Grewal HP, et al. Impact of hepatitis C virus status in pancreas transplantation: a case controlled study. *Clin Transplant*. 2002 Aug;16(4):243–51.
90. Miro JM, Ricart MJ, Trullas JC, Cofan F, Cervera C, Brunet M, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in HIV-infected patients: a case report and literature review. *Transplant Proc*. 2010 Nov;42(9):3887–91.
91. Grossi PA, Righi E, Gasperina DD, Donati D, Tozzi M, Mangini M, et al. Report of four simultaneous pancreas-kidney transplants in HIV-positive recipients with favorable outcomes. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2012 Apr;12(4):1039–45.
92. Siskind E, Akerman M, Maloney C, Huntoon K, Alex A, Siskind T, et al. Pancreas transplantation from donors after cardiac death: an update of the UNOS database. *Pancreas*. 2014 May;43(4):544–7.
93. Sutherland DER, Radosevich D, Gruessner R, Gruessner A, Kandaswamy R. Pushing the envelope: living donor pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012 Feb;17(1):106–15.
94. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Gruessner RWG, Gruessner AG, Sutherland DER. The Impact of Donor Obesity on Outcomes after Cadaver Pancreas Transplants. *Am J Transplant*. 2004 Apr 1;4(4):605–10.
95. Kayler LK, Wen X, Zachariah M, Casey M, Schold J, Magliocca J. Outcomes and survival analysis of old-to-old simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transpl Int*. 2013 Oct 1;26(10):963–72.
96. Salvalaggio PR, Schnitzler MA, Abbott KC, Brennan DC, Irish W, Takemoto SK, et al. Patient and Graft Survival Implications of Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation From Old Donors. *Am J Transplant*. 2007 Jun 1;7(6):1561–71.
97. Stratta RJ. Donor age, organ import, and cold ischemia: effect on early outcomes after simultaneous kidney-pancreas transplantation. In: *Transplantation proceedings*. Elsevier; 1997. p. 3291–2.
98. Boggi U, Del Chiaro M, Vistoli F, Signori S, Bartolo TV, Gremmo F, et al. Pancreas transplantation from marginal donors. *Transplant Proc*. 2004 Apr;36(3):566–8.
99. Arpali E, Scalea JR, Redfield RRI, Berg L, Kaufman DB, Sollinger HW, et al. The Importance and Utility of Hemoglobin A1c Levels in the Assessment of Donor Pancreas Allografts. *Transplantation*. 2017 Oct;101(10):2508.
100. Rudolph EN, Dunn TB, Sutherland DER, Kandaswamy R, Finger EB. Optimizing outcomes in pancreas transplantation: Impact of organ preservation time. *Clin Transplant*. 2017 Jun 21;
101. Carlo VD, Castoldi R, Cristallo M, Ferrari G, Socci C, Baldi A, et al. Techniques of Pancreas Transplantation Through the World: An IPITA Center Survey. *Transplant Proc*. 1998 Mar 1;30(2):231–41.
102. Laftavi MR, Gruessner A, Gruessner R. Surgery of pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017 Aug;22(4):389–97.
103. Hickey DP et al, Urological Complications of Pancreatic Transplantation. *J Urol*. 1997
104. Senaratne NVS, Norris JM. Bladder vs enteric drainage following pancreatic transplantation: How best to support graft survival? A best evidence topic. *Int J Surg*. 2015 Oct 1;22:149–52.
105. Spetzler VN, Goldaracena N, Marquez MA, Singh SK, Norgate A, McGilvray ID, et al. Duodenal leaks after pancreas transplantation with enteric drainage - characteristics and risk factors. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2015

