



O. Ciacio

Double transplantation rein-pancréas

Simultaneous pancreas kidney transplantation

Oriana Ciacio^{1,3}, Gabriella Pittau^{1,4}, Antonio Sa Cunha^{1,4}, Antoine Durrbach^{2,4}

RÉSUMÉ

» Une transplantation rein-pancréas est indiquée chez les patients ayant un diabète de type 1 ou MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) et une insuffisance rénale terminale. Le but est de traiter l'insuffisance rénale et de restaurer la sécrétion insulinaire afin de réduire les complications chroniques (rétinopathie, néphropathie, neuropathie, artériopathie) ou aiguës (hypoglycémie, infection) du diabète. La double greffe permet d'augmenter significativement la survie à 10 ans des patients par rapport à la greffe rénale seule. Le pancréas est un organe sensible à l'ischémie et environ 10 % des greffons sont perdus dans la première année à cause de la survenue de complications chirurgicales. Une sélection attentive des donneurs, la réduction du temps d'ischémie et l'amélioration des protocoles d'immunosuppression ont permis d'augmenter progressivement la survie à long terme des patients et des greffons : 70 % des reins et 60 % des pancréas fonctionnent à 10 ans.

Mots-clés: Transplantation – Pancréas – Rein – Diabète – Survie des patients et des greffons.

SUMMARY

Pancreas kidney transplantation is indicated in patients with type 1 diabetes mellitus or MODY (Mature Onset Diabetes of the Young) and renal failure. The purpose is to treat renal failure and to produce complete insulin independence in order to ameliorate chronic (retinopathy, nephropathy, neuropathy, arteriopathy) or acute (hypoglycemia, infectious diseases) diabetes' complications. Patients' survival after simultaneous pancreas kidney transplantation is significantly higher than after kidney transplantation alone. Pancreas is a fragile organ, sensitive to ischemia, and about 10% of the grafts are lost in the first year after transplantation because of surgical complications. A careful selection of donors, shorter preservation times and improvement in immunosuppression protocols resulted in a progressive increase in patient and graft survival, with at present a 10-year functional graft rate of 70% for the kidney and 60% for the pancreas.

Keywords: Transplantation – Pancreas – Kidney - Diabetes – Patient and graft survival.

Une double transplantation rein-pancréas est indiquée chez les patients atteints de diabète de type 1 (DT1) ou MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) compliqué d'une insuffisance rénale terminale ou préterminale. Le DT1 avec insuffisance rénale est l'indication de double greffe rein-pancréas la plus fréquente dans le monde (> 90 % des cas).

Le DT1 représente 10 % des cas de diabète en France avec une incidence de 13,5 pour 100 000 habitants. Sa répartition n'est pas homogène et on constate un gradient d'incidence croissante du Sud vers le Nord, déjà visible dans la distribution européenne de cette pathologie. Chez plus de la moitié des patients, cette forme de diabète débute avant l'âge de 20 ans. L'incidence du DT1 est en augmentation constante depuis une vingtaine d'années et cette croissance concerne surtout les

formes précoces (début avant l'âge de 5 ans). Malgré les progrès de l'insulinothérapie, certains malades présentent encore des complications aiguës pouvant mettre en péril leur vie (hypoglycémies, séquelles neurologiques, accidents de la voie publique, sepsis sévère), ou chroniques (rétinopathie, néphropathie, neuropathie, coronaropathie, artériopathie oblitérante des membres inférieurs) liées à un contrôle insuffisant de leur glycémie. Le but de la double transplantation rein-pancréas est de traiter l'insuffisance rénale et en même temps de restaurer la sécrétion insulinaire afin d'obtenir le maintien d'une glycémie normale et donc de prévenir ou améliorer les complications connues du diabète. Depuis la première double transplantation rein-pancréas en 1966, plusieurs milliers de patients ont été transplantés dans le monde. Parmi les différents

¹ Centre hépato-biliaire, hôpital Paul-Brousse, université Paris-Sud, Villejuif.

² Institut francilien de recherche en néphrologie et transplantation (IFRNT), service de néphrologie, hôpital Bicêtre, université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre.

³ Inserm UMR-S785, hôpital Paul-Brousse, Villejuif.

