

La Transplantation combinée Rein-Pancréas: état actuel



Maroun Abou-Jaoudé

MD, FRCSC, FACS, FICS

Introduction:

Le diabète insulino-dépendant (DID) constitue la cause la plus fréquente de l'insuffisance rénale chronique (IRC) aux Etats-Unis: 1/3 des nouveaux cas d'IRC reportés chaque année sont dus au DID (Fig 1 & 2). Sous dialyse, les patients diabétiques éprouvent de nombreuses difficultés, tant systémiques que vasculaires, reliées aux perturbations métaboliques rendant à 17% la survie à 5 ans de ces patients. La greffe rénale per se pallie à cette dernière statistique. Mais ce type de greffe isolé, ne règle pas le problème métabolique initial: la greffe pancréatique (GP) devient donc la seule alternative thérapeutique induisant un état normo glycémique avec normalisation de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c).

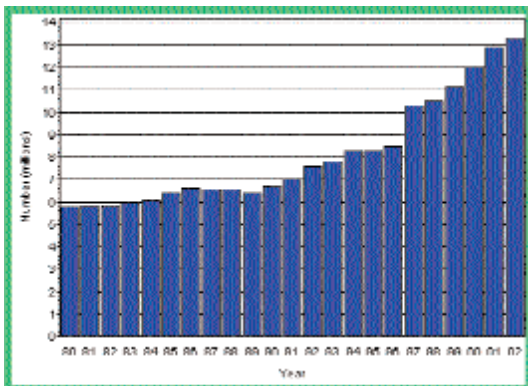


Fig. 1 : Nombre de personnes diabétiques aux Etats-Unis, 1980-2007

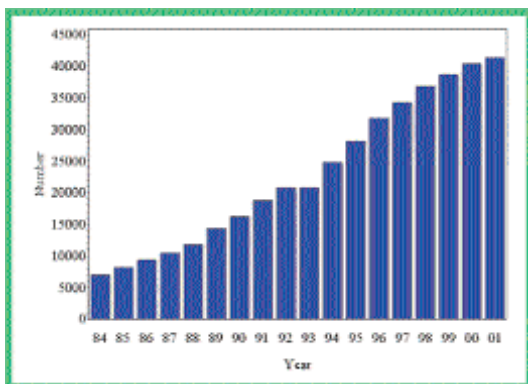


Fig 2 : Nombre de personnes traitées pour insuffisance rénale chronique reliée au Diabète aux Etats-Unis, 1984-2001

Types de GP:

Jusqu'en décembre 2008, plus de 12000 GP, réparties sur 188 centres dans le monde, étaient reportées au "Registre international de transplantation pancréatique". 74% de ces GP ont été réalisées aux Etats-Unis à raison de plus de 1000 GP/année. Trois types de GP sont décrits (Fig. 3):

- 1) La greffe isolée du pancréas (PTA): réalisée lorsque le patient ne présente que des complications minimales reliées au DID. Cependant, l'expérience mondiale a révélé que les effets secondaires de l'immunosuppression administrée en post greffe, étaient supérieures aux bénéfices encourus. De plus, les résultats n'étaient pas très encourageants du fait des difficultés du contrôle du rejet du greffon.
- 2) La greffe du pancréas suivant la greffe rénale (PAK): Pour les mêmes raisons énoncées ci haut, les résultats restaient peu encourageants.
- 3) La greffe combinée Rein-Pancréas (SPK): elle représente la meilleure option thérapeutique car elle traite à la fois le DID et l'urémie. Il est à noter que l'immunosuppression dans ce cas, reste identique à celle administrée lors de la greffe isolée du rein.

