

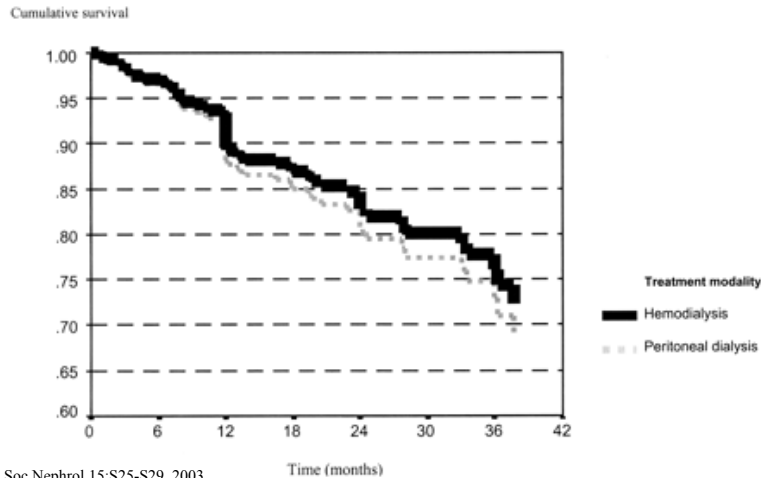
Transplantation chez le diabétique insuffisant rénal

Eric Thervet
Service de Transplantation de Soins Intensifs
Hôpital Necker
Paris France

PLAN

- Faut-il greffer les patients diabétiques ?
- La période pré-transplantation
- Quelle option thérapeutique choisir ?
- Comment améliorer les résultats de la greffe

Survie des patients diabétiques en dialyse



Locatelli et al. J Am Soc Nephrol 15:S25-S29, 2003

Survie des patients diabétiques en IRCT

TABLE 3. OUTCOME AMONG RECIPIENTS OF FIRST CADAVERIC TRANSPLANTS, ACCORDING TO CHARACTERISTICS AT THE TIME OF INITIAL PLACEMENT ON THE WAITING LIST, 1991–1997.*

GROUP	RELATIVE RISK TO MO AFTER TRANSPLANTATION (95% CI)†	P VALUE	TIME AT WHICH RISK OF DEATH EQUALS THAT IN REFERENCE GROUP	TIME AT WHICH LIKELIHOOD OF SURVIVAL EQUALS THAT IN REFERENCE GROUP	PROJECTED YEARS OF LIFE IN REFERENCE GROUP WITHOUT TRANSPLANTATION‡	PROJECTED YEARS OF LIFE WITH TRANSPLANTATION‡
All recipients of first cadaveric transplants	0.32 (0.20–0.35)	<0.001	106	244	10	20
Age			days after transplantation			
0–19 yr	0.33 (0.12–0.87)	0.03	3	5	26	39
20–39 yr	0.24 (0.20–0.29)	<0.001	11	57	14	21
40–59 yr	0.33 (0.29–0.37)	<0.001	95	251	11	22
60–74 yr	0.39 (0.33–0.47)	<0.001	148	369	6	10
Sex						
Male	0.34 (0.30–0.38)	<0.001	110	255	10	19
Female	0.30 (0.26–0.34)	<0.001	94	220	11	23
Race						
Native American	0.50 (0.27–0.96)	0.04	123	304	9	14
Asian	0.43 (0.25–0.75)	0.003	161	673	15	23
Black	0.52 (0.44–0.62)	<0.001	109	305	12	19
White	0.28 (0.25–0.30)	<0.001	100	220	9	19
Cause of end-stage renal disease						
Diabetes	0.27 (0.24–0.30)	<0.001	57	146	8	19
Other	0.30 (0.27–0.33)	<0.001	120	260	11	18
Age and diabetes status						
20–39 yr, no diabetes	0.38 (0.28–0.50)	<0.001	14	220	20	31
20–39 yr, diabetes	0.18 (0.14–0.23)	<0.001	10	35	8	25
40–59 yr, no diabetes	0.38 (0.33–0.43)	<0.001	126	356	12	19
40–59 yr, diabetes	0.27 (0.23–0.32)	<0.001	66	181	8	22
60–74 yr, no diabetes	0.37 (0.30–0.46)	<0.001	159	442	7	12
60–74 yr, diabetes	0.46 (0.34–0.61)	<0.001	89	247	5	8