- Jun;28(6):720–8.
106. Stout RW. Insulin and atheroma. 20-yr perspective. *Diabetes Care*. 1990 Jun;13(6):631–54.
107. Oliver JB, Beidas A-K, Bongu A, Brown L, Shapiro ME. A comparison of long-term outcomes of portal versus systemic venous drainage in pancreatic transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant*. 2015 Oct 1;29(10):882–92.
108. Bazerbachi F, Selzner M, Marquez MA, Norgate A, Aslani N, McGilvray ID, et al. Portal Venous Versus Systemic Venous Drainage of Pancreas Grafts: Impact on Long-Term Results. *Am J Transplant*. 2012 Jan 1;12(1):226–32.
109. Lebranchu Y. Cibles et mécanismes d'action des immunosuppresseurs.
110. Niederhaus SV, Kaufman DB, Odorico JS. Induction therapy in pancreas transplantation. *Transpl Int*. 2013 Jul 1;26(7):704–14.
111. Stratta RJ, Alloway RR, Lo A, Hodge EE. A Prospective, Randomized, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Two Dosing Regimens of Daclizumab Compared to No Antibody Induction in Simultaneous Kidney–Pancreas Transplantation: Results at 3 Years. *Transplant Proc*. 2005 Oct 1;37(8):3531–4.
112. Cantarovich D, Karam G, Giral-Classe M, Hourmant M, Dantal J, Blancho G, et al. Randomized comparison of triple therapy and antithymocyte globulin induction treatment after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Kidney Int*. 1998 Oct;54(4):1351–6.
113. Farney A, Sundberg A, Moore P, Hartmann E, Rogers J, Doares W, et al. A randomized trial of alemtuzumab vs. anti-thymocyte globulin induction in renal and pancreas transplantation. *Clin Transplant*. 2008 Feb;22(1):41–9.
114. Burke GW, Kaufman DB, Millis JM, Gaber AO, Johnson CP, Sutherland DER, et al. Prospective, randomized trial of the effect of antibody induction in simultaneous pancreas and kidney transplantation: three-year results. *Transplantation*. 2004 Apr 27;77(8):1269–75.
115. Kaufman DB, Iii GWB, Bruce DS, Johnson CP, Gaber AO, Sutherland DER, et al. Prospective, Randomized, Multi-Center Trial of Antibody Induction Therapy in Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2003 Jul 1;3(7):855–64.
116. Lo A, Alloway R r., Stratta R j., Alloway R r., Shokouh-Amiri MH, Grewal H p., et al. Initial clinical experience with interleukin-2 receptor antagonist induction in combination with tacrolimus, mycophenolate mofetil and steroids in simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Transpl Int*. 2001 Dec 1;14(6):396–404.
117. Cantarovich D, Vistoli F. Minimization protocols in pancreas transplantation. *Transpl Int*. 2009 Jan 1;22(1):61–8.
118. Gruessner RWG, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Sep;9(9):555–62.
119. Bazerbachi F, Selzner M, Boehnert MU, Marquez MA, Norgate A, McGilvray ID, et al. Thymoglobulin versus basiliximab induction therapy for simultaneous kidney-pancreas transplantation: impact on rejection, graft function, and long-term outcome. *Transplantation*. 2011 Nov 15;92(9):1039–43.
120. Stratta RJ, Rogers J, Orlando G, Farooq U, Al-Shraideh Y, Farney AC. 5-Year Results of a Prospective, Randomized, Single-Center Study of Alemtuzumab Compared With Rabbit Antithymocyte Globulin Induction in Simultaneous Kidney–Pancreas Transplantation. *Transplant Proc*. 2014 Jul;46(6):1928–31.
121. Odorico JS, Pirsch JD, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Sollinger HW. A study comparing mycophenolate mofetil to azathioprine in simultaneous pancreas-kidney

