

Comment je prends en charge un candidat à une transplantation d'îlots pancréatiques

Pierre Yves BENHAMOU

Département Urologie Néphrologie Endocrinologie,

CHU de Grenoble, BP 217X, 38043 Grenoble, France,

tel (33) 4 76 76 88 56, fax (33) 4 76 76 50 42,

e-mail PYBenhamou@chu-grenoble.fr

Titre court : Transplantation d'îlots pancréatiques

Résumé

L'expérience acquise à ce jour paraît suffisamment solide pour faire désormais entrer la greffe d'îlots comme option thérapeutique dans les situations cliniques rares mais réelles de diabète instable. Chez le patient dont la vie quotidienne est très fortement perturbée par la labilité glycémique, la restauration d'une insulinosécrétion par la greffe d'îlots peut actuellement permettre un bénéfice clinique sur une durée d'au moins 4 ans. La greffe d'îlots doit être envisagée comme une méthode « d'insulinothérapie biologique », plutôt que comme un moyen de restaurer l'insulino-indépendance, et diffère en cela de la greffe de pancréas. La sélection des candidats à la greffe d'îlots passe par une évaluation diabétologique minutieuse, faisant intervenir l'expérience clinique. Des outils de mesure de la variabilité glycémique et du retentissement de cette variabilité au quotidien, utilisables en pratique courante, font encore défaut. Une concertation multidisciplinaire est un complément indispensable à ce processus de définition des indications de greffe.

La transplantation d'îlots pancréatiques est une nouvelle procédure thérapeutique offerte aux diabétiques de type 1. Inscrite à la nouvelle nomenclature des actes médicaux (CCAM), elle n'a pas encore pu faire l'objet d'essais contrôlés et sa place dans l'arsenal thérapeutique du diabétologue demeure mouvante, du ressort de l'accord professionnel entre experts. Non prise en charge par le système d'assurance santé français, elle relève encore d'un financement par la recherche médicale, ce qui interfère avec la décision du thérapeute confronté à un patient candidat à une greffe d'îlots. Dans la pratique, les éléments décisionnels sont multiples : les bénéfices à attendre de la greffe, les risques inhérents à la procédure, les contraintes liées au protocole de recherche, la pénurie de greffons, viendront s'ajouter à l'évaluation diabétologique qui s'attache à préciser le caractère instable ou non du diabète, sa réversibilité, le pronostic vital et fonctionnel du patient et la place des autres options thérapeutiques.

Les bénéfices à attendre de la greffe d'îlots

Le patient candidat à une greffe d'îlots se présente généralement en consultation dans l'attente d'une thérapeutique définitivement curative de sa maladie. Un temps important de l'entretien est d'exposer les résultats actuels de la greffe, de manière à bien faire comprendre qu'en 2006, cette option demeure palliative et en aucun cas synonyme de guérison. Dans la réalité, cette procédure permet de restaurer une insulinosécrétion de façon durable (4 ans) chez 80% des patients, d'obtenir une insulino-indépendance qui s'effiloche dans le temps et de durée médiane d'environ 12 à 18 mois (Fig.1), d'améliorer les scores d'hypoglycémie et de variabilité glycémique, enfin de maîtriser l'HbA1c bien mieux que ce qui avait obtenu lors de l'essai DCCT. Ainsi, au terme de 5 ans, les patients sevrés d'insuline atteignent une valeur de 6.4% [6.1-6.7], ceux ayant dû reprendre une insulinothérapie minimale sont à 6.7% [5.9-7.5], enfin les patients ayant perdu leur greffon sont remontés à 9.0% [6.7-9.3] (Fig.2) [1]. En d'autres termes, s'il est raisonnable d'espérer, grâce à la greffe, maîtriser l'HbA1c, la stabilité des glycémies et le risque hypoglycémique pendant au moins 4 ans, il convient d'annoncer au patient que la reprise ou la poursuite d'une insulinothérapie a minima (à doses réduites par rapport à la période précédant la greffe) sera probablement nécessaire après quelques mois.

Aucune étude de qualité de vie après greffe d'îlots n'est encore disponible. Une enquête transversale conduite chez 81 patients a permis d'observer une amélioration du score de peur de l'hypoglycémie chez les patients greffés par rapport aux patients en attente de greffe [2]. Dans notre propre expérience, c'est la disparition des hypoglycémies sévères et la stabilisation des glycémies qui sont les bénéfices les plus fréquemment mis en avant dans le discours des patients.

