

LA PLACE DE LA TRANSPLANTATION PANCRÉATIQUE DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE

A. DE ROOVER (1), O. DETRY (1), C. COIMBRA (1), C. BONVOISIN (2), M-A. BEAUJEAN (2), J-M. KRZESINSKI (2), N. PAQUOT (3), A.J. SCHEEN (3), P. HONORÉ (1), M. MEURISSE (1)

RÉSUMÉ : La greffe du pancréas occupe une place potentiellement importante dans le traitement des complications du diabète. En normalisant le métabolisme glucidique, elle prévient, stabilise et améliore l'évolution des complications associées au diabète. Les progrès réalisés dans la préservation d'organe et la technique chirurgicale ainsi qu'une immunosuppression plus efficace ont permis d'élargir ses indications. La transplantation combinée du rein et du pancréas apparaît actuellement comme le meilleur traitement pour le patient diabétique avec une néphropathie terminale. Une greffe pancréatique isolée peut être proposée au patient diabétique avec une fonction rénale conservée s'il présente des complications sévères du diabète ou un contrôle inadéquat de la glycémie altérant sa qualité de vie.
MOTS-CLÉS : Diabète - Immunosuppression - Transplantation du pancréas.

INTRODUCTION

La greffe pancréatique occupe actuellement une place importante dans la prise en charge du patient diabétique. L'amélioration de la technique chirurgicale et de la prise en charge post-opératoire a permis de réduire la morbidité et la mortalité associées à l'intervention. La mise au point de nouveaux traitements immunosuppresseurs et un monitoring adapté du rejet améliorent les taux de survie du greffon. En sélectionnant bien les indications de la greffe pancréatique, la normalisation de l'équilibre glycémique s'accompagne d'effets bénéfiques uniques sur la qualité de vie du patient, sur son espérance de vie et sur la stabilisation et la réversibilité des complications diabétiques (1).

TECHNIQUE CHIRURGICALE : PRÉLÈVEMENT ET TRANSPLANTATION

La sélection des donneurs et des organes joue un rôle important dans la réussite de la greffe. Les donneurs sont idéalement âgés de 10 à 50 ans, stables du point de vue hémodynamique, avec des durées de séjour courtes aux soins intensifs. Les contre-indications au prélèvement pancréatique comprennent des antécédents de diabète ou de pancréatite ainsi qu'une infiltration graisseuse importante du greffon. L'inspection du pancréas pendant la laparotomie permet, le mieux, de déterminer la qualité du greffon.

(1) Service de Chirurgie abdominale, endocrine et transplantation
(2) Service de Néphrologie
(3) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, Liège

PANCREAS TRANSPLANTATION IN THE MANAGEMENT OF DIABETES SUMMARY : Pancreas transplantation has now become an established option in the treatment of diabetic complications. It normalizes glucose metabolism, prevents, stabilizes and improves the evolution of diabetes-associated lesions. Improvements in surgical procedure and in immunosuppression have better defined its indications. Combined kidney-pancreas transplantation appears today as the best treatment for the diabetic patient with end stage renal disease. Isolated pancreas transplantation is reserved to non-uremic patients with severe diabetic complications or with hyperlabile glycaemic control and severe impairment of quality of life.

KEYWORDS : Diabetes - Pancreas transplantation - Immunosuppression.

Le prélèvement pancréatique permet d'obtenir le pancréas avec ses vaisseaux nourriciers (artère splénique et mésentérique supérieure) et de drainage veineux (carrefour veine mésentérique supérieure et veine splénique se drainant vers la veine porte). Le deuxième duodénum est conservé de façon à permettre le drainage des sécrétions exocrines au travers de la papille (Figure 1). L'implantation du greffon pancréatique est, la plupart du temps, réalisée sur les vaisseaux iliaques. Dans une transplantation combinée rein-pancréas (Figure 2), le greffon rénal est d'abord réimplanté par une anastomose sur les vaisseaux iliaques gauches avant de réaliser l'anastomose urétéro-vésicale. Les anastomoses vasculaires pancréatiques sont réalisées sur les vaisseaux iliaques droits. Le drainage des sécrétions pancréatiques peut se faire dans la vessie. Ceci permet de doser le taux d'enzymes pancréatiques dans les sécrétions urinaires et une diminution de l'amylasurie est rencontrée dans le tableau de rejet (2). L'anastomose duodéno-vésicale permet aussi de réaliser facilement des biopsies du greffon par voie transurétrale (3). Le drainage des sécrétions pancréatiques par voie urinaire est cependant la source de complications (voir Complications). L'amélioration de l'immunosuppression et le