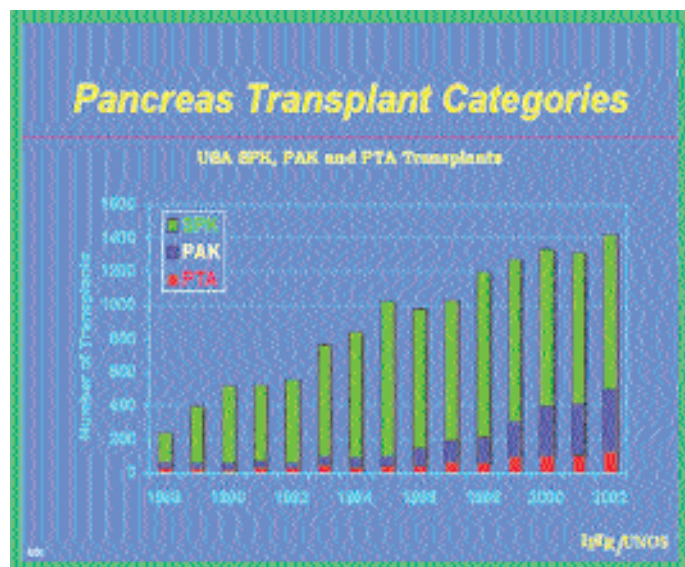


Fig 3 : Taux et type de GP effectuées aux Etats-Unis entre 1988 et 2002

Tableau 1: comparaison des trois modalités de GP

	SPK	PAK	PTA
Taux aux USA	87%	7.4%	5.6%
Survie à 1 an du greffon	78%	60%	55%
Survie à 5 ans du greffon	60%	32%	28%
Survie à 1 an du patient	91%	91%	92%
Survie à 5 ans du patient	80%	75%	75%
Perte du pancréas par rejet à 1 an	2%	10%	7%

Indications d'une GP:

L'indication par excellence de la SPK est la néphropathie diabétique terminale. Le diabète doit être de type insulino-dépendant défini par une insulïnémie nulle ainsi que par un taux plasmatique effondré du peptide C. Récemment, 1 catégorie de patients atteints d'un diabète type 2 pourraient bénéficier d'1 GP à cause du phénomène dit "Burn out". Il est, par ailleurs, préférable de greffer ces patients avant le passage en épuration extra rénale (Clearance de la créatinine = 20ml/min ou créatinine sérique = 4-5 mg/dl). La rationnelle de la GP est de :

- 1) Restorer la production endogène de l'insuline
- 2) Normaliser la glycémie
- 3) Rendre le patient insulïn-free
- 4) Prévenir, arrêter, retarder ou inverser les complications dues au Diabète
- 5) Améliorer la qualité de vie et prolonger la survie des patients

Quoique les objectifs d'une SPK précoce sont de:

- 1) éviter les accès vasculaires et les problèmes qui s'y rattachent
- 2) prévenir les épisodes d'insuffisance cardiaque congestive
- 3) corriger l'hypertension artérielle
- 4) ralentir la rétinopathie et corriger la neuropathie toutes les 2 secondaires à l'urémie
- 5) offrir de meilleurs résultats.

Cependant, pour des raisons immunologiques, on recommande une greffe rénale isolée si un donneur vivant apparenté est disponible.

Critères du donneur de Rein-Pancréas:

- 1) La vaste majorité des donneurs est du type cadavérique respectant les mêmes principes d'un donneur en mort cérébrale. Le seul intérêt d'utiliser 1 donneur vivant apparenté est d'ordre immunologique. Ainsi, une GP segmentaire provenant d'un donneur vivant apparenté fonctionne mieux qu'un greffe totale provenant d'1 donneur cadavérique
- 2) L'absence d'antécédents de diabète, d'alcoolisme, de pathologie pancréatique
- 3) L'absence d'antécédents de chirurgie pancréatique, ou de toxicomanie
- 4) L'âge du donneur compris entre 18 et 50 ans
- 5) Le poids du donneur allant de 40 à 100 Kg
- 6) La nécessité d'une compatibilité sanguine ABO
- 7) La nécessité d'un cross-match immunologique négatif entre le donneur et le receveur

Critères d'inclusion d'un receveur potentiel d'une SPK:

Ils comprennent:

- 1) une néphropathie diabétique terminale due à un DID
- 2) un risque cardiaque acceptable tels que décrit par un test d'effort au thallium et/ou coronarographie
- 3) une possibilité de tolérer la procédure chirurgicale et l'immunosuppression à long terme
- 4) une absence de problèmes psychosociaux
- 5) une possibilité d'assurer un suivi adéquat
- 6) un âge compris entre 20 et 50 ans

Critères d'exclusion du receveur potentiel:

L'exclusion est conditionnée par l'existence des éléments suivants:

- 1) une infection sévère
- 2) un cancer
- 3) une maladie cardio-vasculaire avancée (fraction d'éjection < 40%)
- 4) des amputations majeures
- 5) un age > 60 ans
- 6) une obésité morbide (> 50% du poids idéal)
- 7) une intoxication médicamenteuse
- 8) une maladie psychiatrique
- 9) une cécité absolue (exclusion relative)
- 10) un tabagisme actif (exclusion relative)

Technique de prélèvement pancréatique (3):

