

Greffé de pancréas : où en sommes-nous en 2022 ?

Pancreas transplant: what's new in 2022?

L. Esposito¹, F. Buron², C. Wassner³, F. Haidar⁴, A. Sartorus⁵, T. Prudhomme⁶, J. Branchereau⁷, L. Badet⁸, E. Cuellar⁹, T. Berney¹⁰, TREPID (association pour la transplantation de pancréas et d'îlots pour le diabète)

» La prise en charge des patients atteints de diabète présente de nombreux défis et constitue une part importante des dépenses de santé à l'échelle mondiale. Une transplantation de pancréas réussie permet une restauration durable de la sécrétion endogène d'insuline chez les patients diabétiques, la stabilisation des complications dégénératives du diabète, l'amélioration de la qualité de vie et de la survie des patients. Ces bénéfices sont à mettre en balance avec la morbidité de l'intervention chirurgicale et les complications de l'immunosuppression. Cette revue décrit l'état actuel de la transplantation de pancréas, les indications, les résultats, les améliorations cliniques et chirurgicales, l'optimisation indispensable du greffon pancréatique lors du prélèvement ainsi que les innovations et orientations futures. Elle montre également la nécessité d'études randomisées multicentriques pour mieux définir l'efficacité, les risques et les bénéfices à long terme.

Mots-clés: Transplantation pancréatique – Transplantation simultanée rein-pancréas – Diabète.

Summary

Taking care of patients with diabetes mellitus (DM) implies many challenges and accounts for a significant portion of healthcare expenses globally. A successful pancreas transplant allows a lasting restoration of endogenous insulin secretion in diabetic patients, and thus the stabilization of the degenerative complications of diabetes and the improvement of the quality of life and survival of patients. These benefits must be weighed against the morbidity of surgery and the complications of immunosuppression. In this review, we summarize the results of pancreas transplantation for patients, describe the current state of pancreas transplantation, its indications, the clinical and surgical improvements, and discuss the necessity to optimize the pancreatic graft during harvesting, perspectives, and the remaining gaps.

Keywords: Pancreas transplant – Simultaneous pancreas-kidney – Diabetes.

Indications – recommandations

Depuis la première transplantation de pancréas en 1966, plus de 45 000 transplantations pancréatiques ont été rapportées, avec des protocoles et interventions chirurgicales sans cesse améliorées au fil du temps.

La transplantation pancréatique s'adresse principalement aux patients diabétiques de type 1 (DT1), mais des transplantations ont également été réalisées dans le cadre du diabète de type 2 (DT2) insulinorequérant (environ 8 % des patients greffés aux États-Unis) [1-3]. Il est probable que certains patients greffés dans le cadre d'un DT1 ou d'un DT2 auront en fait un diabète en lien avec une autre étiologie, notamment les diabètes monogéniques de type MODY. Il existe 3 modalités

de transplantation pancréatique : la transplantation simultanée rein-pancréas (*simultaneous pancreas-kidney*, SPK) la plus pratiquée, la transplantation pancréatique après transplantation rénale (*pancreas after kidney*, PAK) et la transplantation pancréatique isolée (*pancreas transplant alone*, PTA).

Des critères d'éligibilité à la transplantation pancréatique (SPK et PTA) dans le cadre du DT1 ont été proposés en 2001 [4] : âge inférieur à 55 ans, IMC inférieur à 32 kg/m², absence de coronaropathie évoluée, absence d'antécédent d'amputation consécutive à une artériopathie périphérique évoluée, adhésion suffisante du patient et capacité à comprendre la procédure, absence de maladie psychiatrique non contrôlée ou d'abus de substance, absence de néoplasie active

¹ Néphrologue, département de néphrologie, dialyse et transplantation d'organes, hôpital de Rangueil, CHU de Toulouse.

² Néphrologue, service de néphrologie, transplantation et immunologie clinique, pavillon P2, hôpital Édouard-Herriot, Hôpitaux civils de Lyon.

>>> ³Chirurgien viscéral,
département de chirurgie,
service de chirurgie
viscérale, hôpitaux
universitaires de Genève,
Suisse.

⁴Néphrologue, service
de néphrologie
et de transplantation,
hôpitaux universitaires
de Genève, Suisse.

⁵Néphrologue, service
de néphrologie-
dialyse-transplantation
rénale, hôpital Bicêtre,
Le Kremlin-Bicêtre.

⁶Service d'urologie,
transplantation rénale,
hôpital de Rangueil,
CHU de Toulouse.

⁷Chirurgien urologue,
service urologie et
transplantation rénale,
CHU de Nantes.

⁸Service d'urologie,
chirurgie de la
transplantation, Hospices
civils de Lyon.

⁹Service de chirurgie
digestive et
transplantation d'organes,
CHU de Toulouse.

¹⁰Professeur associé
de chirurgie à la faculté
de médecine
de l'université de Genève.

ou récente. Comme pour les autres transplantations d'organes, un bilan prétransplantation complet est donc nécessaire. Concernant l'IMC, certains centres recommandent plutôt un seuil < 30 kg/m² compte tenu d'un risque de complications chirurgicales augmenté (de thromboses vasculaires en particulier), de façon générale, en cas d'obésité [1, 5-10].

Selon les recommandations de l'ADA (American Diabetes Association), la SPK est le traitement de référence à envisager dans la prise en charge des patients diabétiques présentant une insuffisance rénale terminale avérée ou imminente [11]. Différentes études comparant les résultats de la transplantation combinée, selon que celle-ci a lieu avant (préemptive) ou après la mise en dialyse du patient, ont mis en évidence un bénéfice de la transplantation réalisée de façon préemptive, que ce soit au niveau de la survie du greffon rénal [12] ou de la survie du patient (différence s'exprimant à partir de 8,2 ans après la transplantation) et du risque de décès d'origine cardiaque [13]. En ce qui concerne la transplantation préemptive, le seuil de débit de filtration glomérulaire (DFG) retenu pour adresser le patient à un centre de transplantation, et donc envisager la transplantation combinée, est en moyenne de 45 mL/min/1,73 m² [12-14]. La Haute Autorité de santé (HAS), dans ses recommandations d'octobre 2015 relatives à la transplantation rénale, préconise d'adresser "précocement" le patient DT1 à une équipe de transplantation en vue d'une greffe de pancréas afin d'évaluer les meilleures stratégies d'inscription sur liste, en fonction des différentes transplantations envisageables [15, 16].

En France, les patients DT1 insuffisants rénaux candidats à une première transplantation, âgés de moins de 55 ans, immunisés ou pas, sont éligibles à une double transplantation pancréas-rein de façon prioritaire [16]. La PTA, quant à elle, s'envisage chez les patients DT1 présentant une fonction rénale préservée, mais un diabète instable, caractérisé par des complications métaboliques aigües sévères (hypoglycémies ou acidocétoses) pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient, l'impossibilité d'administrer de l'insuline exogène du fait d'une problématique clinique ou émotionnelle, ou l'apparition de complications dégénératives très rapidement évolutives malgré une insulinothérapie optimisée.

La PAK s'envisage chez un patient DT1 préalablement transplanté du rein et qui présente d'autres complications liées au diabète ou chez un patient en échec d'une première SPK. Elle permet de réaliser la transplantation chez un malade en meilleur état général et déjà sous traitement immunosuppresseur. L'idéal est de pouvoir

réaliser une transplantation rénale rapidement avec un donneur vivant permettant une durée d'attente moins longue en dialyse.

Comme les patients ont besoin d'une immuno-suppression (IS) à long terme pour préserver la fonction du greffon, ces transplantations augmentent le risque d'événements indésirables liés à l'IS. Ces risques doivent être mis en balance avec un mauvais contrôle glycémique, un diabète labile et les hypoglycémies sévères non ressenties. Nous connaissons également les bons résultats de la greffe d'ilots pancréatiques qui est une procédure radiologique ou de chirurgie mini-invasive impliquant une perfusion d'ilots purifiés dans le système porte. Depuis 2000, et la publication des résultats d'Edmonton (Alberta, Canada) [17] qui ont marqué un tournant dans l'histoire, la transplantation d'ilots pancréatiques s'est constamment améliorée et tend maintenant à avoir des résultats métaboliques comparables à ceux des transplantations de pancréas, au moins les 3 premières années après la greffe [18]. Les résultats à 10 ans étant maintenant disponibles pour les 2 techniques [19, 20], des recommandations ont été faites sur les indications de ces procédures, par le groupe de travail TREPID associant tous les acteurs de la transplantation pancréatique ou de la greffe d'ilots du patient diabétique en France et à Genève (**figure 1**).

Liste d'attente et information patients, bilan prétransplantation

Liste d'attente et information donnée aux patients

Selon les données de l'Agence de la biomédecine (ABM) des années 2016 à 2021, quelque 200 patients se trouvent en liste d'attente en France pour une transplantation de pancréas. La moitié de ces patients est en attente effective de greffe (liste active), et l'autre moitié présente une contre-indication temporaire. Le nombre moyen de transplantations pancréatiques approcheait la centaine par an en 2016 et en 2017 ; il a nettement baissé en 2018 et en 2019 avec, respectivement, 78 et 84 transplantations de pancréas. Il s'est même effondré en 2020 à la suite de la pandémie de Covid (34 transplantations). Ce chiffre a de nouveau augmenté en 2021 (67 transplantations). Le nombre de nouveaux inscrits représente une centaine de patients par an. La mortalité sur liste d'attente s'est accentuée ces dernières années, puisqu'elle était de 2 ou 3 patients en 2016 et en 2017 pour être aux alentours de la dizaine de patients par an ces 4 dernières années.