Figure 1 : Greffon pancréatique avec son segment duodénal

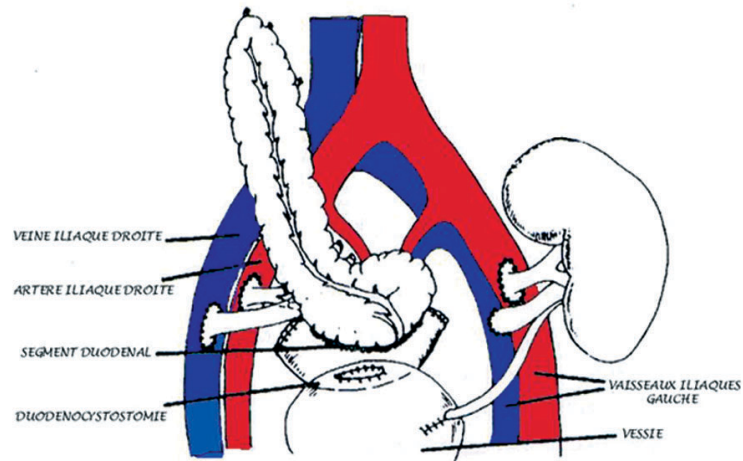


Figure 2. Schéma de la greffe combinée rein-pancréas avec drainage vésical de la sécrétion pancréatique exocrine.

recours aux biopsies percutanées du greffon (4) ont conduit actuellement au drainage entérique du pancréas par une anastomose duodéno-jéjunale dans la transplantation combinée rein-pancréas (Figure 3) (5,6).

IMMUNOSUPPRESSION

Actuellement, elle consiste en une quadrithérapie dans la phase postopératoire précoce, avec un

traitement d'induction par sérum antilymphocytaire ou anticorps anti IL-2 et un traitement de fond par tacrolimus (Prograf[®]), mycophénolate mofetyl (Cellcept[®]) et des stéroïdes à doses dégressives. Le sérum antilymphocytaire permet d'éliminer ou d'inhiber les lymphocytes du receveur pendant les premières semaines après transplantation (7). L'utilisation d'anticorps anti-interleukine-2 (IL-2) (basiliximab, Simulect[®]) en traitement d'induction permet de diminuer l'incidence de rejet, sans les effets secondaires du sérum antilymphocytaire (8,9). Le tacrolimus

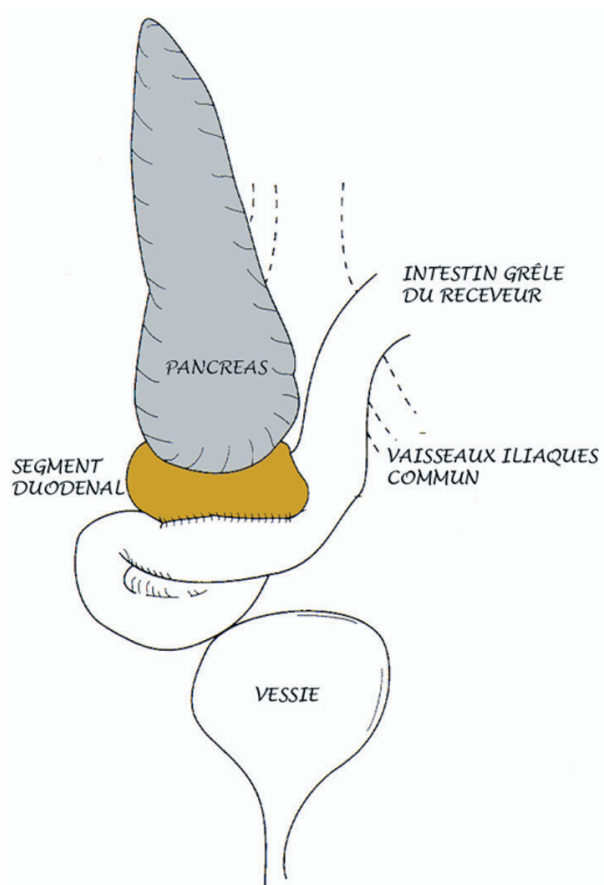


Figure 3A : Schéma de la greffe pancréatique avec drainage entérique de la sécrétion pancréatique exocrine.