En matière d'effets de la greffe sur les complications du diabète, les données disponibles sont encore rares, basées sur des études rétrospectives de séries limitées et sur des périodes courtes. Elles suggèrent que chez les greffés rénaux, la cotransplantation d'îlots amène un bénéfice sur les complications micro- et macrovasculaires [3].

Les risques de la greffe d'îlots

Un autre temps de la consultation consistera à exposer la technique de la greffe d'îlots et les risques et contraintes inhérents à cette procédure. Actuellement, le patient appelé pour une greffe se présente généralement le lendemain matin dans l'établissement, à jeûn. Il reçoit une immunosuppression d'induction (le plus souvent un anticorps anti-récepteur de l'interleukine-2), une antibiothérapie de couverture, fait sa première prise d'immunosuppresseurs (actuellement sirolimus et tacrolimus). En fin de matinée, le radiologue procédera à un cathétérisme de la veine porte, sous sédation et anesthésie locale, et les îlots seront embolisés

dans le parenchyme hépatique au terme d'une procédure durant 45 à 60 minutes. Une anticoagulation transitoire de 72h est nécessaire à ce stade pour réduire l'importance de l'activation de l'hémostase, phénomène désormais bien établi lors de l'administration d'îlots allogéniques par voie intravasculaire et délétère pour le greffon. A ce stade, les principaux effets secondaires sont liés à la voie d'abord hépatique (hématomes périhépatiques, thromboses portales, blessures biliaires, élévation des enzymes hépatiques). Il existe aussi un risque hypoglycémique dans les premières heures liées à l'action de l'insuline préformée dans le greffon. On s'accorde à attribuer à la greffe d'îlots un profil de morbidité immédiate nettement plus favorable par rapport à la greffe de pancréas, et le taux de complications locales paraît s'améliorer avec l'expérience des équipes et demeure acceptable [4]. La mortalité directement liée à la greffe d'îlots est exceptionnelle. Ultérieurement, la morbidité sera entièrement attribuable à la toxicité de l'immunosuppression. Il est probable que le protocole immunosuppresseur qui a permis l'éclosion de la greffe d'îlots, combinant sirolimus et tacrolimus, vit ses dernières heures, tant il expose à des effets indésirables certes accessibles pour la plupart à une gestion médicale (aphtose, diarrhée, anémie, HTA, dyslipidémie) mais trop fréquents et contrebalançant les effets métaboliques bénéfiques de la greffe sous l'angle de la qualité de vie. De nouveaux protocoles vont probablement apparaître dans les prochains mois. Quant au risque de malignité résultant d'une immunosuppression prolongée, le recul est encore insuffisant pour en apprécier la portée. Il conviendra enfin d'informer le patient que le résultat métabolique est corrélé à la masse d'îlots greffés et que chez la majorité des patients, on a jusqu'à présent recouru à deux injections d'îlots itératives, réalisées dans un délai de quelques jours à quelques mois. Malgré cela, on n'observe pas à ce jour d'immunisation anti-HLA qui aurait été préoccupante chez des patients potentiellement candidats à des greffes ultérieures. Le dernier point concerne le suivi, chaque patient greffé devant se soumettre à une surveillance clinique et biologique rigoureuse (monitoring des taux d'immunosuppresseurs, de la fonction rénale, de la numération formule sanguine, de la tension artérielle, dépistage des effets indésirables de l'immunosuppression).

Cerner le pronostic du patient et porter l'indication de greffe d'îlots

Mais le temps principal de la consultation s'attachera à confirmer l'indication de greffe d'îlots. Pour cela, le fil conducteur sera l'évaluation du bénéfice attendu par rapport aux risques encourus. On s'attachera notamment à apprécier voire quantifier l'espérance de vie, la qualité de vie et ses corrolaires (morbidité, hospitalisation, retentissement socio-professionnel), et le niveau de risque.