Retrouvez la suite
de cet article
sur notre site

www.edimark.fr

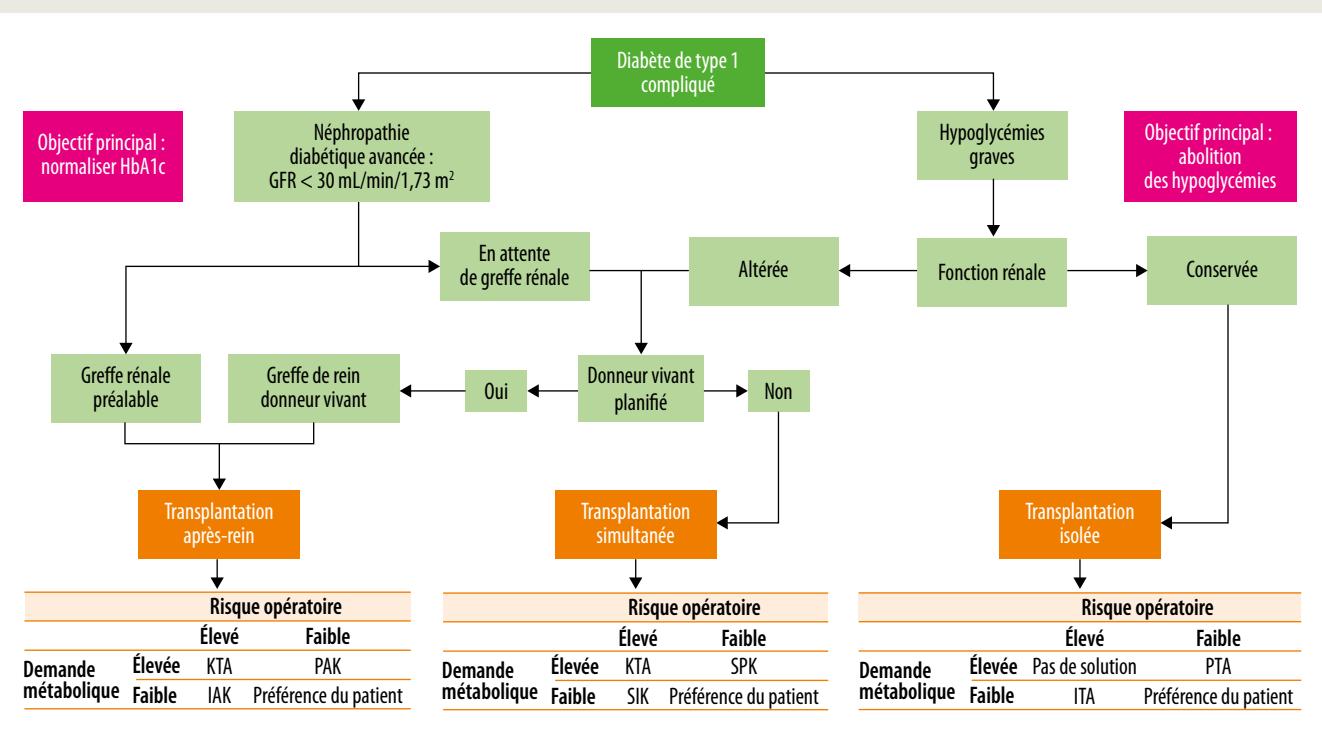


Figure 1. Indications pour la greffe d'îlots et la transplantation pancréatique chez un patient DT1 (d'après le groupe de travail TREPID [16]).

L'information donnée au patient se veut la plus complète possible pour lui permettre de se positionner par rapport à sa situation propre et de mieux comprendre les indications et risques de chaque option : transplantation d'îlots versus transplantation de pancréas ou bien transplantation combinée rein-pancréas ou rein-îlots (cf. plaquette information du groupe TREPID : <https://wp2.silvernet.fr>). L'indication finale portée sur les îlots versus le pancréas total implique un choix éclairé du patient prenant en compte les rapports bénéfices/risques de chaque procédure. Ainsi, si l'insulino-indépendance est au premier plan, le patient aura tendance à opter plus facilement pour le pancréas total, alors que si la crainte des complications chirurgicales est au premier plan, par choix du patient et a fortiori par celui du chirurgien de transplantation, on aura tendance alors à préférer les îlots.

Bilan prétransplantation de pancréas

Le bilan médicochirurgical prétransplantation vise à évaluer au mieux l'indication de transplantation, la faisabilité de la transplantation, la présence ou non des pathologies qui peuvent contre-indiquer ou compliquer la prise en charge par transplantation ou post-transplantation. Il évalue en premier lieu le

type de diabète, l'équilibre du diabète et les éventuelles complications dégénératives du diabète (consultation ophtalmologique, de neurologie et examens neurophysiologiques), la fonction rénale et la protéinurie. Il vise également à déterminer l'appariement immuno-logique entre le receveur et le futur donneur en termes de groupe sanguin et de typage HLA (groupe sanguin A, B, O, typage HLA, recherche d'anticorps anti-HLA). Il évalue l'état cardiovasculaire du patient : scanner abdominal et des axes iliaques, échographie doppler des vaisseaux du cou et des vaisseaux des jambes, échographie cardiaque, épreuve d'effort, scintigraphie myocardique ou coronarographie en cas de doute. Le patient consulte au minimum le néphrologue transplantateur, l'anesthésiste et le chirurgien de transplantation. On recherche la présence d'un éventuel donneur vivant de rein. Une évaluation du statut vaccinal est aussi systématique. Les femmes bénéficient d'une consultation de gynécologie avec frottis cervicovaginal. En outre, étant donné la typologie des patients, le niveau de calcification sur l'axe iliaque est le principal déterminant de l'implantation artérielle du greffon, cette évaluation est primordiale. Par ailleurs, selon les équipes, d'autres bilans sont réalisés tels que : consultation de psychiatrie ou évaluation psychologique, consultation de dermatolo-

logie ou endoscopie digestive haute si signes de reflux ou de gastroparésie (vidange gastrique) et/ou coloscopie de dépistage carcinologique au-delà de 50 ans. Des tests d'évaluation de la dysautonomie (système nerveux autonome) par des scores d'Ewing sont souvent utiles lors de l'anesthésie.

Score d'attribution en France : extension à un score anglais ou suisse ?

Si le manque d'organes disponibles à la transplantation est une constante mondiale, le système d'allocation des organes diffère d'un pays à un autre. En général, l'allocation d'un organe à un receveur repose sur un système de score de priorité. Ce score de priorité se fonde le plus souvent sur des facteurs associés au donneur, au receveur et à la transplantation en elle-même comme le temps d'attente sur liste, la compatibilité HLA, l'immunisation anti-HLA, le temps en dialyse pour les patients en attente d'une SPK, l'âge des donneurs et des receveurs. En France, actuellement, les patients en attente d'une greffe de pancréas sont prioritaires s'ils répondent aux critères suivants : première transplantation, transplantation SPK, âge > 55 ans. Au Royaume-Uni, où plus de 200 transplantations pancréatiques sont réalisées par an, l'IMC et le temps de trajet pour acheminer le greffon pancréatique au centre de transplantation entrent également dans le score de priorité. En Suisse, c'est le périmètre abdominal qui entre dans le score de priorité et non l'IMC. Le temps moyen d'attente sur liste dépend non seulement du score de priorité, mais aussi du groupe sanguin du receveur et du caractère combiné ou non, tel que les transplantations rein-pancréas. Le système d'allocation des transplants peut faire également varier sensiblement le temps d'attente moyen sur liste. Ainsi, un nouveau système national d'allocation de greffons pancréatiques, le NPAS (National Pancreas Allocation system), mis en place en 2010 au Royaume-Uni, est régulièrement adapté, il a permis de diminuer le temps d'attente sur liste de 405 à 250 jours, en 5 ans (British transplantation society Guidelines). De même, le temps d'attente sur liste active est actuellement de 12 mois en moyenne pour une transplantation de pancréas ou îlots.

Critères de sélection des donneurs en mort encéphalique

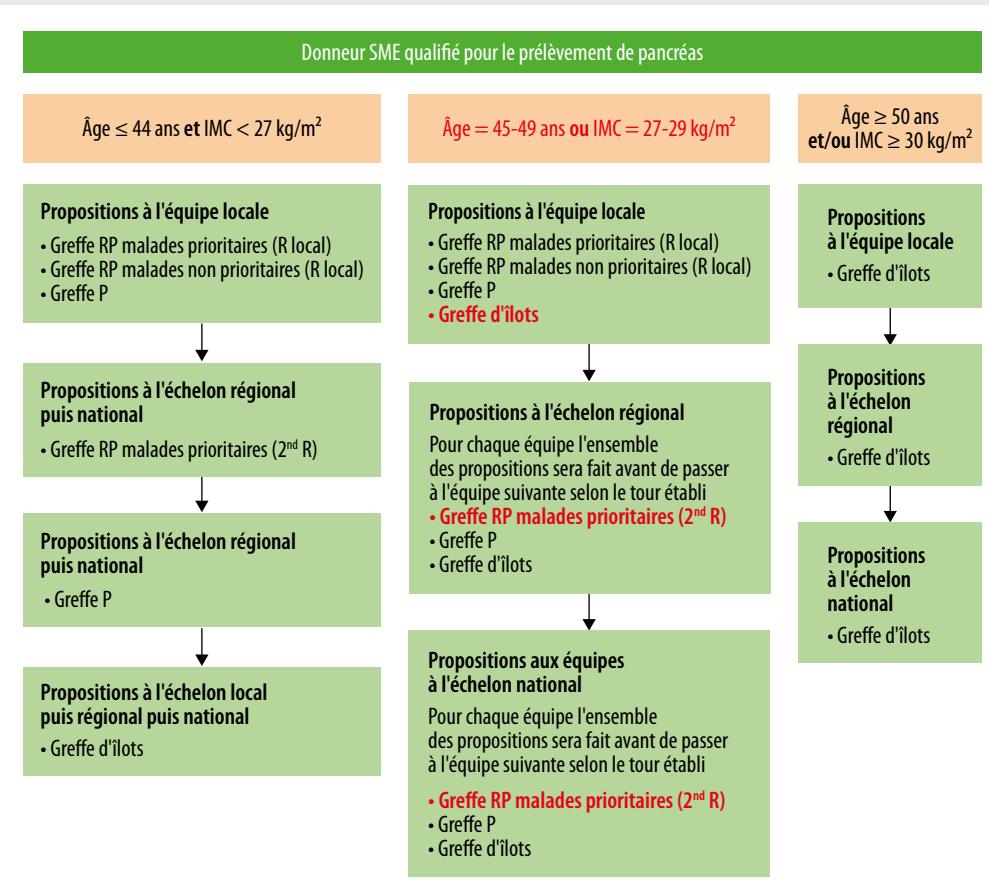
Le greffon pancréatique est proposé en priorité pour une transplantation de pancréas lorsque le donneur est âgé de moins de 45 ans et a un IMC inférieur

à 27 kg/m². Il est proposé en priorité pour une greffe d'îlots de Langerhans lorsque le donneur est âgé de 50 ans ou plus et/ou qu'il a un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m². Entre 47 et 50 ans et pour un IMC entre 27 et 30, le choix de l'allocation du greffon entre pancréas-organe et îlots est laissé aux équipes médicale et chirurgicale. Dans tous les cas, la proposition n'est faite que si le donneur n'a pas d'antécédent de diabète ou d'alcoolisme chronique (*figure 2*).