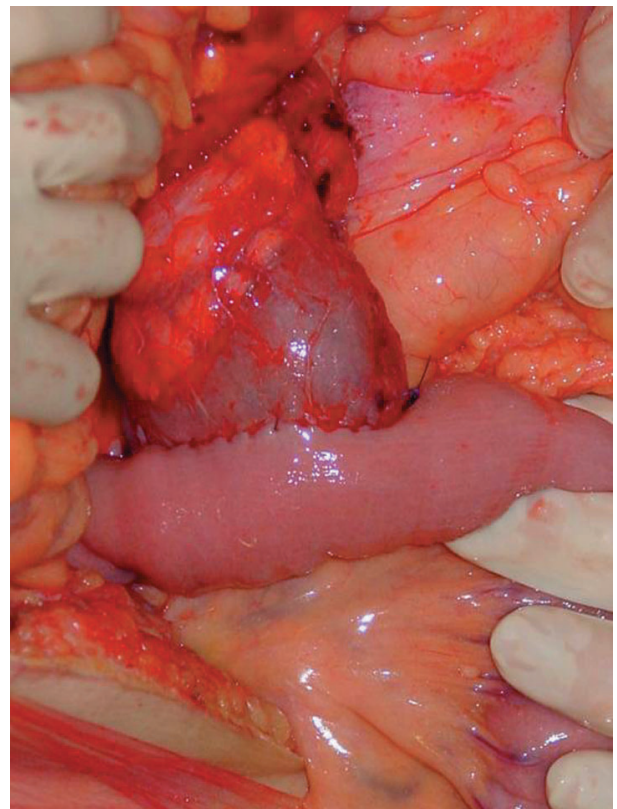


Figure 3B : Image peropératoire de l'anastomose duodéno-jéjunale

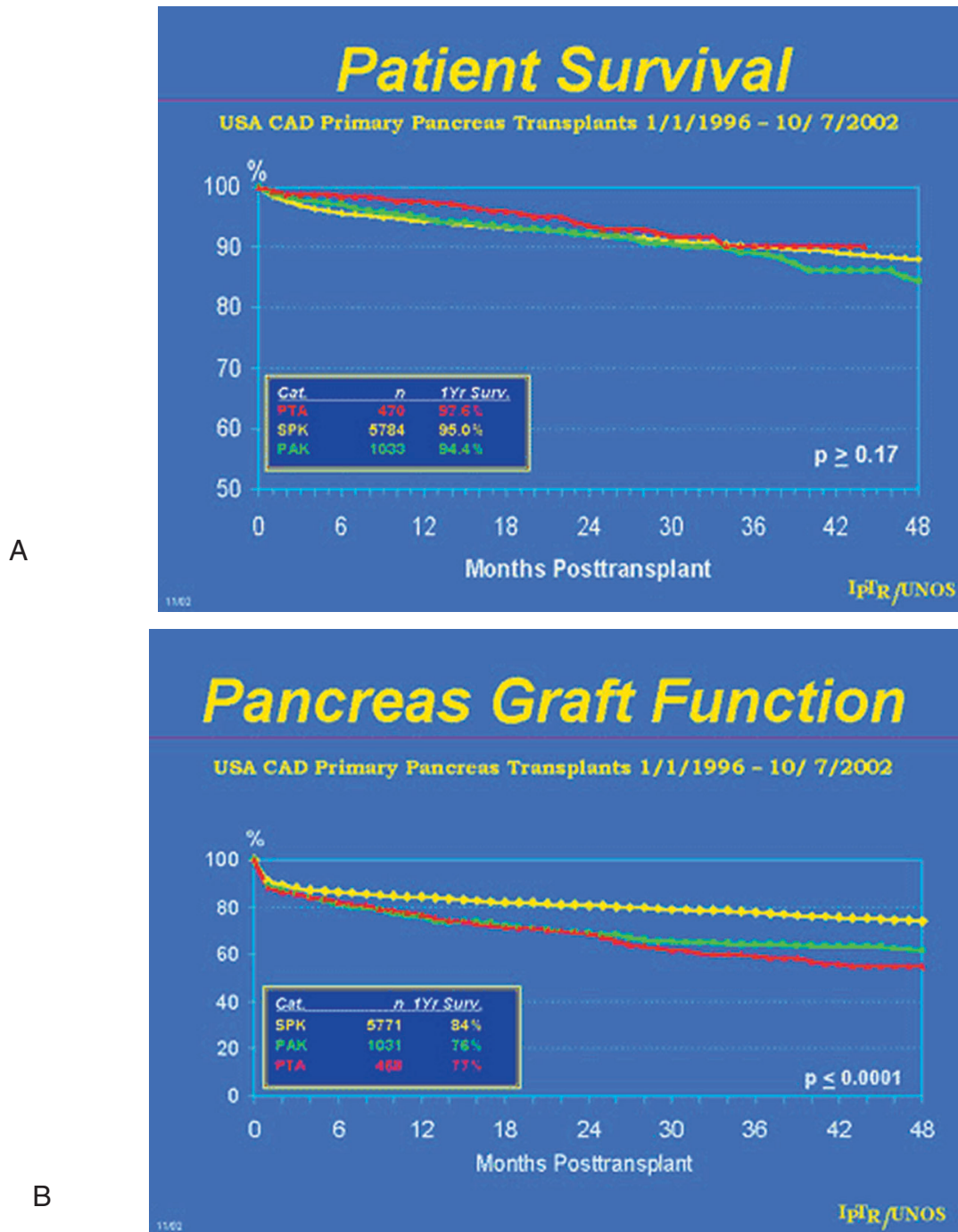


Figure 4 : Survie du patient (Fig. 4.A.) et du greffon (Fig. 4.B.) après transplantation pancréatique. Données de l'IPTR/UNOS. (<http://www.iptr.umn.edu/>). SPK (jaune) : Transplantation simultanée rein-pancréas, PTA (rouge) : Transplantation pancréatique isolée, PAK (vert) : Transplantation pancréatique après greffe rénale.

(Prograft®) inhibe la production d'IL-2, interleukine qui joue un rôle central dans l'activation et la prolifération des lymphocytes spécifiques de l'antigène (10,11). Le mycophénolate mofetil (Cellcept®) est un inhibiteur du métabolisme des purines avec une action lymphocytaire plus spécifique que l'azathioprine (Imuran®), qui peut également bloquer le processus de rejet (11-13). Plus récemment, l'utilisation d'immunoglobulines humaines à hautes doses et les plasmaphères

sont utilisées avec des résultats prometteurs pour des receveurs hyperimmunisés.

RÉSULTATS DE LA GREFFE PANCRÉATIQUE

Les taux de survie du patient et du greffon sont repris dans la figure 4 à partir des données du registre international de transplantation pancréatique (IPTR). Le taux de survie supérieur des patients après une greffe pancréatique isolée

reflète leur meilleur état général. Les résultats, quant à la survie du greffon pancréatique, obtenus dans la transplantation combinée rein-pancréas sont supérieurs à ceux de la transplantation pancréatique isolée. Ceci est lié à la possibilité de détecter un rejet de façon plus précoce dans le premier groupe, en surveillant l'apparition