*All analyses were adjusted for age, sex, race, cause of end-stage renal disease, year of placement on the waiting list, geographic region, and time from first treatment for end-stage renal disease to placement on the waiting list. CI denotes confidence interval.

†The reference group was the 46,164 patients on dialysis who were on the waiting list.

‡The starting point for the calculation was the time of initial placement on the waiting list.

Survie du patient selon la suppléance

Etude rétrospective de 13 467 diabétiques de type I*

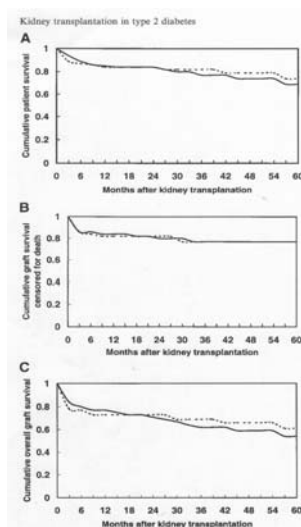
	Liste d'attente	Tr Pancréatique	Tr rein cadavre	Tr rein DV
Survie à 10 ans		67 %	46 %	65 %
Espérance de vie (ans)	8	23.4	12.9	20.9
Risque égal (jours)	REF	100	43	15
Survie égale (jours)	REF	170	72	95
RR à 5 ans	1.00	0.40	0.75	0.45
Cause de décès (%)				
CV*	48.6	33.4	42.5	46.9
AVC*	6.7	7.1	6.1	3.1
Infection*	11.9	21.5	12.5	14.8
Cancer*	0.4	3.3	1.8	3.1

*Ojo et al. Transplantation 2001;71:82.

Lancet 1995;346:1658
Transplantation 1997;64:1288
Lancet 1999;353:1915
Transplantation 1999;67:645

Transplantation rénale Diabète de type 2

- Patients et méthodes:
 - 64 diabétiques vs. 64 non db
 - Suivi de 37 vs. 41 mois
- Résultats :
 - Survie à 1 an : 85 vs 84 %
 - Survie à 5 ans : 69 vs. 74 %
 - Age est le seul critère en analyse multivariée
 - Augmentation du risque d'amputation (8 vs. 0)



Boucek Nephrol Dial Transplant 2002 : 1678.

Evaluation pré-transplantation

- Pas de contre-indication spécifique
- Réalisation précoce du bilan pré-transplantation :
 - DFG entre 30 et 40 ml/min

Evaluation pré-transplantation Spécificités

- Dysautonomie vésicale
- Hypotension orthostatique
- Evaluation cardiovasculaire

Evaluation cardiovasculaire

- Pathologie cardiovasculaire :
 - 50 à 85 % des patients après 45 ans (vs. 35 à 50 %)
- Coronaropathie
 - Tests non invasif
 - Coronarographie :
 - Si test non-invasif positif
 - Age > 45 ans (?)
 - Diabète depuis plus de 25 ans (?)
- Artériopathie périphérique
 - Echodoppler systématique