Prélèvement pancréatique

Le nombre de transplantations de pancréas durant les 20 dernières années est stable en France et ce malgré une survie des greffons et des patients globalement en amélioration [21]. En cause probablement, une sélection restrictive des donneurs avec notamment un refus plus important de ceux considérés comme marginaux (âge > 50 ans, IMC > 30 kg/m²). À cela s'ajoutent des pancréas prélevés qui ne sont pas greffés en raison de lésions effectuées sur l'organe pendant le prélèvement [22]. Des études récentes ont montré une survie du greffon à 10 ans semblable à celui des donneurs en état de mort céphalique pour les donneurs décédés après arrêt circulatoire (DDAC) [22] et que l'utilisation de donneurs avec des IMC jusqu'à 35 kg/m² pouvait être envisagée [23]. L'application d'une standardisation de la technique de prélèvement par les formations assurées par des équipes spécialisées dans le prélèvement au sein de l'EFPMO (École francophone de prélèvement multi-organes) et dans la transplantation du pancréas devrait permettre non seulement d'obtenir de bons résultats avec des pancréas marginaux, mais également de réduire le nombre de pancréas refusés après prélèvement pour lésions liées au prélèvement de l'organe [24].

Le pancréas peut être prélevé "en bloc" avec le foie et séparé sur la *backtable* ou prélevé séparément, *in situ* avec dissection "à chaud". L'avantage de la première technique serait de faciliter la standardisation du prélèvement, surtout pour des chirurgiens non experts, de diminuer la survenue de lésions pancréatiques durant la procédure et de réduire la durée du prélèvement. Le prélèvement séparé du pancréas permet principalement de réduire le temps de *backtable* et d'effectuer une dissection à chaud des éléments. Il n'y a à ce jour pas de preuves claires de la supériorité d'une des techniques, et la conclusion du consensus lors de la conférence mondiale sur la transplantation du pancréas est que la technique "en bloc" devrait être privilégiée lorsque le donneur est instable [1].



Le pancréas a été le deuxième organe, après le rein, à être transplanté à partir d'un donneur vivant. Cette transplantation partielle de pancréas a été réalisée en 1979 dans le Minnesota [25]. Ce modèle de transplantation permet d'offrir un organe provenant d'un don vivant et en cas de SPK, d'éviter 2 interventions chez le receveur, provenant de 2 donneurs différents. De plus, avec la progression de la chirurgie mini-invasive, le prélèvement peut être réalisé par laparoscopie. Le frein principal du don vivant de pancréas est la morbidité potentielle à laquelle on expose le donneur, à savoir principalement les risques de fistule pancréatique et de diabète. L'équipe de David Sutherland a publié en 2016 ses résultats sur le don vivant de pancréas où sont observés, chez les donneurs, 13 % de fistules pancréatiques et 15 % de diabète post-donation [26]. Cependant, il semblerait que le risque de diabète post-donation peut être significativement réduit en appliquant des critères de profils glycémiques plus stricts chez les donneurs.

Transplantation pancréatique et suivi chirurgical, complications

Le greffon peut être placé en intrapéritonéal ou en rétropéritonéal. Il n'y a pas de différence en termes de morbidité entre les 2 techniques. Cependant, il est plus aisément effectuer des biopsies du greffon lorsque ce dernier est placé dans le rétropéritoine. Concernant le drainage exocrine, il est admis aujourd'hui qu'un drainage dans la vessie est associé à plus de complications post-opératoires, principalement d'ordre métabolique et urologique, nécessitant chez plus de 40 % des receveurs une conversion en drainage entérique. La dérivation digestive des sécrétions exocrines est donc actuellement recommandée. La difficulté chirurgicale entre une anastomose duodénoduodénale et une anastomose duodénojéjunale est similaire, cependant les conséquences d'une fistule sur une anastomose duodénoduodénale peuvent être plus graves. Cette dernière technique permet néanmoins

d'effectuer des biopsies du duodénum du donneur par endoscopie en cas de suspicion de rejet. Il existe toutefois des discordances sur le diagnostic de rejet dans les résultats de biopsies concomitantes de duodénum et de pancréas (11 % de discordances) [2].

Un débat a porté sur le drainage veineux du greffon pancréatique entre un drainage systémique et un drainage portal. Le premier est reconnu comme techniquement plus abordable, en particulier lorsque le receveur est en surpoids et le second est considéré comme plus physiologique. Cependant, à l'heure actuelle, il n'y a aucune supériorité significative en termes métabolique, immunologique ou en risque chirurgical permettant de privilégier l'une des 2 techniques, et le choix revient donc au chirurgien et dépend des conditions anatomiques du receveur.

L'avancée de la chirurgie mini-invasive fait son chemin vers la transplantation de pancréas et certains rares centres effectuent cette intervention par voie robot-assistée. Cette technique pourrait permettre de réduire les complications, en particulier du fait de l'accroissement d'une population de receveurs obèses, tout en offrant les mêmes résultats métaboliques [3].

La transplantation de pancréas a beaucoup évolué depuis la première, réalisée en 1966. Cependant, elle reste une intervention à haut risque en termes de complications avec plus de 30 % de reprises ; les principales complications sont vasculaires (thrombose veineuse et/ou artérielle, hémorragie, anévrismes mycotiques, fistule artério-veineuse), infectieuses et concernent des fistules digestives ou des sécrétions pancréatiques [27]. La thrombose veineuse est une des complications les plus sévères et peut amener à la perte du greffon. L'utilisation d'antiagrégants et l'introduction d'une prophylaxie anticoagulante postopératoire peuvent réduire les risques de thrombose. Cela nécessite une surveillance rapprochée des patients, en postopératoire immédiat, au vu du risque de saignement. Les progrès réalisés en radiologie interventionnelle permettent aujourd'hui de recourir à ces techniques mini-invasives en cas d'hémorragie, de pseudo-anévrisme et de thrombose.

Suivi médical et complications postopératoires immédiates et à long terme

Nous pouvons différencier les complications postopératoires entre celles qui sont liées directement à la transplantation ou au traitement immunsupresseur et celles liées à une décompensation d'une comorbidité en lien avec le diabète.

Complications médicales postopératoires

Les complications médicales postopératoires sont principalement liées aux effets indésirables des traitements immunsupresseurs. Les anticorps anti-lymphocytaires et le mycophénolate mofétil entraînent des cytopénies, rapportées chez 23 % des patients [28]. Les infections post-transplantation sont prévenues par un traitement antibiotique à large spectre et antifongique pendant 14 jours. Ce dernier est arrêté après vérification de la stérilité du liquide de conservation en mycologie et en bactériologie. Une infection du site opératoire survient dans 14 % des cas dans une cohorte suisse [29, 30] ; une infection fongique est rapportée dans 3 % des cas et expose au risque d'anévrisme mycotique [31]. La pyélonéphrite est l'infection bactérienne la plus fréquente, favorisée par le sondage urinaire et la sonde JJ.

Les infections virales surviennent dans 12 % des cas. Il s'agit principalement d'infections à cytomégalovirus (CMV) (55 %) [28]. Les infections à BK virus surviennent dans 22 % des cas et conduisent à une néphropathie à BK virus dans 1,1 % des cas [32].

Les comorbidités liées au diabète compliquent l'évolution postopératoire.

L'incidence de la gastroparésie est de 40 % et 30 % des patients ont toujours des symptômes 2 ans après la transplantation [10]. Cette dernière peut entraîner un allongement de la durée d'hospitalisation initiale ou des réhospitalisations. La dysautonomie, particulièrement l'hypotension orthostatique, nécessite une attention particulière en raison du risque d'hypoperfusion des organes transplantés [33]. Les événements cardiovasculaires surviennent le plus souvent dans les 3 premiers mois post-transplantation, mais restent aussi la première cause de décès à long terme (31 % des causes de décès) [34], bien que la transplantation pancréatique associée à la transplantation rénale diminue significativement leur incidence, comparativement à une transplantation rénale isolée [35].

Les rejets post-transplantation sont estimés entre 5 et 25 % la première année. La combinaison d'immunosuppression associant mycophénolate mofétil et tacrolimus est la plus efficace (11 % de rejets).

Les transplantations rein/pancréas sont réalisées chez des patients transplantés faiblement immunisés en HLA (taux de greffon incompatible (TGI) inférieur à 30 %). La biopsie rénale permet de poser le diagnostic de rejet du greffon rénal. Le rejet du pancréas peut être dissocié du rejet rénal (30 % des cas) [36]. Le diagnostic de ce dernier est plus difficile à établir compte tenu de l'absence de disponibilité de la

technique de biopsie du pancréas dans la plupart des centres français. Le diagnostic est posé sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques (syndrome inflammatoire, déséquilibre glycémique, élévation de la lipase à plus de 3 fois la normale). La classification de Banff permet de classer le type de rejet, cellulaire ou humoral [37].

Complications médicales à long terme

Ce sont principalement les événements cardiovasculaires, les infections et les cancers.

Les événements cardiovasculaires surviennent chez 40-50 % des patients transplantés rein/pancréas, comparativement à une prévalence d'environ 80 % chez les patients qui bénéficient d'une transplantation rénale seule (étude rétrospective sur 10 ans).

Les infections tardives sont la 2^e cause de mortalité des patients transplantés (26 % des causes de mortalité) et sont une cause importante de morbidité après la transplantation. Les infections sont principalement bactériennes et peuvent être systémiques, engendrant pyélonéphrite, pneumopathie ou colite. Les infections fongiques sont moins fréquentes et entraînent une artérite [38]. Les infections virales tardives à CMV sont également rapportées [28].