d'une altération de la fonction rénale. La présence du greffon rénal pourrait également rendre le greffon pancréatique moins susceptible au rejet (14). Le rejet constitue, en effet, le problème principal en greffe pancréatique isolée. Actuellement, nous adoptons un traitement immunosuppresseur majoré durant les premiers mois, associé à la réalisation systématique de biopsies du greffon, avec des résultats prometteurs.

COMPLICATIONS POSTOPÉRATOIRES

La transplantation pancréatique est une intervention à risque de par la technique opératoire qui implique de nombreuses sutures vasculaires et digestives ainsi qu'en raison de la sécrétion enzymatique de l'organe. Une technique maîtrisée de prélèvement et la limitation de la durée de prélèvement ont permis de réduire, de façon drastique, les problèmes de pancréatite, d'abcès ou de fistule postopératoires qui alourdissent le geste chirurgical. Lors du drainage du pancréas dans la vessie, le contact des sécrétions enzymatiques du pancréas avec les muqueuses urinaires peut se compliquer de cystite ou, chez l'homme, d'urétrite et de sténose urétrale dans 3-10% des séries (1,5,6). Le placement temporaire d'une sonde urinaire permet habituellement la disparition des symptômes, mais une conversion du drainage vésical en drainage entérique est nécessaire dans les cas sévères. Les troubles hydro-électrolytiques (déshydratation et acidose métabolique) peuvent être corrigés par une hydratation adéquate et la prise de bicarbonate de sodium. Le drainage entérique des sécrétions pancréatiques réalisé en première intention permet de supprimer ces complications urinaires et métaboliques.