- transplantation. *Transplantation*. 1998 Dec 27;66(12):1751–9.
122. Malaise J, Saudek F, Boucek P, Adamec M, Van Ophem D, Squifflet JP, et al. Tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation: the EURO-SPK 3-year results. *Transplant Proc*. 2005 Aug;37(6):2843–5.
123. Falconer SJ, Jansen C, Oniscu GC. Conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in simultaneous pancreas-kidney transplant patients. *Transplant Proc*. 2014 Jun;46(5):1458–62.
124. Egidi FM. Management of hyperglycaemia after pancreas transplantation: are new immunosuppressants the answer? *Drugs*. 2005;65(2):153–66.
125. Mujtaba MA, Sharfuddin AA, Taber T, Chen J, Phillips CL, Goble M, et al. Conversion From Tacrolimus to Belatacept to Prevent the Progression of Chronic Kidney Disease in Pancreas Transplantation: Case Report of Two Patients. *Am J Transplant*. 2014 Nov 1;14(11):2657–61.
126. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A Phase III Study of Belatacept-based Immunosuppression Regimens versus Cyclosporine in Renal Transplant Recipients (BENEFIT Study). *Am J Transplant*. 2010 Mar 1;10(3):535–46.
127. Rostaing L, Vincenti F, Grinyó J, Rice KM, Bresnahan B, Steinberg S, et al. Long-Term Belatacept Exposure Maintains Efficacy and Safety at 5 Years: Results From the Long-Term Extension of the BENEFIT Study. *Am J Transplant*. 2013 Nov 1;13(11):2875–83.
128. Berney T, Andres A, Toso C, Majno P, Squifflet J-P. mTOR Inhibition & Clinical Transplantation: Pancreas & Islet. *Transplantation*. 2017 Feb 23;
129. Cantarovich D, Karam G, Hourmant M, Dantal J, Blancho G, Giral M, et al. Steroid avoidance versus steroid withdrawal after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2005 Jun;5(6):1332–8.
130. Deboudt C, Branchereau J, Luyckx F, Rigaud J, Glemain P, Blancho G, et al. [Pancreas transplantation and venous thrombosis: multivariate analysis of risk factors]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. 2012 Jun;22(7):402–7.
131. White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation. *The Lancet*. 2009 May 29;373(9677):1808–17.
132. Farney AC, Rogers J, Stratta RJ. Pancreas graft thrombosis: causes, prevention, diagnosis, and intervention. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012 Feb;17(1):87–92.
133. Troppmann C. Complications after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010 Feb;15(1):112–8.
134. Parsaik AK, Bhalla T, Dong M, Rostambeigi N, Dierkhising RA, Dean P, et al. Epidemiology of Cytomegalovirus Infection After Pancreas Transplantation: Transplantation. 2011 Sep;1.
135. 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*. 2011 Nov;43(9):3288–91.
136. Jackson K, Ruppert K, Shapiro R. Post-transplant lymphoproliferative disorder after pancreas transplantation: a United Network for Organ Sharing database analysis. *Clin Transplant*. 2013 Nov;27(6):888–94.
137. Margreiter C, Pratschke J, Margreiter R. Immunological monitoring after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013 Feb;18(1):71–5.
138. Klassen DK, Weir MR, Schweitzer EJ, Bartlett ST. Isolated pancreas rejection

in combined kidney-pancreas transplantation: results of percutaneous pancreas biopsy. *Transplant Proc.* 1995 Feb;27(1):1333–4.

139. Troxell ML, Koslin DB, Norman D, Rayhill S, Mittalhenkle A. Pancreas allograft rejection: analysis of concurrent renal allograft biopsies and posttherapy follow-up biopsies. *Transplantation.* 2010 Jul 15;90(1):75–84.

140. Drachenberg CB, Odorico J, Demetris A J., Arend L, Bajema IM, Bruijn JA, et al. Banff Schema for Grading Pancreas Allograft Rejection: Working Proposal by a Multi-Disciplinary International Consensus Panel. *Am J Transplant.* 2008 Jun 1;8(6):1237–49.

141. Drachenberg CB, Torrealba JR, Nankivell BJ, Rangel EB, Bajema IM, Kim DU, et al. Guidelines for the diagnosis of antibody-mediated rejection in pancreas allografts—updated Banff grading schema. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2011 Sep;11(9):1792–802.

142. Contis JC, O'Connor TP, Holland GA, Schnall MD, Carpenter JP, Friedman AL, et al. Noninvasive evaluation of bladder-drained whole pancreaticoduodenal transplants with magnetic resonance angiography. *Transplant Proc.* 1994 Apr;26(2):464–5.

143. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Klassen DK, Weir MR, Bartlett ST. Distribution of alpha and beta cells in pancreas allograft biopsies: correlation with rejection and other pathologic processes. *Transplant Proc.* 1998 Mar;30(2):665–6.

144. Carbajal R, Karam G, Renaudin K, Maillet F, Cesbron A, Rostaing L, et al. Specific humoral rejection of a pancreas allograft in a recipient of pancreas after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Mar 1;22(3):942–4.