⁴ Inserm UMRS-MD 1197, hôpital Paul-Brousse, Villejuif.

types de transplantation de pancréas, la double greffe rein-pancréas (SPK [*Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation*]) est la plus fréquemment réalisée (75 % des cas). La transplantation de pancréas seule (7 %) et la transplantation de pancréas après greffe rénale (18 %) sont moins communes (1).

Dans 8 % des cas, une double greffe rein-pancréas est effectuée chez des patients atteints de diabète de type 2 avec insuffisance rénale. Le pourcentage des transplantations rein-pancréas pour diabète de type 2 (DT2) est en constante augmentation aux États-Unis depuis 2003. En France, cette indication ne s'est pas encore développée (1).

Donneurs et greffons

Dans la quasi-totalité des cas, il s'agit de donneurs cadavériques à cœur battant, et l'utilisation de greffons issus d'un donneur vivant ou d'un donneur cadavérique à cœur arrêté représente respectivement à peine 0,3 % et 4 % de l'ensemble des procédures réalisées (1).

Le pancréas est un organe fragile et sensible à l'ischémie et les résultats de la transplantation sont conditionnés par la qualité du greffon pancréatique. La sélection des donneurs est donc très rigoureuse. Dans les différentes séries publiées en littérature, environ 10 % des greffons pancréatiques sont perdus à cause de la survenue de complications chirurgicales dans la première année post-opératoire. Ces pertes de greffons sont considérées comme des échecs techniques et les facteurs de risques des échecs techniques ont été analysés dans plusieurs séries (2).

Parmi les facteurs du risque d'échec technique qui concerne le choix du donneur, on retrouve un âge supérieur à 45 ans, un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 25 kg/m², un décès par accident vasculaire cérébral, un arrêt cardiaque et une instabilité hémodynamique (recours à de fortes quantités de vasopresseurs) [2].

L'âge du donneur est le paramètre le plus important : selon les données de l'*International Pancreas Transplant Registry* (IPTR), on constate depuis plusieurs années une réduction de l'âge des donneurs avec actuellement seulement 6 % des donneurs de plus de 45 ans (1).

Le donneur optimal est donc âgé au plus de 45 ans, avec un IMC normal, décédé d'un traumatisme crânien, sans antécédents de pancréatite ou d'alcoolisme, sans arrêt cardiaque et hémodynamiquement stable, sous faibles doses de drogues vasoactives. Pour le groupe de travail national sur la greffe pancréatique et la greffe d'îlots du pancréas (TREPID), l'absence de traumatisme abdominal

important et d'élévation (> 5N) des enzymes hépatiques, qui témoigne d'une hypoperfusion splanchnique, est également recommandée.

Selon les données de l'Agence de la biomédecine, en France en 2015, seulement 170 donneurs étaient des donneurs potentiellement éligibles pour une double greffe pancréas-rein. Le nombre de donneurs potentiels a baissé de 41 % depuis 2006, alors que le nombre de donneurs prélevés d'au moins un organe continue d'augmenter. Cela s'explique par l'augmentation de l'âge des donneurs. En 2015, un pancréas a été prélevé en vue d'une greffe d'organe chez seulement 6,9 % des donneurs en état de mort encéphalique (3).

Technique chirurgicale

Au cours de la double transplantation rein-pancréas, le pancréas est implanté dans la fosse iliaque droite et le rein dans la fosse iliaque gauche. Vu que le greffon pancréatique est plus sensible à la durée d'ischémie, la transplantation du pancréas est réalisée en premier. Une durée d'ischémie supérieure à 12 heures est en effet un facteur de risque d'échec technique de la transplantation et une durée d'ischémie inférieure à 8 heures est associée à une réduction significative des complications chirurgicales et à une augmentation du taux de succès (2, 4). Selon les données de l'IPTR en 2011, sur plus de 37 000 greffes réalisées entre 1966 et 2010, on constate une tendance à la réduction progressive de la durée d'ischémie et actuellement plus de la moitié des transplantations de pancréas ont une durée d'ischémie inférieure à 12 heures (2). En France en 2015, la durée moyenne d'ischémie du pancréas dans les doubles transplantations rein-pancréas variait entre 7 et 10 heures dans les différentes équipes (3). Le pancréas est prélevé en monobloc avec le duodénum. Une attention extrême dans la manipulation de l'organe est nécessaire pour limiter les réactions pancréatiques et les complications péri-opératoires. Lors de la préparation du greffon, les 2 artères vascularisant le pancréas, l'artère mésentérique supérieure et l'artère splénique, sont implantées sur un greffon artériel iliaque en Y provenant du même donneur (bifurcation artère iliaque interne et artère iliaque externe). L'artère iliaque commune du greffon vasculaire est ensuite implantée sur l'artère iliaque commune ou sur l'artère iliaque externe du receveur.