L'incidence des cancers est 10 fois supérieure à celle de la population non transplantée [28]. Dans une cohorte espagnole de 194 patients, l'incidence est de 6 % [39]. Les cancers rapportés sont digestifs, hématologiques, gynécologiques, cérébral, urinaire et de la peau. Le sarcome de Kaposi, plus rare, est aussi rapporté [28].

En ce qui concerne le greffon rénal, passé la période postopératoire précoce, la première cause de perte du greffon est le décès du patient.

Les autres complications liées au diabète sont contrôlées par la transplantation et éventuellement peuvent être partiellement réversibles. La plupart des patients transplantés ont une rétinopathie, dont l'évolution semble s'améliorer après la transplantation [33]. Il en est de même pour la neuropathie. Certaines études ont montré une amélioration de la neuropathie à 5 ans [40].

Activités : nombre de transplantations, survie des patients et des transplants dans le monde (Royaume-Uni, États-Unis) et en France

L'Organisation mondiale de la santé estime que plus de 422 millions de personnes vivaient avec un diabète en 2014. La plupart sont des DT2, les DT1 ne représentent que 8 à 10 % des cas, mais leur incidence augmente partout dans le monde.

Pour autant, par exemple en France, de nombreux patients DT1 nécessitant une transplantation n'ont pas encore un accès optimal à la liste d'attente (**figure 3**). En effet, parmi les 94 % des patients DT1 inscrits en transplantation de rein-pancréas, la moitié sont déjà dialysés à l'inscription, alors qu'ils auraient un bénéfice à être greffés de manière préemptive. Parmi les 200 patients DT1 nouveaux inscrits en transplantation

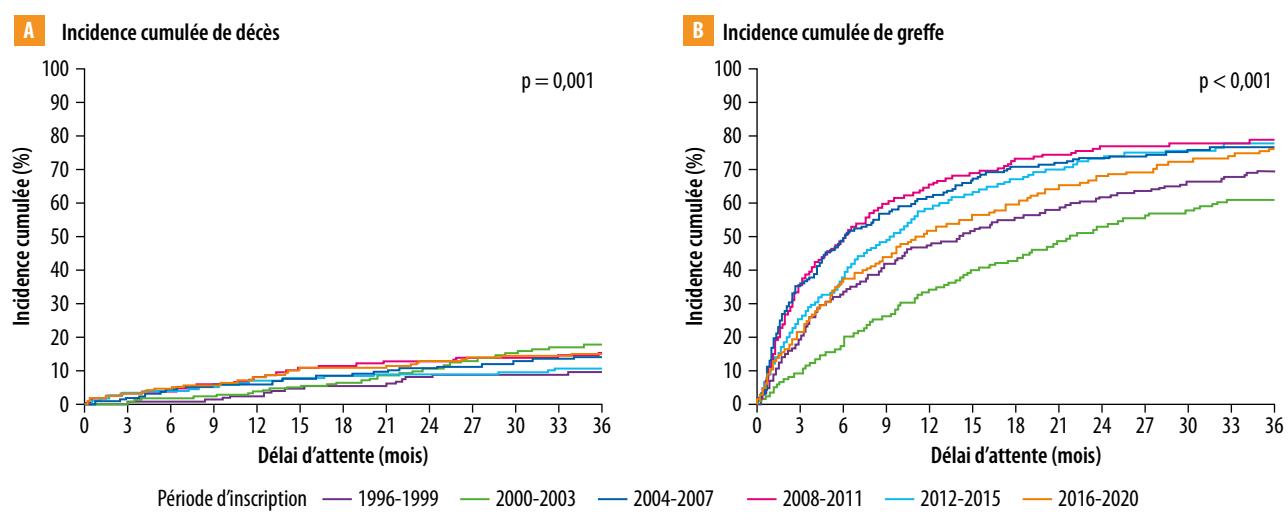


Figure 3. Incidence cumulée de décès (A) et de transplantations (B) chez les patients DT1 en France.

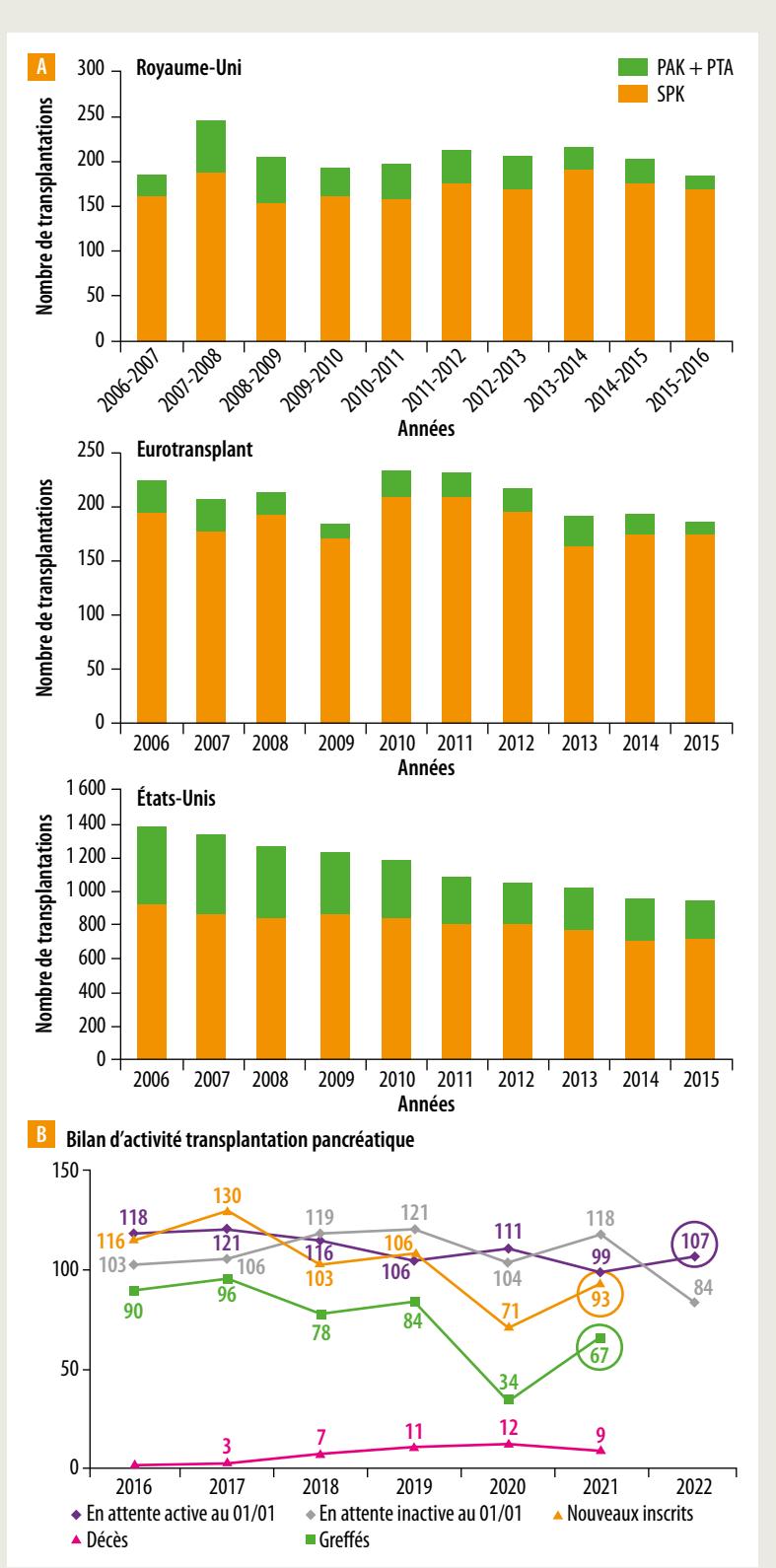


Figure 4. Activité de la transplantation pancréatique dans le monde (A) et en France (B) (source : Agence de la biomédecine).

rénale, seulement moins de la moitié bénéficieront d'une transplantation pancréatique associée.

Aux États-Unis en 2014 [41], 954 transplantations de pancréas ont été réalisées, 709 SPK, 125 PTA et 120 PAK. Au cours de la même année, 194 transplantations de pancréas, 175 SPK et 19 transplantations de pancréas (PTA ou PAK), ont été enregistrées dans le registre d'Eurotransplant [42]. Le nombre des transplantations de pancréas a diminué d'environ 20 % aux États-Unis entre 2005 et 2014 [43] (figure 4A). Cependant, le nombre de transplantations effectuées en dehors des États-Unis a augmenté au cours de la même période, mais reste cependant plus faible en valeur absolue.

En France, depuis plusieurs années le nombre de transplantations de pancréas est stable avec 70 à 90 transplantations de pancréas en moyenne essentiellement réalisées dans le cadre de SPK (85 à 90 %) (figure 4B).

Survie du patient et du greffon après SPK, PAK, PTA (figures 5 et 6)

Le taux de survie des patients diabétiques en dialyse est faible (30 % après 3 ans), et ne s'est pas beaucoup amélioré au fil des ans [44].

La double transplantation SPK est associée à un gain de survie de 20 % par rapport à la transplantation rénale à partir d'un donneur en mort encéphalique (KTA) ; la survie à 10 ans est de 67 % (semblable à la survie obtenue après transplantation rénale à partir d'un

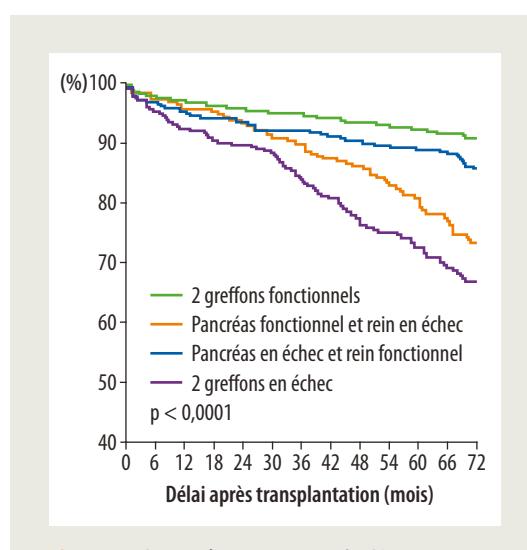


Figure 5. Survie des patients après SPK entre 2005 et 2014.