La situation qui nous est le plus souvent soumise est celle du diabétique à forte labilité glycémique, et notamment celle du patient présentant des hypoglycémies sévères récurrentes. Notre démarche se déroule en quatre temps, résumés dans le Tableau 1. Lors de l'interrogatoire du patient et de son entourage, on s'attache d'abord à confirmer le diagnostic d'hypoglycémie sévère (définie par la nécessité d'un resucrage par un tiers) ou de diabète instable (reposant sur la notion de vie constamment perturbée par des épisodes d'hypo- ou d'hyperglycémie, quelle qu'en soit la cause). La morbimortalité attribuable à cette situation a été rapportée [5, 6]. On tente de mesurer la tolérance des hypoglycémies et leur retentissement somatique, psychologique, social, familial, professionnel, toutes dimensions à forte variabilité interindividuelle et temporelle. Les patients atteints de diabète instable ont tendance à se stabiliser avec le temps sous l'angle de la fréquence des accidents métaboliques aigus, mais ils se caractérisent néanmoins par un pronostic considérablement plus péjoratif, avec une mortalité plus élevée, une plus grande fréquence de complications microangiopathiques ou

gravidiques, et une qualité de vie plus médiocre [7,8]. Cela tient souvent au fait que l'objectif d'HbA1c est révisé à la hausse afin de réduire la fréquence des comas hypoglycémiques.

On tente actuellement de quantifier l'hypoglycémie et la labilité glycémique, en ayant à l'esprit que jusqu'à présent, aucun des outils proposés dans la littérature n'a répondu au quadruple objectif d'évaluation de la fréquence, de la sévérité, du caractère non ressenti des hypoglycémies, et du retentissement sur la qualité de vie. Même si son utilisation est limitée à quelques jours, le CGMS présente l'intérêt de confirmer de façon graphiquement évidente la labilité glycémique [9]. Depuis quelques mois, nous tentons de confirmer l'intérêt éventuel de deux nouveaux outils proposés par le groupe d'Edmonton : un score composite d'une part (HYPO score), un index quantitatif de variabilité glycémique (Lability Index) d'autre part [10].

La mise au point de nouvelles échelles psychométriques et de qualité de vie, utilisables en pratique clinique, est une nécessité, dépassant d'ailleurs le seul cadre de la greffe. A notre sens, il convient de mettre l'accent sur la labilité glycémique et son retentissement, plutôt que sur le nombre d'accidents métaboliques aigus (comas hypoglycémiques ou céto-acidoses), car ce dernier paramètre, fonction de l'objectif d'HbA1c, est manipulable à souhait.

La phase du diagnostif différentiel visant à écarter les causes traditionnelles d'instabilité glycémique (schéma d'insulinothérapie inadapté au patient, déficit éducatif portant sur l'autoajustement des doses d'insuline et la correction des hypoglycémies, défaut de la technique d'injection avec lipodystrophies, gastroparésie diabétique, maladie surajoutée telles que maladie coeliaque, dysthyroïdie, infection latente, anticorps anti-insuline, défaut des hormones de contre-régulation (glucagon, cortisol), causes psychologiques) est académique et généralement négative.

Le plus délicat est la phase de recherche de la réversibilité de l'instabilité glycémique. Sous surveillance diabétologique rapprochée, assortie d'une éducation thérapeutique, certains patients pourront stabiliser leurs profils glycémiques, l'épreuve du temps conduisant ainsi à récuser certaines indications de greffe en raison de la disparition des épisodes métaboliques aigus. Dans une série française de 41 patients consécutifs non urémiques candidats à la greffe d'îlots, 27% étaient retenus éligibles pour la transplantation [11]. La difficulté éthique réside dans l'appréciation des rares situations où le risque de coma hypoglycémique peut conduire à accélérer la procédure de greffe, sous surveillance hospitalière.

En cas d'échec de cette troisième phase, la décision de traitement d'exception sera prise, après évaluation psychologique, le choix entre les trois différentes options (pompe implantable, greffe d'îlots, greffes de pancréas isolé) devant à notre sens s'appuyer sur des unités de concertation réunissant diabétologues et transplantateurs. C'est la méthode de travail du réseau franco-suisse GRAGIL réunissant des équipes où les trois techniques de traitement radical sont disponibles. Les dossiers des candidats y sont présentés en réunion multidisciplinaire et multicentrique trimestrielle.

Cependant, la discussion de greffe d'îlots ne se limite pas au seul terrain du diabétique à forte labilité glycémique. Il convient de mentionner la situation du diabétique déjà traité par immunosuppresseurs en raison d'une autre greffe d'organe (rein le plus souvent) ou bien candidat à une telle greffe d'organe. Il est dans ce cas légitime de discuter la greffe de tissu endocrine. Chez le diabétique urémique, l'attitude consensuelle est de proposer une double greffe rein-pancréas en première intention [12]. En cas de contre-indication d'ordre général et cardiovasculaire, l'indication de double greffe rein-îlots, soit simultanée soit différée, n'est pas encore clairement établie : les résultats métaboliques observés avec le protocole d'Edmonton semblent en effet favorables, mais la morbidité notamment sur le greffon rénal, liée à la néphrotoxicité de l'immunosuppression, doit inciter à la prudence et à la recherche de protocoles alternatifs. Dans l'état actuel de l'immunosuppression combinant sirolimus et