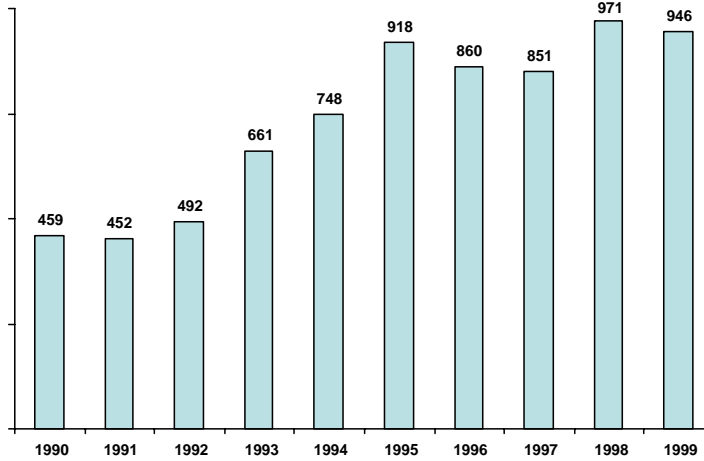
	Nb études	Nb patients	Sens	Spec	Valeur prédic
ECG d'effort	147	24047	68	77	73
Scinti Thallium	59	6038	85	85	85
Echo d'effort	58	5000	84	75	80
Thallium-persantine	11	< 1000	85	91	87
Echo dobu	5	< 1000	88	84	86

Gestion du patient sur la liste d'attente

- Recommandations :
 - Pression artérielle : 130/80
 - HbA1C : < 7 %
 - LDL cholestérol < 100 mg/dl
- Habitus :
 - Arrêt du tabac
 - Exercice physique
 - Poids
- Insuffisance rénale chronique
 - Correction de l'anémie
 - Ostéodystrophie rénale
 - Dialyse adéquate
- Evaluation cardiaque annuelle

Transplantation Rein - Pancréas

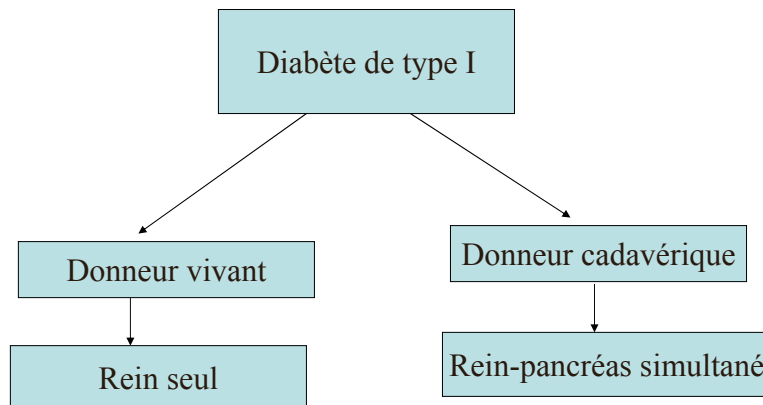
Nombre de greffe



SPK 75 %
PAK 18 %
PTA 7 %

UNOS 2000

Stratégie de décision



Knoll et al. J Am Soc Nephrol 2003;14:500.

Survie patient Rein Pancréas

	3 mois	Un an	3 ans	5 ans
1988-1992	94.9	90.4		
1992-1994	97.5	92.1		
1997-1998	97.0	94.4	88	82.7
1998-2000		95		

Qualité de vie Rein Pancréas

- Méta-analyse :
 - Amélioration chez DID insuffisant rénal
 - Meilleure satisfaction de vie et de santé
 - Meilleure sensation de contrôle et d'indépendance
 - Perception de meilleure santé sociale, physique et mentale
 - Meilleur niveaux d'énergie et de vitalité et plus d'optimisme
 - Amélioration identique après transplantation rénale
- Etude TRP avec ou sans échec du pancréas
 - Résultats :
 - Satisfaction globale : 68 % vs. 48 % p<0.01
 - Sensation de meilleure santé : 89 % vs. 25 % p<0.001
 - Activité : 78 % vs. 56 % p<0.001
 - Amélioration spécifique pour le régime et prise en charge de la santé