EFFETS DE LA TRANSPLANTATION PANCRÉATIQUE

QUALITÉ DE VIE

Pour les receveurs de rein et de pancréas, le changement de style de vie est majeur avec la suppression de la dialyse, du régime et des injections d'insuline (5,15). Pour les receveurs de greffons pancréatiques isolés, plus de 90% d'entre eux déclarent se sentir en meilleure santé

après la transplantation et considèrent que la prise du traitement immunosuppresseur est plus simple que le contrôle du diabète avec le suivi de la glycémie et les injections d'insuline.

ESPÉRANCE DE VIE

L'apparition de complications, en particulier d'une néphropathie terminale, assombrit le pronostic du patient diabétique. La greffe combinée rein-pancréas améliore la survie à 10 ans des patients par rapport à un groupe de patients receveurs d'un greffon rénal isolé, d'une greffe double mais avec une perte de fonction du greffon pancréatique, ou par rapport aux patients diabétiques de type 1 en liste d'attente pour une transplantation (16-18). Dans le cas d'une greffe pancréatique isolée, la transplantation va constituer un risque immédiat de mortalité (1-2 % à 1 an) qui doit être discuté en fonction de l'impact des complications diabétiques sur la qualité de vie du patient (1).

COMPLICATIONS DIABÉTIQUES

La majorité des receveurs pancréatiques présentent des lésions avancées de rétinopathie proliférative qui se stabilisent après la greffe de pancréas dans environ 90% des cas (1,5,19). Quoique certains patients puissent présenter une aggravation des lésions oculaires immédiatement après la transplantation, comme décrit après un contrôle glycémique plus strict, les études démontrent une amélioration de la rétinopathie après un suivi de 3 ans ou plus, avec notamment une diminution de la fréquence du besoin de recourir à une chirurgie oculaire. Chez les patients diabétiques sans rétinopathie, la greffe prévient l'apparition de la maladie oculaire. La greffe isolée d'un rein chez un patient diabétique se traduit par la récurrence de la néphropathie diabétique dans 50% des cas, évolution qui peut conduire à l'insuffisance rénale (1,19). Plusieurs études ont démontré que la transplantation pancréatique entraîne, après environ 5 ans de normoglycémie, la régression et la disparition des lésions glomérulaires (1,5, 20). La neuropathie sensitive et motrice s'améliore après la transplantation pancréatique, et cette amélioration peut se poursuivre pendant plus de 10 ans (1,5,21,22). La neuropathie autonome semble plus lente à s'améliorer.

INDICATIONS

La transplantation pancréatique est destinée, en première intention, aux patients souffrant de néphropathie diabétique terminale. Chez ces patients, la greffe combinée rein-pancréas

apporte, sans aucun doute, un bénéfice quant à la survie, la qualité de vie, la prévention et la régression des lésions microvasculaires. L'immunosuppression, déjà requise pour la transplantation rénale, est identique pour une greffe combinée. Les résultats apparaissent identiques que le patient souffre de diabète de type 1 ou de type 2.

Une greffe pancréatique isolée est proposée au patient diabétique de type 1 souffrant de deux ou plus de deux complications diabétiques significatives ou à ceux dont la labilité du contrôle diabétique se complique de comas hypoglycémiques et/ou d'acidocétoses fréquents et d'une altération significative de la qualité de vie.

Le bilan pré-greffe doit s'assurer que les patients sont aptes à subir une telle intervention chirurgicale et qu'ils comprennent les complications potentielles de l'intervention. La compliance (observance thérapeutique) au traitement immunosuppresseur après la greffe est également essentielle.