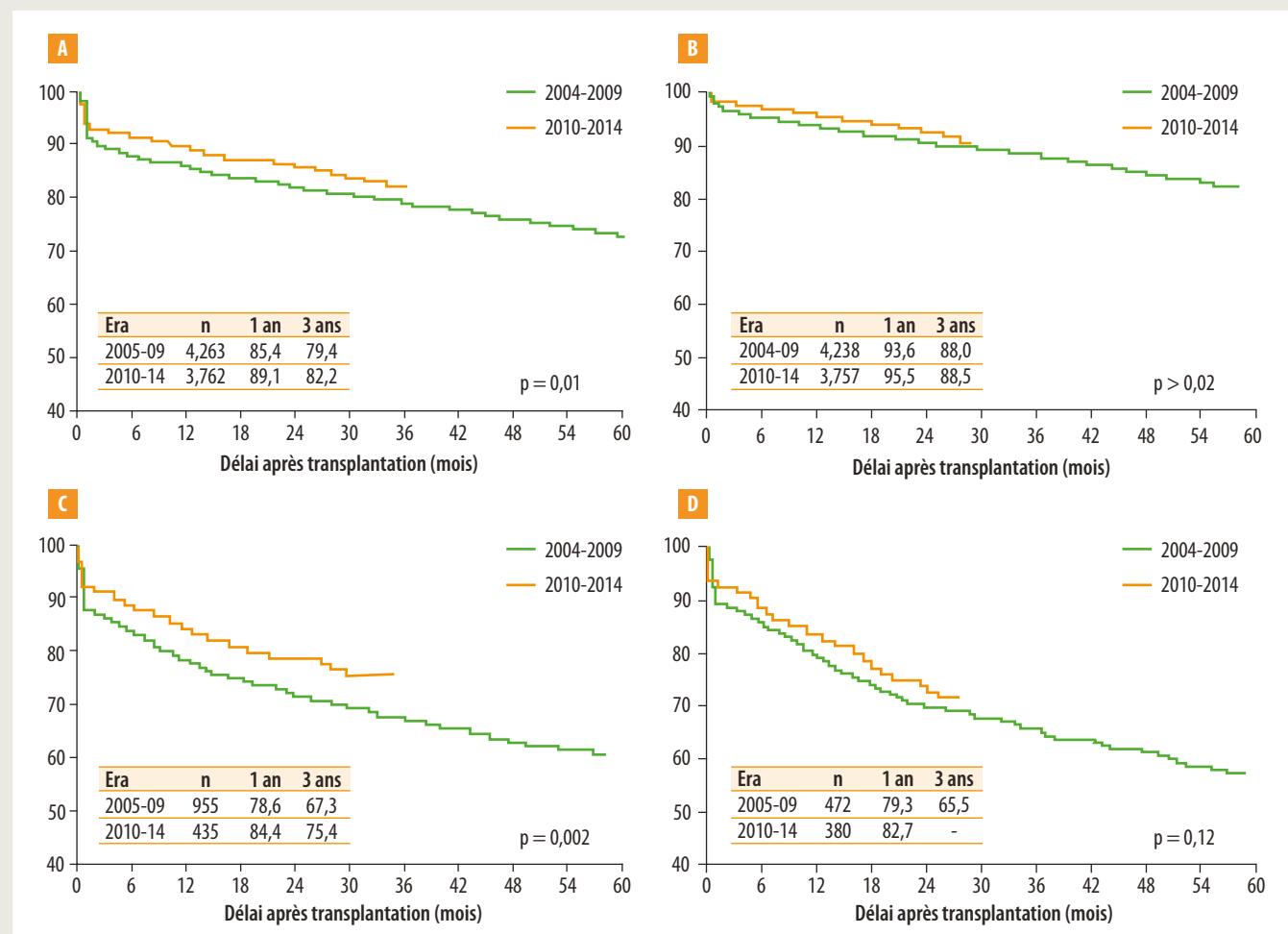


Figure 6. Survie du patient et du greffon après SPK (greffe de pancréas (A) et greffe de rein (B)), PAK (C), PTA (D) entre 2005-2009 et 2010-2014.

donneur vivant) contre 46 % en cas de transplantation rénale seule issue d'un donneur en mort encéphalique. Cependant, les malades KTA sont susceptibles d'être inéligibles pour la SPK, ce qui rend les données de mortalité non comparables.

À ce jour, aucun essai contrôlé randomisé comparant la transplantation simultanée SPK, la transplantation rénale seule, la transplantation de pancréas seule, versus thérapie insuline intensive ou une transplantation d'îlots seuls n'a été réalisé (étude KAIAK en cours Mehdi Mannaoui, François Patou Lille/TREPID). Cependant, les analyses des registres consolident l'idée que la transplantation de pancréas offre un avantage en termes de survie par rapport à la transplantation de rein seule pour les patients atteints de diabète et de maladie rénale chronique (de moins de 55 ans) [12, 28, 29, 43, 45]. Une analyse rétrospective du registre a examiné les résultats de 13 467 adultes

atteints de DT1 qui étaient inscrits sur le United Network for Organ Sharing (UNOS), en liste d'attente de 1988 à 1997. Le risque relatif de mortalité sur 5 ans était de 0,40 ($IC_{95\%}$: 0,33-0,49) pour les receveurs de SPK et de 0,75 ($IC_{95\%}$: 0,63-0,89) pour les receveurs de rein d'un donneur décédé par rapport aux patients en liste d'attente. Ajustés à 10 ans, les taux de survie des patients étaient de 67 % pour les receveurs de SPK, de 65 % pour les receveurs de rein venant d'un donneur vivant ($p = 0,19$) et 46 % pour les receveurs de rein d'un donneur décédé ($p < 0,001$).

Plus controversé est l'impact de la transplantation de pancréas seule sur la survie des patients diabétiques et sur la préservation de la fonction rénale. Une analyse UNOS/OPTN, issue du registre a mis en évidence une moins bonne survie des patients pour les PAK et les PTA par rapport aux SPK. Le risque relatif global de mortalité (par rapport aux patients en attente de la

même procédure) au cours des 4 années de suivi est de 1,57 (IC_{95} : 0,98-2,53; $p = 0,06$) pour PTA et de 1,42 (IC_{95} : 1,03-1,94; $p = 0,03$) pour PAK. Les taux de survie à 1 et 4 ans sont respectivement de 96,5 % et 85,2 % pour les receveurs de PTA, et de 95,3 % et 84,5 % pour les receveurs de PAK.

La SPK préemptive permet d'améliorer significativement la survie en diminuant la morbidité cardiovasculaire de ces patients [28]. Le taux de survie des patients ayant reçu la SPK à 4 ans est significativement plus élevé que celui des patients restés sur liste d'attente (90 contre 60 %, respectivement) [13].

L'âge au moment de la transplantation (> 44-55 ans), le temps passé en dialyse et un défaut de fonctionnalité du greffon pancréatique et/ou rénal sont des facteurs de risque de moins bonne survie après SPK. Après une PTA, les antécédents médicaux d'AVC, le type de diabète et sa durée peuvent également influencer la survie des patients.

Pour la SPK, l'immunosuppression initiale associant inhibiteurs de la calcineurine (CNI) et mycophénolate mofétil, la faible immunisation des receveurs, les facteurs liés au donneur (moins bon pronostic si décès de causes vasculaires, HTA) et l'ischémie froide courte inférieure à 11 heures sont des facteurs influençant le pronostic de façon positive [43].

Pour la PAK, en plus de ces facteurs, l'âge jeune du donneur intervient de manière significative [43].

Quelques publications suggèrent que la transplantation pancréatique serait en mesure d'empêcher le développement de la néphropathie diabétique sur les allotransplantations rénales réalisées dans le cadre de SPK [43, 46, 47]. Des rapports ultérieurs ont montré un ralentissement de la progression de la néphropathie, et même une régression de la néphropathie diabétique après une transplantation pancréatique seule (fonction rénale améliorée, diminution de la protéinurie et amélioration de lésions histologiques) [46]. Une étude de cohorte prospective plus récente a suggéré que la SPK aboutit à la normalisation des profils de micro-ARN circulants associée à une néphropathie diabétique et les dommages micro-vasculaires [48]. Bien qu'encourageants, ces résultats doivent être contrebalancés par les effets néfastes sur la fonction rénale des CNI, principaux agents immunsupresseurs utilisés dans la transplantation de pancréas [43, 47].

Bien que les études concernant l'impact de la transplantation de pancréas sur les autres complications dégénératives du diabète (rétinopathie, neuropathie, athérosclérose) soient limitées par leur côté rétrospectif, monocentrique, avec de faibles nombres de patients, elles tendent à montrer une stabilisation, voire une régression partielle de ces lésions.

Impact sur la qualité de vie

La qualité de vie est une dimension importante dans l'évaluation des résultats. De ce fait, la perception par les patients des bénéfices de la transplantation est moins centrée sur les paramètres médicaux que sur l'amélioration de leurs activités quotidiennes. Le diabète s'accompagne de conséquences physiques et psychosociales, fardeau des maladies chroniques. Les premières études dans ce domaine sont résumées dans une revue systématique [48] qui a conclu que SPK, PAK et PTA améliorent la qualité de vie des receveurs dans ces domaines physique, psychologique et social. Une étude plus récente prospective de 37 patients ayant reçu une SPK utilisant le questionnaire de qualité de vie 36 items (SF-36) a rapporté que les scores de qualité de vie mentale et physique avant la transplantation sont nettement améliorés 4 mois après la transplantation [49]. Les auteurs ont également conclu que même si la qualité de vie s'est améliorée pour la plupart de ces receveurs, une minorité d'entre eux ont connu une diminution de la qualité de vie, soulignant l'importance de l'éducation thérapeutique (information et compréhension) avant la transplantation pour

Bénéfices et impacts sur les complications dégénératives du diabète

Pour une revue de littérature, voir l'article de Dean P.G. et al. (Pancreas transplantation. *British Medical Journal* 2017;357:j1321) et le tableau récapitulant les études évaluant les effets de la transplantation pancréatique sur les complications liées au diabète.

