

État actuel de la transplantation pancréatique

J.-P. Squifflet, P. Gianello, G. Pacetti et G. P. J. Alexandre

Service de Transplantation Rénale et Pancréatique et de Chirurgie des Glandes Endocrines, Cliniques Universitaires St. Luc, Bruxelles, Belgique

Key words. Diabetes mellitus, insulin-dependent ; diabetic nephropathy ; pancreas ; transplantation

Abstract. *Current status of pancreas transplantation.* Today, combined kidney and pancreas transplantation is the best treatment for patients with type I diabetes and pre-end or end-stage renal disease due to the diabetic nephropathy.

Twenty-nine patients underwent that procedure at our Institution. Recent technical modifications — with the use of a whole pancreas graft with urinary drainage of the exocrine secretion in the recipient by performing a pancreaticoduodenocystostomy — allow the monitoring of the exocrine secretion which is a pertinent immunological marker for pancreas rejection. In the next future, pancreas alone should be considered safely using the same procedure, in non uremic diabetic recipients in whom extra-renal secondary complications are more serious than the potential side effects of chronic immunosuppression. That type of pancreas transplantation should benefit of the forthcoming immunosuppressive drugs.

Introduction

Si le traitement substitutif du diabète de type I par injection d'insuline exogène permet d'éviter le décès du malade par acidocétose, néanmoins, chez un nombre appréciable de diabétiques, le contrôle du métabolisme glucidique par l'insulinothérapie n'est malheureusement pas assez rigoureux que pour enrayer le lent développement des complications rénales, oculaires et neurologiques de la maladie. Il est maintenant démontré qu'une transplantation pancréatique peut restaurer un métabolisme glucidique très proche de la normale. Permet-elle dès lors d'éviter la progression des complications du diabète ? On peut raisonnablement l'espérer tout en reconnaissant que les seuls effets démontrés jusqu'ici sont la prévention de la récurrence de la néphropathie diabétique dans un rein transplanté en même temps que le pancréas ainsi qu'une amélioration, au moins subjective, de la neuropathie (1).

Pourquoi dès lors la transplantation pancréatique s'est-elle développée plus lentement que celle des autres organes solides ? D'abord, parce qu'elle n'est pas vitale pour le malade. Ensuite, parce qu'il n'est pas aisé de définir le type de malade susceptible de tirer le maximum de bénéfice de la greffe. Tout

naturellement, la transplantation pancréatique a d'abord été pratiquée chez les malades les plus atteints par les complications du diabète : à l'heure actuelle, la majorité des greffes pancréatiques sont effectuées en même temps qu'une transplantation rénale, c'est-à-dire chez des malades arrivés au stade terminal de la néphropathie diabétique. Il est clair cependant que le bénéfice potentiel serait plus grand chez les malades n'ayant pas encore de néphropathie diabétique avancée et chez lesquels les complications au niveau des autres organes sont encore limitées.

L'élargissement des indications semble actuellement justifié car les résultats de la transplantation pancréatique se sont très sensiblement améliorés au cours des dernières années, comme en témoignent l'analyse et la mise à jour de nos propres résultats précédemment rapportés dans cette revue (2).

Population et méthode

Nos critères de sélection ont, jusqu'ici, été uniformes : diabétiques de type I en phase d'insuffisance rénale terminale ou pré-terminale (clearance de la créatinine < 20 ml/min.), présentant une rétinopathie et une neuropathie sévères et n'ayant pas

Transpi

la possi
donneur

Les o
cross-m
de mêm
compati
taire (c
ou total
dans un
Gel Filt
nesota)
sin) ; im
vation c
en réali
anse en
soit dar
tostomi
temps c
rein pro
prednisc
de base
globulin
taires et
monoch

Résultat

Depuis
1986, di
réunissa
cié d'ur
(greffe s
étaient e
en insuf
la trans
premier
deuxièm
dres me
intestina
après la
négatifs
après la
rus ; il
pancréa
décès. I
deux or
l'un d'e
fonctio
peuvent
line (su
resté sa
progres

la possibilité de recevoir une greffe rénale d'un donneur vivant apparenté.

Les options thérapeutiques ont été les suivantes : cross-match négatif en cellules T avec un donneur de même groupe ABO, sans tenir compte de la compatibilité HLA ; greffe pancréatique segmentaire (corps et queue) chez les premiers malades, ou totale chez les derniers ; conservation du greffon dans une solution soit d'Eurocollins ou de Silica Gel Filtered Plasma (S.G.F., University of Minnesota) ou enfin, de U.W. (University of Wisconsin) ; implantation par voie intrapéritonéale ; dérivation de la sécrétion exocrine soit dans l'intestin en réalisant une pancréaticojéjunostomie sur une anse en Y de Roux pour les greffes segmentaires, soit dans la vessie en réalisant une duodénocystostomie pour les greffes totales ; dans le même temps opératoire, transplantation rénale avec un rein provenant du même donneur ; cyclosporine — prednisone comme traitement immunosuppresseur de base, en association avec l'azathioprine et les globulines anti-lymphocytaires ou anti-thymocytaires et plus récemment, adjonction d'un anticorps monoclonal comme traitement anti-rejet.