Survie greffon rénal Transplantation rein-pancréas

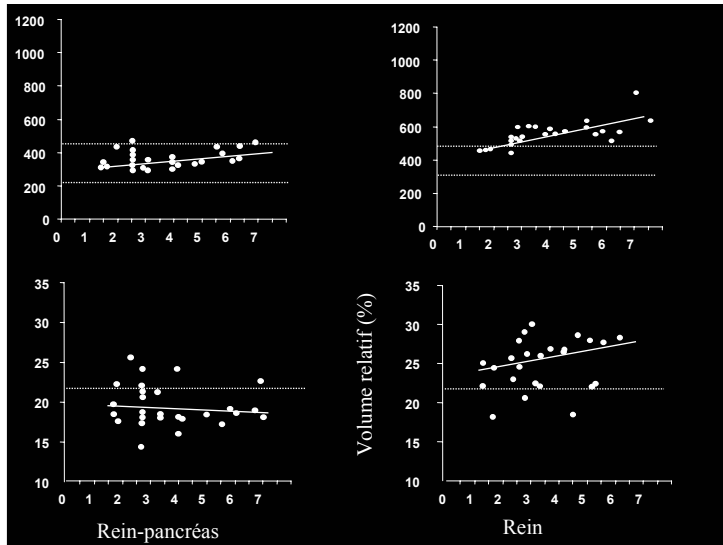
	3 mois	Un an	3 ans	5 ans
1988-1992		84		
1992-1994		88		
1997-1998	94.8	91.8	80.4	70.7
1998 - 2000		92		

Survie greffon rénal Rein Pancréas vs. Rein seul

	TRP (n = 42)	TR (n = 60)	p
Echec (mois) Délai moyen Médiane	10.5±15 2.7	19.5±19 13.7	0.1
Echec immunologique	58 %	48 %	0.04
Echec par décès	17 %	33 %	0.04

Néphropathie diabétique

Epaisseur
MBG



Transplantation 1995;59:51-57

Néphropathie diabétique 8 patients transplantés pancréas isolé

	Epaisseur MBG	Epaisseur MBT	Fraction mésangiale	Vol matrice mésangium	Vol cellule mésangium	Volume glomérulaire
Initial	594±81	911±133	0.33±0.88	0.18±0.05	0.10±0.03	2.14±0.62
5 ans	570 ± 64	928±173	0.39±0.10	0.22±0.07	0.12±0.04	1.73±0.38
10 ans	404 ± 38	690±111	0.27±0.02	0.14±0.02	0.10±0.02	1.50±0.36
Initial vs. 5	0.32	0.69	0.02	0.07	0.009	0.08
Initial vs. 10	< 0.001	0.004	0.05	0.06	1.0	0.006
5 vs. 10	< 0.001	0.005	0.006	0.009	0.1	0.23

NEJM 1998; 339:69.

Survie greffon pancréatique

	3 mois	Un an	3 ans	5 ans
1988-1992	82.4	71.9		
1992-1994	85.2	75.7		
1997-1998	88.1	83.7	73.9	67.4
1998-2000		84		