tacrolimus, une filtration glomérulaire inférieure à 50 ml/min et/ou une protéinurie supérieure à 500 mg/24h doivent contre-indiquer la greffe d'îlots. Le cas particulier du diabète de la mucoviscidose peut conduire à discuter la cotransplantation de tissu pancréatique endocrine lorsque le stade de transplantation pulmonaire est atteint, les rares données de la littérature et le terrain conduisant alors à privilégier la greffe d'îlots dans cette indication [13].

Recherche de facteurs limitants

La sélection des patients nécessite des explorations pré-transplantation non spécifiques : recherche d'infection latente notamment au niveau ORL ou au niveau des pieds (foyers d'ostéite latente après mal perforant), de troubles de l'hémostase ou de cavernome portal pouvant compliquer ou contre-indiquer l'abord de la veine porte par voie transcutanée (dans ce cas un cathétérisme chirurgical par mini-laparotomie peut se discuter), sérologies virales (les antécédents d'hépatite virale ou d'hépatopathie chronique active contre-indiqueront le procédé), présence d'anticorps anti-HLA à un titre élevé, affection chronique nécessitant une corticothérapie au long cours, enfin évaluation psychiatrique rigoureuse. Des investigations propres à la problématique du diabétique sont également nécessaires, visant notamment à dépister et à traiter préalablement à la greffe une rétinopathie ischémique ou une coronaropathie asymptomatique. La présence d'une néphropathie comme mentionné ci-dessus, avec filtration glomérulaire inférieure à 50 ml/min et/ou protéinurie supérieure à 500 mg/24h conduira à réfuter la greffe d'îlots, dans l'état actuel du protocole immunosuppresseur en raison de sa néphrotoxicité. La prise en compte de l'insulinosensibilité est nécessaire en raison de la corrélation entre la masse de tissu endocrine greffé et le résultat fonctionnel ; un patient faiblement insulino-sensible (poids excessif, forts besoins en insuline exogène) aura besoin d'un nombre important d'îlots que la technologie actuelle ne peut pas obtenir de façon reproductible, augurant d'une faible probabilité de greffe et d'un séjour prolongé en liste d'attente. Ainsi les protocoles actuels de greffe d'îlots limitent le procédé aux patients dont le poids n'excède pas 70 kgs (femmes) à 75 kgs (hommes) et dont les besoins en insuline exogène sont inférieurs à 50 U par jour ou 0.7 U/kg/j. Chez les patients combinant diabète de type 1 et syndrome métabolique, la greffe pancréatique ou la pompe implantable devront être discutés.

A ce stade, le patient pourra être inscrit en liste d'attente de greffe d'îlots. Dans notre pratique, une réévaluation clinique et biologique trimestrielle est programmée, le délai d'attente pouvant aller de quelques mois à trois ans.

Conclusion

L'expérience acquise à ce jour paraît suffisamment solide pour faire désormais entrer la greffe d'îlots comme option thérapeutique dans les situations cliniques rares mais réelles de diabète instable. Chez le patient dont la vie quotidienne est très fortement perturbée par la labilité glycémique, la restauration d'une insulinosécrétion par la greffe d'îlots peut actuellement permettre un bénéfice clinique sur une durée d'au moins 4 ans. Les résultats présents amènent cependant à questionner la légitimité d'injections itératives d'îlots et de l'insulino-indépendance comme critère principal de succès, si cette dernière doit s'éteindre après 15 mois. La greffe d'îlots doit plutôt être envisagée comme une méthode « d'insulinothérapie biologique ». Une injection unique d'îlots certes réduirait les chances d'insulino-indépendance, mais suffirait à améliorer le tableau clinique et métabolique, et permettrait de réduire les délais d'attente, sans nécessairement accroître le nombre de candidats. On manque encore d'informations sur la stratégie à envisager après épuisement fonctionnel d'un premier

greffon : greffe itérative ? à quel stade ? combien de réinjections ? quelles conséquences sur le devenir immunologique ?