Le prélèvement du greffon pancréatique fait partie du prélèvement multi-organes incluant parfois le coeur, poumons, foie, reins, cornées et dans certains les intestins. Les particularités du prélèvement pancréatique reposent sur des principes standard à respecter. Ainsi, il doit se faire en monobloc prenant tout le pancréas et le duodénum et préservant leur vascularisation qui repose sur l'artère mésentérique supérieure et l'artère splénique; la veine porte est aussi préservée et coupée à mi distance entre la tête pancréatique et le foie si ce dernier est prélevé. Pour éviter l'oedème et le traumatisme du greffon pancréatique, il faut limiter au cours de la dissection les manoeuvres chirurgicales portant sur le pancréas. Puis avant le prélèvement complet, les organes sont refroidis par l'application insitu de glace et par l'irrigation, à travers des canules aortique et porte, d'une solution spéciale "UW"

(University of Wisconsin solution) permettant leur préservation, en période d'ischémie froide, pendant plusieurs heures allant jusqu'à 30 hrs pour le pancréas et 48 hrs pour les reins. En ex-vivo, une reconstruction vasculaire est parfois nécessaire du côté artériel en utilisant un greffon artériel en Y provenant de l'artère iliaque primitive et sa bifurcation prélevés du donneur. Ainsi, l'artère iliaque interne sera anastomosée à l'artère splénique et l'artère iliaque externe sera anastomosée à l'artère mésentérique supérieure (Fig 4 et 5). Si le foie n'a pas été prélevé, le tronc coeliaque et l'artère mésentérique supérieure sont pris sur un même cuff aortique

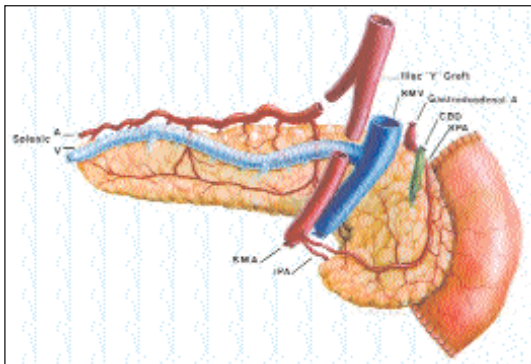


Fig 4 : Anastomoses vasculaires faites en Ex-VIVO

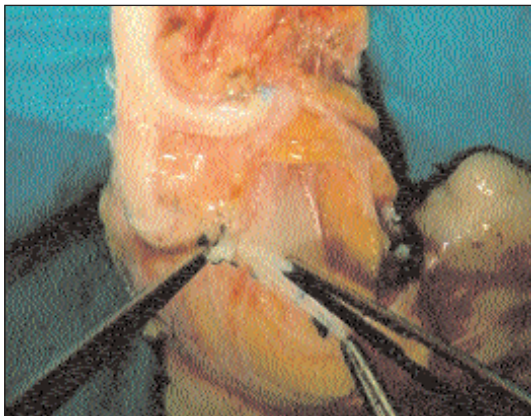


Fig 5 : Anastomoses vasculaires faites en Ex-VIVO (1er cas au Moyen Orient de greffe combinée Rein-Pancréas faite à l'Hôpital St-Georges Beyrouth)

Techniques de SPK:

Plusieurs techniques ont été décrites dans la littérature. Mais toutes recommandent de débiter par greffer le pancréas (au niveau de la fosse iliaque droite) avant le rein (mis au niveau de la fosse iliaque gauche). Quand à la voie d'abord, la voie transpéritonéale est actuellement la plus fréquemment utilisée. Mais dernièrement, la voie rétro-péritonéale

commence à gagner plus de popularité car elle est plus rapide et elle évite les complications d'une laparotomie. Une fois le greffon pancréatique sera mis en place, les anastomoses vasculaires seront faites en termino-latérale, la veine d'abord puis l'artère du greffon, avec les vaisseaux iliaques primitives ou externes du receveur. La qualité des vaisseaux chez le receveur exige une manipulation prudente et parfois une endartériectomie à cause des lésions vasculaires rencontrées chez les diabétiques urémiques. Au déclampage vasculaire, le greffon pancréatique devient rose et ferme. Quand au drainage exocrine, il consiste à drainer le jus duodéno-pancréatique dans soit le grêle ou la vessie du receveur. L'avantage du drainage vésical est la possibilité de détecter un rejet pancréatique précoce par l'hypoamylasurie qui précède l'hyperglycémie. Mais puisque le rejet rénal précède ou accompagne le rejet pancréatique (90%), le monitoring rénal peut servir comme 1 marqueur pour ce dernier, ce qui fait que beaucoup de centres ne monitorisent plus le jus pancréatique. Concernant le drainage entérique, l'anastomose duodéno-jejunale est faite le plus proche possible à l'angle de Treitz en latéro-latérale ou pour certains, à 20 -30 cm du coecum. Il ne faut pas oublier de faire une appendicectomie en fin de procédure (Fig 6)