Le drainage veineux du greffon peut être systémique (la veine porte du greffon est implantée dans la veine cave ou dans la veine iliaque) ou portal (implantation sur la veine mésentérique supérieure). Le drainage veineux

portal aurait l'avantage d'un meilleur contrôle de la glycémie et d'une réduction du risque de rejet, mais il est techniquement plus difficile surtout chez le patient en surpoids. Le drainage veineux systémique reste donc aujourd'hui la technique la plus fréquemment utilisée dans 85 % des greffes (1). La nécessité de réaliser une plastie d'allongement de la veine porte du greffon est un facteur de risque indépendant de thrombose veineuse et d'échec de la transplantation (5). Concernant le drainage exocrine du pancréas la technique initialement répandue de drainage dans la vessie a été progressivement abandonnée en faveur d'un drainage entérique. Depuis 2010, le drainage entérique est la technique choisie dans 91 % des cas. Le duodénum du greffon pancréatique est anastomosé à l'intestin grêle directement en latéro-latéral (71 %) ou à travers une anse en Y à la Roux (29 %) [1].

Complications postopératoires

La morbidité après double greffe rein-pancréas reste élevée, notamment pour les complications pancréatiques. Les complications pancréatiques comprennent les thromboses vasculaires, artérielles ou veineuses, la pancréatite, la fistule pancréatique, l'hémorragie et les collections infectées. La thrombose veineuse est le talon d'Achille de la greffe de pancréas avec une incidence variable dans les différentes séries entre 2 et 20 %. Il s'agit d'une complication précoce survenant en général dans la première semaine ou dans le premier mois postopératoire (5). La thrombose veineuse est la première cause de perte précoce du greffon (1, 5). Plusieurs causes ont été évoquées pour expliquer la fréquence élevée de thrombose veineuse : un débit veineux réduit dû à la suppression du flux veineux associé (mésentérique et splénique) lors de la greffe, l'hypercoagulabilité et la fibrinolyse réduite du patient diabétique, les lésions endothéliales dues aux phénomènes d'ischémie-reperfusion et la compression veineuse provoquée par l'œdème du pancréas après reperfusion. Afin de réduire l'incidence des thromboses veineuses, il est conseillé d'effectuer pendant le premier mois postopératoire une anticoagulation à dose efficace, ce qui comporte un risque hémorragique accru (6). Un angioscanner systématique est également conseillé au cours de la première semaine après la greffe pour dépister une éventuelle thrombose partielle asymptomatique (7). Les autres causes de perte précoce du greffon pancréatique sont la pancréatite et les infections intra-abdominales. L'hémorragie et les fistules pancréatiques sont des causes plus rares de perte du greffon.

La meilleure sélection des donneurs, la réduction du temps d'ischémie et la standardisation des techniques de prélèvement et de transplantation ont permis de réduire le nombre de greffons pancréatiques perdus. À présent, 8 à 9 % des greffons sont perdus au cours de la première année suivant la greffe à cause de la survenue d'une complication postopératoire (1). Comme pour les autres organes, des projets d'amélioration de la conservation des pancréas sont actuellement en développement. Malgré le perfectionnement progressif des résultats de la double transplantation rein-pancréas, il persiste une réticence à adresser les patients aux centres référents de transplantations parce que cette procédure est considérée comme morbide et à risque.