Effet de la transplantation de pancréas sur la néphropathie diabétique et autres complications secondaires

Les études ont montré les avantages du contrôle glycémique avec une insulinothérapie intensive sur l'évolution des complications microvasculaires du diabète, dont la néphropathie et la rétinopathie [43]. Dans la mesure où la transplantation de pancréas peut établir une normoglycémie, il est raisonnable de penser que celle-ci doit également améliorer ou stabiliser ces complications dégénératives.

établir des attentes du candidat à la transplantation et lui proposer plusieurs possibilités en fonction de ses besoins et de ses craintes.

Impact sur les coûts

Un modèle bien conçu a estimé les coûts sur 5 ans liés à l'insuffisance rénale terminale dans le DT1, comparant la dialyse seule, la transplantation rénale seule et la SPK. Par an, le coût a été estimé à 317 746 \$ pour la dialyse, 156 042 \$ pour la transplantation de rein d'un donneur décédé, 123 923 \$ pour la transplantation rénale à partir d'un donneur vivant et 102 422 \$ pour la SPK. La SPK reste la stratégie la plus rentable après la prise en compte des complications possibles, de la survie du patient et celle du greffon. Bien que ces modèles hypothétiques fournissent des preuves indirectes, des études qui comparent les coûts réels (et non les frais) de la transplantation avec les thérapies médicales actuelles (dialyse, pompes à insuline, pancréas artificiel) sont nécessaires et devront être réalisées par la communauté.

Orientations futures et innovations

Les centres de transplantation de pancréas avec activité de transplantation pancréatique élevée (définis généralement comme > 10 transplantations/an) rapportent des taux de survie des greffons plus élevés, la transplantation de pancréas est à la croisée des chemins. Sans une approche systématique de la procédure et de ses résultats, les nombres de transplantations, notamment celles pour PTA et PAK, peuvent continuer à décliner et la procédure prendre une seconde place par rapport à des thérapies cellulaires telles que la transplantation d'îlots et les systèmes de boucle fermée d'insuline et de glucagon... Cela est d'autant plus vrai que la greffe d'îlots et les boucles fermées s'accompagnent d'une morbidité significativement plus basse que la transplantation de pancréas total. Pour limiter la baisse de cette activité, et surtout permettre de poursuivre une amélioration des résultats, une approche plus systématique, avec des indications plus ciblées en fonction des facteurs de risque d'échec des patients, et plus en phase avec l'attente des patients doit être engagée et conduire à une plus grande harmonisation intercentres. Cette démarche est renforcée par le fait que, ces dernières années, il y a eu des avancées importantes dans les technologies de prise en charge des patients DT1, avec l'apparition des capteurs de glycémie interstitielle,

les pompes à insuline couplées aux capteurs et les boucles fermées. Cependant, ces technologies ont aussi des limites et ne peuvent pas être applicables à tous les patients. Il est enfin important de rappeler que les résultats de la greffe d'îlots de Langerhans sont en constante amélioration et ont conduit au remboursement récent de cette thérapeutique en France. Dans ce contexte, la place de la transplantation de pancréas par rapport à l'insuline exogène ou la greffe d'îlots doit être bien définie pour chaque patient.

Optimisation quantitative et qualitative du greffon pancréatique, machine de perfusion

Améliorer la préservation pancréatique : intérêt des machines de perfusion hypothermique ?

Le pancréas est un organe particulièrement sensible à l'œdème et aux lésions d'ischémie-reperfusion, favorisant les thromboses veineuses et la pancréatite, responsables de complications postopératoires et de perte de fonction du transplant [50]. La préservation des transplants pancréatiques est un sujet important qui concerne à la fois la transplantation de pancréas-organe et la transplantation d'îlots pancréatiques.

La préservation des transplants repose principalement sur la mise en hypothermie des organes afin de diminuer le métabolisme basal cellulaire. L'hypothèse en utilisant des machines de perfusion est de faire mieux que la préservation statique hypothermique (SCS) qui n'est probablement pas la méthode la plus adéquate pour limiter l'apparition de lésions d'ischémie.

L'intérêt de l'utilisation d'une machine de perfusion hypothermique (HMP), utilisée en transplantation rénale, a été évaluée par des études expérimentales précliniques. L'équipe de Nantes a démontré en 2018 l'absence d'œdème après 24 heures de HMP sur un modèle humain récusé pour la transplantation [51]. Ils ont mis en évidence la faisabilité d'une perfusion à basse pression avec absence de lésions histologiques et de perte d'expression du profil immunohistochimique des îlots de Langerhans après 24 heures de perfusion. Cette équipe a également démontré en 2020 l'absence de lésions histologiques après 24 heures de HMP dans un modèle de pancréas sain sur primate non humain [52]. En 2021, cette équipe a réalisé la première allotransplantation de pancréas après HMP sur modèle porcin [53]. Grâce à ces résultats encourageants, le premier essai randomisé comparant la SCS à la HMP dans le cadre de la transplantation de pancréas va prochainement débuter. Une réunion internationale réalisée à Prague sous l'égide de l'ESOT a récemment statué sur la nécessité de démarrer un

essai clinique international évaluant l'utilisation de la machine de perfusion hypothermique dans la conservation du pancréas.

Donneur décédé après arrêt cardiocirculatoire

Maastricht III : expérience française

Depuis avril 2018, le prélèvement pancréatique à partir de donneur décédé après arrêt cardiocirculatoire contrôlé Maastricht III (cDDAC MIII) est autorisé en France. Les critères d'éligibilité des donneurs sont : âge < 50 ans et IMC < 30 kg/m². La durée d'ischémie chaude fonctionnelle doit être inférieure à 30 minutes et la durée d'ischémie froide inférieure à 12 heures. L'utilisation de la circulation régionale normothermique (CRN) est obligatoire, pendant une durée comprise entre 1 et 4 heures.

La première transplantation pancréatique française à partir de cDDAC MIII a été réalisée en avril 2021 au CHU de Nantes [54]. Cette transplantation a été réalisée dans le cadre d'une transplantation rein-pancréas. Les suites opératoires ont été marqués par une thrombose veineuse splénique (type 1), traitée par anticoagulation curative, et un hématome péripancréatique nécessitant une reprise chirurgicale. Les résultats fonctionnels de cette transplantation ont permis un sevrage rapide de l'insuline exogène.

Depuis, plusieurs transplantations pancréatiques à partir de cDDAC MIII ont été réalisées en France. Le suivi des receveurs permettra de déterminer les conditions optimales d'utilisation et de conservation des transplants pancréatiques issus de cDDAC MIII.

Amélioration de la surveillance de la fonction du greffon pancréatique ou suivi métabolique

La transplantation de pancréas restaure l'euglycémie. Cependant, les premières études dans ce domaine s'appuyaient sur des mesures de contrôle glycémique, telles que l'hémoglobine glyquée (HbA1c), qui fournissent des informations limitées sur la variabilité quotidienne de la glycémie observée chez les patients DT1. L'HbA1c doit être surveillée après la transplantation, en partie parce qu'elle est largement utilisée pour évaluer l'efficacité des thérapies médicales pour le diabète. Cependant, des mesures plus sensibles ont été développées. Des technologies telles que la surveillance continue du glucose fournissent une meilleure évaluation quotidienne des résultats qui peuvent potentiellement prédire la perte du transplant. Des études dans ce domaine, comprenant une comparaison de la variabilité de la glycémie chez les patients recevant une transplantation de pancréas par rapport à ceux qui reçoivent une insulinothérapie optimisée ou une

transplantation d'ilots renforcent l'argument en faveur de la transplantation de pancréas. Cela fait également écho à une conférence internationale de consensus récente (*tableau*) [55].

La plupart des données de registre restent imprécises et variables. Une limite de ces données est par exemple que les définitions de la perte du greffon varient selon les centres et d'une transplantation à l'autre. La définition la plus communément acceptée pour définir l'échec de transplantation est le besoin d'un traitement par insuline exogène. Cependant, une proportion importante de receveurs de transplantation pancréatique présentent une sécrétion de peptide C détectable et nécessiteraient une insulinothérapie pour hyperglycémie, mais ils n'en reçoivent pas ; ils sont donc illégitimement considérés comme porteurs d'un greffon fonctionnel [56]. Dans de nombreux cas, ces patients sont porteurs de signes de syndrome métabolique ou d'obésité. Aux États-Unis, une nouvelle définition de l'échec de la transplantation de pancréas a été approuvée par l'UNOS.

En France, le groupe TREPID s'est réuni pour faire des recommandations visant à améliorer les résultats de la transplantation de pancréas : protocoles réfléchis en commun sur les données de la littérature, impliquant de nombreux acteurs différents : chirurgiens digestifs, urologues, immunologistes, spécialistes ingénieurs des laboratoires d'isolement des cellules îlots de Langerhans, diabétologues, endocrinologues anesthésistes ; spécialités dont les rôles sont intriqués et indispensables. Cette nouvelle approche représente une étape qui devrait conduire à des rapports de suivi et à la constitution de bases de données plus uniformes, cela devrait permettre de mieux analyser les résultats. La définition de la fonction et de la survie du greffon pancréatique est un point capital pour les données de registres, pour les études et pour les comparaisons avec les résultats de la greffe d'ilots. Dans les registres, la définition de la perte du greffon pancréatique à long-temps été laissée à l'appréciation du médecin, le plus souvent le retour au besoin d'insuline exogène. Certains registres comme le UNOS/SRTR américain ont cessé de publier les données de survie des greffons le temps de définir la perte de fonction. La définition de la perte de fonction de la greffe d'ilots était le plus souvent la disparition de la sécrétion de peptide C.

En 2018, les associations européenne et internationale de transplantation de pancréas et de la greffe d'ilots (EPITA et IPITA) ont défini des critères de fonction des thérapies de remplacement des cellules bêta (transplantation de pancréas et d'ilots) en fonction de 4 critères : HbA1c, hypoglycémies sévères, besoins en insuline et peptide C [57].