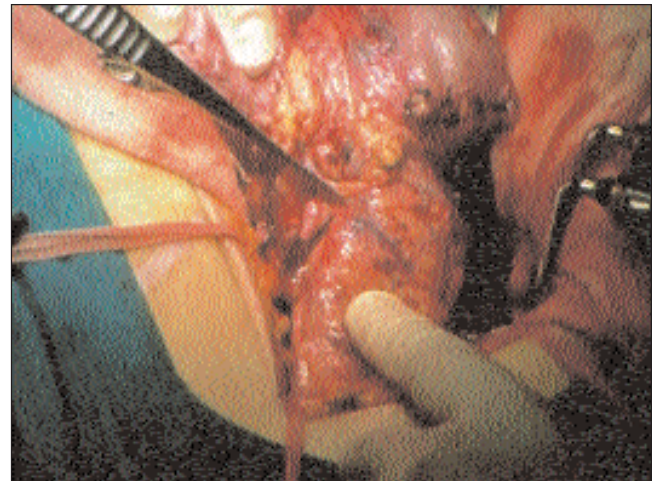


Fig 6 : Greffon pancréatique mis en place avec coloration rosâtre en fin d'anastomoses

Les soins post-opératoires:

Le greffon pancréatique fonctionne habituellement rapidement dès les premières minutes se traduisant par une normalisation rapide de la glycémie. Par la suite et au cours des jours qui suivent, quelques faits doivent être signalés:

- 1) Une hyperglycémie peut être observée. Etiologiquement, elle peut être en rapport avec le stress post-opératoire, l'administration des stéroïdes durant la chirurgie, l'hyperlimentation parentérale, le retard du fonctionnement du greffon pancréatique. Du point de vue thérapeutique, une insulinothérapie peut être indiquée immédiatement en post opératoire. Toutefois, une élévation persistante ou aigue de la glycémie (> 200 mg/dl), implique une évaluation immédiate du greffon pancréatique par echo-doppler et scintigraphie à la recherche d'une pancréatite aigue post-greffe, un sepsis ou un rejet aigue.
- 2) L'hyperamylasémie: Elle est fréquente en post-greffe. Elle peut être non significative ou indiquer une pancréatite. En général, elle est secondaire à des facteurs reliés au donneur, au prélèvement du

greffon et sa préservation et à l'implantation chirurgicale. Une élévation persistante et/ou aigüe de l'amylasémie doit pousser à adopter la même démarche thérapeutique que l'hyperglycémie.

- 2) L'hypercoagulabilité: Elle est réelle chez les diabétiques qui en plus ont des artères athéroscléreuses. Par conséquent, la thrombose des vaisseaux du greffon est un risque redoutable et fréquent. Plusieurs protocoles ont été suggérés pour diminuer ce risque, tels que l'usage du Rheomacrodex, du Persantin, du Dextran ou l'anti-coagulation systémique.
- 3) La dénutrition: Les diabétiques urémiques sont des malades dénutris et au départ immunosupprimés. Donc ils sont à haut risque de développer des infections et des problèmes de cicatrisation. D'où, l'importance de démarrer l'hyperlimentation parentérale le plutôt possible en post-opératoire, avec un relais par alimentation entérale dès le retour du transit intestinal.
- 4) Les troubles dyspeptiques de type gastroparésie et/ou diarrhée diabétique, vont induire des fluctuations médicamenteuses et sont traités par l'administration de métoprolol, prépuksid, erythromycine, VitE, ou des suppléments pancréatiques...
- 5) L'ascite chyleuse: très fréquente en post-greffe et provenant du greffon pancréatique, elle disparaît par la suite spontanément. Dans le cas de sa persistance, une péritonocentèse doit être pratiquée pour exclure une péritonite.

L'immunosuppression:

Plusieurs protocoles ont été décrits; La majorité des centres de transplantation recommandent la quadruple association comprenant: L'induction par la globuline anti-lymphocytaire ou plus récemment par des anticorps monoclonaux anti-CD25, le Tacrolimus, le Mycophenolate Mofetil (MMF) et les stéroïdes. En effet, la seule association du Tacrolimus et du MMF, a améliorée les résultats à court et à long terme de la GP.