145. Melcher ML, Olson JL, Baxter-Lowe LA, Stock PG, Posselt AM. Antibody-mediated rejection of a pancreas allograft. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2006 Feb;6(2):423–8.

146. Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, Ozawa M, Parker K, Briley KP, et al. Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts. *Transplantation.* 2013 Feb 15;95(3):410–7.

147. Smith JD, Banner NR, Hamour IM, Ozawa M, Goh A, Robinson D, et al. De novo donor HLA-specific antibodies after heart transplantation are an independent predictor of poor patient survival. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2011 Feb;11(2):312–9.

148. Cantarovich D, De Amicis S, Akl A, Devys A, Vistoli F, Karam G, et al. Posttransplant donor-specific anti-HLA antibodies negatively impact pancreas transplantation outcome. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2011 Dec;11(12):2737–46.

149. Mittal S, Page SL, Friend PJ, Sharples EJ, Fuggle SV. De Novo Donor-Specific HLA Antibodies: Biomarkers of Pancreas Transplant Failure. *Am J Transplant.* 2014 Jul 1;14(7):1664–71.

150. Malheiro J, Martins LS, Tafulo S, Dias L, Fonseca I, Beirão I, et al. Impact of de novo donor-specific anti-HLA antibodies on grafts outcomes in simultaneous pancreas–kidney transplantation. *Transpl Int.* 2016 Feb 1;29(2):173–83.

151. Mujtaba MA, Fridell JA, Higgins N, Sharfuddin AA, Yaqub MS, Kandula P, et al. Early findings of prospective anti-HLA donor specific antibodies monitoring study in pancreas transplantation: Indiana University Health Experience. *Clin Transplant.* 2012 Oct;26(5):E492–9.

152. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF, Neuman A. Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med.* 2016 Apr 19;164(8):542–52.

153. Dean PG, Kudva YC, Larson TS, Kremers WK, Stegall MD. Posttransplant diabetes mellitus after pancreas transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2008 Jan;8(1):175–82.
154. Neidlinger N, Singh N, Klein C, Odorico J, Munoz del Rio A, Becker Y, et al. Incidence of and Risk Factors for Posttransplant Diabetes Mellitus after Pancreas Transplantation. *Am J Transplant.* 2010 Feb 1;10(2):398–406.
155. Sharif A, Hecking M, de Vries APJ, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2014 Sep;14(9):1992–2000.
156. Sutherland DE, Sibley R, Xu XZ, Michael A, Srikanta AM, Taub F, et al. Twin-to-twin pancreas transplantation: reversal and reenactment of the pathogenesis of type I diabetes. *Trans Assoc Am Physicians.* 1984;97:80–7.
157. Bosi E, Bottazzo GF, Secchi A, Pozza G, Shattock M, Saunders A, et al. Islet Cell Autoimmunity in Type I Diabetic Patients After HLA-Mismatched Pancreas Transplantation. *Diabetes.* 1989 Jan 1;38(Supplement 1):82–4.
158. Vendrame F, Hopfner Y, Diamantopoulos S, Viridi SK, Allende G, Snowwhite IV, et al. Risk Factors for Type 1 Diabetes Recurrence in Immunosuppressed Recipients of Simultaneous Pancreas–Kidney Transplants. *Am J Transplant.* 2016 Jan;16(1):235–45.
159. George W. Burke III. Recurrence of Autoimmunity Following Pancreas Transplantation. *Curr Diab Rep.* 2011 Oct;11(5):413.
160. Braghi S, Bonifacio E, Secchi A, Di Carlo V, Pozza G, Bosi E. Modulation of humoral islet autoimmunity by pancreas allotransplantation influences allograft outcome in patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2000 Feb;49(2):218–24.
161. Occhipinti M, Lampasona V, Vistoli F, Bazzigaluppi E, Scavini M, Boggi U, et al. Zinc transporter 8 autoantibodies increase the predictive value of islet autoantibodies for function loss of technically successful solitary pancreas transplant. *Transplantation.* 2011 Sep 27;92(6):674–7.
162. Burke GW, Vendrame F, Viridi SK, Ciancio G, Chen L, Ruiz P, et al. Lessons From Pancreas Transplantation in Type 1 Diabetes: Recurrence of Islet Autoimmunity. *Curr Diab Rep.* 2015 Dec 1;15(12):121.
163. Vendrame F, Pileggi A, Laughlin E, Allende G, Martin-Pagola A, Molano RD, et al. Recurrence of Type 1 Diabetes After Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation, Despite Immunosuppression, Is Associated With Autoantibodies and Pathogenic Autoreactive CD4 T-Cells. *Diabetes.* 2010 Apr 1;59(4):947–57.
164. Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Klassen DK, Gaber L, Racusen LC, Voska L, et al. Histological grading of chronic pancreas allograft rejection/graft sclerosis. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2003 May;3(5):599–605.
165. Mittal S, Nagendran M, Franklin RH, Sharples EJ, Friend PJ, Gough SCL. Postoperative impaired glucose tolerance is an early predictor of pancreas graft failure. *Diabetologia.* 2014 Oct 1;57(10):2076–80.
166. Mittal S, Franklin RH, Policola C, Sharples E, Friend PJ, Gough SCL. Early postoperative continuous glucose monitoring in pancreas transplant recipients. *Transpl Int.* 2015 May 1;28(5):604–9.
167. Lauria MW, Figueiró JM, Sanches MD, Gontijo RC, Mariano BA, Lana ÂMQ, et al. Glucose Control in Pancreas Transplantation Assessed by 72-hr Continuous Glucose Monitoring: *Transplant J.* 2012 Jul;94(1):e2–4.
168. The Long-term Management of Pancreas Transplantation. Mai, Martin L et al. *Transplantation* 2006.