Greffé de pancréas : où en sommes-nous en 2022 ?

Tableau. Évaluation des résultats de la greffe : bêta-score (A) et critères d'Igls 2.0 (B).

A	Score	2	1	0
Glycémie à jeun (mmol/L)	$\leq 5,5$	5,6-6,9	$\geq 7,0$	
HbA1c (%)	< 6,1	6,2-6,9	$\geq 7,0$	
Utilisation quotidienne d'insuline (UI/kg)	0	0,01-0,24 et/ou d'antidiabétiques oraux	$\geq 0,25$	
Peptide-C stimulé	$\geq 0,3^*$	0,1-0,29	$< 0,1^\dagger$	

B	Résultat	Contrôle glycémique	Hypoglycémies		Succès
		HbA1c, % (mmol/mol)	CGM, % temps dans la cible	Hypoglycémies sévères par année	CGM, % temps < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)
Optimal	$\leq 6,5$ (48)	≥ 80	Aucune	0	Oui
Bon	< 7,0 (53)	≥ 70	Aucune	< 1	Oui
Marginal	\leq valeur initiale	> valeur initiale	< valeur initiale	< valeur initiale	Non
Échec	\approx valeur initiale	\approx valeur initiale	\approx valeur initiale	\approx valeur initiale	Non
Fonction bêta	Peptide-C, ng/mL (nmol/L)	Insuline ou antidiabétiques oraux			
Optimal	Pas de critère				Non
Bon	$> 0,5$ (0,17) stimulé $\geq 0,2$ (0,07) à jeun			Oui, quelle que soit la dose	
Marginal	0,3-0,5 (0,10-0,17) stimulé 0,1-0,2 (0,04-0,07) à jeun			Oui, quelle que soit la dose	
Échec	$< 0,3$ (0,10) stimulé $< 0,1$ (0,04) à jeun			Oui, quelle que soit la dose	

D'après Landstra CP et al. J Clin Endocrinol Metab 2021;106(10):3049-59.

Améliorations du suivi immunologique et de l'immunosuppression

Les traitements immunsupresseurs après transplantation de pancréas sont comparables à ceux donnés pour les autres transplantations d'organes solides.

La conférence de consensus internationale sur la transplantation de pancréas, publiée en 2021, rappelle que le traitement immunsupresseur de base pour toutes les catégories de transplantation – SPK, PTA, PAK – consiste en une induction avec des anticorps déplétifs et un entretien avec du tacrolimus, du mycophénolate mofétil et des stéroïdes.

Le sevrage précoce des stéroïdes est possible et peut entraîner une amélioration des paramètres métaboliques à long terme. La minimisation des CNI est associée à des risques de rejet et des résultats sans preuve claire de toxicité réduite.

Les formulations de mycophénolate mofétil améliorent les résultats immunologiques par rapport à l'azathioprine, mais sont associées à des taux élevés d'effets indésirables gastro-intestinaux et d'aggravation de la gastroparésie au début de la transplantation. L'immunosuppression basée sur mTOR n'est pas associée à un avantage immunologique par rapport à l'immunosuppression basée sur le CNI. L'utilisation des inhibiteurs de mTOR par rapport au mycophénolate mofétil pourrait être associée à de meilleurs résultats immunologiques mais entraîner davantage d'effets indésirables, en particulier s'ils sont utilisés comme traitement primaire. L'utilisation immédiate après la transplantation des inhibiteurs de mTOR est associée à des taux élevés de complications chirurgicales, privilégiant une introduction différée. Dans le cadre des protocoles sans CNI, l'immunosuppression à base de mTOR seul peut augmenter le développement de DSA (*donor-specific antibody*) [1].

Les causes immunologiques de perte du greffon pancréatique sont le rejet (allo-immunité) et la récidive auto-immune (auto-immunité).

Le rejet aigu cellulaire du pancréas atteint en premier les cellules exocrines, puis les cellules endocrines. Il se traduit donc le plus souvent par une augmentation de la lipase. La biopsie du greffon pancréatique permet de confirmer le diagnostic de rejet, de le grader [58], de guider le traitement et a une valeur pronostique. Il y a plus de 30 % de discordances dans les biopsies concomitantes de greffons rénal et pancréatique [59-61], il est donc important de biopsier les 2 greffons en cas de suspicion de rejet.

Le traitement du rejet aigu cellulaire consiste en des bolus de corticoïdes pour les rejets de grade 1, un traitement T déplétant pour les rejets de grade 2, 3 ou les récidives [1].

L'apparition de DSA au cours du suivi des receveurs de pancréas est associée à une moins bonne survie des greffons [62, 63]. Le traitement du rejet humoral du greffon pancréatique n'est pas validé, il s'inspire du traitement du rejet humoral du greffon rénal, à base d'échanges plasmatiques et d'immunoglobulines intraveineuses.

La récidive auto-immune serait la cause de perte de 7 % de greffons pancréatiques [64]. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments : dysfonction endocrine du greffon pancréatique, absence de rejet, apparition ou augmentation du titre d'autoanticorps (anti-GAD, IA2, ZnT8). La biopsie montre une perte du marquage pour l'insuline et une insulite dans les îlots avec cellules bêta résiduelles. Il n'y a aucun traitement validé de la récidive auto-immune.

Transplantation de pancréas dans le DT2

Actuellement, seulement environ 9 % des transplantations de pancréas aux États-Unis sont réalisées chez des patients atteints de DT2. Cependant, l'efficacité a été démontrée chez des patients sélectionnés. Bien que la plupart des patients atteints de DT2 soit peu susceptibles d'être des candidats appropriés pour la transplantation de pancréas, un sous-groupe restreint de patients nécessitant des besoins en insuline relativement faibles bénéficieraient probablement de la transplantation. L'inclusion de tels candidats dans une étude de cohorte prospective contribuera à confirmer l'efficacité de la transplantation de pancréas dans cette condition. De telles études doivent être multicentriques étant donné la faible prévalence de ces patients dans un seul centre.

Pancréas artificiel

Malgré les progrès réalisés dans la transplantation de pancréas, il est difficile d'imaginer pouvoir répondre à la demande actuelle des patients diabétiques uniquement avec les donneurs cadavériques et vivants de pancréas. Le développement d'un pancréas artificiel pourrait apporter une solution pérenne à ce problème de ressource. Il est important de distinguer le pancréas artificiel du pancréas bioartificiel. Le premier consiste en un appareil capable de montrer en continu le taux de glucose et d'administrer, à l'aide d'une pompe et d'une intelligence artificielle, de l'insuline à une dose correcte (circuit à boucle fermé "close loop"). Les nouvelles générations tentent également de combiner une sécrétion de glucagon en plus de l'insuline ("dual-hormone system"). Plusieurs modèles sont en cours d'utilisation dans le cadre d'études et ont déjà fait leurs preuves. Cependant, une pompe entièrement automatisée n'a pas encore pu être modélisée en clinique, entre autres en raison du délai entre la mesure de la glycémie et l'administration d'insuline. L'amélioration des détecteurs ainsi que des algorithmes des appareils pourrait permettre d'atteindre cet objectif [65].

Le pancréas bioartificiel dont le développement évolue en parallèle du précédent consiste en la transplantation d'un organe bio-généré dont l'objectif est d'être capable de sécréter l'insuline en réponse aux variations glycémiques, d'être vascularisé et immunologiquement protégé. La source de cellules productrices d'insuline pourrait être multiple, comprenant des cellules bêta isolées, des cellules dérivées de cellules souches ou provenant de cellules souches pluripotentes induites (IPS) ou encore de cellules xénogéniques [65]. Au vu de la difficulté de maintenir ces cellules intactes chez le receveur, différents procédés ont été développés pour favoriser leur survie tels que : l'utilisation de cellules protectrices [66], de cellules favorisant la revascularisation [67], l'utilisation d'une encapsulation ("scaffold") biologique [68] ou synthétique [69] permettant d'apporter une matrice protéinique comparable à celle du pancréas ou simplement une barrière mécanique permettant l'échange de nutriments tout en protégeant le transplant des lésions infligées par le système immunitaire. Plusieurs projets ont atteint le niveau d'essais cliniques, mais n'ont pas pu montrer de résultats satisfaisants à long terme, principalement en raison de problèmes d'hypoxie des cellules et de phénomènes inflammatoires et immuns à l'encontre des dispositifs [70]. La capacité de recréer autant que possible l'environnement du pancréas natif est primordiale, et atteindre cet objectif pourrait permettre d'obtenir de meilleurs résultats.

Conclusion

La transplantation de pancréas offre des résultats intéressants qui se sont améliorés dans le temps en permettant aux patients de retrouver le plus souvent une insulino-indépendance. Plus de patients pourraient probablement bénéficier d'une transplantation de pancréas. Pour offrir ce traitement à plus de patients, des centres experts rassemblés en consortiums multidisciplinaires doivent développer des modalités de sélection, d'évaluation des résultats et de suivi mieux standardisées et multicentriques. Les enjeux restent

une augmentation des prélèvements de pancréas, la diminution des complications immédiates d'échec de transplantation par une meilleure maîtrise de l'ischémie reperfusion, des complications chirurgicales, immunologiques et infectieuses de la transplantation de pancréas.