CONCLUSION

La transplantation pancréatique fait partie des options thérapeutiques de la maladie diabétique. Les contraintes qu'elle impose par le geste chirurgical et l'immunosuppression la limitent actuellement dans deux indications principales : l'insuffisance rénale terminale et le diabète instable compliqué. L'élargissement des indications de la greffe pancréatique isolée dépendra des progrès dans le domaine de l'immunosuppression, avec un contrôle du rejet encore meilleur, une limitation du risque infectieux et une survie prolongée du greffon.

BIBLIOGRAPHIE

- Larsen JL.— Pancreas transplantation : Indications and consequences. *Endocr Rev*, 2004, **25**, 919-945.
- Prieto M, Sutherland DER, Fernandez-Cruz L, et al.— Experimental and clinical experience with urine amylase monitoring for early diagnosis of rejection in pancreas transplantation. *Transplantation*, 1987, **43**, 73-79.
- Lowell JA, Bynon JS, Neson N, et al. — Improved technique of transduodenal pancreas transplant biopsy. *Transplantation*, 1994, **57**, 752-753.
- Lee BC, McGahan JP, Perez RV, et al.— The role of percutaneous biopsy in detection of pancreatic transplant rejection. *Clin Transplant*, 2000, **14**, 493-498.
- Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, et al.— Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg*, 2001, **233**, 463-501.
- Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ, et al.— Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. *Ann Surg*, 1998, **228**, 284-296.
- Eason JD, Cosimi AB.— Biologic immunosuppressive agents. In : *Immunosuppression in transplantation* (Ginns LC, Cosimi AB, Morris PJ, Eds), Blackwell Science, Malden, 1999, 96-124.
- Rasaiah SB, Light JA, Sasaki TM, et al.— A comparison of daclizumab to ATGAM induction in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients on triple maintenance immunosuppression. *Clin Transplant*, 2000, **14**, 409-412.
- Odorico JS, Becker YT, Groshek M, et al.— Improved solitary pancreas transplant graft survival in the modern immunosuppressive era. *Cell Transplant*, 2000, **9**, 919-927.
- Batiuk TD, Kung L, Halloran PF.— Evidence that calcineurin is rate-limiting for primary human lymphocyte activation. *J Clin Invest*, 1997, **100**, 1894-1901.
- Kaufman DB, Leventhal JR, Stuart J, et al.— Mycophenolate mofetil and tacrolimus as primary maintenance immunosuppression in simultaneous pancreas-kidney transplantation : initial experience in 50 consecutive cases. *Transplantation*, 1999, **67**, 586-593.
- Allison AC, Eugui EM.— Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*, 2000, **47**, 85-118.
- Odorico JS, Pirsch JD, Knechtle SJ, et al.— A study comparing mycophenolate mofetil to azathioprine in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation*, 1998, **66**, 1751-1759.
- Stratta RJ, Larsen JL, Cushing K.— Pancreas transplantation for diabetes mellitus. *Annu Rev Med*, 1995, **46**, 281-298.
- Gross CR, Zehrer CL.— Health related quality of life outcomes of pancreas transplant recipients. *Clin Transplant*, 1992, **6**, 165-171.
- Venstrom JM, McBride MA, Rother KI, et al.— Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. *JAMA*, 2003, **290**, 2817-2823.
- Tyden G, Bolinder J, Solders G, et al.— Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation*, 2000, **67**, 645-648.
- La Rocca E, Fiorina P, di Carlo V, et al.— Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney alone transplantation. *Kidney Int*, 2001, **60**, 1964-1971.
- Chow VC, Pai RP, Chapman JR, et al.— Diabetic retinopathy after combined kidney-pancreas transplantation. *Clin Transplant*, 1999, **13**, 356-362.
- Wilczek HE, Jaremko G, Tyden G, et al.— Evolution of diabetic nephropathy in kidney grafts. Evidence that a simultaneously transplanted pancreas exerts a protective effect. *Transplantation*, 1995, **59**, 51-57.
- Solders G, Tyden G, Persson A, et al.— Improvement of nerve conduction in diabetic neuropathy. A follow-up study 4 yr after combined pancreatic and renal transplantation. *Diabetes*, 1992, **41**, 946-951.
- Allen RD, Al Harbi IS, Morris JG, et al.— Diabetic neuropathy after pancreas transplantation : determinants of recovery. *Transplantation*, 1997, **63**, 830-838.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. A. De Roover, Service de Chirurgie Abdominale et Transplantation, Bat B35, CHU, Domaine du Sart Tilman, 4000 Liège