Résultats

Depuis le 20 novembre 1982 jusqu'en décembre 1986, dix diabétiques (âge moyen : $36,4 \pm 6,9$ ans) réunissant les critères énoncés plus haut, ont bénéficié d'une transplantation combinée rein-pancréas (greffe segmentaire avec dérivation entérique). Sept étaient en hémodialyse périodique et les trois autres en insuffisance rénale pré-terminale au moment de la transplantation. Trois malades sont décédés : le premier, âgé de 38 ans, douze jours après sa deuxième transplantation pancréatique, de troubles métaboliques faisant suite à une ischémie intestinale ; le deuxième, âgé de 51 ans, 38 jours après la greffe, d'un choc septique à germes gram négatifs ; le troisième enfin, âgé de 42 ans, 56 jours après la greffe, d'une encéphalite à cytomégalovirus ; il est à noter que les greffons rénaux et pancréatiques étaient fonctionnels au moment du décès. Les autres patients sont en vie. Un rejet des deux organes a conduit à la transplantectomie chez l'un d'entre eux. Le greffon rénal est parfaitement fonctionnel chez les six autres. Quatre d'entre eux peuvent actuellement se passer totalement d'insuline (suivi : 76, 60, 50 et 49 mois). Un malade est resté sans insuline pendant 24 mois ; une altération progressive de la fonction du greffon pancréatique

a nécessité la reprise de l'insulinothérapie (20 unités/jour) alors que la fonction du greffon rénal reste par ailleurs excellente (suivi : 88 mois). Enfin, un malade n'a jamais pu être sevré d'insuline après la greffe (suivi : 72 mois).

A un an, le pourcentage de survie calculé par méthode actuarielle pour les patients, les greffons rénaux et pancréatiques, est de 60%, 60% et 40% respectivement (fig. 1 a, b, c).

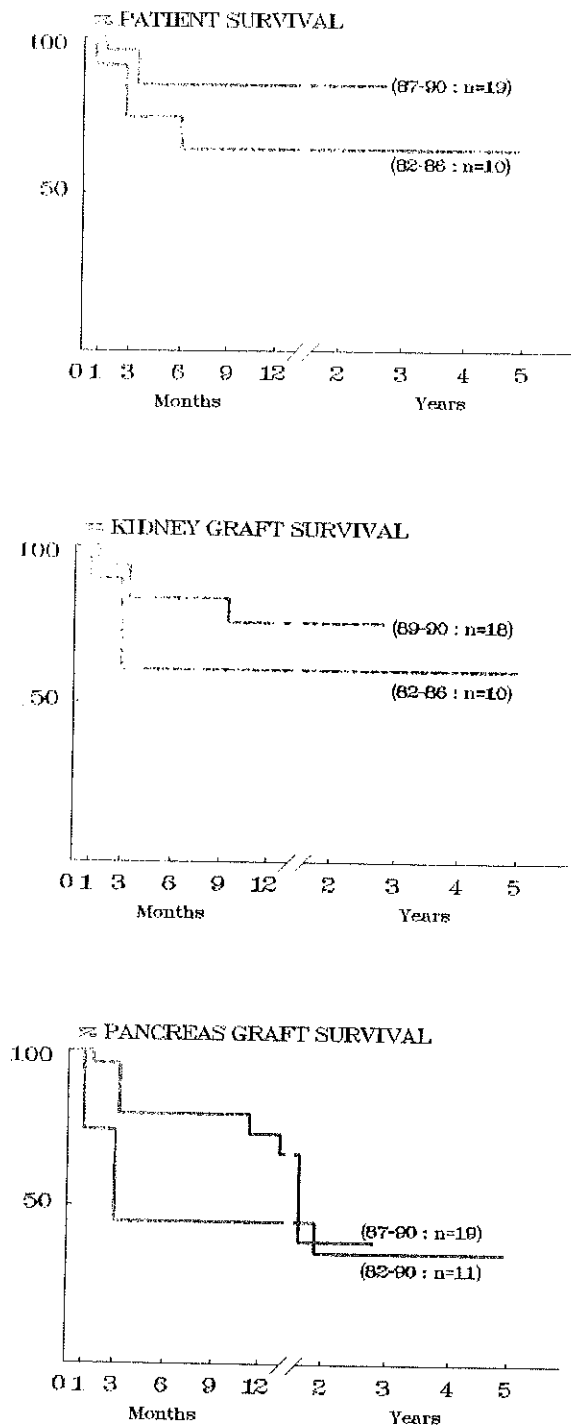
En janvier 1987, notre technique de greffe pancréatique a été modifiée : à ce jour (avril 1990), dix-neuf patients diabétiques ont reçu un pancréas total avec un segment de duodénum. La sécrétion exocrine a été drainée dans la vessie en réalisant une pancréaticoduodénovésicostomie latérolatérale.