Références

1. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, et al . Five-Year Follow-Up After Clinical Islet Transplantation. *Diabetes*, 2005, 54 : 2060-9.
2. Johnson JA, Kotovych M, Ryan EA, Shapiro AMJ. Reduced Fear of Hypoglycemia in Successful Islet Transplantation. *Diabetes Care*, 2004, 27: 624-625.
3. Fiorina P, Gremizzi C, Maffi P, et al. Islet transplantation is associated with an improvement of cardiovascular function in type 1 diabetic kidney transplant patients. *Diabetes Care*, 2005, 28: 1358-65.
4. Collaborative Islet Transplant Registry, www.citr.org, July 1, 2004.
5. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*, 2003, 26: 1902-12.
6. Charles MA & Selam JL. Benefits and risks of solitary islet transplantation for type 1 diabetes using steroid-sparing immunosuppression. *Diabetes Care*, 2004, 27: 1249-50
7. Tattersall RB. Brittle diabetes revisited: the Third Arnold Bloom Memorial Lecture. *Diabet Med*, 1997, 14 : 99-110.
8. Kent LA, Gill GV, Williams G. Mortality and outcome of patients with brittle diabetes and recurrent ketoacidosis. *Lancet*, 1994, 344, 778-81.
9. Kessler L, Passemard R, Oberholzer J, et al. Reduction of blood glucose variability in type 1 diabetic patients treated by pancreatic islet transplantation. *Diabetes Care*, 2002, 25 : 2256-2262.
10. Ryan EA, Shandro T, Green K, et al. Assessment of the Severity of Hypoglycemia and Glycemic Lability in Type 1 Diabetic Subjects Undergoing Islet Transplantation. *Diabetes*, 2004, 53: 955-962.
11. Vantighem MC, Hazzan M, Tourvieille S, et al. Selection of diabetic patients for islet transplantation. A single-center experience. *Diabetes Metab*, 2004, 30: 417-23.
12. American Diabetes Association. Pancreas Transplantation in Type 1 Diabetes *Diabetes Care*, 2004, 27 (Suppl. 1) : S105.
13. Cretin N, Buhler L, Fournier B, et al. Results of human islet allotransplantation in cystic fibrosis in diabetic patients. *Transplant Proc* 1998, 30 : 315-316.

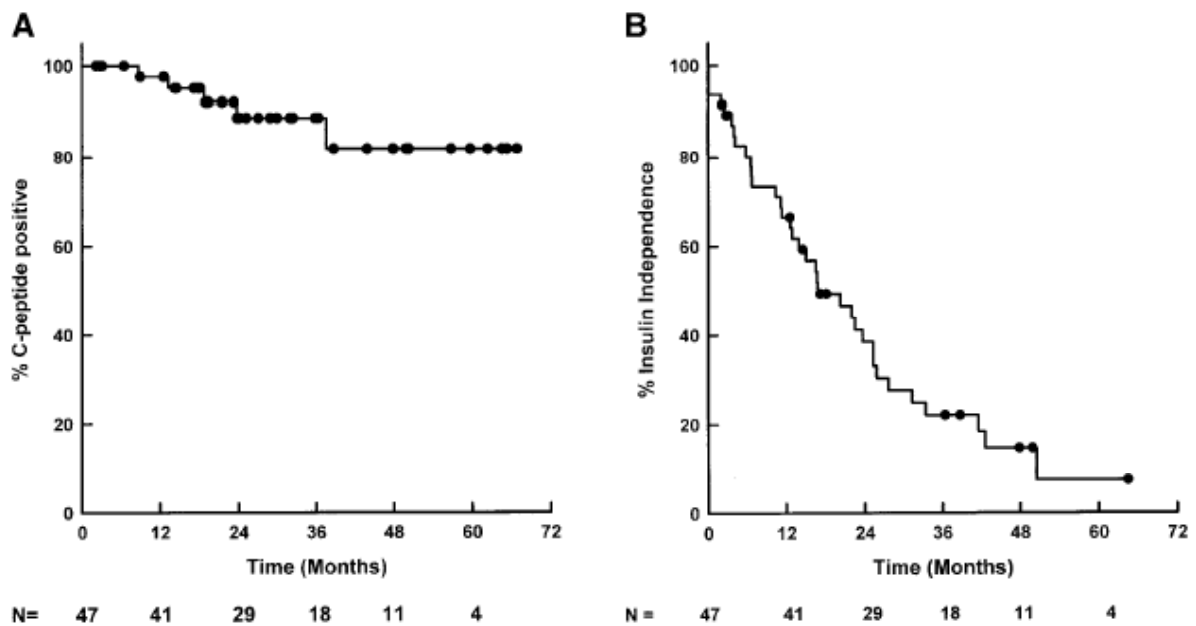


Figure 1. Courbes de survie de l'insulinosécrétion (A) et de l'insulino-indépendance chez les patients ayant complété la procédure de greffe d'îlots. Après 5 ans, la survie du greffon est de 82% et l'insulino-indépendance est de 7.5% (d'après [1]).