D'autres études issues de ces consortiums multidisciplinaires devront comparer les avantages et les risques de la transplantation de pancréas avec ceux des autres traitements proposés tels que la greffe d'ilots ou les boucles fermées afin de mieux définir les stratégies de prises en charge en fonction des profils de patients. ■

L. Esposito déclare avoir des liens d'intérêts avec Astellas, Chiesi, Sanofi et Sandoz.

F. Buron, C. Wassner, F. Haidar, A. Sartorus, T. Prudhomme, J. Branchereau, L. Badet, E. Cuellar et T. Berney n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

- 1.** Boggi U et al.; World Consensus Group on Pancreas Transplantation. First world consensus conference on pancreas transplantation: part I – Methods and results of literature search. *Am J Transplant* 2021;21 Suppl 3(Suppl 3):1-16.
- 2.** Nordheim E et al. Pancreas transplant rejection episodes are not revealed by biopsies of the donor duodenum in a prospective study with paired biopsies. *Am J Transplant* 2018;18:1256-61.
- 3.** Cantrell LA, Oberholzer J. Robotic pancreas transplantation: the state of the art. *Curr Opin Organ Transplant* 2018;23:423-7.
- 4.** Grueschner RW et al. Mortality assessment for pancreas transplants. *Am J Transplant*. 2004;4:2018-26.
- 5.** SIGN 50: a guideline developer's handbook. <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/sign-50-a-guideline-developers-handbook/>
- 6.** Lesurte M et al. An independent jury-based consensus conference model for the development of recommendations in medico-surgical practice. *Surgery*. 2014;155:390-7.
- 7.** Brouwers MC et al.; AGREE Next Steps Consortium. The Global Rating Scale complements the AGREE II in advancing the quality of practice guidelines. *J Clin Epidemiol* 2012;65:526-34.
- 8.** Grading Tutorial. <https://www.uptodate.com/home/gradingtutorial>
- 9.** World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry, report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: 1995. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37003>
- 10.** Cashion AK et al. Gastroparesis following kidney/pancreas transplant. *Clin Transplant* 2004;18:306-11.
- 11.** Waki K, Terasaki PI. Kidney graft and patient survival with and without a simultaneous pancreas utilizing contralateral kidneys from the same donor. *Diabetes Care* 2006;29:1670-2.
- 12.** Ojo AO et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 2001;71:82-90.
- 13.** Venstrom JM et al. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. *JAMA* 2003;290:2817-23.
- 14.** Fioretto P et al. Remodeling of renal interstitial and tubular lesions in pancreas transplant recipients. *Kidney Int* 2006;69:907-12.
- 15.** Knoll GA, Nichol G. Dialysis, kidney transplantation, or pancreas transplantation for patients with diabetes mellitus and renal failure: a decision analysis of treatment options. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:500-15.
- 16.** Wojtusciszyn A et al. Indications for islet or pancreatic transplantation: Statement of the TREPID working group on behalf of the Société francophone du diabète (SFD), Société française d'endocrinologie (SFE), Société francophone de transplantation (SFT) and Société française de néphrologie – dialyse – transplantation (SFNDT). *Diabetes Metab* 2019;45:224-37.
- 17.** Shapiro AM et al. Share Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000;343:230-8.
- 18.** Barton FB et al. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999-2010. *Diabetes Care* 2012;35(7):1436-45.
- 19.** Lablanche S et al. Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycaemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation (TRIMECO): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(7):527-37.
- 20.** Vantyghem MC et al. Impact of primary graft function long-term (10 years) outcome of islet allotransplantation in type 1 diabetes. Abstract 234. Lisbon 2017.
- 21.** Arenas-Bonilla AJ et al. Influence of donor and recipient ages in survival of simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 2016;48:3033-6.
- 22.** Kandaswamy R et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: pancreas. *Am J Transplant* 2015;15 Suppl 2:1-20.
- 23.** Shahrestani S et al. Outcomes From Pancreatic Transplantation in Donation After Cardiac Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation* 2017;101:122-30.
- 24.** Alhamad T et al. Selected Mildly Obese Donors Can Be Used Safely in Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation. *Transplantation* 2017;101:1159-66.
- 25.** Sutherland DE et al. Living-related donor segmental pancreatectomy for transplantation. *Transplant Proc* 1980;12:19-25.
- 26.** Kirchner VA et al. Long-term Outcomes for Living Pancreas Donors in the Modern Era. *Transplantation* 2016;100:1322-8.
- 27.** Yadav K et al. Significant arterial complications after pancreas transplantation-A single-center experience and review of literature. *Clin Transplant* 2017;31.
- 28.** Tamayo Arroyo A et al. Pancreas-Kidney Transplantation: Do We Know the Frequency of Clinical Complications? *Transplant Proc* 2021;53:2692-9.
- 29.** Locatelli F et al. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15 (Suppl 1):S25-9.
- 30.** Shaikh SA et al. The incidence of fungal infections in pancreas transplant recipients in the absence of systemic antifungal prophylaxis. *Clin Transplant* 2019;33:e13691.
- 31.** Yao J et al. Endovascular Management of Mycotic Pseudoaneurysm After Pancreas Transplantation: Case Report and Literature Review. *Transplant Proc* 2020;52:660-6.
- 32.** Akpinar E et al. BK virus nephropathy after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant* 2010;24:801-6.
- 33.** Kennedy WR et al. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Eng J Med* 1990;322:1031-7.
- 34.** Jukema JW et al. Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on progression of coronary atherosclerosis in patients with end-stage renal failure due to type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:906-11.
- 35.** White SA et al. Pancreas transplantation. *Lancet* 2009;373:1808-17.
- 36.** Loupy A et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *Am J Transplant* 2017;17:28-41.
- 37.** Biesenbach G et al. Progression of macrovascular diseases is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. *Transplant Int* 2005;18:1054-60.
- 38.** Pendón-Ruiz de Mier MV et al. Prevalence and Survival of Cancer After Pancreas-Kidney Transplantation. *Transplant Proc* 2018;50(2):669-72.
- 39.** Jenssen T et al. Long-term diabetes complications after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2017;22:382-8.
- 40.** Kandaswamy R et al. Pancreas. *Am J Transplant* 2016;16(Suppl 2):47-68.
- 41.** Eurotransplant. Annual report 2015. 2015. https://www.eurotransplant.org/cms/mediadownload.php?file=AR_ET_2015.pdf
- 42.** NHS Blood and Transplant. Organ donation and transplantation activity report 2015/16. http://www.oda.nhs.uk/pdf/activity-report/activity_report_2015_16.pdf
- 43.** Grueschner A, Grueschner 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* 2016;13:35-58.
- 44.** Smets YF et al. Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. *Lancet* 1999;353:1915-9.

RÉFÉRENCES

- 45.** Becker BN et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000;57:2129-35.
- 46.** Fioretto P et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998;339:69-75.
- 47.** Huang E et al. Outcomes of preemptive kidney with or without subsequent pancreas transplant compared with preemptive simultaneous pancreas/kidney transplantation. *Transplantation* 2011;92:1115-22.
- 48.** Wiseman AC et al. The impact of pretransplant dialysis on simultaneous pancreas-kidney versus living donor kidney transplant outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1047-58.
- 49.** Westphal SG et al. The impact of multi-organ transplant allocation priority on wait-listed kidney transplant candidates. *Am J Transplant* 2021;21:2161-74.
- 50.** Benz S et al. Impairment of microcirculation in the early reperfusion period predicts the degree of graft pancreatectasis in clinical pancreas transplantation. *Transplantation* 2001;71:759-63.
- 51.** Branchereau J et al. Hypothermic pulsatile perfusion of human pancreas: Preliminary technical feasibility study based on histology. *Cryobiology* 2018;85:56-62.
- 52.** Prudhomme T et al. Ex situ hypothermic perfusion of non-human primate pancreas: A feasibility study. *Artif Organs* 2020;44:736-43.
- 53.** Prudhomme T et al. Total Pancreatectomy and Pancreatic Allograft in a Porcine Experimental Model. *Exp Clin Transplant* 2020;18:353-8.
- 54.** Mesnard B et al. First French combined kidney/pancreas transplantation from controlled donation after circulatory arrest (Maastricht III). *Prog Urol* 2022;32:1-2.
- 55.** Markmann JF et al. Executive summary of IPITA-TTS opinion leaders report on the future of beta-cell replacement. *Transplantation* 2016;100:e25-31.
- 56.** Dean PG et al. Posttransplant diabetes mellitus after pancreas transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:175-82.
- 57.** Rickels MR et al. Defining outcomes for β-cell replacement therapy in the treatment of diabetes: a consensus report on the Igls criteria from the IPITA/EPITA opinion leaders workshop. *Transplant Int* 2018;31:343-52.
- 58.** Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-mediated rejection of solid-organ allografts. *N Engl J Med* 2018;379(12):1150-60.
- 59.** Troxwell ML et al. Glomerular fibrin thrombi in ABO and crossmatch compatible renal allograft biopsies. *Pathol Res Pract* 2011;207(1):15-23.
- 60.** Parajuli S et al. Concurrent biopsies of both grafts in recipients of simultaneous pancreas and kidney demonstrate high rates of discordance for rejection as well as discordance in type of rejection - a retrospective study. *Transplant Int* 2018;31:32-7.
- 61.** Uva PD et al. Graft dysfunction in simultaneous pancreas kidney transplantation (SPK): Results of concurrent kidney and pancreas allograft biopsies. *Am J Transplant* 2019;19(2):466-74.
- 62.** Mittal S et al. Postoperative impaired glucose tolerance is an early predictor of pancreas graft failure. *Diabetologia* 2014;57:2076-80.
- 63.** Parajuli S et al. Clinical Significance of Microvascular Inflammation in the Absence of Anti-HLA DSA in Kidney Transplantation. *Transplantation* 2019;103:1468-76.
- 64.** Vendrame F et al. Risk Factors for Type 1 Diabetes Recurrence in Immunosuppressed Recipients of Simultaneous Pancreas-Kidney Transplants. *Am J Transplant* 2016;16:235-45.
- 65.** Ramli R et al. Artificial Pancreas: Current Progress and Future Outlook in the Treatment of Type 1 Diabetes. *Drugs* 2019;79:1089-101.
- 66.** Wassmer CH et al. Generation of insulin-secreting organoids: a step toward engineering and transplanting the bioartificial pancreas. *Transplant Int* 2020;33:1577-88.
- 67.** Lebreton F et al. Insulin-producing organoids engineered from islet and amniotic epithelial cells to treat diabetes. *Nat Commun* 2019;10:4491.
- 68.** Wassmer CH et al. Bio-Engineering of Pre-Vascularized Islet Organoids for the Treatment of Type 1 Diabetes. *Transplant Int* 2021;35:10214.
- 69.** Mansoor S et al. Advanced Hydrogels for the Controlled Delivery of Insulin. *Pharmaceutics* 2021;13:2113.
- 70.** Agulnick AD et al. Insulin-Producing Endocrine Cells Differentiated In Vitro From Human Embryonic Stem Cells Function in Macroencapsulation Devices In Vivo. *Stem Cells Transl Med* 2015;4:1214-22.