169. Redfield RR, Kaufman DB, Odorico JS. Diagnosis and Treatment of Pancreas Rejection. *Curr Transplant Rep*. 2015;2(2):169–75.
170. Benedetti E, Najarian JS, Gruessner AC, Nakhleh RE, Troppmann C, Hakim NS, et al. Correlation between cystoscopic biopsy results and hypoamylasuria in bladder-drained pancreas transplants. *Surgery*. 1995 Nov;118(5):864–72.
171. Wahren J, Larsson C. C-peptide: New findings and therapeutic possibilities. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Mar;107(3):309–19.
172. Johansson BL, Borg K, Fernqvist-Forbes E, Kernell A, Odergren T, Wahren J. Beneficial effects of C-peptide on incipient nephropathy and neuropathy in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2000 Mar;17(3):181–9.
173. Ido Y, Vindigni A, Chang K, Stramm L, Chance R, Heath WF, et al. Prevention of vascular and neural dysfunction in diabetic rats by C-peptide. *Science*. 1997 Jul 25;277(5325):563–6.
174. Rickels MR. Recovery of endocrine function after islet and pancreas transplantation. *Curr Diab Rep*. 2012 Oct;12(5):587–96.
175. Hiratsuka I, Suzuki A, Kondo-Ando M, Hirai H, Maeda Y, Sekiguchi-Ueda S, et al. Utility of Glucagon Stimulation Test in Type 1 Diabetes After Pancreas Transplantation. *Transplant Proc*. 2014 Apr;46(3):967–9.
176. Kramer CK, Araneta MRG, Barrett-Connor E. A1C and Diabetes Diagnosis: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 2010 Jan 1;33(1):101–3.
177. Davis NF, Burke JP, Kelly R, Shields WP, Kheradmand F, Zimmermann A, et al. Predictors of 10-year pancreas allograft survival after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Pancreas*. 2014 Jul;43(5):750–4.
178. Fajans SS, Conn JW. The early recognition of diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 1959 Sep 25;82:208–18.
179. Luyckx FH, Scheen AJ. L'hyperglycémie provoquée par voie orale: de la controverse à un plaidoyer pour sa place en biologie clinique. *Immuno-Anal Biol Spéc*. 2003;18(3):126–32.
180. Siperstein MD. The glucose tolerance test: a pitfall in the diagnosis of diabetes mellitus. *Adv Intern Med*. 1975;20:297–323.
181. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997 Jul;20(7):1183–97.
182. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. *BMJ*. 1998 Aug 8;317(7155):371–5.
183. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS. Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S. population according to the 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care*. 1997 Dec;20(12):1859–62.
184. Dieterle CD, Veitenhansl M, Gutt B, Arbogast H, Meier GR, Illner W-D, et al. Impaired Glucose Tolerance in Pancreas Grafted Diabetic Patients is Due to Insulin Secretory Defects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007 Nov;115(10):647–53.
185. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2006 May;29(5):1130–9.
186. Lefebvre PJ, Scheen AJ. Glucose metabolism and the postprandial state. *Eur J Clin Invest*. 1999;29(2):1–6.
187. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*.