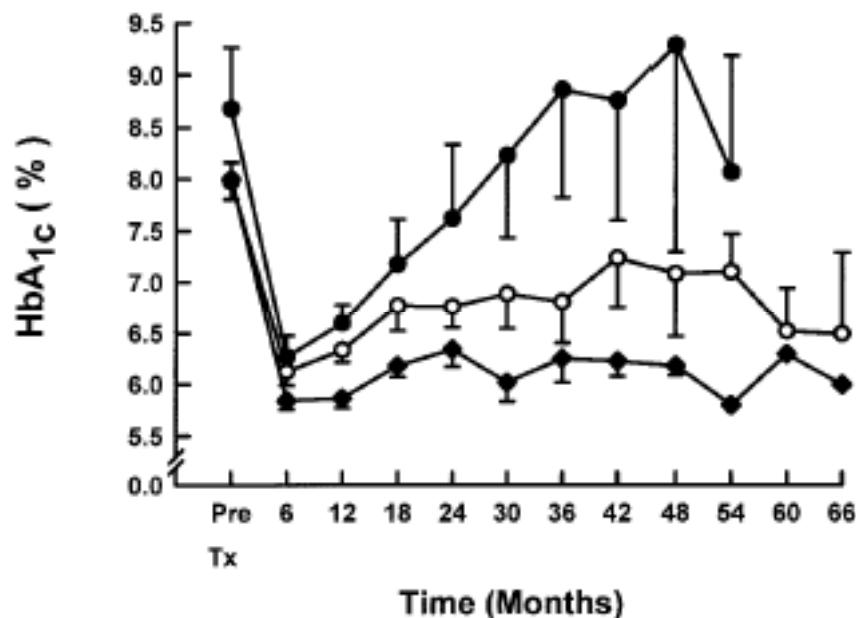


Figure 2. Evolution de l'HbA1c chez les patients insulino-indépendants (losange plein), chez ceux insulinosécréteurs ayant repris l'insulinothérapie (cercles vides) et chez ceux ayant perdu la fonction du greffon (cercles plein) (d'après [1]).

Tableau 1. Algorithme décisionnel face à un patient présentant une instabilité glycémique

Clinimétrie
<p>Affirmer le diabète instable et évaluer sa sévérité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - index de variabilité glycémique : SD, MAGE, MODD, LBG1, LI (calculés sur glycémies capillaires ou CGMS) - score composite : HYPO Score - échelles psychométriques et de qualité de vie : à valider pour l'utilisation individuelle en pratique clinique
Diagnostic différentiel
<p>Ecarter et traiter les causes d'instabilité glycémique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - schéma d'insulinothérapie inadapté au patient - déficit éducatif (autoajustement des doses d'insuline, correction des hypoglycémies) - défaut technique d'injection (lipodystrophies) - gastroparésie diabétique - maladie surajoutée (maladie coeliaque, dysthyroïdie, infection latente) - Ac anti-insuline - défaut des hormones de contre-régulation (glucagon, cortisol) - non-perception des hypoglycémies - causes psychologiques
Préalable thérapeutique
<p>Évaluer la réversibilité de l'instabilité glycémique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - mise en observation en milieu diabétologique (ambulatoire ou hospitalier, selon la sévérité des hypoglycémies) pendant plusieurs semaines - éducation thérapeutique (insulinothérapie fonctionnelle) - évaluation psychologique - staging des complications - réévaluer les objectifs thérapeutiques
Décision thérapeutique
<p>Choisir entre une des options thérapeutiques suivantes (insulinothérapie conventionnelle, infusion intrapéritonéale d'insuline, greffe pancréatique, insulinothérapie biologique par greffe d'îlots) selon les critères suivants, en l'absence d'études contrôlées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - disponibilité de la technique dans le périmètre géographique - facteurs limitants propre à la technique (insulinosensibilité cf greffe d'îlots) - absence de contre-indication d'ordre général (greffe pancréatique) - préférence du patient - avis consultatif (unités de concertation transplantateurs/diabétologues)