Immunosuppression

La greffe rein-pancréas repose sur une immunosuppression séquentielle incluant une induction avec des déplétants (globulines antilymphocytaires) et des stéroïdes en préopératoire pour la grande majorité des équipes. Pour le traitement de maintenance, plusieurs protocoles d'immunosuppression ont été décrits, mais le plus fréquemment utilisé (80 % des cas) associe le tacrolimus (TAC) et le mycophénolate mofétil (MMF). Les stéroïdes, qui ont des conséquences délétères sur la fonction endocrine du pancréas sont utilisés transitoirement (4 jours à 3 mois) le plus souvent. Ce protocole d'immunosuppression a été associé à une amélioration des résultats et à une réduction du rejet des greffons. Ces dernières années, plusieurs protocoles sans corticoïdes ont été proposés et actuellement un tiers des patients sort d'hospitalisation sans corticothérapie. Grâce à l'amélioration des protocoles d'immunosuppression, depuis les années 1990 on constate une progressive augmentation de la survie des greffons et une réduction constante du nombre de greffons perdus pour rejet (actuellement 1,8 % au cours de la première année post-greffe) [1]. Le diagnostic de rejet reste difficile en dehors des rejets concomitants du rein et du pancréas et nécessite le développement de biopsies pancréatiques.

Survie des patients et des greffons

Les résultats de la double transplantation rein-pancréas sont en progressive amélioration depuis plusieurs années. Selon les données de l'IPTR, la survie des patients à 3, 5 et 10 ans est respectivement de 90, 87 et 70 %. La survie du greffon pancréatique est

de 85 % à 1 an, 80 % à 5 ans et 60 % à 10 ans. Celle du greffon rénal est de 93 % à 1 an, 85 % à 5 ans et 70 % à 10 ans (1). Le bénéfice de la double greffe par rapport à la transplantation rénale isolée chez le patient diabétique est lié à une réduction des complications cardiovasculaires associées à l'évolution du diabète : la survie à 10 ans des patients est significativement supérieure en cas de double greffe (67 %) par rapport à la greffe rénale isolée (46 %, $p < 0,001$) [8] (figure).

En France, depuis 1976, 1 923 transplantations de pancréas ont été effectuées au 31 décembre 2015, selon les données de l'Agence de la biomédecine, avec une moyenne de 80 greffes par an et une incidence de 1,2 par million d'habitants. Cette activité est faible par rapport à celle observée dans le reste de l'Europe (3). Afin d'augmenter l'activité de transplantation rein-pancréas, plusieurs mesures ont été adoptées. Tout d'abord, il y a eu un élargissement progressif des critères d'accès à la catégorie prioritaire au niveau interrégional pour les patients en liste d'attente. Actuellement les patients inscrits en liste d'attente rein et pancréas, âgés de moins de 55 ans, en attente d'une première greffe et avec un taux de greffons incompatibles inférieur ou égal à 25%, sont prioritaires. Parallèlement les règles de répartition des greffons ont été modifiées afin de privilégier la greffe pancréatique plutôt que la greffe d'îlots de Langerhans : à présent les greffons des donneurs âgés de moins de 45 ans avec un IMC inférieur à 27 sont proposés prioritairement pour une greffe de pancréas, et les greffons des donneurs d'âge compris entre 45 et 49 ans et/ou avec un IMC entre 27 et 29 peuvent être proposés soit pour une greffe de pancréas soit pour une greffe d'îlots (3).

Malgré l'adoption de ces mesures, le nombre de transplantations de pancréas réalisées chaque année en France est demeuré stable depuis 2011, alors que le temps d'attente d'une greffe pancréatique a augmenté. Selon les données de l'Agence de la biomédecine, la survie à 1 an et 5 ans du greffon rénal est respectivement de 94,6 et 83,6 % ; la survie à 1 an et 5 ans du greffon pancréatique est de 79,8 % et 79,4 %. La différence de survie entre les 2 greffons est liée à la perte précoce du greffon pancréatique à cause des complications chirurgicales connues. Après la première année, les courbes de survie des 2 greffons sont parallèles (3). Dans notre groupe, l'activité de double transplantation rein-pancréas a été débutée au centre hépato-biliaire de l'hôpital Paul-Brousse en juin 2015 en collaboration avec les équipes de néphrologie et d'urologie de l'hôpital Bicêtre. Depuis, nous avons effectué 20 transplantations rein-pancréas. Tous les receveurs avaient un DT1 compliqué d'une insuffisance rénale terminale. L'âge moyen était de 42 ans. Le diabète était présent