Monitoring du greffon pancréatique:

Il est à la fois biologique et radiologique et vise à détecter le rejet d'un des 2 greffons ou la survenue de complications particulières. De point de vue biologique, les tests se limitent, en gros, à la glycémie, l'amylasémie, l'amylasurie (surtout en cas d'un drainage duodéno-vésical), le peptide C et l'HbA1c. La créatinine monitorise la fonction du greffon rénal.

L'écho-Doppler occupe une place importante dans l'exploration de la fonction des greffons à la fois pancréatique et rénal (Fig 7). Par contre, la RMI :

- 1) localise toujours le greffon pancréatique
- 2) montre plus facilement s'il y a du liquide dans le bassin
- 3) permet de différencier entre pseudokyste pancréatique et lymphocèle en se basant sur le contenu en protéines
- 4) montre une inhomogénéité et un oedème du greffon en cas de rejet aigu ou de pancréatite.

Alors que la cartographie isotopique garde toujours sa place pour explorer la perfusion du pancréas, la biopsie du greffon reste toujours la touche finale du diagnostic du rejet.



Fig 7 : echo-doppler du greffon pancréatique montrant 1 très belle vascularisation du greffon

Rejet pancréatique:

Il survient dans 80% des cas, à partir de la 2ème semaine et il est responsable de 40% des pertes totales de greffons pancréatiques. En général, le rejet rénal précède ou accompagne le rejet pancréatique (90%). De ce fait, le monitoring rénal peut servir comme marqueur du rejet pancréatique. La séquence histologique des événements est caractérisée en premier par l'infiltration cellulaire du pancréas exocrine. Au début, les îlots sont épargnés et la glycémie est ainsi normale alors qu'il y a une hyperamylasémie. A un stade plus avancé, quand la fibrose apparaît, l'inflammation et partant la destruction des îlots, l'hyperglycémie se manifeste. A ce moment, le rejet devient irréversible.

Une fièvre, un oedème du greffon détecté par une sensibilité spontanée ou à la palpation du greffon, un iléus et une douleur abdominale constituent la traduction clinique. Une oligurie associée est un signe d'un rejet rénal simultané. Les critères biologiques sont: la leucocytose, une hyperglycémie soudaine ou graduelle, une hyperamylasémie (qui précède l'hyperglycémie, surtout si accompagnée d'un taux bas d'insuline et du peptide C, une hyperlipasémie, une hypoamylasurie et une augmentation du "pancreas specific protein (PSP)" et du "serum anodal trypsinogène" qui est le critère biologique le plus sensible et le plus précoce du rejet. La scintigraphie pancréatique montre alors une hypoperfusion du greffon alors que l'écho-Doppler pancréatique montre un oedème du greffon et une augmentation de l'index de résistance (IR). Quoiqu'il en soit, le meilleur moyen de diagnostic du rejet, reste la biopsie du greffon pancréatique qui permet aussi de le

différencier de la fibrose pancréatique par l'absence d'un infiltrat inflammatoire.

Le traitement du rejet repose sur le degré de sa sévérité: Le traitement est débuté par des bolus de stéroïdes (SoluMedrol 500 mg IV/jour x 3-5 jours). En cas de résistance au traitement ou bien d'emblée pour les rejets stade 2 et 3 (selon la classification de Banff), un traitement par les anticorps monoclonaux ou les globulines anti-lymphocytaires est administré.

Complications:

En gros, les complications peuvent être d'ordre vasculaire, reliées au drainage ou bien dues au greffon pancréatique.

Les complications vasculaires surviennent dans 10 à 20% des cas et sont dues à la circulation collatérale particulière des artères pancréatiques nourricières. Elles sont 3 fois plus fréquentes en cas de PTA et elles consistent en: hémorragie, thrombose, sténose, pseudoanévrisme et fistule artério-veineuse. La clinique est variable mais consiste en un dysfonctionnement du greffon d'installation plus ou moins rapide dépendamment du type de la complication. Le diagnostic repose sur l'écho-Doppler, la scintigraphie du greffon et l'artériographie. La thrombose veineuse, la plus fréquente et redoutable parmi les complications vasculaires. Elle se manifeste par l'installation aigue: d'une douleur abdominale, une hyperglycémie aigue, parfois une hématurie (dépendamment du type du drainage utilisé), et une diminution dramatique de l'amylasurie. Le traitement consiste en une exérèse rapide du greffon car ceci constitue une source d'infection et de toxémie. Quand au faux anévrisme mycotique, il se manifeste par de la fièvre, une hématurie et des hémocultures positives. A l'examen clinique, une masse douloureuse et pulsatile, avec disparition du pouls périphérique et une thrombose veineuse du membre inférieur ipsilatéral sont retrouvés. Dans certaines situations dramatiques, le patient peut se présenter avec un tableau d'hémorragie intra-abdominale avec choc témoignant une rupture du faux anévrisme.