Survie Long terme

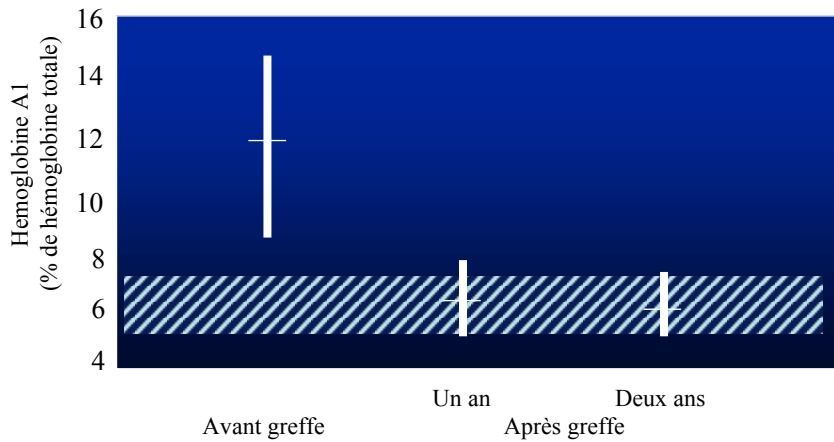
914 transplantations en 1994 - 2002

TABLE 1. Causes of graft loss

	SPK (%)	PAK (%)	PTA (%)	Total (%)
Still functioning	230 (71.6)	267 (68.6)	146 (71.6)	643 (70.3)
Technical failure	48 (15.0)	49 (12.6)	21 (10.3)	118 (12.9)
Chronic rejection	12 (3.7)	45 (11.6)	23 (11.3)	80 (8.8)
Acute rejection	1 (0.3)	7 (1.8)	6 (2.9)	14 (1.5)
Death with function	26 (8.1)	19 (4.9)	6 (2.9)	51 (5.6)
Primary nonfunction	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.5)	4 (0.4)
Other/unknown	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.5)	4 (0.4)
Total	321	389 (0.3)	204	914

PAK, pancreas after kidney transplant; PTA, pancreas transplant alone; SPK, simultaneous pancreas-kidney transplant.

Bénéfice métabolique



Ann Intern Med 1991 : 694

Bénéfice Complications ?

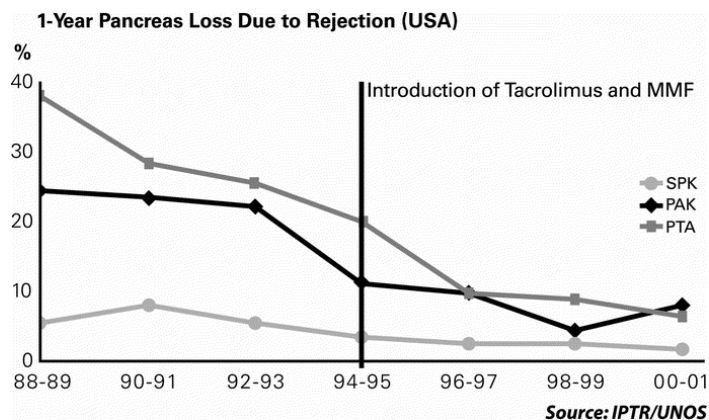
- Morbidité
- Microangiopathie
 - Rétinopathie : stabilisation
 - Neuropathie :
 - Rythme cardiaque
 - Gastroparésie
 - Neuropathie périphérique
- Macroangiopathie

Cardiovasculaire

	Rein-Pancréas	Rein seul	Echec pancréas
Mortalité CV	9/119 (7.5%)	5/25 (20.0%)	1/11 (9.0%)
IDM	2/119 (1.6%)	4/25 (16.0%)	2/11 (18.1%)
OAP	2/119 (1.6%)	5/25 (20.0%)	3/11 (27.2%)
Angor	2/119 (1.6%)	2/25 (8.0%)	1/11 (9.0%)
Fraction d'éjection (%)	76.6 ± 1.1 (n = 23)	65.6 ± 1.4 (n = 13)	

La Rocca Kidney int 2001;60:1964.

Place du Tacrolimus / MMF



Burke et al. Transplantation 2004;9:S62-67.

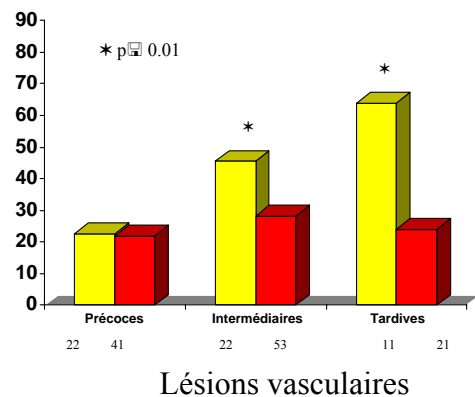
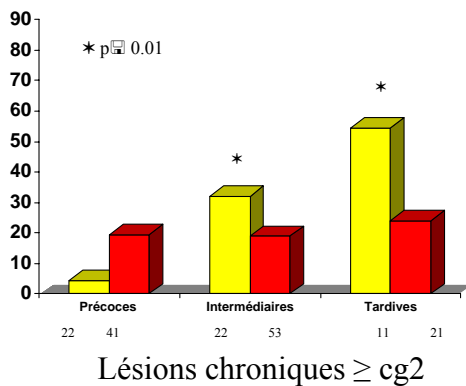
Place du Tacrolimus

- Etude randomisée portant sur 105 patients dans 11 centres de transplantation ATG + MMF + stéroïdes associé au tacrolimus (103) vs. Néoral (102).