1999;22(9):1462–70.

188. Martinez-Hervas S, Argente C, Garcia-Jodar J, Priego A, Real JT, Carratala A, et al. Misclassification of subjects with insulin resistance and associated cardiovascular risk factors by homeostasis model assessment index. Utility of a postprandial method based on oral glucose tolerance test. *Metabolism*. 2011 May;60(5):740–6.

189. DeFronzo RA, Matsuda M. Reduced Time Points to Calculate the Composite Index. *Diabetes Care*. 2010 Jul 1;33(7):e93–e93.

190. Pfeffer F, Nauck MA, Drognitz O, Benz S, von Dobschuetz E, Hopt UT. Postoperative oral glucose tolerance and stimulated insulin secretion: a predictor of endocrine graft function more than 10 years after pancreas-kidney transplantation. *Transplantation*. 2003 Nov 27;76(10):1427–31.

191. Alix P, Buron F, Brunet M, Thauinat O, Chauvet C, Soulage C, et al. Longitudinal Assessment of oral Glucose Tolerance Test parameters for the prediction of pancreas transplant dysfunction *Nephrol Dial Transplant*. 2016 May 1;31(suppl\_1):i311–i311.

192. Vantighem M-C, Kerr-Conte J, Arnalsteen L, Sergent G, Defrance F, Gmyr V, et al. Primary Graft Function, Metabolic Control, and Graft Survival After Islet Transplantation. *Diabetes Care*. 2009 Aug 1;32(8):1473–8.

193. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Lakey JRT, Bigam D, Shapiro AMJ.  $\beta$ -Score. *Diabetes Care*. 2005 Feb 1;28(2):343–7.

194. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–9.

195. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care*. 2004 Jun 1;27(6):1487–95.

196. Hill NR, Levy JC, Matthews DR. Expansion of the Homeostasis Model Assessment of  $\beta$ -Cell Function and Insulin Resistance to Enable Clinical Trial Outcome Modeling Through the Interactive Adjustment of Physiology and Treatment Effects: iHOMA2. *Diabetes Care*. 2013 Aug 1;36(8):2324–30.

197. Aguilera E, Recasens M, Flores L, Ricart MJ, Casamitjana R, Fernández-Cruz L, et al. HOMA test in diabetic patients with simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2002 Feb;34(1):206–8.

198. Petruzzo P, Badet L, Lefrançois N, Berthillot C, Dorel SB, Martin X, et al. Metabolic consequences of pancreatic systemic or portal venous drainage in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2006 Jun;23(6):654–9.

199. Pendón-Ruiz de Mier V, Navarro Cabello MD, Martínez Vaquera S, Lopez-Andreu M, Aguera Morales ML, Rodríguez-Benot A, et al. Index high insulin resistance in pancreas-kidney transplantation contributes to poor long-term survival of the pancreas graft. *Transplant Proc*. 2015 Feb;47(1):117–9.

200. Martinenghi S, Secchi A, Luzi L, Battezzati A, DiCarlo V, Pozza G. Acute deterioration of pancreatic graft function presumably determined by steroid-induced insulin resistance: a case report. *Transplantation*. 1993 Jul;56(1):241–4.

201. Guarnieri G, Zanetti M, Vinci P, Cattin MR, Barazzoni R. Insulin resistance in chronic uremia. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found*. 2009 Jan;19(1):20–4.