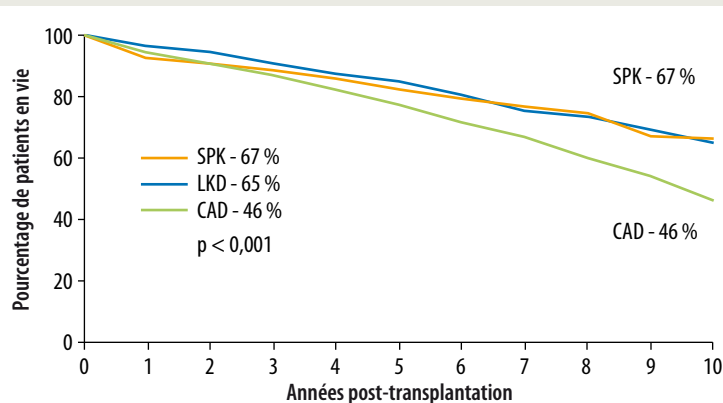


Figure. Survie à 10 ans après double greffe rein-pancréas (SPK) ou greffe rénale seule de donneur cadavérique (CAD) chez les patients ayant un diabète de type 1 avec insuffisance rénale terminale (8). LKD : greffe rénale seule à partir d'un donneur vivant.

depuis 27 ans en moyenne. Soixante-quinze pour cent des patients souffraient d'hypoglycémies, 70 % étaient dialysés et une rétinopathie était présente dans 90 % des cas. Cinquante pour cent des patients avaient des symptômes de neuropathie, 15 % une coronaropathie et 10 % une artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Grâce à une sélection attentive des donneurs et à des temps d'ischémie toujours inférieurs à 9 heures (moyenne 7 h), un seul pancréas a été perdu à cause d'une thrombose veineuse (5 %). L'ensemble des malades ont un greffon pancréatique fonctionnel avec un contrôle parfait de leur glycémie.

Conclusion

En conclusion, une transplantation rein-pancréas est indiquée chez les patients ayant un DT1 compliqué d'une insuffisance rénale terminale. Le but est de traiter l'insuffisance rénale et de restaurer la sécrétion insulinaire afin de réduire les complications du diabète. La double greffe rein-pancréas permet d'augmenter significativement la survie à 10 ans des patients diabétiques par rapport à la greffe rénale seule. Le pancréas est un organe sensible à l'ischémie et 10 % des greffons sont perdus dans la première année à cause de la survenue de complications chirurgicales. Une sélection attentive des donneurs et la réduction du temps d'ischémie ont permis de réduire le nombre de greffons pancréatiques perdus pour causes techniques. L'amélioration des protocoles d'immunosuppression a permis d'augmenter progressivement la survie des patients et des greffons avec à présent 70 % des reins et 60 % des pancréas fonctionnant à 10 ans. ■

Références bibliographiques

1. 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* 2011;8(1):6-16.
2. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DE. Technical failures after pancreas transplants: why grafts fail and the risk factors--a multivariate analysis. *Transplantation* 2004;78(8):1188-92.
3. Agence de la biomédecine. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France 2015. Greffe pancréatique. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/organes/07-pancreas/synthese.htm>

Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

O. Ciaccio déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Les autres auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

es bibliographiques (suite p. XX)

4. Fellmer PT, Pascher A, Kahl A et al. Influence of donor- and recipient-specific factors on the postoperative course after combined pancreas–kidney transplantation. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395(1):19-25.

5. Troppmann C, Gruessner AC, Benedetti E et al. Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: univariate and multivariate operative and nonoperative risk factor analysis.

J Am Coll Surg 1996;182(4):285-316.

6. Scheffert JL, Taber DJ, Pilch NA et al. Clinical outcomes associated with the early postoperative use of heparin in pancreas transplantation. *Transplantation* 2014;97(6):681-5.

7. Kim YH, Park JB, Lee S, Kim YH, Park JB, Lee S. How to avoid graft thrombosis requiring grafectomy: immediate posttransplant CT angiography in pancreas transplantation. *Transplantation*