	Tacrolimus (n = 103)	Cyclosporine (n = 102)	P
Dose de MMF	1364 mg	1670 mg	
Incidence de rejet Grade 2 / 3 (nb)	42.4 % 1	54.2 % 12	0.0015
Survie des patients	98 %	96.8 %	
Survie rénale	95 %	91.9 %	
Survie pancréatique Thrombose (nb)	91.2 % 2	73.9 % 10	0.0005
Créatinine	123.8	132.6	
Glycémie à jeun	4.99	5.66	
HbA1c	5.5	5.8	

Coosemans et al. Soc Fr Trans 2002; Abstract 43:48.

Immunosuppression Néphrotoxicité

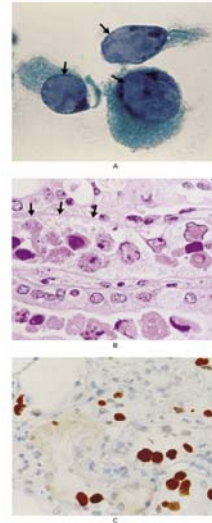


■ Rein pancréas
■ Rein seul

Immunosuppression

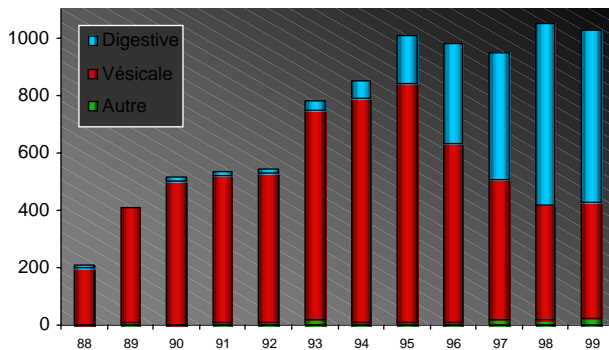
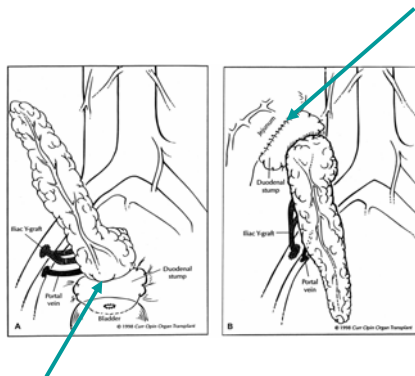
Les infections

- Infection à ADN (BK ou JC)
- Incidence de 5 %
- Risque de perte du greffon de 45 à 60 %
- Rôle des nouveaux immunosuppresseurs



Transplantation 1999;67:918.
N Engl J Med. 2000;342:1309.

Dérivation chirurgicale



Dérivation urinaire / digestive

EVALUATION A UN AN

	Urinaire	Digestive	p
Temps d'hospitalisation	83.5±40.3	33.9±8.9	0.0007
Evénements urologiques	80 %	9.1 %	0.0001
Infection urinaire	100 %	72.7 %	0.01
Dose de bicar (p.o .)	10.88±5.3	0.14±0.4	<0.0001
Episodes de déshydratation	50 %	27.3 %	0.22
Evénements digestifs	65 %	54.5 %	0.923
Reprise chirurgicale	40 %	27.3 %	0.48