202. Peng X (Alex), Kelly PJ, Mulley WR, Pleass H, Pilmore H, Webster AC. Donor Characteristics of Pancreas Transplantation in Australia and New Zealand: A Cohort Study 1984-2014. *Transplant Direct [Internet]*. 2016 Aug 8;2(9). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5068205/>

203. Lindahl JP, Hartmann A, Aakhus S, Endresen K, Midtvedt K, Holdaas H, et al.

Long-term cardiovascular outcomes in type 1 diabetic patients after simultaneous pancreas and kidney transplantation compared with living donor kidney transplantation. *Diabetologia*. 2016 Apr 1;59(4):844–52.

204. La Rocca E, Fiorina P, di Carlo V, Astorri E, Rossetti C, Lucignani G, et al. Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney-alone transplantation. *Kidney Int*. 2001 Nov;60(5):1964–71.

205. Kim J, Schulman-Marcus J, Watkins AC, Feldman DN, Swaminathan R, Lee JB, et al. In-Hospital Cardiovascular Complications After Pancreas Transplantation in the United States from 2003 to 2012. *Am J Cardiol*. 2017 Aug 15;120(4):682–7.

206. Battezzati A. Prediction of the long term metabolic success of the pancreatic graft function. *Transplantation*. 71:1560–5.

Vu, le Président du Jury,  
(tampon et signature)

Professeur Bertrand Cariou

Vu, le Directeur de Thèse,  
(tampon et signature)

Docteur Diego Cantarovich

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

Marqueurs métaboliques prédictifs de l'échec de la transplantation  
pancréatique après un an : étude chez 354 patients transplantés au CHU  
de Nantes entre 2000 et 2015

---

## RESUME

**-Objectifs** : proposer une description détaillée des caractéristiques des greffes pancréatiques dans notre centre, identifier les facteurs de risque d'échec tardif et analyser la capacité prédictive de dysfonction du greffon pancréatique de différents paramètres biologiques mesurés à un an.

**-Patients et Méthodes** : les données concernant les caractéristiques des receveurs et des donneurs au moment de la greffe ont été étudiées chez 354 patients diabétiques de type 1 ayant reçu une transplantation pancréatique entre 2000 et 2015 afin de mettre en évidence des facteurs de risque de dysfonction tardive (après un an) de la greffe. Un an après la transplantation, ont été analysées les capacités prédictives de dysfonction de différents marqueurs biologiques.

**-Résultats** : 280 greffes rein-pancréas, 38 greffes de pancréas seuls et 36 greffes de pancréas après rein ont été réalisées sur la période étudiée.

En dehors des patients décédés avec un greffon fonctionnel, 111 patients ont présenté une dysfonction du greffon pancréatique dont 50 après la première année de greffe. La survie du pancréas était de 80,5%, 70,7% et 67,5%, respectivement à un, trois et cinq ans, sans différence entre les trois catégories de greffe.

Un décès du donneur de cause cérébro-vasculaire est apparu comme le seul facteur de risque d'échec tardif de la greffe (OR 1,82 [1.05 ; 3.75],  $p=0,0345$ ).

La glycémie à jeun à un an de la greffe était le meilleur marqueur prédictif d'une dysfonction future (OR 2,04 [1.36 ; 3.05]  $p=0.0005$ ), et ce, d'autant plus que la valeur de la glycémie à jeun était  $\geq 5,40$  mmol/l (OR 3.44 [1.28; 12.69]  $p=0.0252$ ). La survie du greffon pancréatique était significativement différente à trois et cinq ans pour les patients avec une glycémie à jeun  $\geq 5,40$  mmol/l à un an (85,2% et 73,6%) en comparaison à ceux qui avaient une glycémie inférieure à ce seuil (94,5% et 91,5%) ( $p= 0,0005$ ).

**-Conclusion** : notre étude suggère une sélection minutieuse des donneurs afin de garantir une survie plus optimale des greffons pancréatiques. Une glycémie à jeun  $\geq 5,40$  mmol/l doit inciter à la réalisation d'explorations complémentaires chez le patient greffé afin de diagnostiquer précocement une dysfonction, son étiologie et mettre en œuvre les mesures nécessaires pour préserver la fonction des cellules  $\beta$ .

---

## MOTS-CLES

Diabète de type 1  
Transplantation pancréatique  
Transplantation rein-pancréas  
Dysfonction de greffon pancréatique  
Marqueurs métaboliques