Les complications reliées au drainage sont dépendantes du type utilisé pour drainer le pancréas exocrine. Dans le cas du drainage vésical (duodéno-cystostomie), on reconnaît le plus fréquemment les infections urinaires à répétition, les cystites et les urétrites chimiques (les plus redoutables à traiter), les pancréatites de reflux et les troubles métaboliques tels que l'acidose et la déshydratation. Ce type de

drainage, le plus fréquemment utilisé, a pour avantage la détection précoce et facile du rejet pancréatique par le dosage de l'amylasurie. Mais progressivement, le drainage entérique (duodéno-jejunostomie) commence à occuper de plus en plus une place importante car il est plus sécurisant, physiologique, fiable et indemne des complications urinaires à long terme. Les complications reliées à cette technique sont surtout les lâchages anastomotiques et les fistules manifestées par des abcès abdominaux ou de l'ascite infectée. Cliniquement, l'apparition aigue d'une douleur abdominale basse avec fièvre, leucocytose et une élévation de l'amylasémie et de la glycémie sont le témoin de ce genre de complications. Le diagnostic est fait par un CT-scan abdominal et une péritonéocentèse. Le traitement consiste à ôter le greffon avec antibiothérapie agressive et l'arrêt de toute immunosuppression.

Les complications dues au greffon pancréatique sont nombreuses. Le dysfonctionnement primaire du greffon du à la technique du prélèvement et de préservation du greffon est facilement mis en évidence. Cliniquement, un retard du démarrage de la fonction pancréatique est de règle. La pancréatite aigue du greffon est secondaire au reflux urinaire en cas de duodéno-cystostomie ou aux manipulations opératoires lors du prélèvement ou l'implantation chirurgicale. Elle se manifeste par une douleur abdominale, une fièvre, un oedème et une sensibilité du greffon, un iléus, une distension et une constipation associées à une élévation modérée de l'amylasémie et de l'amylasurie. Le diagnostic est surtout clinique, auquel s'ajoute biologiquement l'hyperamylasémie et radiologiquement l'oedème du greffon pancréatique à l'échographie, l'hyperperfusion avec perte des bordures du GP à la scintigraphie et l'oedème du greffon avec du liquide peri-pancréatique inflammatoire au CT-Scan. Le traitement est conservateur.

D'autres complications beaucoup plus rares peuvent se voir: l'occlusion du grêle par brides (moins dans l'abord rétropéritonéal), la cholécystite aigue, l'infection de plaie, et l'hernie incisionnelle.

Pour être complet, il faut ajouter que les complications infectieuses dans une GP sont fréquentes, de l'ordre de 81.4%. Elles sont favorisées par le taux élevé de rejet aigue du greffon pancréatique, la présence d'un diabète sous-jacent et ses complications, et certains facteurs techniques tel le type de drainage par exemple.

Effets à long terme d'une GP:

Toutes les études réalisées, confirment l'absence d'effet sur les complications sévères et avancées de la néphropathie diabétique. Par contre, il existe:

- 1) Une stabilisation de la rétinopathie
- 2) Une prévention de la récurrence de la néphropathie diabétique
- 3) Une amélioration de la neuropathie à la fois motrice et sensitive tels que montré par l'étude de la vélocité de la conduction nerveuse.
- 4) Un effet bénéfique sur la microcirculation.
- 5) Une augmentation de l'HDL-cholestérol avec diminution des triglycérides et du taux cholestérol/HDL.

Le tout amenant à une meilleure qualité de vie.

Conclusion:

En conclusion, la GP reste la thérapeutique de choix pour la néphropathie diabétique terminale. Les patients bénéficieront d'une survie meilleure que celle obtenue par l'épuration extra-rénale ou celle fournie par la greffe isolée de rein à condition qu'ils soient greffés précocement et de préférence avant le début de la dialyse et ce, dans le but d'éviter les complications de la dialyse chronique et la récurrence de la maladie rénale.