Critères de sélection

Receveurs transplantation pancréatique

- Diabète insulino-requérant :
 - Diabète de type I démontré
 - Diabète de type II avec absence de peptide-C ou insuffisance notable
- Capacité à « supporter » l'intervention et l'immunosuppression :
 - Evaluation cardiaque
 - Coronarographie
 - Age > 45ans
 - Diabète > 25 ans de diabète
 - Antécédents de vasculopathie périphérique ou AVC
 - Evaluation psycho-sociale
- Complications du diabète (au moins 2)
 - Rétinopathie proliférative
 - Neuropathie
 - Micro ou macroangiopathie
 - Diabète instable

Les receveurs

Contre-indications

- Absolue :
 - Cardiaque :
 - Coronaropathie non traitable
 - IDM récent
 - Fraction d'éjection diminuée
 - Non compliance
 - Autres CI de la transplantation
- Relatives
 - Age > 65 ans
 - Hémorragie rétinienne récente
 - Vasculopathie symptomatique
 - Environnement socio-émotionnel
 - Obésité IBW > 150 % ou BMI > 30 kg/m²
 - Tabagisme
 - Calcifications aorto-iliaques sévères
- Facteurs de risque
 - IDM
 - I cardiaque
 - Amputation
 - AVC
 - Syndrome thrombotique

Hariharan J Am Soc Nephrol 2002;1109.

Transplantation rénopancréatique

et diabète de type II

TABLE 2. Kidney-pancreas recipients: 1-, 3-, and 5-year actual patient, pancreas, and kidney survival by C-peptide level and race

Survival	African-American C-peptide level		Non-African-American C-peptide level	
	≥0.8 (n=30)	>0.8 (n=19)	≤0.8 (n=59)	>0.8 (n=11)
At 1 yr				
Kidney	100%	89%	95%	82%
Pancreas	97%	95%	92%	82%
Patient	100%	100%	95%	82%
At 3 yr				
Kidney	93%	89%	88%	82%
Pancreas	90%	95%	86%	82%
Patient	100%	100%	93%	82%
At 5 yr				
Kidney	90%	89%	85%	82%
Pancreas	87%	95%	83%	82%
Patient	97%	95%	88%	82%

Light et al. Transplantation 2001 :152.

Greffes d'îlots

- Nombre de greffe d'îlots :
 - 7 patients initiaux
 - Confirmés chez plus d'une vingtaine dans plusieurs centres
- Survie des îlots :
 - 80 % insuline-free à un an
- Raison du succès :
 - Indications : diabète instable
 - Immunosuppression par daclizumab, tacrolimus, sirolimus
 - Nécessité de plusieurs injections d'îlots (> 9000 équivalent-îlots/kg)
- Complications :
 - Thomboses portales
 - Saignement
 - Hématome sous capsulaire hépatique

Shapiro et al. NEJM 2000;343 :230.
Lakey et al. Diabetes 2002;51:2148.

Où peut-on gagner ? Morbi-mortalité cardiovasculaire

- Immunosuppression :
 - Arrêt des stéroïdes ?
- Contrôle glycémique :
 - Amélioration du contrôle glycémique pour rein isolé
 - Rôle de la dérivation portale ?
- HTA et fonction rénale :
 - Contrôle de la TA : 130/80 mmHg
 - Contrôle de la protéinurie pour rein isolé
- Contrôle des facteurs de risque
 - Tabac, hyperlipidémie, Aspirine...

Perspectives

- **Problèmes pré-transplantation :**
 - Rôle du contrôle glycémique strict pré-IRC pour dialyse et transplantation
 - Pénurie des pancréas / répartition pancréas entier et îlots
 - Liste unique pancréas / îlots
 - Rôle de la greffe d'îlots dans la prévention de la néphropathie diabétique
 - Inscription précoce des patients diabétiques
- **Amélioration des résultats**
 - Registres différenciant diabète de type I et de type II
 - Rôle des facteurs de risque CV non-traditionnels dans cette population
 - Evaluation cardiovasculaire après transplantation
 - Cible de pression artérielle
 - Bénéfices des IEC ou des ARA2 dans cette population