Dix-huit patients ont reçu simultanément un rein provenant du même donneur alors que le dix-neuvième patient recevait un greffon hépatique orthotopique pour insuffisance terminale sur hépatite auto-immune. Trois patients sont malheureusement décédés, l'un d'infection pulmonaire à cytomégalovirus 52 jours après la greffe, le second d'aspergillose généralisée au 41^e jour, et enfin le troisième le 27^e jour post-opératoire d'A.R.D.S. (Acute Respiratory Distress Syndrom) suite à une injection d'OKT3 pour traitement d'un rejet : les trois patients avaient des greffons rénaux et pancréatiques fonctionnels au moment du décès.

Cinq greffons pancréatiques ont été perdus (reprise de l'insulinothérapie exogène) par rejet chronique (17, 17, 12, 11 et 3^e mois) et un greffon rénal (9^e mois). Actuellement, 16 patients sont en vie (suivi de 5 à 35 mois) ; 11 pancréas sur 16 sont fonctionnels, de même 14 sur 15 reins et un foie. À noter qu'un de ces patients a présenté une crise de rejet du pancréas diagnostiquée sur base d'une chute de l'amylasurie sans autre signe de rejet du greffon rénal (1). À un an, le pourcentage de survie de ce 2^e groupe de patients et des greffons rénaux et pancréatiques est de 85%, 78% et 75% respectivement (fig. 1a, b, c).

Commentaires

Le taux de survie des greffes pancréatiques s'est donc amélioré au cours des dernières années en raison de modifications techniques mais également par l'accroissement de l'expérience dans ce domaine. Les résultats obtenus dans notre centre sont équivalents à l'ensemble de ceux rapportés au Registre International des Greffes Pancréatiques (1).



portun de se poser la question du rôle de la compatibilité HLA en transplantation pancréatique (3) et de l'avenir des nouvelles drogues comme le FK-506, la Rapamycine, et la Deoxyspergualine.

Remerciements

À Mademoiselle Mireille Muys qui a dactylographié le manuscrit.

Résumé. À ce jour, la transplantation combinée d'un rein avec un pancréas est le meilleur traitement des patients présentant un diabète de type I associé à une insuffisance rénale terminale ou pré-terminale due à la néphropathie diabétique.

Vingt-neuf patients ont bénéficié de ce procédé dans notre Institution.

Des modifications techniques récentes — avec l'utilisation d'un greffon pancréatique entier et dérivation urinaire de la sécrétion exocrine chez le receveur par une pancréatico-duodéno-vésicostomie — permettent la surveillance de la sécrétion exocrine dont les variations semblent être un marqueur immunologique du rejet pancréatique.

Dans un proche avenir, la transplantation pancréatique isolée utilisant la même technique chirurgicale pourrait être proposée avec plus de sécurité chez des patients diabétiques insulino-dépendants mais non urémiques, chez qui les complications extra-rénales secondaires du diabète sont plus sérieuses que les effets secondaires potentiels du traitement immunosuppresseur au long cours. Ce type de transplantation pancréatique devrait également bénéficier de l'utilisation de nouvelles drogues immunosuppressives.

Samenvatting. *Actueel status of pancreastransplantatie.* De beste behandeling voor diabetespatiënten type I met een terminale of preterminale nierinsufficiëntie te wijten aan een diabetische nieraandoening is tot op heden de gecombineerde nier-pancreastransplantatie.

Er zijn reeds 29 patiënten in onze instelling die deze behandeling hebben ondergaan.

Recente veranderingen in de techniek, met gebruik van een pancreastransplantaat en een urinaire derivatie van de exocrine-afscheiding bij de ontvanger met een pancreatico-duodenovesicostomie — laat de waakzaamheid toe op de exocrineafscheiding waarvan de variaties een immunologisch sein schijnen te zijn van de pancreasafstoting.

In de nabije toekomst kan de pancreastransplantatie met dezelfde chirurgicale techniek voorgesteld worden aan de diabetes-patiënten die insuline-afhankelijk zijn maar niet uremisch, bij wie de extra-renale verwikkelingen van diabetes ernstiger zijn dan de potentiële neveneffecten van de immunosuppressieve behandeling gedurende lange tijd.

Dit soort pancreastransplantatie zou evenwel voordelen halen uit het gebruik van nieuwe immunosuppressiva.

Bibliographie

1. SQUIFFLET J.-P. Pancreas transplantation: experimental and clinical studies. Karger, Basel, 1990.
2. SQUIFFLET J. P., SUTHERLAND D. E. R. La transplantation pancréatique. *Acta Chir. Belg.*, 1988, **88**: 79-85.
3. SQUIFFLET J.-P., MOUDRY K., SUTHERLAND D. E. R. Is HLA matching relevant in pancreas transplantation? A registry analysis. *Transplant International*, 1988, **1**: 26-29.

Soumis pour publication le 9 août 1990.

J.-P. Squifflet
Cliniques Universitaires Saint-Luc
Service de Transplantation Rénale et Pancréatique
et de Chirurgie des Glandes Endocrines
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles (Belgique)